

KOHLEATLAR VE TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİ  
COCHLEATES AND COCHLEATS' EFFECTIVNESS IN TREATMENT

Çiğdem YÜCEL<sup>1</sup>, Zelihagül DEĞİM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Kayseri

<sup>2</sup>Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**ÖZ**

Kohleatlar, silindirik yapıya yeni ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Çok çeşitli ilaçların kohleatlara enkapsüle edilebildiği ve bu kohleatların düşük olan biyoyararlanımı iyileştirdiği, biyofarmasötik moleküllerin stabilizasyonunu sağladığı ve oral kullanım için uygun sistemler olabileceği yapılan birçok çalışma ile bildirilmiştir. Bu derleme, tedavide etkinliği artırmak amacıyla hizmet eden yeni ilaç taşıyıcı sistem olan kohleatların yapısı, hazırlanmaları, avantajları ve terapötik potansiyelleri üzerinde durmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kohleat, yeni ilaç taşıyıcı sistem, terapötik etkinlik

**GİRİŞ**

Kohleatlar, lipit bazlı, silindirik, veziküler olmayan, dayanıklı sert katı çifte tabakaya sahip, içinde sulu kısmı çok az içeren ya da içermeyen puro benzeri, spiral rulo şeklinde yapıdadır (1,2) Negatif yüklü bir fosfolipit ile bir katyon yapısının (örneğin; kalsiyum ve çinko gibi) birlikte çöktürülmesiyle elde edilen sistemlerdir (3,4).

Kohleatlar, Dr. D. Papahadjopoulos ve arkadaşları tarafından 1975 yılında keşfedilerek peptit ve antijenlerin transportu için kullanılmıştır (5-8). Kohleatların yapısındaki lipit çift tabakaları arasında köprüleyici ajanların varlığı ile çeşitli terapötik ajanların taşınması ve enkapsüle edilebilmesi mümkün olmaktadır (6).

Kohleatlar, anyonik fosfolipitten hareketle hazırlanan bir diğer lipit yapıya ilaç taşıyıcı sistem olan lipozomların süspansiyonuna katyonların ilavesiyle elde edilirler. Fosfolipitin negatif yükü ile katyon iyonlarının iki pozitif yükünün etkileşimi sonucu üst üste yığılmış tabakalar, spiral rulo yapısı kazanırlar (2) (Şekil 1 ve 2).

Hazırlanmalarında kullanılan anyonik fosfolipitler; fosfatidilserin, dioleil fosfatidilserin, fosfatidik asit, fosfatidilinositol, fosfatidilgliserol veya bu lipitlerin karışımıdır (9). Kohleatların hazırlanmasında en çok fosfatidilserin kullanılır. Tüm biyolojik membranların doğal bir bileşeni olması sebebiyle fosfatidilserin ile hazırlanan kohleatlar da biyolojik olarak parçalanırlar ve güvenli sistemler olarak kabul edilirler.

Makale Geliş Tarihi : 25.06.2018  
Makale Kabul Tarihi: 12.03.2019

**ABSTRACT**

Cochleates are new drug delivery systems in a cylindrical structure. Several studies have reported that a wide variety of drugs can be encapsulated in cochleates and these systems may be suitable for improving low bioavailability, providing stabilization of biopharmaceutical molecules and oral usage. This review focuses on that structure, preparations, advantages and therapeutic potentials of cochleates which are new drug delivery systems that serves to increase the effectiveness of the treatment.

**Keywords:** Cochleat, new drug delivery system, therapeutic efficiency

**Hazırlama Yöntemleri**

Kohleatların hazırlanmasında üç temel yöntem kullanılmaktadır.

**i)Yakalama (Tripping) /Film hidrasyon metodu**

Yakalama (tripping)/film hidrasyon yöntemi, en çok kullanılan yöntemdir. Kalsiyum klorür çözeltisinin anyonik yapıdaki lipozom süspansiyonuna damla damla ilave edilmesiyle kohleatlar elde edilir. Yöntemin kolay ve pratik olması ve nano boyutta kohleatlar elde edilebilmesi bu yöntemin tercih edilmesindeki en büyük sebeplerdir.

**ii)Hidrojel metodu**

Bu yöntemde, lipozomlar film metodu ile hazırlandıktan sonra dekstran gibi bir polimerle karıştırılır ve bu karışım çözünmeyen bir polimer (örneğin; Polietilen glikol (PEG)) çözeltisi içerisine enjekte edilir. Oluşan bu su-su emülsiyonuna katyon eklenerek kohleatlar elde edilir. Nano boyuttaki kohleatlar bu metodla hazırlanırken mikro boyutlardaki kohleatlar, daha çok yakalama metodu ile elde edilirler.

**iii)Diyaliz metodu**

Lipit ve deterjan karışımının direkt olarak diyalizi ya da aşamalı şekilde katyon yapı içeren çözeltiye karşı çift diyaliz yapılması sonucu kohleatlar elde edilir (6,7,9).

**Corresponding Author:** Dr.Öğr. Üyesi Çiğdem Yücel, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 38039, Kayseri, Türkiye  
cigdemyucl85@gmail.com  
0352 207 66 66/28003-28176

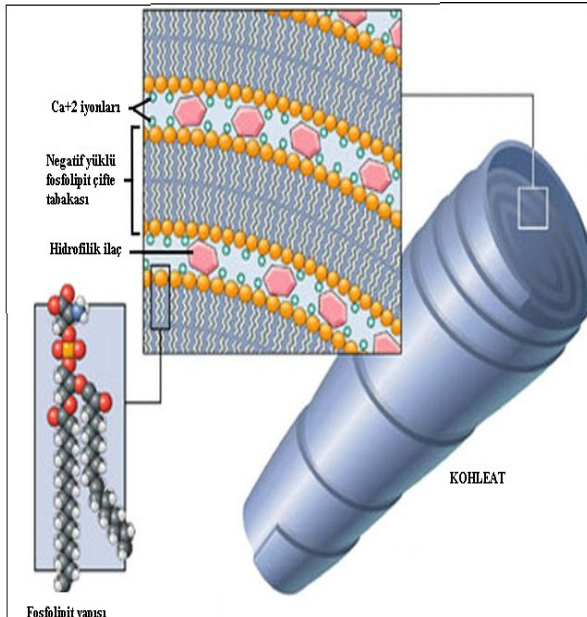
### Avantajları

Yeni ilaç taşıyıcı sistem olan kohleatlar birçok avantaja sahiptir. Bunlardan bazıları;

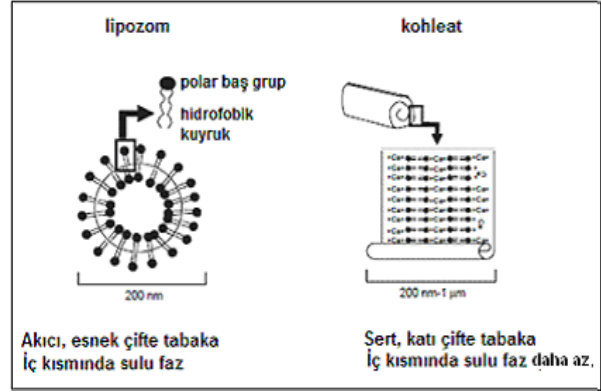
- Kohleatlar küçük ve yüksek molekül ağırlıklı hidrofobik, amfilik, negatif veya pozitif yüklü çeşitli ilaçlara uygulanabilir.
- Yapılarında bulunan lipidlerin daha az okside olması nedeniyle dayanıklı yapılardır.
- Dondurularak kurutulabilirler. Uzun süre oda sıcaklığında saklanabilirler.
- Nano ve mikrometre boyutlarında elde edilirler, toksik değildirler.
- Daha düşük doz kullanımı ile oluşabilecek yan etkileri azaltırlar ve etkinliği artırırlar.
- Kolay ve güvenli bir şekilde üretilebilirler.
- Lipit yapılı taşıyıcı sistem olan lipozomlara göre daha sert ve daha uzun süre dayanıklı kalabilen yapıları sayesinde taşıdıkları molekülleri enzimatik degradasyona karşı koruyarak hedef bölgeye ulaşırlar. Bu nedenle peptit, protein, nükleik asit, DNA ve diğer biyofarmasötik moleküllerin yapısını koruyarak taşınmasında kohleatlar yeni bir yoldur.
- Taşıdıkları biyofarmasötik molekülleri hücre içine silindirik yapıları sayesinde uç kenarlarından hücre membranı ile füzyon yaparak birleşir ve kohleata yüklenmiş olan ilaç, hücre içine salınır (2,6,8) (Şekil 3).

### Tedavideki Kullanım Alanları

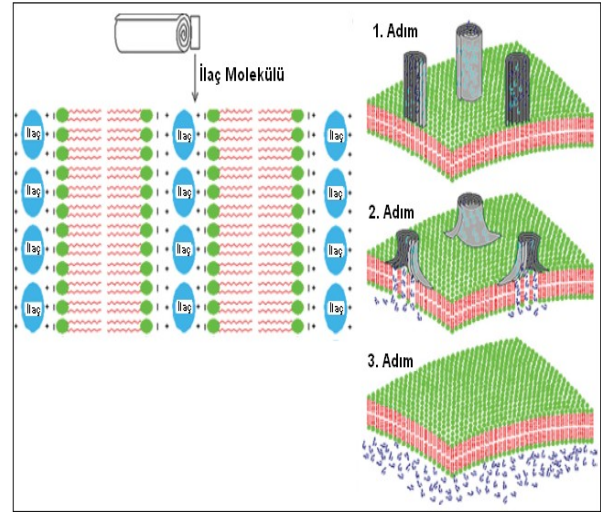
- Kohleatlar ilk olarak 1975 yılında Papahadjoupoulos ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş ve daha sonra 80 ve 90'lı yıllarda aşı uygulamaları için antijen ve peptitlerin taşınmasında uygun taşıyıcı sistemler olacağı düşünülmüştür. (5-7). Yapılan çalışmalarda peptit, protein veya DNA kohleatlarının verilisinde oral, nazal veya parenteral gibi çeşitli uygulama yolları denenmiştir (10).



Şekil 1: Kohleatların yapısı [13]



Şekil 2: Lipozom ve Kohleatların yapısı [5]



Şekil 3: Kohleatın hücre membranı ile ilişkisi [2,6]

- Yapılan hayvan deneylerinde, nano boyutta hazırlanan kohleatların sindirim sistemi epitelinden geçebildikleri ve hedef bölgeye taşıdıkları ilaç moleküllerini ulaştırdıkları belirtilmiştir. Bu nedenle de kohleatlar, birçok etkin maddenin oral biyoyararlanımını artırmak için tercih edilen sistemler olmuşlardır (6).
- Fungal etkili Amfoterisin B (AMB) etkin maddesinin sudaki düşük çözünürlüğü ve gösterdiği düşük biyoyararlanım nedeniyle kohleat formülasyonu hazırlanmış ve oral kullanım sonucunda farelerde, fungal enfeksiyona karşı etkili olduğu belirtilmiştir. Hazırlanan kohleatların, dayanıklı, toksik olmayan ve yüksek etkinlik göstermesi sonucu kohleatların oral kullanımda tercih edilebileceği kanısına ulaşılmıştır (5).
- Hemofilik farelere uygulanmak üzere Rekombinant Faktör VIII ile hazırlanan kohleat formülasyonu, yapılan *in vitro* çalışmalar ile yavaş ve uzatılmış bir salım göstermiş, hemofilik farelerde *in vivo* yapılan çalışmalarda, fareleri aşırı kanamaya karşı koruyarak etkili olmuştur (11).
- Kohleatların, aspirin, ibuprofen, naproksen, COX2 inhibitörleri gibi antienflamatuar ajanlar için uygun taşıyıcı sistemler olduğu belirtilmiştir. Aspirin ile hazırlanan kohleat formülasyonunun

gastrik irritasyonu azalttığı, antienflamatuvar etkiyi serbest aspirin kullanımında elde edilen etkiye göre artırdığı yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir (7).

- Koleraya neden olan *Vibrio Cholerae*'ya karşı mukozal ve sistemik immün cevabı artırmak için hazırlanan kohleatlar ile 2-3 doz şeklinde intranasal uygulanarak *Cholerae* antijenine karşı etkin immün cevap alındığı bildirilmiştir (12).
- Yapısı gereği ışık, oksijen ve oksitleyici ajanlara karşı hassas olan vitamin A ile hazırlanan kohleat formülasyonunun, vitamin A yapısını ışık ve oksijen varlığında gözlenen degradasyondan koruyarak stabilitesini koruduğu belirtilmiştir (13).
- Uzun süreli diyabet tedavisinde insüline alternatif olarak embriyonik kök hücre ile hazırlanan nanokohleatlar *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirilmiş ve kayda değer anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (14).
- Yakalama metodu kullanılarak tüberküloz tedavisinde kullanılan rifampisin içeren kohleatlar geliştirilmiş, karakterize edilmiş, intestinal mukoza kullanılarak ilaç permeabilitesi incelenmiş ve nanokohleatlarla anlamlı şekilde artan ilaç permeabilitesi gözlenmiştir (15).
- Fibrosarkomaya karşı geliştirilen imatinib ve deksketoprofen içeren nanokohleatların etkinliği değerlendirilmiş ve her ne kadar etki madde salım oranları düşük olsa da nanokohleatlar, *in vivo* çalışmalarda lipozomlara nazaran, tümörlere karşı daha etkili bulunmuştur (16).
- Kontrollü ilaç salımı, hedefleme, biyoyararlanımı geliştirme ve toksisiteyi azaltma amacıyla doksorubisin içeren yeni biyofonksiyonel kitosan dekoreli nanokohleatlar geliştirilmiştir. Hedefleme ajanı, folik asit formülasyonda kullanılarak doksorubisin yüklü nanokohleatlar-folik asit-kitozan konjugatının kanser hücresi üzerinde *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar yapılarak etkinliği incelenmiştir. Elde edilen anlamlı etkinlik ile, nanokohleat temelli oluşturulan bu kompleks yapının kanser tedavisi de dahil olmak üzere nanofarmasötik ürün geliştirme üzerinde önemli bir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (17).
- Diyabetik etkisi ile öne çıkan resveratrol ile geliştirilmiş nanokohleatların, glukoz ve streptozosin ile inkübe edilerek diyabetik hale getirilen pankreatik beta hücre grupları üzerinde etkinliği değerlendirilmiştir. Resveratrol çözeltisine nazaran artan glukoz seviyesinde anlamlı azalma ve amaca uygun geliştirilen nanokohleatların uzun süreli olarak antidiyabetik etkinliği gözlenmiştir (18).
- Enflamasyon, ateş, üst solunum yolu enfeksiyonu ve ishal tedavisinde Çin tıbbında kullanılan *Andrographis paniculata* (Burm. f.) bitkisinin aktif bileşeni andrografolidin çözünme ve oral biyoyararlanımını artırma amaçlı nanokohleatlar yakalama metodu ile hazırlanmış, karakterize edilmiş ve *in vitro* PAMPA (paralel yapay membran geçirgenliği) testi kullanılarak gastrointestinal absorpsiyon tayin edilmiştir (19).

## SONUÇ

Sonuç olarak, yeni ilaç taşıyıcı sistem olan kohleatlar, geniş yelpazede biyolojik olarak önemli birçok molekülün taşınmasında ve etkinliğinin artırılmasında güvenle uygulanabilir sistemlerdir. Hazırlanan kohleatlar ile biyofarmasötiklerin formülasyon kalitesini, etkinliğini, stabilitesini ve biyoyararlanımı artırmak mümkün hale getirilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Zarif L, Graybill JR, Perlin D, et al. Cochleates: new lipid-based drug delivery system. *J Liposome Res* 2000; 10:523-538.
2. Syed UM, Woo AF, Plakogiannis F, et al. Cochleates bridged by drug molecules. *Int J Pharm* 2008; 363:118-125.
3. Mestecky J, Moldoveanu Z, Michalek SM, et al. Current options for vaccine delivery systems by mucosal routes. *J Control Rel* 1997; 48:243-257
4. Hillery AM. Microparticulate delivery systems: potential drug/vaccine carriers via mucosal routes. *Pharm Sci Technol To* 1998; 1:69-75.
5. Santangelo R, Paderu P, Delmas G, et al. Efficacy of oral cochleate-Amphotericin B in a Mouse Model of Systemic Candidiasis. *Antimicrob Agents Ch* 2000; 2356-2360.
6. Ramasamy T, Khandasamy U, Hınabındhu R, et al. Nanocochleate - A New Drug Delivery System FABAD. *J Pharm Sci* 2009; 34:91-101.
7. Sankar RV, Reddy YD. Nanocochleate-A new approach in lipid drug delivery. *Int J Pharm Pharm Sci* 2010; 2:220-223.
8. D'évay A. Preparation and examination of cochleates using central composite design. *Eur J Pharm Sci* 2005; 25:1-226.
9. Gould-Fogerite S, Kheiri MT, Zhang F, et al. Targeting immune response induction with cochleate and liposome-based vaccines. *Adv Drug Deliver Rev* 1998; 32:273-287.
10. Schöll I, Boltz-Nitulescu G, Jensen-Jarolim E. Review of novel particulate antigen delivery systems with special focus on treatment of type I allergy. *J Control Release* 2005; 104:1-27.
11. Miclea RD, Varma PR, Peng A, et al. Development and characterization of lipidic cochleate containing recombinant factor VIII. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1768:2890-2898.
12. Acevedo R, Callicó A, del Campo J, et al. Intranasal administration of proteoliposome-derived cochleates from *Vibrio cholerae* O1 induce mucosal and systemic immune responses in mice. *Methods* 2009; 49:309-315.
13. Loveday SM, Singh H. Recent advances in Technologies for vitamin A protection in foods. *Trend Food Sci Tech* 2008; 19:657-668.
14. Yücel Ç. Embriyonik Kök Hücre ve İnsülin Taşıyan Lipozom, Nanopartikül ve Kohleat Formülasyonlarının Geliştirilerek Etkinliğinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2005.
15. Yadav A, Chaudhary S. Formulation development and characterization of nanocochleates for the improvement of permeability of drug. *J Adv Pharm*

- Edu & Res 2016; 6(3):14-21.
16. oban , Değim Z, Yılmaz Ő, et. al. Efficacy of targeted liposomes and nanocochleates containing imatinib plus dexketoprofen against fibrosarcoma. Drug Dev Res 2019; 1-10.
  17. C. Bothiraja C, Rajput N, Poudel I, et. al. Development of novel biofunctionalized chitosan decorated nanocochleates as a cancer targeted drug delivery platform. Artif Cell Nanomed B 2018; 46:447-461.
  18. Yücel , Őeker Karatoprak G, Atmar A. Novel Resveratrol-Loaded Nanocochleates and Effectiveness in the Treatment of Diabetes. FABAD J Pharm Sci 2018; 43(2):35-44.
  19. Leto I, Asprea M, Bergonzi MC. et. al. Nanocochleates: innovative nanocarriers to enhance oral bioavailability of andrographolide. Planta Med 2015; 81.

