MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 469/5

KONTROLLU İLAÇ SERBESTLEŞTİREN SİSTEMLER

AYLA GÜRSOY
BETÜL DORTUNÇ
ERHAN PİŞKİN
NICHOLAS A. PEPPAS

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

KONTROLLU İLAÇ SERBESTLEŞTİREN SİSTEMLER

Prof. Dr. Ayla Gürsoy
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji
Anabilim Dalı
80200 Nişantaşı/İSTANBUL

Prof. Dr. Erhan Pişkin
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Kimya Mühendisliği
Bölümü
Beytepe
ANKARA

Doç. Dr. Betül Dortunç
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji
Anabilim Dalı
80200 Nişantaşı/İSTANBUL

Prof. Dr. Nicholas A.Peppas
PURDUE UNIVERSITY
School of Chemical
Engineering
West Lafayette
IN 47907

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Bu kitap; *CIBA - GEIGY İlaç ve Kimya Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.'nin katkılarıyla; Pay Bilgisayar A.Ş. tarafından dizgi ve sayfa düzeni Apple Masaüstü yayıncılık sistemi ile baskıya hazırlanmış Tekno Grafik & Ada ofset Matbaasında İstanbul'da basılmıştır.*

Her hakkı mahfuzdur. Yazarların onayı olmaksızın kısmen veya tamamen kopyalanamaz, yayınlanamaz.

İSTANBUL

1989

İSBN - 975 - 400 - 005 - 0

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İÇİNDEKİLER

TEMEL BİLGİLER

1. GİRİŞ 1

2. POLİMER BİLİMİNİN TEMELLERİ 7
TANIMLAR VE POLİMERLERİN SINIFLANDIRILMASI 7
YAPISAL ÖZELLİKLER 11
Bağlar 11
Konfigürasyon ve Konformasyon 12
Moleküller Arası Düzen 13
Polimerlerde Isıl Geçişler 15
DİĞER ÖZELLİKLER 16
Mekanik Özellikler 16
Gerilim-Gerinim Eğrileri 16
Sürünme 17
Yorulma 17
Çarpma Direnci 18
Elektriksel Özellikler 18
Isıl Özellikler 18
Optik Özellikler 19
Kimyasal Özellikler 19
POLİMERLERİN MOLEKÜL AĞIRLIĞI VE DAĞILIMI 20
POLİMER ÇÖZELTİLERİ 21
Polimerlerin Çözülmesi 21
Polimer-Çözücü Etkileşimleri 22
POLİMERLERİN SENTEZİ 23
Zincir Polimerizasyonu 23
Kondenzasyon Polimerizasyonu 24
POLİMERİZASYON İŞLEMLERİ 25
Yığın Polimerizasyonu 26
Çözelti Polimerizasyonu 26
Süspansiyon Polimerizasyonu 27
Emülsiyon Polimerizasyonu 28

3. KONTROLLU İLAÇ SERBESTLEŞTİREN SİSTEMLERDE KULLANILAN POLİMERLER 30
ARANILAN ÖZELLİKLER 31

Biyolojik Uyum ve Toksisite Testi 32
Fiziksel Özelliklerin Testi 33
İlaç Difüzyon Mekanizmasının Tayini 35
KULLANILAN POLİMERLERDEN ÖRNEKLER 36
Vücutta Aşınmayan Polimerler 36
Hidrofil Polimerler (Hidrojeller) 36
Hidrofob Polimerler 39
Silikonlar 40
Etilen-Vinil Asetat Kopolimerleri 40
Vücutta Aşınan Polimerler 41
Poliamidler 41
Poliesterler 43
Polilaktik asit, Poliglikolik asit ve Kopolimerleri 43
Polikaprolaktonlar ve Kopolimerleri 45
Poliortoesterler 46
Polialkil 2-siyano akrilatlar 49
Polianhidritler 50

4. DİFÜZYONUN TEMELLERİ 55
MAKROGÖZENEKLİ VE MİKROGÖZENEKLİ POLİMERLERDEN DİFÜZYON VE GEÇİRGENLİK 57
İlaç Difüzyon Katsayısının Tayini 57
D_E'nin Tayin Edilmesi İçin Diğer Yöntemler 69
GÖZENEKSİZ MEMBRANLARDA DİFÜZYON 60
Temel Denklemler 60
Polimerik Yapının D_m Üzerine Etkisi 61
Çapraz Bağlanma Derecesi 62
Kristallik Derecesi 65
Deneysel Yöntemlerle D_m'nin Saptanması 66
Teorik Yöntemlerle D_m'nin Saptanması 67
FICK KANUNUNA UYAN VE UYMAYAN DİFÜZYON 67
POLİMERDEN DİFÜZYONUN MATEMATİĞİ 69

SERBESTLEŞTİRME MEKANİZMALARINA GÖRE SİSTEMLER

5. KONTROLLU SERBESTLEŞTİREN SİSTEMLERİN SINIFLANDIRILMASI 75
DİFÜZYON KONTROLLU SİSTEMLER 77

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Membran Sistemler 77
Matriks Sistemler 79
KİMYASAL KONTROLLU SİSTEMLER 81
Vücutta Aşınan Sistemler 81
Zincire Takılı Sistemler 83
ÇÖZÜCÜNÜN HAREKETE GEÇİRDİĞİ SİSTEMLER 85
Şişme Kontrollu Sistemler 85
Ozmotik Kontrollu Sistemler 86
DİĞER SİSTEMLER 86
Manyetik Kontrollu Sistemler 86
Ultrasonik Sistemler 88
Ortama Duyarlı Sistemler 88

6. DİFÜZYON KONTROLLU SİSTEMLER 89
MATRİKS KONTROLLU SİSTEMLER 89
Çözünmüş İlaç İçeren Sistemler 89
Dağıtılmış İlaç İçeren Sistemler 91
Gözenekli Matriks Sistemler 92
MEMBRAN KONTROLLU SİSTEMLER 93
Membran Sistemlerin Matematiği 94
Membran Sistemlerin Yapısı 96
Gözeneksiz Membranlar 96
Mikrogözenekli Membranlar 98

7. KİMYASAL KONTROLLU SİSTEMLER 100
VÜCUTTA AŞINAN SİSTEMLER 100
ZİNCİRE TAKILI SİSTEMLER 105

8. ÇÖZÜCÜNÜN HAREKETE GEÇİRDİĞİ SİSTEMLER 108
ŞİŞME KONTROLLU SİSTEMLER 108
OZMOTİK KONTROLLU SİSTEMLER 113

UYGULAMA YOLLARINA GÖRE SİSTEMLER

9. MİKROKAPSÜLLER VE MİKROKÜRELER 120
MİKROKAPSÜLLER 121
Mikrokapsül Özellikleri 124
Mikrokapsülleme Yöntemleri 128
Faz Ayırımı ve Koaservasyon 128
Basit Koaservasyon 130
Kompleks Koaservasyon 132
Arayüzey Polimerizasyonu 133

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Püskürtmeyle Kurutma 136
Dehidratasyon 137
İn Situ Polimerizasyon 137
Buhar Yoğuşması 138
Mekanik (Fiziksel) Yöntemler 139
MİKROKÜRELER 142
Mikrokürelerin Özellikleri ve Kullanım Şekilleri 142
Mikrokürelerin Hazırlanma Yöntemleri 145
Emülsiyon ve Süspansiyon Polimerizasyonuyla Mikroküre Hazırlanması 146
Dispers Fazda Çözücü Buharlaştırılmasıyla Mikroküre Hazırlanması 146
Dispers Fazda Jelleşme ve Çapraz Bağlanmayla Mikroküre Hazırlanması 148

10. NANOPARTİKÜLLER 153
TANIMI VE ÖZELLİKLERİ 154
NANOPARTİKÜL TİPLERİ 156
Parçalanmayan Akrilat Nanopartiküller 156
Parçalanabilen Polimer Nanopartiküller 157
Doğal Makromolekül Nanopartiküller 157
NANOPARTİKÜL HAZIRLAMA YÖNTEMLERİ 158
Arayüzey Polimerizasyonu 159
Misel Polimerizasyonu 160
Çözücünün Buharlaştırılması Yöntemi 162
Sulu Ortamda Polimerizasyon 162
Koaservasyon 163
İLAÇLARIN NANOPARTİKÜLLERDE TAŞINMASI 165
NANOPARTİKÜLLERDEN İLAÇ SERBESTLEŞMESİ 166
NANOPARTİKÜLLERİN UYGULAMA ALANLARI 167
Tıp Alanındaki Uygulamalar 167
NANOPARTİKÜLLERİN VÜCUTTA DAĞILIMI VE ELİMİNASYONU 170
NANOPARTİKÜLLERİN TOKSİK ETKİSİ 170

11. LİPOZOMLAR 173
LİPOZOMLARIN YAPISI VE HAZIRLANMASI 174
Lipozomların Yapısı 174
Lipozomların Sınıflandırılması 177
Lipozomların Hazırlanması 177
Çok Tabakalı Lipozomlar 178
Küçük Tek Tabakalı Lipozomlar 178
Büyük Tek Tabakalı Lipozomlar 179

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

LİPOZOMLARIN ÖZELLİKLERİ 180
Maddelerin Lipozomlar İçinde Tutulması 181
Lipozomlardaki Maddelerin Hücrelere Veriliş Mekanizmaları 182
Lipozomların Vücut Sıvılarındaki Durumu ve Eliminasyonu 183
Lipozomların Vücuda Veriliş Yolları 184
Lipozomların Hedef Bölgelere Yönlendirilmesi 186
Lipozomların Stabilitesi 187
Lipozomların Toksik Etkisi 189
LİPOZOMLARIN TEDAVİYE YÖNELİK KULLANIM ALANLARI 189
Kanser Kemoterapisinde Lipozomlar 190
Hormon Taşıyan Lipozomlar 192
Enzim Eksikliği Tedavisinde Lipozomlar 192
Şelat Yapıcı Maddelerin Lipozomlarla Verilmesi 193
Paraziter Hastalıkların Tedavisinde Lipozomlar 194
Lipozomların Diğer Uygulama Alanları 194

12. İMPLANTLAR 197
TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ 197
İMPLANTLARIN VÜCUTLA ETKİLEŞMESİ 201
Doku Cevabı 201
Kanla Uyuşabilirlik 203
İMPLANT UYGULAMALARINA ÖRNEKLER 204
Polimerik Cihazlar 204
Doğum Kontrol Cihazları 204
Kanser Kemoterapisi 207
Oküler Sistemler 208
Transdermal Sistemler 208
Dişçilikle İlgili Uygulamalar 209
Antibakteriyal Kateterler ve Plastik Kaplamalar 209
Antibiyotik Yüklü Kemik Çimentosu 210
İmplante Edilen Pompalar 210

13. MUKOZAYA YAPIŞAN SİSTEMLER 214
MUKOZAYA YAPIŞMA MEKANİZMASI 215
Yapışma Arayüzeyi 215
Kimyasal ve Fiziksel Etkileşimler 217
MUKOZAYA YAPIŞMA TEORİLERİ 218
Elektronik Teori 219
Yüzeyde Tutulma Teorisi 219

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Islanma Teorisi 219
Difüzyon Teorisi 221
Kopma Teorisi 222

14. OKÜLER SİSTEMLER 225
GÖZ ANATOMİSİ 226
OKÜLER İLAÇ ABSORPSİYONU 227
OKÜLER İLAÇ BİYOYARARLANIMINA FORMÜLASYONUN ETKİSİ 228
OKÜLER SİSTEMLER 230
Difüzyon Kontrollu Sistemler 231
Kontakt Lensler 231
Ocusert® Oküler Sistemi 232
Üç Membranlı Oküler Sistemler 234
Mikrogözenekli Membran Kontrollu Sistemler 235
Membran Kontrollu Mikrokapsüller 236
Kimyasal Kontrollu Sistemler 236
Membran Kontrollu Sistemler 238
Matriks Kontrollu Sistemler 238
Matriks Tipi Mikrokapsüller 240
Nanopartiküllerin ve Lipozomların Oküler Kullanımı 241
Nanopartiküller 241
Lipozomlar 242
Aşınmayan Ozmotik Oküler Sistemler 244
Oküler Tedavide Hidrojel ve Önilaç Kullanımı 245
Oküler Tedavide Hidrojeller 245
Önilaç ile Oküler Tedavi 246

15. ORAL SİSTEMLER 248
GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN YAPISI 249
ORAL KONTROLLU SERBESTLEŞTİREN SİSTEMLERİN ÖZELLİKLERİ 252
Membran Kontrollu Sistemler 255
Matriks Kontrollu Sistemler 257
Vücutta Aşınan Sistemler 263
Ozmotik Kontrollu Sistemler 264
Şişme Kontrollu Sistemler 266

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

16. TRANSDERMAL SİSTEMLER 272
DERİNİN YAPISI VE DERİ ÜZERİNDEN İLAÇ TRANSFERİ 273
DERİ ÜZERİNDEN İLAÇ DAĞITIM SİSTEMLERİ 274
TRANSDERMAL SİSTEMLERİN ÜSTÜNLÜK VE SAKINCALARI 276
TRANSDERMAL İLAÇ DAĞITIM SİSTEMLERİNİN TÜRLERİ VE SERBESTLEŞTİRME MEKANİZMALARI 280
TRANSDERMAL SİSTEMLERE ÖRNEKLER 281
Nitrogliserin 282
Transderm®-Nitro 282
Nitrodisc® 284
Nitro-Dur® 284
Skopolamin 285
Östradiol 286
Klonidin 286
Diğer İlaçlar 287

17. VAJİNAL SERVİKAL VE İNTRAUTERİN SİSTEMLER 289
VAJİNA VE UTERUSUN YAPISI 289
VAJİNAL SİSTEMLER 291
Vajinal Halkalar 292
Diğer Vajinal Sistemler 296
SERVİKAL SİSTEMLER 298
İNTRAUTERİN SİSTEMLER 299
İnert Uterus Cisimleri 299
Bakır Taşıyan Uterin Sistemler 302
Hormon Taşıyan Uterin Sistemler 303

18. DİĞER UYGULAMALAR 309
BUKAL SİSTEMLER 309
NAZAL SİSTEMLER 317
İlaç Uygulama Sistemleri 318
REKTAL SİSTEMLER 320
Rektumun Yapısı 320
Rektal Uygulama 321
Rektal Sistemlere Örnekler 322

KONU İNDEKSİ 326

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

CONTENTS

BASIC CONCEPTS

1. INTRODUCTION 1

2. FUNDAMENTALS OF POLYMER SCIENCE 7
DEFINITIONS AND CLASSIFICATION OF POLYMERS 7
STRUCTURAL PROPERTIES 11
Bonding 11
Configuration and Conformation 12
Molecular Order 13
Transition Temperatures of Polymers 15
OTHER PROPERTIES 16
Mechanical Properties 16
Stress-Strain Curves 16
Creap 17
Fatique 17
Impact Resistance 18
Electrical Properties 18
Thermal Properties 18
Optical Properties 19
Chemical Properties 19
MOLECULAR WEIGHTS AND DISTRIBUTION OF POLYMERS 20
POLYMER SOLUTIONS 21
Dissolution of Polymers 21
Polymer-Solvent Interactions 22
SYNTHESIS OF POLYMERS 23
Chain Polimerization 23
Condensation Polimerization 24
POLYMERIZATION PROCESS 25
Bulk Polimerization 26
Solution Polimerization 26
Suspension Polimerization 27
Emulsion Polimerization 28

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

3. POLYMERS USED IN CONTROLLED DRUG RELEASE SYSTEMS 30
CRITERIA 31
Biocompatibility and Toxicity Testing 32
Physical Properties Testing 33
Determination of Drug Diffusion Mechanisms 35
SOME POLYMERS IN USE 36
Nonbiodegradable Polymers 36
Hydrophilic Polymers(Hydrogels) 36
Hydrophobic Polymers 39
Silicons 40
Ethylene-Vinyl Acetate Copolymers 40
Biodegradable Polymers 41
Polyamids 41
Polyesters 43
Polylactic Acid,Polyglicolic Acid 43
Polycaprolactone and Its Copolymers 45
Polyortoesters 46
Polyalkylcyanoacrylates 49
Polyanhydrites 50

4. FUNDAMENTALS OF DIFFUSION 55
DIFFUSION AND PERMEATION IN MACROPOROUS POLYMERS 57
Prediction of Drug Diffusion Coefficient 57
Other Methods of Determination of D_{Eff} 69
DIFFUSION IN NON-POROUS POLYMERS 60
Basic Equations 60
Effects of Polymer Structure on D_{sm} 61
Degree of Crosslinking 62
Degree of Crystallinity 65
Prediction of D_{sm} by Empirical Methods 66
Prediction of D_{sm} by Theoretical Methods 67
FICKIAN AND NON-FICKIAN DIFFUSION 67
THE MATHEMATICS OF DIFFUSION IN POLYMERS 69

CONTROLLED RELEASE SYSTEMS BASED ON RELEASE MECHANİSMS

5. CLASSIFICATION OF CONTROLLED

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

RELEASE SYSTEMS 75
DIFFUSION CONTROLLED SYSTEMS 77
Membrane Systems 77
Matrix Systems 79
CHEMICALLY CONTROLLED SYSTEMS 81
Bioerodible Systems 81
Pendant Chain Systems 83
SOLVENT ACTIVATED SYSTEMS 85
Swelling Controlled Systems 85
Osmotically Systems 86
OTHER SYSTEMS 86
Magnetically Controlled Systems 86
Ultrasonic Systems 88
Environmentally Sensitive Systems 88

6. DIFFUSION CONTROLLED SYSTEMS 89
MATRIX SYSTEMS 89
Systems with Dissolved Drug 89
Systems with Dispersed Drug 91
Porous Matrix Systems 92
MEMBRANE SYSTEMS 93
Mathematics of Membrane Systems 94
Structure of Membrane Systems 96
Non-porous Membranes 96
Microporous Membranes 98

7. CHEMICALLY CONTROLLED SYSTEMS 100
BIOERODIBLE SYSTEMS 100
PENDANT CHAIN SYSTEMS 105

8. SOLVENT ACTIVATED SYSTEMS 108
SWELLING CONTROLLED SYSTEMS 108
OSMOTICALLY CONTROLLED SYSTEMS 113

CONTROLLED RELEASE SYSTEMS BASED ON ROUTE OF APPLICATION

9. MICROCAPSULES AND MICROSPHERES 120
MICROCAPSULES 121
Properties of Microcapsules 124
Microcapsulation Methods 128
Phase Separation and Coacervation 128
Simple Coacervation 130

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Complex Coacervation 132
Interfacial Polymerization 133
Spray Drying 136
Dehydratation 137
In Situ Polymerization 137
Vapor Condensation 138
Mechanical (Physical) Methods 139
MICROSPHERES
Properties and Usage Forms of Microspheres 142
Preparation Methods of Microspheres 145
Preparation of Microspheres by Emulsion and Suspension Polymerization 146
Preparation of Microspheres by Solvent Evaporation in Dispers Phase 146
Preparation of Microspheres by Gelation and Crosslinking in Dispers Phase 148

10. NANOPARTICLES 153
DEFINITION AND PROPERTIES 154
TYPES OF NANOPARTICLES 156
Non-Biodegradable Acrylate Nanoparticles 156
Biodegradable Polymeric Nanoparticles 157
Natural Macromolecular Nanoparticles 157
PREPARATION METHODS OF NANOPARTICLES 158
Interfacial Polymerization 159
Micelle Polymerization 160
Solvent Evaporation 162
Polymerization in Aqueous Medium 162
Coacervation 163
NANOPARTICLE CARRIER FOR DRUGS 165
DRUG RELEASE FROM NANOPARTICLES 166
FIELDS OF APPLICATION OF NANOPARTICLES 167
Medical Applications 167
DISTRIBUTION AND ELIMINATION OF NANOPARTICLES IN THE BODY 170
TOXICITY OF NANOPARTICLES 170

11. LIPOSOMES 173
STRUCTURES AND PREPARATION OF LİPOSOMES 174
Structures of Liposomes 174
Classification of Liposomes 177
Preparation of Liposomes 177
Multilamellar Liposomes 178

Small Unilamellar Liposomes 178
Large Unilamellar Liposomes 179
PROPERTIES OF LİPOSOMES 180
Entrapment of Materials in Liposomes 181
Mechanisms for Cell-Liposome Interaction 182
State and Fate of Liposomes In Vivo 183
Route of Administration 184
Targeting of Liposomes 186
Stability of Liposomes 187
Toxicity of Liposomes 189
THERAPEUTICAL APPLICATION OF LİPOSOMES 189
Liposomes in Cancer Chemotherapy 190
Liposomes in Hormon Therapy 192
Liposomes in Enzyme Deficiency Therapy 192
Liposomes in Chelation Therapy 193
Liposomes in the Therapy of Parasitic Diseases 194
Other Applications of Liposomes 194

12. IMPLANTS 197
TYPES AND PROPERTIES 197
INTERACTIONS BETWEEN IMPLANTS AND BODY 201
Tissue Response 201
Blood compatibility 203
SOME IMPLANT APPLICATIONS 204
Polymeric Devices 204
Birth Control Devices 204
Cancer Chemotherapy 207
Ocular Systems 208
Transdermal Systems 208
Dental Applications 209
Antibacterial Catheters and Plastic Coatings 209
Antibiotic Loaded Bone Cement 210
Implantable Pumps 210

13. BIOADHESIVE SYSTEMS 214
MECHANISM OF BIOADHESION 215
The Bioadhesive Interface 215
Chemical and Physical Interactions 217
THEORIES OF BIOADHESION 218
Electronic Theory 219
Adsorption Theory 219
Wetting Theory 219
Diffusion Theory 221

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Fracture Theory 222
14. OCULAR SYSTEMS 225
ANATOMY OF EYES 226
OCULAR DRUG ABSORPTION 227
EFFECT OF FORMULATION ON OCULAR DRUG BIOAVAILABILITY 228
OCULAR SYSTEMS 230
Diffusion Controlled Systems 231
Contact Lenses 231
Ocusert® Ocular System 232
Three Membrane Ocular System 234
Microporous Membrane Controlled System 235
Membrane Controlled Microcapsules 236
Chemically Controlled Systems 236
Membrane Controlled Systems 238
Matrix Controlled Systems 238
Matrix Type Microcapsules 240
Ocular Applications of Nanoparticles and Liposomes 241
Nanoparticles 241
Liposomes 242
Non-biodegradable Ocular Systems 244
Hydrogel and Pro-drug Usage in Ocular Therapy 245
Hydrogels in Ocular Therapy 245
Ocular Therapy with Pro-drug 246

15. ORAL SYSTEMS 248
STRUCTURE OF THE GASTROINTESTINAL SYSTEM 249
PROPERTIES OF ORAL CONTROLLED RELEASE SYSTEMS 252
Membrane Controlled Systems 255
Matrix Controlled Systems 257
Biodegradable Systems 263
Osmotically Controlled Systems 264
Swelling Controlled Systems 266

16. TRANSDERMAL SYSTEMS 272
STRUCTURE OF THE SKIN AND DRUG TRANSFER THROUGH THE SKIN 273
TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS 274
ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF TRANSDERMAL SYSTEMS 276

TYPES OF TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS AND RELEASE MECHANISMS 280
SOME TRANSDERMAL SYSTEMS 281
Nitroglycerine 282
Transderm®-Nitro 282
Nitrodisc® 284
Nitro-Dur® 384
Scopolamine 285
Estradiol 286
Clonidin 286
Other Drugs 287

17. VAGINAL SERVICAL AND INTRAUTERINE SYSTEMS 289
STRUCTURE OF VAGINA AND UTERUS 289
VAGINAL SYSTEMS 291
Vaginal Rings 292
Other Vaginal Systems 296
SERVICAL SYSTEMS 298
INTRAUTERINE SYSTEMS 299
Inert Uterus Objects 299
Copper Carrying Uterine Systems 302
Hormone Carrying Uterine Systems 303

18. OTHER APPLICATIONS 309
BUCCAL SYSTEMS 309
NASAL SYSTEMS 317
Drug Application Systems 318
RECTAL SYSTEMS 320
Structure of Rectum 320
Rectal Applications 321
Some Rectal Systems 322

SUBJECT INDEX 326

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ÖNSÖZ

Çağımızda teknolojinin hızla gelişmesi çeşitli endüstrilerde yeni üretim modellerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu gelişmelerin ilaç endüstrisindeki başlıca yansımalarından biri kontrollu ilaç serbestleştiren sistemler alanındadır. Alışılagelmiş ilaç şekillerinin ortaya çıkardığı bazı sorunları çözümlemek ve yetersizliklerini gidermek amacıyla yapılan araştırmaların ürünü olan bu sistemler yaklaşık 10-15 yıllık bir geçmişe sahiptir. Bugüne kadar birçok üretim patenti alınmış olmasına karşın kontrollu ilaç serbestleştiren sistemler alanındaki çalışmalar henüz gelişme sürecini tamamlamış değildir ve ilaç teknolojisiyle ilgili ileriye yönelik birçok beklentiye yanıt verebilecek potansiyel bir umut kaynağıdır.

Bu kitap kontrollu ilaç serbestleştiren sistemlerin tanıtılması amacıyla hazırlanmış ilk türkçe kaynaktır. Kitap üç ana bölümden oluşmuştur. Birinci bölümde okuyucuya ışık tutmak amacı ile genel bilgiler sunulmuştur. Bu bölüm kontrollu serbestleştiren sistemlerin amacı ve önemli özelliklerini, polimerlerle ilgili genel bilgileri, kontrollu serbestleştiren sistemlerde kullanılan başlıca polimerleri ve polimerlerden difüzyon temellerini içermektedir. Kitabın ikinci ana bölümünde sistemler serbestleştirme mekanizmalarına göre sınıflandırılmış ve difüzyon kontrollu, kimyasal kontrollu ve çözücünün harekete geçirdiği sistemler ayrı ayrı ele alınarak tartışılmıştır. Kitabın üçüncü bölümünde ilaç serbestleştiren sistemler uygulama yolları ve geometrik şekillerine göre gruplandırılmaktadır. Mikrokapsül, mikroküre, nanopaktikül, lipozom, implant, mukozaya yapışan, oküler, oral, transdermal, vajinal, servikal, intrauterin, bukal, nazal, rektal sistemler ayrıntılı olarak tanıtılmaktadır. Konunun tamamı ile ilgilenmeyen okuyucuya kolaylık sağlamak için her bölümün kendi içinde bir bütün oluşturması amaçlanmış, bu nedenle bazı tekrarlar kaçınılmaz olmuştur. Kitabın yazarlarından Prof. Dr. N.A. Peppas ilgili bölümlerini ingilizce yazmış ve bu bölümler diğer yazarlar tarafından türkçeye çevrilmiştir. Ancak yurt dışında kitabın tanıtımına yardımcı olması için ingilizce önsöz ve içindekiler kısmı ilave edilmiştir. Kitabın bu yeni ve ilginç teknoloji ile uğraşan veya bu konuda bilgi edinmek isteyen meslekdaşlarımıza ve diğer alanlarda çalışan kişilere faydalı olacağını ümit ediyoruz.

Kitabın basılması sırasında yardımcı olan Hacettepe Üniversitesinden A. Deniz, V. Evren, M. Kiremitçi, S. Tuncel, E. Denkbaş'a, Birinci Bölge İstanbul Eczacı Odası'na, ayrıca kitabın basılmasını sağlayan Ciba-Geigy İlaç ve Kimya Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş. ne teşekkür ederiz.

Prof. Dr. Ayla GÜRSOY **Prof. Dr. Erhan PİŞKİN**

Doç. Dr. Betül DORTUNÇ **Prof. Dr. N.A. PEPPAS**

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

PREFACE

The rapid development of technology in our century has been the cause of new models of production in various industries. One of the main effects of these developments in medicine industry is the controlled release systems. These systems which are the product of researches made with the purpose of solving certain problems of conventional dosage forms, have been going on approximately ten or fifteen years. Although several production patents have been taken so far, controlled release systems have not yet completed their process of development. These researches are a source of potential hope in future researches dealing with medicine technology.

The present work is the first reference book written in Turkish concerning controlled release systems. The book consists of three main parts: In the first part, general knowledge is given in order to enlighten the reader. This part contains information about the purpose and the important aspects of controlled release systems, general knowledge concerning polymers, the main polymers used in controlled release systems and the bases of diffusion from polymers. In the second part of the book the systems are classified according to their release mechanisms and diffusion controlled, chemically controlled and solvent activated systems are separately discussed. In the third part of the book controlled release systems are classified according to their route of administration and to their geometry. Microcapsules, microspheres, nanoparticules, liposomes, implant, bioadhesives, ocular, oral, transdermal, vaginal, servical, intrauterine, buccal, nasal, rectal systems are presented in detail. Our aim was to make a whole of every part in order to help readers who are not generally interested in the book and therefore certain repetiations were unavoidable. Prof. Dr. N. A. Peppas, one of the collaborators of the book, wrote his own chapters in English and they were translated into Turkish by the other writers of the book. Only the preface and the contents of the chapters were written in English in order to help the work to be better known outside of Turkey. We hope that this book will be of some use to our colleagues who are working on this new and interesting technology and to those, who want to get information on the subject. We want to acknowledge our thanks to the Chamber of Pharmacists of İstanbul First District, and to A. Deniz, V. Evren, M. Kiremitçi, S. Tuncel, E. Denkbaş from the Hacettepe University to their help as well as to Ciba-Geigy İlaç ve Kimya Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş. who published the work.

Prof. Dr. Ayla GÜRSOY — **Prof. Dr. Erhan PİŞKİN**

Assoc. Prof. Dr. Betül DORTUNÇ — **Prof. Dr. N. A. PEPPAS**

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

GİRİŞ

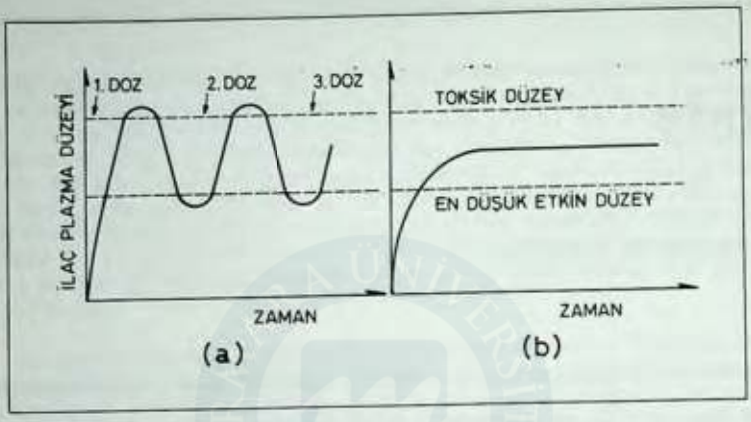
Nicholas A. Peppas

Yeni biyolojik etkilere sahip ilaçların sentezi veya keşfedilmesi uzun yıllar ilaç ile ilgili araştırmaların odak noktası olmuştur. Bu araştırma alanı önemini korumaya devam etmesine karşın, dikkatler giderek daha fazla bu ilaçların veriliş şekline yönelmiştir. İlacın veriliş şeklini değiştirmek için geliştirilen sistemlerin başında genellikle polimerlerin kullanıldığı, bu kitabın da temel konusu olan kontrollu ilaç serbestleştiren sistemler gelir.

Klasik ilaç kullanım şekillerinde ortaya çıkan sorunlar göz önüne alınırsa, kontrollu serbestleştiren polimer sistemlere ilginin son yıllarda önemli ölçüde artmasının nedeni kolayca anlaşılabilir. Halen, etken maddelerin verilmesinde kullanılan klasik yöntemlerin çoğunda sık ve tekrarlanan dozlar gerekmektedir. Bu tür uygulamalarda plazmadaki ilaç düzeyinin zamana karşı değişimini gösteren grafik Şekil 1.1'de verilmiştir. Görüldüğü gibi konsantrasyon başlangıçta bir süre artar.

Bu süreyi etken maddenin sisteme yararlı hale gelme hızı belirler.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 1.1. İlaç-Plazma Konsantrasyonunun Zamanla Değişimi; (a) Standart Dozaj Şekli; (b) Kontrollu Serbestleştiren Dozaj Şekli.

Bunu, konsantrasyonun düştüğü bir süre izler. Bu süre ise etken maddenin metabolize edilme, parçalanma veya etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. Şekilde görüldüğü gibi, ilaç plazma konsantrasyonu etkin düzeyin altına düşebilir veya güvenilir düzeyin (toksik sınır) üstüne çıkabilir. Etkili düzeyin altındaki ve güvenilir düzeyin üstündeki bölgeler boşa harcanmış etken madde miktarlarını ifade eder. Ayrıca, ilaç konsantrasyonunun etkili düzeyin altına düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması hasta için istenmeyen durumlar yaratabilir.

Bu sorunların giderilmesi için ilacın serbestleşme hızının yavaşlatılması yönünde çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda geliştirilen "sürekli etkili" sistemler genellikle oral yolla kullanılan preparatlar şeklindedir. Bu sistemlerin bazı parenteral şekilleri de geliştirilmiştir. İlacın serbestleşmesini yavaşlatmak için kullanılan bu

tekniklerde etken madde selüloz, vb. gibi maddelerle kapsüllenmekte, ilaç çözünürlüğünü azaltan maddeler ile kompleks hale getirilmekte, sıkıştırılmış tabletler, emülsiyon veya süspansiyonlar kullanılmaktadır. Ancak, bu sistemlerde serbestleşen ilaç miktarı hastadan hastaya değiştiği ve diğer ortam koşullarından önemli ölçüde etkilendiği için ilacın tekrar tekrar verilmesi ve bunun yarattığı sorunlar ortadan kaldırılamamıştır.

Etken maddelerin katı polimer taşıyıcılarla birlikte kullanılması çalışmalarına 1950'lerde tarım ilaçları ile başlanmıştır. 1960'ların ortalarında bu denemeler tıp alanına da girmiştir. İlk çalışmalarda etken madde diyaliz tüpü [1] veya silikon kauçuk tüp [2] içine konmuş veya bir polietilen matriks içinde homojen dağıtılmıştır [3]. 1970'lerde çalışmalar büyük moleküllü (M. A. > 600) ilaçların katı polimerlerden sürekli serbestleşmesi yönünde olmuştur. Etilen-vinil asetat kopolimeri ve değişik hidrojellerin kullanıldığı çalışmalar bu konudaki başarılı örneklerdir [4].

Son on yılda polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı çalışmalarda ilaçların, çok uzun süreler (bazı durumlarda bir yıldan fazla) sürekli serbestleştirilebileceği gösterilmiştir. Bu sistemlerde serbestleşme hızı polimerik taşıyıcı tarafından kontrol edildiği için ilaç kullanımında hastalar arasında görülen farklılıklar azalmıştır. Değişik polimer sistemler kullanılarak veya polimer-ilaç sistemini hazırlama yöntemi değiştirilerek, çok farklı serbestleşme hızları elde edilebilmiştir.

Polimerlerin ilaç verilmesini kontrol etme aracı olarak kullanıldığı serbestleşme sistemlerini içeren teknoloji dalına "Kontrollu Serbestleşme Teknolojisi" adı verilmiştir. Sürekli etkili sistemlerde ilaç bir polimer yapıdan belli bir süre serbestleşir. Kontrollu serbestleştiren sistemlerde ise, polimer taşıyıcı ilacın serbestleşme mekanizmasını ve hızını uzun bir süre kontrol eder. Polimerin yapısı değiştirilerek serbest-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

leşme mekanizması ve hızı ayarlanabilir. Kontrollu serbestleştiren sistemler, serbestleşme hızına göre değişik gruplar altında incelenebilir.

Sıfırıncı derece serbestleşme hızında, aşağıdaki eşitlikte görüldüğü gibi hız zamana bağlı değildir.

$$\frac{dM_t}{dt} = k \qquad (1.1)$$

Burada; dM_t / dt: Serbestleşme hızı (g/san); M_t : İlaç serbestleşme miktarı (g); t: Zaman (san) ve k: Bir sabittir.

Birinci dereceden kontrollu serbestleşmede hız zamana bağlıdır. Kontrollu serbestleşmede hız belirli bir süre sabit kalır, bunu hızın daha düşük veya yüksek olduğu bir süre izler.

Bunların dışında başka şekiller de vardır. Örneğin programlanabilen serbestleşmede önceden belirlenmiş bir süre içinde kontrollu serbestleşme gerçekleşir.

Kontrollu serbestleştiren sistemlerin uygulanması artık birçok alana yayılmıştır. Örnek olarak tıp, tarım, besin ve temizlik malzeme alanları verilebilir. Bu sistemlerin tıp uygulamalarında klinik açıdan önemli yararları şunlardır:

- İlacın plazma düzeyi istenilen süre ve terapötik değerde sabit kalır.
- İlacın sistemik yolla verilmesinin neden olacağı zararlı yan etkiler bir polimer-ilaç sisteminin yerel uygulaması ile azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir.
- İn vivo yarılanma ömrü kısa olan ilaçların parçalanması önlenebilir.
- Büyük dozda ilacın parenteral yolla birçok kerede verilmesi yerine, kontrollu serbestleştiren sistemler ile sürekli, az miktarlarda verilmesi hastanın uygulamalardan doğacak sıkıntılarını ortadan kaldırır.

- Hasta daha kolay uyum sağlayabilir.
- Bu yöntem ile ilaç verilmesi daha ucuz ve ilaç kaybını önleyici olabilir.
- İyi bir tıbbi kontrolun bulunmadığı az gelişmiş bölgelerde ilaç kullanımı düzeltilebilir ve kolaylaştırılabilir.

İlaç serbestleşme sorununun ideal çözümü, toksik düzeye çıkmadan istenilen süre etkili düzeyde uygulanan dozaj şeklidir. Ancak, bir özel klinik uygulamada kontrollu serbestleşme sistemlerinin yararları yanısıra doğabilecek zararları da göz önüne alınmalıdır. Sakıncalar arasında şunlar sayılabilir:

- Kullanılan polimer maddenin toksikliği veya biyolojik açıdan uyuşmazlığı;
- Vücutta aşınan tip polimerden zararlı yan ürünlerin oluşması;
- Polimeri uygun bir bölgeye yerleştirmek için cerrahi işlem gerekmesi;
- Yerleştirilen sistemin neden olduğu ağrı;
- Polimer fiyatı veya üretim yöntemi nedeniyle belirli bir polimer ilaç formülasyonu için gereken harcama;
- Kontrolun bozulmasına yol açan çatlaklar veya başka faktörler nedeniyle sistemin güvenilirliğinin garanti edilememesi;
- Sistem yerleştirildikten sonra istendiği an ilacın serbestleşmesini durdurmanın güç olmasıdır.

Günümüzde klinik tedavide de kullanılan çeşitli kontrollu serbestleştirme sistemleri geliştirilmiştir. Bir gün ile bir yıl veya daha uzun süreler etki gösterebilen bu sistemler göz hastalıkları tedavisi, doğum kontrolu, şeker hastalığı, pıhtılaşmayı önleme, vb. gibi birçok uygulamada başarıyla kullanılmaktadır. Bu kitapta kontrollu ilaç serbestleşme sistemlerinde kullanılan polimer sistemler, serbestleşme mekanizmaları, sistemlerin sınıflandırılması ve çeşitli uygulama alanları sunul-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

muştur. Kontrollu serbestleşme teknolojisi ile ilgili ayrıntılı bilgi ilgili kaynaklardan sağlanabilir [5-13].

KAYNAKLAR

1. Waitz, J. A., Olszewski, B. J., Thompson, P. E.: Science,141: 723 (1963).
2. Folkman, J., Long, D. M.: J. Surg. Res., 4: 139 (1964).
3. Desai, S. J., Simonelli, A. P., Higuchi, W. I.: J. Pharm. Sci., 54:1469 (1965).
4. Langer, R., Folkman, J.: Nature, 263: 797 (1976).
5. Robinson, J.: Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, New York (1978).
6. Graham, N. B.: Brit. Polym. J., 10: 260 (1978).
7. Langer, R.: Chem. Eng. Commun., 6:1 (1980).
8. Paul, D. R., Harris, F. W.: ACS Symp. Ser., 33, Washington (1976).
9. Kim, S.W., Petersen,R. V., Feijen, J.: Polymeric Drug Delivery Systems, in Drug Design, E. J. Ariens, (Ed)., Vol. 10, Academic Press, New York (1980).
10. Baker, R. W., Lonsdale, H. K.: Chem. Tech., 668 (1975).
11. Kostelnik, R. J.: Polymeric Delivery Systems, Midland Macromolecular Symposium 5, Gordon and Breach, New York (1978).
12. Kydonieus, A.: Controlled Release of Bioactive Materials, Academic Press, New York (1980).
13. Tanquary, A. C., Lacey, R. E.: ACS Symp. Series, 33, Washington (1976).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

POLİMER BİLİMİNİN TEMELLERİ

Erhan Pişkin

Kontrollu serbestleştiren sistemlerde taşıyıcı matriksin oluşturulması için genellikle doğal ve sentetik polimerler kullanılır. Bu bölümde okuyucuya ışık tutmak amacıyla önce polimerler ile ilgili özet şeklinde bilgiler sunulmuştur. Polimerler ile ilgili tanımlara yer verilmiş ve polimerlerin yapısal ve diğer özellikleri tanıtılmıştır. Daha sonra polimerlerin ortalama molekül ağırlıkları ve molekül ağırlığı dağılımı, polimer çözeltileri, polimerlerin sentez ve üretim yöntemleri ve işlenme teknikleri sunulmuştur. Polimerler ile ilgili ayrıntılı bilgilerin bulunabileceği kaynaklar, bölümün sonunda verilmiştir [1-20].

TANIMLAR VE POLİMERLERİN SINIFLANDIRILMASI

Polimerler, en basit tanımıyla, çok sayıda aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla, az veya çok düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli, başka bir ifadeyle yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Polimerler doğal veya sentetik olabilir. Sentetik polimerler genellikle, çok sayıda tekrarlanan, "mer" veya "monomer" denilen basit birimlerden oluşur. "Poli", Latince bir sözcük olup çok sayıda anlamına gelir ki "mer" sözcüğü ile birleştirilerek, bu yüksek molekül ağırlıklı moleküllerin adlandırılmasında kullanılır.

Selüloz, nişasta, agaroz, jelatin , kollajen, doğal kauçuk, vb. gibi doğal polimerlerin bazıları, sentetik polimerlerde olduğu gibi, basit tekrarlanan birimlerden oluşur. Doğal polimerlerin bazıları ise farklı yapıda değişik birimlerin bir araya gelmesiyle oluşmuştur. "Biyopolimerler" olarak adlandırılan ve yaşamla ilgili birçok önemli faaliyetin yürütülmesinde rol alan proteinler, nükleik asitler (DNA, RNA) ve enzimler bu tür doğal polimerlere örneklerdir. Bu karmaşık yapıdaki, yüksek molekül ağırlıklı bileşikler çoğu zaman, daha uygun bir sözcük olan "makromoleküller" olarak da adlandırılmaktadır. Doğal polimerlerin geliştirilmesiyle elde edilen polimerlere yarı sentetik polimerler denir, buna tipik bir örnek doğal selülozdan elde edilen rejenere selüloz ve diğer selüloz türevleridir.

Organik polimerler yapılarında başta karbon atomu olmak üzere hidrojen, oksijen, azot ve halojen atomlarını içerirler. Eğer polimer zinciri üzerinde dizili atomların hepsi aynı türden ise bu polimerler "homozincir", farklı atomlar ise "heterozincir" polimerler olarak adlandırılırlar. Organik polimerler, diğer organik maddelerin aldıkları adlara göre alt gruplarda sınıflandırılabilirler. Örneğin alifatik veya aromatik olabilirler.

Organik polimerler kadar yaygın olarak kullanılmayan inorganik polimerlerde, ana zincirde karbon atomu yoktur. Genellikle periyodik cetvelde IV-VI grup elementleri ana zincir üzerinde yer alır. Si, Ge, B, P ve diğerleri homo veya heterozincir yapılar oluşturur. Doğal ve sentetik zeolitler tipik inorganik polimerlerdir.

Ana zincirlerinde karbon içermeyen fakat yan zincirlerde karbonlu bileşikler taşıyan polimerler "elemento-organik polimerler" olarak adlandırılır. Polisiloksanlar bu gruba tipik örneklerdir.

Polimerler yapılarına göre sınıflandırılıp, çeşitli gruplar altında adlandırılabilirler. Eğer polimer, tek bir monomer biriminin tekrarlanması ile oluşuyorsa "homopolimer" eğer iki monomerin karışımından oluşuyorsa "kopolimer" adını alır.

Kopolimerler, (a) ardışık; (b) blok ;(c) gelişigüzel; ve (d) graft olarak incelenebilirler.

(a) Ardışık:

-A-B-A-B-A-

(b) Blok:

-A-B-B-B-A-

(c) Gelişigüzel:

-A-A-B-A-B-

(d) Graft:

```
-A-A-A-A-A-
   |       |
   B       B
   |       |
   B       B
```

Homo olsun kopolimer olsun polimerler, aşağıda örneklendirildiği gibi; (a) doğrusal ; (b) dallanmış; veya (c) çapraz bağlı olabilir.

(a) Doğrusal:

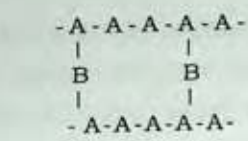
-A-A-A-A-A-

(b) Dallanmış:

```
-A-A-A-A-A-
 |     |
 A     A
```

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

(c) Çapraz bağlı:



Polimerler, sentez yöntemlerine göre de sınıflandırılabilirler. Örneğin, ester oluşumu gibi bir kondenzasyon reaksiyonu ile sentez edilen polimerler "kondenzasyon polimerleri" olarak adlandırılır. Eğer, sentez reaksiyonu bir çift bağın açılması ve monomerlerin birbirine, zincirin halkaları gibi, katılmasıyla oluşuyorsa polimerler "zincir" veya "katılma" polimerleridir.

Polimerler işleme şekillerine, başka bir ifadeyle ısıya karşı gösterdikleri davranışa göre iki grup altında incelenirler.

- Termoplastikler
- Termosetler

Termoplastikler ısı ve basınç altında yumuşar, akarlar ve böylece çeşitli formlarda şekillendirilebilirler. Bunlar doğrusal veya dallanmış yapıdadırlar. Tekrar tekrar eritilip şekillendirilebilirler. Ayrıca uygun çözücülerle "çözücü döküm" gibi yöntemlerle membran formlarına dönüştürülebilirler.

Termosetler ise çapraz bağlı, dolayısıyla çözünmez ve erimez polimerlerdir. Bir kere şekillendirildikten sonra tekrar çözmek veya eritmekle şekillendirilemezler.

Polimerler fiziksel durumlarına göre de sınıflandırılabilirler. Örneğin "amorf", "kristalin", "yarı kristalin" polimerlerden söz edilebilir. Amorf polimerlerde polimer zincirleri gelişigüzel şekilde birbirinin içine girmiş yün yumakları şeklindedir. Kristalin polimer yapılarda polimer zincirlerinin tamamı belli bir düzene girmiş veya kristallenmiştir.

Yarı kristalin polimerlerde ise polimer yapının bazı bölümleri kristalin, diğer bölümleri amorf yapıdadır.

Polimerler son kullanım alanlarına göre; plastikler, fiberler, elastomerler, yapıştırıcılar ve kaplamalar olarak beş ayrı grupta incelenebilirler.

YAPISAL ÖZELLİKLER

Bağlar

Bir polimer molekülü iki veya daha fazla değerlikli atomların kovalent (birincil) bağlarla bağlandığı uzun bir zincirdir. Kovalent bağlar polimerik yapıların ısıl ve fotokimyasal kararlılığını belirler.

İkincil kuvvetlerin oluşturduğu bağlar polimerik yapılarda erime, çözünme, geçirgenlik, sorpsiyon, deformasyon, vb. gibi birçok önemli fiziksel, mekanik ve kimyasal özelliği kontrol eder. İkincil bağlar kimyasal olarak reaksiyona girmeyen polimer molekülleri arasında veya bir molekülün bölümleri arasında oluşan bağlardır.

Polimerlerde gözlenen van der Waals kuvvetleri ikincil kuvvetlerin önemli bir grubudur. Polimer yapılarda bu kuvvetlerden polarite ve dispersiyon kuvvetleri önemlidir. Polar kuvvetlerin etkin olabilmesi için moleküllerin kalıcı dipole sahip olmaları gerekir. Yüksek polarite, moleküller arası kuvvetlerin yüksek olmasına, dolayısıyla polimer yapıda bölgesel hareketliliğin veya moleküler esnekliğin düşük olmasına neden olur. Polarite çoğu zaman hidrojen bağlarının oluşumuna ve kristallenmeye yol açar. Böylece daha yüksek mekanik ve ısıl dayanıklılığa sahip polimer ürünler elde edilir.

Dispersiyon kuvvetleri polar olsun, apolar olsun bütün moleküller

arasında gözlenir. Bu tür kuvvetler "London Kuvvetleri" olarak da anılır. Bu kuvvetler, polietilen, polipropilen, vb. gibi apolar polimer hidrokarbonlarda önemlidir.

İkincil kuvvetlerin oluşturduğu, özel ve çok karşılaşılan bir bağ türü de hidrojen bağlarıdır. Bu bağlar, oksijen ve azot gibi elektronegatifitesi yüksek atomlara kovalent bağlı hidrojenin, başka bir moleküldeki oksijen ve azot gibi, çiftleşmemiş elektronlara sahip atomlarla paylaşılarak, bir hidrojen köprüsü oluşturması şeklinde ortaya çıkar. Hidrojen bağları "OH", "COOH", "NHCO", vb. gibi gruplar içeren moleküller arasında gözlenir. Hidrojen bağları bazı durumlarda çok önem kazanır ve polimerin birçok özelliğini birinci derecede etkilemeye başlar.

Polimer molekülleri veya bölgeleri arasında ikincil etkileşmelere iyonik etkileşmeleri de dahil etmek yerinde olur. Burada, yüklü moleküller birbirlerini elektrostatik olarak çeker veya iterler.

Konfigürasyon ve Konformasyon

Konfigürasyon bir molekülü oluşturan atomların kesin bir düzen içinde yerleşmesi anlamına gelir. Bağ kopması olmadan sübstitüye grupların ana zincir çevresinde yer değiştirmeleri ve ana zincirin eğilip bükülmesi konformasyonal değişmeler olarak tanımlanabilir.

Uzun zincirlerden oluşan polimer molekülleri de çok çeşitli konfigürasyon ve konformasyonlarda bulunabilir. Örneğin çift bağ bulunan polimerlerde cis-trans izomerizasyonu gözlenir. Bu yapılarda düzenlilik veya düzensizlik söz konusudur.

Polipropilen örneğinde olduğu gibi sübstitüye grupların ana zincir üzerinde yerleşmelerine göre "izotaktik" veya "sindiotaktik" olmak üzere

düzenli veya "ataktik" olarak adlandırılan düzensiz yapılar elde edilir.

Bir polimer zincirinde, sayı ve uzunluk olarak farklı derecelerde dallanma da polimerlerde şiddetli düzensizliğe neden olur. Yine kopolimerlerde monomerlerin gelişigüzel yerleştiği örneklerde de (gelişigüzel kopolimerler) düzensizlik söz konusudur.

Bir polimerde düzensizlik, sonuç ürünün özellikleri yönünden çok önemlidir. Düzensiz yapılar amorftur, düzenlilik arttıkça, kristallenme eğilimi artar, dolayısıyla ürünün tüm özellikleri değişir.

Bir polimer zincirinde çeşitli birimlerin ısıl hareketliliği konformasyon değişimlerine yol açar.Bir polimer zinciri doğrusal sert bir çubuk şeklinde olabileceği gibi, tamamen esnek bir zincir, gelişigüzel sarılmış bir yumak şeklinde de bulunabilir. Yumak durumunda polimer zincirinin uçtan uca uzaklığı değişmeden, molekülün şekli, diğer bir ifadeyle konformasyonu değişebilir.

Moleküller Arası Düzen

Polimerler katı, sıvı veya çözelti halinde bulunabilirler. Bütün bu durumlarda farklı yapılar gösterirler. Yapı ile ısıl, mekanik ve diğer fiziksel özellikleri yakından ilgilidir. Yapıda, polimerin yerel yapısını belirleyen kimyasal formülü yanısıra, makro yapısını belirleyen morfolojisi de önemlidir. Morfoloji denilince polimerin katı halindeki yapısında kristalin veya amorf bölgelerin varlığı, bunların büyüklüğü, biçimi, yerleşme düzeni ve yapı içindeki dağılımı akla gelir. Katı haldeki polimerde üç temel moleküller arası düzen söz konusudur.

- Amorf yapı
- Kristalin yapı
- Yönlenmiş yapı

Amorf Yapı: Amorf bir polimer bir spagetti demetine veya daha iyisi canlı bir solucan yığınına benzetilebilir. Yapı içinde polimer molekülleri veya bölümleri sürekli hareket halindedir. Zincirler bir konformasyondan öbürüne gelişigüzel dönme ve bükülme hareketleri yaparlar. Camsı geçiş sıcaklığının (Tg) altında polimer zincirinin bölümleri biri diğerini geçecek yeterli enerjiye sahip değildir. Yapı donmuş gibi, camsı ve kırılgandır. Tg sıcaklığının üzerinde ise Brownian hareketler artmış, yapı kauçuğumsu bir hal almıştır. Kauçuğumsu durumda zaman ve sıcaklığa bağlı olarak değişimler gözlenir.

Kristalin Yapı: Düşük moleküllü bileşiklerde olduğu gibi, polimerlerde de kristalin birimler (hücreler) vardır. Kristalin polimerlerde bu birimde atomlar belirli noktalara yerleşmiş ve hareketsiz bir düzen içine girmişlerdir. Polimerin kristallenebilme özelliğine bağlı olarak bu birim elemanlar daha büyük, çeşitli biçimlerde yapısal şekiller (spherulitler, vb. gibi) oluşturmak üzere bir araya gelir ve sonuçta polimerin morfolojisini belirlerler.

Polimerler katı halde iken , genellikle yüzde yüz kristalin yapı yerine amorf ve kristalin karışımı bir yapı gösterirler. Başka bir ifadeyle kristalin polimerler çeşitli parametrelere bağlı olarak belli bir kristallik yüzdesine sahiptirler.

Bir polimer malzemede kristallerin yüzdesini, biçimini, boyutunu ve yapı içindeki dağılımını etkileyen faktörler, polimerin yapısı ve kristalizasyon koşullarıdır. Polimer yapıda düzenlilik ve polarite kristallenmeyi kolaylaştıran faktörlerdir.

Dallanma genellikle düzenliliği azaltıp kristalliği düşürür. Ana zincire bağlı sübstitüye gruplar kristallenmeyi güçleştirir. Polar yapılarda zincirler arası şiddetli çekim kuvvetleri nedeniyle yüksek oranda kristallenme gözlenir.

Kristallenmede önemli parametrelerden biri de moleküler esneklik-

dir. Bu daha çok kinetik bir faktördür. Esnek zincirler kolaylıkla birbirine yanaşıp kristallenebilir.

Genel olarak molekül ağırlığının artmasıyla kristalinitenin arttığı söylenebilir.

Bazı polimerlerde, Tg'yi düşürmek üzere ilave edilen plastikleştiriciler genellikle kristallenmeyi azaltır. Sıcaklık, basınç ve soğutma hızı gibi kristallenme koşulları, kristal yüzdesi, boyutu, mükemmelliği ve biçimini etkileyen faktörlerdir.

Kristallik genel olarak polimer yapıya sertlik, ısıl ve mekaniksel dayanıklılık sağlar. Buna karşılık, polimerin çözünürlüğü, sorpsiyon, difüzyon, geçirgenlik, boyanabilirlik, plastikleştiriciyi kabul etme, vb. gibi özelliklerinde önemli azalmaya neden olur.

Yönlenmiş yapı: Moleküller arası düzenin üçüncü şekli olan yönlenme polimer membran, film, fiber ve köpüklerde gözlenir. Eğer erimiş bir polimer soğutulursa, gelişigüzel yönlenmede amorf veya kristalin katı yapı oluşur. Katılaşma sırasında, polimer malzeme çekilirse, çekme yönünde polimer zincirleri yönlenir.

Yönlendirme ile genellikle çekme yönünde ısıl ve mekanik dayanıklılık ve buna bağlı özellikler artarken, dik eksen yönünde azalır. Sorpsiyon, çözünürlük, vb. gibi kimyasal özellikler de aynı yönde, fakat geçirgenlik tam ters yönde etkilenir.

Polimerlerde Isıl Geçişler

Yukarıda ayrıntılı olarak tartışıldığı gibi katı haldeki polimer yapılarda moleküller arası düzenin iki türüne yaygın olarak rastlanmaktadır. Bunlar amorf ve yarı kristalin yapılardır. Bu polimerlerde yapının camsı durumdan kauçuğumsu duruma geçtikleri sıcaklığa camsı geçiş

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

sıcaklığı (Tg) denir. Polimerler çok değişik camsı geçiş sıcaklığı değerlerine sahiptir. Genellikle elastomerler, plastikler, fiberler yönünde camsı geçiş sıcaklığı artar.

Amorf polimerlerde yalnız camsı geçiş sıcaklığında bir geçiş gözlenirken, yarı kristalin polimerlerde Tg'deki geçişin yanısıra erime sıcaklığında bir geçiş daha gözlenir. Kristalizasyon derecesi ne olursa olsun bütün yarı kristalin polimerlerde bu iki geçiş sıcaklığı vardır.

DİĞER ÖZELLİKLER

Mekanik Özellikler

Polimer malzemeler; yapılarına, işlenme tekniklerine ve kullanıldıkları çevre koşullarına göre değişen mekanik özellikler gösterirler. Bir polimerden beklenenlerin başında, kullanılacağı yere göre belli sertlik ve sağlamlıkta olması ve mekanik özelliklerini istenilen süre koruyabilmesi gelir. Polimerlerin mekanik özelliklerini belirtmek üzere çeşitli parametreler tanımlanmış ve bu parametrelerin ölçüldüğü testler geliştirilmiştir.

Genel olarak polimer malzemenin mekanik özellikleri deyince, dış kuvvetlerin etkisiyle ortaya çıkan, uzama, akma, kopma, vb. gibi deformasyonlar akla gelir. Polimer malzemelerin en önemli özelliği bu deformasyonların sıcaklık ve zamana bağımlılığıdır.

Gerilim-Gerinim Eğrileri

Bir malzemenin geometrik durumundaki değişme "gerinim", malzeme içinde, dış kuvvetleri dengelemek için oluşan tepki de "gerilim" olarak adlandırılır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Gerinim veya yüzde uzamaya karşı gerilimin grafiğe geçirilmesi ile elde edilen eğriler, polimer malzemelerin mekanik özellikleriyle ilgili birçok bilgi vermektedir. Gerilim-gerinim eğrilerinin başlangıç bölgesindeki doğrusal bölümlerinin eğimi Young elastik modülü olarak bilinir ve malzemenin sertliğini gösterir.

Gerilim-gerinim eğrilerinin saptanması ile ilgili standartlaşmış çekme testleri vardır. Çekme testlerinde standartlara uygun boyut ve biçimde hazırlanan polimer malzeme örnekleri bir taraftan tutulur, diğer taraftan sabit hızla çekilir.

Sürünme

Daha önce de söz edildiği gibi, polimer malzemelerin mekanik özellikleri zamana bağımlı olarak değişir. Yukarıda verilen gerilim-gerinim eğrilerinden polimer malzemenin sertlik ve sağlamlığının zamanla değişimi belirlenemez. Sürünme testleri zamana bağlı davranışın incelenmesi için yaygın olarak uygulanır.

Sürünme, sabit statik yük altında polimer malzemelerde, uzun dönemde kalıcı deformasyonları (gerinimi) veren bir özelliktir.

Yorulma

Polimer malzemeler tekrarlanan işlemlerde değişen miktar ve sürelerde yük altında kullanılırlar. Gerilim veya gerinimin tekrarlanan salınımlar halinde değiştiği bu tür etkiler, gerilim veya gerinim değerleri kopma değerlerinden çok daha küçük olsa da, etkinin birikimi sonucu, malzemenin deformasyonuna ve kopmasına neden olur. "Yorulma" olarak adlandırılan bu mekanik özellik, uygulama yönünden polimer malzemenin hangi koşullarda, ne kadar süre kullanılabileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

Çarpma Direnci

Polimer malzemelerin ani bir darbe şeklinde gelen çarpmaya karşı dirençleri önemli bir mekanik özelliktir. Polimer malzemelerde çarpma ile kırılma iki şekilde olur: (a) Kırılgan kırılma, (b) Kırılgan olmayan kırılma. Çarpma enerjisini yapı içinde dağıtamıyan, başka bir ifadeyle enerji absorblama kabiliyeti düşük olan polimerler (örneğin camsı geçiş sıcaklığının altındaki amorf polimerler) kırılgan kırılma gösterirler. Çarpma dayanıklılığı testleri polimerlerin ani darbe şeklinde yük etkisi ile kırılgan kırılmalarını ölçer.

Elektriksel Özellikler

Hemen hemen tüm yüksek molekül ağırlıklı polimerler elektriksel yalıtım özelliğine sahiptirler, başka bir ifadeyle dielektriktirler.

Polimerlerin dielektrik özellikleri polimer yapıyla doğrudan ilgilidir. Kimyasal bileşim, konformasyon ve konfigürasyon, moleküller arası etkileşimler, moleküler esneklik, moleküller arası düzen, çapraz bağ yoğunluğu, plastikleştiriciler ve diğer katkı maddeleri, kopolimerizasyon, vb. dielektrik özellikleri önemli oranda etkiler.

Isıl Özellikler

Polimerlerin ısıl özelliklerinin en önemlisi şüphesiz ısıl iletkenlikleridir. Polimer malzemeler diğer malzemelere göre son derece düşük ısıl iletkenlik gösterirler başka bir ifadeyle iyi ısıl yalıtkanlardır. Polimerlerin ısıl iletkenlikleri molekül ağırlığı ve yapısal özellikleri ile yakından ilgilidir.

Polimerlerin bir diğer ısıl özelliği ısıl genleşme (veya karşıtı

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

büzülme) genellikle plastik malzemelerin işlenmesinde ortaya çıkan önemli bir sorundur.

Polimer malzemelerin ısıl dirençleri, emniyetle, uzun süre kullanılabilecekleri sıcaklık ile ifade edilebilir. Birçok polimer malzeme, özellikle yüksek sıcaklıklarda ısıl olarak yaşlanırlar, başka bir ifadeyle hem fiziksel görünüşlerini kaybederler, hem de mekanik dayanıklılıkları önemli oranda düşer.

Optik Özellikler

Elektriksel ve ısıl özellikler gibi polimerlerin optik özellikleri de moleküler, atomik, iyonik ve elektronik yapılarıyla yakından ilgilidir. Polimerler, dielektrik özellik ve ısıl yalıtkanlık özelliklerine paralel olarak yüksek şeffaflık gösterirler.

Polimerlerin şeffaf olmaları, görünür bölgede ışık absorpsiyonlarının düşük olduğunu ifade eder. Polimerler ışığı, az da olsa absorpluyorsa ve bu absorpsiyon seçimli ise yapıda renklenme gözlenir.

Optik kararlılık polimer malzemelerin kullanım süresince optik özelliklerindeki değişmeleri ifade eder. Polimer malzemelerin optik yaşlanmaları pratik uygulamalarda önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır.

Kimyasal Özellikler

Polimer malzemelerin diğer malzemelere, örneğin metallere göre en önemli avantajları arasında kimyasal ataklara çok daha az duyarlı olmaları gelir. Polimerler kimyasal çevre ile çok farklı mekanizmalarla, değişik hız ve derecelerde etkileşirler. Bu etkileşim kimyasal reaksiyon,

solvatasyon, absorpsiyon, plastikleştirme ve çevreyle gerilim etkisi şeklinde olabilir.

Polimerlerin kimyasal dirençlerinin belirlenmesi için genellikle yukarıda verilen tüm etkiler birlikte incelenir. Polimer malzemelerin kimyasal dirençlerinin bir örnekten diğerine önemli oranda değişebileceği not edilmelidir.

POLİMERLERİN MOLEKÜL AĞIRLIĞI VE DAĞILIMI

Bir polimerin molekül ağırlığı ve dağılımı polimer malzemenin özellikleri yönünden çok önemlidir. Genellikle, molekül ağırlığının artmasıyla yapıda karmaşa ve moleküller arası çekim kuvvetleri artar, ki bu da polimer yapının mekanik ve ısıl özellikleri başta olmak üzere işlenebilirliği, elektriksel, optik ve kimyasal özelliklerini önemli oranda değiştirir.

Polimerlerin molekül ağırlığı küçük moleküllerinkinden çok farklıdır. Bir polimer çok farklı uzunluklarda polimer zincirlerden oluşur. Başka bir ifadeyle, polimerler polidispers sistemlerdir. Bu nedenle polimerlerde ortalama molekül ağırlığından söz edilir. Sayıca ve ağırlıkça ortalama molekül ağırlıkları en yaygın olarak kullanılan ortalama molekül ağırlığı tanımlarıdır. Polimerlerde molekül ağırlığı dağılımını ifade etmek için ağırlıkça ortalama molekül ağırlığının sayıca ortalamaya oranı olarak tanımlanan polidisperslik (heterojenlik) indeksi kullanılır. Polidisperslik indeksi 1'e eşit, monodispers polimerler sentetik olarak üretilemez.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

POLİMER ÇÖZELTİLERİ

Polimerlerin Çözülmesi

Polimerlerin küçük molekül ağırlıklı sıvılarla etkileşmesi kontrollu serbestleştirme sistemleriyle ilgili uygulamalarda da çok önemlidir. Bu uygulamalarda polimerler hem üretim hem de kullanım aşamasında sıvılar ile etkileşirler.

Polimerler sıvılarla temas edince gerçek çözünme veya jel oluşumu gözlenir. Moleküller veya molekül bölümleri arasında yalnızca ikincil kuvvetlerin etkin olduğu bir polimer, çözücü içine konduğu zaman, küçük çözücü molekülleri polimer içine difüze olur ve polimeri şişirir. Bu durumda polimer yapı, çözücü ile etkileşme şiddetine bağlı olarak belli miktarda çözücü absorbe eder. Polimer ile iyi uyuşan, başka bir ifadeyle "iyi çözücü" durumunda şişme çok daha hızlı ve daha fazladır. Şişmiş durumdaki yapıda polimer molekülleri arasına çözücü girmiş, yapı solvatize olmuştur. Ancak polimer zincirleri bazı bölgelerde ikincil kuvvetlerle birbirine bağlı, assosiye durumdadır. İyi çözücü durumunda assosiyasyon çok az, buna karşılık şişme o derece fazladır. Polimer yapının çözücü ile şişmiş bu haline "jel hali" denir.

Yalnızca ikincil kuvvetlerin bulunduğu polimer jel, çözücü ile etkileşmenin devam etmesiyle çözelti haline geçer. Gerçek çözünmede polimer molekülleri teker teker ayrılmış, çözücü molekülleri tarafından çevrelenmiş ve serbest çözücü içinde yüzer durumdadır. Polimerlerin çözünme veya şişmelerini etkileyen çeşitli parametreler vardır. Bunlardan önemli olanları şunlardır:

- Polimer ve çözücünün kimyasal yapılarındaki benzerlik çözünme

yönünden önemlidir. Kısaca ifade etmek gerekirse "benzer benzeri çözer" denilebilir.

- Bir homolog grupta moleküler kütle (zincir uzunluğu) arttıkça polimer çözünürlüğü azalır.

- Gevşek istiflenmiş polimer yapılarda çekim kuvvetlerinin etkisi düşük olup çözünme kolaydır.

- Kristalin polimerleri çözmek zordur,yüksek enerji gerektirir.

- Bir polimerik yapıda zincirler arasında kovalent bağlarla oluşan çapraz bağlar varsa, böyle polimerik yapılar hiçbir çözücüde ve hiçbir sıcaklıkta çözünmezler.

- Genellikle sıcaklıkla çözünme artar. Ancak bunun tam tersi durumlar da gözlenir.

Polimer - Çözücü Etkileşimleri

Bir polimerin bir çözücüde çözünebilmesi için polimer-çözücü (P-Ç) etkileşiminin polimer-polimer (P-P) etkileşiminden güçlü olması gerekir. P-Ç etkileşimi P-P etkileşiminden ne kadar güçlü ise, çözücünün o polimer için gücü o kadar fazladır denir.

Çöktürücüler polimeri çözmeyen, tam tersine polimer çözeltisine ilave edildiklerinde, P-Ç etkileşimini seyrelterek P-P'nin önem kazanmasına, dolayısıyla polimerin çökmesine neden olan ajanlardır.

Polimer-çözücü etkileşim spektrumunda, çöktürücüler ile çözücüler

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

arasında yer alan şişirme ajanları jelleşmeye yol açarlar. Bunlar zayıf çöktürücü veya zayıf çözücü olabilirler.

Polimer-çözücü etkileşmesinin incelenmesinde en yaygın olarak kullanılan yaklaşımda çözünürlük parametresi (δ) değerlendirilir. Çözünürlük parametresinde polimer-çözücü ve polimer-polimer molekülleri arasındaki ikincil çekim kuvvetleri dikkate alınır.

Çeşitli çözücüler ve polimerler için çözünürlük parametrelerinin değerleri kaynaklarda yer almaktadır [1]. δ değeri düşük olan yapılar apolar, yüksek olanlar ise, yüksek dipol momentine sahip ve hidrojen bağı yapmaya uygun polar yapılardır. Genel bir kural olarak δ değerleri birbirine yakın olan polimer-çözücü sistemlerinin uygun olduğu söylenebilir.

POLİMERLERİN SENTEZİ

Polimer sentezi Carothers sınıflandırmasına göre; (a) Zincir polimerizasyonu ve (b) Kondenzasyon polimerizasyonu olmak üzere başlıca iki grupta incelenebilir. Bu iki yöntem aşağıda önemli özellikleri ile kısaca verilmiştir.

Zincir Polimerizasyonu

Bu tür polimerizasyonda monomerler doğrudan birbirine katılarak makromolekül zincirini oluştururlar. Bu türde, genellikle doymamış bağlar içeren etilen, stiren, vinil klorür, vb. gibi dien veya vinil monomerlerinin polimerizasyonu söz konusudur.

Zincir polimerizasyonu serbest radikaller, iyonlar (katyon veya

anyon) veya koordinasyon kompleks sistemler üzerinden yürüyebilir. Bütün bu zincir polimerizasyon yöntemlerinin en önemli ortak özelliği, polimer zincirinin çok kısa sürede (0.1 saniye gibi) yüksek molekül ağırlığına (10^5-10^7 gibi) ulaşmasıdır. Reaksiyonun başlamasından çok kısa bir süre sonra dahi, ortamda çok az fakat çok yüksek molekül ağırlıklı polimer ve çok sayıda monomer vardır. Zamanın ilerlemesiyle monomer polimer dönüşümü artar, ancak oluşan polimer zincirlerin boyu değişmez.

Kondenzasyon Polimerizasyonu

Kondenzasyon polimerleri benzer veya farklı yapıdaki polifonksiyonel monomerlerin genellikle küçük bir molekül çıkararak reaksiyona girmesiyle elde edilir. Burada en önemli koşul monomerlerin polifonksiyonel oluşudur. "OH", "COOH", "NH_2", vb. gibi fonksiyonel gruplardan en az iki tane taşıyan monomerler esterleşme, amidleşme, vb. gibi reaksiyonlarla, genellikle H_2O, NH_3, CO_2, N_2, vb. gibi küçük moleküller çıkararak, kondenzasyon polimerlerini oluştururlar. Poliüretanların elde edildiği üretan oluşumu ve Naylon 6'nın elde edildiği kaprolaktam halka açılması gibi, küçük molekül çıkışı olmadan doğrudan monomerlerin katılması şeklinde yürüyen polimerizasyon reaksiyonları da genellikle bu grup içinde değerlendirilir. İki fonksiyonel grup taşıyan monomerlerin polikondenzasyonu ile doğrusal polimerler sentezlenir. Örneğin poliester oluşumunda bir diol olan etilenglikol yerine, gliserin gibi üç, pentaeritrol gibi dört fonksiyonel grup içeren monomerler kullanılırsa, üç boyutlu (dallanmış veya çapraz bağlı) polimer matriksler elde edilir.

Polikondenzasyon polimerizasyonları basamaklı polimerizasyon olarak da anılır. Çünkü, bu tür polimerizasyonda, önce monomerler

birleşir, dimerler oluşur, monomer dimerle birleşir trimerler oluşur ve böylece adım adım oluşan polimerin zincir boyu uzar. Bu özellik kondenzasyon polimerizasyonu ile zincir polimerizasyonu arasındaki en önemli farktır. Bu türde, her uzunluktaki polimer zinciri, reaksiyon süresince, aynı olasılıkta boyunu uzatarak büyür. Polimerizasyonun başlatılmasından bir süre sonra, örneğin ortalama molekül ağırlığı yaklaşık 10.000 'e ulaşınca, ortamdaki monomerlerin tamamına yakın bir bölümü reaksiyona girmiştir. Ancak, polimerizasyonun sonuna doğru polimer zincirleri son boylarına ulaşabilir.

POLİMERİZASYON İŞLEMLERİ

Polimerizasyon işlemleri aşağıda verilen başlıca dört grup altında incelenebilir:

- Yığın Polimerizasyonu
- Çözelti Polimerizasyonu
- Süspansiyon Polimerizasyonu
- Emülsiyon Polimerizasyonu

Bu dört yöntem de uygun düzeneklerle radikal polimerizasyonunda çeşitli polimerlerin ticari üretiminde kullanılmaktadır. Kondenzasyon polimerizasyonları ise, genellikle yığın ve çözelti işlemleriyle gerçekleştirilir. İyonik ve koordinasyon kompleks polimerizasyonlar ise, başlatıcılar sulu ortamda etkinliklerini kaybettikleri için yalnızca yığın ve çözelti prosesleriyle üretilirler.

Yığın Polimerizasyonu

Bu tür polimerizasyonda monomer, içine uygun bir başlatıcı ilave edildikten sonra, belli bir sıcaklık ve basınçta doğrudan polimerleştirilir. Bu işlemin en önemli özelliği oldukça saf polimerlerin üretilebilmesidir. Polimerizasyon sonunda oluşan ürün, genellikle doğrudan kullanılır. İşlem çok basit ve ekonomiktir.

Bu işlemin en önemli sakıncası polimerizasyon reaksiyon ısısının ortamdan uzaklaştırılma zorluğudur. Yığın polimerizasyon polikondenzasyon ürünlerinin elde edilmesi için uygun bir yaklaşımdır.

Çözelti Polimerizasyonu

Bu işlem, yığın polimerizasyonda ortaya çıkan sıcaklık kontrol zorluğunu ortadan kaldıran bir yaklaşımdır. Polimerizasyon uygun bir çözücü veya seyreltici faz içinde yürütülür. Monomerin kendisi çoğu kez bir seyreltici gibi davranarak sıcaklık kontroluna yardımcı olur.

Bu tür polimerizasyonda, çözücünün varlığı nedeniyle hem polimerizasyon hızı yavaşlar hem de çözücüye zincir transferi nedeniyle ürün molekül ağırlığında önemli oranda düşme görülür. Ayrıca, çözücünün ürünlerden ayrılması için uygulanacak yardımcı işlemler işletme ve yatırım maliyetlerini arttırırlar.

Süspansiyon Polimerizasyonu

Bu işlemde monomer uygun bir dağıtma ortamında süspansiyon haline getirilir. Dağıtma ortamı, genellikle sudur. Başlatıcı monomer damlacıklarının içinde çözünmüştür. Ortam sürekli olarak karıştırılarak süspansiyonun devamlılığı sağlanır. Dağıtma ortamında çözülen süspansiyon stabilizörleriyle süspansiyonun stabilitesi desteklenir. Sisteme uygun bir sıcaklık programı uygulanarak monomer damlacıklarının küresel polimer partikülleri haline dönüşmesi sağlanır.

Süspansiyon polimerizasyonunda ortaya çıkan en önemli sorun polimer yığılması ve bloklaşmasıdır. Bu sorunların önüne geçilebilmesi ve polimer ürünün boy ve boy dağılımının ayarlanabilmesi için öncelikle reaktör içinde karıştırma hızı ve düzenini etkileyen parametrelerin (reaktör tipi, boyutları ve iç yüzeyi, tampon levha tipi, boyutları ve sayısı, karıştırıcı tipi, boyutları ve dipten yüksekliği, vb. gibi) optimize edilmesi gerekir. Buna ilave olarak sıcaklık programı, monomer faz/dağıtma ortamı hacım oranı, ortama ilave edilen süspansiyon stabilizörlerinin türü ve miktarları ve diğer katkı maddelerinin de hem polimer molekül ağırlığı ve molekül ağırlığı dağılımını hem de ürün partikül boy ve boy dağılımını önemli oranda etkiledikleri göz önünde tutulmalıdır.

Süspansiyon polimerizasyonuyla 10 μ'dan 10 mm'ye kadar çok değişik boy aralığı ve dağılımında polimer üretilebilmektedir. Bu işlemin en önemli avantajı mükemmel sıcaklık kontroludur. Ancak, ürün boy dağılımı genellikle geniştir. Yığın polimerizasyona göre ürün daha kirlidir. Ürünün saflaştırılmasıyla ilgili işlemler işlemin maliyetini yükseltir.

Emülsiyon Polimerizasyonu

Süspansiyon polimerizasyonu gibi bu işlem de genellikle sulu ortamda yürütülen bir işlemdir. Emülsiyon polimerizasyonunun mekanizması süspansiyon polimerizasyonundan çok farklıdır. Burada polimerizasyon emülsifiyan maddelerin oluşturduğu miseller içinde yürür. Dağıtma ortamındaki monomer damlacıklarından miseller içine difüze olan monomer molekülleri, dağıtma ortamında çözülmüş ve sıcaklığın arttırılmasıyla aktif duruma geçmiş ve misel içine göç etmiş başlatıcı moleküllerinin etkisiyle polimerleşirler. Polimerizasyon monomer damlacıkları tamamen yok olana kadar devam eder. Sonuç ürün yüzey etken maddeler olan emülsifiyanlar tarafından yüzdürülen bir polimer lateksidir.

Emülsiyon polimerizasyonunda en önemli husus emülsifiyan türü ve konsantrasyonunun seçilmesidir. İyi bir emülsifiyan öncelikle polimerizasyon için uygun miselleri oluşturabilmelidir. Oluşan emülsiyonların stabilitesi de kullanılan emülsifiyan türüne bağlıdır. Kritik misel konsantrasyonundan daha düşük konsantrasyonlarda emülsifiyan kullanıldığında polimerizasyonun olmayacağı not edilmelidir. Burada karıştırma, sıcaklık ve kütle transferlerini kontrol etmesi bakımından önemlidir. Emülsifiyan türü, konsantrasyonu ve ortama veriliş biçimi yanı sıra, uygulanan sıcaklık programı, monomer/su oranı, kullanılan diğer katkı maddelerinin türleri ve miktarları, başlatıcı türü ve konsantrasyonun da hem oluşan polimerin molekül ağırlığı ve dağılımını hemde partikül boy ve boy dağılımını etkilediği, dolayısıyla bu parametrelerin optimize edilmesi gereği not edilmelidir.

Emülsiyon polimerizasyonunda genellikle 1 μ'dan daha düşük polimer küreler içeren lateksler elde edilir. Partikül boy dağılımı,

süspansiyon polimerizasyonuyla karşılaştırıldığında çok daha dardır. Sıcaklık kontrolu burada da mükemmeldir. Ancak, emülsifiyanlar ve diğer katkı maddeleri nedeniyle ürün daha kirlidir. Kuru polimer istendiğinde, uygulanması gereken ayırma işlemleri nedeniyle işlemin maliyeti oldukça artar.

KAYNAKLAR

1. Barton, A.: Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters, CRC Press Boca Raton, FL. (1983).
2. Billmeyer, F.W., Jr.:Textbook of Polymer Science, 3rd Ed. Wiley-Interscience, New York (1984).
3. Blackey, D.C.: Emulsion Polymerization, J.Wiley, New York (1975).
4. Bovey,.F., Winslow, F.: Macromolecules: An Introduction to Polymer Science, Academic Press, New York (1979).
5. Carraher, C.Jr., Tsuda, M.: Modification of Polymers, ACS Symp.Ser., No.121, ACS, Washington, D.C. (1980).
6. Encyclopedia of Polymer Science and Technology, J.Wiley & Sons, (1969).
7. Flory, P.J.: Principles of Polymer Chemistry, Cornell Univ. Press, New York (1953).
8. Margerison, C., East, C.C.: Introduction to Polymer Chemistry, Pergamon Press, New York (1967).
9. Meares, P.: Polymer Structure and Bulk Properties, D.van Nostrand Co. Ltd., London (1965).
10. Modern Plastic Encyclopedia, McGraw-Hill, Inc., New York (1981).
11. Odion, G.: Principles of Polymerization, McGraw Hill, New York (1970).
12. Pişkin, E.: Polimer Teknolojisine Giriş, İnkılap Kitapevi, İstanbul (1987).
13. Poehlin, G.W., Ottewill, R.H.,Goodwin, J.W.: Science and Technology of Polymer Colloids, Vol.2., Martinus Nijhoff Publishers (1983).
14. Powell, P.C.: Engineering with Polymers, Chapman and Hall (1968).
15. Rodrigez, F.: Principles of Polymer Systems, 2nd Ed., McGraw-Hill (1983).
16. Slade, P.E.: Polymer Molecular Weights, Marcel Decker Inc., New York (1975).
17. Tager,A.A.: Physical Chemistry of Polymers, Mir Publishers, Moscow (1978).
18. Tobolsky, A.V., Mark, H. F.: Polymer Science and Materials, Wiley-Interscience (1971).
19. Van Krevelen, D.: Properties of Polymers, 2nd Ed., Elsevier, Amsterdam (1980)
20. Walsh, D.J., Higgins, J.S., Maconnachie, A.: Polymer Blends and Mixtures, Imperial College, London (1985).

KONTROLLU İLAÇ SERBESTLEŞTİREN SİSTEMLERDE KULLANILAN POLİMERLER

Nicholas A. Peppas

ARANILAN ÖZELLİKLER

Kontrollu ilaç serbestleştiren sistemlerde hem taşıyıcı olarak hem de sistemden serbestleşme hızını kontrol etmek üzere en yaygın kullanılan materyaller doğal ve sentetik polimerlerdir. Vücudun dış yüzeyinden uygulanan bazı örnekleri dışında, polimer bazlı kontrollu ilaç serbestleştiren sistemlerin birçoğu vücut içine yerleştirilerek kullanılır. Bu nedenle bu sistemlerde yer alan polimerler başta biyolojik çevreyle uyum olmak üzere çeşitli özelliklere sahip olmalıdır. Aranılan özellikler, polimerin yapısından (kimyasal ve mekanik koşullar) veya kullanılacakları fizyolojik ortamdan (biyolojik koşullar) kaynaklanır.

İstenilen biyolojik özellikler ilaç taşıyıcı sistemin uygulama yerine göre değişir. Genel olarak aranılan biyolojik özellikler, polimerin biyolojik çevreyle iyi uyuşması, dokuyla temas ettiğinde iltihaba yol açmaması,

kanserojen veya teratojen etki göstermemesi ve toksik olmamasıdır [1,2].

Toksisite sorunu genellikle polimerin üretimi ve işlenmesi sırasında kullanılan (katalizörler, emülsifiyan maddeler, stabilizörler, vb. gibi) veya yapıya katılan (plastikleştiriciler ve diğer katkı maddeleri) maddeler, çevreden karışan kirlilikler ve yapıda polimerleşmeden kalan monomerden kaynaklanır [3]. Bir polimerizasyon reaksiyonundan arta kalan monomerin, bazı örneklerde, milyonda bir düzeyde bulunmasının dahi toksik etki yaratacağı not edilmelidir. Biyolojik çevrede kullanılan polimerlerin, oldukça saf ürün elde edilen yığın polimerizasyon tekniğiyle üretilmesi tercih edilmelidir. Çözelti, süspansiyon ve emülsiyon polimerizasyon tekniğinde, polimerizasyonun başarılması için gerekli katkı maddeleri nedeniyle kirlilik daha fazla olacaktır. Plazma polimerizasyonuyla çok saf polimerler üretilebilir. Polimer hazırlanmasında UV, elektron veya γ-ışınlarının uyardığı polimerizasyon ve çapraz bağlama teknikleri uygulanarak kirlilikten önemli ölçüde kaçınılabilir.

Vücutta aşınan türden polimerlerin kullanıldığı sistemlerde parçalanma ürünlerinin biyolojik çevrede olumsuz etkilere yol açmayacak maddeler olması gerekir.

Uygun bir ilaç taşıyıcı sistem hazırlamak için polimerin fiziksel ve mekanik özellikleri de göz önünde tutulmalıdır. İlaç serbestleştiren sistemlerdeki hatalar çoğu kez yapının mekanik zayıflığından kaynaklanır. Dikkate alınması gereken değişkenler sistemin geometrik şekli, elastik özellikleri, şişme derecesi, durgun ve hareket halinde uygulanan çekme, sıkıştırma ve kayma gerilimlerine karşı direnci, yırtılma özelliği ve yorulmaya direncidir. Biyolojik çevrede sıcaklık değişimleri az olduğundan ısıl parçalanmanın önemi fazla değildir. Oysa mekanik parçalanma ve ortamın neden olduğu yaşlanma dikkate alınmalıdır. Vücutta aşınan sistemlerde kullanılanların dışındaki polimerlerin fiziksel, kim

yasal ve mekanik özellikleri biyolojik çevre etkisi ile değişmemelidir.

Kontrollu ilaç serbestleştiren sistemlerde kullanılacak polimerlerin biyolojik sistemlerde uygunluklarının belirlenmesi ve bu polimerlerin fizikokimyasal özelliklerinin tayini ile ilgili ayrıntılı bilgi kaynaklarda bulunabilir [4]. Aşağıda bu yaklaşımlardan örnekler kısaca tartışılmıştır.

Biyolojik Uyum ve Toksisite Testi

Vücuda yerleştirilen ilaç taşıyıcı polimer sistemlerde bulunması istenen özelliklerin başında biyolojik uyum gelir. Biyolojik uyum, polimerin vücutta kaldığı sürece, biyolojik çevre üzerinde olumsuz etki yapmadığını ifade eder. Kontrollu ilaç serbestleştiren sistemlerde yer alan polimerin biyolojik uyumu, doku-materyal etkileşimleri ve buna bağlı olarak toksisiteyle de yakından ilişkilidir [5].

Kaynaklarda, kan-materyal ve doku-materyal etkileşimleriyle ilgili, kontrollu ilaç serbestleştiren sistemlerde yer alan polimerlerin değerlendirilmesinde de yararlanılabilecek çok sayıda biyolojik uyum ve toksisite testi vardır [4-8]. Bunlardan, kontrollu serbestleştiren sistemlerde uygulanan bazı toksisite ve biyolojik uyum testleri Çizelge 4.1'de örneklenmiştir.

Çizelge 4. I. Toksisite ve Biyolojik Uyum Testleri.

Agar Üstü Materyal Cevabı
Agar Üstü Materyal Ekstraktı Cevabı
Deri İçi Tahriş Testi
Doku Kültüründe Hücre Büyümesinin Durdurulması
Materyalin Neden Olduğu Hemoliz
Kas İçine Yerleştirilen Sistemlerde Doku Cevabı
In Vitro Mutajen Özellik
Tavşan Korneasına İmplantasyon

Çizelgede verilen testlerin tümünün uygulanması büyük çaba gerektirir, dolayısıyla eleme yapılarak ön denemelerde testlerden bir veya ikisinin kullanılması önerilir. Kontrollu serbestleşme sistemlerinde yer alan polimer biyomateryallerin test edilmesinde yaygın olarak kullanılan testlerden biri tavşan korneasına implantasyon tekniğidir [9]. Bu teknikte dokunun materyale cevabı, hayvana tekrar tekrar cerrahi işlem uygulanmaksızın izlenebilir. Ayrıca, tavşan korneası iltihap uyarıcılarına karşı son derece duyarlıdır ve damarsız olduğundan iltihap belirtileri (ödem, akyuvar birikimi, vb. gibi) kolaylıkla fark edilebilir. Ancak, kornea damarsız olduğu için bu testin kan-materyal etkileşimini ölçmede yetersiz olduğu not edilmelidir.

Fiziksel Özelliklerin Testi

Kontrollu serbestleştiren sistemlerde kullanılan polimerlerin fizikokimyasal özelliklerini incelemek için çeşitli testler önerilmiştir.

Bu testlerin çoğu alet açısından orta halli bir analiz laboratu-

varında uygulanabilecek deneyleri içerir. Materyallerin yüzey özelliklerinin tayini gibi, karmaşık analizler için daha özel aletler ve teknikler gerekir.

Taşıyıcı polimerin sayıca ve ağırlıkça ortalama molekül ağırlıkları viskozimetreler, membran ozmometreler veya ışık saçılması cihazları kullanılarak saptanır. Jel kromatografisi molekül ağırlığı dağılımı bulmak için kullanılır.

Vücutta aşınan sistemlerde yer alacak polimerlerin in vitro parçalanma kinetiklerinin zamanın fonksiyonu olarak belirlenmesi gerekir. Taşıyıcıların şişme özelliklerinin önceden değerlendirilmesi özellikle hidrofilik polimer taşıyıcılar için önemlidir. Şişmede denge hali 30°C ile 37°C arasında basit tartım deneyleri ile saptanabilir.

Kontrollu serbestleştiren sistemlerde ısıl özelliklerin araştırılması çok önemli değildir. Ancak, şişme kontrollu sistemlerde kullanılacak olan polimerler için şişme ortamı varlığında ısıl geçişlerin belirlenmesi gerekir. Bu incelemeler için ve ayrıca, yarı kristal polimerlerde başlangıçtaki kristallik derecesini belirlemek üzere diferansiyel ısıl kalorimetrik ve termomekanik analizler uygulanır.

İlaç difüzyon katsayısının, ilacın serbestleşmesi sırasında değişen gözenek yapısı ile ilişkisinin anlaşılabilmesi için gözenekli matrikslerin gözenekliliği ve bunun değişiminin bilinmesi gerekir. Bu amaçla cıvalı porozimetre gibi çeşitli cihazlar kullanılır. Gözenek yapısının incelenmesi için elektron mikroskobunun da kullanılması gerekebilir. Hidrofil polimerlerde kritik nokta kurutma teknikleri kullanılarak çözücü (şişirme ajanı) uzaklaştırıldıktan sonra elektron mikroskop uygulanabilir.

Daha önce belirtildiği gibi ilaç taşıyıcı sistemin aranılan mekanik dayanıklılığı uygulama yerine göre değişir. Genellikle, elastik modül tayini için çekme veya sıkıştırma cihazları kullanılır. Mekanik açıdan

zayıf, büyük oranda şişmiş hidrojellerin kayma özellikleri önemli olabilir. Dinamik viskoelastometre veya diğer reolojik cihazlar bu amaçla kullanılabilir.

Kontrollu serbestleştiren sistemlerin vücut içine uygulananlarında görülen polimer-doku etkileşimi polimerin yüzey özelliklerine bağlıdır [1]. Fiziksel ve kimyasal yüzey analiz tekniklerinden yaygın olarak kullanılanlarına örnekler, temas açısı ölçüm tekniği, IR spektroskopisi ve X-ışınları fotoelektron spektroskopisidir.

Polimer taşıyıcıların yüzey ve yığın yapılarını araştırmak için geliştirilen fiziksel ve fizikokimyasal yöntemler ilgili kaynaklarda yer almıştır [4,10].

İlaç Difüzyon Mekanizmasının Tayini

Standart ilaç serbestleştirme deneyleri su, tuzlu su veya tamponlanmış sulu çözünme ortamlarında gerçekleştirilir. Serbestleştirme ortamında çok iyi karıştırma sağlanması ön koşuldur. Çünkü serbestleştirme hızını veren ifadeler, Fick difüzyon denkleminin çözünme ortamında taşıyıcı-ortam arayüzeyinde ilaç konsantrasyonunun sıfır veya sabit varsayıldığı modellerin çözümü ile elde edilir.

Yeni ve modifiye kontrollu ilaç-serbestleştirme uygulamaları için yeni ve modifiye polimer taşıyıcıların geliştirilmesinde polimerden difüzyon biçimlerinin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekir. Bunun için ilaç difüzyon katsayısının bulunması ve difüzyon mekanizmalarının araştırılması gerekmektedir. İlaç difüzyon katsayısının tayini için polimerlerde etken madde difüzyonunun bulunmasında kullanılan, sürekli akış, sabit hacim, integral geçirgenlik, diferansiyel geçirgenlik ve zaman gecikmesi gibi standart teknikler uygulanır [10,11]. Difüzyon mekaniz-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

masının Fick kanununa uyup uymadığının belirlenebilmesi için polimer içinde ilaç konsantrasyon profilinin zamanla değişmesinin dikkatle izlenmesi gerekir. Bu amaçla uygulanan deneysel tekniklerin en başarılılarından biri de radyoaktif olarak işaretlenmiş ilacın kullanılmasıdır [12]. Burada, polimer matriksten, belli zaman aralıklarıyla kesilen ince dilimlerde radyoaktivite ölçülerek, konsantrasyon dağılımı bulunur ve difüzyon mekanizması analiz edilir.

KULLANILAN POLİMERLERDEN ÖRNEKLER

Kontrollu ilaç serbestleştiren sistemlerin tasarımında çok sayıda sentetik, yarı sentetik ve doğal polimer kullanılır. Bu polimerler hidrofil veya hidrofob özellik taşıyabilir ve vücutta aşınabilir veya aşınmayan türdendir. Aşağıda her gruptan seçilen örnekler kısaca tanıtılmıştır.

Vücutta Aşınmayan Polimerler

Hidrofil Polimerler (Hidrojeller)

Şişmiş, çapraz bağlı hidrofil polimerler (hidrojeller) kontrollu serbestleştiren sistemlerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılır[13, 14].

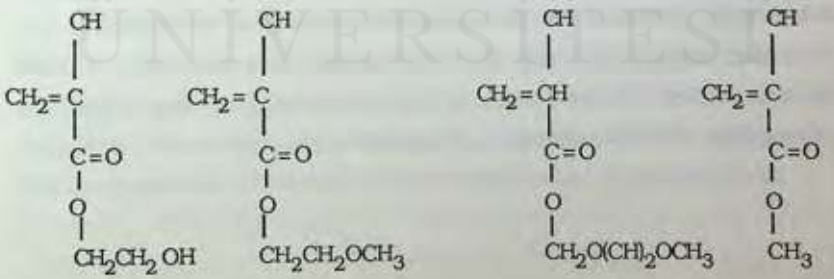
Hidrojeller arasında tıbbi alanda en yaygın olarak kullanılan poli 2-hidroksietilmetakrilat (PHEMA)'dır. PHEMA jeller, az miktarda çapraz bağlayıcı varlığında HEMA monomerinin polimerleştirilmesiyle hazırlanır. En yaygın olarak kullanılan çapraz bağlayıcı etilenglikol di-metakrilat (EGDMA)'dır. Bunun yanısıra, tri-veya tetraetilenglikol dimetakrilat (TEGDMA) ve diğerleri de bu amaçla kullanılmaktadır[15]. Polimeri-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

zasyon reaksiyonu bir kopolimerizasyon/çapraz bağlama işlemi olup, çapraz bağlayıcı genellikle ağırlıkça % 1'den az miktarda ilave edilir. Polimerizasyon su veya diğer polar çözücülerin varlığında da yürütülebilir. Bu tür radikal polimerizasyonlarını başlatmak üzere, genellikle 50-90°C aralığında çalışan benzoil peroksit ve azobisizo-butironitril başlatıcıları kullanılır. Kaynaklarda PHEMA hidrojellerin termodinamik özellikleri, mekanik özellikleri, şişme ve difüzyon davranışları ve uygulama alanları ile ilgili geniş bilgi bulunabilir.

Kontrollu serbestleştirme uygulamalarında kullanılan akrilat monomerler arasında metoksietilmetakrilat (MEMA), metoksietoksietil metakrilat (MEEMA) ve diğer metoksi ve etoksi türevleri de önde gelenlerdendir. HEMA ve bu monomerlerin, N-vinil-2-pirolidon (NVP), metakrilik asit (MAA) ve metilmetakrilat (MMA) kullanılarak hazırlanan kopolimerleri de kontrollu serbestleştiren sistemler de yer almaktadır [16,17]. Bazı akrilik monomerlerin formülleri aşağıda verilmiştir.

Bu sistemlerin suda denge şişme değerleri, yapılarına, hidrofillik derecelerine ve çapraz bağ yoğunluğuna bağlı olarak % 10-95 arasında değişmektedir. Yüksek su içeriklerine karşın bu sistemler hidrofil ilaçların olduğu kadar hidrofob ilaçların serbestleşmesinde de kullanılmaktadır.



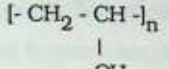
HEMA MEMA MEEMA MMA

PHEMA ve kopolimerlerinden hazırlanan, çubuk şeklindeki mat-

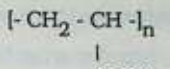
riks sistemlerden progesteron serbestleşmesinin sıfırıncı dereceden olduğu gösterilmiştir. Dişçilik ve ilgili uygulamalar için HEMA ve MMA kopolimerlerinden florür içeren inorganik tuzların serbestleşmesi incelenmiştir. Prostaglandinlerin ve tripelennamin hidroklorürün çapraz bağlı PHEMA matrikslerden serbestleşmesi araştırılmıştır. Antikoagülasyon için heparin serbestleşmesi ve bir oral antihiperglisemik ilaç olan fenformin serbestleşmesi hidroksillenmiş metakrilatlardan hazırlanan hidrojellerin yeni uygulamaları arasındadır. Çapraz bağlı HEMA kopolimerlerinden hazırlanan çok tabakalı sistemler en son bildirilen tasarımlar arasında yer almaktadır. Bu sistemlerde ilacı çözünmüş olarak içeren polimer tabakası, çapraz bağ yoğunluğu dışarı doğru basamaklı olarak artan şekilde tabakalar ile çevrilmiştir. İki basamaklı böyle bir sistem progesteron için denenmiş ve 60 güne kadar ilacın 0.5'inci dereceden kinetikle serbestleştirildiği gösterilmiştir[18].

Kontrollu serbestleştiren sistemlerde yer alan bir hidrojel grubu da polivinilalkol (PVA), poli(N-vinil-2-pirolidon) (PNVP) ve kopolimerlerdir. PVA, vinil asetatın polimerleştirilmesi ve daha sonra bu polimerin hidrolizi ile hazırlanır. Çapraz bağlanma kimyasal veya radyasyon teknikleriyle sağlanır. Bu çapraz bağlı yapılar suda % 90'a varan oranda şişebilmektedir [19]. Bu hidrojellerin de termodinamik, şişme,mekanik ve difüzyon özellikleri ayrıntılı olarak araştırılmıştır. PVA matriks sistemlerden teofilin, albumin ve diğer moleküllerin kontrollu serbestleşmesi incelenirken, serbestleşme hızı genellikle çapraz bağ yoğunluğu ve kristallik yüzdesi değiştirilerek kontrol edilmiştir.

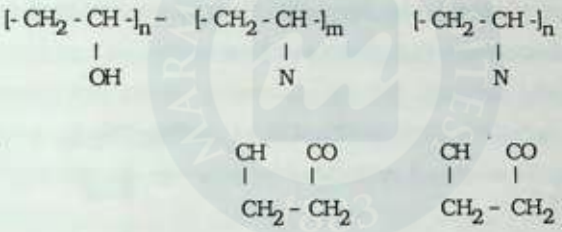
Hidrojeller narkotik antagonist ve antibiyotiklerin serbestleşmesinde de kullanılmıştır.



PVA



PAA



PVA - PNVP

PNVP

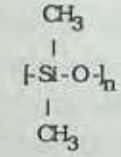
Hidrofob Polimerler

Hidrofob polimerler genellikle çapraz bağ taşımayan matriksler veya membranlar şeklinde kullanılır. Bunlar toz edilmiş polimerin sıkıştırılması ile veya toksik olmayan bir çözücü içinde çözülüp sonra bu çözücünün uçurulması ile hazırlanır. Bu polimerler içinde en yaygın olarak kullanılanları silikonlar ve etilen-vinilasetat kopolimerleridir.

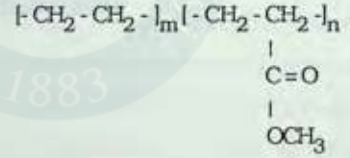
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Silikonlar

Yapısı aşağıda örnek olarak verilen polidimetilsiloksan (PDMS) ve benzeri silikon içeren polimerler hidrofob ilaçların kontrollu serbestleşmesinde kullanılmıştır. Bunlar, genellikle doğrusal silanollerin polimerizasyonuyla hazırlanırlar [20]. Çapraz bağlanma benzoil peroksit gibi peroksitler, diğer çapraz bağlayıcılar ve birleştirme ajanları kullanılarak sağlanır. Bu materyaller anesteziklerin serbestleşmesinde kullanılmıştır. Bu ilaçların silikon yapılarda dağılım katsayılarının önemi vurgulanmış ve bu değerlerden yararlanarak serbestleşmesinin kontrol edilebileceği ileri sürülmüştür. Kaynaklarda silikon matrikslerin kullanıldığı birçok farmasötik uygulama yer almaktadır.



PDMS



EVA

Etilen-Vinil Asetat Kopolimerleri

Bağıl olarak yüksek kararlılıkları, biyolojik uyuşabilirlikleri ve inert olmalarıyla etilen-vinil asetat (EVA) kopolimerleri, ilaçların kontrollu serbestleşmesi uygulamalarında önemli bir yer tutmaktadır [21]. Bunlar etilen ve vinil asetatın, bazen çapraz bağlayıcı olarak peroksitler kullanılarak, kopolimerizasyonuyla hazırlanır. Vinil asetat miktarına bağlı olarak değişen iki camsı geçiş sıcaklığı gösteren bu kauçuğumsu polimerler üretim koşullarına göre az da olsa kristal fazlar içerirler. Kontrollu serbestleşme uygulamalarında kullanılan tipik EVA kopolimerle-

rinde ağırlıkça % 30-50 vinil asetat vardır.

Glokomlu hastalarda bir haftalık sürelerde pilokarpin serbestleşmesinde kullanılan Ocusert®, doğum kontrolunda bir yıldan daha uzun sürelerde progesteron serbestleşmesinde kullanılan Progestasert® ve transdermal sistemler, EVA kopolimerlerinin hız kontrol eden tabaka olarak kullanıldığı membran tipi serbestleştirme sistemlerine ticari örnekler arasında sayılabilir.

EVA kopolimerleri proteinler gibi makromoleküllerin difüzyon kontrollu serbestleşmesinde değerlendirilmiştir. Toz halinde makromolekül ilaçları içeren çözeltilerden çözücü döküm yöntemiyle hazırlanan yapıların, normal polimerin tersine büyük ilaç moleküllerinin serbestleşmesi için geniş gözenekler içerdiği gösterilmiştir. İlaç boyutu ve miktarının sonuç polimer yapıda gözenekliliği etkilediği ve bu parametreler değiştirilerek istenilen serbestleşme hızlarına ulaşılabileceği bildirilmiştir.

Vücutta Aşınan Polimerler

Poliamidler

Poliamidler genellikle enzimatik olarak parçalanabilirler. İlaç taşıyıcı sistemlerde çok sayıda poliamit denenmiştir. Doğal poliamidlerin bu amaçla kullanılması kısmen başarılı olmuştur. Örneğin, yeniden şekillendirilmiş kollajen kullanılarak hazırlanan pilokarpin [22] veya medroksiprogesteron [23] içeren sistemlerde tekrarlanabilir veya sabit serbestleştirme hızlarına ulaşılamamıştır. Kısa süreli progesteron serbestleştirmesi için geliştirilen çapraz bağlı serum albuminden oluşan mikrotaşıyıcılarda da benzer sorunlarla karşılaşılmıştır [24]. Doğal bi-

yopolimerlerin kullanıldığı sistemlerde istenilen serbestleşme kinetiğine ulaşılamaması ve sonuçların tekrarlanabilir olmaması yapıların mekanik olarak zayıf olmasına, aşınmanın hidroliz yerine enzimatik parçalanma şeklinde yürümesine ve yüzey yerine yığın aşınmanın oluşmasına bağlanmıştır. Bu nedenle çalışmalar mekanik olarak daha güçlü ve kontrollu serbestleştirme kinetiklerine ulaşılabilecek sentetik poliamidler üzerinde yoğunlaşmıştır.

Sentetik poliamidlerin diğer bir üstünlüğü de aşınma hızının polimerin hidrofilliği ile kontrol edilebilmesidir. Örneğin, L-aspartik asit (hidrofil) ve lösin, metil-L-aspartat ve benzil-L-aspartat (hidrofob) kopolimerlerinde, L-aspartik asit oranının artmasıyla aşınmanın hızlandığı gösterilmiştir [25].

Etil-L-glutamat ve L-glutamik asit kopolimerleri de ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılmıştır. Bu kopolimerin parçalanma mekanizması iki basamaktan oluşur. Birinci basamakta etil ester yan zincirlerinin hidrolizi ile suda çözünen kopolimer (yaklaşık % 45 mol glutamik asit içeren) oluşur. İkinci basamakta kopolimer yapıdan dışarı doğru difüze olur. Kopolimerdeki glutamik asit oranı arttırılarak parçalanma hızlandırılabilir [26].

Polietil-L-glutamik asit kopolimerleri, karaciğer ve böbrek gibi organlarda tutularak enzimatik olarak L-glutamik asite dönüştürülebilen, biyolojik sistemle uyuşabilirlikleri yüksek polimerlerdir [26].

Norgestrel veya progesteron gibi ilaçlar içeren, bu poliamidden oluşan silindirik ilaç taşıyıcı sistemler hazırlanmış ve uygunlukları araştırılmıştır. Kopolimerde glutamik asit oranının artması ile matrikste su miktarının arttığı, dolayısıyla daha yüksek geçirgenlik gözlendiği bildirilmiştir. Yüksek glutamik asit oranlarında ise serbestleşmenin sıfırıncı dereceden olmadığı ve ilacın depo bölümünde çözünmesinin de hız sınırlayıcı olduğu bulunmuştur. Bu örneklerde hız sınırlayıcı basa-

mak ilacın matriksten difüzyonu veya polimerin aşınması olmayıp ilacın dokudan difüzyon hızıdır [26].

Çapraz bağlı poli-2-hidroksietil-L-glutamin matriksler sıçanlarda deri altına yerleştirildiğinde iki hafta sonunda geride önemli miktarda aşınmamış polimer kaldığı gözlenmiştir. Bu durum implantın yerleştirildiği bölgede inflamasyonun başlangıç akut ve kronik aşamalarında proteolitik enzim etkinliğinin artışına bağlanmıştır. Bunun sonucu sistemin doku tarafından kapsüle edilmesi ile polimerin daha fazla enzimatik aşınmaya uğraması engellenmektedir [27,28]. % 0.1 glutamik asit ve lösinden oluşan kopolimerler sıçanlara implante edildiğinde 15 ay sürede polimerde hiç bir ağırlık kaybı olmadığı gözlenmiştir. Aşınmanın olmaması sistemlerinin formülasyonundaki yapısal değişikliklerin proteaz enzimlerin amit bağlarına atağını engellediği şeklinde açıklanmıştır.

Poliesterler

Polilaktik Asit, Poliglikolik Asit ve Kopolimerleri

Polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asit (PGA) üzerinde en çok çalışılan aşınabilen poliesterlerdir. PLA ve PGA kopolimerleri ilk kez 1960'larda sentetik, absorbe olabilen cerrahi iplikler olarak kullanılmıştır. Bu polimerlerin cerrahi iplik uygulamalarındaki başarısı, ilaç taşıyıcı sistemlerdeki kullanım olanaklarının da araştırılmasına neden olmuştur [29].

Cerrahi iplik şeklindeki PGA'nın in vitro aşınma mekanizması üzerinde çalışılmış ve yarı kristal elyaf yapısını aydınlatan bir model önerilmiştir. Burada, lif ekseni boyunca değişen kristal ve amorf bölümler arasındaki polimer zincirler, bağlayıcı zincir olarak adlandırılır. Bu zincirler gerilim yüklerinin kristal bölgelere geçişini sağlar. PGA homojen olarak aşınabilir. Ancak, cerrahi iplik boyunca aşınma hızı aynı

değildir. Bu durum suyun kolaylıkla geçebildiği amorf bölgelerde hidrolizin başlaması ile açıklanabilir. Amorf bölgeler boyunca yer alan bağlayıcı zincirlerdeki ana ester bağları hidroliz olur. Bu da yapının karmaşıklığını azaltarak amorf bölümde parçalanmamış zincir bölgelerin kristal yapı ile yeniden düzenlenmesine yol açar. Aşınma sırasında ölçülen maksimum kristallik % 52'dir. Son derece yavaş gerçekleşen kristal bölgelerin hidrolizi amorf bölgeler tamamen aşınmadan önce başlar. Amorf bölgelerin hidrolizi ilk 21 günde baskındır. Yapının mekanik dayanıklılığı sürekli olarak kaybolur, 60. günde polimerin yaklaşık % 50'si aşınır [30,31].

(+)PLA/PGA kopolimer pelletleri ile yapılan in vivo çalışmalarda (sıçanlarda) implante edilen pelletlerin yarılanma süresinin PGA için 5 ay iken 50 (+)PLA/50 PGA kopolimerinde yaklaşık 1 haftaya düştüğü ve PLA için ise 6 ay olduğunu gözlenmiştir. Bu çalışmalardaki polimer molekül ağırlıkları birbirine yakındır ve kopolimerlerdeki glikolit ve laktit birimlerinin seçimli hidrolizi söz konusu değildir [32]. Aşınma hızlarının polimer kristallik derecesine bağlı olduğu söylenebilir [33].

In vivo çalışmalarda, PLA parçalanmasının homojen aşınma mekanizması ile gerçekleştiği saptanmıştır [34]. PLA düzenli amorf bir yapı gösterdiğinden gelişigüzel zincir kesilmesi şeklinde gerçekleşen aşınma matriksin her yerinde eşit hızda olmaktadır. Kütle kaybı, sayıca ortalama molekül ağırlığı yaklaşık 15 000 değerinde iken başlar ve hidroliz hızındaki artış ile birlikte yürür [34]. In vitro çalışmalarda da benzer hızda homojen aşınma gözlenmiştir ve bu durumda aşınmanın enzimatik olmadığı ileri sürülmüştür [35].

Poli(DL-laktit-ko-L-laktit) (PLA/(+)PLA) ve PLA/PGA polimer serisinin parçalanması, aşınma derecesine göre bildirilmiştir. Hidroliz olma hızı şu şekildedir: 75 PLA / 25 PGA > 75 (+)PLA/25 PGA > 90 PLA/10 PGA > 50 PLA/50(+) PLA > PLA > (+)PLA [36].

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Laktik asit, doğal olarak oluşan bir glikoliz ürünüdür [37] ve PLA ve PGA ile yürütülen çalışmalar bu polimerlerin karbondioksit ve suya metabolize olduklarını göstermiştir [38]. PLA, en düşük toksisiteye sahip polimerler arasındadır [39]. Sözü edilen bu homo ve kopolimerlerin biyolojik uyuşabilirlikleriyle ilgili çok sayıda çalışma ve yayın vardır [40-43].

Laktik ve glikolik asidin homo ve kopolimerlerinin kullanıldığı kontrollu ilaç serbestleştirme uygulamaları ilk olarak 1970'lerin başında gerçekleştirilmiştir [44, 45]. Daha sonra, bu polimerler aşınabilen ilaç serbestleştirme sistemlerinde gebeliği önleyici steroidler [46], narkotik antagonistler [47], antikanser ilaçlar [48] ve luteini uyarıcı hormon benzerlerinin [49] serbestleştirilmesi amacıyla kullanılmıştır.

Polikaprolaktonlar ve Kopolimerleri

Poli (ε-kaprolakton) ve bunun diğer laktonlarla, örneğin DL-laktit ile kopolimerleri, ilaç serbestleştirme cihazlarında kullanılmak amacıyla üzerinde çalışılan parçalanabilen polimerlerdendir [50]. Poli (ε-kaprolakton)'un in vivo parçalanması için homojen aşınma mekanizması varsayılmıştır. Çünkü, alan-hacim oranındaki on katlık artışın dahi parçalanma hızını etkilemediği gösterilmiştir. Burada, ağırlık kaybı bir limit molekül ağırlığında (5000) başlar. Parçalanma, kristallik derecesinde oluşan yavaş artışla (örneğin, 220 günde % 45'den % 58'e artış) birlikte yürür [51]. Kristallik derecesindeki artış, polimerin amorf bölümlerindeki gelişigüzel zincirlerin birleşmesi ve sonuçtaki sınırlanmamış bağlayıcı bölümlerin kristallenmesi sonucudur [34]. Benzeri in vitro parçalanma hızları da, matriksin parçalanmasında enzimatik aktivitenin etkin olmadığını göstermiştir [50].

ε-kaprolakton ve DL-laktidin kopolimerlerinde de benzer aşınma mekanizmaları gözlenmiştir. Genel olarak, kopolimerler, homopolimer-

lere göre kristallik derecesindeki azalma ve düşük Tg'leri nedeniyle daha hızlı parçalanırlar.

Poli (ε-kaprolakton), ε-hidroksikaproik asit'e hidroliz olur [34]. Yapılan çalışmalarda sözü edilen polimerin, organ ve hücre kültürlerinde (in vitro) ya da sıçan kasında (in vivo) herhangi bir zararlı doku reaksiyonuna neden olmadığı belirlenmiştir [39].

Poli (ε-kaprolakton)'un önemli bir üstünlüğü, bu polimerden birçok steroidin geçiş hızının yüksek olmasıdır. Örneğin, poli (ε-kaprolakton) , progesteron için poli(DL-laktik asit)'ten yaklaşık 10.000 kez daha geçirgendir [52].

Serbestleşme ve parçalanma çalışmaları, poli (ε-kaprolakton) ve bunun laktik ve glikolik asitle kopolimerlerinin homojen aşınma mekanizmasıyla aşındıklarını göstermesine karşın, çapraz bağlı polikaprolakton'un in vivo yüzey aşınmasıyla bozunduğunu göstermiştir. Bunun nedeni, çapraz bağlı poli (ε-kaprolakton)'un, polimer yüzeyindeki enzimatik parçalanmadan etkilenmesidir.

Poliortoesterler

Ortoesterlerin hidrolizi asit katalizör varlığında gerçekleşir. Bu durum, ortoester bağının bazik koşullarda daha kararlı bir yapı göstermesinden kaynaklanmaktadır. Yüzey aşınması gösterebilen özellikte sistemler hazırlanmasına yönelik ilk çalışmalarda, matriks içine ilaçla birlikte bazı temel tuzların da yerleştirilmesi ve böylece yığın yapıdaki parçalanmanın önlenmesi amaçlanmıştır [53]. Transesterifikasyon reaksiyonu veya diollerin diketon asetallerle reaksiyonuna dayanan bir poli(ortoester) sistemi geliştirilmiş (Alza, Chronomer ya da şimdiki adıyla Alzamer®) ve bu sistem naltrekson ve gebeliği önleyici steroidlerin serbestleştirilmesi amacıyla kullanılmıştır. Bu hidrofob polimerlerin , hem in vivo, hem de in vitro sistemlerde heterojen aşınmaya uğradıkları

bildirilmiştir [54]. Yumuşak yapıdaki Alzamer® diskleri kullanıldığında, ilaç serbestleşmesiyle birlikte oluşan polimer aşınmasının sonucu olarak naltrexone için sıfırıncı derece serbestleşme kinetiği gözlenmiştir. Camsı ve sert Alzamer® disklerinde ise aşınmanın ilaç serbestleşmesinden sonra gerçekleştiği gösterilmiştir. In vivo çalışmalar sırasında, her iki sistemde de implantasyondan sonra, su absorpsiyonundan dolayı boyut ve ağırlık artışı gözlenmiştir. Burada, in vivo ortamda silindirik sistemlerden ilaç serbestleşme hızının sıfırıncı derece kinetiğe uyduğu not edilmelidir. Teorik olarak, heterojen aşınma görülen bir silindirik sistemde yüzey alanının azalmasıyla serbestleşmenin yavaşlaması beklenir. Bu durumu açıklamak için, oluşan asidik aşınma ürünlerinin aşınmayı katalizlediği dolayısıyla olayın otokatalitik olarak yürüdüğü hipotezi öne sürülmüştür [55].

Diğer bir poli(ortoester) sistemi, 1,6-hekzandiol veya transsiklohekzan-dimetanol'ün 3,9-bis (etiliden 2,4,8,10-tetraoxaspiro (5,5) undekan)'a ilavesiyle hazırlanmıştır. Bu polimerden hazırlanan disk, iki aylık bir indüksiyon periyodu göstermiştir. Bunu, suda çözünen aşınma ürünlerinin neden olduğu polimer hidrofilisitesindeki artışa bağlı olarak oluşan hızlandırılmış aşınma izlemiştir. Ağırlıkça %10 noretindron ve %10 sodyum karbonat içeren disk şeklindeki sistemlerden in vitro serbestleşmenin sekiz aydan fazla bir süre için sabit kaldığı görülmüştür. Ancak, ağırlık kaybı değerleri serbestleşmenin polimer aşınması tarafından kontrol edilmediğini göstermiştir [53, 55]. Burada, ilaç serbestleşmesini açıklayabilmek amacıyla bir şişme kontrollu serbestleştirme mekanizması ortaya atılmıştır. Bu mekanizmaya göre, su matriks içine difüzlenmekte ve sodyum karbonatı çözmektedir. Böylece, polimer üzerinde ozmotik basınç oluşmakta ve polimer şişerken makromoleküllerin gevşemesine bağlı olarak ilaç serbestleşmesi gerçekleşmektedir. Sabit serbestleşme hızı ikinci tür difüzyona benzer şekilde şişme

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

bölgesinin sabit ilerleme hızı ile açıklanmıştır [56,57]. Temel tuzların, sodyum sülfat gibi ozmotik olarak etken yüksüz tuzlarla yer değiştirmesi sonucunda başlangıç aşamasında (ilk 60 gün) sabit serbestleşme hızına ulaşılmakta, ancak daha sonra serbestleşme hızı önemli ölçüde artmaktadır [58]. Bu durumda, yığın yapıdaki parçalanma engellenemez ve zaman ilerledikçe köpük türü bir yapı oluşur ve difüzyon bu yapının gözenekleri boyunca gerçekleşir.

Poli(ortoesterler)'de sıfırıncı derece aşınma elde etmeye yönelik son yaklaşımlar, yığın yapıdaki parçalanmayı engelleme yerine, hidrolizi matriks yüzeyinde katalizlemeyi amaçlamaktadır. Katalizör olarak kalsiyum laktat (ağırlıkça % 2) kullanılarak, ağırlıkça % 30 oranında ilaç içeren silindirik sistemlerden levonorgestrol için 1 yıldan daha uzun süreli olarak sabit serbestleşme hızına ulaşılabilmiş ve polimer aşınması ile ilaç serbestleşmesi arasında yakın bir ilişkinin bulunduğu gözlenmiştir [59]. Tavşanlarla gerçekleştirilen in vivo çalışmalarda 4 aylık sürede, aşınma ile serbestleşme karakteristikleri arasındaki ilişkiyi açıklayan sonuçlar elde edilmiştir. Asit anhidritleri gibi daha asidik yapıdaki katalizörler kullanılarak daha yüksek aşınma hızlarına ulaşılmıştır [60]. Ancak % 0.2 gibi düşük ilaç yükleme düzeylerinde yüzey reaksiyon mekanizması gerçekleşmiş ve dolayısıyla sıfırıncı derece ve birlikte yürüyen aşınma ve serbestleşme davranışı elde edilebilmiştir. Bu mekanizmaya göre, sıfırıncı derece serbestleşme ancak asit anhidrit katalizörü veya ortoester bağlarının ya da her ikisinin hidrolizinin hız sınırlayıcı basamak olması durumunda gözlenmiştir. Burada, serbestleşmenin, asidin kuvveti, ilaç yükleme oranı, katalizör miktarı, polimerin molekül ağırlığı ve camsı geçiş sıcaklığı gibi çeşitli faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Polialkil-2-siyanoakrilatlar

Poli(n-butil 2-siyanoakrilat), albumin veya fibrinojen gibi çeşitli maddelerin mikrokapsüllenmesinde kullanılmıştır. Etil, n-butil ve n-hekzil poli(alkil 2-siyanoakrilat)'lar ile benzerlerinin in vitro aşınma hızının alkil grubunun uzunluğu arttıkça, azaldığı gözlenmiştir [61]. Aynı davranış, organ kültürlerinde yürütülen çalışmalarda da gözlenmiştir. Ayrıca, aşınma hızının molekül ağırlığı ile ters, pH ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur [61]. Film ve partiküllerin heterojen aşınması, elektron mikroskop çalışmaları ve diğer kimyasal ölçümlerle de incelenmiştir. Partikül yüzeyi aşınma sonucunda girintili çıkıntılı hale gelmekte, dolayısıyla yüzey alanı artmaktadır. Bu durum ise (yaklaşık olarak toplam aşınmanın % 34'üne kadar) beklenen hız azalması yerine, sabit hızda aşınmaya neden olmaktadır. Çalışmalarda molekül ağırlığı aralığı 1000-10 000 olan polimerler kullanılmış ve aşınma hızlarının polimerin sayıca ortalama molekül ağırlığının tersiyle doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Bu sonuç heterojen polimer aşınmasının zincir uçlarının hidrolizi ile oluştuğunu kanıtlamaktadır. Düşük molekül ağırlıklı poli(etil 2-siyanoakrilat)'lar ise homojen aşınmaya uğramaktadır [61].

Poli(alkil 2-siyanoakrilat)'lar formaldehit ve uygun alkil sübstitüentin zincir uzunluğuyla ilgilidir; poli(metil 2-siyanoakrilat) yüksek derecede ve poli(izobutil 2-siyanoakrilat) orta derecede toksik olup butil'den daha uzun homologlar ise minumum toksisite göstermektedir. Organ kültür çalışmalarında metil ve butil homologlarının aşınma ürünlerinin dokular için aynı ölçüde zararlı olduğu belirtilmiştir [62]. In vivo çalışmalarda toksisitede gözlenen eğilimin farklı parçalanma hızlarından kaynaklandığı önerilmiştir [63]. Daha açık olarak ifade edilirse, örneğin poli(metil 2-siyanoakrilat) hızla parçalanmakta ve dolayısıyla, daha yavaş parçalanan homologlarına oranla yüksek konsantrasyonlarda toksik aşınma ürünlerine dönüşmektedir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Polianhidritler

Aromatik polianhidritler ilk olarak 1909 yılında [64], alifatik polianhidritler ise 1932'de sentezlenmiştir [65]. Polianhidritler, 1950'lerin ortalarından 1960'ların başında poliester elyafların yerine kullanılabilecek materyal olarak keşfedilmelerine kadar pek dikkate alınmamıştır [66]. Polianhidritlerin elyaf olarak kullanımlarındaki en önemli sakınca yapının hidrolitik kararsızlığıdır. Anhidrit bağının hidrolitik kararsızlığı, bu polimerlerin parçalanabilen ilaç-taşıyıcı matriksler olarak önem kazanmasına neden olmuştur.

Yapılan bir çalışmada [67], 1 mm kalınlığındaki poli (bis(p-karboksi-fenoksi)metan anhidrit) (PCPM) tabaka kullanılmış ve bunun 37°C ve pH'sı 7.4 olan fosfat tamponunda, 50 günde geride çözünmeyen artık bırakmaksızın tamamen hidroliz olduğu gözlenmiştir. Sıkıştırmayla kalıplanmış PCMP tabakaların aşınması, indüksiyon periyodu ve bunu izleyen yaklaşık sabit hızda ki kütle kaybı periyoduyla karakterize edilir. Aşınma süresince, sistemler fiziksel dayanımlarını korurken, boyutları azalır ki bu durum da yüzey aşınmasının olduğunu gösterir. Bu sistemler kolik asit serbestleşmesi matriks aşınması ile yakından ilgilidir. Aşınma ve serbestleşme profilleri yaklaşık sıfırıncı dereceden olup, benzer eğilimlere sahiptir. İlaç ve polimerin her ikisi de aynı sürede tamamıyla yok olur.

Son yıllarda, bis(p-karboksifenoksi) propan (PCPP) ve hekzana (PCPH) dayalı homolog polimerleri kapsayan çok geniş bir çalışma yapılmıştır. [68]. Ana zincirdeki alkan, metilden hekzil grubuna değiştirilecek olursa, aşınma hızları, büyüklüğün üçüncü kuvveti kadar azalır. Bu polimerlerin parçalanma hızları, daha hidrofil bir komonomerin, örneğin sebasik asidin (SA) yapıya ilavesiyle arttırılmıştır. PCPP ve PCPP-SA (85:15) gibi daha hidrofob polimerlerle yapılan çalışmalarda

aylarca süren sabit aşınma kinetiği gözlenmiştir. Yapılan ekstrapolasyonla, 1 mm kalınlığında PCPP tabakanın 3 yıldan daha uzun sürede parçalanacağı tahmin edilmiştir. Ayrıca, SA içeriği % 80'e ulaştığında aşınma hızında 800 kat artış saptanmıştır.

Serbestleşme çalışmalarında, model ilaç olarak kullanılan p-nitroanilin'in, enjeksiyonla kalıplanmış PCPP'den serbestleşmesi 8 ay izlenmiş ve serbestleşme mekanizmasının aşınma kontrollu olduğu belirlenmiştir.

Polianhidritlerin aşınma ve serbestleşme özellikleri yanısıra kimyasal reaktiviteleri ve biyolojik uyumları da incelenmiştir [69]. Model fonksiyonel grup olarak amino grubu kullanılmış ve infrared spektroskopisi ile yapılan çalışmada, 120°C' de enjeksiyonla kalıplanmış PCPP-SA (21:79)'ın p-fenilendiaminle reaksiyona girerek amidleri oluşturduğu bulunmuştur. 37°C'de matriksin hidrolitik parçalanması sırasında model ilaç p-anasidin ve polimer arasında, kütle denklikleri HPLC ile incelendiğinde reaksiyon olmadığı saptanmıştır.

Polianhidritler mükemmel biyolojik uyum gösterirler. Tavşan korneasında yapılan çalışmalarda, 6 haftalık implantasyon süresince her hangi bir inflamator cevap gözlenmemiştir. Daha önce test edilen polimerlerle karşılaştırıldıklarında, polianhidritlerin, poliHEMA ve EVA kopolimerleri kadar yüksek biyolojik uyuma sahip oldukları görülmüştür [70]. Sıçanlarda, deri altına implante edildiklerinde de, 6 ay boyunca inflamator hücre reaksiyonlarına neden olmadıkları belirlenmiştir. In vitro toksikolojik çalışmalar, bu polimerler ve parçalanma ürünlerinin mutajenik ve toksik olmadığını göstermiştir. Ayrıca, ürünler in vitro teratojenite testine de negatif cevap vermişlerdir. Memeli hayvan hücrelerinin bu polimerler üzerinde in vitro büyümesinin incelendiği deneylerde, hücre morfoloji ve büyüme hızları izlenmiş ve polimerin bu faktörleri etkilemediği saptanmıştır [69]. Bu polimerler, hayvanlarda,

anti-angiogenes maddelerin, antikanser ilaçların ve inülinin serbestleşmesinde kullanılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bruck, S. D.: Properties of Biomaterials in the Physiological Environment, CRC Press, Boca Raton, Florida (1980).
2. Bruck, S. D.: Biomaterials, 1: 103 (1980).
3. Bruck, S. D.: Blood Compatible Synthetic Polymers, C. C. Thomas, Springfield (1974).
4. Natl. Heart Lung Blood Inst., Guidelines for Physiocochemical Characterization of Biomaterials, N. I. H. Publication No: 80-2186 (1980).
5. Autian, J.: Artif. Organs., 1: 53 (1977).
6. Lamus, T. Z.: Essential of Toxicology, Lea and Febiger, Phil., PA (1974).
7. Zbinder, G.: Progress in Toxicology, Springer-Verlag, New York (1973).
8. Lefaux, R.: Practical of Plastics, Cleveland (1968).
9. Langer, R., Brem, H., Tapper, D.: J. Biomed. Mat. Res., 15: 267 (1981).
10. Rabek, J. F.: Experimental Methods in Polymer Chemistry, Wiley, New York (1980).
11. Maeres, P.: Membrane Separation Processes, Elsevier, Amsterdam (1976).
12. Peppas, N. A., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P.: J. Membr. Sci., 7: 241 (1980).
13. Ratner, B. D., Hoffman, A. S.: Synthetic Hydrogels for Biomedical Applications, in Hydrogels for Medical and Related Applications., J. D. Andrade., American Chem. Soc. Ser., 31: 36, Washington (1976).
14. Ratner, B. D.: Biomedical Applications of Hydrogels: Review and Critical Apprasial, in Biocompatibility of Clinical Implant Materials, D. F. Williams, CRC Press, West Palm Beach, Florida (Baskıda).
15. Gregonis, D. E., Chen, C. M., Andrade, J. D.: in Hydrogels for Medical and Related Applications., J. D. Andrade., American Chem. Soc. Ser., 31: 88, Washington (1976).
16. Cowsar, D. R., Tarwater, O. R., Tabquary, A. C.: in Hydrogels for Medical and Related Applications., J. D. Andrade., American Chem. Soc. Ser., 31: 180, Washington (1976).
17. Pedley, D. G., Skelly, P. J. Tighe, B.: J. Brit. Polym. J., 12: 99 (1980).
18. Davis, B. K.: Proc. Nat. Acad. Sci., 71: 3120 (1974).
19. Peppas, N. A., Merrill, E. W.: J. Biomed. Mater. Res., 11: 423 (1977).
20. Thames, S. F., Bufkin, B. G.: in Applied Polymer Science, J. K. Graver, R. W. Tess, ACS, Washington (1975).
21. Salyer, I. D., Kenyon, A. S.: J. Polym. Sci., 9: 3083 (1971).
22. Heller, J.: , Proc. of the 11th International Symp. on Controlled Release of Bioactive Materials, W. Meyers, R. Dunn (1984).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

23. Sparer, R. V., Shih, C., Ringeisen, C. D., Himmelstein, K. J.: J. Controlled Release, 1: 23 (1984).
24. Sanders, L. M., Kemt, J. S., McRae, G. I., Vickery, B. H., Tice, T. R., Lewis, D. H.: J. Pharm. Sci., 73: 1294 (1984).
25. Wood, D. A.: Int. J. Pharm., 7: 1 (1980).
26. Smith, D. C.: J. Biomed. Mater. Res., 5: 189 (1971).
27. Wezin, W. R., Florence, A. T.: J. Biomed. Mat. Res., 14: 93 (1980).
28. Wood, D. A., Whately, T. L., Florence, A. T.: Int. J. Pharm., 8: 35 (1981).
29. Hopfenberg, H. B.: Controlled Release From Erodible Slabs., D. R., Paul. F. W., Harris, ACS Symp. Ser., 33: 26 (1976).
30. Cooney, D. O.: AIChE J., 18: 446 (1972).
31. Baker, R. W., Londsdale, H. K.: ACS, 3: 229 (1976).
32. Heller, J., Baker, R. W.: Controlled Release of Bioactive Materials, R. W. Baker, Academic Press (1980).
33. Higuchi, T.: J. Pharm. Sci.,50: 874 (1961).
34. Lee, P. I., J. Membr. Sci., 7: 255 (1980).
35. Thombre, A. G., Himmelstein, K. J., Biomaterials: 5: 250 (1984).
36. Rosen, H., M. Sc. Thesis, MIT (1981).
37. Goodman, M., Kirschenbaum, G. S.: U. S. Pat., 3: 773, 737 (1973).
38. Bamford, C. H., Elliot, A., Hanley, W. E.: Synthetic Polypeptides, Academic Press, New York (1956).
39. Randell, A. A.: British Pat. 1: 049, 290 (1966).
40. Sidman, K. R., Schwope, A. D., Steber, W. D., Rudolph, S. E., Poulin, S. B.: J. Membr. Sci., 7: 277 (1980).
41. Marans, N. S.: U. S. Pat., 3: 111, 469 (1963).
42. Baptis, J. N.: U. S. Pat., 3: 036,959 (1962), 3: 225, 766 (1965).
43. Shalaby, S. W., Jamiolkowski, D. D.: U. S. Pat., 4: 130, 639 (1978).
44. Casey, D. J., Epstein, M.: U. S. Pat., 4: 048, 256 (1977).
45. Schmitt, E. E., Polistina, R. A.: U. S. Pat., 3: 809, 683 (1974).
46. German Patent, 2: 715, 502 (1974).
47. Averbach, B. L.,Clark, R. B.: MIT Sea Grant Program, MITSG 78-14,1-39 (1978).
48. Maser, B., Cefelim, P., Lopatova, T. E., Bakalo, L. A., Lugovskya, G. G.: J. Polym. Sci. Symp., 66: 259 (1979).
49. Smith, D. C.: J. Biomed. Mat. Res., 5: 189 (1971).
50. Doddi, N., Versfelt, C. C., Wasserman, D.: U. S. Patent, 4052988 (1977).
51. Pitt, C. G., Gratzi, M. M., Jeffcoat, A. R., Zweidinger, R., Schindler, J.: J. Pharm. Sci., 68: 1534 (1979).
52. Wise, D. L.,McCormick, G. J., Willet, G. P., Anderson, L. C., Howes, J. F.: J. Pharm. Pharmac., 30, 686 (1978).
53. Heller, J., Penhale, D. W. H., Helwing, R. F., Fritzinger, B. K., Baker, R. W.: AIChE Symp. Ser., Chandresekaren, S. K., (1981).
54. Capozza, R. C., Schmitt, E. E., Sendelbeck, L. R.: Natl. Inst. Drug. Abuse Res. Monogr. Ser., 4: 39 (1976).
55. Heller, J., Penhale, D. W. H., Helwing, R. F., Fritzinger, B. K.: Polym. Eng. Sci., 21: 727 (1981).
56. Alfrey, R. T., Gurnee, E. F., Llyod, W. G.: J. Polym. Sci., 249 (1966).
57. Fedors, R. F.: Polymer, 21: 207 (1980).
58. Heller, J., Penhale, D. W. H., Helwing, R. F., Fritzinger, B. K.: in Controlled Release Delivery Systems, Roseman, T. J., Mansdorf, S. Z., Marcel Dekker, New York, (1983).
59. Heller, J.: Proc. of the 11th International Sympon Controlled Release of

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Bioactive Materials, W. Meyers, R. Dunn (1984).
60. Sparer, R. V., Shih, C., Ringeisen, C. D., Himmelstein, K. J.: J. Controlled Release, 1: 23 (1984).
61. Vezin, W. R., Florence, A. T.: J. Biomed. Mat. Res., 14: 93 (1980).
62. Wood, D. A., Whately, T. L., Florence, A. T.: Int. J. Pharm., 8: 35 (1981).
63. Hefgleyi, A. F.: J. Biomed. Mater. Res., 7: 205 (1973).
64. Bucher, J. E., Slade, W. C.: J. Am. Chem. Soc., 31: 1319 (1909).
65. Hill, J. W., Carothers, W. H.: J. Am. Chem. Soc., 54: 1569 (1932).
66. Conix, A.: J. Polym. Sci., 29: 343 (1958).
67. Rosen, H. B., Chang, H., Wnek, G. E., Linhardt, R. J., Langer, R.: Biomaterials, 4: 131 (1983).
68. Leong, K. W., Brott, B. C., Langer, R., J. Biomed. Mat. Res., 19M, 941 (1985).
69. Leong, K. W., D;Amore, P., Marletta, M., Langer, R.: J. Biomed. Mat. Res., 17: 361 (1983).
70. Langer, R., Brem, H., Tapper, D.: J. Biomed. Mat. Res., 15: 267 (1981).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

DİFÜZYONUN TEMELLERİ

Nicholas A. Peppas

Kontrollu serbestleşme sistemlerinin geliştirilmesinde kullanılan polimer veya polimerlerin seçiminin doğru bir şekilde yapılması gereklidir. Seçilen materyal belirli bir ilaç veya biyoetken madde için istenen serbestleşme hızını verebilecek özelliğe sahip olmalıdır. Bu nedenle, polimerlerde difüzyon olayının ve ilaç transfer mekanizmasının anlaşılması kontrollu serbestleşmenin analizi açısından önem taşır.

Genel olarak,transport mekanizması etken maddenin serbestleşme türünü belirler. Ayrıca , etken maddenin boyutu ve polimer yapısı da difüzyon katsayısını ve dolayısıyla serbestleşme hızını etkiler [1-3]. Kontrollu serbestleşme sistemlerinde ilaç transferi genellikle moleküler difüzyon ve bazı durumlarda da konveksiyon yoluyla gerçekleşir.

İlacın moleküler difüzyonu, molekül büyüklüğü, polaritesi, polimer fazındaki çözünürlüğü ve polimerin yapısı ile yakından ilgilidir.

Genellikle ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılan polimerler ince polimer filmler veya mikroskopik gözenekler içeren veya içermeyen çeşitli formlarda membran sistemleri şeklindedir. Transport analizi açısından polimer film ve membranlar üç gruba ayrılabilir [4].

• Makrogözenekli Filmler ve Membranlar: Bu sistemler genellikle ortalama çapları 0.1 ile 1.0 μ civarında olan büyük gözeneklere sahiptirler. Gözenek içerisindeki yol dolambaçlı ve düzensizdir. Bu membranlarda konvektif transport gözlenebilir. Polimerin morfolojik özellikleri ilaç serbestleşmesi açısından fazla önemli değildir ve genellikle gözeneklerin büyüklüğü ve dağılımı ile gözenek şebekesinin bükümlülüğü (turtositesi) ilaç difüzyonunu etkiler.

• Mikrogözenekli Filmler ve Membranlar: Bu sistemler genellikle 100 Å ile 500 Å arasında değişen, bazı durumlarda 1 μ'a kadar çıkabilen daha küçük gözenekler içerirler. Burada da gözenek yapısı ilaç geçirgenliğini etkileyen temel parametredir. Ancak gözenek duvarlarında oluşan ilaç absorpsiyonu ile ilacın ve gözeneklerin bağıl boyutları, serbestleşme işlemi açısından polimerin önem kazanmasına neden olur.

• Gözeneksiz Filmler ve Membranlar: Gözeneksiz polimer filmlerde yukarıda verilenlerden farklı olarak bir gözenek yapısı tanımlanamaz. İlacın serbestleşmesi makromoleküler zincirler arasındaki, genellikle 10-100 Å büyüklüğündeki boşluklardan oluşan örgü açıklığı üzerinden gerçekleşir [5,6]. Polimer yapısı ve morfolojisi belirli bir serbestleşme hızının elde edilmesi açısından önem taşır. Bu membranlar polimer jellerden veya elastomerlerden hazırlanabilir. Polimer jellerden elde edilen membranlar çözücü ortamında şişerler. Bu sistemlerde şişme, serbestleşme işlemi üzerinde etkilidir. Elastomerik membranlar ise herhangi bir şişirme ajanı içermezler.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MAKROGÖZENEKLİ VE MİKROGÖZENEKLİ POLİMERLERDE DİFÜZYON VE GEÇİRGENLİK

Gözenekli polimerlerde ilaç geçirgenliği gözenek yapısı ve difüzyon yolunun bükümlülüğüyle yakından ilgilidir. Özellikle makrogözenekli membranlar için polimer yapısı ilaç transferi açısından fazla etkili değildir ve ancak polimer ile ilaç arasında kuvvetli etkileşimlerin varlığında önem kazanır.

İlaç Difüzyon Katsayısının Tayini

Gözenekli sistemlerden ilaç transferi, ilaç moleküllerinin gözenekleri dolduran sıvı faz içerisinden difüzyonu şeklinde gerçekleşir. Gözenekli yapının varlığı ve yapısı ilaç moleküllerinin birbiri ile veya gözenek duvarları ile çarpışmaları şeklinde ortaya çıkan ve difüzyonu engelleyen olaylara neden olur.

Gözenekli membranlardan difüzyon Denklem 4.1 ve 4.2'de verildiği gibi, genel olarak, Fick Kanunu ile tanımlanabilir.

$$J = - D_E \, (dc / dx) \qquad (4.1)$$

$$(\partial c / \partial t) = - D_E \, (\partial^2 c / \partial x^2) \qquad (4.2)$$

Burada; D_E: Etkin difüzyon katsayısı (cm^2/san); c: İlaç konsantrasyonu (mol/cm^3 veya g/cm^3); J: İlaç akısı (mol/cm^2. san veya g/cm^2. san); x: Boyut (cm); ve t: Difüzyon süresidir (san).

Bu iki denklemde gözlenen difüzyon katsayısı ise etkin difüzyon katsayısı olup, genellikle Denklem 4.3 ile ifade edilir [7,8].

$$D_E = D_o (\varepsilon K_d K_e / \tau) \quad (4.3)$$

Burada; D_o: İlacın su içerisindeki difüzyon katsayısı; ε: Boşluk kesri (gözeneklilik); τ: Bükümlülük; K_d: İlacın gözenek duvarları (polimer) ve gözenek sıvısı (su) arasındaki dağılım katsayısı; ve K_e: Engelleme katsayısı olarak tanımlanır.

D_o terimi genellikle deney sıcaklığında ilacın su içerisindeki difüzyon katsayısını ifade eder. Ancak burada gözeneklerin ilacın sulu çözeltisi ile dolu olduğunu ve bu çözeltide ilaç konsantrasyonunun sürekli değiştiğini de dikkate almak gerekir. Bu nedenle tayinini tam olarak yapmak çok güçtür. Gözeneklilik, ε, polimer yapıda difüzyona açık olan bölümün hacminin toplam polimer hacmine oranını gösterir. Bükümlülük, τ ise, gözeneklerin düzensiz yönlenmesi sonucu difüzyon yolunda ortaya çıkan dolambaçları ifade eder. Genellikle 3 alınır, ancak gözenek yapısının karmaşıklığına bağlı olarak değerinin arttığı not edilmelidir [7,9]. Dağılım katsayısı ise gözeneklerin içindeki su ile polimer arasındaki ilacın dağılımını belirtir ve polimer taşıyıcıda ilacın çözünürlüğünün ölçüsüdür. Bu parametrenin değeri hidrofil polimer filmlerde daha büyüktür. Engelleme katsayısı (K_e) ise ilaç molekülünün yarıçapının, r_i, ve ortalama gözenek yarıçapına, r_g, oranına bağlı bir geometrik faktördür[10].

Kontrollu serbestleşme uygulamaları için ilacın gözenekli membranlarda etkin difüzyon katsayısı, bazı sorunlara karşın Denklem 4.3 kullanılarak bulunabilir. D_o terimi genellikle literatürden 25°C veya 37°C için bulunabilir ve Denklem 4.4'den yararlanılarak diğer sıcaklıklar için de hesaplanabilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

$$(D_o \eta / T) = \text{Sabit} \qquad (4.4)$$

Burada; η : Çözeltinin vizkozitesi ve T: Sıcaklıktır.

Gözeneklilik cıva porozimetresi kullanılarak ölçülebilir ve polimer ve cıvanın bastırılabilme özelliği dikkate alınarak uygun biçimde düzeltilebilir [11].

İlacın dağılım katsayısı polimer taşıyıcı konsantrasyonu bilinen ilaç çözeltisinin içine konularak, klasik yöntemlerle ölçülebilir. Engelleme katsayısının tayini için ortalama gözenek çapı cıva porozimetresi kullanılarak, ilaç molekülünün yarıçapı ise ışık saçılması yöntemiyle belirlenebilir. Molekül yarıçapları literatürden de bulunabilir [6,12]. Küresel olmayan büyük moleküller için biyoetken madde molekülünün şekil ve boyutları da dikkate alınmalıdır [12].

Bükümlülük, τ, tayini en güç olan parametredir. Literatürde önerilen bazı basit tekniklerin hata payları oldukça yüksektir. Bükümlülüğü tayin etmenin en iyi yolu spesifik gözenek modellerinin kullanılmasıdır. Bükümlülüğün değeri genellikle 3 civarında alınır.

D_E'nin Tayin Edilmesi İçin Diğer Yöntemler

Daha önceki analizde görülen karmaşık işlemlerden kaçınmak için bazı araştırmacılar etkin difüzyon katsayısının tayini için yarı ampirik fakat kesin yöntemler önermişlerdir. Gözenekli membranlardan difüzyon için türetilen eşitliklerin çoğu güvenli olarak transdermal sistemlerdeki kontrollu serbestleşme işlemlerine uygulanabilir.

Örneğin Faxen'in türettiği genel ifade Renkin tarafından modifiye edilerek mikrogözenekli membranlardan çözünen difüzyonuna uyarlanmıştır [13,14].

$$(D_E / D_o) = (1- \lambda)^2(1-2.104 \lambda + 2.09 \lambda^3 - 0.95 \lambda^5) \quad (4.5)$$

Burada; λ: İlaç molekülünün yarıçapının ortalama gözenek yarıçapına oranını ifade etmektedir. Bu denklem çeşitli araştırıcılar tarafından gözenekli olmayan jel membranlardan ilaç difüzyonunda da uygulanmıştır [15].

Colton ve grubu ise bükülmez ve kompakt biyomoleküllerin membranlardan difüzyonu için Denklem 4.6 ile verilen basit bir model önermişlerdir [10,16].

$$(D_E / D_o) = (1/ \tau) \exp(-2 \lambda) \quad (4.6)$$

Mikrogözenekli membranlarda etkin difüzyon katsayısının tayini amacıyla kullanılan kesin yöntemler vardır. Bu yöntemler membranın silindirik gözenekleri içerisinde küçük ve küresel çözünen moleküllerinin hidrodinamik analizine dayalı olarak geliştirilmiştir. Anderson ve Quinn tarafından geliştirilen yöntem mikrogözenekli membranlarda etkin difüzyon katsayısının duyarlı biçimde tayinine olanak verir [17]. Ancak, bu yöntem kontrollu serbestleşme sistemlerine henüz uygulanmamıştır.

GÖZENEKSİZ MEMBRANLARDA DİFÜZYON

Temel Denklemler

Polimerlerden ilaçların geçişi taşıyıcının makromoleküler zincirleri arasındaki boşluklardan moleküler difüzyonla olur [3,18]. Çapraz

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

bağlı polimerlerde bu boşluk şebekenin örgü açıklığına eşdeğerdir. Çapraz bağlı olmayan polimerlerde ise boşluklar birbirinin içine girmiş makromolekül zincirleri tarafından oluşturulur. Yarı kristalin polimerlerde , kristalin bölümler fiziksel çapraz bağlar gibi davranırlar ve bunlar için örgü açıklığı tanımlanır.

Bu tür membran ve polimer filmlerden ilaç difüzyonu Fick Kanununun aşağıdaki iki şekli ile ifade edilebilir.

$$J = - D_m (dc / dx) \quad (4.7)$$

$$(\partial c / \partial x) = D_m (\partial^2 c / \partial x^2) \quad (4.8)$$

Burada; D_m: Polimer taşıyıcının moleküler özelliklerine bağlı olan, polimer membranlarda ilaç difüzyon katsayısını gösterir. Bu parametre ilacın konsantrasyonuna ve sıcaklığa da bağlıdır.

Polimer Yapının D_m Üzerine Etkisi

Gözeneksiz polimerlerde difüzyon, daha önce de söz edildiği gibi makromoleküler zincirler arasındaki boşluklardan gerçekleşir. Difüzyon engeli oluşturabilecek bir morfolojik değişim, etkin difüzyon alanında ve büyük bir olasılıkla makromoleküler hareketlilikte azalmaya neden olur.

Çözünen difüzyon katsayısının büyüklüğü, polimer yapıdaki çapraz bağlanma derecesi, dallanma, kristalinite, kristal bölgelerin büyüklüğü ayarlanarak ve termodinamik değişimler veya engelleme yoluyla difüzyon işlemini yavaşlatan maddeler kullanılarak kontrol edilebilir [5].

Çapraz Bağlanma Derecesi

Amorf makromoleküler yapılarda çapraz bağlanma derecesinin artması çözünen difüzyon katsayısında azalmaya neden olur. Aşırı çapraz bağlanma ise çözünenin hareketsiz kalmasına yol açar.

Çapraz bağlanma derecesi arttıkça, çapraz bağlı zincirler birbirine yaklaşır ve difüzyon alanı azalır. Ayrıca, zincirlerin hareketliliğinde önemli bir azalma ortaya çıkar ve bu durum, daha küçük etkin difüzyon alanının oluşmasına yol açar [19].

Çapraz bağlanma kimyasal yolla veya radyoaktif yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Kimyasal yöntemler çözeltideki polimerlerin çapraz bağlı yapıya ulaşmasını sağlar. Örneğin hidrofil polimerler için, bazı çift fonksiyonlu çapraz bağlanma maddeleri, az miktarlarda kullanılarak zincirler arasında; kimyasal reaksiyon yoluyla çapraz bağlanma oluşturulabilir.

Son yıllarda kontrollu serbestleşme sistemleriyle ilgili çalışmalarda çapraz bağlanmanın ilaç serbestleşme davranışı üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Örneğin Lee ve grubu bir çapraz bağlayıcı olan etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) kullanarak çapraz bağlı polihidroksietilmetakrilattan (PHEMA) oluşan matriks türü bir kontrollu serbestleşme sistemi hazırlamışlardır [20]. Burada, PHEMA, EGDMA'nın etanoldeki çözeltisi ile şişirilmiş ve UV radyasyonuyla matriksin yalnızca dış tarafında çapraz bağlı bir tabaka elde edilmiştir. Sistem progesteron ve diğer ilaçların serbestleşmesinde kullanılmıştır. Kullanılan EGDMA miktarı ve UV radyasyonuna bağlı olarak oluşan dış taraftaki çapraz bağlı PHEMA tabakasının ilaç serbestleşmesinde hız sınırlayıcı basamak olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bu tabaka nedeniyle, uzun sürelerde de sıfırıncı dereceden serbestleşme kinetiğiyle serbestleşme elde edilmiştir. Benzer türde davranışlar HEMA ve metoksietil metakrilatın çapraz bağlı kopoli-

merlerinde de benzer ilaçlar için gözlenmiştir [21]. Genellikle EGDMA yapıya küçük miktarlarda eklenmektedir (% 1'den daha az). EGDMA miktarı arttıkça çapraz bağlı polimerin birim hacminde çapraz bağlanma artmakta ve bu da etken maddenin difüzyon katsayısında azalmaya neden olmaktadır.

Metilmetakrilat (MMA), etilmetakrilat (EMA) ve N-vinil-pirolidon'un (NVP) çapraz bağlı kopolimerleri eritromisin ve eritromisin estolatın kontrollu serbestleşmesinde kullanılmıştır [22]. Bu yapılarda da, çapraz bağlayıcı olarak kullanılan glisidilmetakrilat (GMA) miktarının artmasıyla etken maddenin difüzyon katsayısı azalmaktadır. Burada şişmiş jel hacminin kuru örnek hacmine oranı şeklinde verilen denge şişme tanımı (Q) kullanılmıştır. Çapraz bağlanma derecesi daha düşük olan yapılar daha çabuk şişmekte ve Q daha büyük değerler almaktadır. Eritromisine ait serbestleşme hızının, düşük çapraz bağlı yapıya sahip dolayısıyla yüksek şişme özelliği gösteren yapılarda daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Benzer türde çalışmalar pilokarpinin polivinilalkol (PVA) jellerinden [23] ve teofilin ve albuminin çapraz bağlı PVA'dan [24] serbestleşmesi için de yapılmıştır. İlk çalışmada istenen çapraz bağlanmayı elde etmek için γ-radyasyonu kullanılmıştır. İkinci çalışmada ise glutaraldehit kullanılarak kimyasal çapraz bağlanma sağlanmıştır. Bu tür bir çapraz bağlanma PHEMA'da gözlenen durumdan biraz farklıdır. Çünkü, burada çapraz bağlayıcı (dialdehit) iki zincir arasında kısa bir köprü oluşturabilmek için PVA'nın hidroksil grupları ile reaksiyona girmektedir. Kullanılan çapraz bağlayıcı miktarı ağırlıkça % 0.5'ten daha azdır. Çapraz bağlı yapıların özellikle albumin gibi büyük moleküllerin serbestleşme hızının kontrol edilmesinde etkili olduğunu göstermiştir [24].

Sözü edilen çalışmalar daha çok su ile şişen polimer yapılar (hidrojeller) ile ilgilidir. Çapraz bağlı polimerler şişmemiş şekilde de ilaç taşı-

yıcı olarak kullanılır. Bu duruma örnek olarak, silanollerin reaksiyonu ve bunu izleyen peroksitler varlığında çapraz bağlanma ile hazırlanan silikon yapılar, genellikle polidimetil siloksanlar (PDMS) gösterilebilir. Bu polimerler steroid hormonları ve başka ilaçlar için kullanılmıştır [25,26]. Bu ilaçların polimer içindeki dağılım katsayılarının serbestleşme hızını kontrol etmek açısından önemli olduğu bildirilmiştir [27]. Çapraz bağlanmanın özel bir tipi, uçlardan bağlanma olarak tanımlanır. Bunun için polimer zincirin iki ucunda özel olarak oluşturulan fonksiyonel gruplar ile iki fonksiyonel grup taşıyan madde-lerin reaksiyonu gereklidir. Örneğin, silikon zincirlerin kontrollu çapraz bağlanması, α, w-hidroksilli silikon zincirleri aracılığıyla sağlanabilir. Bu yöntem, polimer araştırıcıları tarafından iyi bilinmesine karşın, henüz kontrollu serbestleşme sistemlerinde başarılı şekilde uygulanamamaktadır.

Çapraz bağlanmada, gerek kimyasal yol gerekse ışınlama kullanıldığında başlangıçta çözelti halinde olan ve içinde çapraz bağlama maddesinin homojen çözündüğü sistemlerde başarılı sonuç alınır. Katı halinde (tozlar, partikül şeklindeki formülasyonlar, vb.) çapraz bağlanma daha güçtür. Ancak son yıllarda, katı halde polistiren, polimetil metakrilat, polivinil asetat ve polivinil formali çapraz bağlı hale getirmek için, çapraz bağlama maddesi dietilenglikoldimetakrilat (DEGDMA) ve ışınlama kullanılmış ve ilgili kontrollu serbestleşme sistemleri geliştirilmiştir [28]. Kanser kemoterapötikleri içeren ve serbestleştiren bu sistemlerde serbestleşme hızının çapraz bağlanma derecesinden etkilendiği gözlenmiştir.

Çapraz bağlanma derecesinin etkin maddenin serbestleşme hızına etkisini doğru inceleyebilmek için polimerlerin çapraz bağlanma derecesinin fizikokimyasal tekniklerle saptanması gerekir. Polimerler ile ilgili kaynaklarda çapraz bağlanma derecesini (1 cm^3 polimerde çapraz bağlı

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

maddenin mol miktarı) veya aynı derecede önemli bir yapısal özellik olan çapraz bağlar arasındaki ortalama molekül ağırlığını saptamak için kullanılabilecek sayısız yöntem vardır. Denge hali şişme çalışmalarına ve termodinamik polimer yapı teorileri kullanan veri analizlerine dayanılarak birçok polimer yapıda ortalama molekül ağırlığını saptamaya yarayan deneysel teknikler geliştirilmiştir [29].

Dallanmanın etkin madde serbestleşmesine etkisi hakkında bazı yorumlar yapılabilir. Polimer ana zincirlerindeki dallanmalar etken maddelerin polimerlerden difüzyon katsayısını çapraz bağlanma yoğunluğuna benzer şekilde etkiler [30]. Ancak, kontrollu serbestleşme sistemlerinin geliştirilmesinde bu yaklaşımdan henüz yararlanılamamıştır.

Çapraz bağ taşımayan polimerlerde molekül ağırlığı, ilacın difüzyonla serbestleşmesi açısından önemli olabilir. Genellikle yüksek molekül ağırlıklı polimerlerde, moleküller büyük oranda birbiri içine girmiş durumundadır ve kalıcı olmayan çapraz bağlar şeklinde davranan bu yapı etken maddenin difüzyonu için engel oluşturur.

Kristallik Derecesi

Polimerlerin kristal bölgeleri yüksek yoğunluklu zincirlerin oluşturduğu düzenli bir yapıdır. Bundan dolayı bu bölgeler, genellikle moleküllerin geçmesine ve ilaçların difüzyonla serbestleşmesine engel oluşturur. Kristal yapı, polimer sistemin hazırlanması sırasında veya daha sonra ısı uygulanarak (tavlamayla) sağlanabilir. Polimerlerin kristallenme özelliği yapılarına bağlıdır. Örneğin, ana zincirlerine büyük hacimli gruplar bağlanmış polimerlerin kristallenmesi polietilen veya polivinil alkol (PVA) gibi basit yapılara oranla daha zordur.

Araştırmacılar etken maddelerin polimer taşıyıcılardan serbestleşmesini kontrol etmek için kristalizasyon faktöründen yeteri kadar

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

yararlanmamışlardır. Bu konuda yapılan çalışmalardan birinde ısıl işlem görmüş PVA yapılardan teofilin serbestleşmesinin, amorf yapılı (kristalin olmayan) PVA'lara oranla çok daha yavaş olduğu bildirilmiştir [24]. Teofilinin difüzyon katsayısı ısıl işlem süresinin uzamasına veya sıcaklığın artmasına bağlı olarak önemli ölçüde azalmıştır.

Deneysel Yöntemlerle D_m'nin Saptanması

İlacın polimerden difüzyon katsayısını saptamak için polimerin çeşitli özelliklerini dikkate alan çok sayıda yöntem vardır. Bu yöntemlerden bazıları yalnızca şişmiş polimerlere uygulanırken bazıları da hem elastomer ve hem de jel membranlara uygulanabilir.

Birçok araştırmacı varolan difüzyon verilerini inceleyerek D_m ile polimer özellikleri arasındaki ilişkileri tanımlamaya çalışmıştır. Örneğin, etken maddelerin jellerden veya biyolojik membranlardan difüzyonunu başarıyla açıklayan aşağıdaki denklem önerilmiştir [31].

$$D_m / D_o = \exp [- (5+ 10^{-4} M_i) c_p] \qquad (4.9)$$

Burada; D_m ve D_o: Etken maddenin sırasıyla polimerde ve sudaki difüzyon katsayısı; M_i: Etken maddenin molekül ağırlığı; c_p: Jeldeki polimer konsantrasyonudur (g polimer/g jel olarak).

Denklem 4.10 ile belirtilen diğer bir deneysel ilişki biyolojik sıvılarda şişen membranlar için emniyetle kullanılabilir [32].

$$D_m/D_o = [(1 - \upsilon) / (1 + \upsilon)]^n \qquad (4.10)$$

Burada; υ: Membrandaki polimerin hacmidir. Bu denklem, örneğin

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

$\upsilon > 0.9$ gibi çok az miktarda şişirme maddesi içeren sistemler için uygulanamaz.

Gözeneksiz polimerler ve mikrogözenekli sistemler için kullanılabilen birçok basit üstel model önerilmiştir [33-35]. Bu ifadelerin genel şekli şöyledir:

$$D_m = a \exp(-M_1^{\,b}) \qquad (4.11)$$

Burada; a ve b: Sabitlerdir.

Teorik Yöntemlerle D_m'nin Saptanması

Kaynaklarda ilaç difüzyon katsayısının daha kesin tayini için geliştirilmiş çeşitli çalışmalar bulunabilir [18,36-39]. Bu çalışmalarda maddelerin jel ve elastomer membranlardan difüzyonu için çeşitli bağıntılar geliştirilmiştir. Bu çalışmaların ortak yorumu etken madde difüzyon katsayısının makromoleküler difüzyon alanı ile orantılı olduğudur.

FICK KANUNUNA UYAN VE UYMAYAN DİFÜZYON

Daha önce söz edilen yapısal özellikler ilaçların polimerlerden difüzyon katsayılarına etki eder fakat difüzyon tipini değiştirmez. Dolayısıyla geometrik şekli tabaka, küre veya silindir olan matriks sistemlerden ilacın serbestleşmesi zamana bağlıdır [1,2]. Polimer taşıyıcıların çapraz bağ yoğunluğunun yüksek olması veya yapıdaki kristallik bunu etkilemez. Sıfırıncı dereceden serbestleşme gösteren bazı durumlarda bile, ilaç serbestleşme hızının yalnızca kısa bir süre zamana bağlı olmadığı

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

dikkati çeker.

Polimer zincirlerinin gevşeyebilme özelliği etken maddenin polimerden difüzyon mekanizmasını önemli derecede etkiler. Gerçekte, başlangıçta camsı, hidrofil bir polimere çözücü (çözünme ortamı su veya biyolojik sıvı) girdiğinde polimer/su yüzeyine yakın bölümünde şişmiş bir tabaka oluşur. Bu jel benzeri fazdan ilacın difüzyonla serbestleşmesi makromoleküler zincirlerin sürekli gevşemesinden etkilenir. Genel olarak bu polimerlerden ilacın serbestleşmesi Fick Kanununa göre değil, düzenli olmayan transport mekanizmalarına uyar [40,41]. Belli koşullarda sıfırıncı dereceden serbestleşme hızına ulaşılabilir [42]. İlaçları veya diğer biyolojik etken maddeleri düzenli olmayan şekilde veya sıfırıncı dereceden serbestleştiren birçok sistem geliştirilmiştir [40].

Gevşeme etkileri ilk defa, başlangıçta camsı (kuru) çapraz bağlı PHEMA'dan tripalennaminhidroklorür serbestleşmesinin incelenmesi ile açıklanmıştır [43]. Başka bir çalışmada potasyum klorürün etilen vinil asetat (EVA) kopolimerlerinden Fick Kanununa uymayan hızlarda serbestleştiği gözlenmiştir [44]. Örneğin, etken ilaç olarak teofilin kullanılan benzer bir çalışmada, HEMA ve MMA kopolimerlerinin yaklaşık sıfırıncı dereceden serbestleşme veren taşıyıcılar olduğu gösterilmiştir [43].

Isıl işleme uğratılmış, çapraz bağlı, kuru PVA tabakalarından biyolojik makromoleküllerin suya serbestleşmesinin incelendiği araştırma, formülasyon açısından belki de en ilginç çalışmadır [24]. Bu çalışma, yeni sistemler geliştirmede, makromoleküler gevşeme, kristallik ve çapraz bağlanma etkilerini beraber kullanmanın önemini göstermiştir. Bu çalışmada bildirilen sistemlerden etken madde serbestleşmesinde Fick Kanununa uymayan, ancak sıfırıncı dereceden de olmayan bir ara şekil gözlenmiştir.

POLİMERDEN DİFÜZYONUN MATEMATİĞİ

Kimyasal-kontrollu, ozmotik-kontrollu ve bazı gözenekli sistemlerin belli türleri dışında diğer bütün sistemlerde biyolojik etken maddenin polimerden difüzyonu söz konusudur. Bu nedenle, etken maddenin polimerden difüzyon katsayısını kontrol etmek için ne tür yapısal ve morfolojik değişiklikler yapılabileceği önemli bir konudur.

Membran veya matriks türü difüzyon kontrollu polimer sistemlerden etken maddenin difüzyonu Fick Kanunu ile (Denklem 4.7) veya Fick'in 2. Kanunu olarak da adlandırılan ifadeyle (Denklem 4.8) açıklanabilir.

Difüzyonla serbestleşme Denklem 4.7 veya 4.8 ile tanımlanırken difüzyonun tek boyutlu olduğunu varsaymak için uç etkileri önemsiz olan geometrik şekilli sistemler gereklidir. Örneğin bu sınırlamaya göre, tabaka şeklinde sistemlerde kalınlığın diğer iki boyuta göre çok daha az olması istenir (genellikle beklenen oran en az 1:20'dir). Silindir şeklindeki sistemler için ise silindirin uzunluğu çapından en az 20 kez fazla olmalıdır [3,45].

Etken maddenin difüzyon katsayısı D_m'nin birimi genellikle cm^2/san'dir ve polimerin yapısı değiştirilerek kontrol edilebilen önemli bir yapısal değişkendir. Denklem 4.7 ve 4.8'de D_m'nin etken madde konsantrasyonundan (c) bağımsız olduğu varsayılır. Bu varsayım kontrollu serbestleşme sistemlerini incelemede sıkça kullanılır, ancak geçerliliği çok tartışılan bir konudur. D_m'nin c ile ilişkisini gösteren çeşitli ifadeler önerilmiştir [46]. Bu koşullar altında Fick difüzyon kanununun daha doğru bir ifade şekli şöyledir:

$$\partial c/\partial t = \partial/\partial x[D_m(c)\partial c/\partial x] \qquad (4.12)$$

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Denklem 4.7, 4.8 ve 4.12 kullanılarak ilaç serbestleşmesinin modellenmesi için çeşitli ifadeler türetilmiştir. Kontrollu serbestleşme teknolojisinde başlıca şu üç konuda bilgiye gerek duyulur:

- Normalize edilmiş ilaç konsantrasyonu (c/c_o); (ki bu sistemin normalize edilmiş boyutunun (x/δ) fonksiyonu olarak ifade edilir ve konsantrasyon profili olarak da tanımlanır. Burada; c_o: t=0 anındaki referans ilaç konsantrasyonu ve δ: Sistemin kalınlığı veya daha genel bir ifadeyle karakteristik uzunluğudur.)
- Etkin serbestleşme alanından ilaç akısı, J; ve
- t süresinde serbestleşen ilaç miktarı, M_t.

Membran tipi sistemlerde membranın iki tarafındaki konsantrasyon farkı oldukça fazladır ve serbestleşme süresince hemen hemen değişmez. J ve D_m sabit varsayılarak Denklem 4.7 , kalınlığa (δ) göre integre edilirse aşağıdaki ifade elde edilir.

$$J = D_m.K_d \,.\, \Delta c \,/\, \delta \qquad (4.13)$$

Burada; Δc:Membranın iki tarafındaki etken madde konsantrasyon farkı ve K_d: Çözünürlükle ilgili bir katsayıdır. Bu katsayı ilacın, dış faz (çözelti) ve polimer membrandaki çözünürlüğünde ortaya çıkabilecek önemli değişimleri gösterir. K_d değişkeni etken madde dağılım katsayısı olarak bilinir, boyutsuzdur ve Denklem 4.14 ile tanımlanır.

$$K_d = c_{\text{membranda}} \,/\, c_{\text{çözeltide}} \qquad (4.14)$$

Denklem 4.15'de verilen ve birimi cm/san olan, etken maddenin geçirgenlik katsayısı P membran araştırmacıları tarafından etken maddelerin bir polimerden geçişini tanımlamak için yaygın olarak kullanılır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

$$P = D_m \cdot K_d / \delta \qquad (4.15)$$

Etken maddenin geçişi için D_m difüzyon katsayısı değerleri uygun olmalıdır, ayrıca dağılım katsayısının da yüksek olması gerekir. Bu durum etken madde geçişi için uygun termodinamik koşulların varlığını gerektirir. Biyolojik etken madde polimer ile termodinamik uyum göstermedikçe mikrogözenekli veya jel tipi membran veya filmlerden difüze olamayacaktır. Polar ilaçlar hidrofilik polimerlerden kolayca geçebilir, oysa hidrofobik ilaçların aynı sistemlerden geçiş hızları çok düşüktür. Bu membran tipi sistemler en azından sabit Δc koşulu geçerli olduğu sürece zamandan bağımsız serbestleşme hızı gösterir. Bilindiği gibi membran sistemler ilacı sıfırıncı dereceden serbestleştirir, dolayısıyla serbestleşen ilaç miktarı, M_t, serbestleşme süresi, t ile doğru orantılıdır.

Matriks sistemlerden difüzyonla serbestleşme problemlerini değerlendirmek için Denklem 4.8 ve 4.12'nin uygun sınır koşullarında çözümü gerekir. Farklı sınır koşullarında tabaka, silindir ve küre şekilleri için çözümler çeşitli kaynaklarda bulunabilir [2, 3, 47].

- Fick difüzyonunun uygun şekli seçilir. Eğer Denklem 4.7 kullanılırsa analitik çözümler elde edilebilir. Eğer Denklem 4.12 kullanılırsa $D_m(c)$ fonksiyonunun türüne bağlı olarak analitik veya genellikle sayısal çözümler elde edilebilir. Bu durumda sonlu fark yöntemi veya benzer teknikleri uygulamak gerekir.
- Gerekli başlangıç ve sınır koşulları yazılmalıdır. Bu koşullar, serbestleşme testlerinin deney koşullarını matematiksel olarak ifade eder. Örneğin, eğer sonsuz seyrelme deneyleri yapılırsa tüm serbestleşme süresince polimer/su arayüzeyinde ilaç konsantrasyonunun sıfır olduğu varsayılabilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

• Kısmi diferansiyel denklemlerin çözümü gibi standart tekniklerle Denklem 4.8 çözülebilir ve c/c_o, t ve x/δ'nın fonksiyonu olarak elde edilir. Sabit etken madde konsantrasyonu için genellikle etken maddenin polimerdeki başlangıç, sabit konsantrasyonu (c_o) kullanılır.

• Akı, J, daha önceki ifadenin türevi alınarak ve polimer/su arayüzeyi Denklem 4.16'ya göre değerlendirilerek hesaplanabilir.

$$J = dM_t / A.dt = (D_m \partial c / \partial x)_{x=0} \qquad (4.16)$$

Burada; A: Etkin transfer yüzey alanıdır (cm^2).

Denklem 4.16'da tayin edildiği gibi J'nin son şekli, bilinen birçok geometrik şekiller, deneysel koşullar ve matriks sistemler için zamana bağlıdır, yani geleneksel matriks sistemlerde sıfırıncı dereceden serbestleşme kinetiğine ulaşılmaz.

Denklem 4.16'nın değişik bir şekli eczacılar tarafından serbestleşme verilerini grafiğe geçirmek için yaygın olarak kullanılır. Sonsuz seyrelme koşullarında ince tabakalardan çözünmüş ilacın serbestleşmesinde yalnızca kısa süreler için kullanılabilecek yaklaşık bir çözüm aşağıdaki gibidir.

$$dM_t / A.dt = (2 M_\infty / A)(D_m / \pi\delta)^{1/2} t^{1/2} \qquad (4.17)$$

$$M_t / M_\infty < 0.6$$

Yukarıdaki ifade serbestleşme süresi uzadıkça serbestleşme hızının azalacağını göstermektedir.

• Serbestleşen tüm ilaç miktarı M_t'nin zamanın bir fonksiyonu olarak hesaplanabilmesi için Denklem 4.16 polimerin toplam (sabit) kalınlığına göre integre edilir.

$$M_t = \int_0^t J\,dt \qquad (4.18)$$

Denklem 4.17'den Denklem 4.18 türetilebilir ve bu çok bilinen ifade yalnızca Denklem 4.17'nin kullanılabileceği durumlarda geçerlidir.

$$M_t = 4\,(D_m / \pi\delta^2)^{1/2}\, t^{1/2} \qquad (4.19)$$

Etken maddenin serbestleşme hız verilerini değerlendirirken serbestleşen ilacı, serbestleşme zamanının kare kökünün fonksiyonu olarak grafiğe geçirmede bu ifade yaygın olarak kullanılır.

KAYNAKLAR

1. Langer, R., Peppas, N. A.: Biomaterials, 2:201(1981).
2. Langer, R., Peppas, N. A.: J. Macrom. Sci., Revs. Macromol. Chem. Phys., C23: 61 (1983).
3. Peppas, N. A.: in Controlled Drug Bioavailability, Vol.1, Drug Product Design and Performance, Smolen, V. F., Ball, L. A., Wiley, New York (1984).
4. Peppas, N. A., Meadows, D. L.: J. Membr. Sci., 16: 361 (1983).
5. Peppas, N. A., Gurny, R.: Pharm. Acta. Helv., 58: 2 (1983).
6. Lustig, S. R., Peppas, N. A.: Proc. Symp. Controlled Rel. Bioact. Mater., 11:104 (1984).
7. Peppas, N. A.: Proc. Symp. Controlled Rel. Bioact. Mater., 11: 94 (1984).
8. Cunningham, R. E., Williams, R. J.J.: Diffusion in Gases and Porous Media Plenum Press, New York (1980).
9. Siegel, R. A., and Langer, R.: Proceed. Symp. Controlled Rel. Bioact. Mater., 11: 92 (1984).
10. Colton, C. K., Scatterfield, C. N. Lai, C.J.: A.I.Ch.E. J., 21: 289 (1975).
11. Miller, E. S., Peppas, N. A., Winslow, D. N.: J. Membr. Sci., 14:79 (1983).
12. Colton, C. K., Smith, K. A., Merril, E. W. Farrell, P. C.: J. Biomed. Mater. Res., 5:459 (1971).
13. Faxen, H.: Arkiv. Mat. Astron. Fys., 17: 27 (1923).
14. Renkin, E. M.: J. Gen. Physiol., 38: 25 (1954).
15. Wisniewski, S., Kim, S. W.: J. Membr. Sci., 6: 229 (1980).
16. Satterfield, C. N., Colton, C. K., Pitcher, W. H.: A.I.Ch.E. J., 19: 62 (1973).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

17. Anderson, J. L., Quinn, J. A.: Biophys. J., 14:130 (1974).
18. Peppas, N. A., Reinhart, C. T.: J. Membr. Sci., 15: 275 (1983).
19. Peppas, N. A., Lustig, S. R.: Ann. N. Y. Acad. Sci., (baskıda).
20. Lee, E. S., Kim, S. W., Kim, S. H., Cardinal, J. R., Jacobs, H.: J. Membr. Sci., 7: 283 (1980).
21. Cardinal, J. R., Kim, S. H., Song, S. Z.: in Controlled Release of Bioactive Materials, Baker, R., Ed., Academic Press, New York, 123 (1980).
22. Hosako, S., Ozawa, T., Tanzawa, H.: J. Appl. Polym. Sci., 23: 2089 (1979).
23. Yamauchi, A., Matsuzawa, Y., Hara, Y., Saichin, M., Nishioka, Y., Nakao, S., Kamiya, S.:Polym. Prepr., 20: 575 (1979).
24. Korsmeyer, R. W., and Peppas, N. A.: J. Membr. Sci., 9: 211 (1981).
25. Folman, J., Winsey, S., Moghul, T.: Anesthesiology, 29: 410 (1968).
26. Folkman, J., Long, D. M.: J. Surg. Res., 4: 139 (1964).
27. Roseman, T. J.: in Controlled Release of Biologically Active Agents, Tanquary , A. C., Lacey, R. E.: Plenum Press, New York, 99 (1974).
28. Kaetsu, I., Yoshida, M., Yamada, A.: J. Biomed. Mater. Res.,14: 185 (1980).
29. Reinhart, C. T., Korsmeyer, R. W., Peppas, N. A. : Intern. J. Pharm. Techn., 2: 9 (1984).
30. Mears, P.: Polymers: Structure and Bulk Properties, Van Nostrand Reinhold, London (1965)
31. Davis, B. K.: , Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 71: 3120 (1974).
32. Collins, M. C., Ramirez, W. F.: J. Phys. Chem., 83: 2294 (1979).
33. Sarbolouki, M. N., and Miller, J. F.: Desalination, 12: 343 (1973).
34. Sarbolouki, M. N.: Separ. Sci. Techn.,17: 381 (1982).
35. Michaels, A. S.: Separ. Sci. Techn.,15: 1305 (1980).
36. Yasuda, H. , Lamaze, C. E.: J. Macromol. Sci., Physi., B5: 11 (1971).
37. Yasuda, H., Peterlin, A., Colton,C. K., Smith, K. A., Merrill, E. W.: Makromol. Chem., 126: 177 (1969).
38. Reinhart, C. T., Peppas, N. A.: J. Membr. Sci., 18: 227 (1984).
39. Peppas, N. A., Moynihan, H. J.: J. Appl. Polym. Sci., (baskıda).
40. Korsmeyer, R. W., Peppas, N. A.: in Controlled Release Delivery Systems, Roseman, T. J., and Monsdorf, S. Z., Dekker, New York,77 (1983).
41. Peppas, N. A.: in Recent Advances in Drug Delivery Systems. Anderson, J. M., Kim, S. W., Eds. Plenum Press, New York, 279 (1984).
42. Peppas, N. A., Franson, N. M.: J. Polym. Sci., Poly. Phys., 21: 983 (1983).
43. Good, W.R.: in Polymeric Delivery Systems, Kostelnik, R., Gordon & Breach, New York, 139 (1976).
44. Hopfenberg, H. B., Apecella, A., Saleeby, D. E.: J. Membr. Sci., 8: 273 (1981).
45. Peppas, N. A.: in Medical Applications of Controlled Release Technology Langer, R. S., Wise, D., Eds., CRC Press, Boca Raton, Florida (1984).
46. Fujita, H.: Fortschr. Hochpolym. Forsch., 3: 1 (1961).
47. Crank, J.: Mathematics of Diffusion, Oxford Press, London (1975).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

KONTROLLU SERBESTLEŞTİREN SİSTEMLERİN SINIFLANDIRILMASI

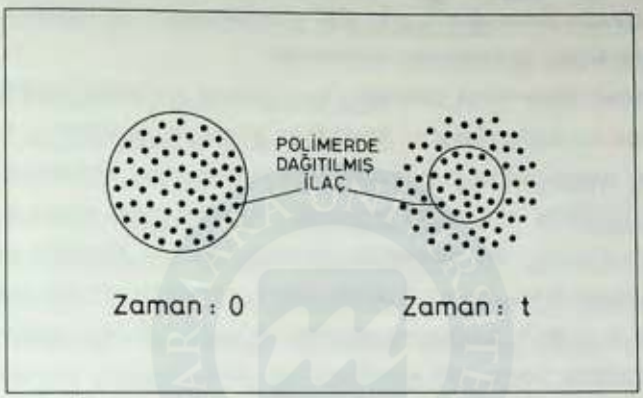
Nicholas A. Peppas

Polimerik kontrollu serbestleşme sistemleri ilaç serbestleşmesini kontrol eden mekanizma ve uygulama alanları gözönüne alınarak iki grup altında sınıflandırılabilir (Çizelge 5.1). Serbestleşme işleminde hız sınırlayıcı basamak, ilacın Fick Kanunu ile ifade edilen difüzyonu (difüzyon kontrollu sistemler), polimer ile çözünme ortamı ara yüzeyinde katı fazın parçalanmasına yol açan kimyasal reaksiyon (kimyasal kontrollu sistemler) veya polimer içine çözünme ortamının girmesiyle yapının şişmesi ve ters yönde ilaç difüzyonu (şişme kontrollu sistemler) olabilir. Manyetik kontrollu sistemlerde olduğu gibi serbestleşme dışarıdan da kontrol edilebilir. Bu sistemler aşağıda ayrı ayrı ele alınarak kısaca tanıtılmıştır. Bu bölümde, sistemlerin kullanılacakları fizyolojik çevrede oluşabilecek etkiler ve daha karmaşık analizler gerektiren yukarıda verilen mekanizmaların beraberce gözlendiği durumlar tartışılmamıştır [1,2].

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Çizelge 5.1. Kontrollu Serbestleştiren Polimerik Sistemlerin Sınıflandırılması.

- Serbestleşme Mekanizmasına göre
  - Difüzyon Kontrollu Sistemler
    - Membran Sistemler
    - Matriks Sistemler
  - Kimyasal Kontrollu Sistemler
    - Vücutta Aşınan Sistemler
    - Zincire Takılı Sistemler
  - Çözücünün Harekete Geçirdiği Sistemler
    - Şişme Kontrollu Sistemler
    - Ozmotik Kontrollu Sistemler
  - Diğer Sistemler
- Uygulama Yerine Göre
  - Oküler Sistemler
  - Nazal Sistemler
  - Oral Sistemler
  - Bukal Sistemler
  - Transdermal Sistemler
  - İmplant Sistemler
  - Vajinal, Servikal, İntrauterin Sistemler
  - Rektal Sistemler



Şekil 5.1. Difüzyon Kontrollu Membran Sistemlerin Şematik Görünümü.

DİFÜZYON KONTROLLU SİSTEMLER

Difüzyon kontrollu sistemler en yaygın olarak kullanılan sistemlerdir. Membran ve matriks olmak üzere iki şekilde hazırlanırlar.

Membran Sistemler

Şekil 5.1'de görüldüğü gibi bu sistemlerde ilaç, şişen veya şişmeyen polimer filmle çevrili bir depo içine konur. İlacın polimer filmden difüzyonu bu sistemlerde serbestleşme hızını kontrol eden basamaktır. Membran sistemler film, kapsül, mikrokapsül, içi boş elyaf, vb. gibi çeşitli şekillerde hazırlanabilir. Biyoetken maddelerin (enzimler, hücreler, vb.) tutuklanması gibi çeşitli uygulamalarda yer alan bu sistem-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ler içinde filmler, kontrollu serbestleşme uygulamalarında en yaygın olarak kullanılan gruptur. Ocusert®, Progestasert® ve transdermal ilaç taşıyıcı sistemler(Nitro-dur®, vb. gibi) membranların kullanıldığı kontrollu serbestleşme sistemlerine örneklerdir.

Membran sistemlerde membran hazırlanmasında çeşitli sentetik ve doğal polimerler kullanılmıştır. Bunlardan ticari olarak üretilen ve klinik olarak uygulananların başında silikon kauçuğu, polihidroksietil metakrilat (PHEMA) gibi çeşitli hidrojeller ve etilen-vinil asetat kopolimerleri gelmektedir. Bu polimerler oldukça inerttir, biyolojik olarak parçalanmazlar, doku uyuşabilirlikleri iyidir, genellikle düşük molekül ağırlıklı (M. A. < 600) maddeleri geçirirler ve çeşitli biyolojik uygulamalarda kullanılmak üzere ilgili kuruluşlardan kullanım izni alınmıştır.

Membran sistemlerin farmasötik açıdan en önemli üstünlükleri sıfırıncı dereceden kinetiğe, başka bir ifadeyle sabit serbestleşme hızına kolaylıkla ulaşabilmesidir. Bunun için sistemin ilacı taşıyan depo bölümünde ilaç konsantrasyonunun sabit tutulması yeterlidir. Bu amaçla, depo bölümüne doymuş ilaç çözeltisi konur ve fazladan toz ilaç bu çözeltide dağıtılır. Böylece, ilacın depo bölümünde her zaman sabit, doygunluk konsantrasyonunda kalması sağlanır ve bunun sonucu olarak da sistemden sıfırıncı dereceden serbestleşme gözlenir.

Membran sistemlerin şüphesiz sakıncaları da vardır. Örneğin bu sistemler genellikle vücutta parçalanmaz, dolayısıyla deri altı implantasyon şeklinde kullanımdan sonra cerrahi işlemle uzaklaştırılmaları gerekir. Bu membranlar genellikle insülin, vb. gibi büyük moleküllü ilaçların uzun süreli serbestleşmesi için uygun değildir. Membranda oluşabilecek çatlak veya yırtılmalar, ilacın yerel olarak aşırı yüklenmesine neden olur, bu da çoğu kez önemli bir tehlikedir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Membranlardan kütle transferi ayrıntılı olarak çalışılmış ve son yıllarda konuyla ilgili çeşitli yayınlar literatürde yer almıştır. Membranlar yapılarına göre , genellikle iki gruba ayrılırlar:

- Gözeneksiz (Homojen) Membranlar
- Gözenekli (Heterojen) Membranlar

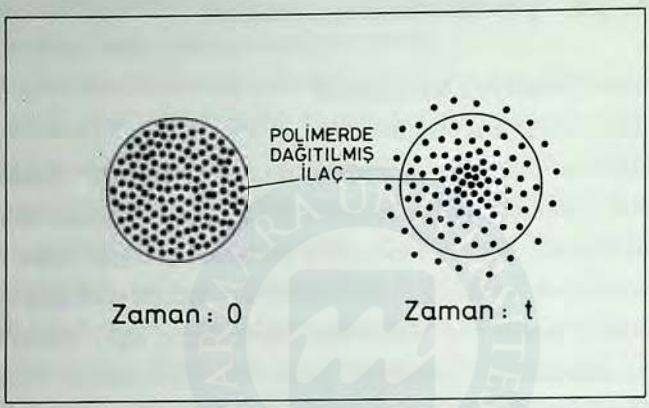
Moleküllerin homojen membranlardan transferi "çözünme-difüzyon" veya "dağılım" mekanizmasına göre olur. Bir membranlı serbestleşme sisteminde, ilaç önce membran yapısında çözünür, daha sonra konsantrasyonun yüksek olduğu bölümden düşük olduğu yöne doğru, polimer molekülleri arasından difüze olur, membranın diğer yüzeyinden dışarı doğru serbestleşir. Gözenekli membranlarda transfer tamamen farklıdır. İlaç genellikle polimer matriksle etkileşmez, yapıdaki gözenekler içinden difüze olarak membranı geçer. Her iki tür transfer de ileriki bölümlerde daha ayrıntılı olarak ele alınarak tartışılacaktır.

Matriks Sistemler

Şekil 5.2'de görüldüğü gibi bu sistemlerde ilaç katı polimer içinde çözülür veya dağıtılır. Membran sistemlerde olduğu gibi burada da serbestleşme hızını kontrol eden basamak ilacın polimer matriks içindeki difüzyonudur.

Membran sistemlere göre matriks sistemlerin fabrikasyonu kolay ve ucuzdur. Ancak ilacın polimer yapıda dağılımı nedeniyle genellikle sıfırıncı dereceden serbestleşme kinetiğine ulaşılamaz.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 5.2. Difüzyon Kontrollu Matriks Sistemlerin Şematik Görünümü.

Dikdörtgen kesitli bir polimer matriksten ilacın serbestleşme hızı zamanla azalır. Böyle bir matriksten önce yüzeye yakın, dolayısıyla serbestleşmesi için gitmesi gereken yolu kısa olan ilaç molekülleri serbestleşir. Daha sonra matriksin derinlerindeki, gitmesi gereken yolu uzun olan moleküller difüze olur. Difüzyon hızı sabit olduğundan, derinlerdeki moleküllerin matriksten çıkması çok daha uzun zaman alır, dolayısıyla serbestleşme hızı düşer. Matriks sistemlerde sıfırıncı dereceden kinetiğe, dolayısıyla sabit serbestleşme hızına ulaşılması için matriksin özel geometrik şekillerde hazırlanması düşünülmüştür. Difüzyon uzaklığının artmasıyla serbestleşme hızındaki azalmanın, uzaklıkla serbestleşme yüzeyinin arttırılarak giderilebileceği düşüncesinden hareketle, değişik geometrik şekillerde matriksler hazırlanmıştır. En iyi sonuçlar yalnızca iç yüzeyinden serbestleşmenin olduğu silindirik bir elemanda ve yalnız merkezinde küçük bir bölümü serbestleşme için bırakılmış diğer yüzey-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

leri ilacı geçirmeyecek şekilde kaplanmış bir yarı küre ile elde edilmiştir.

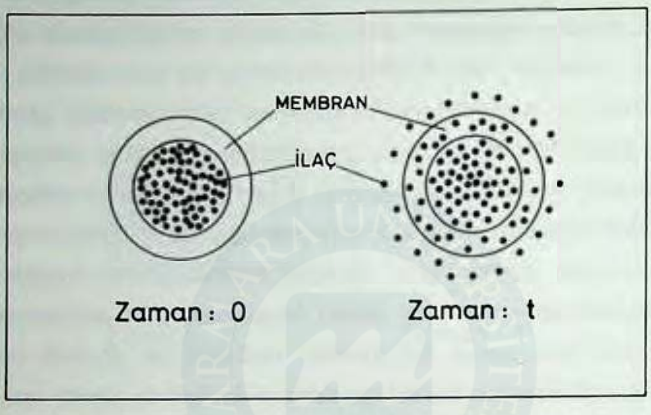
Genellikle, membran ve matriks yapılı sistemler birkaç yüz veya daha küçük molekül ağırlıklı ilaçların kontrollu serbestleşmesi için tasarlanmıştır. Proteinler gibi makromoleküllerin bu sistemlerden serbestleşmesinin, bu moleküllerin kullanılan polimerlerdeki geçirgenliğinin çok düşük olması nedeniyle, pratik öneme sahip olamıyacağı düşü-nülmüştür. Ancak, son yıllardaki çalışmalar matriks sistemlerin büyük moleküllerin de sürekli serbestleşmesine olanak verecek şekilde tasarlanabileceğini göstermiştir. Örneğin normal olarak büyük molekülleri geçirmeyen etilen-vinil asetat kopolimeri gibi polimerlerden, metilen klorür gibi uçucu bir çözücü kullanılarak çözücü döküm yöntemiyle hazırlanan, toz halinde makromolekülleri de içeren matrikslerde, makromolekülerin serbestleşmesi için yeterli büyüklükte gözeneklerin oluştuğu bildirilmiştir. Bu matrikslerden biyolojik olarak etkin birçok makromolekülün yüz gün veya daha uzun süre, istenilen serbestleşme hızında serbestleştirilebileceği gösterilmiştir.

KİMYASAL KONTROLLU SİSTEMLER

Vücutta Aşınan Sistemler

Bu sistemlerde, matriks sistemlerde olduğu gibi ilaç polimer içinde dağıtılır. Ancak matriks sistemlerde serbestleşme süresince polimer faz değişmeden kalıp ilaç difüzyon ile serbestleşirken vücutta aşınan sistemlerde polimer faz zamanla aşınmayla azalır. Şekil 5.3'de görüldüğü gibi bu sistemlerde polimer matriks aşınmaya uğrarken ilaç serbestleşir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 5.3. Vücutta Aşınan Sistemlerin Şematik Görünümü.

Bu özellik aşınmaya uğramayan sistemlere göre önemli bir üstünlük sağlar. Aşınmaya uğrayan polimer matriks vücut tarafından absorbe edildiği için bu tür implantların kullanımında cerrahi işlem gerekmez. Ancak, parçalanma ürünlerinin toksik, immunojenik veya kanser yapıcı olabilecekleri göz önünde tutulmalıdır.

Eğer polimerin vücutta aşınma kinetiği biliniyorsa bu sistemler matematiksel olarak tanımlanabilir. İdeal durumda, İlacın serbestleşmesini kontrol eden değişken yalnızca yüzey aşınmasıdır. Dolayısıyla, sıfırıncı dereceden serbestleşmeye ulaşmak için yüzey alanı zamanla değişmeyen geometrik şekillerde tasarlanmış sistemler gerekir. Örneğin, kenar etkileri gözönüne alınmayan dikdörtgen kesitli matrikslerde sabit serbestleşme hızına ulaşılabileceği söylenebilir. Diğer taraftan, küre ve silindirlerde, aşınmayla yüzey alanının azaldığına dolayısıyla serbestleşme hızının düştüğüne ve sabit serbestleşme hızına ulaşılamayacağına dikkat edilmelidir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Pratikte yalnızca yüzey aşınmasının gözlendiği ideal ilaç serbestleşme sistemleri çok az sayıdadır. Kontrollu serbestleşme uygulamalarında, vücutta aşınan cerrahi iplikler gibi vücutta reaksiyon vermeyen biyolojik uygunluğu yüksek polimerler kullanılır. Çoğu hidrofilik olan bu polimerler yüzey aşınması yanısıra kütle aşınmasına da uğrar. Buna ek olarak, bu matrikslerde aşınmayla birlikte difüzyon da serbestleşme hızını kontrol eder. Dolayısıyla vücutta aşınan sistemlerde serbestleşme olayını incelemek oldukça güçleşir.

Yapılan bir sınıflandırmaya göre vücutta aşınan sistemler, kimyasal bakış açısından aşağıda verilen üç mekanizmayla aşınmaya uğrarlar.

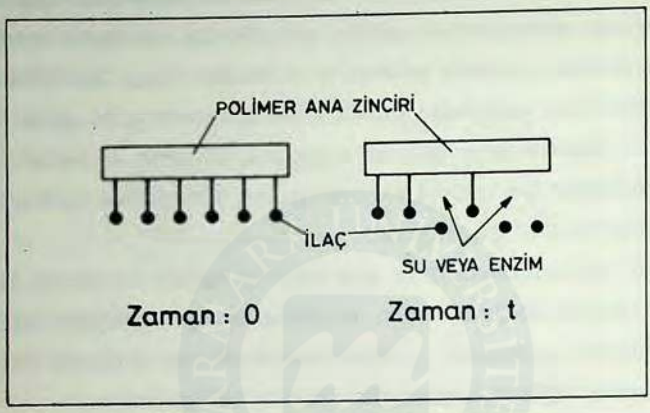
- Suda çözünen polimerler, polimer matrikste ana zincirleri birbirine bağlayan çapraz bağların kopmasıyla çözünür hale geçerler.
- Suda çözünmeyen polimerler, hidroliz, iyonizasyon veya ana zincirlere bağlı yan grupların protonlanması ile çözünür.
- Suda çözünmeyen polimerler ana zincirin kopmasıyla suda çözünen küçük moleküllere dönüşür.

Bu mekanizmaların uç koşullar olduğu, aşınmanın bu mekanizmaları birarada içeren bir mekanizmayla oluştuğuna dikkat edilmelidir. Vücutta aşınan sistemlerde en yaygın kullanılan polimerler polilaktik asit ve laktik/glikolik asit kopolimerleri olup genellikle üçüncü mekanizmaya göre bozunmaya uğrarlar. Diğer polimer matrikslerden, polivinilpirolidon birinci, poliesterler, poli(ε-kaprolakton) ve poliaminoasitler ise üçüncü mekanizmaya göre parçalanır.

Zincire Takılı Sistemler

Bu sistemlerde, Şekil 5.4'de şematik olarak gösterildiği gibi, ilaç bir polimer zincire kimyasal olarak bağlıdır ve bağın hidrolitik veya enzimatik olarak kopması ile ilaç serbestleşir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 5.4. Zincire Takılı Sistemlerin Şematik Görünümü.

Bu tür polimer-ilaç bileşimleri, kaynaklarda çeşitli örnekleri görüldüğü gibi, zehirlenmeyi azaltmak, tedavi etkinliğini arttırmak veya ilacı belirli hücre veya organlara hedeflemek amacıyla, kısa süreli (birkaç saat gibi) uygulamalarda kullanılmaktadır. Bu tip sistemler uzun süreli kontrollu serbestleşme uygulamaları için çok fazla ilgi çekmemiştir.

Zincire takılı sistemlerin en basit şeklinde ilaç bir polimer zincire takılır. Polimer çözünen veya çözünmeyen tipte olabilir. Çözünür olanlar genellikle hücrelere hedeflemedeki gibi taşıyıcı amaçla, çözünmez olanlar ise daha uzun süreli uygulamalar için hazırlanan kontrollu serbestleşme yapan implantlarda kullanılır. Ana polimer zinciri vücutta parçalanabilir veya parçalanmaz. In vivo uygulamalarda kullanılan polimerlerin immunolojik reaksiyonlara neden olmaması ve ilaç-polimer bileşiminin haptenler gibi rol oynayarak alerjik reaksiyonlara yol açmaması gerekir. İlaç polimer zincirine doğrudan takılabileceği gibi,

serbestleşme hızını ve hidrofilik özelliğini ayarlamak üzere bir ara grup üzerinden de bağlanabilir.

Zincire takılı sistemlerin diğer kontrollu serbestleşme sistemlerine göre bir üstünlüğü, sistemin ağırlıkça % 80'inin ilaç olmasıdır. Geleneksel birçok taşıyıcı sistemde yapının ağırlıkça % 70-90'ının polimer faz olduğu göz önünde tutulursa, bunun ekonomik yönden önemli bir üstünlük olduğu söylenebilir.

ÇÖZÜCÜNÜN HAREKETE GEÇİRDİĞİ SİSTEMLER

Şişme Kontrollu Sistemler

Şişme kontrollu sistemlerde serbestleşme, polimerlerin bir çözücü varlığında camsı durumdan kauçuğumsu duruma geçişi ve bu durumda ortaya çıkan makromoleküler gevşeme sonucu gerçekleşir.

Bu sistemlerde ilaç bir polimer çözeltisinde çözülür veya dağıtılır. Daha sonra çözücü uzaklaştırılarak çözücüsüz camsı polimer matriks elde edilir. İlacın bu katı faz içindeki difüzyonu göz önüne alınmayacak boyutlardadır. Bu polimer-ilaç bileşimi çözünme ortamına (kullanım ortamı genellikle sudur) konulunca, çözücünün polimer matriks içine geçişi başlar, polimer şişer ve camsı geçiş sıcaklığı ortam sıcaklığının altına düşer. Şişmiş polimer kauçuğumsu durumdadır ve ilaç bu durumdaki polimer içinde difüze olarak dışarı doğru serbestleşir.

Denge durumundaki kauçuğumsu sistemlerde difüzyon Fick Kanununa uyar. Ancak, şişme kontrollu sistemlerde serbestleşme sırasında bir yandan da şişme devam ettiğinden difüzyon Fick Kanununa uymayabilir. Şişmenin neden olduğu, camsı ve kauçuğumsu bölgeleri ayıran hareketli yüzeyin yakınındaki jelimsi bölgede görülen makromoleküller

gevşeme ve serbestleşme ortamının polimer içindeki konsantrasyonu bu tür sistemlerde serbestleşme hızını kontrol eder.

Ozmotik Kontrollu Sistemler

Ozmotik kontrollu serbestleşme sistemlerinde ilaç yarıgeçirgen bir membran içindedir. Genellikle ilaç konsantrasyonu doygunluk sınırının üstündedir ve ozmotik işlemi yürüten bir tuz içerebilir. Ozmotik sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su yarıgeçirgen membranın gözeneklerinden içeri girer ve ilacı çözmeye başlar. İlaç bu membrandan difüze olamayacağı için tek çıkış yolu olan sistemin uygun bir yerine, lazer ilé açılmış olan delikten serbestleşir.

Bu sistemlerden serbestleşme genelikle sıfırıncı derecedendir ve yalnızca ozmoz olayı ile kontrol edilir.

DİĞER SİSTEMLER

Son yıllarda ilaçları değiştirilebilen hızlarda serbestleştiren başka sistemler de geliştirilmiştir.Bunlara örnekler aşağıda verilmiştir.

Manyetik Kontrollu Sistemler

Bu sistemlerde, ilaç ve manyetik taneler bir polimer matriks içinde düzgün olarak dağıtılmıştır. Sistem sulu bir ortamla temas ettiğinde ilaç, difüzyon kontrollu matriks sistemlere benzer biçimde serbestleşir. Ancak, manyetik bir alan uygulanınca ilaç çok daha hızlı serbestleşir.

İki tip manyetik sistem tasarlanmıştır. Her ikisi de etilen-vinil asetat kopolimeri ile hazırlanmıştır. Birinde küçük manyetik taneler (1.4 mm) ve ilaç bir polimer tabaka içindedir. Diğerinde yarım küre

şeklindeki sisteme bir manyetik halka yerleştirilmiştir. Daha önce belirtildiği gibi, bu yarım küre şeklindeki sistemden ilaç sıfırıncı dereceye yakın bir hızla serbestleşir.

Çeşitli tipte uyarıcı sistemler tasarlanmıştır. Ancak hepsinde uyarılmanın sağlanması için bir manyetik alana gerek vardır. Bir sistemde sürekli 1000 gauss bar'lık bir manyet, dikey yönde aşağı yukarı hareket eden, hızı kontrollu bir rakkasın bir ucuna yerleştirilmiştir. Frekans 18 devir/dak'dır. Bir diğerinde iki plastik disk içeren sistemde bir motor kullanılarak, iki çubuk manyet içeren alt diskin dönmesi sağlanır. Üstteki disk manyetik polimer çubuk içeren küçük şişeler taşır ve sabittir. Dönme frekansı bir hız ayarlayıcı ile 400 devir/dak'ya kadar çıkarılabilir. Manyetik alan çalıştırıldığında serbestleşme hızı 30 kat kadar yükselebilir. Yapılan ön çalışmalar bu manyetik polimerlerin doku ile uyuşumunun çok iyi olduğunu göstermiştir.

Manyetik kontrollu serbestleşmenin mekanizması açıklanamamıştır. Daha önce çözücü döküm ile hazırlanan etilen-vinil asetat kopolimerine toz ilaç eklenmesinin polimer matriks içinde gözeneklerin oluşmasına yol açtığı ileri sürülmektedir. Bu durumda da manyetik taneciklerin gözeneklerin devamlı sıkışıp gevşemesine ve böylece serbestleşmenin kolaylaşmasına neden olduğu söylenebilir.

Bu ilaç taşıyıcı sistem ilacın serbestleşme hızının dışarıdan kontrol edilebilmesine ve hızın istenen şekilde ayarlanabilmesine olanak verir. Bu tip sistemler şeker hastalıklarının tedavisinde önemli olabilir, çünkü bu tedavide kandaki glikoz miktarını kontrol edebilmek için sabit hızla verilen insülin yemeklerden önce yüksek hızla insülin verilerek desteklenmektedir. Bu sistem doğum kontrolu için de kullanışlı olabilir. Çünkü verilen ilacın dozu değiştirilerek istenilen hızda kullanımı planlanabilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Ultrasonik Sistemler

Bu sistemlerin hazırlanmasında manyetik sistemler için kullanılan polimerler kullanılır. Ancak, serbestleşme işleminin başlatılması ultrases dalgaları ile yapılır. Bu sistemler şeker hastalarının tedavisinde kontrollu insulin verilmesi için kullanılmak üzere planlanmıştır.

Ortama Duyarlı Sistemler

Kontrollu serbestleşme teknolojisindeki son gelişmeler ilaçların polimer matrikslerden ortam koşullarına bağlı olarak serbestleşmesi ile ilgilidir. Bu yaklaşımlarda, pH, sıcaklık, sistemin bulunduğu ortam türü ve bu ortamdaki etken maddeler, vb. gibi ortam koşulları değiştirilerek ilaç taşıyan polimer yapının şişme-büzülme davranışları değiştirilmekte ve ilaç serbestleşmesi kontrol edilmektedir. Henüz araştırma aşamasında olan bu yaklaşımlarda özellikle yük taşıyan hidrojeller kullanılmakta olup, çalışmalar yoğun bir ilgiyle devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Langer, R. S., Peppas, N. A.: Biomaterials, 2: 201 (1981).
2. Langer, R. S., Peppas, N. A.: J. Macrom. Sci., Revs. Macromol. Chem. Phys., 23: 61 (1983).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

DİFÜZYON KONTROLLU SİSTEMLER

Nicholas A. Peppas

MATRİKS KONTROLLU SİSTEMLER

Matriks kontrollu serbestleşme sistemlerinde etken madde bir polimer faz içinde çözülmüş veya dağıtılmıştır [1-3]. Bu nedenle, ilaçların polimer fazda çözünürlüğü bu sistemlerden serbestleşmeyi kontrol eden faktörler arasında yer alır. Bu sistemlerde serbestleşmeyi tanımlayan ifadeler, deneysel koşullar göz önüne alınarak çeşitli başlangıç ve sınır koşullarında Fick denkleminin matematiksel çözümüyle elde edilebilir [4-6]. Çeşitli geometrik şekiller için bu çözümler gerçekleştirilebilir, ancak, burada yalnızca dikdörtgen kesitli polimer matrikslerden ilaç serbestleşmesi incelenmiştir [4,5].

Çözünmüş İlaç İçeren Sistemler

Bu sistemlerde ilaç polimer matriks içinde çözünmüştür ve matriksten ilaç difüzyonu Fick Kanunu ile ifade edilir [4,5]. Polimer matriks/çözünme ortamı arayüzeyinde ilaç konsantrasyonu sabit varsayılarak,

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

dikdörtgen kesitli matrikslerden serbestleşme için yapılan çözümlerde, ilacın serbestleşme kesrini veren aşağıdaki ifade elde edilir.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty} \frac{8}{(2n+1)^2 \pi^2} \exp\left[\frac{-D_m (2n+1)^2 \pi^2}{\delta^2} t\right] \qquad (6.1)$$

Bu eşitliğin kısa sürelerdeki serbestleşmeyi ifade edecek şekilde basitleştirilmesiyle elde edilen denklemler birçok matriks sistemden serbestleşmenin hesaplanmasında başarıyla kullanılmıştır. Bu ifadelerden biri Denklem 6.2'de verilmiştir. $M_t/M_\infty < 0.6$ olduğu serbestleşme sürelerinde geçerli olan bu denkliğe göre serbestleşme kesri, serbestleşme süresinin karesi ile orantılıdır. Başka bir ifadeyle, serbestleşme hızı, dM_t/dt, zamanın karekökünün tersiyle (t^{-2}) azalır.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{D_m t}{\pi \delta^2}\right)^{1/2} \qquad (6.2)$$

Bu denklem, basit geometrilerde hazırlanan polimer matrikslerde çözünmüş ilaçların serbestleşme hızının sabit olamıyacağını, dolayısıyla sıfırıncı dereceden kinetiğe ulaşılamıyacağını gösterdiği için önemlidir [1-6].

Farklı sınır koşulları ve geometriler için Fick ifadesinin çözümü ilgili kaynaklardan bulunabilir [4-7]. Yukarıdaki ifadede, literatürdeki birçok modelde de olduğu gibi polimer/çözünme ortamı arayüzeyinde kütle transfer dirençlerinin hesaba katılmadığına dikkat edilmelidir.

Dağıtılmış İlaç İçeren Sistemler

Bu tür matriks sistemlerde ilaç polimer içinde, polimer fazdaki çözünürlüğünden (c_m) daha yüksek konsantrasyonda (c_o) dağıtılır. Higuchi modeli bu sistemler için Fick Kanununun pseudo-kararlı durumdaki çözümünü verir [8]. İlaç serbestleşme miktarının, M_t, serbestleşme süresinin karekköküyle orantılı olduğunu gösteren bu model aşağıdaki gibi ifade edilir.

$$M_t = A[D_m c_m (2c_o - c_m) t]^{1/2} \qquad (6.3)$$

Pseudo-kararlı durum varsayımı yapmaksızın, sistemi "hareketli sınır" yaklaşımı şeklinde düşünerek Fick Kanununun çözümü yapılmış ve aşağıdaki ifade elde edilmiştir [9].

$$M_t = \frac{2c_m A}{\mathrm{erf}[x^*/2(D_m t)^{0.5}]} \left(\frac{D_m t}{\pi}\right)^{1/2} \qquad (6.4)$$

Burada; x^*: Sürekli olarak çözünen ilacın yapı içindeki yeri olup aşağıdaki denklemin çözümüyle hesaplanabilir.

$$x^* \left(\frac{\pi}{D_m t}\right)^{1/2} \exp\left(\frac{x^{*2}}{4 D_m t}\right) \mathrm{erf}\left(\frac{x^*}{2(D_m t)^{0.5}}\right) = \frac{c_m}{c_o - c_m} \qquad (6.5)$$

İlaç serbestleşmesi için benzer "hareketli sınır" problemlerinin yaklaşık sayısal çözümleri çeşitli sınır koşulları için gerçekleştirilmiştir [10,11]. Çözünmüş ilaç içeren sistemlerde olduğu gibi, dağıtılmış

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ilaç sistemlerinde de basit geometrik şekillerde sabit serbestleşme hızına ulaşılamaz. Ancak daha önce de söz edildiği gibi, yüzeyden içeri doğru gittikçe ilaç serbestleşme miktarı artar (artan yüzey nedeniyle), özel geometrik şekillerdeki sistemlerle sıfırıncı dereceden serbestleşmeye ulaşılabilir.

Gözenekli Matriks Sistemler

Daha önce de tartışıldığı gibi gözenekli matriks sistemlerde ilaç serbestleşmesi, ilacın matriks gözeneklerini dolduran çözünme ortamı (genellikle su) içinde çözünmesi ve dışarı doğru difüzyonu şeklinde gerçekleşir [8,12].

Pseudo-kararlı durumu varsayan modelin dikdörtgen kesitli matriksler için çözümüyle aşağıdaki ifade elde edilmiştir.

$$M_t = A\,[D_E c_m (2c_o - \varepsilon c_m) t]^{1/2} \qquad (6.6)$$

Dikkat edileceği gibi bu eşitlik, Denklem 6.3 ile hemen hemen aynıdır. Ancak, burada matriksin gözenekliliği (ε) ve bükümlülüğünü (τ) içeren etkin difüzyon katsayısı da, D_E yer almaktadır.

Son yıllarda yukarıdaki modele iki alternatif model ileri sürülmüş ve ilgiyle karşılanmıştır. Bunlardan birincisinde Fick Kanununun, pseudo - kararlı durum varsayımı yapmadan çözümüyle aşağıdaki ifade elde edilmiştir.

$$M_t = \frac{2\varepsilon^{2/3} c_m A}{\mathrm{erf}[x^{*}/2(D_o' t)^{0.5}]} \left(\frac{D_o' t}{\pi}\right)^{1/2} \qquad (6.7)$$

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Burada,x^*: Aşağıdaki denklem ile hesaplanan hareketli sınırın yeridir.

$$x^* \left(\frac{\pi}{D_o' t}\right)^{1/2} \exp\left(\frac{x^*}{4 D_o' t}\right) \operatorname{erf}\left(\frac{x^*}{2 (D_o' t)^{0.5}}\right) = \frac{c_m}{\rho_1 - c_m} \qquad (6.8)$$

Burada, ρ_1 : Katı ilacın yoğunluğu, D_o': Matriksin bükümlülüğü kullanılarak normalize edilmiş, aşağıdaki denklemle ifade edilen difüzyon katsayısıdır.

$$D_o' = D_o / \tau \qquad (6.9)$$

İkinci alternatif yaklaşım "difüzyon-çözünme" modeli üzerine kurulmuştur. Bu modelde, serbestleşme olayının başında, ilacın gözenek sıvısında çözünmesinin serbestleşme hızını kontrol eden basamak olduğu varsayılmaktadır.

MEMBRAN SİSTEMLER

Difüzyon kontrollu membran sistemlerde ilaçlar, kendilerini biyolojik çevreden ayıran ince bir membran ile çevrilmiştir. İlaç molekülleri membran üzerinden dışarı doğru difüze olur ve difüzyon, sistemden ilaç serbestleşmesini kontrol eder.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Membran Sistemlerin Matematiği

Polimer membran içinde ilaç difüzyon katsayısının (D_m) konsantrasyondan bağımsız olduğu varsayılarak Fick Kanunu sabit kalınlık için integre edildiğinde aşağıdaki ifade elde edilir.

$$J = dM_t / A\,dt = D_m K_d (\Delta c / \delta) \qquad (6.10)$$

Burada, K_d : İlaç dağılım katsayısı ve A: Membran yüzey alanıdır.

Bu sistemlerde sabit serbestleşme akısına ulaşılabilmesi için membranın iki tarafı arasındaki ilaç konsantrasyon farkının (Δc) sabit tutulması gerekir. Bu, membranın içinde kalan bölüme doygunluk konsantrasyonunun üstünde ilaç yüklenmesi ve böylece serbestleşme süresince ilaç konsantrasyonunun doygunluk konsantrasyonunda tutulmasıyla sağlanır. Membran sistemler yaklaşık sıfırıncı dereceden veya zamandan bağımsız ilaç serbestleşmesi gösterir [13-15].

Membran sistemler düzlemsel, silindirik veya küresel şekillerde olabilir. Bu şekiller için zamana (t) bağlı salınan ilaç miktarı (M_t) Denklem 6.10'nun çözümü ile ifade edilebilir. Kenar etkileri göz önüne alınmadığı membran sistemler için Denklem 6.10'nun çözümünden aşağıdaki ifade elde edilir.

$$M_t = (D_m\ K_d\ A\ \Delta c / \delta)\ t \qquad (6.11)$$

Silindirik şekiller için çözüm Denklem 6.12'de verilmiştir.

$$M_t = [D_m K_d\ A\ \Delta c / \ln (r_d / r_i)]\ t \qquad (6.12)$$

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Burada, r_d ve r_i : Sırasıyla silindirin dış ve iç yarıçapları;A: ($A = 2\pi rl$) " l " uzunluğundaki silindirin yanal alanıdır. Küresel sistemler için aşağıdaki denklem kullanılabilir.

$$M_t = \{4\pi D_m . K_d . \Delta c / [(r_d - r_i) / r_d r_i]\} t \qquad (6.13)$$

Burada açıkça görülebileceği gibi ilaç serbestleşmesi zamanla orantılıdır ve sistemin şekli, membranın kalınlığı, konsantrasyon farkı, dağılım katsayısı aracılığıyla sistemin termodinamik özellikleri ve ilaç difüzyon katsayısı aracılığıyla polimer membranın yapısı ayarlanarak kontrol edilebilir.

Membran sistemlerde difüzyona bağlı iki sorun olan "gecikme zamanı" ve "aşırı yüklenme" etkileri gözlenir. Bu etkiler sistemin zamana bağlı davranışıyla ilgilidir [5,6].

"Gecikme Zamanı" hazırlandıktan hemen sonra kullanılan sistemlerde gözlenir. İlacın sistemden serbestleşme hız kinetiği başlangıçta farklıdır ve beklendiğinden daha düşüktür. Membranda bu durumda salınan ilaç miktarı aşağıdaki ifadeyle verilir.

$$M_t = (D_m . A . \Delta c / \delta) [t - (\delta^2 / 6 D_m)] \qquad (6.14)$$

"Aşırı yüklenme" etkisi ise kullanılmadan önce bekleyen sistemlerde gözlenir. Bu sürede membran ilaç ile aşırı miktarda yüklenir. Dolayısıyla serbestleşme işleminin başlangıcında beklendiğinden çok daha yüksek serbestleşme akısı gözlenir. Bu etkinin görüldüğü bölgede serbestleşme kinetiği aşağıdaki ifadeyle verilir.

$$M_t = (D_m . A . \Delta c / \delta) [t + (\delta^2 / 3 D_m)] \qquad (6.15)$$

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Değişen etkinliğe sahip membran sistemlerinde belirli bir hacımdaki çözünme ortamında ilaç serbestleşmesi deneysel olarak incelenmiştir. Bu durumlarda da kullanılabilecek basit matematiksel ifadeler geliştirilmiştir.

Membran sistemler tıbbi uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kapsüller, mikrokapsüller, içi boş lifler ve film şeklindeki membran sistemler, oküler tedavi, doğum kontrolu, transdermal uygulamalar, kanser tedavisi, vb. gibi çok değişik amaçlarla uygulanmaktadır.

Membran Sistemlerin Yapısı

Gözeneksiz Membranlar

Kontrollu serbestleşme sistemlerinde kullanılan membranlar genellikle gözeneksiz, homojen polimer filmlerdir. Bu sistemler için Denklem 6.10 aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$J = dM_t / A.dt = D_m (K_d . \Delta c / \delta) \qquad (6.16)$$

Burada K_d: İlaç dağılım katsayısı olup, membran içinde ilacın denge doygunluk konsantrasyonunun serbestleşme ortamındaki (örneğin su) konsantrasyonuna oranı; Δc: Membranın iki tarafındaki ilaç konsantrasyon farkıdır.

Kararlı durum akısı, J, $dM_t/A.dt$ şeklinde de ifade edilebilmektedir. Burada M_t, t süresinde serbestleşen ilaç miktarıdır. Serbestleşme hızı zamandan bağımsızdır, geometrik faktörler (membran yüzey alanı ve kalınlığı) ve fizikokimyasal özellikler polimer içindeki ilaç difüzyon

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

katsayısı, D_m, ve ilaç dağılım katsayısı, K_d, değiştirilerek kontrol edilebilir. Son iki terim , genellikle $D_m \cdot K_d$ veya $D_m \cdot K_d / \delta$ şeklinde birleştirilebilir ve membran geçirgenlik katsayısı, P olarak tanımlanır. Bu parametrelerin deneysel olarak tayin yöntemleri ilgili kaynaklarda yer almaktadır.

Polimer seçimi membran geçirgenliği ve dolayısıyla her ilaç için serbestleşme hızını belirler. İlaç serbestleşme sistemlerinde polimerin en iyi şekilde seçimi için iki sorunun anlaşılması gerekmektedir. Bu sorunlar polimer maddenin yapısı, morfolojisi ve difüzyon olayı ile ilgilidir. Polimer madde açısından en iyi difüzyon koşullarına, kristal yapı oranı, gözenekliliği, şişme derecesi, katkı maddelerinin konsantrasyonu, çapraz bağlı makromolekül zincirlerinde delik boyutu ve makromoleküler gevşeme davranışı ile ilgili termodinamik geçiş özellikleri (ilaç ve genellikle su olan bir şişirme ajanı varlığında camsı/kauçuğumsu geçişler) kontrol edilerek ulaşılabilir. Difüzyon açısından ise polimerle difüze olacak maddeler arasındaki termodinamik etkileşimler önemli olabilir. Transferden sorumlu, kimyasal güç, basınç, elektrostatik güç ve sıcaklık farkları incelenmeli ve kontrol edilmelidir [15].

İlaç dağılım katsayısı, K_d, ilacın serbestleşme ortamına göre polimere olan ilgisinin ölçüsüdür. Bu nedenle bir termodinamik faktördür. Eğer ilaç polimere benzer bir kimyasal yapıya sahipse, dağılım katsayısı yüksek, yapılar farklıysa düşüktür. Bu nedenle, örneğin hidrofobik ilaçlar (progesteron gibi) silikon kauçuk tüplerden serbestleştikleri halde iyonik ilaçlar serbestleşmezler.

Polimer yapısının ilaç difüzyon katsayısına etkisi çok daha karmaşıktır. Çapraz bağlı olsun veya olmasın kauçuğumsu polimerlerde Fick Kanununa uyan difüzyon gözlenir. İlaç difüzyon katsayısı, şişmiş denge halinde matriksin polimer hacim oranına, çapraz bağ yoğunluğuna ve ilaç boyutuna bağlıdır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Polimer membranın çapraz bağlı yapısı, polimer yüksek şişme özelliğine sahip olsa dahi ilacın polimerden difüzyonunda "eleme etkisi" göstermektedir. Çapraz bağlı yapıya sahip olmayan polimerlerde ise, "eleme" birbiri içine girmiş polimer zincirler arası boşluklardan olmaktadır. Yarı kristal yapılarda kristal bölgeler fiziksel çapraz bağ gibi davranır. Membranların su (çözücü) ile şişmiş bölgelerinden ilaç difüzyon mekanizması çeşitli polimerler için deneysel olarak incelenmiştir. İlacın boyutunun artması ile difüzyon katsayısının önemli oranda düştüğü bildirilmiştir.

Mikrogözenekli Membranlar

Gözenekli membranlarda, ilaç polimer fazdan değil, gözenekleri dolduran çözücü (su) içinden difüze olur. Bu durumda Denklem 6.10 şöyle yazılabilir.

$$J = dM_t / A . dt = (D_o . \varepsilon . \Delta c / \tau . \delta) \qquad (6.17)$$

Burada, D_o ve c: Sırasıyla gözenekleri dolduran sıvı fazda ilacın difüzyon katsayısı ve konsantrasyonu; ε : Gözenekli membranın gözenekliliği; τ: Membranın gözenek yapısı sonucu ortaya çıkan difüzyon yolu ile ilgili bükümlülüktür. Bu katsayıların hesaplanmasıyla ilgili yöntemler kaynaklarda yer almıştır.

Denklem 6.16 şu yönleriyle Denklem 6.17'den farklıdır:

- Difüzyon yolunun kesit alanı burada gözeneklilik faktörü ile ifade edilir.
- İlacın çözünürlüğü denilince polimer içindeki çözünme değil ortamdaki anlaşılır.
- Dağılım katsayısına, K_l, burada gerek yoktur.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

- Gözeneklerin düzensiz yapısından kaynaklanan difüzyon yolundan sapmalar bükümlülük faktörünün kullanılmasıyla gösterilir.

Bununla beraber, her iki denklem de membrandan ilaç difüzyonunun sıfırıncı dereceden olduğunu belirtir. Başka bir ifadeyle her iki denklemde de "dM_t/dt" terimi zamandan bağımsızdır [4,5,16, 17].

KAYNAKLAR

1. Langer, R. S.: Chem. Eng. Commun., 6:1 (1980).
2. Langer, R. S., Peppas, N. A.: Biomaterials, 2:195 (1981).
3. Langer, R. S., Peppas, N. A.: J. Macromol. Sci., Revs. Macromol. Chem. Phys., 23: 61 (1983).
4. Peppas, N. A.: in "Medical Applications of Controlled Release Technology", R. S. Langer D. Wise, Vol. 2, CRC Press, Boca Raton, Florida, 169 (1984).
5. Peppas, N. A.: in " Controlled Drug Bioavailability A. Drug Product Design and Performance", V. F. Smolen and L. A. Ball, eds., Wiley, New York, 203 (1984).
6. Baker, R. W., Lonsdale, H. K.: in"Controlled Release of Biologically Active Agents", A. C. Tanquary, R. E. Lacey, Eds., Plenum Press, New York (1974).
7. Crank, J.:"The Mathematics of Diffusion", Clarendon Press, Oxford (1975).
8. Higuchi, T.: J. Pharm. Sci., 50: 874 (1961).
9. Paul, D.R., McSpadden, S. K.: J. Membr. Sci., 1: 33 (1976).
10. Lee, P.I.: J. Membr. Sci., 7: 255 (1980).
11. Miller, E. S., Peppas, N. A.: Chem. Eng. Commun., 22 : 303 (1983).
12. Higuchi, T.: J. Pharm. Sci., 52 : 1145 (1963).
13. Peppas, N. A.: J. Biomed. Mater. Res., 17: 1079 (1983).
14. Peppas, N. A., Reinhart, C. T.: J. Membr. Sci., 15 : 275 (1983).
15. Peppas, N. A., Meadows, D. L.: J. Membr. Sci., 16 : 361 (1983).
16. Anderson, J. L., Quinn, J. A.: Biophys. J., 14 : 130 (1974).
17. Satterfield, C. N., Colton, C. K., Pitcher, W. H.: AIChE J., 19: 628 (1973).

KİMYASAL KONTROLLU SİSTEMLER

Nicholas A. Peppas

VÜCUTTA AŞINAN SİSTEMLER

İnert polimerlerin, deri altına implante edilen sistemler ve benzeri uygulamalarda kullanımı sınırlıdır. Çünkü, bu uygulamalarda, ilaç serbestleşmesi tamamlandıktan sonra sistemin cerrahi operasyonla vücuttan uzaklaştırılması gerekir. Bu nedenle implant ve benzeri uygulamalarda vücutta aşınan polimer matriksler yaygın olarak kullanılır.

Vücutta aşınan polimerlere, vücutta parçalanan veya vücutta absorbe olan polimerler de denebilir. Canlı organizmada hidroliz olabilen sentetik veya doğal polimerler bu kelimelerle tanımlanır.

Vücutta aşınan polimerler membran ve matriks sistemlerde kullanılabilir. Membran sistemlerde ilaç aşınabilen bir membranla çevrilmiştir. İlaç serbestleşmesi tamamlanana kadar membran önemli bir aşınmaya uğramaz. Dolayısıyla, serbestleşme hızı serbestleşme süresince sabittir [1,2]. Eğer ilaç serbestleşmesi sırasında, serbestleşme hızını kontrol eden membranın aşınma sonucu kalınlığı ve fiziksel özellikleri değ-

şirse serbestleşme hızı da değişir. Sonuç olarak, bu sistemlerde ilaç serbestleşme hızının membranın difüzyon özellikleri değiştirilerek kontrol edildiği, vücutta aşınmanın ise sistemin ortadan kalkmasını sağladığı söylenebilir.

Vücutta aşınan matriks tipi ilaç serbestleşme sistemlerinde serbestleşme hızı difüzyon veya aşınma ile kontrol edilir. Eğer matriksin aşınması ilacın difüzyonuna göre oldukça yavaş ise, serbestleşme difüzyon kontrolludur ve kinetiği daha önce belirtildiği gibidir. Eğer, ilaç matriks içinde tutuklanmış ise, dolayısıyla difüzyon aşınmaya göre yavaşsa, ilaç serbestleşme hızı aşınma kontrolludur.

Moleküler düzeyde polimerlerin aşınmasını açıklayan üç mekanizma vardır [3]. Birinci mekanizmaya göre aşınma polimer yapıdaki çapraz bağların hidroliziyle olur. Çapraz bağlar hidroliz oldukça serbest kalan polimer zincirleri yapıdan ayrılır. Bu sistemler sudaki çözünürlüğü düşük veya büyük moleküllü, dolayısıyla çapraz bağlı yapıdan dışarı kolay difüze olamayan ilaçlar için uygundur. İkinci mekanizma, suda çözünmeyen ancak, yan grupların hidrolizi, iyonizasyonu veya protonasyonuyla çözünür duruma geçen polimerlerin aşınmasını açıklar. Bu tür aşınmada, polimerin molekül ağırlığı önemli oranda değişmez, yalnızca çözünür hale geçer. Vücuttan kolaylıkla atılamayan bu tür polimerler sistemik uygulamalarda genellikle kullanılmaz. Bununla birlikte bu polimerlerden vücut dışından veya oral uygulamalar için yararlanılabilir. Üçüncü mekanizmada aşınma suda çözünmeyen polimer ana zincirin düşük molekül ağırlıklı, suda çözünen moleküllerin hidrolizi şeklinde oluşur. Bu sistemler, terapötik maddelerin deri altı, kas veya periton içine yerleştirilerek kullanıldığı sistemik uygulamalar için en uygun olanıdır. Bu mekanizmaların beraberce gözlendiği durumlar da vardır.

Bu hidroliz mekanizmaları, yığın yapının aşınması göz önüne

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

alındığında, şu iki grupta incelenebilir:

- Heterojen Aşınma
- Homojen Aşınma

Heterojen aşınmada hidroliz polimer matriksin yalnızca yüzeyinde oluşur, diğer bölümler fiziksel yapısını aynen korur. Buna karşılık, homojen aşınmada hidroliz, polimer matriksin her yerinde yürür. Homojen aşınmada sağlamlık ve yapı bütünlüğünün kaybı şu dört basamakta oluşur [4]:

- Hidratasyon sonucu van der Waal's kuvvetleri ve hidrojen bağları ortadan kalkar.
- Kovalent bağların kopmasının başlamasıyla tersinmez dayanıklılık kaybı başlar.
- Bağ kopmasının devamı ve oluşan küçük moleküllü hidroliz ürünlerinin yapıdan dışarı doğru difüzyonuyla kütle kaybı olur.
- Absorpsiyonun tamamlanması hem heterojen hem de homojen aşınmada mekanik dayanıklılık kaybı yalnızca suyun değil, bulundukları çevreden lipitler, steroidler, aminoasitler, vb. gibi bileşiklerin absorbsiyonu sonucu da oluşur [5].

Homojen ve heterojen aşınmalar uç durumlardır, gerçek aşınmada genellikle her ikisi de rol alır. Hangi aşınma mekanizmasının baskın olacağı polimerin hidrofobik özelliğine ve yapısına bakılarak tahmin edilebilir. Hidrofobik polimerlerde su yapı içine giremediği için aşınma genellikle düzensizdir. Hidrofilik polimerlerde su absorpsiyonu yüksektir, dolayısıyla baskın olan homojen aşınmadır. Polimerler çoğunlukla, amorf bölgelerle ayrılmış kristalize yapılar içeren yarı kristallerdir. Suyun kristalize bölgelere girmesi zordur. Dolayısıyla kristallik arttıkça aşınmanın düzensiz türü daha baskın olur. Camsı amorf bölgeler kristal bölgelerden daha fazla kauçuğumsu amorf bölgelerden daha az su absorblar.

İdeal aşınan ilaç taşıyıcı sistemlerde, serbestleşmenin yalnızca polimer matriksin düzensiz aşınması ile gerçekleşmesi istenir. Bu sistemlerde aşınma hızı yalnızca yüzey alanının fonksiyondur. Silindirik, küresel ve film şeklindeki matrikslerden, ilaç serbestleşmesi bu ideal durum için modellenmiş ve çözümlerden , üç geometrik şekildeki serbestleşmeyi de ifade etmekte kullanılan aşağıdaki denklem elde edilmiştir [6].

$$M_t / M_\infty = 1 - [\ 1 - k_o t / c_o a\ ]^n \qquad (7.1)$$

Burada, k_o: Aşınma hız sabiti; a: Küre ve silindir için yarıçap ve film için kalınlığın yarısı; n: Şekil faktörüdür (Küre için 3, silindir için 2 ve film için 1). Modelde kenar ve uç etkiler göz önüne alınmamıştır. Dikkat edileceği gibi, yalnızca, n=1 durumunun olduğu film geometrisinde ilaç serbestleşmesi sıfırıncı derecedendir. Küre ve silindir durumlarında ise serbestleşme hızı zamanla azalmaktadır.

Küre, silindir ve içi boş, iki ucu kapatılmış silindirlerin düzensiz aşınması incelenmiştir [7]. Başlangıç silindirin boy/çap oranı sıfıra yaklaştıkça, sistem geometrisi düz tabaka gibi davranmakta, dolayısıyla serbestleşme hızı sıfırıncı dereceden kinetiğe uymaktadır. İçi boş iki ucu kapatılmış silindirler için türetilen denklemlerin çözümü de yine sıfırıncı dereceden kinetik ifadeler vermiştir.

Matriks içinde bir doğrusal konsantrasyon profili varsayılarak, difüzyon temelli bir model türetilmiştir. Hem düzenli hem de düzensiz aşınmanın göz önüne alındığı ve pseudo-kararlı durum yaklaşımının kullanıldığı bu modelin düz tabaka geometrisi için toplam aşınma hızı şu şekilde ifade edilmiştir [8].

$$dM_t / dt = (k_y - k_k)m / \ln (c_o / c_t) - t K_k \qquad (7.2)$$

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Burada, k_y ve k_k: Sırasıyla yüzey ve kütle reaksiyon hız sabitleri; m: Yüzey reaksiyonunun oluştuğu tabakanın kalınlığı; ve c_o ve c_t: Sırasıyla reaksiyona uğrayan bağların başlangıç ve herhangibir "t" anındaki konsantrasyonlarıdır.

Zincirin birinci dereceden bir reaksiyonla kırıldığı, difüzyonun serbestleşme hızını kontrol ettiği homojen olarak aşınan sistemler için de modeller geliştirilmiştir [9]. Polilaktik asit (PLA) bu sistemlerde kullanılan polimerlere bir örnektir. Higuchi modeli değiştirilerek düz tabaka geometrisi için serbestleşme hızı şu şekilde tanımlanmıştır.

$$dM_t / dt = A / 2 \; [2P \exp (k\, t)\, c_o / t\,]^{1/2} \qquad (7.3)$$

Burada, P: İlacın polimerdeki başlangıç geçirgenliği olup, aşınmaya bağlıdır; A: Toplam yüzey alanı; ve k: Birinci dereceden hız sabitidir. Burada, aşınma sonucu polimer geçirgenliği zamanla artar, bu da serbestleşme hızındaki zamanla azalmayı karşılar. Teori, deneysel bulguları nitelik olarak açıklamaktadır. Ancak, modelin önemli bir sınırlaması PLA 'dan oluşan filmdeki zincirlerin birinci dereceden kinetikle kopmasıdır [10].

Serbestleşmenin difüzyonla olduğu daha genel bir modelde de ilaç yüklemesinin ilacın matriksteki çözünürlüğüne oranı incelenmiştir [11]. Bu modelde aşınan polimer sınırının yanısıra, dağılmış ilaç faz ile ilacı kısmen tükenmiş fazı ayıran difüzyon sınırının hareketi incelenmiştir.

Aşınmayan ikinci bir membran ilave edilmiş aşınabilen sistemler modellenmiş ve bu modelde hem difüzyonun hem de aşınmanın serbestleşme üzerinde etkisi incelenmiştir. Ayrıca, difüzyon ve aşınma sınırlarının hareketini veren hız ifadeleri sayısal olarak çözülmüştür [12]. Analiz, sınırlayıcı membran kullanılarak ilacın serbestleşme süresinin difüzyon kontrolu ile ayarlanabileceğini göstermiştir.

ZİNCİRE TAKILI SİSTEMLER

Zincire takılı sistemlerde ilaç parçalanabilen bağlarla polimer sisteme bağlanmıştır [13,14]. Polimer sistemin kendisi parçalanabilen türdendir ve bağlantılar da suda çözünebilir veya bir enzimle parçalanabilir. Bu sistemlerin hazırlanmasında genel olarak iki yöntem kullanılır. Birincisi, ilaç polimerize olabilecek bir türevine çevrilir. İkincisi, ilaç sentetik veya doğal bir polimere kimyasal olarak bağlanır. Bu bağlanma ilaç veya ilacın bir türevinin polimerin fonksiyonel grupları ile reaksiyona girmesi sonucu oluşur.

Polimer zincire bağlanmış ilacın serbestleşmesinde hız sınırlayıcı basamak hidroliz hız sabitine bağlıdır. Bu ilaç-polimer bağının gücüne ve kimyasal yapısına, polimerin yapısına ve çevre koşullarına bağlı olabilir. Serbestleşme hızı, sistemin hız kontrol eden mekanizmasına bağlıdır. En basit durumda, zincire takılı sistemler otokatalitik veya sınır bölgesi etkilerinin olmadığı durumlarda hidrolize uğrarlar. Eğer reaksiyon heterojense serbestleşme hızı sistemin geometrisine bağlıdır ve serbestleşme mekanizmasında şu üç bileşen vardır:

- Suyun polimer matriks içine girişi
- İlacın hidrolizi
- İlacın polimer matriksten dışarı difüzyonu

Bu tip hidrolizi anlamakta yardımcı olması için hidrofil/ hidrofob bir model önerilmiştir. Burada, bağlı ilacın hidrolizinin matriks yüzeyinden başladığı tahmin edilmektedir ve hidroliz sırasında matriks iki ayrı bölüm olarak görülür. Biri hidrolizin başladığı hidrofil bölüm, diğeri henüz ulaşmadığı hidrofob kısımdır.

R_s hidrofob bölüme suyun geliş hızıdır ve dV_s / dt 'ye eşittir. V_s, t süresinde hidrofil bölümün hacmidir. Hidroliz hızı (R_h) ve suyun yapıya giriş hızı (R_s) göz önüne alınırsa şu üç durum söz konusu olabilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

- R_h'nın R_w'den çok büyük
- R_h'nın aşağı yukarı R_s'ye eşit
- R_h'nın R_s'den çok küçük

Birinci durumda hidroliz hızı, suyun yapıya girme hızından çok daha fazladır ve hidrofil/hidrofob yüzeylere bağlı madde çok çabuk hidroliz olur.

Geçişin olmadığı ve serbestleşen ilacın difüzyonunun engellenmesiyle homojen ve heterojen reaksiyonların olduğu diğer birçok durum da teorik olarak incelenmiştir. Zincire takılı birçok sistem geliştirilmesine karşın bu alandaki çalışmalar daha çok ilaçların hedeflenmesine yönelmiştir. Bu şekilde ilaçların polimer zincirine takılı olmasıyla toksisitenin azaltılabildiği ve bazı durumlarda da etkinliğin arttığı gözlenmiştir. Kontrollu serbestleşen sistemlerde zincire takılı modelleri kullanan birçok örnek vardır.

Zincire takılı sistemlerin en önemli üstünlüğü çok fazla miktarda ilaç içerebilmeleridir, ki bu bazı durumlarda % 85'in (ağırlık/ağırlık) üstünde olabilir. Ayrıca, teorik olarak sıfırıncı derece dahil olmak üzere çok çeşitli serbestleşme grafikleri gösterilebilir. Bu sistemlerin sakıncaları, daha önce söz edilen bazı sistemlere göre daha karmaşık olmaları, hazırlanma ve geliştirilmelerinin daha pahalı olmasıdır. Zincire takılı sistemlerin kinetiği teorik ve deneysel açılardan çok az tanımlanmıştır ve bu durum ilgili sistemlerin tasarımlarını engellemektedir. Bir diğer durum serbestleşme grafikleri, belirgin olarak bulundukları ortamdan etkilendiği için in vivo deneyler arasında iyi bir bağlantı kurmak bazen güç olmaktadır. Ancak, bu sistemlerin kimyasal verimlilikleri ve yüksek ilaç yükleme kapasiteleriyle kontrollu serbestleşme sistemlerinin geleceğinde önemli bir yer alacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Leong, K. W., Brott, B. C., Langer, R.: J. Biomed. Mat. Res., 19M: 941 (1985).
2. Leong, K. W., D'Amore, P., Marletta, M., Langer, R.: J. Biomed. Mat.Res., 17: 361 (1983).
3. Langer, R., Brem, H., and Tapper, D.: J. Biomed. Mat. Res., 15: 267 (1981).
4. Choi, N. S., Heller, J., U. S. Patent, 4, 093, 709, 6 (1978).
5. Heller, J., Penhale, D. W. H., Helwing, R. F.: J. Poly. Sci., Polym. Lett. Ed., 18: 619 (1980).
6. Heller, J., Penhale, D. W. H., Helwing, R. F., Fritzinger, B. K., Baker, R. W.: Release of Norethindrone from Polyacetals and Poly(Ortho Esters), AIChE Symposium Series, S. K. Chandresekaren, 206 : 36 (1981).
7. Capozza, R. C., Schmitt, E. E., Sendelbeck, L. R.: Natl. Inst. Drug Abuse Res. Monogr. Ser., 4: 39 (1976).
8. Benagiano, G., Schmitt, E., Wise, D. and Goodman, M.: J. Polym. Sci., Polym. Symp. 66: 129 (1979).
9. Heller, J., Penhale, D. W. H., Helwing, R. F., Fritzinger, B. K.: Polym. Eng. Sci., 21: 727 (1981).
10. Alfrey, R. T., Gurnee, E. F., Lloyd, W. G.: J. Polym. Sci., 12: 249 (1966).
11. Fedors, R. F.: Polymer, 21: 207 (1980).
12. Heller, J., Penhale, D. W. H., Helwing, R. F., Fritzinger, B. K.: Controlled Release of Norethindrone from Poly(Ortho Esters), in Controlled Release Delivery Systems, Roseman, T. J., and Mansdorf, S. Z., Marcel Dekker, New York (1983).
13. Langer, R. S., Peppas, N. A., Biomaterials, 2: 201 (1981).
14. Langer, R. S., Peppas, N. A., J. Macrom. Sci., Revs. Macromol. Chem. Phys., 23: 61 (1983).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

ÇÖZÜCÜNÜN HAREKETE GEÇİRDİĞİ SİSTEMLER

Nicholas A. Peppas

Çözücünün harekete geçirdiği sistemlerde ilacın polimer matrikslerden serbestleşme hızını kontrol etmek için çözücünün sisteme giriş hızı kullanılır. Bu sistemlerde serbestleşme şu iki mekanizmaya göre olur: (a) Şişme ve (b) Ozmoz. Aşağıda bu iki mekanizmaya göre tasarlanmış sistemler ayrı ayrı ele alınıp incelenmiştir.

ŞİŞME KONTROLLU SİSTEMLER

Etken maddenin şişme kontrollu mekanizmalar ile serbestleşmesi, su veya biyolojik sıvının başlangıçta camsı olan polimerin içine difüzyonu sırasında etken maddenin polimerden dışarı doğru difüzyonu esasına dayanır [1,2]. Burada polimere çözücü girişi sonucu oluşan moleküler düzeydeki değişimler ve gevşemelerin etken madde difüzyonunu kontrol ettiği sistemler tartışılacaktır.

Şişme kontrollu polimerik sistemlerde etken madde başlangıçta polimer çözeltisi içinde çözülür veya dağıtılır. Çözücünün buharlaştırılması

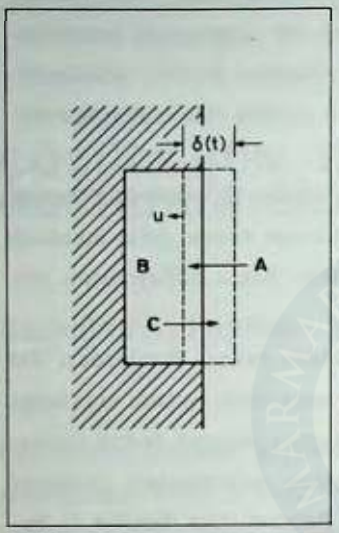
sonucu, çözücüsüz, camsı ve içinde homojen ilaç dağıtılmış olan polimer matriks elde edilir. Bu sistem tipik şişebilen bir farmasötik formülasyondur [1]. Çözücüsüz polimer ve ilaç partiküllerinin beraber şekillendirilmesi ile benzeri sistemler hazırlanabilir. Bu şekilde elde edilen sistemler gözeneklidir [3].

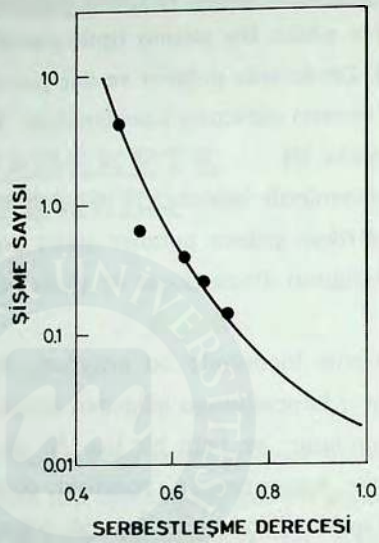
Bu sistemlerde başlangıçta ilaç polimer fazdan difüze olmaz. Ancak çözücü matrikse girince polimer şişer, polimerin camsı geçiş sıcaklığı deney sıcaklığının altına düşer ve şişen polimer ilacın difüzyonuna izin verir.

Bu şişme biçiminde iki arayüzey dikkati çeker. Bunlardan ilki camsı bölgeyi kauçuğumsu bölgeden ayıran sınır olup, şişme arayüzeyi olarak tanımlanır ve belli bir hız (v) ile camsı bölgeye doğru ilerler. İkinci bölge kauçuğumsu polimeri çözünme ortamından (polimer arayüzeyi) ayıran sınırdır ve dışarıya doğru hareket eder (Şekil 8.1). Polimer moleküllerin çapraz bağlı olmadığı durumda polimer işlemin sonunda çözünür. Çözünmeyi önlemek için yarı kristalin ve çapraz bağsız veya amorf ve çok az çapraz bağlı polimerler ile çalışılabilir. Bu durumda kristalin bölgeler ve çapraz bağlar çözünmeyi engeller. Bu sistemlere şişebilen, vücutta aşınmayan serbestleştirme sistemleri adı verilir. Çözünmeyi engelleyen çapraz bağlara karşın polimer kimyasal parçalanma (hidroliz gibi) veya biyolojik yıkım nedeniyle çözünebilir.

Birçok farmasötik formülasyon şişebilen ve çözücünün harekete geçirdiği sistemler sınıfına sokulabilir, ancak "şişme kontrollu sistemler" teriminin tanımladığı formülasyonlarda etken maddenin serbestleşmesini şişme olayı (şişme arayüzeyinin yeri ve hızı) kontrol eder [1].

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ





Şekil 8.1. Şisme Kontrollu Bir Sistemin Şematik Görünümü; A: Çözücü; B: Camsı Polimerik Bölge; C: Serbestleşen Etken Madde; ($\delta(t)$: Serbestleşmenin Olduğu Jel Faz Kalınlığı).

Şekil 8.2. Şişme Arayüzey Sayısı Sw'nin Serbestleşme Üsteli'nin Büyüklüğüne Bağlılığı.

Çözücünün (şişme ajanı) harekete geçirdiği bir polimerden etken maddenin difüzyonu üzerinde makromoleküler gevşemelerin etkisi araştırılmıştır. Bir faz değişimine bağlı kütle transfer problemleri "Stefan problemleri" veya "yer değiştiren sınır problemleri" diye bilinir [4]. Bu problemlerin bir temel özelliği fazları ayıran yüzeyin hareketli olmasıdır. Çeşitli şişebilen polimer sistemlerinden kontrollu serbestleştirme incelenmiş ve matematiksel ifadeler ilgili yayınlarda yer almıştır [1, 3, 5-8].

Camsı bir polimer tabakasından çözücü difüzyonuyla aynı anda fakat ters yönde oluşan ilacın serbestleşmesi aşağıdaki denklik ile ifade edilebilir.

$$M_t / M_\infty = k\, t^n \qquad (8.1)$$

Burada, M_t / M_∞ : Herhangi bir t anında serbestleşen ilaç miktarı, k ve n ise polimer ve serbestleştirme ortamına bağlı fiziksel sabitlerdir. Denklem 8.1'in türevi alındığında aşağıdaki ifade elde edilir.

$$dM_t / A.dt = n\, c_o .\, k .\, t^{n-1} \qquad (8.2)$$

Burada c_o: Polimere yüklenen başlangıçtaki ilaç miktarıdır (g/cm^3).

Denklem 8.1 ve 8.2 sabit sınır problemlerinde Fick Kanununa uyan sistemlerden ilaç serbestleşmesini ifade eder. Sıfırıncı dereceden serbestleştirme hızına sahip ilaç/polimer/çözücü sistemlerinin seçiminde şişme arayüzey sayısı, S_w'nin yeterli ve gerekli bir ölçü olarak kullanılabileceği kanıtlanmıştır [5]. Bu çalışmada 2-hidroksietilmetakrilat ve metilmetakrilat'ın kopolimerizasyonu ile hazırlanan sistemlerin kullanıldığı not edilmelidir. Şekil 8.2' de S_w'nin Denklem 8.2'deki üstelin (n) değerine bağlı olarak değişimi gösterilmiştir.

Şişme kontrollu sistemler ile ilgili ilk çalışmalardan birinde trifenilamin hidroklorürün çözücüsüz, camsı, çapraz bağlı tabakalardan serbestleşmesi Denklem 8.2 kullanılarak incelenmiştir [8]. Bu çalışmada serbestleşmenin önemli bir bölümünün sıfırıncı derece kinetiğe göre olduğu gösterilmiştir.

Şişme kontrollu sistemlerin sıfırıncı dereceden serbestleştirme kinetiği göstermeleri oldukça zordur [1,2,4]. Polistiren içine hapsedilmiş dört farklı boyanın salımı incelendiğinde 60 saat boyunca sabit hızla ser-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

bestleşme olduğu gözlenmiştir. Çeşitli etken maddelerin etilen-vinil asetat (EVA) kopolimerlerinden suya geçişi aynı teknikle incelendiğinde serbestleşmenin sıfırıncı dereceden olmadığı, Fick Kanununa uymayan (n=0.5) serbestleşme gözlendiği bildirilmiştir [9].

Etken maddenin serbestleşmesinde taşıyıcı matriks olarak etilen-vinil alkol kopolimeri büyük ilgi görmüştür. Etilen-vinil asetat kopolimerlerinin hidrolizi ile hazırlanan etilen-vinil alkol kopolimerleri, hidroliz koşullarına ve kopolimerdeki monomerin başlangıç mol oranlarına bağlı olarak farklı hidrofillik derecesinde hazırlanabilmektedir [10,11]. EVA tabakalar basınçla şekillendirilerek veya kalıba dökülerek elde edilebilmektedir. Hidrofilik özellik kopolimerin kristallik derecesini yüksek veya alçak sıcaklıkta tavlayarak kontrol edilebilir [12-14]. Bu kopolimerlerin denge şişme derecesini etkileyen diğer parametreler arasında molekül ağırlığı, mikroyapı, çapraz bağ derecesi ve EVA filmlerinin döküm yöntemi sayılabilir [15-17]. Değişik EVA kopolimerlerinin su ve elektrolit çözeltileri içindeki dinamik ve denge şişme durumları incelenmiş ve sonuçlar çeşitli yayınlarda bildirilmiştir [9,18].

Çözücüsüz, çapraz bağlı poli (vinil alkol) (PVA) ile hazırlanan şişme kontrollu sistemlerde etken maddelerin Fick Kanununa uymayan "n"si 0.76'ya kadar yükselebilen türden serbestleştiği gözlenmiştir [19,20]. Bu sistemlerde, polimerin çözünürlüğü değiştirilerek sıfırıncı dereceden serbestleştiren şişme kontrollu sistemlerin hazırlanabileceği bildirilmiştir. PVA sistemler polimerin, sulu çözeltilerinde kimyasal yolla veya ışınlama teknikleri ile çapraz bağlanıp , sonra suyu uçurulup, ısı ile tavlanmasıyla hazırlanmaktadır [21-23]. PVA'nın N-vinil-2 pirolidon (NVP) ile kopolimerleri de benzer sistemlerde, kurutmadan sonra kullanılmıştır.

Hidroksietilmetakrilat, mol kesri 0.50 ile 1.00 arasında değişen P (HEMA-MMA) camsı polimerlerinden etken maddelerin serbestleşmesi

incelenmiştir . Dinamik şişme deneyleri bu sistemlerin şişme kontrollu serbestleştirmede kullanılabileceğini ve MMA yerine hidrofilik bir madde, örneğin NVP kullanıp kopolimerin hidrofilik derecesini arttırarak sıfırıncı dereceden serbestleştirme sağlanabileceğini göstermiştir.

MMA'nın HEMA ve benzeri hidroksil grubuna sahip akrilik monomerler ile yaptığı kopolimerler kontrollu serbestleştirme uygulamalarında, şişme dengesinde difüzyon kontrollu sistemler için düşünülmüştür. İki monomerin yığın halinde veya alkol/su karışımı içinde reaksiyona girmesiyle hazırlanan bu sistemlerde etilenglikol dimetakrilat (EGDMA), trietilenglikoldimetakrilat (TEGDMA) ve benzeri bileşikler çapraz bağ ajanları olarak kullanılmıştır. Reaksiyon sıcaklığı 40° ile 70°C arasında, reaksiyon süresi ise 4 ile 8 saat arasında değiştirilmiştir. Yığın polimerizasyonu ile üretilen bu kopolimerler şişme kontrollu sistemler olarak kullanılabilmektedir. Bu yapıların denge şişme derecesinin komonomer oranı ve hidrofilik bileşenin(örneğin HEMA) yapısına bağlı olduğu bildirilmiştir.

OZMOTİK KONTROLLU SİSTEMLER

En basit ozmotik sistem, etken madde içeren bir çekirdek ile bunu saran ve etken maddenin dışarı doğru çıkabilmesi için bir deliği olan yarı geçirgen bir polimer film veya membrandan oluşmuştur (Şekil 8.3).

Sistem su veya uygun bir biyolojik sıvı ile temas ettiğinde, su membrandan geçerek çekirdeğe girmemekte ve eşit hacimde etken madde çözeltisinin delikten çıkmasına neden olmaktadır. Bu genellikle doymuş bir çözeltidir, daha seyreltik olanları da kullanılabilir.



Şekil 8.3. Ozmotik Pompanın Şematik Görünümü.

Ozmotik kontrollu sistemlerden etken madde serbestleşmesi Kadem-Katchalsky'nin denge durumunda olmayan termodinamik analizi ile saptanabilir [24]. Buna göre toplam hacim akısı, J_H , ve yer değiştirme akısı, J_D, termodinamik açıdan ideal sistemler için geçerli olan Denklem 8.3 ve 8.4 ile ifade edilmiştir.

$$J_H = V_i N_i + V_s N_s = L_p \Delta P + L_{pD} \Delta \pi \quad (8.3)$$

$$J_D = (N_i / c_i) - (N_s / c_s) = L_{DP} P + L_D \Delta \pi \quad (8.4)$$

Burada; ΔP ve Dp: Sırasıyla hidrostatik ve ozmotik basınç farkları; Vi ve Vs: Sırasıyla etken madde ve suyun molar hacimleri; N_i ve N_s: Sırasıyla etken madde ve suyun sabit koordinat sistemine göre akıları; c_i ve c_s: Sırasıyla etken maddenin logaritmik ortalama ve suyun konsantrasyonlarıdır. Bu yaklaşımda akıların uygulanan kuvvetler ile doğrusal

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

orantılı olarak ifade edildiği not edilmelidir. L_p, L_{pD}, L_{Dp} ve L_D dört Onsager sabitidir. Ancak, bu terimlerin yalnızca üçü etken maddenin membranlardan difüzyonunu tanımlamak için yeterlidir, çünki Onsager teoremine göre $L_{pD} = L_{Dp}$'dir.

L_p ve L_D terimleri sırasıyla membranın hidrolik ve düfüzyon geçirgenliğini gösterir, L_{pD} ise membranın seçici geçirgenliğinin ölçüsüdür. Staverman'ın incelemesine göre [25], bu yaklaşıma Denklem 8.5 ve 8.6'da görülen iki yeni terim, "yansıma katsayısı" (σ) ve "geçirgenlik katsayısı" (ω) ilave edilebilir.

$$\sigma = -L_{pD} / L_p \qquad (8.5)$$

$$\omega = (L_D - \sigma^2 L_p) c_i . R T \qquad (8.6)$$

L_p, S ve ω parametreleriyle bir membran tamamen tanımlanabilir. Bu parametreler kullanılarak hacim akışı (J_H) tekrar yazılırsa aşağıdaki ifade elde edilir.

$$J_H = L_p \ (\Delta P - \sigma \Delta \pi) \qquad (8.7)$$

Ozmotik kontrollu sistem başlangıçta doygunluk konsantrasyonunun üzerinde etken madde ile doldurulur ve sistemin dışındaki fazda etken madde konsantrasyonu sabit ve düşük düzeyde tutulur ise $\Delta\pi$, ΔP'den çok büyük olur ve Denklem 8.5 ve 8.7 aşağıdaki gibi yazılabilir.

$$J_H = - L_p \sigma \Delta \pi \qquad (8.8)$$

Hacim akısı ozmotik basınç değişikliklerinden etkilenir; eksi işareti akışın ozmotik basınç değişiminin aksi yönünde olduğunu

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

gösterir. Ozmotik basınç $\Delta\pi$ ile konsantrasyon farkı Δc_i arasındaki aşağıdaki bağıntı kurulabilir.

$$\Delta\pi = - RT \Delta c_i \tag{8.9}$$

Ayrıca, hacim akısı J_H'yi ifade etmek için sistemin deliğinden eşit miktar etken madde serbestleştirme hızı, dM_t / dt kullanılabilir.

$$J_H = \frac{dM_t}{dt} (\delta / A) \tag{8.10}$$

Burada; δ ve A : Sırasıyla membranın kalınlığı ve yüzey alanıdır. Denklem 8.8, 8.9 ve 8.10'dan aşağıdaki denklem türetilebilir.

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{A L_p \sigma RT}{\delta} \Delta c_i = k_i (A/\delta) \Delta c_i \tag{8.11}$$

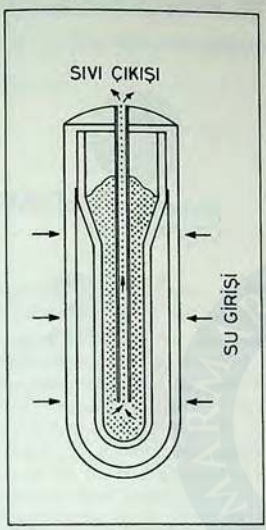
Bu denklemde k_i: $L_p \delta RT$'dir.

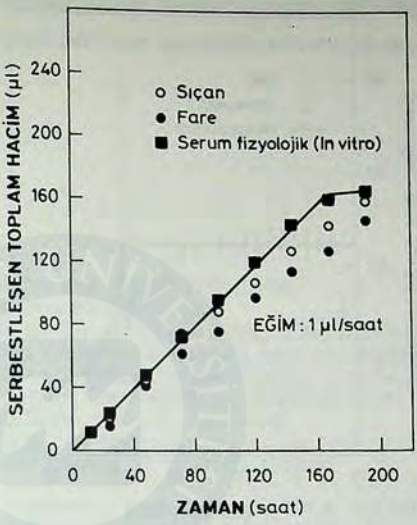
$$k_i = L_p RT \text{ 'dir} \tag{8.12}$$

Denklem 8.11'e göre bu tip ozmotik sistemlerden etken maddeler geciktirilmiş bir süre boyunca sabit hızla serbestleşir, çünkü Δc_i sabittir ve ilacın sudaki doygunluk konsantrasyonuna eşittir.

Sistemdeki etken maddenin tamamen çözünmesinden sonra, ozmotik basıncın sabit olduğu varsayılamaz.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ





Şekil 8.4. Mini Ozmotik Pompa.

Şekil 8.5. Mini Ozmotik Pompodan Serbestleşme Grafiği.

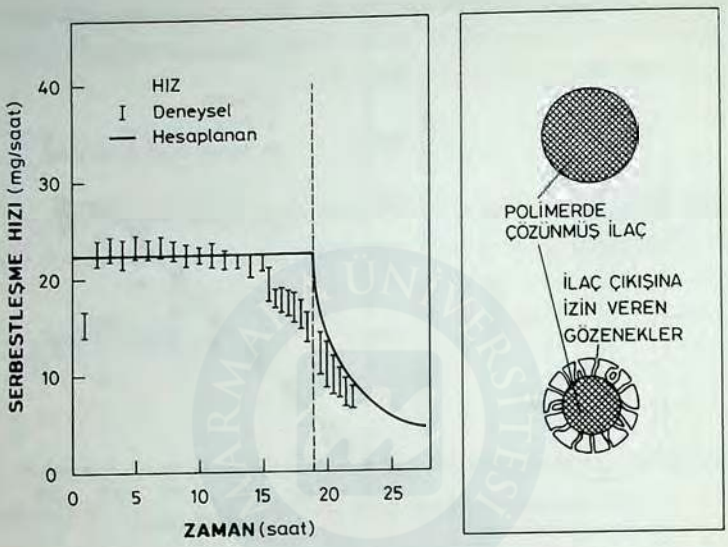
Denklem 8.8, 8.9 ve 8.10 kullanılarak bu durumda etken maddenin serbestleşme hızı için aşağıdaki ifade çıkarılabilir.

$$dM_t / dt = k_1 (A / \delta) (\Delta c_i)^2 \qquad (8.13)$$

Bunlar, benzer bir türetme ile Theeuwes tarafından ortaya konulan genel denklemlerdir [25]. Yayınlarda; ozmotik kontrollu sistemlerin özel geometrik şeklini kullanan analizler, ayrıca serbestleştirme hızı, dM_t/dt, tayini için basitleştirilmiş ifadeler de bulunabilir [25,26].

Son yıllarda üç tip ozmotik kontrollu sistem dikkat çekmiştir. Mini ozmotik pompa (Şekil 8.4) tüp şeklinde tabakalı bir membran ile ilaç doldurulduktan sonra sisteme yerleştirilen bir akış düzenleyicisinden oluşur [27,28].

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 8.6 Potasyum Klorürün Ozmotik Pompadan İn Vitro Serbestleşme Hızı (37° C Suda)
Şekil 8.7 Ozmotik Kontrollu Matriks Sistemin Şematik Görünümü

Yarı geçirgen membran selüloz türevi bir polimerdir ve ozmotik itici ajan olarak bir potasyum tuzu kullanılır. Bu sistemden serbestleşen toplam hacmi zamana karşı gösteren tipik bir grafik Şekil 8.5 ' de verilmiştir. Görüldüğü gibi bu sistemde sıfırıncı dereceden serbestleştirme hızı sağlanmıştır. Bu sistemler viskoz süspansiyonların sabit hızla serbestleştirilmesinde kullanılmıştır. Verilen miktarın ilacın çözünürlüğüne bağlı olduğu not edilmelidir [27].

İkinci sistem Oros® ticari adıyla piyasaya sürülen bir basit ozmotik pompadır (Şekil 8.5). Tipik potasyum klorür serbestleştirme grafikleri (Şekil 8.6) ' de gösterilmiştir [28]. Hızı ayarlamak için genellikle yarı geçirgen membran kalınlığı değiştirilir. Matriks tipi ozmotik aktif

sistemlerde etken madde bir polimer içinde homojen olarak dağıtılmıştır (Şekil 8.7). Bu tip sistemlerden serbestleşme genellikle sıfırıncı dereceden değildir.

KAYNAKLAR

1. Hopfenberg, H. B., Hsu, K. C.: Polym. Eng. Sci., 18:1186 (1978).
2. Hopfenberg, H. B.: AIChE Symp. Ser., 206:37 (1981).
3. Peppas, N. A., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P.: J. Membr. Sci., 7: 241 (1980).
4. Hopfenberg, H. B.: Proceed. Symp. Controlled Rel. Bioact. Mater., 8: 79(1981).
5. Korsmeyer, R. W., Peppas, N. A.: In Controlled Release Delivery Systems (S. Z. Mansdorf and T. J. Roseman eds.), Marcel Dekker, New York(1983).
6. Peppas, N. A., Korsmeyer, R. W.: Polym. News, 6 : 149 (1980).
7. Peppas, N. A.: Polymer News., 6 : 221 (1980).
8. Good, W. R.: in Polymeric Delivery Systems , R. Kostelnik, Gordon Breach, New York (1978).
9. Hopfenberg, H. B., Apicella, A., and Saleeby, D. E.: J. Membr. Sci.,8 : 27(1981).
10. Roseman, T. J.: In Controlled Release of Biologically Active Agents , A.C. Tanquary and R. E. Lacey, Plenum Press, New York (1974).
11. Folkman, J., Winsey, S., Mohgul, T.: Anesthesiology, 29:410 (1968).
12. Matsumoto, T., Nakamae, N., Ogoshi, N., Kawasoe, M., Ota, H.: Kobunshi Kagaku, 28 : 610 (1971).
13. Yoshida, H., Tomizawa, K., Kobayashi, Y.: J. Appl. Polym. Sci., 24: 2277 (1979).
14. Apicella, A., Hopfenberg, H. B., and Piccarolo, S.: Polym. Eng. Sci., (Baskıda.)
15. Matsumoto, T., Nakamae, K., Ochiumi, T., Horie, S.: J. Membr. Sci., 9:109 (1981).
16. Wu, T. K.: J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed., 14: 343 (1976).
17. Spadaro, G., Piccarolo, S., Canto, S., Calderaro, S., Acierno, D.: Polym. Bull., 6 : 611 (1982).
18. Apicella, A., Hopfenberg, H. B.: J. Appl. Polym. Sci., 27:1139 (1982).
19. Korsmeyer, R. W., Peppas, N. A.: Proceed. Symp. Controlled Release Bioact. Mater., 8 : 85 (1981).
20. Peppas, N. A., Franson, N. M.: J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed., 21: 983(1983).
21. Yasuda, H., Lamaze, C. E., Ikenberry, L. D.: Makromol. Chem.,118:19 (1968).
22. Ilavsky, M., Dusek, K., Vacik, J., Kopecek, J.: J. Appl. Polym. Sci., 23: 2073 (1979).
23. Varma, J. K., Patnaik, S.: J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed., 17: 3279(1979).
24. Kedem, O., Katchalsky, A.: Biochim. Biophys. Acta, 27:229 (1958).
25. Theeuwes, F.: in Controlled Release Technologies, Vol. II, A. F. Kydonieus, CRC Press, Boca Raton, Florida (1981).
26. Wright, J., Chandrasekaran, S. K., Gale, R., Swanson, D.: AIChE Symp. Ser., 206: 26 (1981).
27. Eckenhoff, B.: AIChE Sym. Ser., 206 : 1 (1981).
28. Theeuwes, F., Yum, S. I.: Ann. Biomed. Eng., 4:434 (1976).

MİKROKAPSÜLLER VE MİKROKÜRELER

Erhan Pişkin

Mikrokapsül ve mikroküreler günümüzde kontrollu veya geciktirilmiş serbestleştirme sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Mikrokapsüllerde, etken madde (ilaç, vb.) yalnız başına veya bulunduğu ortamla (çözelti, emülsiyon, süspansiyon, vb.) birlikte katı bir duvar içine alınmıştır. Bu yaklaşım tipik bir membran ilaç dağıtım sistemi olarak değerlendirilebilir. Kapsül membranı ilaç serbestleşme hızını kontrol eder. Kapsüllerde aşırı ilaç yüklemesiyle, başka bir ifadeyle doymuş ilaç çözeltisi ve katı ilaç yüklenerek,sıfırıncı dereceden serbestleşme kinetiğine, dolayısıyla sabit serbestleşme hızına ulaşmak mümkündür. Kapsüllerin diğer bir avantajı da ilaç yüklemesinin yüksek olmasıdır. Katı halde ilaç kapsüllendiğinde yükleme % 97-98 değerine çıkabilir. İlaç dispersiyonlarının kapsüllendiği durumlarda ise yükleme % 50-65 civarındadır. Ancak, kapsül hazırlama yöntemleri bağıl olarak daha karmaşık ve pahalıdır.

Mikroküreler de ilaç, taşıyıcı matriks içinde çözünmüş veya dağıtılmıştır. Bu sistemler matriks ilaç dağıtım sistemlerine örnektir.

Serbestleşme $t^{-1/2}$ kinetiği ile olur, dolayısıyla sabit serbestleşme hızı gözlenmez. Kürelerde ilaç yüklemesi de düşüktür. Özel önlemler alınarak % 85 yüklemeye çıkılabilse de yükleme genellikle % 20-50 civarındadır. Buna karşın, kürelerin elde edildiği sistemler daha az karmaşık ve ucuzdur.

MİKROKAPSÜLLER

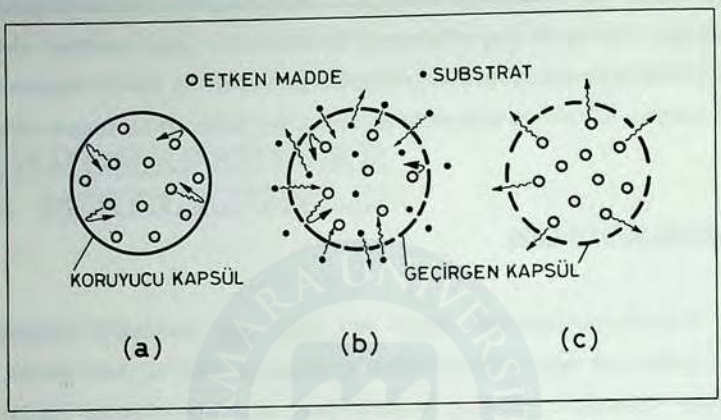
"Mikrokapsülasyon", katı, sıvı veya gaz halindeki maddelerin yalnız başlarına veya bulundukları ortamla birlikte bir katı duvar içine alınması işlemidir. Birkaç mikron'dan mm boyutlarına kadar çok değişik boy aralığında hazırlanabilen mikrokapsüllerde, kapsül duvarı, kapsül içi maddesinin dış çevreyle ilişkisini tamamen kesmiş veya istenilen ölçülerde sınırlamıştır.

Şekil 9.1'de görüldüğü gibi, mikrokapsüller kullanım açısından üç farklı şekilde planlanabilirler.

Birinci tür kullanım için kapsüllenecek materyal koruyucu bir kapsülle çevrilmiştir (Şekil 9.1 a). Kapsüllenen materyalin dışarı çıkabilmesi için kapsülün yırtılması, parçalanması gerekir. Bu, mekanik olarak yapılabileceği gibi (örneğin basınç uygulamak), ısıl, elektriksel veya kimyasal yöntemler de uygulanabilir.

Bu tür kapsüllemede amaç kullanım alanına göre değişir. Örneğin amaç sıvı yağların, taşıma, kullanım, vb. gibi kolaylıklar sağlanması için katı ürünler haline dönüştürülmesi olabilir. Kötü tat ve kokuya sahip ilaçlar, hayvan besinleri, vb. gibi ajanlar tat ve koku maskelemesi amacıyla mikrokapsüllenirler. İlaçlar başta olmak üzere, minyatürize elektronik parçalar, vb. gibi materyaller, nem, ısı ve oksidasyon gibi çevre koşullarının etkilerinden korunmak amacıyla kapsüller içinde saklanır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 9.1. Mikrokapsüllerin Kullanım Şekilleri: (a) Koruyucu; (b) İmmobilizasyon; (c) Kontrollu Serbestleşme.

İlaç, gıda veya kozmetik endüstrilerinde uçucu bileşenlerin buharlaşma kayıplarını azaltmak amacıyla böyle sıvılar mikrokapsüllenir. Ziraatte kullanılan insektisitler örneğinde olduğu gibi, hem hazırlama hem de kullanımda insan ve diğer canlılar üzerinde toksik etki gösteren ajanlar kapsüllenerek uygulanır.

İkinci tür kullanımda, genellikle biyofonksiyonel maddeler (dokular, doku parçaları, hücreler, hücre ekstraktları, enzimler ve antikor, antijen, vb. gibi biyomoleküller) çevreleri ile alışverişe izin veren yarıgeçirgen kapsüller içine hapsedilirler (Şekil 9.1 b). Bir immobilizasyon yöntemi olarak değerlendirilebilecek bu yaklaşımda mikrokapsül içine hapsedilen etken madde kapsül duvarından geçebilen maddelerle etkileşir. Bu yaklaşım spesifik madde üretimi, toksik madde giderme, hedeflenmiş ilaç tedavisi, vb. gibi çok çeşitli biyoteknolojik ve biyotıp uygulamalarında yer almaktadır.

Mikrokapsüllerin üçüncü kullanım şekilleri, bu kitapta ayrıntılı olarak ele alınan kontrollu veya geciktirilmiş serbestleşme işlemlerindeki uygulamalarıdır. Burada kapsül içine alınmış etken madde kullanım sırasında kapsül duvarından belli bir hızla serbestleştirilerek çevreye verilir. Bu, etken maddenin duvar üzerinden basit difüzyonuyla olabileceği gibi, ortamdaki bir çözücünün etken maddeyi dışarı doğru ekstrakte etmesi, duvarın belli bir hızla parçalanması veya bunların beraberce etkin olduğu işlemlerle sağlanabilir. Bu kullanım şekli tıpta ve veterinerlikte ilaçla tedavide, ziraat, kozmetik, gıda ve kimya endüstrilerinde çeşitli amaçlarla yaygın olarak uygulanmaktadır.

Mekanik kapsülasyon teknolojisinin geçmişi 1800'lü yıllara kadar uzanmaktadır. Mekanik yöntemler, başta farmasötik endüstriler olmak üzere çeşitli alanlarda uygulanmıştır. Kimyasal kapsülleme yöntemlerinin başlangıcı ise 1950'li yıllarda "National Cash Register" firması tarafından patent altına alınan koaservasyon prosesinin geliştirilmesidir [1]. İlk kez bu patentle karbonsuz kopya kağıtları üretilmiştir. Sonraki yıllarda çeşitli kapsülleme yöntemlerinin geliştirilmesiyle hız kazanan mikrokapsülasyon teknolojisi, Çizelge 9.1'de özetlenen amaçlarla çok değişik uygulama alanlarında yaygın olarak kullanılır duruma gelmiştir.

Aşağıda mikrokapsüllerin önemli özellikleri ve seçilen kapsülleme yöntemleri kısaca tartışılmıştır. Daha fazla bilgi kaynaklardan temin edilebilir [2-25].

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

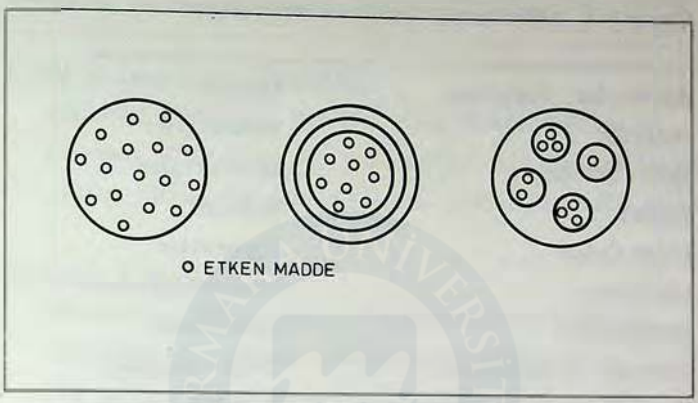
Çizelge 9.1. Mikrokapsüllerin Kullanım Amaçları.

Akışkanlığı Kontrol Etmek
Alev Almayı Azaltmak
Biyoajanları İmmobilize Etmek
Buharlaşma Kaybını Azaltmak
Çevre Koşullarından Korumak
Depolanma Ömrünü Arttırmak
Emülsiyonları Kararlı Hale Getirmek
KONTROLLU VE GECİKTİRİLMİŞ SERBESTLEŞTİRME SAĞLAMAK
Reaktif Maddeleri Ayırmak
Sıvıları Katı Partiküller Haline Dönüştürmek
Tat, Koku, Renk Maskelemek
Toksisiteyi Azaltmak veya Önlemek

Mikrokapsül Özellikleri

Mikrokapsüller, kullanım alanları ve uygulama amaçlarına göre çok değişik özelliklerde hazırlanır. Genellikle küresel yapılardır. Boyları birkaç mikrondan birkaç mm 'ye kadar olup, boy dağılımları dar veya geniş olacak şekilde, tekrarlanabilir işlem koşulları ve sonuç özelliklerileyle üretilebilirler.

Yine kullanım amacına yönelik olarak mikrokapsüller Şekil 9.2'de şematik olarak gösterilen, tek kapsüllerden çok katmanlı matrikslere kadar çeşitli tiplerde hazırlanabilirler.



Şekil 9.2. Mikrokapsül Tipleri.

Kapsüllenecek materyaller katı, sıvı, gaz veya emülsiyon, süspansiyon, vb. gibi bunların karışımları olabilir. Katı elektronik parçalardan, doku veya hücre preparatlarına kadar çok çeşitli maddeler değişik amaçlar için mikrokapsüllenebilir (Çizelge 9.2). Kapsülün yaklaşık % 70-99' u kaplanacak maddedir. Buna karşılık gelen kapsül kalınlığı 0.1 - 200 μ aralığında değişir.

Kapsül duvarı doğal ve sentetik polimerler başta olmak üzere, cam, seramikler, metaller, vb. gibi çok değişik maddelerden oluşabilir. Çizelge 9.3' de duvar materyallerine örnekler verilmiştir.

Kapsül duvarı homojen (gözeneksiz) veya heterojen(gözenekli) olabilir. Şekil 9.1 a'da verilen tür uygulamalarda olduğu gibi, kapsül duvarının, kapsül içi ile dış çevre arasındaki ilişkiyi tamamen kesmesi nin istendiği durumlarda gözeneksiz yapıya ulaşılması amaçlanır. Bu uygulamalar için hazırlanan mikrokapsüllerin, işlenme, paketlenme, taşınma ve kullanıma kadar geçen sürelerde yeterli mekaniksel kararlılığa sahip olması , ancak , kullanım sırasında kolaylıkla patlatılıp

Çizelge 9. 2. Mikrokapsüllenen Maddelere Örnekler.

Antikorlar, Antijenler	Metaller
Bakteriler	Monomerler
Besin Maddeleri	Mürekkepler
Boyalar	Parfümler
Çiçek Özleri	Pigmentler
Çözücüler	Plastikleştiriciler
Deterjanlar	Stabilizörler
Dokular ve Ekstraktları	Üfleme Ajanları
Enzimler ve Enzim Sistemleri	Virüsler
Fotoğrafçılık Ajanları	Vitaminler
Hücreler ve Ekstraktları	Yağlar
İlaçlar	Yakıtlar
İnsektisitler	Yapıştırıcılar
Katalizörler	

içindeki etken maddeyi serbestleştirmesi istenir. İstenilen mekanik özelliklere ulaşabilmek için kapsül duvar kalınlığı ve yapısal özellikleri uygun olarak seçilmelidir. Polimer yapılarda polimerin seçimi, molekül ağırlığı ve dağılımı, moleküller arası düzen (kristallik, vb.), dolgu maddeleri ve plastikleştiriciler, vb. gibi katkı maddelerinin türü ve miktarının değiştirilmesiyle yapısal özellikler ve buna bağlı olarak mekanik özellikler kontrol edilebilir.

Çizelge 9.3. Mikrokapsül Duvar Materyallerine Örnekler.

Doğal ve Yarısentetik Polimerler
Aljinatlar, Nişastalar, Şekerler, Arap Zamkı, Selüloz ve Türevleri (Etil Selüloz, Karboksimetilselüloz, Selüloz Asetat, Selüloz Nitrat) Albumin, Polilaktik Asit, Poliglikolik Asit,vb.
Sentetik Polimerler
Poliamidler, Poliakrilatlar, Poliolefinler (PE,PP,PS,vb.), Polieterler,Poliesterler, Polivinilalkol, Polibutadien, Polivinilpirolidon,Silikonlar, Epoksiler, Poliüretanlar, vb.
Diğerleri
Metaller (Aluminyum, Bakır, Nikel, vb.), Cam, Seramikler Diğer Silikatlar,vb.

Kapsül duvarından kütle transferinin söz konusu olduğu, Şekil 9.1 b ve c'deki tür uygulamalarda kapsül duvarının mekanik özellikleri yanısıra, transfer özelliklerinin de optimize edilmesi gerekir. Bu uygulamalarda kullanılan kapsüllerde duvar genellikle gözeneklidir. Gözenekli kapsüllerde gözenek boyutları ve boyut dağılımı ve transfer olan moleküllerin boyutları ve geometrik şekilleri, kapsül duvar geçirgenliğini kontrol eder.

Önceki bölümlerde de söz edildiği gibi, homojen polimer yapılardan da kütle transferi söz konusudur. Ancak bu tür polimer matrikslerin geçirgenlikleri gözenekli olanlara göre daha düşüktür. Gözeneksiz polimer kapsüllerin geçirgenliği transfer olan maddeyle (örneğin ilaç) polimerin etkileşmesine (ilacın polimerde çözünürlüğüne) ve polimer

içindeki difüzyon hızına bağlıdır. Hatırlanacağı gibi difüzyon katsayısı, difüze olan molekülün boyu, şekli ve polimer matriksin yapısal özelliklerine (ikincil kuvvetlerin şiddeti, moleküler esneklik, çapraz bağ yoğunluğu, kristallik yüzdesi, katkı maddeleri cinsi ve miktarı, polimerin molekül ağırlığı ve dağılımı , vb.) bağlıdır.

Kontrollu serbestleşme uygulamaları yönünden, mikrokapsüllerin, etken maddenın doymuş çözeltisi ve ilave olarak çözünmemiş etken madde içerdikleri durumda, membran tipi dağıtım sistemleri olarak davranacakları, dolayısıyla sıfırıncı-dereceden serbestleşme kinetiğinin gözleneceği not edilmelidir.

Mikrokapsüllerden serbestleşme, genellikle kapsüllenen ajanın kapsül duvarından basit difüzyonuyla gerçekleşir. Bunun yanısıra, çözücü ortam koşulları, sıcaklık, pH, vb. de serbestleşme işleminde önemli olabilir. Bazı uygulamalarda çözücü ortamı kapsül duvarında şişme ve dolayısıyla serbestleşme hızının zamanla değişimine yol açabilir. Çözücü kapsül içine girip, etken madde kapsül dışına doğru ekstrakte edebilir. Bu örneklerde çözücünün ters yönlü difüzyonu ve dolayısıyla şişme de etken madde serbestleşmesini kontrol edebilir.

Mikrokapsülleme Yöntemleri

Mikrokapsüllerin elde edilmesinde kullanılan çok çeşitli yöntemler vardır. Bunların büyük bir bölümünün patent kaynaklarında yer aldığını belirtmekte yarar vardır [4-25]. Burada, yaygın olarak kullanılan mikrokapsülleme yöntemleri önemli yönleriyle tanıtılmıştır.

Faz Ayırımı ve Koaservasyon

Faz ayırımı ile mikrokapsüllemenin yapılabilmesi için önce kaplama maddesi uygun bir çözücüde çözülür. Böyle bir homojen çözeltiden, çözücü üzerinde fiziksel bir değişim yapılarak, faz ayırımıyla, iki fazlı bir

sisteme ulaşılabilir. Bu değişim genellikle ortama polimer-çözücü etkileşmesini azaltacak çöktürücünün ilavesi ile gerçekleştirilir. Sıcaklık, pH, iyonik güç,vb. değişimleri de bu faz değişimine yol açabilir. Faz değişimi sonucunda ulaşılan iki fazlı sistemde fazlardan biri çözücü, diğeri ise polimer jelidir.

Faz ayırımı mikrokapsülasyon yöntemi olarak da kullanılmaktadır [11,14,25]. Bu yöntemde oluşan kapsülün mekanik ve kütle transfer özellikleri, jelleşme hızı ile ayarlanabilir. Kullanılan polimer-çözücü sistemi, polimerin başlangıç konsantrasyonu, jelleştirici sistem ve jelleşme koşulları (sıcaklık, vb. gibi) jelleşme hızını değiştirir, dolayısıyla ulaşılan polimer kapsülün mekanik ve transfer özellikleri değişir. Oluşan jel kapsülde polimer zincirlerini bir arada tutan ikincil kuvvetlerdir. Bu şekilde elde edilen kapsüller mekanik olarak zayıftır. Kapsüllerin mekanik ve transfer özelliklerini değiştirmek için çapraz bağlama gibi yapıda kimyasal bağlarla bağlanmayı sağlayacak düzenlemeler yapılır veya istenilen sonuç özelliklere bitirme işlemleri ile ulaşılır.

Faz ayırma yöntemiyle mikrokapsülleme hem hidrofil hem de hidrofob matrikslerin kapsüllenmesinde kullanılmaktadır. Başta aspirin olmak üzere çeşitli analjeziklerin kapsüllenmesi ile ilgili yöntemler kaynaklarda yer almıştır. Bu yaklaşımda sıvı çözelti veya katı maddeler kolaylıkla kapsüllenebilmektedir. Selüloz ve türevleri başta olmak üzere (selüloz asetat, karboksimetil selüloz, selüloz ftalat, etil selüloz, vb. gibi) yarı sentetik polimerler jelatin, aljinat, albumin, kazein, pektin, agar, vb. gibi doğal polimerler poliakrilatlar, vb. gibi sentetik polimerler bu yöntemde kapsüllemede kapsül materyali olarak kullanılan maddeler arasında yer alır.

Koaservasyon terimi ilk kez 1930'da iki Hollandalı araştırmacı tarafından kullanılmıştır [26]. "Coacervation" Latince kümelenme an-

lamına gelen "acervation" ile kolloidlerin "co" kısaltmasının birleşmesiyle oluşturulmuştur ve kolloidlerin kümelenmesini anlatmaktadır. Koaservasyon polimer çözeltilerinde faz ayırımının özel bir şekli olup mikrokapsülasyon literatüründe yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bu yöntemde esas olarak yüklü doğal makromoleküller kapsül maddesi olarak kullanılmaktadır. Yöntem ilk kez jelatin mikrokapsüllerin hazırlanmasında uygulanmıştır. Yöntem 1957'de alınan patent ile koruma altına alınmış ve mikrokapsülasyonun ilk ticari uygulaması olarak, bu patentle "National Cash Register" firması tarafından, yukarıda da söz edildiği gibi, karbonsuz kopya kağıdı üretimi gerçekleştirilmiştir [1,27].

Koaservasyon işlemini şu iki şekilde yürütmek mümkündür [28].

- Basit Koaservasyon
- Kompleks Koaservasyon

Basit Koaservasyon

Basit koaservasyonda kaplanacak faz, örneğin suda çözülmeyen bir ilaç, kapsülü oluşturacak polimerin (örneğin jelatin) çözüldüğü sulu ortamda dağıtılır. Polimerin çözülmesi için yeterli sıcaklıkta çalışma gereği not edilmelidir. Örneğin jelatin sulu çözeltisi 50°C'nin üzerinde hazırlanır. Bu dispersiyona koaservasyonu sağlamak için tuzlar veya alkol, keton, vb. gibi çözücüler ilave edilir. Bu kimyasal maddeler polimerin suda çözünürlüğünü azaltarak hidrofobik faz (dağıtılmış faz) çevresinde kümelenmesini, başka bir ifadeyle faz ayırımını sağlar. Jelatin kapsüller örneğinde jelatinin sulu fazdan ayrılıp ilaç partikülleri çevresinde toplanması için genellikle sodyum sülfat sulu çözeltisi koaservasyon maddesi olarak kullanılır.

Polimerin jelleşmesini hızlandırmak üzere, kimyasal madde ilave-

si soğukta yapılabilir. Hızlı jelleşmenin ince gözenekli, hatta gözeneksiz kapsül oluşumuna neden olduğu göz önünde tutulmalıdır. Kapsül maddesinin dışarıyla ilişkisinin olabildiğince azaltılması için gözeneksiz ve kalın kapsüller hazırlanmaya çalışılır. Ancak kapsül maddesinin kapsül dışına hızla difüzyonunun beklendiği uygulamalarda ise jelleşme yavaşlatılarak gözenekli ve ince kapsüllerin oluşturulması sağlanır.

Oluşan mikrokapsüllerin hem mekanik sağlamlıklarını artırmak hem de kapsül içi maddesinin kapsüllerden dışarı doğru transferini kontrol etmek üzere kimyasal ve fiziksel işlemler uygulanabilir. Örneğin jelatin kapsüller, formaldehit veya glutaraldehit kullanarak çapraz bağlama ile sert, sağlam ve düşük geçirgenlikte hazırlanır.

Jelleşme ve faz ayırımını açıklayan çeşitli çalışmalar vardır. Bu yaklaşımlara göre polimer çözeltisinde (örneğin jelatinin sudaki çözeltisi) makromoleküller suyla solvatize olmuş, birbirinden bağımsız olarak yüzen moleküler kolloidler halindedir. Jelatin örneğinde su molekülleri ile solvatize olan gruplar, bu doğal polimer üzerinde bulunan, izoelektrik pH değerine göre (jelatin için pH=8) artı yüklenen amino veya eksi yüklenen karboksilik asit gruplarıdır. pH=8'in altında amino grupları H^+ yakalayarak NH_3^+ şekline geçerken, bu pH'ın üzerinde karboksilik asitler iyonlaşarak $-COO^-$ haline dönüşür. Her iki durumda da iyonlaşma derecesinin artması suyla solvatasyonu artırır, dolayısıyla çözünürlük artar. Böyle bir polimer çözeltisine, örneğin tuz ilave edilirse çözünürlük azalır. Çünkü solvatasyon için polimer zincir üzerindeki gruplara rakip olarak tuz iyonları ortama gelmiştir. Polimer çözünürlüğü, ortama alkoller, ketonlar, vb. gibi hem solvatasyona rakip hem de polimer için çöktürücü olarak davranan çözücüler ile de azaltılabilir. Bunun sonucu makromoleküller birbirine sokulur, birbiri içine girer, çözücü içeren çözücü ile şişmiş ancak çok yoğun grift bir şekilde polimerlerin bir arada olduğu jel yapıya dönüşür. Çözeltiden faz ayrılması şeklinde

gerçekleşen bu olay sonucu oluşan jelde ikincil kuvvetler etkindir. Dehidratasyon, formaldehit ilavesi ile devam eder; yapı daha da sert ve sağlam olur. Ayrıca, iki fonksiyonlu glutaraldehit gibi çapraz bağlayıcılar kullanılarak çok daha sağlam kovalent bağlı birincil jeller elde edilebilir.

Kompleks Koaservasyon

Mikrokapsül hazırlamakta kullanılan oldukça eski yöntemlerden biridir. Basit koaservasyondan farkı, kapsül oluşturan polimerin bir yerine iki polielektrolitten oluşmasıdır. Burada jelleşme zıt yüklü iki polielektrolitin polar çekim kuvvetlerin etkisi sonucu kümelenmesi ile oluşur. Bu yönteme tipik bir örnek jelatin/arap zamkı çiftidir. Jelatin, yukarıda da söz edildiği gibi amfoter bir polimerdir. pH=8'in altında artı, üstünde eksi yüklüdür. Dolayısıyla pH ayarlaması ile bu iki polielektrolit zıt yüklenir ve koaserve edilebilir. Bunun için, basit koaservasyonda olduğu gibi jelatin suda çözülür, kaplanacak madde bunda dağıtılır. pH ayarlaması yapılır ve ortama ikinci polielektrolit (arap zamkı) ilave edilir. Zıt yüklü iki polimer birleşir ve dağıtılmış faz üzerinde jelleşir. Daha sonra pH alkali bölgeye çıkartılarak sertleşme hızlandırılabilir.

İndomisin [29] , steroidler [30] , barbituratlar [31] , penisilin [32], eprazinon [33] , tiyobendazol [34] , klofibrat [35], vb. gibi birçok ilaç basit ve/veya kompleks koaservasyon ile mikrokapsüllenmiştir. Bu kapsülasyon yöntemi ile 1-900 μ arasında istenilen boyda kapsüller hazırlanabilmektedir. Kompleks koaservasyon daha yaygın olmak üzere, bu yapılardan ilaç salımına jelleşme koşulları,bileşenlerin miktarları(dolayısıyla duvar kalınlığı), serbestleşme ortam koşullarının etkileri ayrıntılı olarak çalışılmıştır [8].

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Arayüzey Polimerizasyonu

Arayüzey polimerizasyonu ilk kez 1959 'da DuPont araştırmacıları tarafından Amerikan Kimya Cemiyetinin (ACS) yıllık toplantısında sunulan naylon film hazırlanmasıyla ilgili bildiride yer almıştır [36] . Bu yöntemde birbiriyle karışmayan iki fazda (sulu ve organik fazlar) çözülmüş reaktif monomerler polikondenzasyon ile ara yüzeyde polimerleştirilirler. Polimerizasyonun sürekli olabilmesi için arayüzeyde oluşan polimer filmin sürekli olarak uzaklaştırılması, böylece monomerlerin sürekli etkileşmesinin sağlanması gerekir.

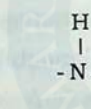
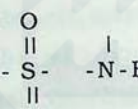
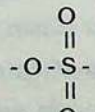
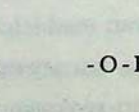
Arayüzey polikondenzasyonu ile polimerizasyonun poliamidler yanısıra birçok polimerin eldesinde de kullanılabileceği gösterilmiştir [37]. Çizelge 9.4'de bu reaksiyonlarda yer alan fonksiyonel gruplar, oluşan reaksiyon ve ürünlere örnekler verilmiştir.

Arayüzey polimerizasyonuyla mikrokapsül hazırlanması ilk kez biyolojik etken maddelerin kapsüllenmesi ve "yapay hücrelerin" elde edilmesinde kullanılmıştır [38].

Arayüzey polikondenzasyonuyla mikrokapsüllerin hazırlanması Naylon 6-9 kapsüllerin elde edildiği örnekle incelenebilir. Burada birinci monomer, hekzametilendiamin içeren, içinde kapsüllenecek maddenin çözüldüğü veya dağıtıldığı sulu çözelti, ikinci monomer sebakoil klorür içeren organik faz içinde dağıtılır. Oluşacak mikrokapsül boyutunu ayarlamak için organik faza emülsifiyan maddeler (Span 85 ,vb. gibi) ilave edilir ve dispersiyon belli bir hızla karıştırılır. Oda sıcaklığında gerçekleşen, aşağıdaki polikondenzasyon reaksiyonuyla su-organik faz arayüzeyinde polimerik kapsülün oluşması sağlanır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

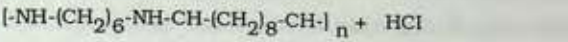
Çizelge 9. 4. Arayüzey Polimerizasyonu için Kullanılabilecek Polimerler.

Polimerde Bağlanan Yapı	Reaktif Grup
POLİAMİD	 diamin dikarbonilklorür
POLİÜRETAN 	 bisfenol diizosiyanat
POLİSÜLFONAMİD 	 diamin disülfonil klorür
POLİESTER	 bisfenol dikarbonil klorür
POLİKARBONAT 	 bisfenol fosgen
POLİSÜLFONAT 	 bisfenol disülfonilklorür

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Hekzametilendiamin — Sebakoil klorür



Naylon 6-9

Burada, sulu fazın tamamı mikrokapsüller içine alınmıştır. Bunun tam tersini uygulayarak, organik fazda bulunan maddelerin de mikrokapsülasyonu mümkündür. Oluşan mikrokapsül emülsiyonları doğrudan kullanılabileceği gibi, püskürtmeli kurutma ile katı, kuru ürün de elde edilebilir.

Kullanılan monomerlerin türü, polimerizasyon kinetiği, çaprazbağlayıcılar, diğer katkı maddeleri oluşan mikrokapsüllerin mekanik özelliklerini ve geçirgenliğini etkiler. Uygulama alanına göre bu parametrelerin uygun olarak seçilmesi gerekir.

Arayüzey polimerizasyonu ile hazırlanan mikrokapsüller ilaçlar başta olmak üzere enzimler, hücreler, dokular, vb. gibi çok sayıda biyolojik etken maddenin immobilizasyonu için kullanılmıştır. Bu yöntemle kapsüllemede en yaygın olarak kullanılan polimer matriksler poliamidlerdir. Poliamidlerin ara yüzey kondenzasyon reaksiyonunda HCl çıktığı ve bunun ilaçların kapsüllenmesinde ilacı etkileyebileceği göz önünde tutulmalıdır. Sodyum fenobarbital [39], sülfotiazol [40] ve trifluoperazin [41] taşıyan mikrokapsüller poliamid mikrokapsüllere örneklerdir. Narkotik antagonistler, enzimler, doğum kontrol hormonları (progestoron) vb. gibi birçok ilaç geciktirilmiş serbestleşme amacıyla poliamid, polilaktik asit, poliakrilatlar vb. gibi polimer matrikslerde mikrokapsüllenmiştir [42-44].

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Püskürtmeyle Kurutma

Püskürtmeyle kurutma yöntemi ilk kez 1927'de çiçek yağlarının arap zamkı ile mikrokapsüllenmesi için kullanılmıştır. 1950'li yıllarda süt, kahve ve diğer gıda ürünlerinin kurutulması için geliştirilen püskürtmeli kurutma teknolojisi, mikrokapsülasyona da yeni boyutlar getirmiştir [8,12].

Püskürtme ile kurutma yöntemiyle mikrokapsülleme çeşitli şekillerde başarılabilir. Örneğin kapsülü oluşturacak maddenin çözünmüş olduğu sürekli fazda kaplanacak faz dağıtılır. Elde edilen emülsiyon püskürtme ile kurutularak katı partiküller halinde mikrokapsüller elde edilir. Bu yaklaşımda kapsülleme materyali olarak kazein, karboksimetil selüloz, metil selüloz, hidroksietilselülozasetat ve diğer reçineler veya sodyum silikat gibi anorganik maddeler kullanılır.

İkinci yaklaşımda kaplanacak faz sıcak kaplama maddesi eriyiğinde emülsifiye edilir. Emülsiyon soğutulan odacıklara püskürtülerek mikrokapsülleme sağlanır. Bu yaklaşımda kapsülleme maddesi olarak doğal ve sentetik mumlar kullanılır.

Üçüncü bir yaklaşımda kapsülü oluşturacak reçine (örneğin üreformaldehit reçinesi) sürekli fazda çözülür. Kaplanacak faz, sürekli faz içinde dağıtılır. Isıtma ve asitleme ile suda çözünen reçinenin dağılmış fazın etrafını çevirecek şekilde yoğuşması sağlanır. Emülsiyon püskürtme ile kurutularak kuru toz halinde mikrokapsüller elde edilir.

Püskürtme ile kurutma yönteminin en önemli özelliği bu yöntemle elde edilen mikrokapsüllerin çok sayıda küçük damlacık halinde dağılmış faz içermesidir.

Günümüzde püskürtme ile kurutma yöntemiyle mikrokapsülleme özellikle gıda ve kozmetik endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır [45].

Püskürtme ile kurutma yöntemiyle çeşitli antibiyotikler mikrokapsüllenmiştir. Sulfometoksazol selüloz asetat ftalat kapsüllerde [46] ve beta laktam antibiyotikler hidroksipropiletilselüloz, polivinil pirolidon, sodyumkarboksimetilselüloz ve jelatin kapsüllerde [47] tutuklanmış ve bu formülasyonlar ilaçların mide-barsak sisteminde aktivite kaybına uğramadan daha etkin olarak absorpsiyonuna olanak sağlayacak geciktirilmiş serbestleşme sistemlerinin geliştirilmesinde kullanılmıştır.

Dehidratasyon

Bu yöntem vitaminlerin aktivitelerini kaybetmeden uzun süre kararlılıklarını koruyabilmeleri için kapsüllenmeleri fikrinden hareketle geliştirilmiştir. Burada vitaminleri içeren yağ fazı, kapsülleme maddesini içeren sulu fazda emülsiyon haline getirilip, ince partiküller halinde püskürtülerek kurutulur [48]. Bu yöntem genellikle 90 μ ' dan daha büyük mikrokapsüllerin elde edilmesinde kullanılır.

In Situ Polimerizasyon

Bu yöndemde katı veya sıvı haldeki kapsüllenecek malzeme uygun bir polimerizasyon ortamında dağıtılır. Dağıtma ortamına kapsülü oluşturacak monomer ve katalizör ilave edilir. Uygun polimerizasyon koşulları sağlanarak monomer dispers haldeki partikül veya damlacıkların etrafını kaplayacak şekilde polimerleşir. Bu yöntem 200 μ ve daha büyük mikrokapsüllerin elde edilmesi için uygundur.

"National Lead" firması tarafından alfa olefinlerin in situ polimerizasyonuyla mikrokapsülleme tekniği üzerine patent alınmıştır [49]. Bu yöntemle etilen, propilen, stiren vb. gibi olefinler polimerleştirilebilmektedir. Bu amaçla önce kapsüllenecek madde uygun bir ortamda

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

(örneğin toluen) dağıtılır. Polimerizasyon için ortama katalizör ilave edilir. Genellikle Ziegler tipi katalizör ($TiCl_4$, $Ti(OC_4H_9)_4$, vb. gibi) kullanılır. Olefin ortama kabarcıklar halinde gönderilir. Kapsül duvar kalınlığı kullanılan olefin miktarı ile ilgilidir.

"UCC" tarafından hareketli partiküllerin, siklik di-p-ksilenlerin pirolizi ile kapsüllenmesi için geliştirilen yöntem de in situ polimerizasyonun ticari boyutta uygulanan örneklerinden biridir [50].

"Radiation Research" tarafından geliştirilen organik monomerlerin plazma polimerizasyonu ile mikrokapsüllemede kullanıldığı yöntem [51] ve Standfort Araştırma Enstitüsü'nde aerosol partiküllerinin kaplanması için geliştirilen yöntemler [52] , in situ polimerizasyonun henüz ticari boyutlara ulaşmamış ilginç örnekleri olarak değerlendirilebilir.

Buhar Yoğuşması

Bu yöntem asılı halindeki partiküllerin üzerinde, buhar fazındaki kaplama maddesinin yoğuşmasıyla mikrokapsül oluşturulması esasına dayanır.

"National Research" tarafından patent alınan "vakum metalizasyonu" bu yönteme tipik bir örnektir [53,54].

Nükleer yakıt partiküllerinin, hidrokarbonların ısıl parçalanmasıyla oluşan karbonla kapsüllenmesi bu yönteme başka bir örnektir [55].

Poli-p-ksilen ve türevlerinin, vakumda buhar faz polimerizasyonuyla kapsüllemede kullanıldığı işlemler de bu grupta değerlendirilebilir. Gaz fazda yürütülen in situ polimerizasyonuna da örnek olabilecek bu işlemin farkı polimerin soğuk partikül yüzeyinde birikmesiyle kapsüllemenin gerçekleşmesidir.

Bu işlemde başlangıç maddesi di-p-ksilen ve türevleridir. Bu dimer va-

kum altında buhar fazında piroliz edilirse, çok aktif monomer radikaline dönüşür. Monomer, asıltı halinde bulunan soğuk partiküllerin yüzeyinde hızla polimerleşerek kapsülleri oluşturur. Yöntem, Na, K, Li, Zn, vb. gibi metaller başta olmak üzere çeşitli anorganik bileşiklerin kapsüllenmesinde başarıyla kullanılmaktadır [56] . Yöntem minyatürize elektronik parçaların, aşınmadan korunması amacıyla kaplanmasında yaygın olarak kullanılmasına karşın [57] , yüksek sıcaklık ve vakum nedeniyle farmasötik uygulamalar için uygun bir yaklaşım olarak değerlendirilmemektedir.

Mekanik (Fiziksel) Yöntemler

Mekanik mikrokapsülleme yöntemleri, endüstriyel boyutlarda üretim için en uygun yaklaşımların başında gelmektedir. Bunlardan biri olan akışkan yatakta kapsülleme için en yaygın olarak kullanılan sistem Wurster işlemidir [58]. "Wisconsin Alumni Research Foundation" (WARF) tarafından patent altında tutulan bu sistemde Şekil 9.3 'de şematik olarak gösterildiği gibi bir konik kolon kullanılmaktadır. Kolonun dar olan alt bölümünden sıcak hava gönderilmekte ve kaplanacak partiküller akışkanlaştırılmaktadır. Kolonun üst taraflarına doğru hareket eden partiküller, kolon çapının genişlemesi sonucu hava çizgisel akış hızının azalmasıyla taşınamaz olmakta ve kolonun dibine düşmektedir. Böylece, kolon içinde partiküllerin sürekli olarak asıltı halinde kalması sağlanmaktadır. Bu durumdaki asıltı üzerine kolonun altına takılan bir püskürtücüden kapsülleme maddesini taşıyan çözelti, emülsiyon veya süspansiyon püskürtülmektedir. Partikülleri çeviren sıvı fazdan, sıcak havanın etkisiyle çözücü veya dağıtma ortamı uzaklaştırılmasıyla kapsül kurumakta ve kaplama gerçekleşmektedir.



Şekil 9.3. Akışkan Yatakta Mikrokapsülleme.

Bu yöntemde mikrokapsül duvar kalınlığı esas olarak püskürtme süresiyle ilgilidir. Diğer önemli husus da hava akış hızının ayarlanmasıdır. Akış hızı partikülleri kaplama süresince asılı halinde tutacak değerde olmalıdır. Yeterli kalınlığa ulaşan partiküller ağırlıklarıyla kaplama bölgesinden aşağı düşerler, kaplama biter. Akış hızı ve püskürtme süresi, kaplanacak partiküllerin toplam yüzey alanına, ulaşılması istenilen kapsül kalınlığına ve kullanılan partiküllerin toplam ağırlığına bağlı olarak ayarlanır. Kurutma koşulları (sıcaklık, nem ve akış hızı), kapsülleme materyalinin cinsi (polimerse molekül ağırlığı) ve çözücü veya dağıtım ortamının türü de kapsülün yapısal özelliklerini etkiler. Bu parametreler ayarlanarak istenilen mekanik özellikler ve geçirgenliğe sahip kaplamalar elde edilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Bu mikrokapsülleme yönteminin önemli üstünlükleri; mükemmel kurutma koşulları, her şekildeki katı partikülün kapsüllenebilmesi ve büyük kapasitelerle çalışılabilmesidir. En önemli sakıncaları ise çok küçük partiküllerin (75 μ'dan daha küçük) akışkanlaştırılmasının zorluğu ve partiküllerin kümelenmesidir. Ayrıca, uçucu sıvı fazın kapsüllenmesi zordur.

Akışkan yatakta kapsülleme yönteminde genellikle kaplama maddesinin organik çözücülerdeki çözeltileri kullanılır. Farmasötik uygulamalarda kaplama maddesi olarak en yaygın kullanılanlar, yarı sentetik polimerler olan selüloz türevleridir (selüloz asetat, etil selüloz, metil selüloz, vb.). Şellak, mumlar ve gliseritlerin eriyikleri gıda maddelerinin kapsüllenmesinde tercih edilir.

Hidroskopik olmayan maddelerin kapsüllenmesi için sulu fazda çözünen maddeler (şeker, vb.), polimerler (hidroksipropil selüloz, polietilen oksit, vb.), doğal ve sentetik makromoleküllerin (zamklar, nişastalar, polivinilidin klorür, polistiren-butadien, vb.) emülsiyon veya süspansiyonları da kullanılmaktadır.

Bu yöntemin özellikleri ve uygulama alanları kaynaklarda yer almaktadır [58-62]. Aspirin kapsüllenmesi farmasötik uygulamalara bir örnektir. Bu işlem aynı zamanda gıda, ziraat ve kimya ile ilgili endüstrilerdeki uygulamaları ile mekanik mikrokapsülleme yöntemleri arasında önemli bir yer tutmaktadır.

"South Research" Enstitüsü'nde mekanik kapsülleme ile ilgili birçok mekanik yöntem ve cihaz geliştirilmiştir [63]. Bu sistemlere en basit örnekte çözelti, eriyik veya dispersiyon halindeki kaplanacak madde bir delikten akıtılırken, bunun çevresini ince bir film halinde kaplayacak genellikle sıvı haldeki kaplama maddesi de deliğin dışından akmaya zorlanır. Oluşan kapsül, önceki yöntemlerde de belirtildiği gibi, kimyasal reaksiyonla, basit soğutmayla, çözücü ekstraksiyonu ve buhar-

laştırılmasıyla, veya bunların bileşiminden oluşan bir teknikle sertleştirilir. Sertleşme basamağında uygulanan yöntem ve kaplama maddesinin cinsine göre istenilen mekanik ve transfer özelliklerine sahip mikrokapsüller hazırlanabilir. Partikül boyunu ayarlamak ve yüksek kapasitelerle çalışabilmek amacıyla çok değişik cihazlar geliştirilmiştir [64]. Bu yöntemde kapsülleme maddesi olarak sentetik polimerler kullanılabileceği gibi, zamklar, mumlar ve reçineler gibi doğal makromoleküller de yaygın olarak değerlendirilmektedir.

"Kazanda kaplama" farmasötik endüstride 500 μ'dan daha büyük makrokapsüllerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılan bir mekanik kapsülleme yöntemidir. Bu yöntem gübrelerin kontrollu yavaş serbestleştirilmesi için geliştirilen örneklerle ziraat uygulamalarına da adapte edilmiştir [65].

MİKROKÜRELER

Mikroküre lerin Özellikleri ve Kullanım Şekilleri

Mikroküreler birkaç mikrondan mm boyutlarına kadar değişik boy ve boy dağılımlarında, gözenekli veya gözeneksiz, vücutta parçalanabilen veya parçalanmayan, farklı yüzey ve yığın yapılarında hazırlanabilen mikrotaşıyıcılardır. Bu mikrotaşıyıcılar Çizelge 9.5' de örneklendiği gibi çok değişik uygulamalarda kullanılır [65-75].

Bu uygulamalarda, kullanım amacına göre mikrokürenin boyut ve boyut dağılımı, yoğunluğu, yüzey veya yığın yapısı, gözenekliliği (gözenek boy ve boy dağılımı) ve/veya biyolojik sistemle uyuşabilirliği önemli olabilir.

Mikrokürelerin önemli kullanım alanlarından biri de kontrollu

ilaç serbestleştiren sistemlerdir. Bu uygulamalarda ilaç polimer matrikste çözülür veya dağıtılır. İlaç yüklemesi polimerizasyon sırasında veya polimer partiküller hazırlandıktan sonra yapılabilir. Bu sistemler matriks tipi ilaç dağıtım sistemleridir. Serbestleşme hızı zamanla değişir.

İlaç dağıtım sistemlerinde mikroküreler, genellikle, dispersiyonlar şeklinde uygulanır. Bu sistemler, ağızdan alınarak geciktirilmiş ilaç serbestleşmesinde, deri altına, kas dokusuna veya periton boşluğuna enjeksiyonla implante edilerek bölgesel kontrollu ilaç serbestleştirilmesinde veya kan dolaşımına verilerek hedeflenmiş ilaç dağıtımında kullanılırlar.

Çizelge 9.5. Mikrokürelerin Kullanım Alanlarından Örnekler.

Aglütinasyon Testlerinde İşaretleme
Akışın İzlenmesi için İşaretleme ve Diğer Reolojik Araştırmalar
Ayırma İşlemleri
Biyoaffinite Kromatografisinde Taşıyıcı
Biyolojik Etkinliğe Sahip Maddelerin İmmobilizasyonu
Elektron ve Işık Mikroskoplarında, Partikül ve Hücre Sayaçlarında Kalibrasyon
Hücre Çalışmalarında İşaretleyici
Hücre Kültürlerinde Taşıyıcı
Kan Hücreleri, Virüsler, Kozmetik Tozlar, vb. gibi Partiküllerin Yerine
KONTROLLU SERBESTLEŞME SİSTEMLERİ
Kromatografi Kolonlarında Kolon Dolgu Maddesi
Plastik Malzemelerde Dolgu Maddesi
Radyoimmunassay ve Diğer İmmunolojik Test ve Araştırmalar

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Bu in vivo uygulamalarda mikroküreler, kullanım sonrası taşıyıcıların vücuttan uzaklaştırılma zorluğu nedeniyle biyolojik sistemde parçalanabilen polimerlerden üretilir.Bu polimer matrikslerin hem kendileri hem de parçalanma ürünleri toksik olmamalıdır. Bu uygulamalarda bir diğer önemli özellik mikrokürelerin biyolojik sistemle uyuşabilirliğidir. Doku ile iyi uyuşmayan polimer matriksler implant şeklinde uygulandıkları zaman mikroküreler hemen bir kapsül tabakasıyla çevrilir ve bunun sonucu ilaç difüzyonu durur. İleri derecede uyuşmamazlıkta şiddetli inflamator cevap ve nekroz gözlenir.

Dolaşım sisteminde kullanılan mikrokürelerin kanla uyuşabilirliğinin yüksek olması istenir. Trombosit, vb. gibi kan hücresel elemanları kaybına ve pıhtı oluşumuna neden olmamalı ve komplement sistemi aktive etmemelidirler.

Mikrokürelerin en önemli uygulama şekillerinden biri, taşıyıcıların hedeflenmiş tedavi amacıyla kan dolaşımına enjekte edilmeleridir. Bu şekilde dolaşım sistemine verilen mikroküreler fiziksel veya kimyasal olarak istenilen hücre, doku veya organlara hedeflenebilir.

Fiziksel yönlendirme partikül boyu, enjeksiyon yeri ve dış kuvvetlerin etkisiyle yapılabilir [76]. Partikül boyu ne olursa olsun normal olarak tüm mikropartiküller enjeksiyon yapıldıktan sonra, 9 dakika içinde hemen hemen tamamen dolaşım sisteminden uzaklaştırılırlar. Partiküllerin dolaşım sisteminden nasıl uzaklaştırılacakları ve nerede konsantre olacakları partikül boyutuna da bağlıdır [77]. Genellikle 5-7 μ 'dan daha küçük sert partiküller, akciğerlerden kolaylıkla geçebilirler, büyük olanlar ise burada yakalanırlar. 3-5 μ boyutunda olanlar ise retikuloendotelyum sisteminin hücreleri tarafından fagosite edilerek karaciğer, kemik iliği ve dalaktaki sinusoidlerde toplanırlar. Bu bulgulardan da anlaşılabileceği gibi, mikroküre boyutlarının ayarlanmasıyla fiziksel hedefleme yapmak mümkündür.

Enjeksiyon yerinin değiştirilmesiyle de fiziksel hedefleme yapmak mümkündür. Örneğin intravenöz enjeksiyonla dolaşım sistemine verilen 9 μ boyutlarındaki partiküller akciğer kapiler yatakta yakalanırken, aynı boydaki partiküller arter içine enjekte edildiğinde yakalanma karaciğer, vb. de gerçekleşir.

Mikroküreleri manyetik partiküller ile yüklemek, dolaşım sistemine verildikten sonra, vücut dışından yönlendirerek istenilen bölgeye hedeflemeyi mümkün kılmaktadır [78].

Mikrokürelerin kimyasal yolla hedeflenmesi çok spesifik bir yaklaşımdır. Mikroküre yüzeyine takılan monoklonal antikor, vb. gibi çok spesifik tanıma özelliğine sahip biyomoleküller ile vücudun istenilen bölgesine, hatta spesifik hücrelere hedefleme yapmak mümkündür [79].

Fiziksel veya kimyasal yolla vücudun istenilen bölgelerine hedeflenen mikrotaşıyıcılar burada yakalanarak taşıdıkları ilaçları kontrollu olarak serbestleştirirler. Özellikle kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar gibi şiddetli yan etkilere sahip etken maddeler bu şekilde hedeflenerek istenilen bölgede etkin bir şekilde kullanılabilmektedir.

Dolaşım sistemine enjekte edilen 10 μ 'dan daha küçük partiküllerin yakalandıkları bölgede önemli bir doku zedelenmesine yol açmadıkları biyolojik sistemde parçalanabilenlerin metabolize edildikleri, parçalanmayanların ise bir kapsülle izole edildikleri rapor edilmiştir. 10 μ'dan büyük partiküllerin ise şiddetli inflamatör reaksiyonlara ve nekroza yol açtıkları gözlenmiştir [77].

Mikrokürelerin Hazırlanma Yöntemleri

Mikrokürelerin hazırlanması için çeşitli teknikler kullanılır. Bunlardan önemlileri aşağıda tartışılmıştır.

Emülsiyon ve Süspansiyon Polimerizasyonuyla Mikroküre Hazırlanması

Bölüm 2' de açıklandığı gibi emülsiyon polimerizasyonu genellikle 1 μ' dan daha küçük polimerik partiküllerin (nanopartiküller) hazırlanmasında kullanılır. "Tohumlama", vb. gibi teknikler kullanılarak partikül boyutunu 5 μ' a kadar büyütmek mümkündür. Bu yöntemle eşboyutlu (değişim katsayısı veya standart sapması % 1 civarında) partiküller elde edilir [80]. Polimerizasyon ürünü bir emülsiyondur. Özellikle 0,1 μ'dan daha küçük partiküllerin filtrasyonu zordur, dolayısıyla yıkama ve kurutma işlemleri daha karmaşık ve pahalıdır.

Süspansiyon polimerizasyonuyla mikron boyutlarından mm boyutlarına kadar çeşitli boy aralıklarında mikroküreler üretilebilmektedir. Bu yöntemle, genellikle 10 μ' dan daha küçük taşıyıcılar elde edilemez. Partikül boy dağılımı da oldukça geniştir (standart sapma %15-30). Polimerizasyon ürünü bir süspansiyondur. Ancak partiküller kolaylıkla filtre edilebilir, yıkanır ve kurutulur.

2-20 μ boyut aralığında eşboyutlu (standart sapması %3 veya daha az) polimerik kürelerin hazırlanmasında kullanılan "şişirmeli emülsiyon polimerizasyonu" oldukça yeni bir tekniktir [81]. Bu yöntemde, polimerizasyon klasik emülsiyonda olduğu gibi başlatılır. Daha sonra ortama dodesil klorür, vb. gibi şişirme maddeleri ilave edilerek ortamdaki polimer partikülleri şişirilir. Şisme sonrasında polimerizasyona devam edilir ve işlem tamamlanır.

Mikrokürelere ilaç yüklemesi, daha önce de söz edildiği gibi, partiküller hazırlandıktan sonra, ilaç çözeltisinde kürelerin şişirilmesi, yüzeyde tutma, gözenek içine yığma, vb. gibi tekniklerle yapılabilir. Ancak, bu tür yüklemede, son üründe ilaç konsantrasyonunun düşük olacağı not edilmelidir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İlacın taşıyıcı matrikse polimerizasyon sırasında yüklenmesi de mümkündür. Ancak, ilacın hem polimerizasyon sırasında kullanılan ortamdan (çözücü, vb. gibi) ve ortam koşullarından (sıcaklık, vb. gibi) etkileneceği ve aktivite kaybedeceği, hem de polimerizasyon sonrasındaki, artık monomer, emülsifiyan maddeler, başlatıcılar, vb. gibi artıkların giderilmesi amacıyla yapılan temizleme işlemlerinde ilaç kaybı olacağına dikkat edilmelidir.

Polimerizasyonla ilaç yüklemesine tipik bir örnek hedeflenmiş ilaç tedavisinde kullanılmak üzere polialkilsiyanoakrilat mikroküreleriin hazırlanmasıdır [82]. Burada ilaç suda çözülür veya dağıtılır. Bu faz yağ içinde dağıtılır. Düşük sıcaklıkta (4°C) yağ fazına ilave edilen alkil siyanoakrilat monomeri, arayüzeyde hızla polimerleşerek mikroküreyi oluşturur. Bu yöntem bir arayüzey mikrokapsülleme tekniği olarak da değerlendirilebilir. Bu yöntemle 25-250 μ boyutlarında mikropartiküller ve ortalama 80 nm boyutlarında nanopartiküller hazırlanabilmektedir. Bu partiküller ortam pH'sı ve alkil grubu uzunluğuna göre değişik hızlarda parçalanmaktadırlar.

Poliakrilamid mikroküreleriin hazırlanması da bu grupta değerlendirilebilecek başka bir örnektir. Bu küreler monomerin (akrilamid) ve çapraz bağlayıcının (N,N'-metilenbisakrilamid) sudaki çözeltisinin organik çözücüde emülsifiye edildikten sonra polimerizasyonuyla hazırlanır [83]. Yüklenecek ilaç ve monomerler sulu fazda çözülür veya dağıtılır. Başlatıcı (amonyum peroksisülfat) sulu fazda çözülür. Gerekli sıcaklığa çıkılarak polimerizasyon ve çapraz bağlanma gerçekleştirilir. Dağıtma ortamı toluen/kloroform karışımıdır. Bu yöntemle elde edilen mikroküreleriin boyları genellikle 9 μ' nın altındadır. Bu kürelerin biyolojik sistemde parçalanmaları yavaştır. Parçalanma poliakrilamid yapıya kopolimer olarak dekstran ilavesiyle hızlandırılabilmektedir [84].

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Dispers Fazda Çözücü Buharlaştırılmasıyla Mikroküre Hazırlanması

Bu yöntem esas olarak poli(dl-laktat) ve laktat/glikolat kopolimerlerinden, biyolojik sistemde parçalanabilen taşıyıcıların hazırlanmasında kullanılmıştır [85]. Bu yöntemde polimer ve ilaç bir çözücüde (organik çözücü) çözülür ve çözelti uygun bir ortamda (su) dağıtılır. Ortam ısıtılarak çözücü buharlaştırılır ve ilaç taşıyan küreler elde edilir.

Bu yönteme tipik bir örnek progesteron içeren poli(dl-laktat) mikrokürelerin hazırlanmasıdır. Burada ilaç ve polimer metilen klorür de çözülüp, %5 polivinilalkol (PVA) içeren sulu çözeltide dağıtılır. Metilen klorür buharlaşma süresi kritiktir. Çözücü tamamen uzaklaştırılmadan PVA'nın ortamdan alınması gerekir. Aksi takdirde ilaç taşıyıcı dışına taşar, yükleme düşük olur. Buharlaşma sıcaklığı, organik çözücü/su faz oranı ve polimerin cinsi, başlangıç konsantrasyonu ve molekül ağırlığı ürün özelliklerini etkiler. Bu yöntemle genellikle 90 μ'dan daha küçük partiküller elde edilir. İlaç yüklemesi % 30-40 civarındadır.

Dispers Fazda Jelleşme ve Çapraz Bağlanmayla Mikroküre Hazırlanması

Bu yöntem esas olarak doğal polimerlerden mikroküre taşıyıcıların hazırlanmasında uygulanır. Jelatin, albumin, nişasta, vb. gibi doğal polimerler bu amaçla kullanılmıştır. Yöntemde önce, doğal polimer sulu fazda çözülür. İlaç da bu faz içinde çözülür veya dağıtılır . İlaç ve polimeri taşıyan sulu faz, uygun emülsifiyanlar içeren yağ fazında dağıtılır. Sistem soğutulup, ısıtılır veya çapraz bağlayıcılar ilave edilerek, polimerin jelleşmesi, denatüre olması veya çapraz bağlanması sağlanır. Yağ uzaklaştırılır, çözücü ile yıkanır ve havada kurutulur.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Bu yönteme tipik bir örnek jelatin kürelerin hazırlanmasıdır [86]. Burada jelatin yaklaşık 50°C 'de suda çözülür. İlaç ilave edilir. Karışım yağ içinde (susam yağı, vb gibi) 70°C'de emülsifiye edilir. Yağ fazında kastor yağı, sorbitan seskioleat, vb. gibi yüzdürücüler kullanılır. Emülsiyon 0°C'ye hızla soğutulur. Jelatin jelleşerek sertleşir. Yaklaşık 22 μ boyutlarındaki partiküller oda sıcaklığında saklanır. Bu yöntemle blemisin ve 5-florourasil gibi antikanser ilaçlar tutuklanmıştır [86]. Bu uygulamalarda ilaç yüklemesi %15-20 civarındadır.

Glutaraldehit ile çapraz bağlanmış sığır serum albumini (BSA) mikrotaşıyıcılar da bu yönteme örnek olarak verilebilir [87]. Burada suda çözünen progesteron gibi steroidler tutuklanmıştır. Yukarıda verilen yöntemde olduğu gibi ilaç-BSA içeren sulu faz, 4°C'ye soğutulup, glutaraldehit ilave edildikten sonra mısır yağı/petrol eteri karışımında dağıtılmış ve çapraz bağlanma oda sıcaklığında sağlanmıştır. Bu, biyolojik sistemde parçalanabilen polimer taşıyıcılar, ılımlı hazırlama yöntemi nedeniyle oldukça ilgi görmektedir.

Bu yöntemin ilginç uygulamalarından biri de, konsantre protein sulu çözeltilerinden ısıtmayla çapraz bağlı mikrokürelerin elde edilmesidir [88]. Burada insan serum albumini (HSA), BSA ve yumurta albumini gibi proteinlerin 0.20-0.5 g/ml protein içeren sulu çözeltilerinde ilaç çözülerek veya dağıtılarak hazırlanan karışım yağ içinde dağıtılır. Bu iki fazlı sistem 90-180 °C aralığında bir sıcaklığa ısıtılır. Isıtma sonunda protein moleküllerindeki serbest SH grupları üzerinden disülfit bağları oluşarak çapraz bağlı yapıya ulaşılır. Bu yöntemle 0,2-44 μ boyutlarında BSA ve HSA, 150 μ kadar yumurta albumininden, yaklaşık ağırlıkça %1.8-15 ilaç yüklü protein mikrotaşıyıcılar hazırlanmıştır. Proseste sıcaklığın yüksek olduğuna dikkat edilmelidir. Bu yöntemle 5-florourasil, doksorubisin, merkaptopurin, vb. gibi ilaçlar tutuklanmıştır [89].

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Bu yöntemle hazırlanan mikrokapsüllere başka bir örnekte epiklorhidrin ile çapraz bağlı nişasta mikrokürelerdir [90]. Burada, yaklaşık %40 nişasta içeren sulu çözeltiler dikloretilen içinde dağıtılır. 50 °C' ye ısıtılan ortama epiklorhidrin ilave edilerek çapraz bağlı, suda yüksek şişme özelliğine sahip taşıyıcılar elde edilir. Bu yöntemle 0,1-300 μ aralığında değişik boylarda , biyolojik sistemde parçalanabilen mikroküreler hazırlanabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Science Digest, 44: 66, (1958).
2. Anderson, C.E., et.al.: "Microencapsulation", MIR Management Reports, Boston, Massachussettes, (1963).
3. Flinn, J.E., Nack, H.: Chem.Eng., 171 (1967)
4. Herbig, J.A.: In: "Encyclopedia of Chemical Technology", 2nd Ed., Vol.13, John Wiley & Sons, New York (1967).
5. Nack, H.: J.Soc.Cosmet.Chem., 21: 85 (1970).
6. Luzzi, L.A.: J.Pharm. Sci., 56: 1367 (1970).
7. Chang, T.M.S.: Artificial Cells, C.Thomas (1972).
8. Gutcho, M., Capsule Technology and Microencapsulation, Noyes Data Corp. (1972)
9. Colbert, J.C.: Controlled Action Drug Forms, Noyes Data Corp., Park Ridge, New Jersey, (1974).
10. Tanquary, A.C., Lacey, R.E.: Controlled Release of Biologically Active Agents, Plenum Press, New York, (1974).
11. Vadegaer, J.E.: Microencapsulation: Process and Applications , Marcel Dekker, New York, (1976).
12. Gutcho, M.: Microcapsules and Microencapsulation Techniques, Noyes Data Corp., New Jersey, (1976).
13. Paul, D.R., Harris, F.W.: Controlled Release Polymeric Formulations, ACS Symp. Ser. 33, ACS, Washington, D.C. 1976.
14. Nixon, J.R.: Microencapsulation, Marcel Dekker, New York, (1976).
15. Powell, R.: Controlled Release Fertilizer, Noyes data Corp., New Jersey, (1968).
16. Cardarelli, N.: Controlled Reelase Pesticide Formulations, CRC Press, Boca Raton, Florida, (1976).
17. Scher, H.B.: Controlled Release Pesticides, ACS Symp. Ser. 53, ACS, Washington, D.C. (1977).
18. Robinson, J.R.: Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, New York, (1978).
19. Johnson, C.J.: Sustained Release Medications, Noyes Data Corp., Park Ridge, New Jersey, (1980).
20. Baker, R.W.: Controlled Release of Bioactive Materials, Academic Press, New

York, (1980).
21. Kyodenieus, A.F.: Controlled Release Technologies: Methods, Theory and Applications, Vol.I and II, CRC Press, Boca Raton, Florida, (1980).
22. Urquhart, J.: Controlled Release Pharmaceuticals,Am.Pharm. Assoc., Washington DC, (1981).
23. Lewis, D.H.: Controlled Release of Pesticides and Pharmaceuticals, Plenum Press, New York, (1981).
24. Lim, F.: Biomedical Applications of Microencapsulation, CRC Press, Boca Raton, (1984).
25. Baker, R.W.: Controlled Release of Biological Active Agents, J.Wiley, New York, (1987).
26. Kruyt, H.R., Bungenberg de Jong, H.G.: Kolloid Z., 50,39, (1930).
27. Green, B.K., Schleicher, L.: U.S. Patent, 2, 800, 457, 458 ,23 (1957).
28. Vandegaer, J.E.: in Microencapsulation,J.E. Vandegaer., Plenum Press, New York, (1976).
29. Morse, L.D.: U.S. Patent, 3, 557, 279 (1971).
30. Palmieri, A.: Can. J. Pharm., 12, 88 (1977).
31. Luzzi, L.A., Gerraughtly, R.J.: J. Pharm. Sci., 56, 634 (1967).
32. Phares, R.E., Sporandio, G.S.: J. Pharm. Sci., 67, 409 (1978).
33. Si-Nang, L., Carlier, P.R., Delor, P., et.al.: J. Pharm. Sci., 62: 452, (1973).
34. Nixon, J.R., Hassan, M.A.: Drug Dev. Ind. Pharm., 7: 305, (1981).
35. Madan, P.L., Madan, D.K., Price, J.C.: J.Pharm. Sci., 65: 1476 (1976).
36. Fanger, G. O.: in: Microencapsulation: Processes and Applications, J. E. Vandegaer, Plenum Press, New York, (1974).
37. Morgan, P. W., Kuclek, S.L.: J. Polym. Sci., 40: 299, (1959).
38. Chang, T.M.S., Science, 146, 524 (1964).
39. Luzzi, L. A., Zoglio, M.A., Manlding, H.V.: J. Pharm. Sci., 59: 338 (1970).
40. McGinity, J. W., Combs, A. B., and Martin, A. N.: J. Pharm. Sci., 64: 889 (1975).
41. Jenkins, A. W., Florence, A. T.: J. Pharm. Pharmacol., 25: 57 (1973)
42. Thies, C.: in: Microcapsulation: New techniques and applications, T. Kondo, Techno Books, Tokyo, (1979).
43. Suzuki, S., Kondo, T.: J. Colloid Interface Sci., 77: 280 (1980).
44. Gupta, D. V. S., Sparks, R. E.: in Controlled Release of Bioactive Materials, R. Baker., Academic Press, New York (1980).
45. Miles, J. M., Mitzner, B., Brenner, J., Polak, E.: J.Soc. Cosmet. Chem., 22: 655, (1971).
46. Takenaka, H., Kowashima,Y., Lin, S.: J. Pharm. Sci., 69:1388 (1980).
47. Seager, I.: U.S.Pat. 4, 016, 254 (1977).
48. Koff, A., Widmer, P.F.: U.S.,Pat., 3,143,475 (1961).
49. Herman, D.F., Kruse, U., Brancato, J.J.: J. Polym. Sci., 2: 75 (1965).
50. Gorham, W. F.: US, 3, 288: 728 (1966).
51. Robbins, R.C.: US., 3, 219, 476 (1965).
52. Chemical Week, p. 76 (1967).
53. Baer, C.W., Steeves, R.V.: U.S. Pat, 2,846,971, (1958).
54. Chem. Eng., 68: 52, (1961).
55. Powell, C.F., Oxley,J. H., Blocker,J.M.: Vapor Deposition, John Wiley & Sons (1966).
56. Jayne,W.M.: in Microencapsulation: Processes and Applications, J.E. Vandegaer, Plenum Press, New York (1974).
57. Magee,J,H., Fisher, R.D.: IEEE Trans on Magnetics Mag. 6: 1,34, (1970).
58. Wurster, D.E.: U.S., 2, 648, 609 (1953), U.S., 3, 253, 944 (1966)
59. Wurster, D.E., Colettta, V., & Rubin, H.: J. Pharm. Sci., 53:953 (1964).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

60. Wood, J.H., & Syarto, J.: J. Pharm. Sci., 53: 877, (1964).
61. Luzzi, L. A.:J. Pharm. Sci., 59: 1367, (1970).
62. Hall, H. S., & Pondell, R. E.: in Controlled Release Technologies: Methods, Theory and Applications, Vol. 2., A. F. Kydonieus,CRC Press, Boca Raton, Chap. 7, (1980).
63. Somerville, G.R.: U.S. Pat., 3,015,128 (1962).
64. Goodwin, J.T., Somerville, G.R.: in Microencapsulation: Processes and Applications, J.E., Vandegaer, Plenum Press, New York (1974).
65. Rindt, D.R., Blouin, G.M., Getsinger, J.G.: J.A.gr. Food Chem., Vol.16, No.5 (1968).
66. Davies,C.N.: Aerosol Science, Acad.Press, New York (1966).
67. Williams, C.A., Chase, M.W.: Methods in Immunology & Immunochemistry, Vol.1, Acad.Press, New York (1967).
68. Van Wezel, A.L.: Nature, 273: 345 (1967).
69. Molday,R.S., Dreyer, V. J., Rembaum, A., Yen, S.P.S.: J .Cell Biol., 64 : 75 (1975).
70. Mosbach, K.: Methods in Enzymology, Immobilized Enzymes, Acad.Press, New York (1976).
71. Kenny, M.T.: Bibliography: Biomedical Uses of Latex Particles, The Dow Chemical Corp., Indianapolis (1978).
72. Booklet of Affinity Chromatography, Pharmacia Fine Chemical AB, Sweden (1978).
73. Bright, D.S., Chabay, I.C.: Chem. Tech., 9: 694 (1979).
74. Bormer, O.: Clin.Biochem., 15: 128 (1982).
75. Bangs, L.B.: Uniform Latex Particles, Seradyn Inc., Indianapolis (1987).
76. Nathan, C. F., Cohn, Z.A.: J. Exp. Med.,154: 1539 (1981).
77. Kanke, M., Simmons, G.H., Weiss,D.L., Bivins, B.A., DeLuca, P.P.: J.Pharm.Sci., 69 : 755 (1980).
78. Senyei, A. E.,Widder, K.J.: Gynecol. Oncol.,12: 1 (1981).
79. Couvreur, P., Kante, B., Rowland, M., Speiser, P.: J. Pharm. Sci., 68, 1521 (1979).
80. Van den Hul, H. J.,Vanderhoff, J. M.: Brit. Poly. J., 2: 121 (1970).
81. Ugelstad, J., Mork, P. C., Kaggerud, K. H., Ellingsen, T., Berge, A.: Adv. Colloid & Interface Sci.,13: 91 (1980).
82. Florence, A.T., Whateley,T.L.,Wood, D.A.: J. Pharm. Pharmacol., 31: 422 (1979).
83. Ekman, B., Sjöholm, I.: Nature (London), 257: 825 (1975).
84. Edman, P., Ekman, B., Sjöholm,I.: J. Pharm. Sci., 69: 839 (1980).
85. Beck, L. A., Cowsar, D. R., Lewis, D. H., Cogrove, R.J., Riddle, C.T., Lowry, S. L., Perly,T.: Fertil. Steril., 31, 545 (1979).
86. Hashida, M., Egewa, M., Muranishi, S., Sezaki, H.: J. Pharmacokinet., Biopharm., 5: 225 (1977).
87. Lee,T., Sokoloski,T.D., Royer, G. P.: Science, 213: 233 (1981).
88. Kramer, P.A.: J. Pharm. Sci., 63: 1646 (1974).
89. Kramer, P.A., Burnstein,T.: Life Sci., 19: 515 (1976).
90. Rothman, V., Arfos, K. E., Aronsen, K. F., Lindell, B., Nylander, G.: Microvas. Re.,11: 421 (1976).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

NANOPARTİKÜLLER

Ayla Gürsoy

Son yıllarda biyofarmasötik alanda yapılan gelişmelerin en önemlilerinden biri kolloidal ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Mikron veya mikrondan daha küçük boyutlarda olan bu kolloidal sistemlerin yarı katı ve katı olmak üzere iki tipi vardır. Yarı katı tipe örnek lipozomlar, katı tipe örnekler mikrokapsül, mikroküre ve nanopartiküllerdir. Lipozomların stabilite ve büyük çapta üretim gibi sorunları dolayısı ile katı kolloidal sistemler üzerinde daha çok çalışma yapılmış ve değişik tipleri geliştirilmiştir.

İdeal bir kolloidal sistem kendisine bağlı ilacı etki edeceği bölgeye taşımalı ve orada uygun bir hızda ve sürede kontrollu serbestleştirebilmelidir. Taşiyıcı sistem fizyolojik koşullarda parçalanabilmeli, kendisi ve parçalanma ürünleri toksik olmamalıdır. Bu sistemler vücuda başlıca parenteral yolla verilir. Ancak, diğer uygulanış yolları (oral, transdermal, oküler) üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır. Parenteral yolla kullanılacak kolloidal sistemler sterilizasyona uygun olmalıdır.

Kolloidal taşıyıcı sistemler kullanıldığında tedavi için gerekli toplam ilaç miktarı serbest ilaca göre daha düşük olduğu için ilaçların yan ve toksik etkileri azalır. Kolloidal ilaç taşıyıcı sistemleri hazırlama teknolojisinin pahalı olması maliyeti yükseltir, fakat ilacın yan ve toksik etkilerinin azalması ile insan sağlığı açısından sağlanan yarar bu maliyet artışını önemsiz kılar[1].

Mikrokapsül, mikroküre ve lipozomlar bu kitabın diğer bölümlerinde ayrıntılı olarak yer almaktadır. Bu bölümde nanopartiküller anlatılmaktadır.

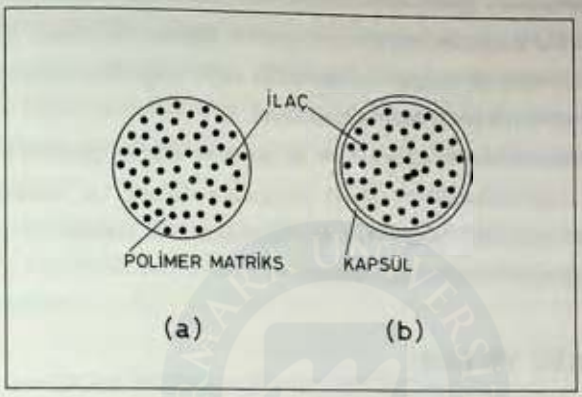
TANIMI VE ÖZELLİKLERİ

Nanopartiküller nanometre boyutlarında ve biyolojik etkili madde içeren ve bu maddeyi kontrollu serbestleştiren sistemlerdir. Küre şeklindeki bu partiküllerin çapları 20-250 nm arasında değişir. Nanopartiküller bazı araştırmacılar tarafından nanokapsül olarak tanımlanmaktadır. Ancak, nanokapsülle nanopartikül arasında fark vardır, nanokapsülde ilaç taşıyan bölüm kapsül benzeri bir kabukla çevrilmiştir oysa nanopartikülde taşıyıcı bölüm etrafında böyle bir kabuk yoktur (Şekil 10.1) [2]. Bu sistemler için nanopartikül terimi daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

İdeal bir nanopartikül sistemi, taşıyıcı bölüm ve ona yüklenmiş ilaçtan oluşur. Taşıyıcı bölüm sentetik polimerlerden (alkilsiyanoakrilat, polilaktik asit vb. gibi) veya doğal makromoleküllerden (protein, selüloz vb. gibi) hazırlanır.

Nanopartiküllerde aranılan özellikler şunlardır:

- Vücutta etki etmeleri istenilen bölgede birikebilmeli ve orada istenilen süre kalabilmelidir.



Şekil 10.1. Nanopartikül (a) ve Nanokapsülün (b) Şematik Görünümleri.

- Bu bölgede ilacı kontrollu ve uygun bir hızda serbestleştirmelidir.
- Alınışları kolay olmalı ve stabilite sorunları olmamalıdır.
- Parenteral yolla kullanılacaksa sterilize edilebilmelidir.
- Taşıyıcı bölüm fizyolojik koşullarda parçalanabilmeli, kendisi ve parçalanma ürünleri toksik olmamalıdır.

İdeal bir nanopartikül sisteminin saklanma süresinin uzun olması farmasötik endüstride üretim açısından önem taşır. Nanopartiküller liyofilize toz halinde uzun zaman saklanabilir, kolloidal yapıları dolayısı ile liyofilize toz sulandırıldığında süt görünümünde süspansiyon oluşturur ve bu süspansiyonda kolay çökmez ve koagüle olmazlar. Dolayısı ile enjeksiyon iğnesini ve kapiler damarları tıkamazlar.

Nanopartiküllerin fizyolojik koşullarda parçalanabilmeleri çok önemlidir. Yalnızca tanı amacıyla kullanılan nanopartiküllerin fizyolojik koşullarda parçalanması beklenmez. Fakat tedavi amacı ile kullanılanlarda parçalanma dolayısı ile tekrar tekrar verilen nanopar-

tiküllerin parçalanması gereklidir. Çünkü birikme toksik etkilere neden olabilir. Ancak bu parçalanmanın çok çabuk olması istenmez, çünkü nanopartikül etki edeceği bölgeye ulaşmadan veya ulaştıktan sonra, ilacı kontrollu serbestleştirmeden önce parçalanır.

Nanopartiküller hücreye fagositoz ile girer ve hücre içindeki lizozomal enzimler tarafından parçalanır. Bundan dolayı bu sistemlere "Lizozomotropik taşıyıcılar" da denir [3]. Lipozomların tersine nanopartiküller hücre çeperi ile füzyon göstermez.

NANOPARTİKÜL TİPLERİ

Parçalanmayan Akrilat Nanopartiküller

1970' li yıllarda, N,N-metilenbisakrilamit veya metil metakrilat kullanılarak nanometre büyüklüğünde kolloidal sistemler hazırlanmıştır. Bu monomerlerin polimerizasyonu, hekzandaki çözeltilerini γ - radyasyon veya ultraviyole ışınlara maruz bırakarak gerçekleştirilmiştir. Oluşan kolloidal sisteme önceleri nanokapsül daha sonra nanopartikül adı verilmiştir [4,5]. Bu yöntemle kolayca nanopartikül oluşturulmasına karşın şu üç sorunla karşılaşılmıştır:

- Artık metakrilat ve akrilamidin toksik etkisi: Bu toksik etkiyi gösteren monomeri ortamdan uzaklaştırmak için nanopartiküllerin birçok kez yıkanması denenmiştir. Yıkama monomerleri ortamdan uzaklaştırmada başarılı bir yöntem olmuş, ancak %1 civarında metakrilat monomeri ortamda kalmıştır.
- Polimetilmetakrilat partiküllerinin fizyolojik koşullarda parçalanabildiğini gösteren hiçbir delil bulunamamıştır.
- Polimerizasyon için kullanılan radyasyonun biyolojik madde ve ilaçlarda istenmeyen değişimler yapabileceği düşünülmüştür.

Daha sonra polimetilmetakrilat partikülleri içine proteinleri katarak nanopartiküller hazırlanmıştır. Polimer yapı içinde proteinlerin bulunması nanopartiküllerin gözenekli yapı göstermesini sağlamış ve böylece diğer moleküllerin proteinlere bağlanması kolaylaşmıştır. Bu proteinlerin proteolitik enzimler ve ısı ile bozulmaya dayanıklılıkları çok artmıştır.

Poliakrilamit ve polimetakrilat nanopartiküllerinin parçalanma sorunu, fizyolojik koşullarda parçalanabilen yeni monomer arayışlarını başlatmıştır.

Parçalanabilen Polimer Nanopartiküller

Cerrahi iplik yapımında kullanılan alkilsiyanoakrilat polimerleri örnek alınarak 200 nm çapında parçalanabilen nanopartiküller hazırlanmıştır [3]. Parçalanma hızının alkil grubunun uzunluğuna bağlı olduğu metil ve etil zincirlerinin butil zincirine göre daha hızlı parçalanma gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, polilaktik asit polimeri ile hazırlanan nanopartiküllerin fizyolojik koşullarda parçalanabildiği ve ilaç taşıyıcı olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Doğal Makromolekül Nanopartiküller

Bu tip nanopartiküller vücut sıvılarında parçalanabilen albumin, jelatin gibi proteinler ile hazırlanmıştır. Ayrıca, etilselüloz da nanopartikül hazırlanmasında kullanılmıştır.

Albumin nanopartiküllerinin bir sakıncası vücutta albumine karşı antikor oluşmasıdır, oysa jelatin antijenik özelliğinin zayıf olması ve daha önce parenteral formüllere girmesi dolayısı ile daha yaygın kullanılmıştır. Bu bakımdan jelatin nanopartikülleri albumin nanopartiküllerine üstünlük gösterir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

NANOPARTİKÜL HAZIRLAMA YÖNTEMLERİ

Nanopartiküller başlıca üç aşamada hazırlanırlar. Birinci aşama nanopartikül oluşturulmasıdır. Bunun için başlıca, yüzeyler arası polimerizasyon, misel polimerizasyonu, çözücünün uçurulması, sulu ortamda polimerizasyon veya koaservasyon yöntemleri uygulanır. Oluşan nanopartiküller ortamdan süzme ve satrifüj işlemleri ile ayrılır. İkinci aşama nanopartiküllerin ortamdan bulaşan maddelerden temizlenmesidir. Bunun için partiküller birçok kez yıkanır ve her yıkamadan sonra santrifüjle ayrılır. Üçüncü aşama yıkanmış nanopartiküllerin liyofilizasyonla kurutularak toz haline getirilmesidir. Sonuçta elde edilen nanopartiküller beyaz, hafif ve akıcı toz halindedir, suda kolayca dağılır.

Parenteral kullanılacak nanopartiküller steril ve pirojensiz olmalıdır. Sterilizasyon genel olarak filtrasyon ve otoklav sterilizasyonu ile yapılır. Otoklav sterilizasyonunun uygun olmadığı durumlarda filtrasyon yöntemi ile sterilizasyon uygulanabilir, ancak otoklav sterilizasyonu kadar güvenilir bir teknik değildir. Kullanılan polimerlerin veya makromoleküllerin otoklav sterilizasyon koşullarına dayanıklı olması ve parçalanmaması gerekir. Aksi halde sterilizasyon sonucu oluşan ürünler, vücutta istenmeyen reaksiyonlar yapabilir. Jelatin nanopartiküllerinin sterilizasyonu 121°C'de 15 dakika otoklavda yapılmış ve bir değişim olmamıştır [6]. İzobutilsiyanoakrilat nanokapsülleri 120°C'de 20 dakika otoklavda sterilize edilmiş nanokapsüllerde boyut ve yapı değişikliği saptanamamıştır.

Nanopartikül hazırlanmasında kullanılan yöntemlere örnekler aşağıda tartışılmıştır.

Arayüzey Polimerizasyonu

Bu yöntem, nanopartiküllerin ilaç taşıma kapasitesini arttırmak için, bazı değişiklikler yapılarak çeşitli araştırmacılar tarafından uygulanmıştır. Yöntemin esası, monomerin arayüzeyde polimerleşmesi sonucu nanokapsül veya nanopartiküllerinin oluşmasıdır [2,7].

Triamsinolon asetonit içeren polimetilsiyanoakrilat nanopartiküllerini bu yöntemle oluşturmak için önce su/yağ emülsiyonu hazırlanmış, sonra bu emülsiyona polimeri oluşturacak monomer çözeltisi ilave edilmiştir [7]. İç faz olarak metanol ve dış faz olarak Span 85 ve izooktan içeren emülsiyon 2000 devir/dakika'da karıştırılırken, metilsiyanoakrilat monomerinin kloroformdaki çözeltisi bir defada ilave edilmiş ve polimerizasyon gerçekleştirilmiştir. Nanopartiküller santrifüjle ayrılmış, yıkanmış ve liyofilizasyonla kurutulmuştur.

Transmisyon elektron mikroskopu ile yapılan incelemede partiküllerin büyük bir çoğunluğunun nanopartikül, az bir bölümünün nanokapsül olduğu saptanmıştır [7].

Arayüzeyde polimerizasyon yönteminde bazı değişiklikler yapılarak nanokapsüller hazırlanmıştır. Bu yöntemde birbiri ile karışmayan iki fazın karıştırılması ile nanokapsüller elde edilmiştir. İzobutilsiyanoakrilat nanokapsüllerinin hazırlanması için bir yağ (yağlı bir madde veya yağ ile yağda çözünen etken madde), izobutilsiyanoakrilat ve mutlak etanol karıştırılarak elde edilen berrak çözelti bir fazı, iyonik olmayan yüzey etken madde içeren ve pH'sı 6 civarında olan sulu çözelti diğer fazı oluşturmuştur. Her iki fazın sıcaklığı 20°C ye ayarlanmış sonra yağ ve monomeri içeren alkollü faz, devamlı karıştırılmakta olan sulu faza yavaş yavaş enjekte edilmiştir. 200-300 nm boyutlarındaki nanokapsüllerin kolloidal süspansiyonu vakumda buharlaştırılarak konsan-

tre edilmiş ve nanokapsüller süzülerek ayrılmıştır. Transmisyon elektron mikroskobu ile yapılan inceleme kapsül kalınlığının 3nm olduğunu göstermiştir [2].

Nanokapsül oluşmasına etkili teknolojik faktörler incelendiğinde, hazırlama sıcaklığının, sulu fazın pH'sının, yüzey etken madde konsantrasyonunun, yağ tipinin ve konsantrasyonunun önemli faktörler olduğu bildirilmiştir. Bu faktörler lipoidal nanokapsüllerde de incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır.

- 20°C sıcaklığa kadar nanokapsül boyutları 250 nm civarında ve birbirine oldukça yakındır, oysa daha yüksek sıcaklıklarda boyutlar artmıştır.
- pH 4-10 arasında birbirine eş büyüklükte nanokapsüller oluşmuş, pH 4'ün altında büyüklük dağılımı artmıştır.
- Yüzey etken madde ilavesi sistemin stabilitesini sağlamıştır. Tersi durumda saklama sırasında nanokapsüller birbiri ile birleşmiştir.
- Mutlak alkol konsantrasyonu %15'in üstünde olduğunda istenilen boyutlarda nanokapsül oluşmuş, daha düşük konsantasyonlarda boyutlar ve büyüklük dağılımı değişmiştir.
- Etken madde ve monomeri çözmek için yağ tipi ve miktarının önemli olduğu vurgulanmıştır.

Misel Polimerizasyonu

Bu yöntemle nanopartikül üç aşamada hazırlanır; misel oluşması, monomerin polimerizasyonu ve katılaşan misellerin saflaştırılarak ayrılmasıdır.

Bu yöntemle suda çözünen ve çözünmeyen maddelerin nanopartikülleri hazırlanabilir. Monomerin polimerizasyonu γ-ışınları, görünen ve ultraviyole ışınlarla yapılır.

Suda çözünen maddelerin nanopartiküllerini hazırlamak için, ilaç ve monomer suda çözülerek kolloidal bir çözelti hazırlanır. Bu çözelti hidrofob bir çözücü (n-hekzan) içinde yüzey etken bir madde aracılığı ile homojen dağıtılır. Bu durumda ilaç, monomer ve varsa başka maddeleri içeren sulu miseller lipofil dış fazda çözünür. Polimerizasyonla oluşan nanopartiküller filtrasyonla ayrılır.

Suda çözünmeyen maddelerin nanopartiküllerini hazırlamak için işlemde değişiklik yapılır. Şöyle ki, içinde ilaç çözülmüş lipofil fazın hidrofil dış faz (genellikle su) içinde dispersiyonu hazırlanır. Bu şekilde hazırlamada yüzey etken maddenin dağılım katsayısı yüksek olmalıdır ve monomerin hidrofil faza difüzyonu engellenmelidir [8].

Triamsinolon asetonit yüklü polimetilsiyanoakrilat nanopartiküllerini bu yöntemle hazırlamak için, ilaç içeren Tween 20 çözeltisine 0.1 N hidroklorik asit ilavesinden sonra çalkalanmakta olan bu çözeltiye bir dakika içerisinde metilsiyanoakrilat monomeri ilave edilerek çalkalamaya polimerizasyon olana kadar devam edilmiştir. Nanopartiküller önce süzerek sonra santrifüjle ayrılıp yıkanmış ve liyofilizasyon ile kurutulmuştur [7].

Arayüzeyde polimerizasyon ve misel polimerizasyon yöntemleri birbiri ile karşılaştırıldığında, yüzeyler arası polimerizasyon yöntemi çok daha yüksek verimli bulunmuştur. Çünkü, misel polimerizasyon yönteminde monomer doğrudan ilave edildiği için nanopartikül kümelenmeleri oluşmuş ve bunların filtrasyonla uzaklaştırılmaları verimi düşürmüştür. Ayrıca, arayüzeyde polimerizasyonda nanopartikülle yüklenen ilaç miktarı daha fazla olmuştur. Örneğin bu yöntemle hazırlanan triamsinolon asetonit nanopartikülleri misel polimerizasyon tekniği ile hazırlananlara göre 12 kez daha fazla ilaç bağlamıştır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Çözücünün Buharlaştırılması Yöntemi

Polilaktik asit nanopartikülleri bu yöntemle hazırlamaya örnek olarak verilebilir. Polilaktik asidin kloroformdaki çözeltisi %0.5 jelatin çözeltisine sonikasyonla 45 dakikada ilave edilirken sıcaklık 15°C'nin altında tutulmuş, emülsiyon oluştuktan sonra sıcaklık 40°C'ye yükseltilerek kloroform uçurulmuştur. Çözücünün tamamen uçması için ikinci bir 45 dakika daha 40°C'de tutulduktan sonra sonikasyon durdurulmuştur. Nanopartiküller santrifüj edilerek ayrılmış, yıkanmış ve liyofilizasyonla kurutulmuştur. Buharlaşan kloroformun nanopartiküllerde kanallar ve delikler oluşturduğu ve süngerimsi bir yapının elde edildiği bildirilmiştir [9].

Misel polimerizasyon yöntemi her çeşit ilaç ve antijen için uygun olmayabilir. Çünkü bu yöntemde fazla miktarda hidrokarbon ve yüzey etken madde kullanılır ve bu maddeler virüs gibi duyarlı yapıların tahribine neden olabilir.

Sulu Ortamda Polimerizasyon

Sulu ortamda polimerizasyon yöntemi ile influenza virus antijeni yüklü polimetilmetakrilat nanopartikülleri hazırlanmıştır [4].

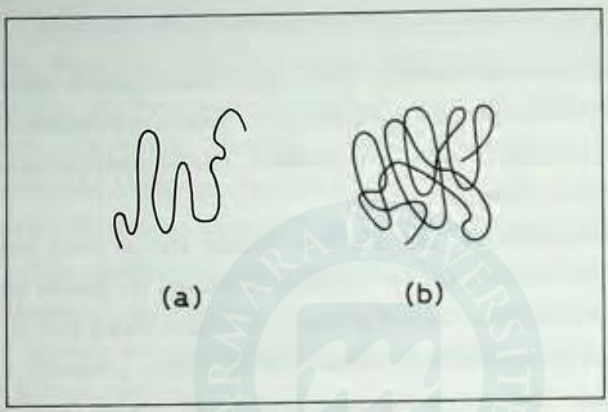
Metilmetakrilat antijen süspansiyonunda çözüldükten sonra γ-ışınları ile polimerize edilmiş ve antijenli nanopartiküller oluşturulmuştur. Hayvanlarda yapılan uygulamalarda antijenli nanopartiküller uzun süre antikor oluşturabilmiştir. Antijenin etkisi polimer miktarına bağlı olarak değişmiş ve %0.5 polimer miktarı uygun bulunmuştur. Bu şekilde hazırlanan polimer aşılar ısı inaktivasyonuna dayanıklıdır. Bu yöntemin bir sakıncası polimerizasyon sırasında olabilecek değişimlerdir. Ancak, kontrollu polimerizasyon koşullarıyla bu sakınca önlenebilmiştir.

Koaservasyon

Mikrokapsül hazırlanmasında kullanılan koaservasyon yöntemi nanopartikül hazırlanmasına da uygulanmış ve jelatin nanopartikülleri bu yöntemle hazırlanmıştır [4,6]. Bu yöntemle jelatin nanopartikülleri aşağıdaki aşamalarda oluşturulur:

- Uygun konsantrasyonda yüzey etken madde içeren sulu jelatin çözeltisi (%1-3) istenilen pH ve sıcaklığa ayarlanır. Bu jelatin çözeltisinde jelatin molekülleri oldukça gergin ve açıktır (Şekil 10.2 a).
- Karıştırılmakta olan jelatin çözeltisine yavaş yavaş, sistemde hafif bulanıklık olana kadar faz ayrışmasını sağlayacak madde (% 20 sodyum sülfat çözeltisi veya % 95' lik etanol) büret yardımı ile damlatılır. Bu durumda jelatinin ortamdaki çözünürlüğü azalır ve faz ayrışması olmadan önce jelatin molekülleri kıvrılır (Şekil 10.2 b). Bu kıvrılmış moleküller 100-200 nm büyüklüğündedir ve ilaç moleküllerini tutabilir. Bu işlem bulanıklık ölçümleri ile kontrol edilebilir.
- Çok az miktarda etanol veya izopropanol gibi bir çözücü madde bulanıklık kaybolana kadar ilave edilir. Bu noktada kısmi bir çözünme olmuştur.
- Sistem bir homojenizatörde kuvvetle çalkalanır.
- Sertleştirici bir madde (örneğin formaldehit, glutaraldehit veya diğer bir aldehitin sulu çözeltisi) bir defada ilave edilir ve sistem katılaşana kadar çalkalamaya devam edilir. Glutaraldehit bir dialdehit olduğu için formaldehitten daha uygundur.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 10.2. Jelatin Molekülünün Sudaki Seyreltik Çözeltisinde Gergin (a) ve Faz Ayrışımından Önceki Kıvrılmış (b) Yapıları [4].

- Sertleşme gerçekleşince formaldehit veya glutaraldehit ortamdan sodyum sülfit veya sodyum bisülfit ilavesi ile uzaklaştırılır. Çünkü, ortamda glutaraldehitin kalması jelatinin daha fazla sertleşmesine neden olur.
- Sodyum sülfit veya sodyum bisülfit ortamda yeterli süre kaldıktan sonra sistem dondurulur ve liyofilize edilir veya önce saflaştırılıp sonra kurutulur. Uçucu maddeler (alkol) kurutma işlemi sırasında uzaklaşır.
- Eğer etken madde suda çözünüyorsa veya suda çözünmeyen bir madde ise yüzey etken madde çözeltisinde çözülerek birinci aşamada ilave edilir. Yüzey etken madde, nanopartiküllerin homojen dağılması ve suda zor çözünen maddelerin çözünmesine yardımcı olmak için ilave edilir. Etken madde alkolde çözünüyorsa 2. ve 3. aşamadaki alkolde çözülerek ilave e-dilir. Yalnızca daha sonraki aşamalarda maddenin

çökmemesine dikkat etmek gerekir.

- Oluşan nanopartiküller 200 nm büyüklüğündedir.
- Nanopartikülleri ortamdan bulaşacak maddelerden temizlemek için jel filtrasyon uygun bir yöntemdir. Sephadex G-50 kolonları bu temizleme işleminde başarılı sonuçlar vermiştir. Dializ ve ultrasantrifüj ile temizleme partiküllerin kümelenmesine neden olabilir.

Suda kolay çözünen maddelerin bu yöntemle hazırlanmasında verim düşüktür. Bu tip ilaç suya makromolekülden daha fazla ilgi duyduğu için sulu fazda kaldığı söylenebilir. Bu tip maddeler için susuz bir sistemde çalışmak daha uygundur. Suda zor çözünen maddeler daha kolay taşınabilir. Çünkü, yüzey etken madde yardımı ile çözünür hale getirilebilirler.

İLAÇLARIN NANOPARTİKÜLLERDE TAŞINMASI

İlaçlar nanopartiküllerde iki şekilde taşınır.

- İlaç nanopartikül hazırlanması sırasında ilave edilir, böylece polimer içinde dağıtılmış şekilde taşınır.
- Boş nanopartiküller hazırlanır sonra ilaç nanopartikül yüzeyine adsorbe ettirilir.

Daha önce anlatılan nanopartikül hazırlama yöntemleri ilacın polimer içinde dağıtılmış şeklidir.

Nanopartikülе ilaç adsorpsiyonu için; nanopartikül süspansiyonu ilaç çözeltisi ile karıştırılır, bekletilir ve adsorpsiyon gerçekleşir.

Polimetilsiyanoakrilat ve polietilsiyanoakrilat nanopartikülleri serbest daktinomisin çözeltisine ilave edilerek bekletilmiş ve ilacın nanopartikülе adsorpsiyonu sağlanmıştır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İnfluenza virüs antijenli nanopartiküller her iki yöntemle de hazırlanmıştır [10]. Antijenin nanopartiküle adsorpsiyonu için önce polimetilmetakrilat nanopartikülleri hazırlanmış sonra antijen bu nanopartiküllere adsorbe ettirilmiştir. Bu iki yöntem karşılaştırıldığında adsorpsiyon yönteminde bağlanan ilaç miktarının düşük olduğu, çünkü partiküller oluştuktan sonra gözenekli iç yapının ilaç bağlamaya uygun olmadığı saptanmıştır.

Yüzeye adsorbe olan ilacın nanopartikül yüzeyinde herhangi bir morfolojik değişim yapmadığı taramalı elektron mikroskop tekniği ile gösterilmiştir. Nanopartiküllerin ilaç taşıma kapasitesi, polimerin yapısına, sorpsiyon ortamının pH'sına ve ilacın özelliklerine bağlı bulunmuştur [11].

Genellikle nanopartiküllerin ilaç taşıma kapasitesi, başlangıç ilaç konsantrasyonuna göre, belli miktarda nanopartiküle bağlanan yüzde ilaç veya sistemin belli hacmindeki ilaç miktarı olarak belirtilir. Başarılı bir nanopartikül sistemi ilaç tutma yüzdesi yüksek, yükleme kapasitesi fazla olandır.

NANOPARTİKÜLLERDEN İLAÇ SERBESTLEŞMESİ

Nanopartiküllerden uzun süreli ilaç serbestleşmesini incelemek için genellikle dializ yöntemi uygulanmıştır. Bunun için, seyreltilmiş nanopartikül süspansiyonu dializ tüplerine doldurulmuş 37°C, 25 devir/dakika ve belli hacimdeki tampon çözeltiye karşı dializ edilmiştir. Serbestleşen ilaç miktarı saptandıktan sonra her seferinde tampon çözelti yenilenmiştir.

Nanopartikülde taşınan ilacın, serbest ilaç kristallerinin çözünmesine göre çok daha yavaş serbestleştiği bildirilmiştir. Başlangıçta hızla serbestleşen ilacın nanopartikül yüzeyindeki ilaç olduğu ve daha

sonra serbestleşen ilacın birinci derece kinetiği izlediği saptanmıştır. Polimetilsiyanoakrilat ile hazırlanmış triamsinolon asetonit nanopartiküllerinin birinci derece kinetik ile ilaç serbestleştirdiği, arayüzeyde polimerizasyon veya misel polimerizasyon teknikleri ile hazırlamanın ilaç serbestleştirmede fark yaratmadığı bildirilmiştir.

NANOPARTİKÜLLERİN UYGULAMA ALANLARI

Nanopartiküllerin küçüklükleri, suda homojen dağılabilmeleri ve ilacı uzun sürede serbestleştirmeleri nedeni ile tıp ve diğer alanlarda kullanılmaları için araştırmalar yapılmaktadır. Nanopartiküller üzerinde en fazla çalışma tıp alanındadır.

Diğer alanlarda da, özellikle havuz, göl, su deposu gibi yerlere dezenfektan maddelerin veya yosun önleyici maddelerin, tarımda pestisitlerin kontrollu uygulanması için önerilmiştir. Parçalanabilen polimerlerden hazırlanan nanopartiküller toksik artık bırakmamaları açısından uygun bulunmuştur.

Ayrıca, veteriner tıpta hayvanları parazitlere karşı korumak için, içme suyu içinde verilen ve barsakta parçalanarak ilacı serbestleştiren nanopartiküller kullanılmıştır.

Tıp Alanındaki Uygulamalar

Tıp alanında en fazla sitostatik ilaçların nanopartikülleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Nanopartiküller sitostatik ilaçlar için ideal bir taşıyıcı sistem adayı olarak bildirilmiştir. Çünkü, nanopartiküller vücutta parçalanabilir dolayısı ile dokularda birikmez ve birikime bağlı yan etki göstermez, ayrıca hedef bölgede yoğunlaştırılabilir. Sitostatiklerin nanopartiküllere bağlanması onların tedavi değerini arttırırken toksisitelerini azaltmıştır. Ayrıca tümör hücrelerinin fagositoz özelliği

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

buralarda tutulmalarını kolaylaştırmıştır. Partiküllerin yüzey yapısında yapılacak değişiklikle organ dağılımlarının değişebileceği gösterilmiştir.

Sitostatik ilaçlardan daunorubisin, daktinomisin, vinblastin, metotreksat, aktinomisin, 5-florourasil nanopartikülleri hazırlanmış ve serbest ilaca göre özellik ve etkilerindeki değişimler araştırılmıştır [10,12,13].

Doksorubisin kalp dokusunda birikerek kardiyotoksik etki gösteren bir ilaçtır, doksorubisin taşıyan polialkilsiyanoakrilat nanopartikülleri ile farelerde yapılan çalışmada kardiyotoksik etkinin görülmemesi kalp dokusunda doksorubisin nanopartiküllerine rastlanmaması ile açıklanmıştır [14].

Daktinomisin ve vinblastin nanopartikülleri polimetilsiyanoakrilat ve polietilsiyanoakrilatla hazırlanmış ve sıçan dokusundaki dağılımları incelenmiştir. Bu ilaçların serbest şekillerine göre dağılımlarının değiştiği ve bu değişmenin yalnızca taşıyıcıya değil ilacın özelliklerine de bağlı olduğu bildirilmiştir. Örneğin her iki ilacın serbest şeklinin barsak dokusuna ilgisi fazladır, vinblastin nanopartiküllerinin ilgisinde değişme olmamış oysa daktinomisin nanopartiküllerinde bariz bir ilgi artışı görülmüştür [10].

Sitostatik ilaç nanopartikülerinin dokular tarafından tutuluşu dokular arası farklılıklar göstermiştir. Aktinomisin D taşıyan polimetilsiyanoakrilat nanopartikülleri, sıçan yumuşak doku sarkomasında serbest ilaca göre daha fazla inhibitör etki göstermiştir.

Bir diğer sitostatik ilaç 5-florourasil, polimetilmetakrilat ve polibutilsiyanoakrilat nanopartiküllerine adsorbe ettirildiğinde doku dağılımı değişmiş ve "Crocker" sarkomasında etkili olmuştur.

99mTc ile işaretlenmiş polimetilsiyanoakrilat nanopartikülleri ile

sıçanlarda yapılan çalışmada, nanopartiküllerin en fazla karaciğer ve böbrekte toplandıkları dolayısı ile karaciğerin kanser ve paraziter hastalıklarında kullanılmalarının yararlı olacağı bildirilmiştir.

İşaretlenmiş polibutilsiyanoakrilat nanopartikülleri ile akciğer kanseri oluşturulmuş farelerde yapılan çalışmada partiküller en fazla akciğer tümöral dokusunda birikmiştir. Çünkü, tümör bölgesindeki inflamasyon dolayısıyla kapiler cidarın yapısı değişmiş ve böylece nanopartiküller damar endotelyumundan kolayca geçebilmiştir [14].

Son yıllarda nanopartiküllerin hedeflendirilme çalışmaları başlatılmıştır. Monoklonal antikorla kaplı polialkilsiyanoakrilat nanopartikülleri in vitro koşullarda hedef tümör hücrelerine etkili olabilmiş fakat in vivo koşullarda intravenöz verilen bu immunonanopartiküllerin karaciğerde biriktikleri ve tümör hücreleri tarafından tutulmadıkları saptanmıştır. Bu durumun antikorun serum proteinleri ile yer değiştirmesinden kaynaklandığı tahmin edilmiştir. Oysa antikoru nanopartikül kovalent bağlamanın bu yer değiştirmeyi önleyebileceği bunun için nanopartikül yapısına stabilizör olarak ilave edilen dekstrandan yararlanılabileceği bildirilmiştir.

Nanopartiküller sitostatikler dışında, artrit, antiparaziter, antienflamatuar etkili ilaçların, pilokarpin ve insulinin taşıyıcısı [15], aşı ve enzimlerin yardımcısı olarak da araştırılmış ayrıca tıpta tanı amacıyla kullanılmıştır.

Antijen taşıyan nanopartiküllerin immunolojide yardımcı etkilerinin ümit verici olduğu bildirilmiştir [16]. İnfluenza virüs antijeni taşıyan nanopartiküllerin etkili bir aşı oluşturduğu, antikor cevabın uzun süre devam ettiği saptanmıştır. Ayrıca insan immunoglobulin G ve tetanoz toksoidi taşıyan nanopartiküllerin antikor oluşumunu uzun süre devam ettirdiği ileri sürülmüştür [8].

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

NANOPARTİKÜLLERİN VÜCUTTA DAĞILIMI VE ELİMİNASYONU

İntravenöz verilen nanopartiküllerin sırası ile karaciğer, dalak ve kemik iliği gibi retikuloendotelyel hücrelerce zengin organlarda toplandığı çeşitli araştırmacılar tarafından saptanmış, böbrek ve barsaklarda radyoaktif nanopartiküllerin yoğun bulunması başlıca idrar ve feçesle atıldıklarını kanıtlamıştır[14].

Nanopartiküller en fazla karaciğerin Kupffer hücrelerinde birikir [17]. İntravenöz verilen polibutilsiyanoakrilat nanopartikülleri en fazla karaciğer, dalak ve kemik iliğinde toplanmış oysa deri altına ve adale içine verildiklerinde en fazla barsak duvarında biriktikleri, karaciğerde bulunmadıkları saptanmıştır. Diğer taraftan 99mTc ile işaretlenmiş polilaktik asit nanopartikülleri sıçanlara intravenöz verildiğinde radyoaktivitenin sırasıyla karaciğer, böbrek ve kemik iliğinde olduğu gösterilmiştir.

İşaretlenmiş polimetilmetakrilat nanopartikülleri ile yapılan bir çalışmada, sıçanlara intravenöz verildikten 30 dakika sonra radyoaktivitenin büyük oranda akciğerde bulunduğu karaciğerde çok az olduğu, fakat 7 gün sonra karaciğerdeki birikme artarken akciğerde azaldığı gösterilmiştir. Oysa aynı nanopartiküller intramüsküler verildiklerinde dağılmadıkları ve enjeksiyon bölgesinde 70 gün sonra radyoaktivite gösterdikleri saptanmıştır [18].

NANOPARTİKÜLLERİN TOKSİK ETKİSİ

Polialkilsiyanoakrilatların alkil zincir uzunluklarına göre parçalanma hızları değişmektedir. Örneğin, kısa alkil zincirli metil türevleri

butil zincirine göre çok daha çabuk parçalanmaktadır. Metilsiyanoakrilatın doku nekroz etkisi formaldehit gibi parçalanma ürünlerinin çok çabuk oluşmasına bağlanmıştır. Butil esteri daha yavaş parçalandığı için in vivo daha iyi tolere edilebilmiştir. Fakat bazı araştırmacılar etil, propil ve butil esterleri arasında çok az fark bulmuştur. Polialkilsiyanoakrilat nanopartikülleri %1 gibi yüksek konsantrasyonlarda hücre çeperi tahribatı gösterebilir. Bu tahribat nanopartikülün hücre içine fagositozla alınmasından sonra sitoplazmada parçalanma ürünlerinin oluşmasına bağlıdır. Bu teori izobutilsiyano-akrilat nanopartiküllerinin daha az toksik olmasını açıklayabilir, çünkü polibutilsiyanoakrilat metil türevine göre daha yavaş parçalanır [19].

Diğer taraftan polibutilsiyanoakrilat nanopartiküllerinin inflamasyona neden olduğu, bunun doku toksisitesi gösteren formaldehitten kaynaklandığı ileri sürülmüştür [20]. Oysa bir başka grup araştırmacı polimetil ve polibutilsiyanoakrilatların ve parçalanma ürünlerinin histotoksik ve mutajenik etki göstermediğini bildirmiştir.

İntramüsküler verilen polimetilmetakrilat nanopartikülleri enjeksiyon bölgesinde çok uzun zaman kalmalarına karşın histolojik değişim ve toksik reaksiyon göstermemiştir.

Jelatin nanopartikülleri ile yapılan çalışmada koaservasyon yönteminde formaldehit kullanılması ve bu formaldehitin ortamdan tam olarak uzaklaştırılamaması durumunda dokuda toksik etki görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Oppenheim, R.C.: Int. J. Pharm., 8: 217 (1981).
2. Al Khouri, Fallouh, N., Roblot-Treupel, L., Fessi, H., Ph Devissageut, J., Puisieux, F.: Int. J. Pharm., 28 :125 (1986).
3. Couvreur, P., Kante, B., Roland, M., Guiot, P., Bauduin, P.,Speiser, P.: J. Pharm. Pharmacol., 31:331 (1979).
4. Kreuter, J.: Pharm. Acta Helv., 53: 33 (1978).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

5. Speiser, P.: Acta Pharm. Suecica (Suppl.), 13:35 (1976).
6. Marty, J.J., Oppenheim, R.C., Speiser, P.: Pharm. Acta Helv.,53:17 (1978).
7. Krause, H. J., Schwarz, A., Rohdewald, P.: Drug Dev.Int.Pharm., 12:527 (1986).
8. Birrenbach, G., Speiser, P.P.: J. Pharm. Sci., 65:1763 (1976).
9. Krause, H. J., Schwarz, A., Rohdewald, P.: Int.J. Pharm., 27:145 (1985).
10. Couvreur, P., Kante, B., Lenaerts, V., Scailteur, V., Roland, M., Speiser, P.: J. Pharm. Sci., 69:199 (1980).
11. Illum, L., Khan, M. A., Mak, E., Davis, SS.: Int. J. Pharm., 30:17 (1986).
12. Couvreur, P., Kante, B., Roland, M.,Speiser, P.: J. Pharm.Sci., 68: 1521 (1979).
13. Kreuter, J., Hartmann, H.R.: Oncology, 40:363 (1983).
14. Grislain, L., Couvreur, P., Lenaerts, V., Roland, M., Deprez-Decampeneere, D., Speiser, P.: Int. J. Pharm., 15:335 (1983).
15. Couvreur, P., Lenaerts, V., Kante, B., Roland, M., Speiser, P.: Acta Pharm. Technol., 26, 220 (1980).
16. Kreuter, J. Speiser, P.P.: J. Pharm. Sci., 65:1624 (1976).
17. Lenaerts, V., Nagelkerke, J.F., Van Berkel, T. J.C., Couvreur, P., Grislain, L., Roland, M., Speiser, P.: J. Pharm. Sci., 73:980 (1984).
18. Kreuter, J., Tauber, U., Illi, V.: J. Pharm. Sci., 68:1443 (1979).
19. Kante, B., Couvreur, P., Dubois-Krack, G., De Meester, C.,Guiot, P., Roland, M., Mercier, M., Speiser, P.: J.Pharm. Sci.,71:786 (1982).
20. Ratcliffe, J.H., Hunneyball, M., Smith, A., Wilson, C.G., Davis., S.S.: J. Pharm. Pharmacol., 36:431 (1984).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

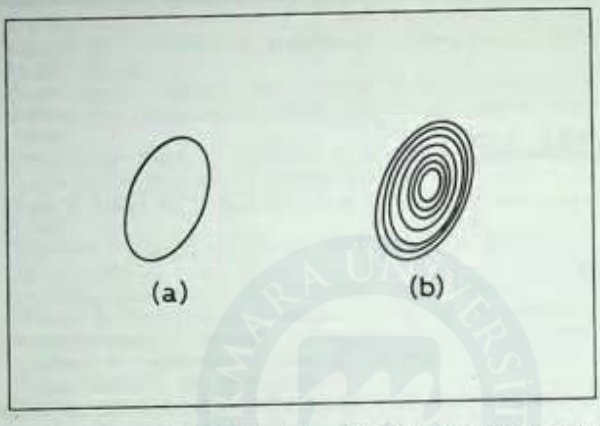
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

LİPOZOMLAR

Ayla Gürsoy

İlaç taşıyıcı sistemlerden biri olan lipozomlar, tek veya iç içe birçok tabakadan oluşmuş aralarında sulu faz içeren yaklaşık 0.02-3.5 µm çapında küresel vezikûllerdir (Şekil 11.1). Hücre membranına model oluşturmak üzere ilk defa 1964'de Bangham ve arkadaşları tarafından hazırlanmışlardır [1]. İlaç taşıyıcı olarak kullanılabileceklerinin anlaşılması ile başlayan çalışmalar yoğun olarak sürdürülmektedir. İlaç taşıyıcı sistemlerin özelliklerini gösteren lipozomlar toksik ve immunojenik değildir, ilacı kontrollu serbestleştirebilir ve biyolojik olarak yıkılır. İlacın büyük bir bölümü lipozomlar aracılığı ile hasta dokuya iletilebildiği için serbest ilaca göre çok daha düşük dozlar tedavi için yeterli olabilir. Suda veya yağda çözünen ilaçları taşıyabilirler. Bir diğer özellikleri hedef bölgeye gönderilebilmeleridir. Bu amaçla yapılan çalışmalar kısmen başarılı sonuçlar vermiştir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 11.1. Tek Tabakalı (a) ve Çok Tabakalı (b) Lipozomların Şematik Görünümü.

LİPOZOMLARIN YAPISI VE HAZIRLANMASI

Lipozomların Yapısı

Lipozomlar iki bölümden oluşur: Biyolojik membran benzeri lipit tabaka veya tabakalar ile sulu faz [2-4].

Sulu faz, tek bir tabakadan oluşan lipozomlarda iç bölümdür, iç içe dairesel birçok tabakadan oluşanlarda tabakalar arasında da devam eder.

Lipit tabakanın başlıca yapı taşı fosfolipitlerdir. Fosfatidiletanolamin dışında bütün fosfolipitler tek başlarına veya birkaçı birarada lipit tabakayı oluşturabilir. En çok kullanılan doğal ve sentetik fosfolipitler; yumurta veya soya fosfatidilkolin, dimiristoilfosfatidilkolin, dipalmitoilfosfotidilkolin, distearilfosfatidilkolin, fosfatidilserin, fosfati-

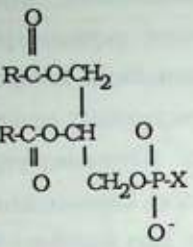
dilinositol, sfingomiyelin, dilauril fosfatidiletanolamindir. Lipozomların özelliklerinde istenilen yönde bazı değişiklikler yapmak için fosfolipitlere çeşitli maddeler ilave edilir. Örneğin, sterollerin katılması ile lipozomların küçük molekülü maddelere karşı geçirgenliği azalır. Steroller arasında en yaygın kullanılan kolesteroldür. Doymamış yağ asitlerinin bozulmasını önlemek için E vitamini katılır. Lipozomların eksi veya artı yüklü veya yüksüz olabilmesi yapılarına bazı maddeler ilavesi ile sağlanabilir. Stearilamin ile artı, disetil fosfat, fosfatidik asit ve fosfatidilserin ile eksi yüklü, yalnızca fosfolipit ve kolesterolle yüksüz lipozomlar hazırlanır. Lipozomların hedef bölgeye gönderilmesini sağlamak için, yapılarına immunglobülinler, stearilamin, setil fosfat veya glikolipitler katılır.

Lipozomları oluşturan fosfolipitler amfoter özelliktedir, molekül hidrofil bir baş bölümü ile hidrofob bir hidrokarbon zincirinden oluşur (Şekil 11.2). Sınıflandırılmaları (fosfatidilkolin) baş gruplarına göre yapılır, hidrokarbon zincirinin uzunluk ve doymamışlık derecesi bu sınıflamada dikkate alınmaz. Biyolojik kaynaklı fosfolipitlerin alkil zincirleri oldukça uzundur ve genellikle doymamış yağ asitleri içerir. Fosfolipitlerin içerdiği başlıca doymuş yağ asitleri; laurik, miristik, palmitik, stearik ve araşidik asitler ve doymamış yağ asitleri de, oleik, linoleik ve linolenik asitlerdir.

Lipozomların yapısal özellikleri elektron mikroskop, nükleer manyetik rezonans, floresans, lazer, raman ve infrared spektroskopi, diferansiyel taramalı kalorimetre gibi yöntemlerle incelenebilir.

Lipozomlar faz değiştirme özelliği gösterir, jel (katı) veya sıvı kristal (sıvı) faz halinde bulunur [3,5,6]. Faz değiştirme özelliği hazırlanmalarında, kullanılmalarında ve stabilitelerinde önemli rol oynar. Lipozomların faz değiştirme özelliğini fosfolipit yapısı, yapıya ilave edilen maddeler ve sıcaklık belirler.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



X: – OH Fosfatidik asit

X: $-OCH_2CH_2N-(CH_3)_3$ Fosfatidilkolin

X: $-OCH_2CH_2NH_2$ Fosfatidiletanolamin

X: $-OCH_2CHNH$ Fosfatidilserin
$\quad\quad\quad

edilen maddeler örneğin kolesterol faz değişim sıcaklığını etkiler. Lipozomlar faz değiştirme sıcaklıklarının civarında içlerinde tutulmuş maddeleri serbestleştirmeye başlar. Dipalmitoilfosfatidilkolin lipozomları ile yapılan bir çalışmada 41.5 °C'nin üstünde lipozomların yüzey alanlarının % 24 arttığı ve küçük lipozomların bir fazdan diğer faza geçişinin büyük lipozomlara göre daha çabuk olduğu saptanmıştır.

Lipozomların Sınıflandırılması

Lipozomlar büyüklüklerine, tabaka sayılarına ve elde ediliş yöntemlerine göre dört sınıfta toplanır [2-4,7,8]

- Çok tabakalı lipozomlar: İç içe dairesel tabakalar ve aralarında sulu fazdan oluşurlar, çapları 400-3500 nm dir.
- Tek tabakalı büyük lipozomlar: İçinde sulu faz olan tek bir tabakadan oluşmuş büyük lipozomlardır, çapları 200-1000 nm dir.
- Küçük tek tabakalı lipozomlar: İçinde sulu faz olan dairesel tek bir lipit tabakadan oluşmuşlardır, çapları 20-50 nm dir.
- Ters faz buharlaştırma yöntemi ile hazırlanan lipozomlar: Tek tabakadan oluşmuş büyük lipozomlara benzerler, hazırlanma teknikleri farklıdır, çapları 200-1000 nm'dir.

Lipozomların Hazırlanması

Lipozomların hangi amaçla kullanılacağını öncelikle saptayıp tipinin, hazırlanma yönteminin ve maddelerin bu amaca uygun seçilmesi gerekir.

Maddelerin saf olmasına özen gösterilmelidir. Aksi halde lipozomun özelliklerinde değişmeler olur. Örneğin, fosfatidilkolinin lizofosfatidilkolin içermesi lipozomun geçirgenliğini ve faz değiştirme sıcaklığını

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

etkiler. Dolayısı ile bütün maddelerin lipozom hazırlanmadan önce, analitik yöntemlerle saflıkları kontrol edilmelidir [3-6].

Çok Tabakalı Lipozomlar

Bu tip lipozomların hazırlanma yöntemi ilk defa Bangham ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [1]. İnce bir lipit film tabakanın hidratasyonu prensibine dayanır. Lipitler kloroformda çözülür sonra kloroform tamamen uçurulur. Oluşan ince lipit tabaka sulu faz içinde homojen olarak dağıtılınca lipit sulu faz içinde şişer ve iç içe dairesel tabakalar oluşturur, tabakalar arasında sulu faz vardır. Lipit tabakanın sulu faz içindeki dağılımının iyi olması için, kullanılan fosfolipitlerin faz değiştirme sıcaklıklarının üstünde çalışmak gerekir. Genellikle hidratasyonun tam olması için lipozom dispersiyonu bir gece buz dolabında (4°C) bekletilir.

Küçük Tek Tabakalı Lipozomlar

İçinde sulu faz olan dairesel tek bir lipit tabakadan oluşmuşlardır. Genellikle çok tabakalı lipozomların sonikasyonu ile hazırlanırlar. Sonikasyon faz değiştirme sıcaklığının üstündeki bir sıcaklıkta yapılmalıdır, aksi halde lipozomun yapısında değişmeler olur. Sonikasyon, çubuk veya banyo tipi sonikatörlerle yapılır. Çubuk tipi sonikatörle daha kısa sürede sonuç alınmasına karşın çubuğun ucundan kopan titanyum parçacıklarının lipozoma karışması dolayısıyla sakıncalıdır. Bu parçacıkların santrifüj ve ultrafiltrasyon gibi yöntemlerle uzaklaştırılmaları gerekir.

Küçük tek tabakalı lipozomların hazırlanmasında kullanılan diğer

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

bir yöntem deterjan dializ tekniğidir. Bu teknikte ince lipit tabaka üzerine içinde sodyum kolat olan tampon çözelti ilave edilir ve iyi bir dağılım sağlanana kadar çalkalanır. Fosfolipitler sodyum kolat ile karışım misel oluşturur, sodyum kolat dializle veya jel filtrasyonla uzaklaştırılır.

Diğer bir hazırlama şekli enjeksiyon yöntemidir. Bunun için sulu faz, faz değiştirme sıcaklığının üstündeki bir sıcaklığa ısıtılır ve yavaş yavaş karıştırılırken lipitlerin etanoldeki çözeltisi hipodermik bir iğne yardımı ile enjekte edilir ve lipozomlar oluşur. Etanoldeki lipit konsantrasyonu lipozom büyüklüğünü etkiler. French basınç hücresi kullanılarak tek tabakalı küçük lipozomlar hazırlanmıştır. Bu teknikle lipitlerin sulu süspansiyonu French basınç hücresindeki delikten 20.000 psi basınçla püskürtülür, 150-300 A° boyutlarında lipozomlar oluşur [9].

Büyük Tek Tabakalı Lipozomlar

Küçük lipozomlardan daha fazla madde tutabilen bu lipozomların boyutları çeşitlidir ve çok tabakalı lipozomların boyutlarına ulaşanları vardır.

Çeşitli yöntemlerle hazırlanırlar. Eter enjeksiyon yöntemi ile oluşturulmaları için, fosfolipitlerin eterdeki çözeltisi 55-60°C deki sulu faza enjekte edilir. Organik çözelti uçurulunca lipozomlar elde edilir.

Diğer bir teknik de, fosfatidilserin gibi asidik fosfolipitlerden hazırlanmış küçük tek tabakalı lipozomlar üzerine kalsiyum ilavesi ile büyük, kıvrımlı, çok tabakalı yapılar ortaya çıkar, üzerine etilendiamintetraasetik asit (EDTA) ilavesi ile büyük tek tabakalı lipozomlar oluşur.

Ters faz buharlaştırma yöntemi ile tek tabakalı büyük lipozomlar

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

hazırlanmıştır. Fosfolipit ve uçucu organik çözücü karışımına sulu tampon ilavesinden sonra sonikasyonu takiben alçak basınçta organik çözücü uçurulur. İçinde fosfolipit çözündürülmüş organik çözücü ile sulu tamponun birlikte sonikasyonu muhtemelen su damlacıklarının fosfolipit tabaka ile çevrilmesini sağlar. Sonra organik fazın uçurulması sırasında bu damlacıklar viskoz, jel benzeri görünümde çöker. Bu teknik gelecek için en fazla ümit veren bir tekniktir.

Bu çeşitli yöntemlerden henüz hiçbiri lipozomların büyük çapta, endüstriyel üretimi için yeterli değildir.

Lipozom dispersiyonlarının steril hazırlanması için, lipozomlar 0.2 µm gözenek büyüklüğündeki membran filtrelerden geçirilir veya aseptik koşullarda hazırlanır.

LİPOZOMLARIN ÖZELLİKLERİ

Maddelerin Lipozomlar İçinde Tutulması

Maddeler lipozomlardaki sulu veya lipit fazda taşınır. Genel olarak apolar maddeler lipit tabakalarda, polar maddeler sulu fazda tutulur [4,6,8].

Suda çözünen maddeler lipozomların hazırlanması sırasında sulu faza ilave edilir. Lipofil yapıda olan suda çözünmeyen maddeler, lipidin çözündüğü organik çözücü içine katılır ve organik çözücü uçurulduğunda maddeler lipit tabakanın içinde kalır. Suda ve organik çözücülerde zor çözünen maddelerin lipozomlarda tutulmaları sınırlıdır. Örneğin merkaptopurin % 0.10-0.5 arası tutulma gösterir. Maddelerin lipozomlar tarafından tutulmasında maddenin fizikokimyasal özellikleri, madde ve fosfolipit oranı, lipozomun özellikleri ve yükü, polar maddeler için lipozomun sulu faz miktarı önemli rol oynar.

Lipozomlar içinde tutulması güç olan amfoter özellikteki maddele-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

rin ön ilaç şekli hazırlanıp lipozomlandığında, kontrollu ilaç serbestleşmesi ve uzun etki sağlanabilmiştir [10,11]. Örneğin; mitomisin-C (MMC) ve önilaç şekli noniloksikarbonil MMC lipozom şeklinde formüle edilerek sıçanlara enjekte edildiğinde önilaç MMC nin enjeksiyon bölgesinde uzun zaman kaldığı ve kontrollu ilaç serbestleşmesi gösterdiği saptanmıştır. Oysa MMC'nin preparat şekline bağlı olmaksızın enjeksiyon bölgesinden çok çabuk absorbe olduğu bildirilmiştir [11].

Lipozomlar hazırlandıktan sonra lipozomlar tarafından tutulmamış maddeler çözeltide kalır, bunları uzaklaştırmak için uygulanan başlıca yöntemler şunlardır [2,4,6,8]:

- Dializ: Kullanılacak dializ çözeltisi, lipozomların hazırlanmasında kullanılan sulu tampon çözeltidir, 4°C da çalışılır ve serbest madde kalmayana kadar dializ işlemi tekrarlanır.
- Jel filtrasyon: Çeşitli Sephadex ve Sepharose jeller kullanılır. Genellikle büyük lipozomlar boş hacimde, küçük lipozomlar ve tutulmamış serbest maddeler daha sonraki fraksiyonlarda gelir.
- Ultrasantrifüj: Çok tabakalı ve tek tabakalı büyük lipozomları tutulmamış maddelerden ayırmak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Santrifüj sonunda lipozomlar tübün dibinde toplanır, serbest madde, üstte kalan sulu bölümdedir. Lipozomları tampon çözeltide süspande ederek, serbest madde kalmayana kadar santrifüj işlemi tekrarlanır.
- Ultrafiltrasyon: Bu yöntem daha çok jel filtrasyondan sonra seyreltik halde bulunan lipozomları konsantre etmek için uygundur. Serbest maddeyi uzaklaştırmak için tek başına yeterli bir yöntem değildir. İşlem birçok defa tekrarlanmasına karşın bir miktar serbest madde lipozom dispersiyonunda kalabilir.
- İyon değiştirici reçineler: Serbest ilacı uzaklaştırmak için başarılı olmuştur [12].

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

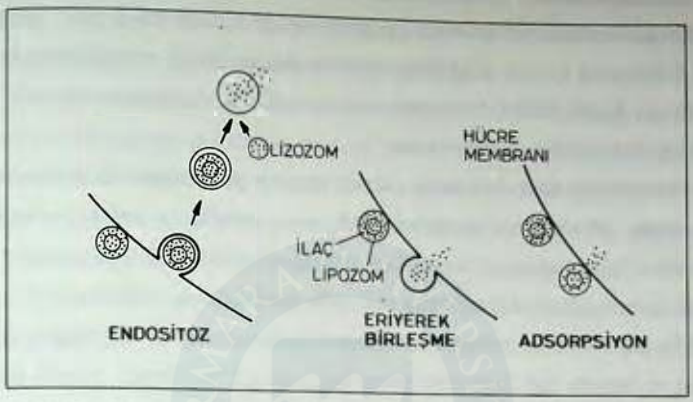
Lipozomlardaki Maddelerin Hücrelere Veriliş Mekanizmaları

Lipozomlardaki maddelerin hücrelere verilişi başlıca üç mekanizma ile olur (Şekil 11.3) [8,13].

- Endositoz
- Eriyerek birleşme
- Adsorpsiyon
- Endositoz: Tek tabakalı veya çok tabakalı bir lipozom vücuttaki fagositik hücreler tarafından hücre içine alınır ve hücre içindeki lizozom lipozomu parçalar. Böylece lipozom içindeki ilaç serbestleşir, lizozoma veya hücrenin diğer bölgelerine difüze olarak etki eder.

- Eriyerek birleşme (füzyon): Tek tabakalı lipozomlar hücre membranı ile birleşince sulu fazda çözünmüş maddeler hücre sitoplazmasına geçer ve dağılır. Lipozomun lipit tabakasında tutulmuş maddeler hücre membranına geçer, sonra endositoz ile içeri alınır. Çok tabakalı lipozomlar hücre membranı ile eriyerek birleşince, birleşen tabakanın altındaki sulu fazda bulunan maddeler hücreye geçer ve lipozomun geri kalan bölümü olduğu gibi hücre içine alınır ve orada hücre organelleri tarafından parçalanır. Böylece lipozomun içindeki madde serbest hale geçer fakat in vivo koşullarda bu mekanizmanın çok ender olduğu bildirilmiştir.
- Adsorpsiyon: Bu mekanizmada önce lipozom hücre membranına adsorbe olur ve lipozomdan difüze olan maddeler hücre membranını geçerek içeri girer, bu sırada lipozomun veya hücre membranının değişmesi söz konusu değildir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 11.3. Lipozomlardaki İlaçların Hücrelere Veriliş Mekanizmaları.

Lipozomların Vücut Sıvılarındaki Durumu ve Eliminasyonu

Lipozomların vücutta dağılımı büyüklüklerine, yüzey yüklerine, lipit yapılarına ve içlerindeki ilacın özelliklerine bağlıdır [14]. Lipozomlar in vitro koşullarda tampon çözeltiler içinde 4°C da ve azot altında uzun süre bozulmadan kalabilir fakat biyolojik sıvılar içinde in vitro ve in vivo koşullarda bu dayanıklılığı gösteremezler. Lipozomların lipit tabakasının yapısı ve plazmada bulunan lipoproteinler bu bozulmada önemli rol oynar. Plazmada bulunan lipoproteinler, lipozomun lipit tabakasındaki fosfatidilkolinle birleşerek fosfolipit yapıyı ve sonuçta lipozomun bütünlüğünü bozar. Lipozomların yapısına kolesterol ilave edilerek bu duruma engel olunabilir. Kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin fosfolipitlerle birleşmesini önler. Bu engelleme kolesterol oranına bağlıdır, kolesterol oranı arttıkça lipozomlardan maddenin

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

dışarı sızması azalır. Ayrıca,yapısına kolesterol ilave edilmiş lipozomun büyüklüğü de fosfatidilkolinin lipoproteine geçişinde rol oynar. Örneğin, % 20 kolesterol içeren küçük lipozomlar damar içine verildiklerinde fosfatidilkolin kaybı % 84 dür, oysa aynı oranlarla hazırlanmış büyük lipozomlarda bu kayıp çok daha azdır.

Lipozomlar kan ile temas edince plazma proteinlerinden bazıları ile kaplanarak yükleri ve elektroforetik hareketlilikleri değişir. Proteinle kaplanma lipozomların retiküloendotelyal sistem (RES) tarafından tanınmasını sağlar. Lipozomlar vücuda verildiğinde RES hücreleri tarafından fagositoz ile tutulur. Bu fagositozda sırasıyla, karaciğer, dalak, akciğer ve kemik iliği hücreleri doza bağlı olarak rol oynar, düşük dozlarda lipozomlar yalnızca karaciğerde toplanır ve oradan elimine olurlar. Lipozomların akciğer ve kemik iliğinde tutulmaları için yüksek dozda verilmeleri gerekir. Böbrek ve iskelet kaslarında tutulma düşük oranda ve doza bağlıdır.

Büyük lipozomlar küçük lipozomlardan daha çabuk RES hücreleri tarafından elimine edilir. Eliminasyon sırası büyük tek tabakalı, büyük çok tabakalı, küçük tek tabakalı lipozom şeklindedir.

Lipozomların vücuttan eliminasyonunda büyüklükleri yanısıra yükleri de önemli rol oynar. Negatif yüklü lipozomlar, yüksüz ve pozitif yüklü lipozomlardan daha çabuk elimine olur.

Lipozomların Vücuda Veriliş Yolları

Lipozomlar vücuda başlıca parenteral, oral ve lokal yollarla verilir [7,8,15,16]. Ayrıca, aerosol şekli üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır [17].

Parenteral yol olarak, intravenöz, intraperitonal, intramüsküler, intraserebral ve lokal enjeksiyonlar kullanılır. Bunlar içinde en yaygın

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

kullanılan intravenöz enjeksiyondur. Bu yolla verilen lipozomların dağılımı fizik özelliklerine (büyüklük, yük ve lipit yapı) ayrıca canlının cinsine, yaşına ve fizyolojik durumuna bağlıdır.

İntraperitonal enjeksiyonla verilen lipozomların peritonal boşluktan dolaşıma geçtikleri ve lenf kanalları ile dokulara dağıldıkları ve bu sırada bir bölümünün karaciğer ve dalakta tutulduğu saptanmıştır. Tümör hücreleri, metastazı genellikle lenf kanalları yolu ile yapar. Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlar lipozomlar içinde deri altı, adale içi veya periton içine verildiğinde lenf düğümlerinde birikmenin çok yüksek olduğu ve lenflerdeki tümör metastazının önlendiği bildirilmiştir.

Artritli kişilere çok tabakalı büyük lipozomlar lokal olarak enjekte edildiğinde, parçalanıp içlerindeki maddeyi serbestleştirdikleri saptanmıştır [15].

Diğer taraftan lipozomların oral yolla uygulanması kısmen başarılı sonuçlar vermiştir. Oral yolla uygulanan lipozomların yapılarına bağlı olarak absorpsiyonları değişmiş, dağılımın hangi yolla olduğu henüz tam aydınlatılmamıştır. Ancak verilen lipozom dozunun büyük bir bölümünün feçesle atıldığı saptanmıştır. Faktör VIII'in lipozomlar içinde oral olarak verilmesi sonucu ilacın kan konsantrasyonunun ve yarılanma ömrünün uzadığı bulunmuştur [18]. Ancak oral olarak verilen lipozomlardan alınan sonuçlar henüz tatmin edici değildir. Çünkü lipozomlar lipit yapılarından dolayı safra tuzlarının yüzey aktif etkisi ile kolayca parçalanır.

Lipozomların deriye uygulanması ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır ve bulgular farklıdır [16,19,20].

Triamsinolon asetonit içeren dipalmitoilfosfatidilkolin lipozomları ile tavşanlarda yapılan in vivo bir çalışmada lipozomların derinin stratum korneum tabakasını geçebildiği ve lipozomlanmış ilacın serbest

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ilaca göre epidermiste beş, dermiste üç defa daha fazla bulunduğu saptanmış, ayrıca çalışmada lipozomlanmış ilacın kana geçen miktarının serbest ilaçtan daha düşük olduğu bildirilmiştir [20]. Yapılan diğer bir çalışmada lipozomların stratum korneumdan difüze olamadıkları ve bu tabaka ile füzyon yapamadıkları bu bağlamda lipozomların deri yolu ile verilmesinin fazla yarar sağlayamayacağı ileri sürülmüştür. Ancak lipofil ilaçların lipozomlarda çözünürlüğünün fazla olması dolayısı ile sonuçta, verilen toplam ilaç miktarının serbest ilaca göre daha fazla olduğu bildirilmiştir [21].

Lipozomların Hedef Bölgelere Yönlendirilmesi

Vücuda verilen lipozomlar en fazla karaciğer ve dalakta tutulur. Bazı hastalıklarda örneğin, Leishmaniasis'de bu tutulmadan yararlanılırsa da ilacın başka dokulara etkisi söz konusu olunca lipozomların karaciğer ve dalakta tutulması değil , etki etmesi gereken bölgeye gitmesi istenir.

Lipozomlar büyüklüklerine, taşıdıkları yüke, yapılarına, ortamın pH sına ve vücuda veriliş yoluna göre farklı dağılım gösterir. Örneğin, intravenöz uygulanan negatif yüklü lipozomlar kalpte ve akciğerde daha fazla birikmektedir. İntravenöz verilen büyük lipozomlar (– 2 μm), küçüklere göre daha çok akciğerde, küçük lipozomlar ise (< 1 μm) karaciğer ve dalakta toplanmıştır. Ayrıca, lipozomun enjeksiyon yolu, dağılım ve birikimlerinde etkilidir. Örneğin, damar içine enjekte edilen lipozomlar en fazla karaciğer ve dalakta, adele içi, deri altı, periton içi enjeksiyonlardan sonra lenf modüllerinde birikir.

Lipozomların yönlendirilmesinde en başarılı sonuçlar, lipozomun dış yüzeyine hedef hücreleri seçebilen bazı maddeleri bağlayarak

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

sağlanır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, spesifik glikolipit, immunglobülin, glikoprotein, lektin, monoklonal antikor ve dinitrofenil fosfolipitlerle kaplanan lipozomların hedef bölgelere gönderilebildikleri saptanmıştır. Ayrıca, lipozomların yüzeyinin gideceği bölgedeki antijenlere karşı oluşturulmuş antikorlarla kaplanması da başarılı sonuç vermiştir [8,22-24].

Daha önce de söz edildiği gibi lipozomların yapısını oluşturan fosfolipitler sıcaklığa bağlı olarak jel veya sıvı kristal durumda bulunurlar. Sıvı kristal sıcaklıkta lipozomlardan ilaçların serbestleşmesi çok daha kolaydır. Bu özellikten yararlanılarak lipozomun gideceği hedef bölge dıştan sıvı kristal sıcaklığının biraz üstündeki bir sıcaklığa ısıtılarak ilacın büyük oranda bu bölgede serbestleşmesi sağlanabilmiştir.

Lipozomların hedef bölgede kontrollu ilaç serbestleştirmesini sağlamak için bir diğer yöntem, ortamın pH sını değiştirmektir. Bu amaçla N-palmitoil homosistein gibi pH ya duyarlı bir madde lipozomun yapısına ilave edilerek lipozomlar vücut pH sının biraz altında dayanıksız hale getirilmiş ve ilacın serbestleşmesi kolaylaştırılmıştır. Örneğin, kanserli dokunun pH sının normal dokudan düşük olmasından yararlanılarak, ilacın kanserli dokuda serbestleştirildiği bildirilmiştir.

Lipozomların Stabilitesi

Lipozomların bugüne kadar tam çözümlenmemiş sorunlarından biri hazırlanmalarından kullanılmalarına kadar geçen süredeki kimyasal ve fiziksel stabiliteleridir [4,25]. Bunda lipozomun yapısı, ilacın lipozomda tutulduğu faz, lipozomun büyüklüğü, yükü, sonikasyon koşulları ve ilacın fizikokimyasal özellikleri önemli rol oynar. Örneğin, doymamış yağ asidi içeren fosfolipitlerle hazırlanmış lipozomlarda peroksi-

dasyon olabilir. Tek tabakalı lipozomlardan ilacın dışarı sızması çok tabakalı lipozomlardan daha kolay olur. Ayrıca, çok tabakalı lipozomun lipit tabakasında tutulmuş ilacın dışarı sızması sıvı fazdaki ilaca göre daha zordur. Normal olarak yüksek molekül ağırlıklı (> 1000) maddeler lipozomlardan kolay sızamaz, oysa küçük molekül ağırlıklı maddeler özellikle biyolojik sıvılar içinde kolayca dışarı sızabilir. Sonikasyon koşullarının iyi denetlenmediği durumlarda lipozomların yığışma ve eriyerek birleşme eğilimi artar ve ilaç daha kolay dışarı sızabilir. Bu nedenlerden dolayı lipozomların stabilite sorununu çözmek için bazı önlemler alınmış ve çeşitli yöntemler uygulanmıştır. Peroksidasyonu önlemek için lipit tabakaya E vitamini ilave edilmiş, lipozomlar azot veya argon gazı altında ışıktan korunarak saklanmıştır. Hidrojenlenmiş fosfolipitlerle lipozomlar hazırlandığında stabilite açısından olumlu sonuç alınmıştır [26]. Uygulanan diğer yöntemler; lipozomların hazırlandıktan sonra liyofilizasyonu veya bir kriyoprotektan ilavesinden sonra liyofilizasyon; -30°C'de dondurarak saklamak [12,27] veya küçük moleküllü maddeleri makromoleküllere bağladıktan sonra lipozomların hazırlanmasıdır. Lipozomlara bir kriyoprotektan ilavesi ile liyofilizasyon yöntemi sonucu raf ömürlerinin uzadığı saptanmıştır. Bu amaçla gliserin, dimetilsülfoksit, polivinilprolidon, polietilenglikol 400, alanin, betain, galaktoz, glikoz, laktoz, mannitol vb. kullanılmıştır [12,28-30]. Kullanılan kriyoprotektan tipi, ilacın özellikleri, lipozomun yapısı, lipozumun dondurulma ve çözündürülme sıcaklıkları ve hızı kararlılıkta etkilidir [29]. Ayrıca, lipozomun jel veya sıvı kristal şekilde bulunmasının, tampon fazda tutulmuş ilaç için liyofilizasyon, donma ve çözünme işlemlerinin önemli olduğu , lipit tabakada tutulmuş ilaç için ise önemli olmadığı bildirilmiştir. Neden olarak, sıvı kristal fazdaki lipozomda gözeneklerin genişlemesi sonucu ilacın dışarı çıkışının kolaylaştığı oysa kriyoprotektan ilavesi ile lipozomun bütünlüğünü koruyabildiği ileri

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

sürülmüştür [12]. Lipozomların stabilite sorununu çözmek için uygulanan diğer bir yöntem, fotopolimerizasyon tekniği ile uygun fonksiyonel gruplar (diasetilen, butadien ve metakriloil lipitleri) içeren fosfolipit tabakaların polimerizasyonu sonucu polimer lipozomların hazırlanmasıdır[31]. Bu yöntemle hazırlanan bis-12-metakriloiloksi dodekanoil fosfatidilkolin lipozomları stabilite açısından olumlu sonuç vermiştir.

Lipozomların Toksik Etkisi

Lipozomların toksik etkilerini bildiren çalışmaların sayısı çok sınırlıdır. Birçok sentetik polimer ile karşılaştırılınca doğal vücut maddelerinden oluşan lipozomların çok daha uygun ilaç taşıyıcısı oldukları düşünülebilir. Damar içine enjekte edilen lipozomların toksik etkisi uygulanan doz şemasına, fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlıdır. Farelerde tek doz enjeksiyon için LD 50'nin 5g/kg olduğu bildirilmiştir [32]. Klinik çalışmalarda ilaç yüklü lipozomlar insanlara tekrarlanan dozlarda verilmiş ve hiçbir yan etki görülmemiştir. Boş lipozomların toksik etkisinin olmadığı İtalya'da piyasaya çıkarılan (Liposom Forte®, Fidia) beyin fosfolipitleri ile hazırlanan parentaral preparat ile gösterilmiştir. Bu lipozomlar nörofarmakolojik etkili fosfatidilserin içerir [24].

LİPOZOMLARIN TEDAVİYE YÖNELİK KULLANIM ALANLARI

Lipozomlar tıpta ilaç taşıyıcı olarak çeşitli alanlarda kullanılmış [8] ve in vitro çalışmalar başarılı sonuçlar verince in vivo hayvan deneylerine geçilmiştir. Lipozomların ilaç taşıyıcı olarak insanlarda uygulanışı sınırlıdır.

Tıpta başlıca kullanım alanları, kanser kemoterapisinde, hormon

taşıyıcı olarak, enzim eksikliği tedavisinde, şelat yapıcı maddelerin taşınmasında, paraziter hastalıkların tedavisinde, ayrıca genetik maddelerin ve virüslerin taşınmasında ve bazı hastalıkların tanımı içindir.

Kanser Kemoterapisinde Lipozomlar

Lipozomlar içinde verilen ilaçlar arasında kanser kemoterapisinde uygulananlar önemli bir yer tutar [4,12,33-35].

Kanser ilaçlarının lipozomlar içinde uygulanmalarının başlıca nedenleri şunlardır:

- Lipozomlanmış ilaç serbest ilaçtan daha düşük dozda etkili olur.
- Bu sınıf ilaçlar serbest halde kullanıldıklarında normal dokular için toksiktir ve kemik iliği tahribatı, böbrek, kalp ve diğer organlarda istenmeyen etkiler, barsak florasının bozulması vb. gibi zararlı yan etkiler gösterirler. Buna karşın lipozom taşıyıcılarda hem ilaçlar lipozomlar içinde verildiğinden hem de doz çok düşük olduğu için bu etkiler büyük çapta azalmakta veya ortadan kalkmaktadır.
- Lipozomlanmış ilaç kanserli hücrelerde daha fazla tutulur çünkü kanserli hücrelerin fagositoz özelliği vardır.
- Lipozomlanmış ilacın eliminasyon hızı serbest ilaçtan daha yavaş, yarılanma ömrü daha uzundur. Bu özellik lipozomlanmış kemoterapötiklerin eliminasyonunun yavaşlamasını ve yarılanma ömürlerinin uzamasını sağlar.
- Etki etmesi istenilen bölgeye yeterli dozda gönderilebilirler.
- Lipozomlar vücut tarafından parçalanabilen zararsız yapılardır.

Üzerinde en fazla çalışılan kanser ilaçları; aktinomisin, metotreksat, sitozin arabinosit (Ara-C), bleomisin, vinblastin, daunomisin ve doksorubisindir.

Lipozomlar içinde aktinomisin-D, ara-C, daunomisin ve vinblas-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

tinle yapılan çalışmalarda ilaçların yarılanma ömürlerinin uzadığı ve farmakokinetiklerinin değiştiği gözlenmiştir. Örneğin, serbest daunomisinin yarılanma ömrü 5 dakikadan kısa olmasına karşın, lipozomlanmış daunomisinin yarılanma ömrü 150 dakikadan daha uzun bulunmuştur [36].

Aktinomisin-D'ye karşı direnç kazanmış tümör hücreleri ile yapılan çalışmada, 3H-aktinomisin-D'nin lipozomlar içinde verilmesi ile dirençli hücrelere geçiş serbest ilaçtan beş altı kez daha fazla olmuştur. Çünkü, bu hücreler serbest ilacın membrandan geçişine direnç gösterir, buna karşın lipozomlar hücre membranı ile birleştiği için ilaç hücrelerin içine girebilmektedir [37].

Kanser tedavisinde kullanılan ve amfoter özellik gösteren mitomisin-C (MMC)nin lipozomlar içinde tutulma oranı düşük olmasına karşın önilaç şekli noniloksikarbonil- MMC lipofil özellik gösterdiği için lipozomlar içinde tutulma oranı yüksek olmuş ve sıçanlarda yapılan denemede bu lipozomların enjekte edildikleri bölgede serbest ilaca göre daha uzun süre kalabildikleri ve uzun etki gösterdikleri saptanmıştır [11].

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, kardiyolipinle hazırlanmış lipozomlar içindeki doksorubisinin dağılım ve metabolizmasının değiştiği saptanmıştır. Lipozomlanmış doksorubisin, kalp dokusunda serbest ilaca göre çok daha az bulunmuştur. Ayrıca, doksorubisinin en önemli sakıncası olan kardiyotoksisitesi, lipozomlanmış ilaçla önlenebilmiştir [35,38]. Bu bulguyu onaylayan bir başka çalışmada, doksorubisinin negatif yüklü lipozomlar içinde kardiyotoksik ve nefrotoksik etki göstermediği bildirilmiştir [33].

Sitostatik ilaçların toksik etkisi göz önüne alınırsa bu konu ile ilgili çalışmalar son derece önemlidir ve lipozomlarla ilgili en yoğun çalışmalar bu ilaçlarla yapılmaktadır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Hormon Taşıyan Lipozomlar

İnsülin gibi bazı hormonlar oral yolla verildiğinde mide-barsak kanalı enzimleri tarafından parçalanır. İnsülinin lipozomlar içinde oral yolla verilmesi ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına karşın henüz başarılı sonuç alınamamıştır.

Diyabet oluşturulmuş sıçanlara oral yolla lipozomlanmış insülin verildiğinde kan glikoz düzeyinin düştüğü saptanmıştır. İnsülinin hipoglisemik etkisinin lipozom yapısına bağlı olduğu özellikle katı yağ asidi içeren fosfolipitlerle hazırlanmış lipozomların pankreatik enzimlere karşı daha dayanıklı olduğu ve lipozomların bozulmadan kan dolaşımına geçebildiği bildirilmiştir [39,40].

Romatoit artritli altı kişide kortizol lipozomları denenmiş ve serbest kortizolün 20-25 mg normal dozuna karşılık 2 mg lipozomlanmış kortizolle aynı etki oluşturulmuştur [15].

Tiroitleri çıkarılmış hayvanlara triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) lipozomlar içinde verildiğinde serbest T3 ve T4'e göre serum yarılanma ömürlerinin uzadığı, serbest ilacın günde iki veya üç kez verilmesine karşılık lipozomlanmış T3 ün beş günde bir, T4 ün ise haftada bir kez verilmesinin yeterli olduğu saptanmıştır [41].

Enzim Eksikliği Tedavisinde Lipozomlar

Serbest enzimi intravenöz vermenin sakıncası, bu yabancı proteine karşı vücudun antikor yapması ve tekrarlanan enjeksiyonların duyarlılık reaksiyonuna neden olmasıdır. Oysa lipozomlar içinde verilen enzimler her türlü in vivo immunolojik reaksiyondan korunmuştur. Ancak bir başka sorun, enjeksiyondan sonra lipozomların karaciğer ve dalakta fazlaca tutulmaları sonucu etki etmeleri istenen bölgeye ulaşan miktarlarının azalmasıdır. Lipozomları yönlendirme çalışmaları ile bu soruna

çözümler araştırılmaktadır.

In vitro kültür ve in vivo hayvan deneyleri yanısıra enzim içeren lipozomlar herediter enzim eksikliği olan insanlarda da denenmiştir. Terminal tip II glikojen depolama hastalığı (lizozomal α-glukosidaz eksikliği) olan sekiz aylık bir kız çocuğu, glukamilaz içeren lipozomlarla tedavi edildiğinde karaciğer glikojeninin azaldığı fakat kas ve kalp dokusu glikojeninin azalmadığı saptanmıştır. Kalp kasında depolanan madde kalp yetmezliği yaptığı için hasta ölmüştür [42].

Gaucher hastalığı olan bir kadının glukoserebrosit-glukosidaz içeren lipozomlarla tedavisi olumlu sonuç vermiştir. Hastanın lipozomlarındaki glukoserebrosit -glukosidaz eksikliği bu enzimi içeren lipozomların onüç ay süresince dört defa intravenöz verilmesi sonucu karaciğer küçülmüş ve karın ağrılarında azalma olmuştur [43].

Lipozomları hedef bölgelere yollayan çalışmaların gelişmesine bağlı olarak, enzim içeren lipozom uygulamasının başarılı olacağı ümit edilmektedir.

Şelat Yapıcı Maddelerin Lipozomlarla Verilmesi

Çeşitli toksik metallerin vücuttan poliaminopolikarboksilik asitler özellikle EDTA ve dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA) ile uzaklaştırılması oldukça çok kullanılan bir yöntemdir. Bu maddelerin hücre membranından geçme zorluğu lipozomlar içinde verilmeleri ile çözümlenmiştir.

Hemokromatoz ve hemosideroz olan kişilerde, vücuttaki fazla demiri uzaklaştırmak için desferrioksamin kullanılır. Farelere demir yüklemesi yapıldıktan sonra demir bağlayıcı desferrioksamin içeren lipozomlar verildiğinde demir atılımının serbest desferrioksamine oranla daha fazla olduğu saptanmıştır [44,45].

Bu tip tedavi ağır metal zehirlenmeleri dışında başka amaçlarla da kullanılır. Radyonüklitlerle tedavi sırasında vücutta biriken radyonüklidi uzaklaştırmak için lipozomlardan yararlanılmıştır.

Paraziter Hastalıkların Tedavisinde Lipozomlar

RES hastalıkları arasında, lipozomlarla en başarılı tedavi paraziter hastalıklarda sağlanmıştır.

Leishmania donovanni paraziti ile enfekte edilen farelerin sodyum antimon glukonat veya antimon potasyum tartarat içeren lipozomlarla tedavisi serbest ilaca göre çok daha etkili bulunmuştur. Çünkü bu parazitin en fazla yerleştiği bölge, karaciğer ve dalağın retikülendotelyal sistemidir, lipozomlar bu bölgede daha fazla tutulduğu için başarılı sonuç alınabilmiştir [46].

Lipozomların malarya, tripanosomiasis, brusellosis vb. gibi hastalıklarda kullanılması ile ilgili araştırmalar sürdürülmektedir.

Lipozomların Diğer Uygulanma Alanları

Aşı için kullanılan viral veya bakteriyel antijenlerin, örneğin sarılık, rubella, kolera ve influenza virüsleri lipozomlar içinde verildiğinde, mevcut aşı ile oluşan yan etkinin azaldığı ve bağışıklık süresinin uzadığı saptanmıştır [8].

Lipozomların aşılarda immünolojik yardımcı olarak kullanılışı koruyucu hekimlikte ümit verici bir gelişmedir. Halen aşılarda kullanılan yardımcılar toksik, yetersiz ve kısa etkilidir. Lipozomların, insan hastalıkları ile ilgili çeşitli bakteri ve viral antijenlere karşı çok iyi humoral ve selüler bağışıklık sağlayan immünolojik yardımcı oldukları değişik laboratuvarlarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca li-

pozomlar diğer yardımcıların gösterdiği yan etkileri göstermez. Her ne kadar lipozomların bu antikor etkiyi nasıl sağladıkları tam aydınlatılmamışsa da, makrofajlarla ilgili olduğu tahmin edilmektedir.

Lipozomların bir diğer kullanılış yolu, radyoaktif elementleri taşıyarak hastalık tanımında yardımcı olmalarıdır. Özellikle, iyotlanmış veya bromlanmış fosfolipitlerden hazırlanmış radyoopak lipozomların, karaciğer ve dalağın bilgisayar tomografisinde kontrast arttırıcı olarak kullanılmasının tanımı kolaylaştırdığı bildirilmiştir.

Lipozomların oküler uygulanışı ile ilgili çalışmalar oküler sistemler bölümünde anlatılmıştır.

Lipozomlardan ileriye dönük en önemli beklenti, RNA ve DNA' nın hücre içine verilmesini sağlamaları ile genetik mühendisliğinde atılacak adımdır.

KAYNAKLAR

1. Bangham, A.D.,Standish, M.M.,Watkins, J.C.: J.Mol. Biol., 13: 238 (1965).
2. Pulsieux, F., Luong, T.T., Moufli, A.: Pharm.Acta.Helv., 52: 305 (1977).
3. Szoka, F., Papahadjopoulos, D.: in "Liposomes: From Physical Structure toTherapeutic Applications", C.G. Knight,ed., Elsevier/ North-Holland Biomedical Press. Amsterdam, 51 (1981).
4. Crommelin, D.J.A., Storm, G.: in "Controlled Drug Delivery", B.W.Müller, Ed., wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart 80 (1987).
5. Alkan, H.: FABAD Farm. Bilim. Der., 8: 181 (1983).
6. Fendler, J.H., Romero, A.: Life Sci., 20: 1109 (1977).
7. Gürsoy, A.: FABAD Farm. Bilim. Der., 8 : 228 (1983).
8. Gregoriadis, G. , " Liposome Technology:Targeted Drug Delivery and Biological Intraction", Vol:3, CRC Press, Inc., (1984).
9. Barenholz, Y., Amselem, S., Lichtenberg, D.: Febs Lett.,99: 210 (1979).
10. Rubas,W.,Supersaxo,A.,Weder,H.G., Hartmann, H. R., Hengartner, H., Schott, H., Schwendener, R.: Int. J. Cancer, 37: 149 (1986).
11. Sasaki,H., Kakutani,T., Hashıda,M., Sezaki,H.: J. Pharm.Pharmacol., 37: 461 (1985).
12. Van Bommel, E.M.G., Crommelin, D.J.A.: Int. J. Pharm., 22: 299 (1984).
13. Juliano R.L.: Trends in Pharmacol. Sci., 2: 39 (1981).
14. Gregoriadis, G.: Pharm. Int., 4: 33 (1983).
15. De Silva, M., Page,T.D.P.,Hajleman, B.L.,Wraight,P.: Lancet,1:1320 (1979).

16. Ertel, K.D., Cartensen, J.T.: Int.J. Pharm., 34: 179 (1986).
17. Juliano, R.L., Stamp, D., Mc Cullough, N.: Ann. N.Y. Acad. Sci., 308:411 (1978).
18. Heniker, H.C., Muller,A.D., Hermans, W., Zwall, R.F.: Lancet,I:70 (1980).
19. Ganesan, M.G., Winer, N.D., Flynn, G.L., Ho, N.F.H.: Int.J.Pharm., 20: 139 (1984).
20. Mezei, M., Gulasekharam, V.: J. Pharm. Pharmacol., 34: 473 (1982).
21. Ho, N.F.H., Ganesan, M.G., Weiner, N.D., Flynn, G.L.: J.Cont.Release, 2: 61 (1985).
22. Gregoriadis, G.: Nature 265: 407 (1977).
23. Toonen,P.A.H.M.,Crommelin,D.J.A.:Pharm.Weekbl.Sci.Ed., 5: 269 (1983).
24. Crommelin, D.J.A., Storm, G.: Int. Pharm. J., 1: 179 (1987).
25. De Silva, J.B., Notari, R.E.: J.Pharm. Sci., 71:1394 (1982).
26. Nuhn, P., Schenk, P., Richter, H., Arndt, D., Jandrig, J., Winsel, K.: Pharmazie, 40: 705 (1985).
27. Gordon , E.R., Mayer, P.R., Kildsig, D.O.: Drug.Dev.Ind.Pharm., 8(4) 465 (1982).
28. Gürsoy, A.,Akbuğa, J.: J. Cont. Release (basıkıda).
29. Higgins, J., Hodges, N.A., Olliff, C.J., Phillips, A.J.: J.Pharm.Pharmacol. 38: 259 (1985).
30. Crommelin, D.J.A.,Van Bommel, E.M.G.: Pharm. Res., 4: 159 (1984).
31. Mehta, R., Hsu, M.J., Juliano, R.L., Krause, H.J., Regen, S.L.: J.Pharm. Sci., 75: 579 (1986).
32. Rustum,Y.M., Dave,C., Mayhew,E., Papahadjopoulos,D.: Cancer Res., 39 : 1390 (1979).
33. Storm, G.: Liposomes as Delivery System For Doxorubicin in"Cancer Chemotherapy", Drukwerkverzorging Optimax, Wijk bij Duurstede (1987).
34. Ter-Minassian-Saraga, L., Albrecht, G.: Int. J. Pharm., 24:149 (1985).
35. Rahman, A., Fumagalli, A., Barbieri, B., Schein, P.S., Casazza, A. M.: Cancer Chemother. Pharmacol.,16: 22 (1986).
36. Juliano, R.L., Stamp, D.: Biochem. Pharmacol., 27: 21 (1978).
37. Poste, G., Papahadjopoulos, D.: Nature 261: 699 (1976).
38. Rahman,A., Ganjei,A., Neefe,J.R.: Cancer Chemother.Pharmacol., 16: 28 (1986).
39. Dapergolas, G., Gregoriadis, G.: Lancet, 16: 824 (1976).
40. Patel, H. M., Ryman, B. E.: Febs Lett., 62: 60 (1976).
41. Fountain, M.W., Wyckoff, J.T., Ganjam, V.K., Schultz, R.D.: Curr.Therap. Res., 29: 897 (1981).
42. Tyrrell, D.A., Ryman, B. E., Keeton, B.R., Dubowitz, V.: Brit. Med. J., 2: 88 (1976).
43. Belchetz, P. E., Braidman,I. P.,Crawley, J.C.W., Gregoriadis, G.: Lancet, 2: 116 (1977).
44. Young, S.P., Baker, E., Huehns, E.R.: Brit.J.Haematol., 41: 357 (1979).
45. Lau, E.H., Cerny, E.A., Rahman, Y.E.: Brit J. Haematol., 47: 505 (1981).
46. New, R.R.C., Chance, M.L.,Thomas,S.C.,Peter,W.: Nature 272: 55(1978).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İMPLANTLAR

Erhan Pişkin

TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

İlaçların etkin olarak kullanımında en iyi uygulama şekli, şüphesiz kandaki ilaç konsantrasyonunun istenilen terapötik düzeyde, sabit tutulmasıdır. Günümüzdeki en yaygın uygulama şekillerinin başında gelen ilaçların ağızdan alınması durumunda, önceki bölümlerde de söz edildiği gibi, bu optimal uygulamaya ulaşmak son derece zordur. Ağızdan alınma ile ilaç tedavisinde, ilaç alındıktan sonra, genellikle, kandaki konsantrasyon hızla artmakta, hatta toksik düzeylere kadar çıkabilmektedir. Kandaki ilaç konsantrasyonu belli bir değere ulaştıktan sonra, kullanım ve vücuttan uzaklaştırılma hızlarına bağlı olarak, genellikle hızla, etkin olmayan değerlere düşmektedir.

Kalp ritminin düzenlenmesinde kullanılan prokainamid örneğinde olduğu gibi bazı ilaçların biyolojik yarı ömrü çok kısadır veya karaciğerde "ilk geçiş" mekanizmasına göre hızla elimine edilirler.

Tromboembolik hastalıklarda ve antikoagülasyon gerektiren birçok uygulamada yer alan heparin ve diabetiklerde kandaki glikoz

düzeyinin kontrolunda kullanılan insülin gibi ilaçlar ise, ağızdan alınmada mide-barsak sisteminde hızla etkinliklerini kaybeder.

Ağızdan alınma şeklinde tedavide uygun olmayan bu tür ilaçların kullanılmasında uygulanabilecek alternatif yaklaşımlar arasında intravasküler enjeksiyon ve infüzyon yer alır. Enjeksiyonla ilaç doğrudan kana verilir. Ancak, kalp ritmini baskılayıcı lidokain ve diabetikler için insülin gibi ilaçlar kandan hızla uzaklaştırıldıklarından, ilacın kandaki konsantrasyonunu istenilen düzeyde tutabilmek için sık aralıklarla tekrarlanan enjeksiyon gerekir. Bu da hem enfeksiyon olasılığını arttırır, hem de hasta yönünden uygunsuzdur. İnfüzyonda, ilaç hasta kanına sürekli verilir. Kandaki ilaç konsantrasyonunun, kontrol edilebilen belirli bir düzeyde, sabit tutulmasına olanak veren bu yaklaşım da, genellikle hastahanede yatarak tedavi gerektirdiğinden uygun değildir.

İmplant ilaç dağıtım sistemleri, esas olarak yukarıda belirtilen türden ilaçların etkin ve kontrol edilebilir şekilde kullanımına olanak veren ilaç dağıtım sistemlerinin çoğunu içerir. İmplant ilaç dağıtım sistemleri başlıca şu iki gruba ayırarak incelenebilir:

- Polimer Taşıyıcılı İmplantlar
- Pompalı İmplantlar

Polimer taşıyıcılı implantlarda ilaç polimer yapılarda çözünmüş veya dağıtılmış veya polimer membranla çevrili depolar içine yerleştirilmiştir. Bu kitapta ayrıntılı olarak incelenen bu tür sistemler, kolloidal şekillerde (mikroküre, mikrokapsül veya nanokapsül), kapiler borucuk, düz membran veya çok değişik geometrilerde hazırlanmakta ve vücudun çeşitli bölgelerine yerleştirilerek (implante edilerek), hedeflenmiş veya yerel tedaviye de olanak verecek şekilde kullanılmaktadır. Örneğin, tercihan vücutta parçalanabilen polimer matrikslerden

hazırlanan mikroküre ve mikrokapsüller şeklindeki implantlar intravasküler, intraperitonal, intramüsküler, subkutan, vb., gibi yollarla vücudun çeşitli bölgelerine yerleştirilerek lokalize edilmiş kontrollu ilaç dağıtım sistemleri olarak uygulanmaktadır. Yine çeşitli geometrik şekillerdeki polimer implant ilaç dağıtım sistemleri, burun boşluğu (nazal), ağız boşluğu (bukal), deri üstü (transdermal) veya deri altı (subkutan), uterus, vajina, rektum, vb. gibi amaca göre vücudun istenilen bölgesine yerleştirilerek kullanılmaktadır. Bu değişik uygulamaların bir çoğu bu kitabın çeşitli bölümlerinde ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu bölümün "uygulamalar" alt başlığında ise seçilen örnekler kısaca tartışılmıştır.

Polimer implant ilaç dağıtım sistemlerinin pompalı sistemlere göre en önemli üstünlükleri, bu sistemlerin çok değişik özelliklerdeki polimerlerden, çok çeşitli geometrik şekillerde, bağıl olarak ucuz ve yüksek kapasitelerde, istenilen serbestleşme kinetiğinde çalışacak biçimde hazırlanabilmeleridir. Ayrıca, polimer implantların bazı türlerinde, birim hacime çok daha fazla ilaç yüklenebilmektedir. Bu sistemler hareketli parçalar içermez.

Polimer sistemler vücutta parçalanabilen veya parçalanmayan polimerlerden hazırlanabilir. Parçalanmayan polimerlerden hazırlanan sistemlerde, ilaç dağıtımı tamamlandıktan sonra , implantın genellikle cerrahi operasyonla çıkarılması gerekir. Bu hem enfeksiyon riski hem de hasta yönünden uygunsuzdur. Biyolojik sistemde parçalanabilen polimerlerin kullanıldığı sistemlerin en önemli sakıncaları ise serbestleşme mekanizmasının karmaşık olması ve parçalanma ürünlerinin yaratabileceği toksisitedir. Bunun yanısıra her iki tür matrikste de biyolojik sistemle uyuşabilirliğin yeterli olmamasından kaynaklananan, aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanan sorunların ortaya çıkabilmesidir. Bunun yanısıra polimer implant dağıtım sistemlerinde, implanttan serbestleşen ilacın kana ulaşana kadar çeşitli hız sınırlayıcı basamaklardan

geçmesi nedeniyle doz ayarı istenilen şekilde yapılamaz ve implant bir-kere yerleştirilince çoğu uygulamada durdurulup, kolaylıkla tekrar işler duruma geçirilemez.

Pompalı implantlar vücudun istenilen bölgesine, esas olarak deri altına yerleştirilerek kullanılan bir depo, kan dolaşımına ilacı veren basit bir kanül ve pompayı çalıştıran güç sisteminden oluşur. Bu yaklaşımın en önemli özelliği, kana ilaç infüzyonunun sabit ve istenilen hızda, taşınır sistemlerle, başka bir ifade ile hastanede yatarak tedaviye gerek olmadan yapılabilmesidir.

İmplant pompaların vücut dışından kullanılan infüzyon sistemlerine göre en önemli üstünlükleri, taşınabilir olmaları ve yerel uygulamaya olanak vermeleri, dolayısıyla sistemik enfeksiyon riskinin düşük olmasıdır. Bu sistemler farmakolojik yönden bakılınca ideal bir kontrollu serbestleştirme yaklaşımıdır. Vücudun istenilen bölgesine yerleştirilip, oradaki kan dolaşımı ile istenilen ortama hedefleme ve dolayısıyla etkin yerel tedavi sağlanabilir. Aynı anda birden fazla ilacın aynı hızla dağıtımı yapılabilir. Polimer sistemlerde ortaya çıkan ilaç-polimer uyuşması burada söz konusu değildir. İmplant yerinden çıkarılmadan tekrar yükleme yapılabilir.

Bu sistemlerin de şüphesiz önemli sakıncaları ve sınırlamaları vardır. Pompalı implantlar genellikle deri altına yerleştirilir. Bir kere implante edildikten sonra tamiri ve parçalarının değiştirilmesi zordur. Sistem karmaşık ve pahalıdır. Hareketli olmalarından ve hacimlerinden de kaynaklanan biyolojik sistemle uyumsuzluk sorunları vardır. İnsülin gibi çok az örnekte de olsa ilaç-pompa uyuşmama sorunu ortaya çıkabilir. Pompanın sterilizasyonu zordur ve tekrar doldurulması doktor kontrolunda yapılmalıdır.

İMPLANTLARIN VÜCUTLA ETKİLEŞMESİ

Polimerik olsun pompalı olsun tüm implantlar vücuda yerleştirildiği zaman yerleştirildikleri bölgede doku veya kan ile temas eder. İmplantların biyolojik sistemle etkileşmesi biyolojik uygunluk kavramı içerisinde incelenebilir.

Biyolojik uygunluk bir materyalin canlı sistemle etkileştiğinde fonksiyonunu koruyabilme kabiliyetini gösteren bir özelliktir. Kontrollu serbestleştirmede kullanılacak implantların kullanıldıkları sürece kendilerinden beklenen görevleri yerine getirmeleri, başka bir ifadeyle yüksek biyolojik uygunluğa sahip olmaları istenir. Biyolojik uygunluğu vücudu şu iki bölüme ayırarak incelemek yerinde olur:

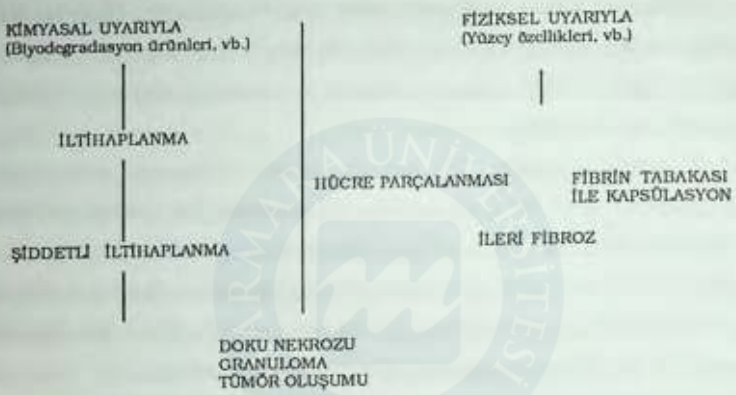
- Ekstravasküler Sistem (Doku Cevabı)
- İntravasküler Sistem (Kanla Uyuşabilirlik)

Doku Cevabı

Vücuda ekstravasküler olarak yabancı bir madde implante edilince, "yara iyileştirme" mekanizması uyarılır, başka bir ifadeyle inflamator sistem harekete geçer. İnflamator sistem son derece karmaşık , birbirine bağlı seri halde birçok mekanizmayı içerir [1]. Şekil 12.1'de vücudun doku cevabı şematize edilerek gösterilmiştir.

İmplant yerleştirildikten hemen sonra implant yüzeyine yapışan protein ve hücreler ilk yerel inflamator cevabın ortaya çıkmasına yol açar. Uyarılan hücrelerden salınan aracı moleküller ve hücre - hücre iletişimleriyle, hemodinamik değişir, implantın yerleştirildiği bölgede kan damarların geçirgenliği artar, proteince zengin inflamator sıvısı

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 12.1. Doku Cevabı.

ve lökosit, makrofaj, vb. gibi savunma sisteminin hücresel elemanları kapiler damar duvarlarından geçerek implant çevresinde toplanır. İmplant küçükse hücreler tarafından fagosite edilip parçalanmaya çalışılır. Fagosite edilemeyen implantların çevresi hücrelerle çevrilir. Hücrelerden bırakılan aktivatörler (interlükin1 gibi) fibroblastların proliferasyonuna ve tropokolojen üretimine yol açar. Bunun sonucu oluşan kollajen fiberler implantı kapsülleyerek çevre ile ilişkisini keserler. Aşırı derecede oluşan bu fibrosis, granuloma, doku nekrozu ve ileri durumlarda tümör oluşumuna neden olabilir. Hafif ve orta şiddette inflamasyon dinamik ve tersinirdir. Vücudun savunma sisteminin yabancı maddeyi uzaklaştırmasıyla iyileşme sağlanabilir.

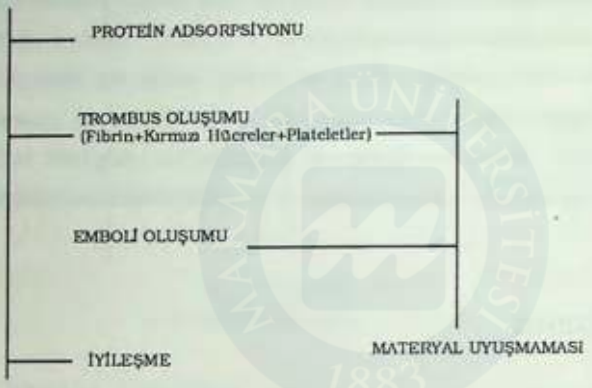
İmplant, sentezi, fabrikasyonu veya sterilizasyonu sırasında yapısına kimyasal maddeler karışabilir. Bu maddeler kullanım sırasında

dokuya doğru difüze olarak inflamasyona neden olabilir. İnflamator cevap, benzer şekilde, implantın parçalanması sırasında ortaya çıkan parçalanma ürünlerinin etkisiyle de başlayabilir.

İmplantın yapısındaki yabancı maddeler ve parçalanma ürünleri akut ve kronik sistemik toksisiteye, ender de olsa alerjik reaksiyonlara, karsinojenik, teratojenik veya mutajenik cevaplara neden olabilir. İmplantlara gösterilen cevabın şiddeti ve süresi, başka bir ifadeyle implantların biyolojik uygunluğu; implantın boyutlarına ve geometrik şekline; kimyasal, fiziksel ve mekanik özelliklerine; implant edildiği bölgeye; implantın vücutta kalış süresine ve vücudun reaksiyon kapasitesine bağlıdır.

Kanla Uyuşabilirlik

Kontrollu serbestleştiren sistemlerin kan dolaşımına doğrudan enjekte edilerek hedeflenmiş tedavide kullanılan şekillerinde taşıyıcı matrikslerin kanla uyuşabilirliklerinin iyi olması gerekir. Kanın yabancı bir maddeye cevabı doku cevabından çok farklıdır [2]. Kan yabancı yüzeyle temas edince, Şekil 12.2'de şematik olarak gösterildiği gibi, önce albumin, fibrinojen, vb. gibi kan proteinleri yüzeyde adsorbe olur. Yüzeye daha sonra gelen trombositler yüzeye yapışır, yayılır ve çeşitli etken maddeler salarak fibrinojenin fibrin haline geçip "trombus" adı verilen katı bir kütlenin oluşumuna yol açar. Bu seri haldeki karmaşık mekanizmalar sonucu eritrosit ve/veya lökositleri de içerebilen bu katı kütle yüzeyden koparak, emboli oluşturabilir. Çok şiddetli olmayan bu oluşumlar tersinirdir. Kandaki fromolitik maddeler yardımıyla trombusun çözülmesi ve iyileşme oluşabilir.



Şekil 12.2. Kan-Biyomateryal Etkileşimi.

İMPLANT UYGULAMALARINA ÖRNEKLER

Polimerik Cihazlar

Doğum Kontrol Cihazları

Ağızdan alınan doğum kontrol steroidlerinin kullanımı ilk kez 1950'lerde Pincus tarafından ileriye sürülmüş ve ilk ticari ürün Searle firması tarafından piyasaya sunulmuştur. Bu uygulama şekli günümüzde de yaygın olarak kullanılanlan korunma şeklidir. Ağızdan alınma şekline alternatif olarak, daha seyrek aralıklarla kullanıma olanak verecek yeni yaklaşımlardan ilkinde progesteron hormonları küçük pelletler halinde

subkutan olarak implante edilmiş ve böylece ilaçların daha uzun süre kullanımı sağlanmıştır [3].

Sonraki yıllarda çeşitli araştırmacılar,özellikle silikon matriksler kullanarak, çeşitli steroidlerin kontrollu serbestleştirilmesi için uygun yaklaşımlar aramıştır [4-9]. Çeşitli steroidlerin, genellikle silikon implantlardan kontrollu serbestleştirilmesinin gerçekleştirilmeye çalışıldığı bu yaklaşımlarda iki önemli sorun üzerinde durulmuştur. Bunlardan birincisi kullanılması gereken steroid dozunun kadından kadına çok değişmesi, ikincisi ise kullanıldıktan sonra implantın cerrahi operasyonla uzaklaştırılması gereğidir. Bu zorluklarına karşın, levonorgestrel serbestleştiren, subdermal olarak kullanılan silikon membranlı bir kontrollu serbestleştirme sistemi Norplant® ticari adıyla çeşitli ülkelerde satışa sunulmuştur [10].

Sonraki yıllarda, kullanım sonrası cerrahi operasyon gereğini ortadan kaldırmak üzere biyolojik sistemde parçalanabilen polimer matriksslerin kullanılması öngörülmüştür. Bu yaklaşıma tipik bir örnek, laktik-glikolik asit kopolimerlerinin kullanıldığı, serbestleştirme hızının ilaç difüzyonu ve polimer matriksin parçalanmasıyla gerçekleştiği matriks tipi sistemdir [11]. İlaç yüklemesinin düşük olması ve serbestleştirme hızının zamanla azalması bu ve benzeri matriks sistemlerin sakıncaları olarak değerlendirilmiştir. Yine biyolojik sistemde parçalanabilen polimerlerin kullanıldığı, membran tipi cihazlarla bu sakıncaların ortadan kaldırılmasına çalışılmıştır. Polikaprolakton ve glutamik asit kopolimerlerinin kullanıldığı sistemler bu tür yaklaşıma örneklerdir [12,13].

Noretindron'un kontrollu serbestleştirilmesinde kullanılan mikrokapsül implantlar da bu grupta değerlendirilebilecek örnekler arasındadır [14]. Poli-DL-laktik asit'ten çözücü buharlaştırma tekniği ile hazırlanan bu mikrokapsüllerden ilaç serbestleştirmesinin kapsül bo-

yutları ve polimer molekül ağırlığı değiştirilerek kontrol edilebileceği ve in vivo olarak 1-6 aylık sürelerde sabit serbestleştirme hızlarına ulaşıldığı rapor edilmiştir.

Ümit veren yeni yaklaşımlardan biri de "zincire takılı" sistemlerine bir örnek olan poliglutamik asit türevlerinin taşıyıcı matriks olarak kullanıldığı yaklaşımdır [15]. Burada, steroidler polimer ana zincirine kovalent bağlarla bağlanmış olup, bu bağların biyolojik çevrede kopmasıyla serbestleştirme gerçekleşmektedir.

Steroidlerin kontrollu serbestleşmesinde kullanılan polimer taşıyıcılı implantlara ilginç örnekler arasında, daha çok erkeklerde hormon eksikliğinin giderilmesi amacıyla kulalanılabilecek, antiandrojenik steroidlerin silikon kapsüllerden serbestleştiği sistemler de sayılabilir [16,17].

Hormon serbestleştiren sistemlere, ticari boyutlara ulaşmış başka bir örnek büyük baş hayvanlarda estrusun senkronize edilmesinde kullanılan implantlardır. Searle firması tarafından norgestomet serbestleştirmesi için geliştirilen, Ceva firması tarafından Syncro-Mate-B® adıyla piyasaya sunulan bir örnekte ilaç poli(HEMA) matriks içinde dağıtılmıştır. Bu matriks sistem, hayvanın kulağına yerleştirilmekte ve yaklaşık 9 gün, 0.2 mg/gün hızla ilaç serbestleşmesi gerçekleşmektedir [18].

Doğum kontrolunda kullanılan steroidlerin serbestleştirilmesi için geliştirilen sistemler arasında, intrauterin ve intravajinal cihazlar önemli bir yer tutmaktadır. Steroidler ve diğer ilaçların kontrollu serbestleştirilmesi için kullanılan sistemler kitabın ilgili bölümlerinde ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Burada ilginç bir örnek olan Alza firması tarafından geliştirilen Progetasert® kısaca, tekrar anılabilir [18]. Bu yaklaşımda progesteron silikon yağda dağıtılmış ve sıvı faz serbestleştirme hızını kontrol eden, etilen/vinil asetat kopolimerinden

hazırlanmış bir depoya yerleştirilmiştir. Bu sistemle, 450 gün gibi uzun sürelerde oldukça sabit serbestleştirme hızıyla uygulama yapıldığı rapor edilmektedir.

Kanser Kemoterapisi

Kontrollu serbestleştirme sistemlerinin kanser kemoterapisinde kullanılmasının başlıca iki önemli nedeni vardır. Birincisi kullanılan ilaçların şiddetli yan etkileri olması, dolayısıyla bunun azaltılabilmesidir. İkincisi ise yerel tedaviye olanak verecek şekilde kullanılarak biyoyararlılığının arttırılmasıdır. Bu amaçla, mikroküre, iğne veya düğme, vb. gibi çeşitli şekillerde polimer-antikanser ilaç bileşimleri hazırlanmıştır [19-23]. Bu bileşimler başta aşırı soğutulmuş ortamda radyasyon tekniği olmak üzere, çeşitli yöntemlerle üretilmiştir. Bu örneklerde vücutta parçalanmayan türden polimer matriksler metakrilatlar, vb. gibi hidrofob vinil monomerleri ve polietilenglikol, vb. gibi hidrofil polimerlerden oluşturulmuştur. Polimer taşıyıcıların hazırlanmasında, ayrıca protein, polipeptit ve polilaktik asit ve kopolimerleri, vb. gibi, vücutta parçalanabilen yapılar da kullanılmıştır. Mitomisin-C, fluorosil ve adriamisin gibi ilaçların serbestleştirilmesi amacıyla geliştirilen bu sistemler, vücut dışına yakın sırt, göğüs, vb. tümörlerine olduğu kadar, sindirim sistemi, pankreas ve karaciğer ile ilgili kanserli vakalarda çok sayıda hastaya başarıyla uygulanmıştır.

Etinilöstradiol salan silikon membranlı sistemler yine çeşitli hormonları içeren poliakrilat ve polilaktik asit bazlı taşıyıcılar prostat kanserlerinin tedavisinde klinik olarak uygulanmıştır.

Oküler Sistemler

Göze yerleştirilen implant ilaç dağıtım sistemleri bu kitabın başka bir bölümünde ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Burada, bu uygulamaların en önemlilerinden biri olan, 1970'li yılların ortalarında Alza tarafından piyasaya arz edilen Ocusert® sistemi örnek olarak ele alınmıştır [24]. Ocusert®, lens görünümünde, tipik bir membran ilaç dağıtım sistemidir. Glokom tedavisinde pilokarpin serbestleştirmek üzere geliştirilmiştir. Pilokarpin aljinik asit içinde dağıtılmış ve üç tabakadan oluşan bir depo içine konmuştur. Serbestleştirme hızını kontrol eden membran etilen-vinil asetat kopolimeridir. Sistem 1 hafta süreyle kullanılmakta olup 20 veya 40 mg/saat hızla ilaç serbestleştiren tipleri mevcuttur.

Transdermal Sistemler

Deri üzerine yerleştirilerek kullanılan transdermal serbestleştirme sistemleri bu kitapta ayrı bir bölümde sunulmuş, burada bir örnekle yetinilmiştir. Transdermal sistemlere tipik bir örnek bir membran ilaç dağıtım sistemi olan Alza/Ciba-Geigy tarafından üretilen Transderm-Nitro®'dur [25]. Kalp hastalıklarında nitrogliserin serbestleştirmek üzere yaygın olarak kullanılan bu başarılı ticari örnekte ilaç silikon yağ içinde dağıtılmış ve deriyle temas eden yüzeyi gözenekli membranla kaplanmış bir depoya yerleştirilmiştir. Sistemin etkin yüzey alanı 10 cm^2 ve ilaç yüklemesi 5 veya 10 mg/cihaz olup, 24 saatte bu miktarı serbestleştirecek şekilde tasarlanmıştır.

Dişçilikle İlgili Uygulamalar

Florür'ün dişte çürümeleri azalttığı artık yaygın olarak bilinmektedir. Özellikle, florür miktarı düşük olan içme suyu kullanıldığı durumda, florürün uygun bir yöntemle ağız boşluğuna verilmesi gerekmektedir. Günümüzde, diş macunları ve ağız çalkalayıcılarında yaygın olarak kullanılmasına karşın, florür eksikliği bu yolla tam olarak karşılanamamaktadır.

Ağız boşluğunda florür konsantrasyonunu yüksek ve sabit tutmak amacıyla çeşitli ilaç dağıtım sistemleri önerilmiştir. Bu sistemlere tipik bir örnek akrilik polimerlerden oluşan hız kontrol eden membranın yer aldığı sistemdir [26]. Bu sistemde geçirgen depo duvarı HEMA-MMA kopolimerinden oluşmuştur. HEMA/MMA oranı arttırıldıkça serbestleştirme hızının arttığı rapor edilmiştir. HEMA/MMA oranı 30/70 olan membranların yer aldığı, 200-485 mg sodyum florür içeren bu cihazlardan, 0.002-1 mg/gün sabit serbestleştirme hızıyla, 30-180 gün serbestleştirme gerçekleştiği gösterilmiştir.

Peridontal hastalıklarda, yerel tedavi sağlamak üzere antibiyotik serbestleştiren kontrollu serbestleştirme sistemleri de dişçilik uygulamalarına başka bir örnektir. Tetrasiklin serbestleştirmesi için geliştirilen böyle bir sistemde 0.25 mm çaplı, 300 mg ilaç içeren selüloz asetat kapiler borucuklar kullanılmaktadır [27]. İlaç yüklü kapilerlerin doğrudan hastalıklı bölgeye yerleştirildiği bu sistemle, sistemik dozun binde biri kullanılarak aynı etkinin sağlandığı rapor edilmiştir.

Antibakteriyal Kataterler ve Plastik Kaplamalar

Hastanelerde enfeksiyonun kontrolu için, bakteriyostatik plastik

kaplamaların kullanımı kontrollu serbestleştirmenin ilk uygulamalarındandır. 1968-1970'lerde yapılan ilk uygulamalarda hekzaklorofen içeren kaplamalar, daha sonra birçok bakteriyostatik madde ile birlikte kullanılmıştır.

Benzer yaklaşımlar sonraki yıllarda kataterlerin kaplanmasında uygulanmıştır. Üriner kataterlerin sürekli kullanımında, hastaların hemen hemen %50'sinin enfekte olduğu gözlenmektedir. Bazı araştırmacılar antibiyotik serbestleştiren kataterlerle bu sorunun çözülebileceğini öngörmüşlerdir. Antibiyotik içeren poli(HEMA) tabakasıyla kaplanmış kataterlerin kullanıldığı durumlarda enfeksiyon olasılığının önemli oranda düşürüldüğü rapor edilmiştir [28].

Antibiyotik Yüklü Kemik Çimentosu

Yapay eklem, kemik, vb. gibi sert doku protezleri vücuda implante edilince ameliyat bölgesinde genellikle belli şiddette enfeksiyon ortaya çıkmaktadır. Bunun önüne geçmek üzere bu elemanların bağlanmasında kullanılan çimentolara antibiyotiklerin eklenmesi ve buradan ilacın kontrollu serbestleştirmesi öngörülmüştür. İmplant kontrollu serbestleştirme sistemlerine tipik bir örnek olan böyle bir yaklaşımda, akrilik çimentoya %1-5 oranında gentamisin yüklenmiştir. Böyle bir uygulamada, ilacın 7-10 gün süreyle $t^{-1/2}$ kinetiğine uygun olarak serbestleştiği rapor edilmiştir [29].

İmplante Edilen Pompalar

Total olarak implante edilen pompalı ilaç infüzyon sistemlerine

örnekler, sayıları az olmakla birlikte günümüzde ticari boyutlarda üretilmekte ve klinik olarak uygulanmaktadır. Pompalı sistemlerin hemen hemen hepsi, doku reaksiyonunu minimuma indirmek üzere titanyumdan yapılmış bir gövde içermektedir. İlacın kan dolaşımına infüzyonu ise, genellikle bir silikon boru ile sağlanmaktadır. İlaç deposunun implante durumda iken tekrar tekrar doldurulmasını sağlayan bölüm ise kauçuktan yapılmıştır. Bu temel benzerliğe karşın pompaların iç düzenleri, çalışma prensipleri ve güç sistemleri birbirinden oldukça farklıdır.

Peristaltik pompalı sistemlere tipik örnekler arasında Siemens AG tarafından diabetlerde insulin serbestleştirmesi için geliştirilen telemetre kontrollu programlayıcı kullanan sistem, Sandai Laboratories (ABD) ve New Mexico Üniversitesi' nin ortak ürünü yine insulin serbestleştirmesi için planlanan ve periton boşluğuna yerleştirilerek kullanılan pompa ve kanser kemoterapisinde kullanılmak üzere Medtronics firması (ABD) ve John Hopkins Üniversitesi tarafından geliştirilen daha karmaşık bir model sayılabilir [30-32].

İnfüzyon pompa sistemlerine başka bir örnek de İnfusaid® pompasıdır (İnfusaid Corp., Norwood, ABD) [33] . Bu pompa sistemi diğerlerinden oldukça farklıdır. Burada ilaç karışımını basmak için kullanılan güç, bir hücreye yerleştirilen sıvı buhar karışımı şeklindeki florokarbonun, vücut sıcaklığındaki sabit buhar basıncıdır. Bu basınç etkisiyle titan veya paslanmaz çelik körükler basturılır ve infüsat bir seri filtreden geçtikten sonra silikon kanül üzerinden kan dolaşımına verilir. Pompa yaklaşık 190 gram titanyumdan yapılmış olup bir disk görünümündedir. Diskin içi silindirik titanyum körüklerle iki hücreye bölünmüştür. Bu bölümler açılır kapanır, fakat geçirgen değildir. Dış bölüm florokarbonu, iç bölüm ilacı içerir. Prensip olarak basınçtan bağımsız, yalnızca sabit vücut sıcaklığında sabit buhar basıncıyla ilacın

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

serbestleşmesi sağlanır. Serbestleşen ilaç miktarı hücredeki ilaç konsantrasyonu değiştirilerek ayarlanır. 1969'dan bu yana 10000'in üzerinde hastaya uygulanan bu sistemin başlıca uygulamaları arasında, pıhtılaşma sorunu olan hastalarda heparin infüzyonu, baş, boyun, sinir sistemi, karaciğer, vb. gibi bir çok kanser türünde yerel kemoterapi ve kronik ağrı durumunda morfin, vb. gibi analjeziklerin verilmesi sayılabilir [34]. Diabetlerde insülin, parkinson hastalığında dopamin ve organ nakillerinde immun cevabı baskılamak için siklosporin serbest-eşmesi ile ilgili kullanımı bu sistemin ilginç fakat daha araştırma düzeyindeki uygulamaları arasında yer alır [30,33,34].

KAYNAKLAR

1. Black, J.: "Biological Performances of Materials: Fundamentals of Biocompatibility", Marcel Dekker, New York (1981).
2. Bruck, S. D.: J. Biomed. Res., 6: 173 (1972).
3. Lipschutz, A., Iglesias, R.: Nature, 190: 174(1961).
4. Dziuk, P.J., Cook, H. B.: Endcrinology, 78: 208 (1966).
5. Segal, S.J., Croxatto, H. B..: 23d Meeting of Am.Fer.Control., Washington DC, Apr. (1967).
6. Beck, L. R., Cowsar, D. R., Pope,V.Z.: Res. Fronties in Fertility Regulation, 1: 1 (1980).
7. Tatum, H.J.: Am.J.Obstet. and Gynecol., 112: 1000 (1972).
8. Croxatto, H., Diaz,S., Vera, R., Etchart, M., Atria, P.: Am. J. Obstet. and Gynecol., 105: 1135 (1969).
9. Benagiano, G., Ermini, M., Carenza, L., Rolfini, G.: Acta Endocrin., 73: 335 (1973).
10. Zatuchni, G. L., Goldsmith,A., Shelton, J.D., Sciarra, C.: Long-Acting Contraceptive Delivery Systems, Harper & Row, Philadephia (1984).
11. Wise,D.L., Gregory, J.B., Newberne, P.N., Bartholow, L.C., Stanbury, J.B.: in "Polymeric Delivery Systems", R.J.Kostelnick, ed., Gordon & Beach, New York (1978).
12. Pitt, C.G., Marks, T.A., Schindler, A.: in "Controlled Release of Bioactive Materials", R.Baker, ed., Academic Press, New York (1980).
13. Sidman, K. R., Schwope, A.D., Steber, W.D., Rudolph, S.E., Povlin, S.B.: J.Memb.Sci., 7: 277 (1980).
14. Beck, L.R., Cowsar, D.R., Lewis, D.H.: in "Biodegradables and Delivery Systems for Contraception", E.S. E.Hafez and W.A.A.van Oss, eds., MTP Press, Lancester, England (1980).

15. Petersen, R.V., Anderson, C.G., Fang, S.M., Gregonis, D.E., Kim, S.W., Feijen, J., Anderson, J.M., Mitra, S..: in "Controlled Release of Bioactive Materials", R.Baker, ed., Academic Press, New York (1980).
16. Moon, K.H., Bunge, R.G.: Investigative Urology, 6: 329 (1968).
17. Prasd, M.R.N., Singh, S.P., Rajalakshmi: Contraception, 2: 165 (1970).
18. Pharriss, B.B., Erickson, R., Bashaw,J., Hoff,S., Place,V.A.,Zaffaroni, A.: Fert.and Steril., 25: 915 (1974).
19. Kaetsu,I., Yoshida, M., Kumakura, M., Biomaterials, 1:17 (1980).
20. Yamada, A., Sakurai, Y., Nakamura, et al.: Trans.Am.Soc.Artif.Organs, 26:514 (1980).
21. Manabe,T.,Tobe,T.,Kaetsu,I.,Yoshida,M.:Clinical Surgery,37:1397 (1980).
22. Tamura,T., Goo, M., Wada,T.,et al.: Cancer & Chemotherapy,10:41 (1983).
23. Kiremitçi, M., Öncü, A., Denizli, A., Pişkin, E.: in"Progress in Artificial Organs", Y. Nose, Kjellstrand, P.Ivanovich, eds., ISAO Press, Cleveland (1986).
24. Pharris, B. B., Erickson, R., Bashaw, J., Hoff, S., Place, V.A., Zaffaroni, A.: Fert. & Steril., 25: 915 (1974).
25. Shaw, J.: Drug Dev. and Ind.Pharm., 9: 579 (1983).
26. Cowsan, D.R., Tarwater,O. R., Tanquary, A.C.,: in "Hydrogels for Medical and Related Applications", J.D.Andrade, ed., ACS Series, Washington, DC (1976).
27. Goodson, J.M.: in "Medical Applications of Controlled Release", Vol. 2, R.S.Langer, D.L.Wise, eds., CRC Press, Boca Raton, FL (1984).
28. Lazarus,S.M., LaGuerre, J.N., Kay,H., Weinberg,S., Levowitz, B.S.: J.Biomed.Mater.Res., 5: 129 (1971).
29. Welch, A.B.: J. Biomed.Mater.Res., 12: 679 (1978).
30. Blackshear, P.J., Rohde, T.D., in "Controlled Drug Delivery", S.D.Bruck, ed. , Vol.II, CRC Press, Boca Raton, Florida 111(1983).
31. Irsigler, K., Kritz, H., Hagmuller, G., Frannetzki, M., Prestele, K., Thurow, H.: Diabetes, 30: 1072 (1981).
32. Schade, D.S., Eaton, R.P., Edwards,W.S., Doberneck, R.C., Spencer,W.J., Carlson, G.A., Blair, R.E., Love, J.T., Gaona,J.I.: J.Am.Med.Assoc., 247: 1848 (1982).
33. Blackshear, P.J.: Sci.Am., 241: 66 (1979).
34. Blackshear, P.J.: in "Medhods in Enzymology", Vol.112, Academic Press, New York (1985).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MUKOZAYA YAPIŞAN SİSTEMLER

Nicholas A. Peppas

Mukozaya yapışma iki biyolojik maddenin yüzeyler arası etkileşim olayıdır [1]. Bu olay, örneğin hücrelerin eriyerek birleşmesi, trombosit kümelenmesi vb. gibi, iki biyolojik madde arasında görülebilir. Hücrelerin kültür kaplarına, trombositlerin sentetik maddelere yapışması örneklerinde olduğu gibi, biyolojik ve sentetik maddeler arasında da ortaya çıkabilir. Bir diğer yapışma şekli de sentetik ve biyolojik maddeler arası yapışmadır. Hidrojellerin yumuşak dokulara yapışması bu tür yapışmaya örnektir [2].

Mukozaya yapışan polimerler dişçilikte, ortopedide, cerrahide, göz tedavisinde ve yumuşak dokular yerine uzun yıllardır kullanılmaktadır [3-7].

Son yıllarda mukozaya yapışan polimerlerin kontrollu ilaç serbestleşme sistemlerinde kullanılması için yaygın araştırmalar yapılmaktadır [8-11]. Bu polimerler, ilaçları yanak içi, burun boşluğu, barsak, rektum ve hatta idrar torbasına yerleştirilen kontrollu serbestleşme sistemlerinde uygulanmıştır [9-13]. Bu uygulamaların birçoğundan kitabın diğer bölümlerinde söz edilmektedir.

Kontrollu ilaç serbestleştiren polimer sistemler genellikle ilaçları vücutta belli bölgelere yönlendirmek üzere tasarlanmıştır. Mukozaya yapışan kontrollu serbestleştiren sistemler bu yaklaşıma bir örnek olabilir, çünkü polimerin kimyasal grupları ile dokunun mukus tabakası arasındaki kuvvetli etkileşim sistemin bir süre doku ile temasta kalmasını sağlar. Mukusun yenilenme süresi en uzun geçiş süresini belirler.

Bu bölümde, sentetik polimerlerin, hidrokolloidler veya bunların karışımlarının biyolojik yüzeylere ve özellikle yumuşak dokuya yapışması olayının temelleri incelenmiştir.

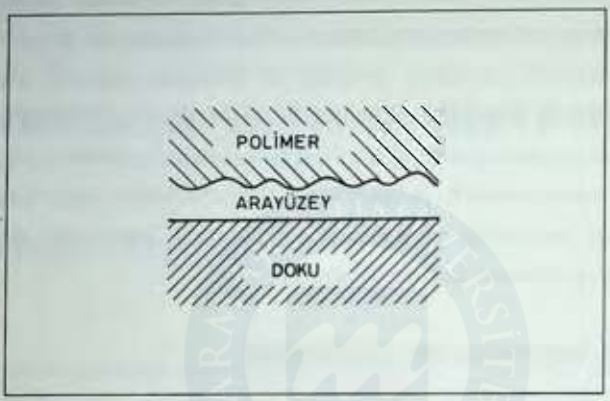
MUKOZAYA YAPIŞMA MEKANİZMASI

Yapışma Arayüzeyi

Polimerle yumuşak doku arasında yapışma bağı oluşmasında üç bölge rol oynar. Bunlar, mukozaya yapışan polimerin yüzeyi, doğal dokunun en üst tabakası ve yapışan madde ile doku arasındaki ara tabakadır (Şekil 13.1). Dokunun en üst tabakası olan epitel, benzer tipteki hücrelerin biraraya gelmesi ile oluşmuş bir tabakadır ve vücudun iç ve dış yüzeylerini kaplar. Epitel hücreleri aynı zamanda alttaki dokuda çoğalarak çeşitli bezleri oluşturur.

Mukus dış ortamla temasta olan içi boş organların yüzeyini kaplayan oldukça viskoz bir maddedir [13]. Mukus tabakasının başlıca bileşenleri glikoproteinler veya müsinler, anorganik tuzlar, proteinler, lipidler ve mukopolisakkaritlerdir. Müsinin bileşimi salgılandığı kaynağa ve patolojik koşullara göre değişir. Dokuların tümörleşmeden önce ve sonra salgıladıkları müsinler doku kimyası açısından birbirinden farklı bulunmuştur [14]. Bu husus kontrollu serbestleştirme sistemlerinin kanserli dokulara yönlendirilmesi açışından önemlidir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 13.1. Yumuşak Doku ile Temasta Olan Mukozaya Yapışan Kontrollu Serbestleştiren Bir Sistemin Şematik Görünümü.

Mekanik açıdan mukusun jel benzeri özelliklerinden glikoprotein fraksiyonu sorumludur. Mukus glikoproteinleri, bir protein çekirdeği ve buna kovalent bağlarla bağlanmış karbonhidrat yan zincirlerinden oluşur. Çene altı bezi glikoproteinleri yaklaşık olarak % 20 protein ve % 80 şeker içerirler ve ortalama molekül ağırlıkları $2x10^6$'dır. Polipeptit ana zincirinin % 25 kadarı dallanmamış olup, kalan bölüme yüksek oranda glikozit bağlıdır ve bu bölgelerin yapısı oldukça farklıdır [15].

Dallanmış oligosakkaritler peptit ana zincire başlıca serin ve treonin aminoasitlerinin oluşturduğu glikozidik bağlarla bağlanmıştır [14]. Her yan zincirde ortalama değer 8 olmak üzere 2 ile 20 arasında değişen şeker grubu vardır [16]. Her karbonhidrat zinciri, pKa'sı 2.6 olan sialik asit grubu ile veya L-fukoz grubu ile son bulur [17]. Dolayısıyla müsin molekülü 2.6'dan yüksek pH'larda daha çok anyonik polielektrolit gibi davranır. Mukus jel, birincil (disülfit bağları) veya ikincil bağlarla (elektro-

statik ve hidrofobik etkileşimler) birarada tutulur.

Mukusun glikoproteinik makromolekül yapısının basit bir görünümü Şekil 13.2'de verilmiştir [18].

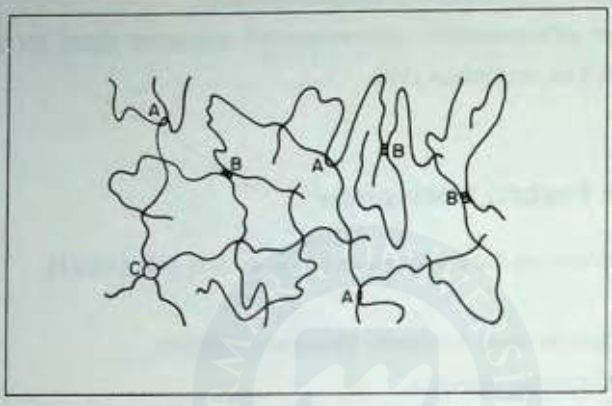
Kimyasal ve Fiziksel Etkileşimler

Polimerlerin dokulara yapışması şu üç şekilde olur [19-21]:

- Birincil iyonik veya kovalent kimyasal bağlarla
- İkincil kimyasal bağlarla
- Fiziksel veya mekanik bağlarla

Birincil kimyasal bağlar, yapışan madde fiziksel gruplarının yapışacağı yüzey ile kimyasal reaksiyonu sonucu oluşur [22]. Bu bağlar, birkaç dakikadan birkaç saate kadar değişen sürelerle yapışma istenen yumuşak doku uygulamalarında tercih edilmez.

İkincil kimyasal bağlarla mukozaya yapışmada van der Waals kuvvetleri veya hidrojen bağları, diğer yapışma şekillerinde olduğu gibi mukozaya yapışmada da önemlidir. Van der Waals kuvvetleri, sürekli dipol-uyarılmış dipol etkileşimi sonucu Debye kuvvetleri; sürekli dipol-dipol etkileşimi nedeni ile Keesom kuvvetleri ve uyarılmış dipol-uyarılmış dipol etkileşimi kaynaklı London kuvvetleri olarak sınıflandırılabilir. Hidrojen bağları oluşturan hidrofilik fonksiyonel gruplar; hidroksil grupları (-OH), karboksil grupları (-COOH), sülfat grupları ($-SO_4H$), amino grupları ($-NH_2$) ve diğerleridir [6, 23].



Şekil 13.2. Barsak Mukus Ağının Çapraz Bağ Yapısı; A: Birleşme Yerlerinde Dallanma; B: Moleküler Birleşme; C: Geçici Çapraz Bağlanma.

Fiziksel veya mekanik bağlar yapışan maddenin doku kıvrımlarına yerleşmesi ile ortaya çıkar. Bu nedenle yüzeyin kıvrımlı olması mukozaya yapışmada önemli bir faktördür [22]. Yalnızca doku kıvrımlarına yerleşebilen akıcılığı yüksek madde veya süspansiyonlar başarılı olarak kabul edilebilir. Dolayısıyla yeterli yapışma kararlılığı için mukozaya yapışan kontrollu serbestleştiren sıvı sistemlerin viskozitesi önemlidir [24].

MUKOZAYA YAPIŞMA TEORİLERİ

Polimer-polimer yapışma teorisinin ana hatları polimerlerin biyolojik yüzeylere yapışmasını açıklamak için de kullanılabilir. Bu teoriler elektronik, yüzeyde tutulma, ıslanma, difüzyon ve kopma teorileridir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Elektronik Teori

Elektronik teoriye göre mukozaya yapışan polimer ve glikoprotein ağı farklı elektronik yapıdadır ve temas ettiklerinde muhtemel bir elektron iletimi ara yüzeyde yüklü bir çifte tabakanın oluşmasına yol açar [25].

Yüzeyde Tutulma Teorisi

Yüzeyde tutulma teorisine göre mukozaya yapışan sistemler dokuya Van der Waals bağları, hidrojen bağı ve benzeri kuvvetler ile yapışırlar [26].

Islanma Teorisi

Güçlü bir yapışma bağı oluşması için ön koşul iyi bir moleküler temastır. Bu durum, mukozaya yapışan örnek madde ile mukusun dinamik etkileşiminin ve ıslanma dengesinin incelenmesini gerektirir [7, 27]. Mukozaya yapışan sıvı maddelerde aranan bazı önemli özellikler şunlardır: (1) Sıfır veya sıfıra yakın temas açısı; (2) düşük viskozite; ve (3) arada hava sıkışmasını engelleyen sıkı bir temas (Sharpe-Schonhorn kriteri).

Dupre denklemine göre mukozaya yapışan kontrollu serbestleştiren sistem ile doku arasındaki yapışmada spesifik iş W_{yd}, iki yüzey gerilimi-nin γ_y ve γ_d toplamından arayüzey geriliminin γ_{yd} çıkarılmasına eşittir.

$$W_{yd} = \gamma_y + \gamma_d - \gamma_{yd} \qquad (13.1)$$

Dolayısıyla iki yüzeyin teması ve yapışma gücü, arayüzey kuvvetlerine bağlıdır [28]. Mukozaya yapışan sıvı veya jel formülasyonların sabit fizyolojik koşullardaki (m alt indisi ile belirtilen) yapışma özelliği Denklem 13.2'de gösterilen yayılma katsayısı ($S_{y/m}$) ile belirtilebilir.

$$S_{y/m} = \gamma_{md} - \gamma_{yd} - \gamma_{ym} \qquad (13.2)$$

Fizyolojik ortamın yerine geçerek dokuya yapışması istenen maddeler için yayılma katsayısı pozitif olmalıdır. Mide dokusu ile sıvısı arasındaki yüzey gerilimi, γ_{dm}, açıklamak için hayvanlardan alınan doku kesitlerine klasik Zisman analizleri in vitro ve in situ uygulanabilir [29,30]. Mukozaya yapışan sistemlerde yüzeyler arası gerilimi (γ_{yd}) hesaplamak için aşağıdaki denklem verilmiştir [31].

$$\gamma_{yd} = \gamma_y + \gamma_d - 2\phi(\gamma_y\gamma_d)^{1/2} \qquad (13.3)$$

ϕ değişkeninin değeri kaynaklarda bulunabilir [32,33].

Bilindiği gibi yüzeyler arası gerilim γ, dispersiyon (d üst indisi) ve polar (p üst indisi) bileşenleri ile açıklanabilir [34].

$$\gamma = \gamma^d + \gamma^p \qquad (13.4)$$

Yüzeyler arası gerilimler γ_{yd}, γ_{ym} ve γ_{md} şu şekilde yazılabilir [35]:

$$\gamma_{yd} = [(\gamma_y^d)^{0.5} - (\gamma_d^d)^{0.5}]^2 + [(\gamma_y^p)^{0.5} - (\gamma_d^p)^{0.5}]^2 \qquad (13.5)$$

$$\gamma_{ym} = [(\gamma_y^d)^{0.5} - (\gamma_m^d)^{0.5}]^2 + [(\gamma_y^p)^{0.5} - (\gamma_m^p)^{0.5}]^2 \qquad (13.6)$$

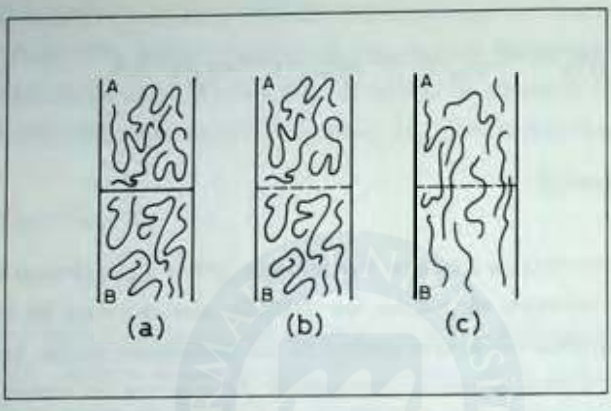
$$\gamma_{md} = [(\gamma_m^d)^{0.5}-(\gamma_d^d)^{0.5}]^2 + [(\gamma_m^p)^{0.5}-(\gamma_d^p)^{0.5}]^2 \quad (13.7)$$

Difüzyon Teorisi

Polimer ve mukus tabakası zincirlerinin birbiri içine girmesi ile derin bir zincir tabakası oluşabilir. Bu difüzyon mekanizması ilk kez iki polimerin (yapışma) veya aynı polimerin iki parçasının (kendi kendine yapışma) sıkı teması açısından tartışılmış, daha sonra bu birbiri içine girme olayına daha fazla açıklama getirilebilmiştir [36,37].

Zincirler birbiri içinde yayıldığı sırada (Şekil 13.3) polimer molekülleri ve glikoprotein ağının sarmal zincirleri yakın temasa gelir. Konsantrasyon farkına bağlı olarak, mukozaya yapışan polimer zincirlerin yayılma hızları, çapraz bağlanmış yapılardan bir makromolekülün difüzyon katsayısına ve kimyasal potansiyel farkına bağlıdır. Polimerin mukus glikoprotein ağından difüzyon katsayısı için değerler 10^{-10} ile 10^{-16} cm^2/san arasında olabilir [38-40]. Uzun polimer zincirlerin yapışma arayüzeyinden geçişleri düzenli difüzyon veya gevşek çapraz bağlı glikoprotein ağı içinden yayılması şeklinde olur [41].

Mukozaya yapışmanın gerçekleşmesi için bölgenin özellikleri yanısıra yapışacak maddenin mukus içinde iyi çözünmesi önemlidir [22]. Mukozaya yapışan sistem ile glikoproteinin çözünürlük değerleri arasındaki fark mümkün olduğu kadar sıfıra yakın olmalıdır. Bunun için, mukozaya yapışan sistemin kimyasal yapısı glikoproteinlere benzer olmalıdır.



Şekil 13.3. Polimer (A) ve Mukusun (B) Birbirlerine Yapışması Sırasında Zincirlerin Birbiri İçine Girmesi.

Kopma Teorisi

Mukozaya yapışmada kopma teorisi, birbirine yapışmış iki yüzeyi ayırma zorluğu ile yapışma bağı gücü arasında bağlantı kurar. Bu olayı açıklamak için yapılan bir çalışmada [42-44] kopma enerjisini glikoproteinlerin ve polimerin yapısal özelliklerinin bir fonksiyonu olarak ifade etmek için mekanik (çekme) bir yaklaşım ve kopma modeli kullanılmıştır. Zincir dolaşıklığının polimerin kopma özelliklerine etkisini incelemek için bu model geliştirilmiştir. Polimerin molekül ağırlığı ile kopma enerjisinin ve gücünün değişimleri arasında ilgi kuran teoriler deney sonuçları ile iyi uyum sağlamaktadır.

Mukozaya yapışma bağının kuvvetine eşit olan çekme kuvveti Denklem 13.8 ile açıklanabilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI

$$\sigma_k = (2EG_k/\pi L)^{1/2} \qquad (13.8)$$

Burada, E: Young esneklik modülü; σ_k: Çekme kopma kuvveti; G_k: Kopma enerjisi ve L: İki yüzeyin ayrılması ile oluşan kritik çatlağın uzunluğudur.

Bu yaklaşıma göre maddenin sertliği (örneğin esneklik modülü) mukozaya yapışma ölçüsü olarak kullanılabilir. Bu teoriler ile ilgili olarak daha fazla açıklama ilgili kaynaklardan bulunabilir [1,2,45].

KAYNAKLAR

1. Peppas, N. A., Buri, P. A.: J. Controlled Release, 2: 257 (1985).
2. Park, K., Cooper, S.L., Robinson, J. R.: in "Hydrogels in Medicine and Pharmacy: Properties and Applications", N. A. Peppas., ed., CRC Press, Boca Raton, 151(1987).
3. Manly, R. S., Adhesion in Biological Systems, Academic Press, New York (1970).
4. Ducheyne,P.,vad der Perre,G.,Aubert,A.E.: Biomaterials and Biomechanics, Elsevier, Amsterdam (1984).
5. Refojo, M.F.,Dohlman,C.H.,Koliopoulos,J.: Surv. Ophtalm., 15: 217 (1971).
6. Gross, L., Hoffman, R.: in "Handbook of Adhesives", I.Skeist,ed., Van Nostrand-Reinhold, New York, (1977).
7. Baier, R. E.: J. Biomech. Eng., 104: 257 (1982).
8. Banker, G. S.: in "Medical Applications of Controlled Release", R.S.Langer, D.L.Wise, eds., Vol. 2, CRC Press, Boca Raton (1984).
9. Gurny, R., Meyer, J. M., Peppas, N. A.: Biomaterials, 5: 336 (1984).
10. Ishida, M., Nambu, N., Nagai, T.: Chem. Pharm. Bull., 31:1010 (1983).
11. Banker, G. S.: in "Emploi des Polymeres dans l'Elaboration de Nouvelles Formes Medicamenteuses", P. Buri, E.Doelker,P.Pasquier,eds., Univ.of Geneva, Geneva, (1980).
12. Peppas, N. A.,Teillaud, E., Nelson, L.: in "Proc.Intern.Sym.Control.Rel. Bioact. Mater.", 11: 63 (1984).
13. Jeffer, P. K., Reid, L. M.: in "Respiratory Defense Mechanisms", J.D. Brain, D.F.Proctor, L.M.Reid,Eds., Marcel Dekker, New York, (1977).
14. Horowitz, M. I.: in "The Glycoconjugates", M.I.Horowitz,W.Pigman, Eds., Vol. I, Academic Press, New York, (1977).
15. Bloomfield, V. A.: Biopolymers, 22 : 2141 (1983).
16. Boat, T. F., Cheng, P. W.: Fed. Proc., 39: 3067 (1980).
17. Johnson, P. M., Rainsford, K. D.: Biochim. Biophys. Acta, 286: 72 (1972).
18. Peppas, N. A., Hansen, P. J., Buri, P. A.:Int. J. Pharm., 20: 107 (1984).
19. Hench, L. L.,Ethridge, E. C.: Biomaterials: An Interfacial Approach, Academic Press, New York (1982).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

20. Huntsberger, J. R.: in " Mechanism of Adhesion in Treatise on Adhesion and Adhesives",R.L.Patrick,Ed., Vol. 1, Marcel Dekker, New York, (1967).
21. Huntsberger, J. R.: J.Adhes., 13 : 3 (1981).
22. Kinloch, A. J.: J. Mater. Sci., 15 : 2141 (1980).
23. Pritchard, W. H.: Aspects Adhes., 6: 11 (1971).
24. Davis, S. S., Khanderia, M. S.:Int.J.Pharm.Tech.Prod.Manuf., 1: 11 (1980).
25. Derjaguin, B. V., Smilga, V. P.: Adhesion: Fundamentals and Practise, McLaren, London (1969).
26. Good, R. J.: J. Colloid Interface Sci., 59 : 398 (1977).
27. Frisch, E. E.: Org. Coat. Appl. Polym. Sci. Proc., 48 : 374 (1983).
28. Kammer, H. W.: Acta Polym., 34: 113 (1983).
29. Fox, W. W., Zisman, W. A.: J. Colloid. Sci., 5 : 514 (1950).
30. Sharfrin, E. G., Zisman, W. A.: J. Phys. Chem., 64 : 519 (1960).
31. Good, R. J., Girifalco, L. A.: J. Phys. Chem., 61: 904 (1957).
32. Good, R. J.: J. Colloid Interface Sci., 52: 308 (1975).
33. Wu. S.: J. Phys. Chem., 74: 632 (1970).
34. Schultz, J., Tsutsumi, K., Donnet, J. B.: J. Colloid Interface Sci., 59: 277 (1977).
35. Owens, D. K., Wendt, R. C.: J. Appl. Polym. Sci., 13: 1740 (1969).
36. Voyutskii,S.S.: Autohesion and Adhesion of High Polymers,Wiley, New York (1963).
37. Prager, S., Tirrel, M.: J. Chem. Phys., 75: 5194 (1981).
38. Reinhart, C. T., Peppas, N. A.: J . Membr. Sci., 18 : 227 (1984).
39. Peppas, N. A., Lustig, S. R., Ann. N. Y. Acad. Sci., 44: 26 (1985).
40. Gilmore,P.T.,Falabella,R.,Laurence,R. L.: Macromolecules, 13: 880 (1980).
41. Lustig,S.R., Peppas, N. A.: in "Proc.Intern.Symp.Control.Rel.Bioact. Mater., 11:104 (1984).
42. Ponchel, G., Touchard, F., Duchene,D., Peppas, N. A.: J. Controlled Release, 5 : 139 (1987).
43. Peppas, N. A., Ponchel, G., and Duchene, D.: J. Controlled Release, 5:143 (1987).
44. Ponchel, G., Touchard, F., Wouessidjewe, D., Duchene, D., Peppas, N. A.: Int. J. Pharm., 38: 65 (1987).
45. Mikos, A. G., Peppas, N. A.: S. T. P. Pharma., 2: 705 (1986).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

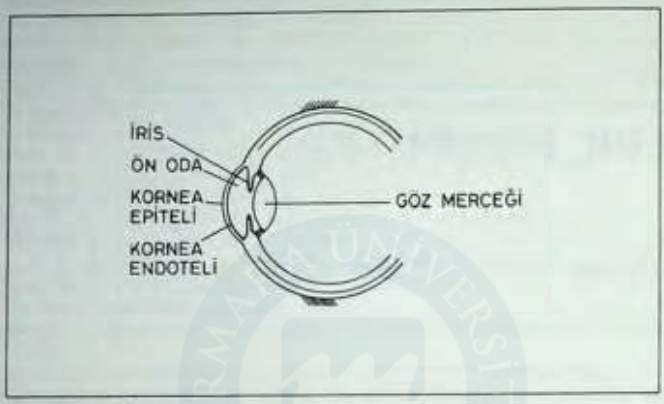
OKÜLER SİSTEMLER

Ayla Gürsoy

Göz hastalıklarının tedavisinde kullanılan çözelti, süspansiyon, emülsiyon, merhem gibi alışılagelmiş göz preparatlarından yeterli biyoyararlanım sağlanamaması bu alanda yeni arayışlara neden olmuştur. Ayrıca, bu preparatların sık uygulanma güçlüğü ve ilaçların yan etkilerinin görülmesi gibi sakıncaları da vardır. Örneğin, bazı yaşlılarda görülen ve göz içi basıncının artması olarak bilinen glokom tedavisinde pilokarpin göz damlası kullanılır. Tedavi sırasında ilacın gözbebeği daralması ve miyopluk gibi yan etkileri ortaya çıkabilir ve düzenli damlatılmadığı durumlarda göz içi basıncı kontrol altına alınamaz.

Gözde ilacın etki süresini uzatmak, sık uygulama gereksinimini azaltmak, gece tedavisini düzenli hale getirmek, ilacın yan etkilerini önlemek ve istenilen biyoyararlanımı sağlamak amacı ile yeni oküler sistemler geliştirilmiştir.

Son yıllarda, geleneksel oküler preparatlar yukarıdaki bilgiler ışığında, yeniden gözden geçirilirken, çalışmalar daha çok yeni oküler sistemler üzerinde yoğunlaşmıştır.



Şekil 14.1. Gözün Şematik Görünümü.

Oküler sistemlerden ilaç kontrollu serbestleşmekte ve etkisi uzun sûre devam edebilmektedir. Bu sistemler ile birçok soruna çözüm bulunmasına karşın yapılan çalışmalar henüz yeterli değildir.

Bu bölümde kısaca göz anatomisi, ilaç absorpsiyonu, ilaç biyoyararlanımına formülasyonun etkisi ve yeni oküler sistemler anlatılacaktır.

GÖZ ANATOMİSİ

Göz küresinin en dıştaki koruyucu bölümü sklera (göz akı) ön bölümde saydam korneaya dönüşür (Şekil 14.1). Işınlar göze kornea ve göz merceği yolu ile girer. Göz merceğinin önünde göze rengini veren, pigmentli ve opak bir yapı gösteren iris bulunur. İristeki kas lifleri ile göz bebeği daralıp genişleyebilir. Kornea ile göz merceği arasında bulunan gözün ön odasının içi, ön kamera sıvısı ile doludur. Göz kapaklarının iç bölümünü kaplayan ve göz küresinin ön bölümünü örten, ince, şeffaf

membran konjonktiva göz yaşı bezinden gelen göz yaşı ile ıslak ve temiz tutulur. Göz yaşı yaklaşık 8 µl hacminde ve pH'sı 7.2 olan bir sıvıdır ve göz yaşı kanalı aracılığı ile buruna boşalır.

OKÜLER İLAÇ ABSORBSİYONU

İlaç damla halinde göze uygulandığında göz yaşı sıvısı ile karışır ve ilk göz kırpma ile damlanın büyük bir bölümü dışarı akar. Uygulanan damla hacmi arttıkça damlanın, dolayısıyla ilacın kaybolan miktarı artar. İnsan gözü normal koşullarda 10 µl sıvı tutabilir. Genel olarak göz damlalarında kullanılan damlalık ortalama 50 ile 75 µl sıvı damlatır. Oysa gözün, göz yaşı hacminden fazla sıvıyı tutma yeteneği sınırlıdır. Böylece göz yaşındaki ilaç konsantrasyonu göze damlatılan damladaki miktarın ortalama dörtte birine hızla düşer.

Oküler ilaç absorpsiyonu başlıca korneadan pasif difüzyonla olur. İlaçlar kornea epitel hücreleri içinden difüze olurlar, sınırlı olmakla birlikte bazı maddeler epitel hücreleri arasından geçebilir. Kornea başlıca üç tabakadan oluşmuştur; dışta epitel, iç bölümde stroma ve altında endotelyum vardır. Epitel ve endotel tabakaları stromadan daha fazla lipoidal yapı gösterirler. İlaçların korneadan geçiş hızı ile yapıları, dolayısıyla fizikokimyasal özellikleri arasında ilişki vardır. Birçok ilacın kornea geçirgenlik hızı yağ/su dağılım katsayısı ile belirlenebilir. Yağ/su dağılım katsayısı yüksek olan (lipit çözünürlüğü fazla) bir ilaç için stroma, oysa yağ/su dağılım katsayısı küçük (sudaki çözünürlüğü fazla) olan bir ilaç için kornea epiteli, hız sınırlayıcı membran gibi davranır. Dolayısıyla lipofil özellik gösteren ilaçlar kornea epitelini kolaylıkla geçerler. Fakat hidrofil ilaçlara kornea epitelinin direnci fazladır. Kısmen lipofil ilaçlara kornea epiteli %50, stroma ve endotelyum %25 di-

renç gösterir.

Oküler ilaç absorpsiyonunda, kolaylaştırılmış difüzyon, aktif transport ve endositoz mekanizmalarının polipeptit, protein gibi büyük moleküllü maddeler, ayrıca lipozom, nanopartikül, virüs gibi yapılar için geçerli olduğu, küçük moleküller için geçerli olmadığı bildirilmiştir. Bu mekanizmaların geçerli olduğu maddeler için pasif difüzyon ikinci planda kalır. Dolayısıyla gözde bu mekanizmaların daha fazla incelenmesine gereksinim vardır. Çünkü bazı göz hastalıklarında peptit ve protein yapılı maddeler (interferon, plazminojen aktivatörleri, P maddesi vb. gibi) önemli etki gösterebilir. Ayrıca, oküler çözeltilerde kullanılan polimerlerin toksisitesi açısından bu mekanizmalar önemli olabilir [1].

OKÜLER İLAÇ BİYOYARARLANIMINA FORMÜLASYONUN ETKİSİ

Oküler çözeltilere ve süspansiyonlara, stabilite, sterilite ve izotoniyi sağlamak için birçok yardımcı madde ilave edilir. Bunlar başlıca, izotoni ayarlayıcı ve mikroorganizmalardan koruyucu maddeler, tamponlar ve polimerlerdir. Oküler çözeltilerin bir sakıncası göz ile temas sürelerinin kısa olması sonucu ilaç biyoyararlanımının yetersiz olmasıdır. Sıvı oküler ilaçların biyoyararlanımını arttırmak için başvurulan yollar şunlardır [2-4]:

- Bir polimer ilavesi ile çözeltinin viskozitesini ve yüzeye yayılabilirliğini arttırmak.
- Bazı maddeler aracılığı ile kornea yapısının difüzyona direncini azaltmaktır.

Bir oküler çözeltinin vizkozitesini yükseltmek ilacın korneada kalış süresini uzatır. Bu şekilde, özellikle suda çözünen ilaçların biyoyararlanımı artabilir. Çünkü, kornea ile temas süresinin uzaması ilacın,

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

hız sınırlayıcı membrandan devamlı geçişine neden olur. Oysa yağ/su dağılım katsayısı yüksek olan bir ilacın biyoyararlanımında bu yöntem ile bir artış sağlamak güçtür. Çünkü ilaç epitelde çok çabuk dağılır ve temas süresinin uzaması pek bir yarar sağlamaz. Hem su hem de yağda çözünebilen maddelerin çözeltilerinin viskozitesini arttırmak fazla başarılı olmamıştır. Çünkü bu tip ilaçlar için her iki mekanizma birden geçerlidir.

Viskozite arttırıcı polimer olarak polivinilalkol (PVA), polivinil pirolidon (PVP) ve hidroksipropilselüloz (HPC) sıklıkla kullanılır.

Kornea yapısının difüzyona direnci bazı maddeler aracılığı ile azaltılabilir. Örneğin kuaterner amonyum germisitleri aracılığı ile kornea epitel hücrelerinin membranı bozulur ve hücreler arası boşluk genişler. Bu tip maddeler içinde en fazla incelenmiş olan benzalkonyum klorürdür. Alkilbenzildimetilamonyumklorür (C8-C16 alkil zincirlerinin karışımı) yapısındaki madde kolirlerde % 0.004-0.03 konsantrasyonda kullanılan başarılı bir koruyucudur. Kuaterner amonyum bileşiklerinin ilaç geçirgenliğini arttırıcı etkisi kornea epitel hücreleri arası boşluğu genişletmesi ile olur. Oysa polimer içeren benzalkonyum klorürlü çözeltilerde ilaç biyoyararlanımında artma saptanamamıştır [4]. Tropikamit oküler göz çözeltilerine PVA, PVP, HPC polimerleri ilave edildiğinde, çözeltinin kornea yapışma geriliminin düşmesi sonucu tropikamit biyoyararlanımında azalma saptanmıştır [4].

Epitel hücrelerinin arasındaki boşluk geçici olarak etilendiamin tetraasetikasit (EDTA) gibi şelat yapıcı maddeler ile genişletilebilir. Bu özelliğiyle EDTA oküler çözeltilerde yardımcı madde olarak kullanılır. Böylece, hücreler arasından geçerek absorbe olan ilaçların absorpsiyonu kolaylaşır.

OKÜLER SİSTEMLER

Bu sistemlerle ilgili ilk çalışmalar 1970'li yıllarda başlamıştır. Yeni oküler ilaç verici sistemler veya oküler terapötik sistemler gibi değişik şekillerde adlandırılabilirler [5-7]. Amaç gözün tedavisi için gerekli ilaç dozunu uzun sürede kontrollu vererek lokal etki sağlamaktır. Böylece, ilacın yan etkileri önlenir ve hastanın sık sık ilaç kullanma gereksinimi ortadan kalkar. Oküler sistemler aşınabilen veya aşınamayan polimerlerden hazırlanır.Aşınabilen polimerlerden hazırlanan sistemler, tedavi süresi sonunda gözde artık bırakmaz. Oysa aşınmayan polimerlerden hazırlanan sistemlerin tedavi süresi sonunda çıkarılmaları gerekir. Oküler sistemlerin hazırlanmasında kullanılan polimerler inert olmalı, toksik olmamalıdır. Aksi halde, aşınabilen polimerlerden oluşan sistemler, tedavi süreleri sonunda tamamen absorbe oldukları için kendilerinin veya metabolitlerinin zararlı etkileri görülebilir. Diğer taraftan aşınmayan sistemler de gözde kaldıkları süre içinde böyle bir etkiye neden olabilir. Oküler sistemlerin bir sakıncası da göze yerleştirme ve çıkarılmalarının bir başka kişinin yardımını gerektirmesidir.

Oküler sistemler, ilacı serbestleştirme mekanizmalarına göre difüzyon kontrollu ve kimyasal kontrollu sistemler olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca osmoz prensibi ile çalışan oküler sistemler tasarlanmış ve geliştirilmiştir.

Difüzyon kontrollu sistemler membran veya matriks tipinde hazırlanabilir. Kimyasal kontrollu sistemler tedavi süresince aşınmaya uğrar.

Alza firması oküler sistemlerle ilgili birçok patente sahiptir. Bunlar arasında piyasaya çıkarılmış olan Ocusert® vardır.

Difüzyon Kontrollu Sistemler

Aşınabilen oküler sistemlerin aksine bu sistemler göze uygulandıklarında aşınmaya uğramaz ve ilacın kontrollu serbestleşme süresi sonunda gözden çıkarılırlar. Membran veya matriks tipinde hazırlanırlar. Bu sistemlerden ilacın difüzyon hızı, polimerin yapısı, bileşimi, membranın kalınlığı ve ilacın çözünürlüğü ile kontrol edilir. İnert maddelerden hazırlanırlar ve şekilleri göze yerleştirmeye uygundur.

Kontakt Lensler

İlaç çözeltisi ile ıslatılmış yumuşak kontakt lensler, göze ilaç verebilen difüzyon kontrollü sistemlerin basit bir örneğidir. Kontakt lensin yapısı ilacın tutulmasında ve serbestleştirilmesinde önemli rol oynar [8].

2-hidroksietilmetakrilattan üretilen Bionite® ve vinilpirolidon-akrilik kopolimerden hazırlanan Soflens® ile yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda her iki tip lensin floressein çözeltisinde bekletildiklerinde bu maddeyi tutabildikleri gösterilmiştir [9]. Bionite® lens Soflens®'e göre çok daha hızla ilacı tutmuştur. Örneğin aynı doz ilacı Bionite® lens iki saatte Soflens® ise yirmi dört saatte tutabilmiştir. Sonuçta Soflens® 'deki ilaç konsantrasyonu Bionite® 'dekinin iki katı olmuştur. Ayrıca, her iki lensin ilaç serbestleştirmeleri birbirinden farklı bulunmuştur. Bionite® lens bir saat sonunda tuttuğu ilacın % 70'ini, Soflens® ise %25'ini serbestleştirmiştir, % 90'ının serbestleşmesi sekiz saat sonunda tamamlanabilmiştir. İn vitro çalışma sonucu elde edilen bu bulgular tavşanlarda yapılan in vivo deneylerle doğrulanmıştır. Floresseine dayanan bu bulgular hidrofil kontakt lenslerin, gözde ilacın yüksek konsantrasyonunu sağlamakta yardımcı olabileceğini göstermiş ve daha sonra molekül ağırlıkları ve çözünürlükleri farklı ilaçlar aynı şekilde araştırılmıştır. Pilokarpin göz çözeltisinde bekletilmiş yumuşak kontakt

lenslerin glokomlu kişilerde başarılı sonuç verdiği gösterilmiştir. Sonuçda, ilaç çözeltisinin konsantrasyonunun, kontakt lenslerin bu çözeltide bekletilme sürelerinin ve yapılarının ilaç serbestleşmesinde etkili olduğu saptanmıştır [8].

Oküler dokuya ilaç verebilen kontakt lenslerin bir diğer tipi ilacı kontrollu serbestleştirir [10]. Bu tip lensler iki bölümden oluşmuştur: İç bölüm ve ilacın kontrollu serbestleştirilmesini sağlayan dış bölüm. İç bölüm, silindir şeklinde, şeffaf ve hidrofilik özelliktedir, ıslandığı zaman şişerek homojen genişleme gösteren maddelerden hazırlanır. Maddelerin oranları değiştirilerek genişleme ayarlanabilir. Dış bölüm ilacı taşır ve serbestleşme hızını kontrol eder. İlacın kontrollu serbestleşmesini sağlayan kontakt lenslerin diğer bir şekli, ilacın taşıyıcı partiküller içine yerleştirildikten sonra dış bölümdeki matriks içinde düzgün dağıtılmasıyla hazırlanır. Polimerlerin yapısına göre ilaç serbestleşme hızı kontrol altına alınabilir. Örneğin, diasetonakrilamit, metil metakrilat, etilendimetakrilat, butilperoktoat, etilenglikolmonometakrilat karışımları kullanılarak hazırlanan pilokarpin partikülleri pilokarpin veya pilokarpin hidroklorür serbestleşmesi için çok uygun bulunmuştur. Bu sistemlerle, uzun süre kontrollu ilaç serbestleşmesi sağlayarak glokomun kontrol altına alınabilmesi mümkün olmuştur [10].

Ocusert® Oküler Sistemi

Yumuşak kontakt lenslerin kullanımı ile sağlanan terapötik başarı sonucu polimer membranlı difüzyon sistemler üzerinde çalışmalar başlamıştır. Bu sistemlerin amacı göze uzun süre kontrollu ilaç verebilmektir. Bu gereksinime cevap verebilen ilk örnek Ocusert® dir [6,11,12]. Ocusert® 1970' lerin ortalarında ilk defa Alza firması tarafından

geliştirilmiş ve iki tip olarak hazırlanmıştır. Bunlar Ocusert Pilo-20® ve Ocusert Pilo-40® dır. Aynı yıllarda, FDA'nın onayından sonra sistemler pazarlanmıştır.

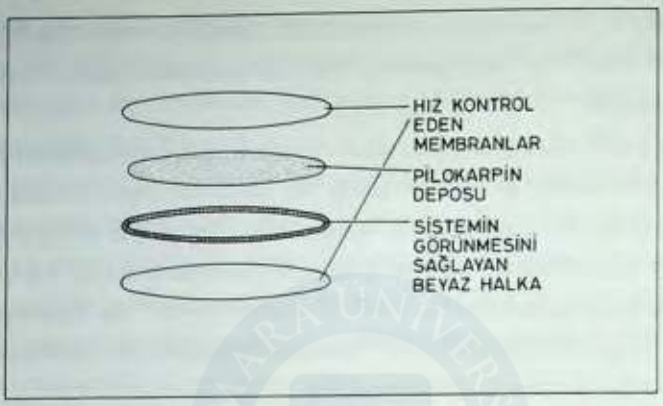
Ocusert® difüzyon kontrollu membran tipi sistemlerdendir. Alt veya üst göz kapağı altına yerleştirilir ve bir hafta boyunca pilokarpin serbestleştirir. Pilokarpin göz damlasının gücünün % ilaç konsantrasyonu olarak belirtilmesine karşılık membran sistemlerin gücü ilacın serbestleşme hızı (µg/saat) olarak verilir. Ocusert Pilo-20® bir hafta boyunca saatte 20 µg ve Ocusert Pilo-40® saatte 40 µg pilokarpin serbesteştirir. Yedi gün sonunda sistem gözden çıkarılır.

Elips şeklinde, yumuşak ve biyolojik açıdan inert olan Ocusert® 0.2 mm eninde 13.4 mm genişliğindedir. Kullanımı sırasında korneada aşınma, konjonktivada reaksiyon veya herhangi bir göz inflamasyonu yapmaz. Çocuklarda kullanılması büyükler kadar kolay değildir. Ticari göz damlalarına göre pahalıdır.

Sistem üç tabakadan oluşur (Şekil 14.2). İçteki depo bölümünde pilokarpin aljinik asit içinde dağıtılmıştır. Pilokarpinin serbestleşme hızını kontrol eden membran tabakalar polietilen vinil asetattan yapılmıştır. Sistemin kolay görülebilmesi ve ilacın kenarlardan sızmaması için depo bölümünün çevresinde yine polietilen-vinil asetattan yapılmış yuvarlak bir halka vardır. Pilo-40 sistemi membranın ilaç geçirgenliğini arttırmak için çok az miktarda di(2-etilhekzil)ftalat içerir [13].

Ocusert® steril bir sistemdir ve koruyucu madde içermez. Sistemdeki pilokarpin serbest durumda olduğu için hem hidrofil hem de lipofil özelliğinden yararlanılır. Ticari pilokarpin damlalarına göre Ocusert® çok daha nötral pH da (pH 7.4) hazırlandığı için pilokarpinin %50 den fazlası iyonize olmamış şekildedir, dolayısı ile korneadan absorpsiyonu kolay olur.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



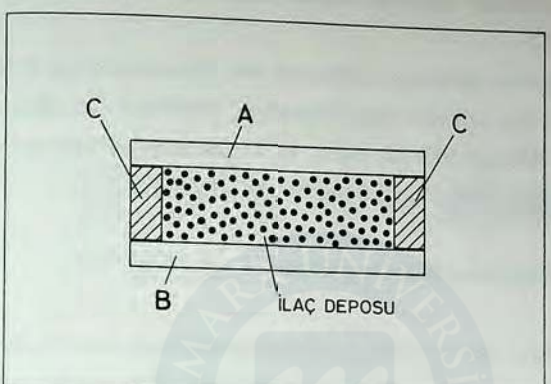
Şekil 14. 2. Ocusert® 'in Şematik Görünümü.

Üç Membranlı Oküler Sistemler

Difüzyon prensibiyle çalışan kapalı bir kutu şeklinde olan ve göze kolaylıkla yerleştirilebilen bu sistemler üç membrandan oluşur [14]. Üst (A) ve alt (B) membranları birleştirerek depo bölümünü oluşturan bir üçüncü membran (C) vardır (Şekil 14.3). Üst ve alt membranlardan biri veya her ikisi birden ilacın serbestleşme hızını kontrol eder. Depo bölümünde ilaç tek başına veya bir yardımcı madde içinde dağıtılmış şekilde bulunur. İlacın membrandan geçişi difüzyonla olur. Membran inert maddelerden yapılmıştır ve göz yaşında çözünmez [5].

Bu sistemler, genel olarak, 4 mm-20 mm boyunda, 1 mm-15 mm eninde, 0.1 mm-4 mm kalınlığında ve depo bölümleri 1 µg-100 mg ilaç alabilecek kapasitededir.

Membran yapımında kullanılan başlıca maddeler; polimetil metakrilat, polivinilklorür, naylon, doğal kauçuk, poliizopren, polibutadien, etilenvinil asetat kopolimeri ve polimetil siloksandır. Bu sistemlerin bazı tiplerinde ilacın serbestleşme hızı membrandaki mikrogözenekler aracılığıyla kontrol edilir.



Şekil 14.3. Üç Membranlı Oküler Sistemin Şematik Görünümü.

Mikrogözenekli Membran Kontrollu Sistemler

Bu sistemlerde, genel olarak, ilaç formülasyonunu içeren bir depo bölümü ve onun çevresinde ilacın kontrollu serbestleşmesini sağlayan membran vardır (Şekil14. 4). İlaç depo bölümünde yalnız veya bir taşıyıcı ile beraber bulunur. Taşıyıcı olarak genellikle nişasta, jelatin, doğal zamklar, şekerler, sodyum aljinat, karboksimetilselüloz gibi maddeler veya steril su kullanılır.

İlaç mikrogözeneklerdeki sıvıda çözündükten sonra difüze olur. Gözeneklerdeki sıvı ilacın kontrollu serbestleşmesinde önemli rol oynar. Mikrogözenekli membranlar genel olarak, polikarbonat, polivinil klorür, poliamit, poliüretan, polivinil asetat, selüloz asetat gibi maddelerden hazırlanır. Gözeneklerde difüzyon ortamı olarak % 0.9 sodyum klorür çözeltisi, gliserin, etilen glikol, propilen glikol, su, metil selüloz çözeltisi, yağ ve propilen glikol monostearat karışımları, kitre zamkı, sodyum aljinat, polivinil pirolidon, polioksietilen stearat gibi maddeleri

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

içeren sıvılar kullanılır. En fazla tercih edilen göz yaşı ile izoozmotik olan çözeltidir [15].

1 µg-0.25 g veya daha fazla miktarda ilaç depo bölümüne konulabilir. Ancak gerçek ilaç miktarı tedavi süresi ile belirlenir. Örneğin, 7 gün boyunca günde 500 µg hidrokortizon asetat serbestleştirmesi istenen oküler sistemin depo bölümüne 3.5 mg ilaç konulmuştur.

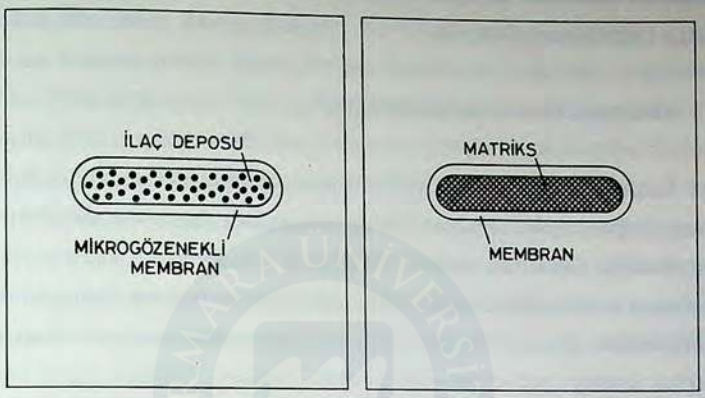
Membran Kontrollu Mikrokapsüller

Oküler tedavi için kullanılan mikrokapsüllerin çapı 1 mm den küçüktür ve konjonktiva kesesine yerleştirilirler. Etki süresi sonunda mikrokapsül su ile yıkanarak veya bir parça temiz pamukla gözden çıkarılır. Yapısına ilave edilen boyar madde ile kapsül görünür duruma getirilebilir. Böylece gözden alınması kolaylaşır [5].

Mikrokapsülün içinde kuru toz halinde ilaç ve çevresinde membran vardır. Göz yaşı membrandan geçerek ilacı çözer ve ilaç çözelti halinde dışarı çıkar. Membran mikrogözenekli veya yarıgeçirgendir. Bazen ilacın dışarı çıkışı, membran üstünde az sayıda V veya Y şeklindeki deliklerden olur. İlacın kontrollu serbestleşmesinde mikrokapsülün şekli, büyüklüğü ve kapsül üstündeki delikler önemli rol oynar. Kapsül maddesinin allerjik reaksiyon yapmaması, pH 7.2 ve inert olması istenir. Göze kolay uygulanması için, kapsüller damlalık içinde ambalajlanmıştır.

Kimyasal Kontrollu Sistemler

Bu sistemler bir veya birkaç fiziksel veya kimyasal işlem sonucu parçalanabilen polimerlerden hazırlanır. Polimerler göz içinde enzim etkisi, oksidasyon, redüksiyon, hidroliz, iyon değiştirme, çözünme, emülsiyon veya misel oluşumu gibi işlemler sonucu aşınmaya uğrayıp parçalanır [5, 16].



Şekil 14.4. Mikrogözenekli Membran Kontrollu Sistemin Şematik Görünümü.

Şekil 14. 5. Membran Kontrollu Sistem.

Kimyasal kontrollu sistemler, membran, matriks, mikrokapsül, nanokapsül veya lipozom şekillerinde hazırlanabilir.

Bu sistemlerin hazırlanmasında kullanılan başlıca aşınabilir polimerler şunlardır [5]:

- Alifatik veya aromatik dibazik asitlerin (adipik asit, suberik asit, süksinit asit, glutarik asit, vb. gibi) polimerizasyon ürünleri
- Monobazik hidroksi asitlerin (laktik veya glikolik asit) kondenzasyon polimerizasyon ürünleri
- Çapraz bağlanmış anyonik polielektrolitler (suda çözünebilen polisakkarit polimerleri)
- Çapraz bağlanmış jelatin
- Diğer maddeler; Örneğin, hayvansal proteinler ve hidrokolloitler, bitkisel polisakkarit ve hidrokolloitler, sentetik polimerler.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Polimerler arasında en fazla tercih edilenler, anyonik polielektrolitler ve çapraz bağlanmış jelatindir.

Membran Kontrollu Sistemler

İlaç, sistemin matriks bölümünü oluşturan polimer içinde homojen olarak dağıtılmıştır. Matriks bölüm çevresinde ilacın serbestleşmesini kontrol eden membran vardır (Şekil 14.5). Membran ve matriks bölümü oluşturan polimer aşınabilir özelliktedir. İlacın matriks polimerinden ve membrandan geçişi difüzyonla olur. Ancak ilacın membrandan geçişi matriks materyalinden geçişinden daha yavaştır. Böylece ilacın kontrollu serbestleşmesi sağlanmış olur [17].

Matriks Kontrollu Sistemler

Matriksi oluşturan aşınabilir polimer içerisinde ilaç homojen dağıtılmıştır. İlacın kontrollu serbestleşmesi polimer matriks tarafından sağlanır. Matriks tipi aşınabilen oküler sistemler konjonktiva kesesine yerleştirilir ve ilacı kontrollu olarak istenilen süre serbestleştirirken aşınmaya da uğrarlar ve bu süre sonunda parçalanırlar [17]. Bu şekilde hazırlanmış sodyum aljinat-hidrokortizon asetat oküler sistemi, 6 mm çapında, disk şeklindedir ve aşınma süresi yaklaşık 6 gündür [5].

Çapraz bağlanmış jelatinle hazırlanmış hidrokortizon oküler sistemi 11.5 mm uzunluğunda, 0.5 mm kalınlığında ve elips şeklindedir. 4 gün süresince kontrollu olarak hidrokortizon serbestleştirip bu süre sonunda tamamen parçalanır [5].

Molekül ağırlığı 15 000-500 000 olan hidrofob polikarboksilik asit polimerleri ile aşınabilir matriks sistemler hazırlanmıştır [18]. Hidrofob

polimerleri hazırlamak için akrilik ve maleik asitler veya maleik asitin etilen kopolimerleri kullanılmıştır. Hidrofob polikarboksilik asitle hazırlanan sisteme örnek, hidrokortizon susuz etilen maleik kopolimer sistemidir. Disk şeklinde, 7 mg ağırlığında, 6 mm çapında olan sistem 0.7 mg hidrokortizon içerir. Hidrokortizon serbestleştirme süresince sistem aşınmaya uğrar. İn vitro bir çalışmada, sistem, göz yaşı benzeri sıvı içinde 40 dakika boyunca düzgün bir hızda ilaç serbestleştirmeye paralel olarak aşınmaya uğramıştır. Tavşanlarda yapılan in vivo çalışmalarda, sistem düzgün fakat çok daha yavaş ilaç serbestleştirme hızı ve aşınma göstermiştir. Aşınmanın tamamlanması yaklaşık 175 saat sürmüştür [18].

Çok değerlikli metal katyonları kullanılarak çapraz bağlanmış anyonik polieloktrolitlerle aşınabilir matriks sistemler geliştirilmiştir [19]. Çapraz bağlanma sonucu ortaya çıkan polimer suda çözünmez, göz dokusuna zararsızdır ve göz sıvısı ile aşınmaya uğrar.

Anyonik polielektrolitler olarak; karboksimetilselüloz, polistiren sülfonik asit, polivinil sülfirik asit ve bu asidin sodyum, potasyum, amonyum tuzları, poliakrilik asit, polimetakrilik asit ve kopolimerleri gibi modifiye doğal ve sentetik polimerler kullanılır. Genellikle tercih edilen bir başka anyonik polimer tipi, karboksil grupları anyonik polisakkarit (pektin, arap zamkı, aljinik asit, karagen, agar, vb. gibi) içerenlerdir.

Çapraz bağlama için Ca^{++}, Ba^{++}, Zn^{++}, Al^{+++} gibi toksik olmayan çok değerlikli metal katyonları tercih edilir. Çok değerlikli katyonların kullanılma oranı istenilen ilaç serbestleşme hızına göre değişir. Maddelerin şekillendirilmesi çapraz bağlama işleminden önce yapılmalıdır, daha sonra şekil vermek çok güçleşir.

Bu tipe örnek, hidrokortizon içeren çinko aljinat oküler sistemidir. Disk şeklinde, 6.1 mm çapında olan sistem 0.45 mg hidrokortizon içerir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Maymun gözünde yapılan denemede, sistemin iki gün boyunca kontrollu olarak hidrokortizon serbestleştirdiği ve bu süre sonunda tamamen aşınıp yok olduğu gözlenmiştir.

Çözünebilen kollajen membranlar oküler ilaçların taşıyıcısı olarak kullanılmıştır. Kollajen, pepsin gibi proteolitik enzimler ile saflaştırılıp pH 7.0-7.5 de çözünebilir hale getirilmiştir. Kollajenin metillenmesi veya süksinillenmesi pH 5.5-9.0 da çözünmesini sağlar. Dolayısı ile süksinillenmiş veya metillenmiş kollajen kullanılarak, çözünebilen ve ilacı kontrollu serbestleştiren oküler sistemler hazırlanmıştır. Sistem yavaş yavaş göz yaşı ile çözünürken, göz yaşının viskozitesini arttırır. Viskozitenin artması ve yavaş çözünme ilacın etki süresinin uzamasını, uygulama yerinde ilaç konsantrasyonunun artmasını sağlamıştır. Dekzametazon içeren metillenmiş kollajen oküler sistemleri göze uygulandıklarında çok iyi terapötik etki göstermiş ve etki sürelerinin sonunda gözde artık bırakmamıştır [20].

Matriks Tipi Mikrokapsüller

10 - 300 μm büyüklükte olan bu tip mikrokapsüller, ilaç ve ilacı kontrollu serbestleştiren polimerlerden hazırlanır [21]. Mikrokapsül göze uygulanmadan önce taşıyıcı bir sıvı içinde dağıtılır. Taşıyıcı ortam, göze uygulanabilecek sulu veya susuz steril bir sıvıdır. Genellikle kullanılan susuz sıvılar, silikon yağı, mineral yağ, bazı bitkisel yağlar(mısır yağı, yer fıstığı yağı, vb. gibi), sulu sıvılar ise su ve % 0.9 sodyum klorür çözeltisidir. 1 kısım mikrokapsül için sıvı faz, 2-100 kısım arasında değişebilir. Mikrokapsüllerin dağıtıldığı sıvı içerisine, pH, izotoni ayarlayıcı ve koruyucu (benzalkonyum klorür, klorobutanol, timerosal, fenilmerkûri nitrat, vb. gibi) maddeler eklenir.

İlacın serbestleşmesini kontrol edecek polimer aşınabilir özellikte

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

olmalıdır. Göz ortamında polimer, enzim etkisi, hidroliz, iyon değiştirme, çözünme, emülsiyon veya misel oluşumu gibi işlemlerden biri veya birkaçı ile aşınabilmelidir. Aşınabilen polimer olarak, kollajenin hidrolizi ile hazırlanan polipeptitler veya laktik asit, glikolik asit, glikolik asidin poli ve orto esterleri kullanılır. İlaç polimer içinde homojen dağıtılmış olmalıdır. Birçok antibiyotik, sülfonamit, antiviral ve antienflamatuvar ilaç ve pilokarpin bu tip mikrokapsül şeklinde hazırlanmıştır.

Mikrokapsül hazırlanmasında bir başka yöntem, ilaç partiküllerinin aşınabilir polimerle kaplanmasıdır. Örneğin kloramfenikol mikrokapsülleri bu şekilde hazırlanmıştır. Kaplama maddesi olarak molekül ağırlığı 50 000 olan polilaktik asit polimeri kullanılmıştır. Bu mikrokapsüller 48 saat süresince kontrollu ilaç serbestleştirmesi göstermiş ve 96 saat sonunda gözde artık bırakmamıştır.

Nanopartiküllerin ve Lipozomların Oküler Kullanımı

Son yıllarda nanopartikül veya lipozomlardan oluşan kolloidal preparatların oküler tedavide kullanımları araştırılmaktadır.

Bu tip kolloidal preparatların üstünlükleri; uzun süre etki sağlayabilmeleri, göz damlaları kadar kolay uygulanabilir olmaları, hasta şikayetlerini ortadan kaldırmaları ve göze iyi uyum göstermeleridir. Ancak, bu sistemlerin daha önce anlatılan oküler sistemlere üstünlükleri henüz tam aydınlatılmamıştır.

Nanopartiküller

İlacı kontrollu ve uzun süre serbestleştiren nanopartiküller göz yaşı ile parçalanabilen polimerlerden hazırlanır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Nanopartiküller, polimerin organik bir çözücüdeki çözeltisinin yüzey etken madde içeren sulu fazda emülsifiye edilmesi ile hazırlanır. Organik çözücü ve kısmen sulu faz uzaklaştırıldıktan sonra bu ortama ilaç ilave edilir. İlaç polimer tarafından kısmen adsorplanır. Polimer seçiminde fizikokimyasal özelliği ve göze zararsız olması dikkate alınmalıdır. Ayrıca konjonktiva kesesinde jel oluşturabilen polimerler tercih edilir.

Selülozasetat hidrojenftalat (CAP) ile nanopartiküller hazırlanmış ve in vivo incelenmiştir [22]. Bu maddenin konjonktiva kesesinde jelleşme kapasitesi düşük olmasına karşın göze uygulandığında kısmen jelleşme olmuş ve nanopartiküllerin yüzeyinde çözünme başlamıştır. Nanopartiküller konjonktiva kesesinden göz yaşı ile uzaklaştırılamadıklarından yüksek viskoziteleri dolayısı ile ilaç için iyi bir depo oluştururlar. Jel oluşturmanın görmeye zararlı etkisi saptanmamıştır. Total CAP miktarı %30 (a/a) olan nanopartiküllerin ortalama büyüklüğü 250 nm'dir.

Göz damlalarının günde 4-6 kez damlatılmasına karşın, pilokarpin nanopartiküllerinin günde iki kez uygulanması yeterli bulunmuş ve biyoyararlanımı pilokarpin çözeltisine göre daha fazla olmuştur.

Hidrofil polimetilmetakrilat, lipofil polibutilsiyanoakrilat, veya polihekzilsiyanoakrilat ile hazırlanan nanopartiküllerin pilokarpin adsorpsiyonu incelendiğinde, özellikle tampon sistemlerin, elektrolitlerin, pH ve sıcaklığın oluşan partiküllerin fiziksel özelliklerini belirlemede etkili olduğu saptanmıştır [22].

Lipozomlar

Lipozomlar Bölüm 11'de ayrıntılı olarak anlatıldığı gibi membran benzeri vezikküllerdir. Büyüklükleri 0.02-3.5 μm arasında değişir. İlk kez

1981 yılında lipozomlarla oküler çalışmalar yapılmaya başlanmıştır [23]. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda varılan sonuçlara göre, lipozomlar oküler ilaç absorpsiyonunu arttırabilir veya engelleyebilir [24, 25].

Lipozomlanmış ilaçlardan hazırlanan oküler sistemlerin üstünlüğü, lipozomların kornea ve konjonktiva yüzeyi ile doğrudan temasta olmaları dolayısı ile ilacın absorpsiyon olasılığının artmasıdır. Absorpsiyon kapasitesi ve dağılım katsayısı düşük veya molekül ağırlığı fazla olan ilaçların lipozomlar içinde göze uygulanması başarılı sonuçlar sağlamıştır. Lipozomların fosfolipit yapısını değiştirerek, yüzeyde toplanmaları ve ilacı kontrollu serbestleştirmeleri mümkün olmuştur. Beyaz tavşanlarda akut ve kronik herpetik keratit'in kontrol altına alınmasında lipozomlanmış idoksuridinin serbest ilaca göre daha etkili olması, ayrıca penisilin G, indoksol ve karbakolün lipozomlandıktan sonra korneayı geçişlerinin iki kat artması lipozomların başarılı uygulamalarına örnek olarak gösterilebilir. Diğer yandan, lipozomlanmış epinefrin ve inülinin ön kamera sıvısına geçen miktarının düşük bulunması, lipozomlanmış dihidrostreptomisin sülfatın zayıf oküler absorpsiyon göstermesi lipozomların oküler uygulanmasındaki başarısız örneklerdir [25].

Lipozomlanmış inülinin oküler absorpsiyonu incelendiğinde, kornea ve konjonktivadan geçişin farklı olduğu görülmüştür [26]. Bu farklılıkta başlıca inülinin fizikokimyasal özellikleri, lipozoma ilgisi, kornea ve konjonktivanın farklı geçirgenliklerinin rol oynadığı saptanmıştır. Kornea yüzeyinde lipozom konsantrasyonunun fazla olmasına karşın, lipozomun kornea yüzeyine zayıf adsorpsiyonu, inülinin lipozomdan yavaş serbestleşmesi ve kornea epitelinin difüzyona direnci inülinin korneayı geçişini güçleştirmiştir. Oysa konjonktiva epitelinin daha az direnç göstermesi, lipozomların bu yüzey ile temas sürelerinin uzun olması ilacın geçişini kolaylaştırmış ve silier cisimde ilaç konsan-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

trasyonu yüksek bulunmuştur.

Lipozomlanmış ilaçlarla oküler tedavinin mümkün olabileceğinin anlaşılması ilgili çalışmaları hızlandırmıştır.

Aşınmayan Ozmotik Oküler Sistemler

Ozmoz prensibi ile çalışan ve aşınmaya uğramayan oküler sistemlere örnek "göz kuruluğu" tedavisinde kullanılanlardır. "Göz kuruluğu" olarak isimlendirilen bu sendromda, göz sıvısı veya müsin yetersizliğinden dolayı sürekli ve stabil bir göz yaşı filmi oluşmaz. Oysa bu sistemler kullanıldığında göz yaşı için gerekli sıvı, çevre dokudan kontrollu ve uzun süre sağlanabilir. İnert ve şekilleri göze kolaylıkla yerleştirilmeye elverişli olan bu sistemlerde madde polimer bir matriks içinde dağıtılmıştır [27]. Bu maddelerde aranılan özellikler; gözde tahriş yapmamaları ve zararlı olmamaları, fizyolojik veya farmakolojik etki göstermemeleri ve tedavi süresince çevre dokudaki sıvıyı göz yaşı filmine ozmoz prensibi ile çekebilmeleridir.

Bu amaçla kullanılan katı maddelere örnek; anorganik tuzlar özellikle alkali ve toprak alkali metallerin tuzları (sodyum klorür, magnezyum sülfat, magnezyum klorür, potasyum sülfat, sodyum karbonat, sodyum sülfat, kalsiyum bikarbonat, kalsiyum sülfat) organik tuzlar; alkali ve toprak alkali metallerin yağ asitleri tuzu gibi (kalsiyum laktat, magnezyum süksinat, sodyum süksinat), laktoz, fruktoz, dekstroz, sükroz gibi şekerlerdir. Bu maddelerden biri veya birkaçının karışımı kullanılabilir.

Bu tip sistemlerle "göz kuruluğu" tedavisi süresince, göz yaşına devamlı olarak verilen madde çevre dokulardan su çekerek göz yaşı filminin gerekli sıvı miktarını tamamlar ve böylece konjonktiva mukoz

membranların iki tarafındaki osmotik basınç dengesini sağlar. Sonuçta, göz yaşı sıvısı en az % 50,normal olarak % 100-300 artma gösterir [5].

Oküler Tedavide Hidrojel ve Önilaç Kullanımı

Oküler Tedavide Hidrojeller

Doğal, yarı sentetik ve sentetik hidrojeller oküler ilaçların lokal uygulanmasında kullanılmıştır. Bu hidrojellerin standart sıvağlara üstünlükleri, viskozitelerinin yüksek olması ve göz yaşı ile daha kolay karışabilmeleridir. Viskozitelerinin yüksek olması ilacın göz ile temas süresinin uzamasını dolayısıyla ilaç biyoyararlanımının artmasını sağlar. Diğer özelliği ise suda çözünen ilaçların kolay serbestleşmesi ve hastanın kolay kabulü ile ilgilidir. Diğer yandan, bu sıvaglara bakterilerin kolay bulaşması ve sterilizasyon güçlükleri gibi sakıncaları büyük çapta üretimlerini ve klinik kullanımlarını sınırlamaktadır.

Pilokarpin çözeltisi ve farklı hidrojellerle hazırlanan oküler preparatlar karşılaştırmalı olarak insanlarda ve tavşanlarda incelenmiştir [28]. Kullanılan hidrojeller, iki farklı tip poliakrilik asit, poliakrilamit ve susuz etilen maleik'dir. Hidrojellerden pilokarpin biyoyararlanımı, çözeltisine göre iki kat fazla olmuş ve insanlarda hidrojeller belirgin etkinlik farklılıkları göstermiştir. Poliakrilik asit ve poliakrilamit hidrojelleri sulu çözeltiye göre 2-3 kat biyoyararlanım artışı gösterirken, susuz etilen maleik hidrojellerinin biyoyararlanımı sulu çözeltiden farksız olmuştur. Ayrıca, tavşan ve insanlardan alınan sonuçlar birbirinden farklı bulunmuştur.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Önilaç İle Oküler Tedavi

Önilaç vücutta farmakolojik etkili şekline dönen bir maddedir. Örneğin, dipivalil epinefrin, önilaç şeklidir ve iki dipivalil yan zincirinin ana moleküle bağlanması ile oluşur. Dipivalil epinefrin, epinefrinden 100 ila 600 kez daha fazla lipofildir. Bu özelliğinden dolayı ana moleküle göre, korneadan çok daha kolay ve çabuk geçer [29,30]. Dolayısıyla çok daha küçük dozlarda etkili olabilir ve yan etki olasılığı çok azalır veya görülmez. Dipivalil epinefrin oküler uygulamadan hemen sonra epinefrine hidroliz olur. Oküler dokulardaki esteraz etkinliği ester tipi önilaçların hidrolizini sağlar. Etkinliğinin başlıca kornea, silier cisim, ve ön kamera sıvısında bulunduğu tavşanlarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [12].

KAYNAKLAR

1. Lee, V. H. L., Carson, W., Takemoto, K.A.: Int. J. Pharm. 29: 43 (1986).
2. Grass, G. M., Robinson, J. R.: J. Pharm. Sci., 73: 1021 (1984).
3. Lee, V. H .L.: Pharm. Int., 6:135 (1985).
4. Saettone, M. F., Giannaccini, B., Guiducci, A., La Marca, F.,Tota, G.: Int.J. Pharm., 25,:73, (1985).
5. Johnson, J. C.: Sustained Release Medications Noyes Data Corp., Park Ridge, New Jersey, USA, (1980).
6. Baker, R.W.: Controlled Release of Biologically Active Agents Wiley, New York, (1987).
7. Chien, Y.W.: in " Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems", J.R.Robinson, Ed., Marcel Dekker, New York, (1978).
8. Flach, A.: Trans. Pac. Coast Otoophthalmol. Soc., 55 : (1974).
9. Waltman,S. R., Kaufman, H. E.: Investigative Ophth.,9: 250 (1970).
10. Neefe, C.W.: U. S. Patent, 3, 786, 812; January 22 (1974).
11. Sendelbeck, L., Moore,D., Urguhart,J .: Am.J.Ophthalmol., 80: 274 (1975).
12. Quigley, H.A., Pollack,I. P, Harbin, T.S.: Arch.Ophthalmol., 93:771 (1975).

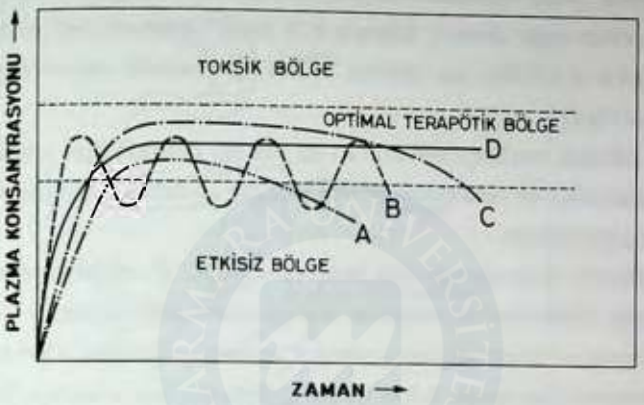
13 Ueno, N., Refojo, M.F.: Ocular Pharmacology of Drug Release Devices, in"Controlled Drug Delivery: Clinical Applications", S.D. Bruck, Ed., CRC. Press Boca Raton FL, (1983).
14. Arnold, R. K.: U.S. Patents 3, 961,628; June 8 (1976) 4, 014, 335; March 29 (1977).
15. Ness, R.A.: U. S. Patent 3, 828,777; August 13 (1974).
16. Habib, F.S., Attia, M.A.: Acta Pharm. Technol., 32 : 133 (1986).
17. Higuchi, T., Hussain, A. A., Shell, J. W.: U.S. Patent 3, 993, 071; November 23 (1976).
18. Heller, J., Baker, R. W.: U.S. Patent 3, 811, 444; May 21 (1974).
19. Michaels, A.S.: U.S.Patents 3, 867, 519; February 18 (1975) 3, 962, 414; June 8 (1976).
20. Miyata, T., Rubin, A. L. Stenzel, K. H., Dunn M. W.: U. S. Patent 4, 164, 559; August 14 (1979).
21. Shell, J. W.: U.S. Patents 4, 115, 544, September 19 (1978) 4, 001,388; January 4 (1977) 3, 914,402; October 21 (1975).
22. Gurny, R., Boye, T., İbrahim, H.: J. Cont. Release, 2: 353 (1985).
23. Smolin, G., Okumoto, M., Feiler, S., Condon, D.:Am.J.Ophthalmol., 91: 220 (1981).
24. Singh, K., Mezei, M.: Int. J. Pharm., 16: 339 (1983).
25. Singh, K., Mezei, M.: Int. J. Pharm., 19: 263 (1984).
26. Ahmed, I., Patton, T.F.: Int. J. Pharm., 34: 163 (1986).
27. Urguhart, J.: U.S. Patent 3, 991,759; November 16 (1976).
28. Saettone, M. F., Giannaccini, B., Guiducci, A., Savigni, P.: Int. J. Pharm., 31: 261 (1986).
29. Wei, Chau-po., Anderson, J. A., Leopold, I.: Invest. Ophthalmol Vis. Sci., 17 : 315 (1978).
30. Kohn, A. N., Moss, A. P., Hargett, N. A., Ritch, R., Smith, H., Podos, S. M.: J. Ophthalmol, 87: 196 (1979).

ORAL SİSTEMLER

Betül Dortunç

Oral yolla kullanılan preparatlardan etken maddenin serbestleşmesi farklı amaçlar için ve çeşitli şekillerde kontrol edilebilir. Bu amaçla geliştirilen sistemler, geciktirilmiş etkili, tekrarlanan dozlu, uzatılmış etkili veya sürekli etkilidir. Geciktirilmiş etkili preparatlar ilacı hemen değil, barsakta dağılan tabletlerde olduğu gibi belli koşullarda verecek şekilde hazırlanmıştır. Tekrarlanan dozlu preparatlarda ise ilaç devamlı olarak serbestleşmez, belli aralıklarla bölüm bölüm açığa çıkar. Uzatılmış etkili preparatlar ilacı uzun bir süre yavaş yavaş serbestleştirir, ancak serbestleşme hızı giderek düşer. Sürekli etkili preparatlarda ise serbestleşme belli süre, sabit hızla devam eder (Şekil 15.1).

Bugün kontrollu serbestleştiren preparat denildiğinde, ilacın etki süresinin uzun olmasından öte, serbestleşme hızının önceden belirlenmiş ve tekrarlanabilir olduğu sistemler anlaşılmaktadır. Bu tip sistemlerin başarılı şekilde tasarlanabilmesi için sindirim sistemi anatomisi ve fizyolojisi hakkında, ayrıca söz konusu etken maddenin absorpsiyon özellikleri hakkında bilgi sahibi olmak gerekir.



Şekil 15.1. Çeşitli Preparat Tipleri İle Ortaya Çıkan Kan Düzeyi Profilleri. A: Uzatılmış Etkili; B: Tekrarlanan Dozlu C: Sürekli Etkili ; D: İdeal Kontrollu Serbestleştiren Sistem.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN YAPISI

Mide sindirim kanalının en geniş yeridir. Normal olarak kapasitesi 1500 ml'dir, bu miktar zorlandığı zaman artabilir, 5000 ml'ye kadar çıkabilir. Midenin ön ve arka olmak üzere iki yüzü ve bunları birleştiren iki kenarı vardır. Duodenuma yakın bölümünün duvarı daha kalındır, pilorik parça adını alır, burası kısmen sindirilmiş gıdayı bölüm bölüm duodenuma iletir. Midenin her tarafı periton ile kaplıdır, bu durum komşu organlar üzerinde kayarak kolay hareket etmesini sağlar. Kas tabakasında içte halka şeklinde, dışta uzunlamasına olan düz kas lifleri midenin peristaltik hareketlerini sağlar.Midenin iç yüzü mukoza taba-

kası ile kaplıdır. Mide ana damarları kenarlardadır ve dallarını her iki yüze gönderir. Mide mukozasında özel mide salgısını yapan bezler bulunur. Salgılanan mide özsuyu miktarı 8-15 ml'dir, şiddetli asit reaksiyon gösterir, pH'sı 0.9-1.5'tir, su, mukus, tuzlar, hidroklorik asit ve enzimler içerir (Şekil 15.2).

İnce barsak sindirim sisteminin en önemli bölümüdür, ortalama 5 m uzunluğundadır ve birbirinin devamı olan üç bölümden oluşur; duodenum, jejunum ve ileum.

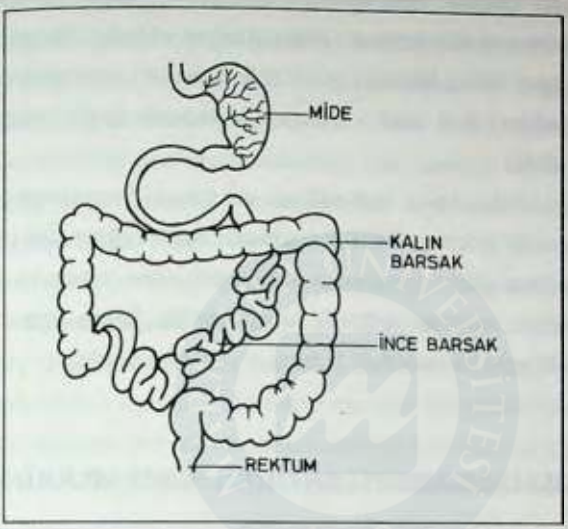
Duodenum ince barsağın en kısa bölümüdür, 25 cm boyundadır ve hareketsizdir. Pankreas dış salgısı ve safra duodenuma boşalır.

Jejunum ve ileum ise ince barsağın hareketli olan bölümleridir. Jejunum ortalama 2 m, ileum 2.5 m uzunluğundadır, ikisi arasında belirgin bir sınır yoktur. Jejunum bölümü damarca daha zengindir.

İnce barsağın peristaltik hareketlerini periton tabakası altındaki düz kaslar gerçekleştirir. İç yüzeyi kaplayan mukoza absorpsiyonu artıracak iki oluşuma sahiptir, bunlar sayesinde yüzey alan çok genişler, 100-200 m^2 arasında olabilir. Birincisi plika denilen kıvrımlardır, bunlar ince barsak duvarını bir kaç kez dolanır, yukarıdan aşağı doğru hareket edebildikleri için barsak içeriğini kalın barsağa doğru iterler. İkinci yapı parmaksı çıkıntılardır. Mukoza epitelindeki bez hücreleri mukus ve ince barsak sindirim salgısını verir.

Kalın barsak 1.5-2 m uzunluğundadır, ince barsakları bir çerçeve şeklinde sarmıştır. Esas görevi içindeki maddelerin suyunu emmektir. Mukozasında parmaksı çıkıntılar bulunmaz. Rektum ile sonuçlanır.

Oral sistemlerin etkili olabilmesinde çeşitli fizyolojik faktörler rol oynar, bunların başında pH, gastrointestinal sistemden geçiş süresi, gastrointestinal sistem hastalıkları, ilacın absorblandığı bölge, mukoza ve karaciğerden geçişte metabolize olma oranı gelir.



Şekil 15.2. Mide-Barsak Sistemi.

Mide pH'sı yiyeceklerle değişir, pH 6 'ya kadar çıkabilir. Midede kalış süresi dolu olup olmamasına, preparatın yemekten önce veya sonra veya yemekle beraber alınmasına bağlı olarak çok değişebilir. Çözeltiler ve küçük partiküller, pelletler mideden hızla boşaltılır, pelletlerin geçişi yiyeceklerle yavaşlar. Ağır bir yemekten sonra alınan tek birimli sistemler midede çok uzun süre (10 saat veya daha fazla) kalır. Midenin esas görevi içeriğini karıştırmak ve kimyasal yolla belli oranda sindirmektir, etken maddelerin çoğu için iyi bir absorpsiyon bölgesi değildir.

İnce barsaklar ise geniş yüzeye sahip bir absorpsiyon bölgesidir. İnce barsaktan geçiş hızı oldukça sabittir, ortalama 3 ± 1 saat sürer, yiyecek ve preparat şeklinden etkilenmez. Tek birimli sistemler kolona geçmeden önce ileosekal geçitte uzun süre (4-12 saat) tutulabilir. Gastrointestinal sistemden toplam geçiş süresi 24 saat civarındadır, fakat bu süre

çok değişebilir, hatta sağlıklı, genç erkeklerde 6-8 saat kadar kısalabilir. Barsağın son bölgelerinin absorpsiyon kapasitesi az olduğu için absorpsiyon için geçerli süre daha kısadır; genellikle kontrollu serbestleştiren sistemler etken maddeyi 8-12 saat süresince belli hızla açığa çıkaracak şekilde tasarlanır [1-3].

Sonuç olarak, bir kontrollu serbestleştiren sistem hazırlanırken bu konuda varolan çeşitli alternatiflerin hangisinin seçileceğine, ne tip bir sistem hazırlanacağına, etken maddenin özellikleri, dozu, amaç ve fizyolojik faktörler beraber değerlendirilerek karar verilir. İlacın metabolizmasını ve farmakokinetiğini önceden bilmek en ideal şekildir.

ORAL KONTROLLU SERBESTLEŞTİREN SİSTEMLERİN ÖZELLİKLERİ

Bu tip sistemler genellikle hemen serbestleşen ve kandaki ilaç düzeyini kısa sürede istenen terapötik düzeye getirecek olan bir başlangıç dozuna sahiptir, sürdürme dozu adı verilen ve kontrollu olarak serbestleşen etken madde ise bu düzeyi korur. İdeal durumda ilacın organizmaya eliminasyon hızına eşit hızla verilmesi istenir. Bu şekilde hazırlanan bir preparatın klasik oral preparat şekillerine göre çeşitli üstünlükleri vardır:

- Klasik preparatlarda tek doz alındığında kan düzeyi kısa sürede yükselir, fakat absorpsiyon sona erdikten sonra belli hızla düşer. Bu durum özellikle yarılanma ömrü kısa olan ilaçlarda sık sık ilaç almayı gerektirir ve kan düzeyinin inişli çıkışlı olması sonucu bazen toksik sınır aşılabilir, dolayısıyla yan etkiler görülür veya kan düzeyi en düşük etkili konsantrasyonun altına düşebilir. Kontrollu

serbestleştiren sistemlerin başlıca amacı bu konsantrasyon değişimlerinin önüne geçmek, belli değerde tutmakdır, dolayısıyla toksik yan etki veya etki azalması ihtimalini ortadan kaldırmaktır.

- Kontrollu serbestleştiren sistemlerde belli süre aynı kan düzeyini sürdürmek için verilen toplam ilaç miktarı daha azdır, bu durum hem organizmaya yüklenmemek açısından, hem de ekonomik açıdan önem taşır.
- Kontrollu serbestleştiren sistemlerde tedavinin etkinliği hastaya daha az bağlıdır, sık sık ilaç alma gereği ortadan kalkacağı için, örneğin günde bir kez ilaç alma durumunda, ilaç almayı unutma veya gece uyanamama gibi nedenlerle kan düzeyinin bozulması söz konusu olamaz. Bu durum hastanın ilaç kullanımını kolaylaştırır.

Kontrollu serbestleştiren sistemler bazı durumlarda sakıncalı olabilir, çünkü sistem verildikten sonra etki süresi boyunca tedavi durdurulamaz. Dolayısıyla, özellikle toksik ilaçların bu tip preparatları beklenmedik durumlarda tehlikeli sonuçlar yaratabilir.

Her etken maddenin sürekli etkili preparat şekli hazırlanamaz, bazıları için, örneğin bir uyku ilacı için buna gerek de yoktur.

- Yüksek dozda etkili olan ve yarılanma ömrü kısa olan maddelerin bu şekilde hazırlanması güçtür, yutulamayacak boyutlarda preparatlar ortaya çıkar.
- Eliminasyonu çok yavaş olan ilaçların etkileri belli süre devam eder, sürekli etkili şekline gerek kalmaz. Ayrıca, vücutta birikme tehlikesi ortaya çıkar.
- Özellikle difüzyonla kontrol edilen sistemlerde etken madde suda yeterli ölçüde çözünmelidir. Molekül ağırlığı 700-1000'den fazla olan etken maddelerin difüzyon hızı hazırlamaya uymayacak derecede düşüktür.

- Gastrointestinal sistemin belli bölgesinden absorbe olan etken maddelerin sürekli şekillerini hazırlamak zordur.

Bir etken maddenin vücuttaki etkisini uzatmak için terapötik ve kimyasal bazı önlemler alınabilir. Örneğin absorpsiyonu geciktirmek için uygulama şekli değiştirilebilir, maddenin zor çözünen bir tuzu veya önilacı hazırlanabilir, bunun dışında biyotransformasyonu engellemek için enzim inhibitörleri kullanılabilir veya maddenin kimyasal yapısı değiştirilebilir, ilacın vücuttan atılmasını geciktirmek için vazokonstrüktör maddeler veya atılımı engelleyen maddeler kullanılabilir veya kimyasal yapıda değişikliklerle atılım geciktirilebilir. Ancak, farmasötik dozaj şeklinde değişiklikler yaparak, farmasötik teknolojik önlemler ile etkiyi uzatmak en sağlıklı ve en güvenilir yoldur ve bu amaçla çeşitli teknikler kullanılır; bunlar aşağıdaki sınıflandırmaya göre incelenebilir:

- Difüzyon kontrollu sistemler
  - Membran kontrollu sistemler
  - Matriks kontrollu sistemler
- Kimyasal kontrollu sistemler
- Vücutta aşınan sistemler
- Çözücünün harekete geçirdiği sistemler
  - Ozmotik kontrollu sistemler
  - Şişme kontrollu sistemler

Günümüzde bu tekniklerle hazırlanmış çok sayıda preparat dünya piyasasında bulunmaktadır, bazı örnekler Çizelge 15.1'de verilmiştir.

Çizelge 15.1. Oral Kontrollu Serbestleştiren Sistemlere Örnekler.

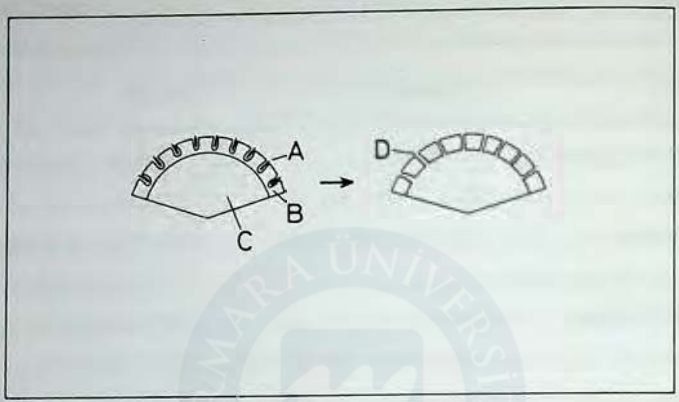
Preparat	Etken madde	Sistem
Theo-Dur Sprinkle	Teofilin	Membran Kontrollu
Slow-K	Potasyum	Matriks Kontrollu
Pennkinetic	Dekstrometorfan	İyon Değ. Reç. Matriks + Membran Kontrollu
Tenuate Dospan	Dietilpropion HCl	Vücutta Aşınan
Volmax	Albuterol/ Salbutamol	Basit Ozmotik
Procardia GITS	Nifedipin	İki Bölmeli Ozmotik
Valium CR 10	Diazepam	Şişme Kontrollu

Membran Kontrollu Sistemler

Bu tip preparatlarda etken madde bir polimer membran ile kaplıdır; membran üç tip olabilir:

- Gözeneksiz
- Mikrogözenekli
- Suda çözünen

Etken maddenin suda çözünmeyen gözeneksiz membrandan geçebilmesi için bu polimerde çözünebilir olması gerekir, polimerin cinsi ve kalınlığına bağlı olarak etken maddenin serbestleşme hızı değişir.



Şekil 15. 3. Mikrogözenekli Membranların Oluşması:
A: Çözünen Yardımcı Madde Partikülleri; B: Membran Tabakası;
C: Çekirdek Tablet; D: Mikrogözenekler.

Gözenekli membranlar kısmen suda çözünen maddeler içeren polimerlerden oluşur. Gastrointestinal sistemde bu maddelerin çözünüp uzaklaşması ile membranda gözenekler oluşur, böylece mikrogözenekli membranlar elde edilir. Etken maddenin geçişi esas olarak bu gözeneklerden difüzyonla gerçekleşir, maddenin çözünürlüğüne bağlı olarak bir bölümü de polimerlerde çözünerek serbestleşebilir. Serbestleşme hızı hidrofil madde miktarı ve membran kalınlığına bağlı olarak değişir [4-6] (Şekil 15.3).

Bazı membranlar ise etken madde geçişini önce tamamen engeller, sonra membran çözünerek ilacı serbest bırakır. Bu çözünme pH'dan bağımsız olarak yavaş yavaş gerçekleşir veya barsakta dağılan preparatlarda olduğu gibi pH'ya bağlı olarak yürür. Membranın çözünmesinden sonra maddenin tamamı açığa çıkar, dolayısıyla bu tip membranlar etkinin geciktirilmesi amacıyla uygulanır. Çekirdeğin membranla, sonra

tekrar etken madde ve tekrar bu kez farklı pH'da çözünen başka bir membranla, birkaç kat kaplanması ile, aralıklı olarak etken madde serbestleşmesi sağlanabilir.

Kaplama değişik yöntemlerle yapılır; kazanda veya havada akışkanlaştırılarak kaplama teknikleri kullanılır. Mikrokapsül hazırlamada koaservasyon tekniği veya püskürterek kurutma veya püskürterek dondurma yöntemlerinden faydalanılır.

Membran kontrollu sistemlerde çeşitli polimerler kullanılmaktadır. Mikrokapsül hazırlamada etil selüloz, jelatin-arap zamkı karışımı, selüloz asetat butirat, gözenekli membran elde etmek için etilselüloz-polietilenglikol, polietilenglikol-polimetilmetakrilat kopolimeri, etilselüloz-hidroksipropilselüloz, polivinilklorür-sakaroz, etilselüloz-sodyumklorür, etilselüloz-sakaroz, polietilenglikol-polimetakrilat karışımları örnek olarak sayılabilir [4-12].

Bu şekilde kaplanan etken madde partikülleri ve granüleleri tablet, kapsül veya süspansiyon tipi preparatlar haline getirilebilir. Pelletler, tabletler, kapsüller kaplanarak kontrollu serbestleştiren sistemler hazırlanabilir. Mikrokapsüller hazırlandıktan sonra tablet basılabilir.

Potasyum klorür, sodyum salisilat, teofilin, foledrin sülfat, indometazin, propranolol, metronidazol ve başka birçok etken madde için bu yöntem başarı ile uygulanmıştır [4-10, 12].

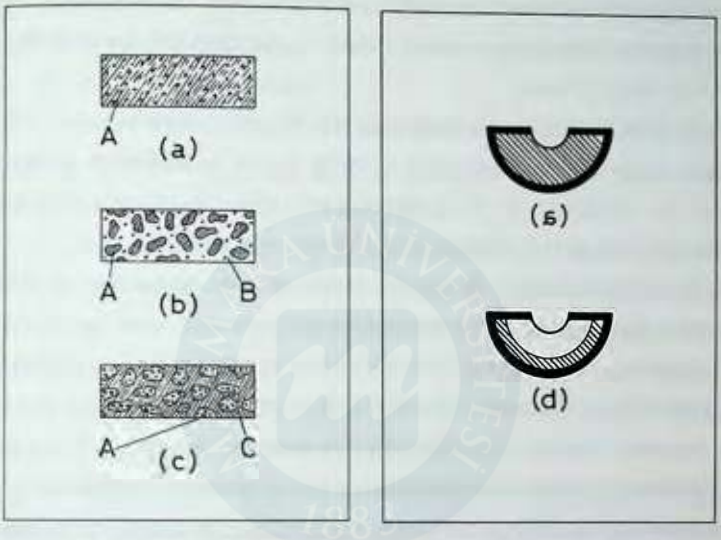
Matriks Kontrollu Sistemler

Matriks tipi preparatlarda etken madde çözünmeyen bir polimerin oluşturduğu iskelet yapı içinde çözünmüş veya dağılmış halde gömülüdür, tıpkı gözenekleri içinde etken madde bulunan bir süngere benzer [13-16]. Hazırlanışında etken madde toz haldeki çözünmeyen polimerle karıştırılıp doğrudan veya granülasyondan sonra veya polimer ile katı disper-

siyonu hazırlandıktan sonra tablet basılır [14,16-19]. Granülasyonda bilinen bağlayıcı maddeler veya polimerin çözündüğü fakat etken maddenin çözünmediği çözücüler kullanılır. Tablet basma sırasında partiküller veya granüleler basınçla birbirine kaynar ve etken maddeyi süspande halde taşıyan homojen (gözeneksiz) bir matriks oluşur. Tabletin yüzeyinde bulunan etken madde hemen çözünerek başlangıç dozunu verir, iç bölümündekiler ise zamanla matriksin içinden yüzeye difüze olup çözünür. Dolayısıyla homojen matrikslerde etken maddenin polimerdeki çözünürlüğü önemlidir [18,20].

Matriks materyaline hidrofil maddeler ilave edilerek heterojen (gözenekli) matriksler hazırlanır. Sisteme sıvı girdiğinde hidrofil maddeler hızla çözünüp uzaklaşarak matriksin içinde boşluklar oluşmasına yol açar, etken maddenin difüzyonu heterojen sistemlerde bu kanallardan olur [21]. Matrikslerde tablet basmada uygulanan basınç da gözenekli yapıyı etkiler, düşük basınçta gözenekli matriksler oluşur [19,22]. Etken maddenin sıfırıncı dereceden serbestleşmesini sağlayan değişik tipte bir heterojen matriks hazırlanmıştır. Büyük gözenekli matriks denen bu sistem iki ayrı granülenin karıştırılıp basılması ile ortaya çıkar. Çözünmeyen özellikteki granüle etken maddeyi içeren matriks bölümüdür ve ilacın serbestleşmesini kontrol eder. Diğer granüle ise matriks bölümleri saran bir çerçeve şeklindedir, hidrofil maddeler de içerir ve sıvının matrikse giriş hızını kontrol eder, aynı zamanda hidrofil maddelerin uzaklaşması ile büyük boşluklar (1mm kadar) oluşmasını sağlar. Sıvının girişini ve maddenin serbestleşmesini kontrol eden bu iki fazın bileşimi sonucu etken madde sabit hızla serbestleşir [23,24] (Şekil 15.4).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 15.4. Matriks Tipi Sistemlerin Kesitleri; a: Gözeneksiz; b: Gözenekli ; c: Büyük Gözenekli. (A: Matriks ; B: Gözenek ve Kanallar; C: Çerçeve)

Şekil 15.5. Sıfırıncı Dereceden Hızla Serbestleşmeyi Sağlayan Yarım Küre Şeklindeki Matriks Kontrollu Sistemin Enine Kesiti; a: Başlangıçta; b: Serbestleşme Sırasında.

Matriks sistemlerde maddenin difüzyonu Fick Kanununa uygun olarak yürür. Maddenin serbestleşmesi çözücünün matrikse giriş hızı ile çözünen ilacın matriksden çıkış hızına bağlıdır. Ayrıca, matrikse giren sıvı miktarı sistemdeki ilaç/matriks materyali oranına göre değişir. Etken madde miktarı arttıkça serbestleşme artar. Serbestleşme ayrıca matriksdeki kanal ve boşlukların miktarına, dolayısıyla matriksi oluşturan maddelere ve kullanılan hazırlama tekniğine (granüle şekli ve büyüklüğü,

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

granülasyon sıvısı, gözeneklilik, basınç vb. gibi) de bağlıdır ve bu faktörler değiştirilerek ayarlanabilir [17-20, 22].

Matriks sistemlerde etken madde uzaklaştıktan sonra kalan boş matriks feçes ile atılır.

Matriksler tablet dışında mikroküre, pellet, film şeklinde olabilir. Yarım küre şeklinde, merkezindeki oyuk dışındaki bölümleri geçirgen olmayan bir membran ile kaplı sistemler de etken maddeyi sıfırıncı dereceden serbestleştirir [15,25,26] (Şekil 15.5).

Matriks sistemler ile birçok etken maddenin kontrollu serbestleşmesi sağlanmıştır, sodyum salisilat, salisilik asit, teofilin, indometazin, sefaleksin, feniramin aminosalisilat, prednisolon, sulfametoksazol, sulfanilamit, kinidin, kafein örnek olarak sayılabilir [13-25]. Matriks sistemler aslında suda çözünen etken maddeler için uygundur, fakat zor çözünen maddelere de uygulanabilmesi değişik çözümlerle gerçekleştirilmiştir. Örneğin zor çözünen zayıf bazik bir madde olan medazepam'ın çözünmesini kolaylaştırmak amacıyla, çözünmesi için gerekli pH'yı sağlamak üzere matrikse mikrokapsüllenmiş sitrik asit ilave edilmiştir [27].

Matriks materyali olarak kullanılan maddeler arasında polietilen, çeşitli tipteki Eudragit'ler, poliamit, polivinilasetat, etilselüloz, polisiloksan, akrilat ve metakrilat polimer ve kopolimerleri, etilen-vinilasetat kopolimeri, polivinilklorür gibi polimerler, balmumu gibi mumlar, titandioksit, baryum sülfat, trikalsiyum sülfat gibi bazı anorganik bileşikler sayılabilir [13-27].

İyon değiştirici reçineler kullanılarak da matriks hazırlanabilir ve etken maddenin serbestleşmesi kontrol edilebilir [28,29]. Etken madde tuz oluşumu ile reçineye bağlanarak suda çözünmeyen bir kompleks oluşturur. Hazırlanışında etken maddenin konsantre çözeltisi reçine kolonundan geçirilir, denge kurulana kadar perkolasyona devam edilir,

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

sonra kolon distile veya deiyonize su ile yıkanarak bağlı olmayan etken madde uzaklaştırılır, ilaç-reçine kompleksi kurutulur. Perkolasyon işlemi sıcakta yapılırsa bağlanan madde miktarının arttığı, serbestleşme hızının ise azaldığı gösterilmiştir.

Hazırlama maserasyonla da gerçekleştirilebilir. Burada reçine deiyonize su ile bulamaç haline getirilir, etken madde karıştırılarak ilave edilir, oluşan kompleks yıkanır ve kurutulur.

Asit özellikte ilaçlar, örneğin barbituratlar için anyon değiştirici reçineler, bazik ilaçlar, örneğin kodein, efedrin, amfetamin için katyon değiştirici reçineler kullanılır. Alkaloidlerin bazı ile tuzunun karışımı kullanılarak oluşturulan veya kısmen anyon değiştirici reçine ilavesi ile hazırlanan komplekslerle daha uygun sonuçlar elde edilmiştir, bu şekilde başlangıç dozu ile sürdürme dozu dengelenebilir.

İyon değiştirici sistemlerde katyon değiştirici olarak özellikle polistiren-divinilbenzen sülfonik asit, anyon değiştirici olarak kolestiramin kullanılır.

Hazırlanan ilaç-reçine kompleksi tablet şeklinde basılabilir, sert veya yumuşak jelatin kapsüle doldurulabilir veya süspansiyon haline getirilebilir. Ayrıca ilacın serbestleşmesini daha iyi kontrol edebilmek için bu partiküller bir polimerle, örneğin etil selüloz ile kaplandıktan sonra preparatları, örneğin süspansiyonu hazırlanabilir. Kaplanmamış ve kaplanmış partiküller belli oranda karıştırılarak, istenilen başlangıç ve sürdürme dozları elde edilmiştir [29].

İlaç-reçine kompleksi ile hazırlanan preparat sindirim sisteminden geçerken ortamda bulunan iyonlar (H^+, Na^+, K^+, Cl^-, OH^- vb.) ile yer değiştiren etken madde iyonları serbest hale geçer, örneğin katyon değiştirici bir reçineden ilaç,

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

$$RSO_3^- \cdot {}^+H\text{-}İ \xrightarrow{Na^+} RSO_3^-Na^+ + {}^+H\text{-}İ \qquad (15.1)$$

ilaç-reçine kompleksi — reçine — ilaç

$$RSO_3^- \cdot {}^+H\text{-}İ \xrightarrow{Cl^-} RSO_3^- + İ + HCl \qquad (15.2)$$

reaksiyonları ile serbestleşir.

Bu reaksiyonun yürümesinde etkili olan faktörler uygun iyonların varlığı, bu iyonların reçine matriksi içindeki difüzyon hızı, etken madde iyonlarının reçine matriksinden dışarı çıkış hızıdır. Dolayısıyla serbestleşme hızı reçinenin özelliklerine, pKa değeri, şişme özelliği, dallanma derecesi ve bir granüle söz konusu ise partikül çapına bağlıdır. Bazik ilaçların formülasyonunda serbestleşme hızının yavaş olması için pKa'sı 2 olan sülfonik asit gruplu reçineler gibi kuvvetli katyon değiştirici reçineler kullanılır, aksi halde, örneğin pKa'sı 6.5 olan karboksil gruplu bir reçine kullanıldığında midenin kuvvetli asit ortamında etken madde hızla açığa çıkar. Eğer reçine partikülleri ayrıca çözünmeyen bir polimer ile kaplanmışsa, polimer tabakasını geçerek partiküle ulaşan iyonlar etken maddeyi serbestleştirir, fakat serbest hale geçen etken maddenin ortama geçiş hızı yukarıda sayılan faktörlerin dışında bir de kaplamanın kalınlığı tarafından kontrol edilir [30].

Belirli üstünlüklerine karşın iyon değiştirici sistemlerin kullanımı sınırlıdır, çünkü her ne kadar sindirim sistemindeki iyonların konsantrasyonları sabit ise de, yani iyon değişiminin sabit bir hızla yürümesini sağlarsa da, uzun süreli tedavilerde fizyolojik elektrolit dengesi bozulabilir. Bu yöntem yalnızca iyonize olabilen etken maddeler için kullanılabilir ve ayrıca, reçinenin bağlama kapasitesi sınırlı olduğundan, etken maddenin küçük dozlarda etkili olması da gereklidir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Vücutta Aşınan Sistemler

Bu sistemlerde etken madde vücutta aşınan tipte bir matriks içinde dağılmıştır. İlacın serbestleşmesi difüzyon ile değil, sistemin yüzeyden yavaş yavaş çözünmesi veya aşınması sonucu gerçekleşir. Etken maddenin çözünme hızı sistemin yüzey alanına bağlıdır. Etken maddenin çözünürlüğü sabit bir değer olduğuna göre, ilacın serbestleşme hızının sabit olabilmesi için sindirim kanalından geçiş sırasında sistemin şeklini koruması, yani aşınmaya uğrayan yüzeyin alanının değişmemesi gerekir. Oysa sistem, örneğin tablet, aşınma sonucu giderek küçülür, yüzey alandaki bu küçülmeyi en aza indirmek için tabletin geometrik şekli uygun seçilmelidir. Yüksekliği az, çapı geniş bir disk veya ince levha şeklindeki sistemlerle bu amaç gerçekleşebilir. Hazırlamada doğal veya sentetik yüksek moleküllü yağlar, mumlar ve polimerler kullanılır, gliserinmonostearat, gliserinmonopalmitat, stearik asit, diglikol stearat, gliserintrioleat, epoksit-amin reçineleri, asit grup taşıyan epoksit reçineleri, vinil asetat-krotonik asit kopolimerleri, polihidroksi butirik asit, polihidroksi butirik asit/polihidroksi valerat kopolimeri gibi [31].

Hazırlamada etken madde lipofil madde eriyiği içinde dağıtılır, donduktan sonra granüleler haline getirilir. Burada püskürterek dondurma tekniği kullanılabilir. Polimer kullanılıyorsa çözeltisi hazırlanarak etken madde bununla pat haline getirilir ve granülasyondan sonra kurutulur. Bu yöntemlerle hazırlanan granüleler, tablet şeklinde basılabilir, sert jelatin kapsüle doldurulabilir, sistem mikropartikül veya levha şeklinde hazırlanabilir.

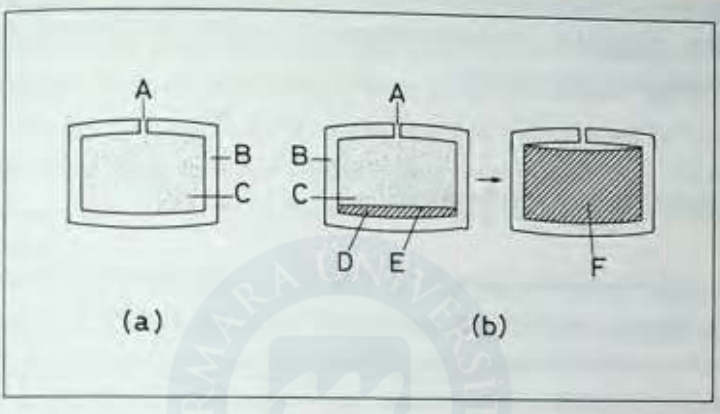
Vücutta aşınan sistemlerle sülfametizol, fenilefrin hidroklorür, asetazolamit, trihekzilfenidil hidroklorür, metoklopramit hidroklorür gibi maddelerin kontrollu serbestleşmesi sağlanmaktadır [31].

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Ozmotik Kontrollu Sistemler

Bu sistemlerde difüzyonla membrandan içeri giren sıvının yarattığı ozmotik basınç maddenin dışarı çıkışını kontrol eder. Oral ozmotik terapötik sistem, Oros® adı ile anılan bu sistemler normal bir tablet görünümündedir. Basit ozmotik pompa denilen tek bölmeli tipte veya iki bölmeli tipte olabilir (Şekil 15.6).

Basit ozmotik pompa bir çekirdek tablet, bunu kaplayan yarı geçirgen bir membran ile bu membranda lazer ışını ile açılmış olan çok küçük bir delikten oluşmuştur. Membran olarak genellikle selüloz asetat kullanılmıştır. Gastrointestinal sıvı yarı geçirgen membrandan içeri difüze olur, tablete girer, etken maddeyi çözer ve oluşan ozmotik basınç ilacı delikten dışarı sabit hızla pompalar. Maddenin miktarı veya çözünürlüğü az ise kolay çözünen bir yardımcı madde, örneğin glikoz, sodyum klorür ilave edilerek ozmotik etki artırılır. Sistem maddenin %60-80'ini sabit hızla verir [32-35]. Diğer ozmotik pompada, çekirdekte iki ayrı bölme vardır. Bir tanesi ozmotik etken madde içerir ve itici bölümdür, diğeri ise etken maddenin doymuş çözeltisini veya süspansiyonunu içerir ve çıkış deliği bu bölümde bulunur. İki bölme geçirgen olmayan esnek bir membran ile ayrılmıştır ve yarı geçirgen bir membran bu iki bölmeli çekirdeği kaplar. Bu sistem çözünürlüğü çok az veya çok fazla olan maddeler için kullanılır. Çözünürlüğü çok az olan maddeler gerekli ozmotik basıncı sağlayamaz, çok fazla olanların ise açığa çıkma hızı kontrol edilebilmelidir. Sistem çekirdekteki etken maddenin %80'den fazlasını sabit hızla serbestleştirir [36,37].



Şekil 15.6. Basit (a) ve İki Bölmeli (b) Ozmotik Sistemler.
A:Çıkış Deliği ; B : Yarı Geçirgen Membran; C:İlacı İçeren Ozmotik Çekirdek;D. İtici Bölüm ; E: Geçirgen Olmayan Membran; F: Genişlemiş Olan İtici Bölüm.

Ozmotik sistemlerdeki yarı geçirgen membranın kalınlığına, alanına ve bileşimine bağlı olarak sıvının tablet içine giriş hızı, dolayısıyla da etken madde çözeltisinin çıkış hızı değişir. Serbestleşme hızı difüzyon kontrollu sistemlerden yüksektir. Genellikle etken maddenin özelliklerinden bağımsızdır ve biyolojik ortamdan (pH, enzim aktivitesi, sindirim sistemindeki hareket gibi) etkilenmez. Ozmotik basınç sağlayan madde, membran materyali ve ilacın tuzunun seçimine bağlı olarak değişik hızlara programlanabilir. Hız belli sınırlar içinde çıkış deliğinin büyüklüğüne bağlı değildir. Ayrıca, in vitro ve in vivo serbestleşme hızları pratik olarak aynıdır, değişmez [32,33,36,38].

Sistemde birden fazla etken madde bulunabilir ve bunlar farklı hızlarla açığa çıkar. Ayrıca sistem başlangıç dozunu veya dozlarını içeren bir tabaka ile kaplanabilir [38]. Oral ozmotik sistemler çeşitli etken mad-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

deler için , örneğin indometazin, asetazolamit, albuterol/salbutamol, nifedipin, metoprolol, fenilpropanolamin, C vitamini ve oksiprenolol için kullanılmıştır [33,34,37,38].

Şişme Kontrollu Sistemler

Şişme kontrollu sistemlerde etken madde bir hidrojel içinde çözülür veya dağıtılır. Bu hidrofilik matriks belli oranda çözücü içeriyorsa, etken maddenin serbestleşmesi Fick difüzyon kanununa uygun olarak yürür. Sisteme su girdikten sonra dışardan içeriye doğru hidratasyon ve jel oluşumu başlar. Başlangıçta yüzeyde bulunan etken madde partikülleri göreceli olarak hızlı çözünür, jel engeli oluştuktan sonra serbestleşme jel matriksden difüzyonla kontrol edilir. Jel sindirim sisteminden geçiş esnasında yavaş yavaş çözünebilir.

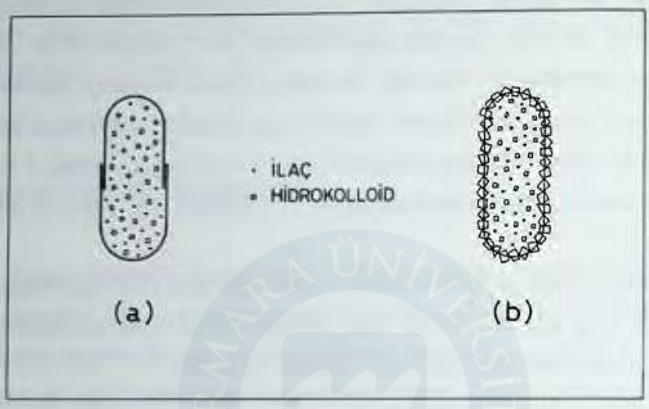
Hidroksipropilmetilselüloz, galaktomannan, poliakrilik asitler şişme kontrollu sistemler hazırlamada sıklıkla kullanılır [39,40]. Çapraz bağlı poloksamer hidrojeller prostaglandin-E_2 ve testosteron için denenmiştir [41]. Hidroksipropilmetilselüloz ve sodyum karboksimetilselüloz karışımı ile de sentperazin'in sürekli etkili tableti hazırlanmıştır [42]. Veegum®, sodyum sülfatiazol için uygulanmıştır [43].

Etken maddenin gömülü bulunduğu hidrojel tamamen kuru ise, yani camsı polimer ise, ilacın difüzyonu Fick kanununa uymaz. Çözücü polimer içine difüze olmaya başladığında camsı polimerin geçiş sıcaklığı düşer, şişmeye başlar ve iki faz arasında oluşan sınır sabit hızla yüzeyden içeri doğru ilerler, etken madde de bu jel içinden difüze olarak sabit hızla serbestleşir. Bu sistemler ile sıfırıncı dereceden serbestleşme sağlanabilir.

Şişerek jel yapma özelliğine sahip hidrokolloidlerin kullanılması ile hazırlanan en yeni preparat şekillerinden biri hidrodinamik dengeli ilaç taşıyıcı sistemlerdir [44-46]. Sistemin amacı sindirim kanalından geçiş süresini uzatmaktır. Tablet, kapsül veya boncuk şeklindeki bu preparatlar mide sıvısı ile temas ettiğinde şişer ve kütle yoğunluğu 1'den az olduğu için mide içeriğinin üstünde yüzer ve mideden çıkışı 4-10 saat geciktir (Şekil 15.7).

Hidrodinamik denge sistemleri oral yolla kontrollu serbestleşmesi istenen çoğu ilaç için kullanılır, fakat özellikle bazı etken maddelerin biyoyararlanımının artmasında çok etkilidir, bunlar:

- Mide pH'sında çözünen, barsağın nötral veya alkali ortamında çözünmeyen ilaçlar: Taşıyıcı sistemin barsağa geçişi ilacın çözünmesini ve absorpsiyonunu olumsuz etkiler, klordiazepoksit hidroklorür'de olduğu gibi.
- Midede yerel etki göstermesi istenen ilaçlar: Örneğin antasitler bu şekilde midede tutulabilir.
- Yalnızca belli bir bölgede, ince barsağın üst bölümünde absorbe olan ilaçlar: Vitaminler, mineraller vb. ilaçları taşıyan sistemler optimum absorpsiyon bölgesini geçtikten sonra uygun kan düzeyi sağlayamaz. Bu bölgeyi geçişleri geciktirilmelidir.
- Gastrointestinal sistemde çözünürlüğü az olan ilaçlar: Geçiş süresinin uzamasıyla biyoyararlanımları artar.
- Absorpsiyon hızı düşük olan ilaçlar: Geçiş yavaşlatılmaz ise yeterince madde absorbe olmadan atılır.



Şekil 15.7. Hidrodinamik Denge Sistemi; (a) Uygulamadan Önce; (b) Jelleşmeden Sonra.

Hidrodinamik denge sistemi birçok etken madde ile denenmiş ve uygun sonuçlar alınmıştır, örneğin riboflavin, askorbik asit, tiamin, C ve E vitaminleri bileşimi , aspirin, klordiazepoksit, diazepam. Bu sistem asit ortamda bozunan maddeler için uygun değildir.

Sistem hazırlanırken dikkat edilmesi gereken faktörler şunlardır; yapısı jel engeli oluşturabilecek şekilde olmalıdır, yoğunluğu mide sıvısınınkinden az olmalıdır (mide sıvısının özgül ağırlığı 1.004-1.010 arasındadır) ve depo görevi yapabilmek için yeterince yavaş çözünmelidir.

Mide sıvısı matriksin içine girdikçe etken madde sabit bir hızla serbestleşir. Etken maddenin serbestleşme hızı kullanılan hidrokolloidlerin viskozitesine bağlı olarak değişir. Bu sistemlerde kullanılan yardımcı maddeler mide pH'sında hidrate olabilen, doğal, yarı sentetik, anyonik veya tercihan iyonize olmayan hidrofilik zamklar, selüloz türevleri, protein yapısında maddelerdir, örneğin, arap zamkı, kitre

zamkı, agar, pektin, aljinatlar, metilselüloz, hidroksipropilmetilselüloz, hidroksipropilselüloz, hidroksietilselüloz, sodyum karboksimetilselüloz, jelatin, kazein, bentonit, Veegum. Hidroksipropilmetilselüloz genellikle tercih edilir. Hidrofil özelliği azaltmak için balmumu, setil alkol, hidrojene hint yağı gibi inert yağlı ve özgül ağırlığı 1'den az olan maddeler formüle ilave edilebilir [47].

Kontrollu serbestleştiren sistemlerin yukarıda sayılan nedenlerle gastrointestinal sistemden geçişini geciktirmek üzere geliştirilen bir başka şekil mukozaya yapışan sistemlerdir. Bu sistemlerde kullanılan polimerler mide mukozasına, müsine bağlanan tiptedir. Bu bağlanma, kimyasal, fiziksel veya mekanik bağlarla gerçekleşebilir [48].

Hazırlamada anyonik polimerler, katyonik olanlara tercih edilir. Kullanılan polimerler arasında özellikle sodyum karboksimetil selüloz, sodyum aljinat, çapraz bağlanmış akrilik asit polimerleri, örneğin Carbopol-934 P, polikarbofil sayılabilir. Çapraz bağlanma için alil sukroz, divinilglikol, gliserol, polialkilen glikol vb. kullanılır [48-50].

Hazırlanışında etken madde bilinen yöntemlerden bir tanesi ile kontrollu serbestleştiren sistem şekline sokulur, örneğin mikrokapsül, matriks, ilaç kaplı granüle vb. gibi. Ancak bu hazırlanan sistem etken maddenin tamamı serbestleşene kadar mukozaya yapışan polimerden ayrılmayacak özellikte olmalıdır, aksi halde etken madde polimerden önce gastrointestinal sistemden uzaklaşır. Etken maddeyi taşıyan kısım ile belli partikül büyüklüğüne sahip polimer uygun oranda karıştırılarak sert jelatin kapsüle doldurulur. Sistem mideye ulaştığı zaman jelatin kapsül çözünür, polimer sıvı ile temas eder, hızla hidrate olur ve bunun sonucunda hem müsine bağlanır, hem de etken maddeyi tutar.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

KAYNAKLAR

1. Davis, S.S.: J. Controlled Release, 2: 27 (1985).
2. Davis, S.S., Hardy, J.G., Wilson, C.G., Feeley, L.C., Palin, K.J.: Int. J. Pharm., 32: 85 (1986).
3. Cortot, A.: Pharm. Int., 5: 228 (1984).
4. Kallstrand, G., Ekman, B.: J. Pharm. Sci., 72: 772 (1983).
5. Lindholm, T.: Pharm. Ind., 48: 1075 (1986).
6. Lippold, B.C., Förster, H.: Acta Pharm. Technol., 27: 169 (1981).
7. Hennig, D., Kala, H.: Pharmazie, 42: 26 (1987).
8. Rowe, J.S., Carless, J.E.: J. Pharm. Pharmacol., 33 : 561 (1981).
9. Summers, R.S., Summers, B., Rawnsley, S.: Int.J.Pharm., 30: 83 (1986).
10. Pongpaibul, Y., Whitworth, C.W.: Int. J. Pharm., 33 : 243 (1986).
11. Lehmann, K.: Acta Pharm. Technol., 32: 146 (1986).
12. Chemtob, C., Chaumeil, J.C., N'Dongo, M.: Int. J. Pharm., 29 : 83 (1986).
13. Kawashima, Y., Ohno, H., Takenaka, H.: J. Pharm. Sci., 70:913 (1981).
14. El-Fattah, S.A., Salib, N.N., El-Massik, M.: Drug Dev.Ind.Pharm.,10: 649 (1984).
15. Pongpaibul,Y., Price,J.C., Whitworth, C.W.: Drug Dev. Ind. Pharm., 10: 1597 (1984).
16. Mank, R., Zessin, G., Fahr, F.: Pharmazie, 41: 42 (1986).
17. Fassihi, A.R.: Int. J. Pharm., 34: 169 (1986).
18. Appelt, B., Kala, H.: Pharmazie, 41: 784 (1986).
19. Fassihi, A.R., Parker, M.S., Pourkavoos, N.: Drug Dev. Ind. Pharm., 11: 523 (1985).
20. Eddine, A., Droin, A., Taverdet, J.L., Vergnaud, J.M.: Int.J.Pharm., 32: 143 (1986).
21. Baker, R.W.: Controlled Release of Biologically Active Agents, Wiley, New York (1987).
22. Martinez-Pacheco, R., Vila-Jato, J.L., Souto, C., Ramos, T.: Int. J. Pharm., 32: 99 (1986).
23. Haan, P., Lerk, C. F.: Int. J. Pharm., 31: 15 (1986).
24. Haan, P., Lerk, C.F.: Int. J. Pharm., 34: 57 (1986).
25. Kehne, K., Vogt, H., Merkle, H.P.: Acta Pharm. Technol., 27: 17 (1981).
26. Hsieh, D.S.T., Rhine, W.D., Langer, R.: J. Pharm. Sci., 72: 17 (1983).
27. Zessin, G., Fahr, F., Mank, R.: Pharmazie, 41: 39 (1986).
28. Gyselinck, P., Van Severen, R., Braeckman, P., Schacht, E.: Pharmazie, 36: 769 (1981).
29. Mehta, A. M.: Pharm. Manufacturing, 3: 23 (1986).
30. Raghunathan, Y., Amsel, L., Hinsvark, O., Bryant, W.: J. Pharm. Sci., 70: 379 (1981).
31. Brophy, M.R., Deasy, P.B.: Int. J. Pharm., 29: 223 (1986).
32. Theeuwes, F.: J. Pharm. Sci., 64: 1987 (1975).
33. Theeuwes, F., Eckenhoff, B., in "Controlled Release of Bioactive Materials" , R. Baker,Ed., Academic Press, New York (1980).
34. Theeuwes, F., Swanson, D., Wong, P., Bonsen, P., Place, V., Heimlich, K., Kwan, K.C.: J. Pharm. Sci., 72: 253 (1983).
35. Wilson, C.G., Hardy, J.G.: J. Pharm. Pharmacol., 37: 573 (1985).

36. Theeuwes, F.: in "Drug Absorption", L.F. Prescott, W.S. Nimmo, Eds., ADIS Press, Balgowlah (1981).
37. Theeuwes, F.: Pharm. Int., 5: 293 (1984).
38. ALZA Corporation Annual Report (1986).
39. Kim, S.W.: Pharm. Int., 4: 90 (1983).
40. Roorda, W.E., Bodde, H.E., de Boer, A.G., Junginger, H.E.: Pharm. Weekblad Sci. Ed., 8: 165 (1986).
41. Law, T.K., Florence, A.T., Whateley, T.L.: Int. J. Pharm., 33: 65 (1986).
42. Baveja, S.K., Ranga Rao, K.V.: Int. J. Pharm., 31:169 (1986).
43. Harris, M.R., Schwartz, J.B., McGinity, J.W., Drug Dev. Ind. Pharm., 11: 1089 (1985).
44. Sheth, P.R., Tossounian, J.: Drug Dev. Ind. Pharm., 10: 313 (1984).
45. Bogentoft, C., Pharm. Int., 3 : 366 (1982).
46. Tossounian, J.L., Mergens, W.J.,Sheth, P.R.: Drug Dev. Ind. Pharm., 11: 1019 (1985).
47. Sheth, P.R., Tossounian, J.L.: U.S. Patent 4, 167, 558 September (1979).
48. Fell, J.T., Harris, D., Sharma, H.L., Taylor, D.C.: Polymer Preprints, 28: 145 (1987).
49. Longer, M.A., Ch'ng, H.S., Robinson, J.R.: J. Pharm. Sci., 74: 406 (1985).
50. Hunt, G., Kellaway, I.W.: J. Pharm. Pharmacol., British Pharmaceutical Conference Suppl., 38: 22 (1986).

1883 MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

TRANSDERMAL SİSTEMLER

Erhan Pişkin

Transdermal sistemler, 1980 yılından sonra piyasaya çıkan örnekleriyle, kontrollu ilaç serbestleştiren sistemler içinde önemli bir yer tutmaktadır. İlk kez skopolamin'in transdermal olarak kullanımı için geliştirilen sistemin piyasaya sürülmesinden sonra, bu ilaç dağıtım şekli artan bir hızla ilgi görmüştür [1]. Bu yaklaşım birçok ilaç için denenmiş olmasına karşın, esas olarak deride emilme hızlarının yeterli olmaması nedeniyle, ticari boyuta ulaşan sistemlerin ve bu sistemlerde kullanılan ilaçların sayısı oldukça sınırlı kalmıştır.

Bu bölümde transdermal sistemlerin ticari örnekleriyle birlikte tanıtılması amaçlanmıştır. Bu amaçla önce derinin yapısı ve deri üzerinden ilaç transferine etki eden faktörler özetlenmiştir. Daha sonra deri üzerinden ilaç dağıtım şekilleri verilmiş ve transdermal sistemlerin bunlar arasındaki yeri belirtilmiştir. Sonra bu ilginç ilaç dağıtım sisteminin üstünlük ve sakıncaları tartışılmış ve ticari örnekler incelenmiştir.

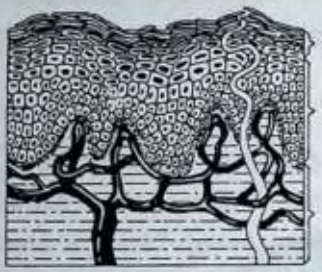
DERİNİN YAPISI VE DERİ ÜZERİNDEN İLAÇ TRANSFERİ

Derinin yapısı Şekil 16.1'de şematik olarak verilmiştir [2]. Derinin en dış tabakası 15 μ kalınlığındaki "stratum korneum" dur. Bu tabaka kutan geçirgenliğinde en önemli sınırlayıcı tabakadır. Stratum korneum, epidermisin bazal tabakalarından yüzeye göç eden hücrelerle sürekli olarak yenilenir. Tabakanın, özellikle vücut dışına bakan yüzeyinin hemen hemen tamamı ölü hücrelerden oluşmuştur. Bu tabaka, derinin en önemli fonksiyonlarından biri olan vücudu dış çevreden ayırma, koruma görevini üstlenmiştir. Stratum korneum'daki korneosayt hücreler arası boşluk proteince zengin olup, hidrofiliktir. Hücreleri çeviren lipit matriks ise hidrofobiktir. Dolayısıyla stratum korneum'un hidrofobik yanı ağır basan iki fazlı (hidrofob-hidrofil) bir yapısal özelliğe sahip olduğu söylenebilir.

Derideki ikinci tabaka, yaklaşık 150 μ kalınlığındaki epidermis tabakası olup, stratum korneuma göre çok daha hidrofiliktir. Stratum korneum ve epidermis deri üzerinden ilaç emilme hızını kontrol ederler. Deri üzerinden emilecek bir ilacın bu iki tabaka içinde difüzyon hızları yanısıra, bu tabakalardaki çözünürlükleri, dolayısıyla tabakalar arası dağılım katsayısı da deri üzerinden emilmede çok etkindir. Başka bir ifadeyle, ilacın deride hızla emilmesi için, bu iki tabakada hızlı difüze olması yetmez, ayrıca ilacın yağ (hidrofob) ve su (hidrofil)'daki çözünürlüklerinin veya bunların oranının (dağılım katsayısının) belli bir değerde olması gerekir [3,4].

Bilindiği gibi ilaçların çözünürlükleri hem kendilerinin hem de çözündükleri ortamın (çözücülerin) kimyasal yapılarıyla ilgilidir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 16.1. Derinin Yapısı.

Ortamdaki difüzyon hızları ise esas olarak molekül ağırlıklarına (büyüklüklerine), hatta karmaşık moleküler yapı durumunda ilaç moleküllerinin geometrik şekillerine bağlıdır. Dolayısıyla ilacın deri üzerinden transferi hem ilacın kimyasal yapısı ve molekül ağırlığı hem de derinin kimyasal yapısına bağlıdır. Ancak, M.A. < 600 Dalton olan basit moleküllerin deride transferi durumunda çözünürlük ve lipit/su dağılım katsayılarının daha önemli olduğu not edilmelidir.

Deride üçüncü tabaka yaklaşık 2 mm kalınlığındaki kılcal damarların yer aldığı dermis tabakasıdır. Bu tabakanın ilaçların deride emilme hızları üzerinde önemli bir sınırlayıcı etki yapmadığı varsayılmaktadır.

DERİ ÜZERİNDEN İLAÇ DAĞITIM SİSTEMLERİ

Ağız yoluyla alındığında özellikle mide-barsak sisteminde kolaylıkla etkinliğini kaybeden veya karaciğerde "ilk-geçiş" mekanizmasına göre hızla uzaklaştırılan ilaçların deri üzerinden emilerek sistemik dolaşıma karışacak şekilde uygulanması fikri oldukça eskidir. Bu fikrin ilk uygulamalarında ilaçların krem halinde, uygun bir formülasyonla hazırlanıp deri üzerine sürülmesi düşüncesinden hareket

edilmiştir [3-5]. Ancak bu klasik uygulama şekli, aşağıda verilen nedenlerle çoğu kez başarısız olmuştur.

Bu sistemlerde, hem uygulanan ilacın mutlak miktarı, hem de uygulanan yüzey alanı değiştiği için, tekrarlanabilir dozda uygulama yapılamamaktadır.

Bu yaklaşımda, ilacın dağıtıldığı ortam içinde transfer hızı yüksektir. Dolayısıyla deriden emilme hızı, ilacın sistemik dolaşıma karışma hızını kontrol eder. İlaçların emilme hızı hem bir hastadan diğerine, hem de vücudun uygulanan bölgesine göre önemli oranda değiştiğinden tedavi için bir doz önermek ve özellikle kandaki ilaç konsantrasyonunu sabit tutacak bir tedavi uygulamak çok zordur.

Son yıllarda deri üzerinde mikroorganizmaların ilaçları metabolize ettikleri gösterilmiştir [6]. Transdermal sistemlerin tersine, bu yaklaşımda dağıtma ortamında hızla difüze olan ve deri yüzeyinde biriken ilacın mikroorganizmalar tarafından metabolize edilerek etkinliğini kaybetme şansı çok yüksektir.

Krem türü uygulamalarda doz aralıkları yaklaşık 8 saattir. Oysa yeni dağıtım sistemlerinde bu süre bir haftaya kadar çıkabilmektedir.

Krem uygulamaları görüntü ve kullanılabilirlik açısından hastaya uygun değildir. İlacın etkin kullanımını sağlamak için kremin geniş bir yüzeye yayılması hem görünüş olarak iyi değildir, hem de kolaylıkla silinip kaybolabilir. Ancak, tüm bu sakıncalarına karşın krem formülasyonlarının hazırlanmaları kolay ve ucuzdur. Bazı durumlarda uygun tedaviye olanak verdikleri de not edilmelidir.

Transdermal sistemlerin uygulanış biçimi klasik dermatolojik tedavide kullanılan krem ve benzerlerininkinden çok farklıdır. Yukarıda sakıncaları belirtilirken not edildiği gibi krem tipi uygulamada ilaç emilme hızı deri kontrolludur. Dolayısıyla ilaç emilme akısı kullanım süresinde, genellikle 1-30 mg / cm^2.saat aralığında değişmektedir. Başka

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

bir ifadeyle, bu yaklaşım uygulanarak kontrollu ilaç dağıtımı yapmak, plazmada kararlı ve sabit ilaç konsantrasyonlarına ulaştırmaz.

Transdermal sistemlerde ise ilaç depolanmış sistem, deri üzerine yerleştirilmekte ve sistemin taşıdığı ilaç, kontrollu bir şekilde serbestleştirilerek deri üzerinden sistemik kan dolaşımına ulaşmaktadır. Bir transdermal sistemde, ilaç dağıtım hızının sistem tarafından (deri değil) kontrol edilmesi amaçlanır. Böylece, 0.1 $\mu g/ cm^2$.saat gibi oldukça düşük ve sabit emilme akılarında uygulama yapılabilmekte, dolayısıyla plazmada ilaç düzeyinin optimal değerlerde sabit tutulması sağlanabilmektedir.

TRANSDERMAL SİSTEMLERİN ÜSTÜNLÜK VE SAKINCALARI

Transdermal sistemlerin diğer ilaç dağıtım sistemlerine göre üstünlükleri şöyle özetlenebilir:

- Ağızdan alınma ile ilaç tedavisinde görülen değişik hızda absorpsiyon ve mide-barsak sisteminde etkinliklerini kaybetme burada yoktur.
- İntravenöz enjeksiyonun tehlikesi ve hasta yönünden uygunsuzluğu bu sistemde yoktur.
- Biyolojik yarı ömrü kısa olan veya karaciğerde "ilk geçiş" mekanizmasına göre yüksek oranda uzaklaştırılan ilaçlar için çok uygundur. Ağızdan alınmada birçok ilaç için gözlenen bu durum, transdermal uygulamada, ilaç deri üzerinden doğrudan kana geçtiği için, daha azdır.
- İlacın biyolojik yarı ömrü kısa da olsa, bu sistemle kontrollu veya geciktirilmiş ilaç dağıtımı yapılabilir. Dolayısıyla,ilacın plazma konsantrasyonu kararlı ve sabit bir değerde tutulabilir.

- Sistemin uygulanması son derece kolaydır. Sistem yerleştirildiği yerden kolaylıkla uzaklaştırılıp serbestleşme durdurulabilir, böylece ilaç plazma konsantrasyonu düşürülebilir.
- Halen kullanılan transdermal sistemler 1-7 gün arasında takılmaktadır. Dolayısıyla bu sistemde doz tekrar sayısı en aza indirilmiş olmaktadır. Bu da yan etkileri azaltmaktadır.
- Yerel uygulama sağlanabilir.

Bütün bu üstünlükleri yanısıra, transdermal sistemlerin şüphesiz sakıncaları da vardır. Öncelikle transdermal ilaç dağıtımı her ilaç için uygun değildir. Çizelge 16.1'de görüldüğü gibi, derinin geçirgenliği ilgilenilen birçok ilaç için oldukça düşüktür [7,8]. Şekil 16.2'de, skopolamin örneğinde görüldüğü gibi, derinin ilaç geçirgenliğinin vücudun çeşitli bölgelerinde oldukça farklı olduğu da not edilmelidir [9,10].

Daha önce de söz edildiği gibi ilacın deride emilme hızı ilacın molekül ağırlığı ve molekülün şekli yanısıra, lipit ve sudaki çözünürlüğü ile de yakından ilgilidir. Genellikle 800-1000 molekül ağırlığında, mineral yağ ve sudaki çözünürlüğü 1 mg/ml'den yüksek ve yüksek yağ/su dağıtım katsayısına sahip (lipofil karakteri baskın) ilaçlar deriden daha hızlı emilmektedir. Son yıllarda ilaçların deriden emilme hızlarının arttırılması, dolayısıyla transdermal dağıtım sistemlerinin daha çok ilaç için kullanılır hale getirilmesi amacıyla yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Deri geçirgenliğinin arttırılması bu amaçla uygulanan yaklaşımlardan biridir. Dimetilsülfoksit, dimetilasetamit, azon, etilenglikol, propilen glikol, etil alkol, vb. gibi çözücüler deri geçirgenliğini arttırıcı maddelerin başında yer almaktadır [11-14]. Bu maddeler kullanılarak deri geçirgenliği 10 - 100 kez arttırılabilmektedir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 16.2. Skopolamin'in Vücudun Değişik Bölgelerinde Deriden Transferi.

Çizelge 16.1. İnsan Derisinin İlaç Geçirgenliği

İlaç	Geçirgenlik Hız Sınırı (30° C) (mg/cm^2.saat)
Efedrin	250 - 400
Dietilkarbamazin	83 - 120
Nitrogliserin	10 - 25
Skopolamin	2.0 - 8.0
Klorofenilamin	2.9-3.9
Amfetamin	1.0 - 2.0
Fentanil	0.8 - 3.8
Hidrokortizon	0.2 - 0.4
Atropin	0.01 - 0.05
Östradiol	0.01 - 0.03
Digitoksin	0.00012 - 0.00014

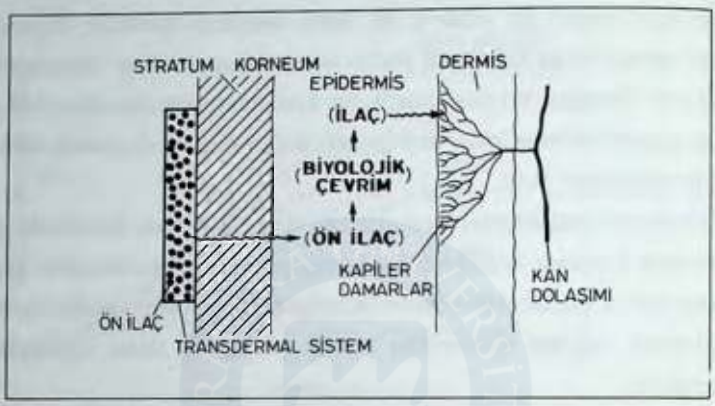
Özellikle hidrofil (polar) ilaçların deri geçirgenliklerinin arttırılması için ikinci bir yöntem de, ilaca hidrofob karakter kazandıran gruplar (Şekil 16.3) takılarak ilacın türevlerinin (önilaç) hazırlanmasıdır [14,15]. Örneğin, bu yaklaşımla, bir kemoterapötik ilaç olan deri emilme hızı düşük 5-fluorurasil deri geçirgenliği 1-butiril oksimetil türevi ile 5 kez arttırılmıştır [14].

İlaçların transdermal uygulamada deri üzerinden emilmede gecikme süreleri 2-6 saat aralığında değişmektedir. Bu sürenin akut uygulamalarda sorun olabileceği unutulmamalıdır. Bu noktaya dikkat çekilerek transdermal dağıtım sisteminin kronik vakalarda daha uygunolduğu söylenebilir.

Kutan metabolizması da transdermal ilaç dağıtım sistemlerinde, tam olarak tanımlanamamış, ancak potansiyel sorunlar arasında yer almıştır. Ağırlık temeline göre derinin, karaciğere yakın bir metabolize etme kapasitesine sahip olduğu ileri sürülebilmektedir [16]. Ancak, derinin çok küçük bir bölümü transdermal sistem ile temas etmektedir. Buna karşın metabolik parçalanmaya duyarlı ilaçların "kutan ilk geçiş" mekanizmasıyla uzaklaştırılabilecekleri not edilmelidir. Örneğin, nitrogliserinin, maymunlarda yapılan deneylerde % 16 oranında deride metabolize olduğu gösterilmiştir [17].

Transdermal sistemlerin kullanımında ortaya çıkan başka bir sorun da ilacın veya sistemin diğer elemanlarının deri dokusunu tahriş etmesi, immunolojik ve allerjik reaksiyonlara neden olmasıdır. Vücudun, bu yabancı maddelere göstereceği tepki kullanıldığı bölgede yara, iltihaplanma, kabuk, vb. oluşturarak emilme hızının şiddetle düşmesine ve hatta durmasına neden olabilir. Günümüzde toksik olmayan ve biyolojik sistemle uyuşabilen ilaç dağıtım sistemleri ile dahi, ancak bir haftalık uygulamalar yapılabilmesi şüphesiz bu ilginç yaklaşımın en önemli sakıncalarındandır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 16.3. Önilaç Uygulaması.

Ancak daha etkin ilaçların veya bunların etkin türevlerinin kullanılması, deri geçirgenliğinin yardımcı maddelerle arttırılması, immun bastırıcılar ile immun reaksiyonların azaltılması, vb. gibi önlemlerle yukarıdaki sakıncaların kaldırılabileceği görüşü yaygındır ve bu konuda yoğun araştırmalar yapılmaktadır [16,19].

TRANSDERMAL İLAÇ DAĞITIM SİSTEMLERİNİN TÜRLERİ VE SERBESTLEŞTİRME MEKANİZMALARI

İki tür ilaç serbestleştirme sistemi vardır.

- Membran sistemler
- Matriks sistemler

Membran sistemlerde ilacın doymuş çözeltisi veya dispersiyonu bir depoya konur. Deponun deriyle temas eden yüzeyi ilacı geçiren bir polimer membrandan oluşmuştur. Bu membranın özellikleri ve ilaç-polimer ilişkileri depodan ilaç serbestleştirme hızını kontrol eder.

Membran sistemlerde depo içinde ilaç konsantrasyonu sabit kaldığı sürede sıfırıncı dereceden serbestleştirme kinetiği gözlenir, başka bir ifade ile sabit serbestleştirme hızına ulaşılır (Şekil 16.4). Şüphesiz burada sistemin, transdermal serbestleştirme hızını kontrol ettiği varsayılmaktadır. Şekil 16.4'de görüldüğü gibi eğer sistem hazırlandıktan sonra beklemişse polimer ilaç ile doymuş olacağından, serbestleştirme hızı kararlı duruma ulaşana kadar beklenen değerden daha yüksektir ("aşırı yükleme"). Polimer membran veya deri direnci nedeniyle "zaman gecikmesi" de gözlenebilir ki bu bölgede serbestleştirme hızı kararlı duruma ulaşılana kadar beklendiğinden yavaştır. Bu sistemde serbestleştirme hızı, polimer membranın yüzey alanı ile doğru, kalınlığı ile ters orantılıdır. Ayrıca, membran mikro yapısı (kristallik yüzdesi, hidrofilisitesi, çapraz bağ varlığı ve yoğunluğu, vb.) ve ilaçla polimerin etkileşmesi hem difüzivite hem de çözünürlüğü etkilediği için serbestleştirme hızını kontrol eder.

İkinci tür transdermal sistemlerde ilaç polimer matriks içinde çözülür veya dağıtılır. Bu sistemin hazırlanması oldukça kolaydır. Membran sistemlerde membranın yırtılıp ilacın kontrolsüz ve ani olarak yüklenmesi gibi bir sorun bu sistemlerde yoktur. Ancak serbestleştirme kinetiği daha karmaşıktır ve genellikle polimer taşıyıcı film şeklinde olduğu için sabit serbestleştirme hızına ulaşılamaz (Şekil 16.4).

TRANSDERMAL SİSTEMLERE ÖRNEKLER

Birçok aday ilacın transdermal yolla kontrollu verilmesi amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak, yukarıda açıklanan nedenlerden dolayı bu çalışmaların çoğu başarısız olmuştur. Nitrogliserin başta olmak üzere, skopolamin, klonidin ve östradiol için çeşitli transdermal

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ilaç dağıtım sistemleri geliştirilmiştir. Aşağıda bu ticari olarak satılan sistemler özet şekilde tanıtılmıştır. Henüz araştırma basamağında olan, ancak yakın bir gelecekte ticari ürün haline dönüşmesi beklenen timolol, nikotin, vb. gibi ilaç dağıtım sistemlerinden de kısaca söz edilmiştir.

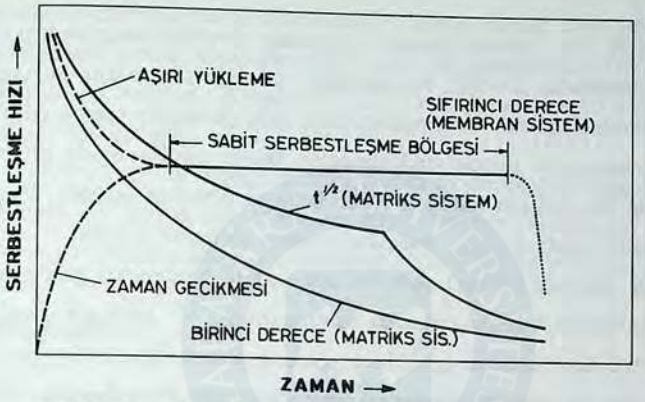
Nitrogliserin

Nitrogliserin kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Nitrogliserinin tıbbi açıdan en önemli özelliği damarlar, bronşlar, mide ve barsaklardaki tüm düz kasları gevşetmesidir. Deri üzerinden hızla emilmesi, kısa biyolojik ömrü ve karaciğerde hızla metabolize olması nedeniyle nitrogliserin, deri üzerinden serbestleştirme için iyi bir aday olarak değerlendirilmiştir. Krem türü ilk uygulamaların(nitrobid, percutol, vb. gibi) , çok düşük maliyetleri ve kolay üretimleri gibi çeşitli sınırlamalar nedeniyle başarısız olması, transdermal cihazların geliştirilmesine yol açmıştır [5, 19-21].

Günümüzde 4 değişik ticari transdermal nitrogliserin serbestleştiren sistem yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sistemler aşağıda önemli özellikleri ile kısaca tanıtılmıştır.

Transderm® - Nitro

Bu sistem nitrogliserin serbestleştirmek üzere tasarlanmış tipik bir membran transdermal sistemidir [22,23]. ALZA/Ciba-Geigy tarafından üretilen bu sistemin üst tarafı nitrogliserin geçirmeyen ve adsorbe etmeyen aluminyumlu bir tabaka ile kaplatılmıştır. Depo içine silikonda dağıtılmış nitrogliserin konulmuştur.



Şekil 16.4. Transdermal Sistemlerde Serbestleşme Kinetikleri.

Deponun ön tarafına, nitrogliserin serbestleştirmesini kontrol eden silikon yağ emdirilmiş gözenekli polipropilen membran yerleştirilmiştir. Membranın ön kenarları ise deri üzerine yapışmayı sağlayacak allerjik etki yapmayan bir silikon esaslı yapışkan tabaka ile kaplanmıştır.

Bu sistemin yüzey alanı 10 cm^2'dir. İlaç yüklemesi 5 ve 10 mg/sistem olan, 24 saatte bu miktarı serbestleştirmek üzere tasarlanmış iki türü vardır. Başka bir ifadeyle serbestleştirme hızları 20 ve 40 ng/cm^2.saat'tir. Bu sistemle yapılan in vitro testlerde hızlı bir aşırı yüklenmeden sonra, yaklaşık 16 saat süreyle sıfırıncı derece kinetiğin gözlendiği rapor edilmektedir. Ancak ilacın insan üzerinde uygulanmasında da gözlendiği gibi bunun çok fazla önemi yoktur. Çünkü Transderm®-Nitro'da nitrogliserinin serbestleştirme hızı ortalama deri emilme hızının yaklaşık iki katıdır, dolayısıyla serbestleştirme hızı esas olarak deri kontrolludur.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Nitrodisc®

Nitrodisc®, G.D. Searle firması tarafından üretilen matriks tipi bir transdermal sistemdir [24-26]. Bu sistemde nitrogliserin-laktoz karışımı küçük damlacıklar halinde izopropilpalmitat gibi çözücüler içeren çapraz bağlı silikon kauçuğu içinde dağıtılmıştır. İlacın damlacık ile silikon matriks içinde bir dağılım katsayısı söz konusu olmakla birlikte, ilacın serbestleşmesini kontrol eden, matriks içindeki difüzyon hızıdır.

Tipik bir matriks sistemi olan bu sistemden, beklendiği gibi nitrogliserin serbestleşme hızının zamanla azalmasının $t^{-1/2}$ kinetiğe uyması gerekir. In vitro davranış bu şekildedir. Ancak beklendiğinin tersine in vivo uygulamada, bir aşırı yüklemeden sonra 24 saat hemen hemen sabit plazma konsantrasyonunun gözlendiği rapor edilmektedir. Bunun da sistemin deri emilme hızından daha yüksek hızda nitrogliserin serbestleştirmesi, dolayısıyla serbestleşmenin büyük oranda deri kontrollu olmasından kaynaklandığı söylenebilir.

Yüzey alanları 8 ve 16 cm^2 olan iki tür Nitrodisc® mevcuttur. Bu sistemlerde sırasıyla 16 ve 32 mg nitrogliserin yüklenmiş olup, günde 5 ve 10 mg ilaç serbestleştirecek şekilde tasarlanmışlardır.

Nitro-Dur®

Key Pharmaceuticals firması tarafından üretilen bu sistem de matriks tipi transdermal sistemlere bir örnektir [21, 27, 28]. Nitrodisc®'in tersine bu sistemde laktoz içine emdirilmiş nitrogliserin bir hidrofilik matriks olan polivinilalkol-polivinilpirolidon içinde dağıtılmıştır. Nitrogliserin, sodyum sitrat ve gliserin içeren bu matriksten kolaylıkla difüze olabilmektedir. Ayrıca, Nitro-Dur®, Nitrodisc®'e göre 3 kat daha fazla etken ilaç taşımaktadır. Bu nedenle de Nitro-Dur®'dan daha yüksek

nitrogliserin serbestleştirme hızları beklenmelidir.

Yüzey alanı 5, 10, 15 ve 20 cm^2 olan sırasıyla 26, 51, 77 ve 104 mg nitrogliserin yüklenmiş Nitro-Dur® türleri vardır. Serbestleştirme hızı ve 24 saatte serbes.leşen doz türüne göre değişmektedir. Örneğin, 20 cm^2 etkin yüzey alandar. 20 mg/cm^2 saat hızla, 24 saatte 10 mg nitrogliserin serbestleşmektedir.

Nitrodisc®'de olduğu gibi bu sistemde de in vitro uygulamada $t^{-1/2}$ türünde serbestleşme kinetiği gözlenmektedir. Ancak, in vivo'da yine benzer nedenlerle sıfırıncı dereceden serbestleşmeye ulaşılmaktadır.

Skopolamin

Skopolamin "hareket hastalığı" (deniz tutması, araba tutması, vb.) tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Ağızdan alındığında bulantı yapan bu ilaç, yüksek deri emilme hızı nedeniyle transdermal sistemler için uygun bir adaydır. Alza firması tarafından geliştirilen ve Ciba tarafından pazarlanan Transderm®-Scop, skopolamin serbestleştirmek üzere tasarlanmıştır [10, 22, 29]. Transdermal yolla ilaç serbestleştirmesi için geliştirilen bu ilk ticari örnek membran tipi bir sistemdir. Burada, ilaç mineral yağ ve poliizobutilen karışımında dağıtılmıştır. Sistem 1.3 mg skopolamin içerir. Serbestleştirme hızını kontrol eden membran gözenekli polipropilen olup gözenekleri mineral yağ ile doldurulmuştur. Yapıştırıcı tabaka 200 mg skopolamin içerir. Skopolamin yine mineral yağ ve poliizobutilen ile karıştırılmıştır. Sistemin kullanımında, yapıştırıcı tabakadaki ilaç yüklemesi nedeniyle aşırı yükleme gözlenir. İn vitro verilere göre ilk 10 saatlik süre sonunda serbestleşme akısı yaklaşık 3.8 mg/cm^2. saat değerine düşer ve sabit kalır. Kullanım süresi olarak 3 günlük süreler önerilmektedir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Östradiol

17 β-östradiol hormonu kadınlarda menapozla birlikte ortaya çıkan şiddetli vazomotor semptomlarda kullanılan bir ilaçtır. Bu hormonun transdermal serbestleşmesi için geliştirilen sistem ALZA/Ciba-Geigy tarafından, Estraderm® adı altında önce Avrupa'da piyasaya sunulmuştur [30-32]. Oldukça yeni olan bu sistem ABD'de FDA'dan üretilebilirlik raporu almıştır. Membran tipi bu sistemde hormonun deri geçirgenlik hızını arttırmak üzere etil alkol kullanılmaktadır. 5, 10, 20 cm^2 yüzey alanlı cihazlar vardır. Bu sistemle oldukça düşük serbestleşme hızlarıyla (0.025-0.1mg/gün), 20-80 pg/ml plazma konsantrasyonlarına ulaşılmaktadır. Genellikle 3 gün süreyle değiştirilerek uygulanan bu sistemlerin uygulanmasında ağızdan alınmaya göre doz miktarı 20 ile 40'da bire düşmekte, ayrıca karaciğer protein üretimi de artmaktadır.

Klonidin

Klonidin beta-adrenerjik tansiyon düşürücü bir ilaçtır. Biyolojik yarı ömrü 9 saat olan bu ilaç ALZA/Bochringer Ingelheim tarafından Catapress-TTS® ticari adıyla piyasaya sunulmuş transdermal sistemde yer almıştır [33-38]. Sistem 7 gün süreyle sürekli kullanılmak için tasarlanmıştır. Terapötik klonidin düzeyi olan 0.6-1.2 ng/ml değerlerine ulaşılmak üzere 3.5 , 5, 10 cm^2 yüzey alanlarında üretilen bu sistemde, 1.5-2.0 mg/cm^2.saat serbestleştirme hızlarına ulaşılmaktadır. Membran tipi bu cihazda 2-3 günlük bir zaman gecikmesi gözlenmektedir. Sistemin uygulanmasından sonra 2-3 günde klonidin plazma konsantrasyonu yavaşça artarak kararlı duruma ulaşmaktadır. Kararlı durumda önemli bir etki görülmeksizin, hasta ortalama arter kan basıncının düzenli olarak düştüğü gözlenmektedir. Klonidin'in deri üzerindeki etkisi henüz tam olarak çözülememiştir. Uygulanan hastaların % 15-20' sinde deri duyar-

lılığı rapor edilmektedir. Bu durumlarda sistemin 7 gün değil 3-5 gün arayla yenisiyle değiştirilmesi önerilmektedir.

Diğer İlaçlar

Transdermal yolla ilaç dağıtım sistemlerinde son yıllarda denenen, ticari boyuta ulaşabilecek ilaçlar arasında nikotin [39] ve timolol [40] gelmektedir. Hızla gelişen modern biyoteknolojinin ürünü peptit ve benzeri analogların temel oluşturduğu ilaçları kontrollu dağıtacak transdermal sistemlerin geliştirilmesi şüphesiz bu ilginç uygulamanın gelecek kuşak araştırmalarının odak noktası olacaktır. Bu tür yüksek moleküllü, ancak kemoterapi, vb. gibi birçok terapötik uygulamada kullanılan önemli ilaç grubunun deri emilme hızını arttırıcı yardımcı maddeler ve bu ilaçların "önilaçlar" şeklindeki türevlerinin geliştirilmesi, şüphesiz bu dalın geleceği üzerinde çok etkin olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Chandrasekaran, S. K.: Drug Dev. Ind. Pharm., 9: 627 (1983).
2. Bucks, D. A. W.: Pharm. Res., 1: 148 (1984).
3. Schaefler, H., Zesch, A., Stüttgen, G., Skin Permeability, Springer Verlag, Berlin (1982).
4. Barry, B.W.: Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption, Marcel Dekker, New York (1983).
5. Demna, F. J., Wilson, R. R.: Angiology, 34: 1 (1983).
6. Denger, S. P., Guy, R. H., Hadgraft, J., Hugo, W. B., Int. J. Pharm., 26: 89 (1985).
7. Michaels, A.S., Chandrasekaran, S.K., Shaw, J.E.: Am.Indust.Chem.Eng.J ., 21: 968 (1975).
8. Gaaaley,W.R.,Lonsdale,H.K.,Nacht,S.:J .Invest. Dermatol, 67: 713 (1976).
9. Maibach, H.I., Feldman, R.J., Milby, T.H., Serat, W.F.: Arch. Envir. Health, 23: 208 (1971).
10. Shaw,J.E., Chandrasekaran, S.K.: in "Drug Absorption", L.F., Prescott, Nimmo,W. S., eds., ADIS Press (1981).
11. Elfbaum, S. G., Laden, K.: J. Soc. Cosmetic Chemists, 19: 841 (1968).
12. Munro, D. D., Stoughton, R. B.: Arch. Dermatol. 92: 285 (1965).
13. Stoughton, R. B.: Arch. Dermatol., 116: 474 (1982).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

14. Hoelgaard, A., Mollgaard, B.: J. Controlled Release, 2: 11 (1985).
15. Chien, Y. W., Valia, K. H., Doshi, V. B., Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 12: 320 (1985).
16. Noonan, P.K., Wester,R.C.: in"Percutaneous Adsorption", R.L.Bronaugh, H.I.Maibach, eds., Marcel Dekker, New York (1985).
17. Wester, R. C., Noonan, P. K., Smeach, S., Kosobud, L.: J. Pharm. Sci., 72: 745 (1983).
18. Guy, R. H., Hadgraft, J.: J. Control. Rel., 4: 237 (1987).
19. Baker, R. W.: Controlled Release of Biologically Active Agents, J. Wiley, New York (1987).
20. Chu, L., Gale, R. M., Schmitt, L.G., Shaw, J.E.: Angiology, 35,545, (1984).
21. Chien, Y. W.: Amer. Hearth. J., 108: 207 (1984).
22. Shaw, J.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 9: 579 (1983).
23. Good, W. R.: Drug Dev. Ind. Pharm., 9: 647 (1983).
24. Kanm, A.: Drug Dev. Ind. Pharm., 9: 671 (1983).
25. Kanm, A.: Angiology, 34: 11 (1983).
26. Chien, Y.W., Keshary, P. R., Huang, Y. C., Sarpotdar, P. P.: J. Pharm. Sci., 72: 968 (1983).
27. Keith, A. D.: Drug Dev. Ind. Pharm., 9: 605 (1983).
28. Chien, Y. W., Drug Dev. Ind. Pharm., 9: 495 (1983).
29. Price, N. M., Schmitt, L. G., McGuire, J., Shaw, J. E., Trobough, G.: Clin. Pharmacol. Ther., 29: 414 (1981).
30. Laufer, L. R., DeFajio, J. L., Lu, J. K. H., Meldrum, D. R., Eggena, P., Sambhi, M. P., Hershman, J. M., Judd, H. L.: Amer. J. Obstet. Gynecol., 146: 583 (1983).
31. Good, W. R., Powers, M. S., Campbell, P., Schenkel, L.: J. Controlled Release, 2: 89 (1985).
32. Place, V. A., Powers, M. S., Darley, P. E., Schenkel, L., Good, W. R.: Amer. J. Obstet. Gynecol., 152: 1092 (1985).
33. Arndts, D., Arndts, K.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 26: 79,(1985).
34. MacGregor, T. R., Matzek, K. M., Kerns, J. J., van Wayjen, R. G. A., van den ende, A., van Tol, R.G.L.: Clin. Pharmacol. Ther., 38: 278 (1985).
35. Shaw, J. E.: Amer. Hearth. J., 108: 217 (1984).
36. Lawson, A.A. H.: in" Rate Controls in Drug Therapy", L. F. Prescott and W. S. Nimmo, eds.., Churchill Livingstone, Edinburgh, 215 (1985).
37. Weber, M. A., Drayer, J.I.M., McMahon, F.G., Hamburger, R., Shah, A.R., Kirk, L.N.: Arch. Intern. Med., 144: 1211 (1984).
38. Weber, M. A., Drayer, J. I. M.: Amer. Hearth. J., 108: 231 (1984).
39. Rose, J. E., Jarvik, M. E., Rose, K. D.: Drug. Alc. Depend., 13: 209(1984).
40. Vlasses, P. H., Ribeiro, L. G. T., Rotmensch, H. H., Bandi, J.V., Loper,A. E., Hickens, M., Dunlay, M. C., Ferguson, R. K.: J. Cardiovasc. Pharmacol., 7: 245 (1985).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

VAJİNAL, SERVİKAL VE İNTRAUTERİN SİSTEMLER

Betül Dortunç

Jinekolojik hastalıklarda kullanılan bazı etken maddeler, lokal veya sistemik etki göstermesi için doğrudan ilgili organa uygulanabilir. Bu yönde kullanılmak üzere çeşitli kontrollu serbestleştiren sistemler geliştirilmiştir. Uygulama yerlerine göre bu sistemler üç grupta toplanabilir.

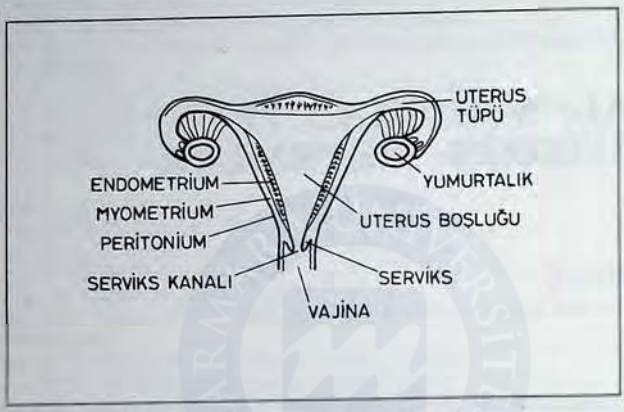
- Vajinal sistemler
- Servikal sistemler
- İntrauterin sistemler

Şekil 17.1 'de sistemlerin uygulama yerleri gösterilmiştir.

VAJİNA VE UTERUS'UN YAPISI

Vajina uterusun alt ucu ile gövdenin dış yüzeyi arasında bulunan 8-10 cm boyunda geniş bir kanaldır. Spermayı almak ve onu dış etkilerden korumak bu organın görevidir.Duvarları bebeğin doğumu sırasında önemli oranda genişleyebilir. İç yüzeyde vajina mukozasının kalınlaşmaları olan enine kıvrımlar yer alır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 17.1. Sistemlerin Yerleştirildiği Bölgelerin Şeması.

Vajinanın iç yüzeyi mukoza yapısındadır. Ortada düz kaslardan oluşmuş bir tabaka vardır. Dışı ise bağ dokusundan oluşmuştur.

Uterus döllenmiş yumurtanın yerleştiği ve geliştiği organdır. Karın boşluğunda mesane ve rektum arasında olup 6-8 cm boyundadır. İçi boştur ve kalın duvarlıdır. Uterus duvarı üç tabakadan oluşmuştur:

- Endometrium: Uterus duvarının iç yüzeyini kaplar, mukoza yapısında bir membrandır. Bir epitel astar ile bağ dokusundan oluşur.
- Myometrium: Kalın, düz kas yapısındaki orta tabakadır. Lifleri birbirine zıt yönde olan üç kat kasdan yapılmıştır. Böylece, bebeğin büyümesiyle karın boşluğunun büyük bir bölümünü kaplayacak kadar genişlemeye ve kasılarak bebeği dışarı atmaya imkan bulur.
- Peritonium: Uterusun dışını kaplar.

Uterusun şekli ince tarafı aşağıda, geniş tarafı yukarıda bir armuda benzer. Geniş bölümüne uterus gövdesi denir, uterus tüpleri buraya

bağlanır. İnce bölümüne uterus boynu (serviks) denir. Bunun bir bölümü vajinaya doğru uzamıştır. Uterus boşluğu normalde üçgen şeklinde ve yassıdır, yandan bakıldığında ince bir yarık şeklinde görülür.

VAJİNAL SİSTEMLER

Vajinanın oldukça etkili bir ilaç uygulama yolu olduğu ve çeşitli ilaçların vajina mukozasından absorbe olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlara örnek olarak steroidlerin çoğu, prostaglandinler, penisilinler, sulfa ilaçları, proteinler, kinin, nonoksinol-9, metadion sayılabilir.

Oral yol ile verildiğinde az veya çok etkinliğini kaybeden maddeler için vajinal uygulama tercih edilebilir, çünkü karaciğerin ilk geçiş etkisi ortadan kalkar. Klasik preparat şekillerinden farklı olarak günlük ilaç alma gereği yoktur ve etken madde sürekli olarak belli hız ile serbestleştirildiğinden daha düzgün bir kan düzeyine ulaşılır. Dolayısı ile ilacın toksik ve yan etkisi veya plazma ilaç düzeyinin etkisiz konsantrasyona düşmesi gibi durumlarla karşılaşılmaz. İstenildiği an sistem uzaklaştırılarak etkiye son verilebilir. Buna karşın, örneğin uzun etkili enjeksiyonluk preparatlarda bu olanak yoktur. Yerel etki gösteren etken maddeler de kontrollu serbestleştiren sistemler ile verilebilir, buna örnek olarak bakterisit, fungusit ve spermisitler gösterilebilir. Vajinal sistemlerin bir diğer üstünlüğü doktor yardımına gerek olmadan kullanılabilmesidir. Kullanan kişi sistemi kendisi yerleştirebilir ve çıkartabilir.

Sayılan üstünlükleri nedeniyle vajinal sistemler çok araştırılmış, geliştirilmiş ve özellikle kontraseptif steroidlerin taşıyıcısı olarak uygulama alanı bulmuştur.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Vajinal Halkalar

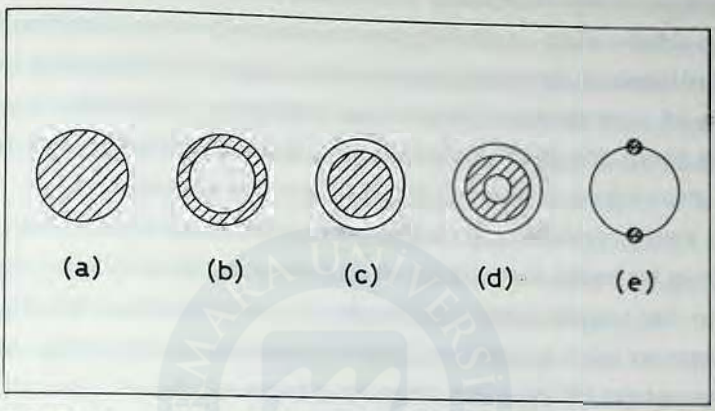
Vajinal halkalar vajinaya uygulanan kontrollu serbestleştiren sistemlerin en önemlisidir ve etken maddenin bu halkalardan serbestleşmesi difüzyonla kontrol edilir. Halka, membran veya matriks tipi veya her ikisinin bileşimi bir sistem olabilir. Bu tipler şematik olarak halka kesitinden görülebilir (Şekil 17.2).

Halkaların dış çapı 55-80 mm arasında değişir, halka kesitinin çapı ise 5-10 mm arasındadır. Bu sistemlerin hazırlanmasında polimer olarak genellikle dimetilpolisiloksan kullanılır, ayrıca polilaktik asit ve stiren/butadien kopolimeri önerilmiştir. Halkaların ilaç taşımayan bölümleri için fizyolojik açıdan inert başka polimerler, örneğin poliamidler, doğal ve sentetik kauçuk, poliesterler, politetrafluoroetilen ve polietilenler kullanılabilir.

Vajinal halkalar birçok etken maddeye uygulanmıştır. Bunların başında, medroksiprogesteron asetat, klormadinon asetat, l- ve d-norgestrel, östradiol, etinil östradiol, 3-ketonorgestrel, noretisteron, progesteron vb. gibi kontraseptif hormonlar gelir. Ayrıca, spermisit bir madde olan nonoksinol de bu sistemlerde yer almıştır. Bunların dışında silikon matriks genel olarak iyonize olmayan ve lipofil maddeler için, örneğin haloperidol gibi nöroleptikler, nistatin veya metronidazol gibi bakteriyostatik ve fungustatikler, kinin için kullanılabilir.

Vajinal halkalar genellikle siklusun beşinci günü vajinaya yerleştirilir, üç hafta süreyle takıldıktan sonra çıkarılır ve bir hafta ara verilir. Bazı tipleri ise uzun süre takılabilir.

İlacı kontrollu hızla serbestleştiren vajinal halkaların geliştirilmesinde ilk adım 1966 yılında atılmıştır. Dziuk ve Cook vücutta reaksi-



Şekil 17. 2. Değişik Tip Vajinal Halkaların Kesitleri.
(a): Halka, etken maddenin homojen dağıldığı bir matriksten oluşur; (b):İlaçsız bir halkanın çevresi ilaç taşıyan polimer matriks tabakası ile kaplıdır; (c): Matriks tipi ilaçlı halkanın çevresi bir polimerle kaplıdır; (d): Halka üç tabakadan oluşmuştur. Etken madde ara tabakada bulunur; (e): İlaçsız bir halkanın yüzeyindeki girintilere ilaç taşıyan ince halkalar yerleştirilmiştir.

yon yaratmayan bir polimer olan silikon kauçuğundan hazırlanmış tüp veya katı diskler içine konan steroidlerin, buradan bir tuz çözeltisine sabit hızla geçtiğini saptamışlardır. Geçiş hızının da yüzey alana ve tüp duvarının kalınlığına bağlı olduğu, silastik içindeki madde miktarından bağımsız olduğu görülmüştür [1].

Vajinadan absorbe olan steroidlerin bu temele dayandırılarak kontraseptif amaç için uygulanması ilk kez 1970 yılında Mishell ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Medroksiprogesteron asetat (MPA) silikon kauçuğu eriyiğine ilave edilip karıştırıldıktan sonra halka şeklindeki kalıplara dökülmüştür. 70-80 mm çapındaki bu matriks tipi

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

elastik halkaların denenmesi sonucunda, MPA'nın bu yolla hemen absorbe olduğu, adale içi enjeksiyon uygulamasına benzer etki ortaya çıktığı ve ovülasyonun önlendiği saptanmıştır. Halka çıkarıldığı zaman ise adale içi enjeksiyondan farklı olarak etki hızla yok olmaktadır. Daha sonra günde 550 µg MPA serbestleştiren daha ince halkaların yeterli etkiyi gösterdiği ve ovülasyonu önlediği saptanmıştır [2,3].

Yine medroksiprogesteron asetat taşıyan ve dimetilpolisiloksandan yapılmış bir başka sistemde ilaçsız bir polimer çekirdek halkayı kaplayan ve ilaç taşıyan polimer tabaka denenmiştir. Bu halkalardaki toplam ilaç miktarı daha az olmasına karşın serbestleşme hızının yukarıda söz edilen matriks tipi halkalara benzediği bulunmuştur [4].

Bu arada çalışmalar kontraseptif etkiyi ovülasyonu önleyerek değil, oral yolda olduğu gibi, sürekli az dozda progesteron vererek sağlamak ve bu yolu vajinal halkalara uygulamak yönünde ilerlemiştir. Bu şekilde hem vücuda yüklenen steroid miktarı azalmakta hem de sistemler daha uzun süre vücutta kalabilmektedir. Matriks tipi halkalarda ilaç başlangıçta hızla serbestleşmekte, hız giderek sabit bir değere ulaşmaktadır. Uzun süre düşük dozda progesteron uygulaması için membran kontrollu bir halka hazırlanmıştır. Silikon elastomerden oluşan bir halkanın etrafı silikon bir tüp ile sarılmış ve ikisinin arasındaki boşluğa %5 klormadinon asetat içeren silikajel doldurulmuştur. Silikajel, ilaç serbestleştirme özelliğinin çok iyi olması nedeniyle kullanılmış ve 0.51 mm dış tabaka kalınlığına sahip halkalarla oral yola benzer kan düzeyi elde edilmiştir [5].

Progestin R 2323 içeren silikon halkalarla istenmeyen kanamalar önlenememiş, ancak halkanın çevresi ilaç taşımayan silastik ile kaplandığında kanamaların düzene girdiği, aynı zamanda serbestleşme hızının daha sabit olduğu görülmüştür [6,7].

Daha sonraki çalışmalarda yalnızca d-norgestrel içeren halkalarda

yan etkilerin fazla olduğu saptanmış ve vajinal halkaya d-norgestrel yanısıra östradiol de ilave edilerek ovülasyonu önleyen ve kanamaları daha düzenli duruma sokan bir sistem elde edilmiştir. Bu halkalar üç tabakalıdır, en içte boş polisiloksan halka, bunun üstünde steroid içeren polisiloksan tabaka ve en dışta da polisiloksan tüpten oluşan bölüm vardır. Sistem hem membran hem de matriks kontrolludur [8-10].

Ancak bu tip halkalarda her iki hormon da aynı membrandan serbestleştirildiği için, serbestleşme hızları oranının hep aynı kaldığı, oysa progesteron/ östradiol oranının oral kontraseptiflerde olduğu gibi 5-10/1 olması gerektiği vurgulanmış ve bunu sağlayacak bir halka geliştirilmiştir. Bu kontrollu serbestleştiren sistem iki bölmeli bir halka şeklindedir. Etinilöstradiol içeren kısa bir silastik tüp ve 3-ketodesogestrel içeren daha uzun bir silastik tüpten yapılmıştır. Sistemden günde 100-150 μg 3-ketodesogestrel ve 15 μg etinilöstradiol serbestleşmesi amaçlanmış ve yapılan hayvan deneylerinde serbestleşme hızının sabit olduğu ve biyoyararlanımın da oral yola oranla 1.5 kez fazla olduğu saptanmıştır [11] (Şekil 17.3a).

Bu amaçla hazırlanan bir diğer vajinal sistemde silastik halkaya d-norgestrel ve östradiol benzoat emdirilmiş bir kollajen bant tutturulmuştur, sonuçta kollajenin iyi bir taşıyıcı olduğu, fakat östradiol benzoat plazma düzeyinin yetersiz kaldığı bulunmuştur [12].

İki veya daha fazla maddenin aynı anda ayrı ayrı depolardan serbestleşmesi için selüloz asetat ile membran kontrollu vajinal sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemde birden fazla depo vardır. Depoların her biri taşıdığı etken madde için geçirgen olan bir membranla çevrilmiş ve bu birimler esnek bağlantılarla birbirlerine eklenerek vajinal halka oluşturulmuş [13] veya ilaç taşıyan birimlerin bulunduğu bir bant halka şekline getirilmiştir [14] (Şekil 17.3b ve c).

Aynı anda farklı maddeleri farklı hızlarla uygulayabilmek için

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

geliştirilen bir diğer vajinal sistem ilaç taşımayan bir ana polimer halka ile bunun yüzeyindeki oluklara yerleştirilen ince, ilaçlı halkalardan oluşmuştur. Bu ince halkalar dimetilpolisiloksan içinde çözünmüş veya dağılmış halde etken madde taşır, bir halka progesteron, diğeri östrojen veya biri hormon diğeri bakterisit taşıyabilir [15].

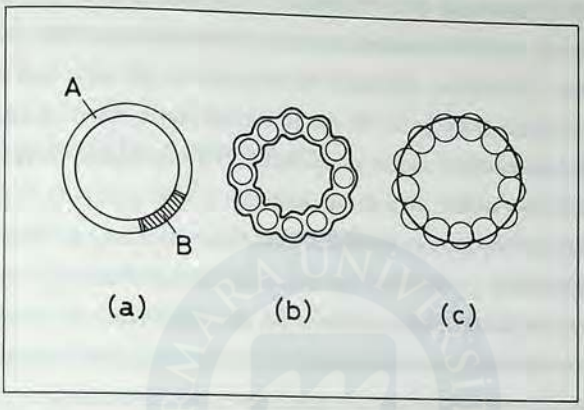
Diğer Vajinal Sistemler

Elips şeklinde ve toplam yüzey alanı 20 cm^2 olan silastik tabakalar kullanılarak kontrollu serbestleştiren sistemler hazırlanmıştır. Özellikle prostaglandinler için kullanılan bu sistemlerin tamamı veya birbirine paralel olan iki geniş yüzeyi etken madde taşıyan silastik matriks tabakalarından oluşmuştur [16].

Bir diğer şekil matriks tipi pesarilerdir. Sistemik yolla verildiğinde hemen bozunan, ayrıca istenmeyen yan etkileri olan prostaglandin E_2 için suda şişen, hidrojel tipi bir pesari hazırlanmış ve yarılanma süresince sıfırıncı dereceden serbestleşme gösterdiği, preparatın bir yıl dayanıklı olduğu saptanmıştır.

Pesariler, çapraz bağlı polietilenoksit'den, oval şekilde ve değişik kalınlıklarda hazırlanmış, sonra istenen konsantrasyon ve miktarda prostaglandin E_2 çözeltisi bu hidrojele emdirilmiştir. İstenilen boyuta şişmiş olan pesariler vakumda kurutularak matriks sistemler elde edilmiştir [17].

Tamponlar ve süngerler de kontrollu serbestleşme sağlamak amacı ile kullanılmıştır. Tampon fizyolojik açıdan inert ve suya dayanıklı bir materyalden yapılabilir, örneğin, selüloz sünger, poliüretan, poliesterler vb.gibi. Etken madde kontrollu hızla serbestleşecek şekilde mikrokapsüllenir. Bunun için klasik mikrokapsülasyon yöntemlerinden biri



Şekil 17.3. Çok Birimli Vajinal Halkalar;
A: Progesteron Taşıyan Tüp; B: Östradiol Taşıyan Tüp.

kullanılır . Mikrokapsüller tampona polimer sıvı halre iken ilave edilir veya süngerin polimerizasyonu tamamlanmaran püskürtülür. Et ken madde olarak daha çok kontraseptifler kullanılmıştır [18].

Çözünen polimerlerin kullanılmasıyla da kontrollu serbestleştiren sistemler geliştirilmiştir. Spermisit içeren ve vücut sıvılarında çözünen fizyolojik açıdan inert polimer vücut boşluğunda yavaş yavaş çözünür ve ilacı serbestleştirir. Vajina için hidroksipropilselüloz veya hidroksipropilmetilselüloz kullanılır. Bunlar ya fibröz bir kütle şeklinde veya istenilen şekildeki kalıplara dökülerek hazırlanır ve vajinaya yerleştirilir. Diğerlerinde olduğu gibi bu sistemlerin kullanılmasında da doktor yardımına gerek yoktur [19].

Mikrogözenekli membranların kullanıldığı başka vajinal sistemler de vardır. Selüloz asetat membrandan hazırlanan bu sistemlerin içine fizyolojik açıdan inert yüzey etken maddelerin çözeltileri doldurularak kontrollu serbestleşme ile spermisit etki sağlanmıştır. Bu sistemin üstün

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

yanı hormonların sistemik yan etkilerini taşımamasıdır. Kullanılan yüzey etken madde konsantrasyonu kritik misel konsantrasyonunun üstünde olmalıdır. Membran yalnızca monomerlerin geçişine izin verir. Çeşitli iyonize olmayan, yarı polar ve katyon aktif yüzey etken maddeler kullanılabilir. Sistem selüloz asetat membrandan yapılmış bir poşet, zarf veya kapsül şeklinde olabilir. Membran kalınlığı 25-50 μm (yaş iken) ve gözenekler misellerin boyutundan küçük olmalıdır. Selüloz asetat yerine uygun şekilde delinmiş polietilen, polipropilen, polivinilklorür, polivinilalkol vb. filmler de kullanılabilir. Sistemin dış bölümüne çözünme ve sürtünme gibi etkenlerle hemen açığa çıkabilecek, kontrollu serbestleşme başlamadan önce etkisini hemen gösterecek bir doz etken madde de ilave edilebilir. Bu etken madde sistemin içindeki maddenin aynısı veya başka bir spermisit, bakterisit, fungusit, antienflamatuvar, östrojen, pH'yı düşürecek asittir veya kakao yağı gibi bir madde ile kaydırıcı kaplama yapılabilir [20].

SERVİKAL SİSTEMLER

Vajina ile uterus arasında bulunan serviks, kontrollu serbestleştiren sistemlerin uygulanabildiği bir bölgedir. Kontraseptif hormonlar (progesteron, klormadinon asetat, noretindron, norgestrel) veya spermisitler (nonoksinol-9, kinin, emetin) içeren sistemler hazırlanmıştır.

Bu sistemler polipropilen bir tüpten oluşmuştur. Servikal kanalda tutunabilmesi için bir ucu çatal şeklinde açılmıştır. Altta küçük bir silindire benzeyen depo bulunur. Depo etken maddeyi taşıyan silikon matriks ile bunu kaplayan bir silikon tabakadan oluşmuştur [21].

Progesteron servikal mukusun viskozitesini artırarak spermlerin

geçişini zorlaştırdığı için, bu hormonun mikrokapsüllerinin enjeksiyon yoluyla servikse uygulanması denenmektedir [21].

İNTRAUTERİN SİSTEMLER

Uterus içine yerleştirilen cisimler ile kontraseptif etki sağlama çalışmaları 1920'lerden beri süregelmektedir. Bu araştırmaların son aşaması kontrollu hızla ilaç serbestleştiren uterin sistemlerdir.

Kontrollu ilaç serbestleştiren uterus içi sistemlerinin sistemik yolla ilaç uygulanmasına göre çeşitli üstünlükleri vardır. En önemlisi vücuda verilen toplam madde miktarı daha azdır, dolayısıyla bu maddelerin sistemik yan etkileri, örneğin steroidlerin kanserojen etkileri azalır veya yok olur. Ayrıca, bu miktar doğrudan hedefe ulaştığı için etki azalması söz konusu değildir. Uterus sistemleri uzun süre ve aralıksız kullanılabilir, dolayısıyla günlük ilaç alma gereği ortadan kalkar. Sistem istenildiği an uzaklaştırılarak kontraseptif etkiye son verilebilir. Bu ilaç taşıyıcı sistemlerin tek güçlüğü doktor tarafından takılıp çıkarılmasıdır.

İnert Uterus Cisimleri

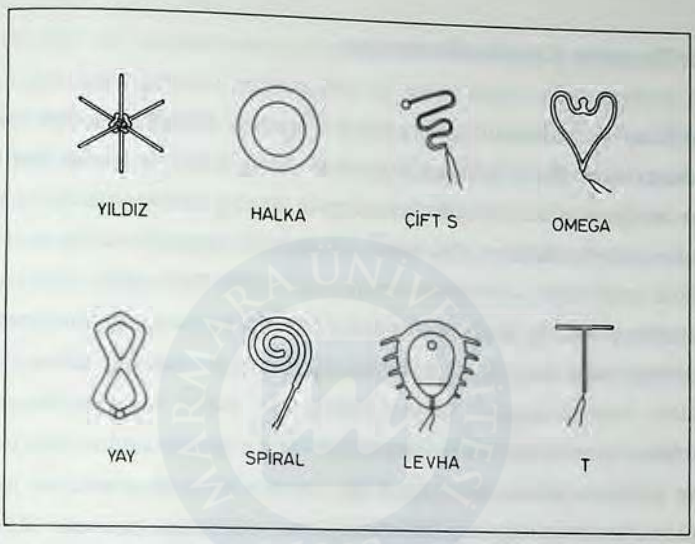
Uterusa yerleştirilen ilaç taşıyıcı sistemler kontraseptif amaçla kullanılan ilaçsız, inert uterus içi cisimlerinin geliştirilmesi sonucunda ortaya çıkmıştır. 1920'lerde başlayan bu çalışmalarda önce ipekten yapılmış yıldız şeklinde bir cisim denenmiştir, sonra buna gümüş tel ilave edilmiş, daha sonra yine ipek ve gümüş telden yapılmış halkalar hazırlanmıştır. Bütün bu denemeler uterus içi cisimlerinin gerek yerleştirme güçlüğü gerekse kanama, ağrı gibi yan etkileri ve uterustan

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

kolayca atılmaları nedeniyle başarısız olmuştur. Dolayısıyla bunu takip eden çalışmalar söz konusu yan etkilerin görülmediği bir cisim geliştirmek yönünde ilerlemiştir. Cisimlerin hazırlanmasında ipek ve gümüş dışında çeşitli esnek metal teller, fizyolojik açıdan inert birçok sentetik polimer denenmiştir, örneğin, polietilen, polipropilen, etilen/vinil asetat kopolimeri, ayrıca silikon elastomer kullanılmıştır [22,23]. Bu çalışmalarda cisimlerin şekli değiştirilerek, spiral, yay, içiçe geçmiş iki S gibi çeşitli formların uygunluğu araştırılmıştır (Şekil 17.4).

Ancak çeşitli şekil ve boyuttaki bu cisimlerin hepsinde ortak şikayetler olan düzensiz ve çok kanama, uterus krampları, cismin farkedilmeksizin veya farkedilerek uterustan atılması, ağrı gibi istenmeyen sonuçlara çözüm getirilememesi kullanım oranının düşmesine neden olmuştur. Bunun üzerine Tatum, uterus boşluğuna şeklen uyan ve uterusun en fazla kasıldığı anda bile bu uyumun bozulmadığı "T" şeklinde bir cisim hazırlayarak denediğinde şikayetlerin azaldığını görmüştür. Fakat, aynı zamanda kontraseptif etkide de azalma ortaya çıkmış, hamilelik oranı %18'e yükselmiştir, çünkü bu cisimlerin kontraseptif etkisi yüzey alanlarına ve kapladıkları hacme, endometrium boşluğunu esnetme, dolayısıyla endometriuma basınç yapma özelliğine ve vücutta bu yabancı cisme karşı enflamasyon reaksiyonu yaratma özelliğine bağlıdır. Kısacası cisim ne kadar büyük olursa o kadar etkili, fakat bir o kadar da yan etkili ve kolay atılabilir olmakta, buna karşılık rahatsız etmeyecek boyutlarda iken kontraseptif etki azalmaktadır [22,24].

Geliştirilen bir diğer cisim uterus boşluğuna uyabilecek armut şeklinde bir plastik çerçeve ve bunun ortasındaki boşluğun büyük bölümünü kaplayan bir membrandan oluşmuştur. Çerçevenin dış bölümünde cismin uterusta tutunmasını sağlayan çıkıntılar vardır. Levha



Şekil 17.4. İnert Uterus Cisimleri.

denilen bu sistemin boyutlarının T cisminden fazla farklı olmamasına karşın toplam yüzey alanı, membranı nedeniyle daha fazladır ve sonuçta T cismine göre daha etkili olduğu bulunmuştur [25] (Şekil 17.4).

Bu arada 1968 yılından itibaren yapılan araştırmalarda rahat taşınabilen şekil ve boyuttaki cisimlerin azalan etkisini güçlendirmek için bunlara kontraseptif maddeler ilave etmek yoluna gidilmiştir. Böylece ortaya çıkan ilaçlı uterus sistemlerinde kontraseptif olarak başlıca bakır ve progesteronlar kullanılmış, ayrıca östradiol ve prostaglandin taşıyan sistemler de geliştirilmiştir. Daha büyük boyuttaki cisimlerin neden olduğu kanama ve ağrıyı azaltmak için antifibrinolitik maddeler, örneğin ε-amino kaproik asit veya traneksamik asit ilave edilmiştir [23,26].

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Bakır Taşıyan Uterin Sistemler

Bakır ve çinkonun kontraseptif etkisinin bildirilmesi üzerine polietilenden yapılmış T şeklindeki uterus cisminin dikey bölümüne bakır tel sarılarak yapılan deneylerden olumlu sonuç alınmıştır(27,28). Toplam bakır yüzey alanının 200 mm^2 olduğu sistemde (TCu-200) yedi ayda hamilelik oranı sıfır, kullanıma devam oranı %98.3'tür [29]. Daha sonra "7" rakamı şeklinde polipropilenden yapılmış ve dikey bölümünde 200 mm^2 yüzey alanı olan 89 mg bakır taşıyan ve üç yıl süre ile kullanılabilen sistemler hazırlanmıştır. Yüzey alanın 300 mm^2 ye çıkarılması etki açısından önemli bir fark yaratmamıştır. Araştırmalar ilerledikçe bakırın yalnızca yüzey alanının değil, yerinin de etki açısından önemli olduğu ve T cisminin yatay kollarına ilave edildiğinde yalnızca 60 mm^2 toplam alan (2 x 30 mm^2) ile etkinin belirgin şekilde arttığı anlaşılmıştır. Toplam alan 200 mm^2 olacak şekilde hem yatay hem de dikey kollara bakır tel sarıldığında etki bir öncekine benzer ölçüde, fakat TCu-200'den daha fazla olmuştur. Bu sistemin 15-20 yıl sürekli kullanılabileceği varsayılmaktadır. Bu durum özellikle her zaman doktor bulunmayan yerler için önemli bir üstünlüktür [23,30,31] (Şekil 17.5 a,b ve c).

Bir yılda hamilelik oranı %0.3 ve atılma oranı %1 olan bir diğer başarılı sistem T ile levha cisimlerinin arasında bir şekle sahiptir. Ancak levhanın membran bölümü yoktur ve toplam 250 mm^2 yüzeye sahip bakır tel taşır [23].

Levha şeklindeki, etilen/vinil asetat kopolimerinden yapılmış diğer bir sistemde ortadaki membran matriks görevi yapar ve dağılmış partiküller halinde bakır taşır. Bakır dışında çinko, gümüş, kadmiyum veya tuzları da kullanılabilir. Plastik materyal olarak polivinilalkol, polietilen, polipropilen, polivinilklorür, naylon veya silikon kauçuğu da

kullanılabilir [32] (Şekil 17.5 d).

Bakır bu sistemlerden iyonizasyon ve kelat oluşumu reaksiyonlarının bileşimi sonucu açığa çıkar ve bakır telin çapı zamanla azalır. Bunda metalin aşınma ve kopmasının da rolü vardır. 200 mm^2 yüzeyi olan bakırlı sistemlerden günde 9.87 μg bakır serbest hale geçer. Bakırın serbestleşme hızını fizyolojik faktörler, örneğin uterus salgısının bileşimi, miktarı ve sistemin üstünde protein veya kalsiyum karbonat birikmesi değiştirebilir [33].

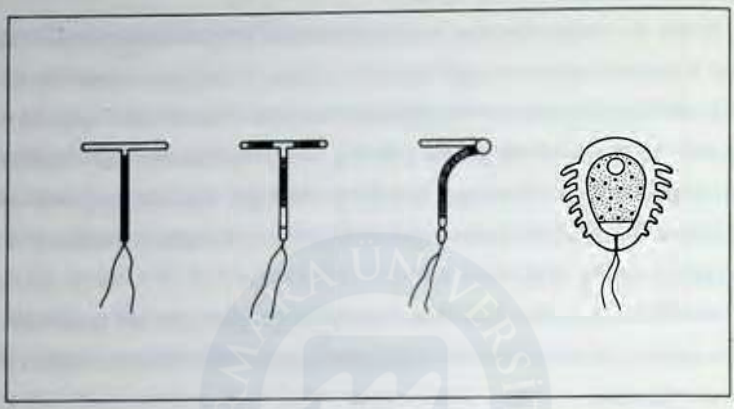
Bakırlı sistemlere toleransı artırmak ve yan etkileri azaltmak için sistem suda çözünen bir hidrojel olan poli-2-hidroksietilmetakrilat ile kaplanabilir [34].

Bakırın etki mekanizması tam bilinmemektedir. Araştırmalar eser miktardaki bakırın çeşitli fizyolojik değişikliklere yol açtığını göstermiştir. Bakır endometrium fizyolojisini etkiler, endometrium ve tüp mukozasında biyokimyasal, servikal mukusta fizikokimyasal değişikliklere neden olur. Steroid reseptörlerini, uterus hareketlerini, spermlerin hareketliliğini ve morfolojisini etkiler.Bütün bu etkilerin sonucu olarak doğum kontrolu gerçekleşir [28,31, 33,35].

Hormon Taşıyan Uterin Sistemler

Uterus cisimlerinin kontraseptif etkisini artırmak için denenen diğer bir yol, bunlara hormon ilave etmek olmuştur. İlaç olarak progesteron taşıyan ilk uterus sisteminin denenmesi, bakır taşıyan sistemlerde olduğu gibi 1968 yılına rastlar. Steroid ile kontrasepsiyonun yeni bir uygulama şekli olan bu sistemde etki uterusda görülür. Oral yolla östrojen/progesteron kombinasyonu verilmesine göre önemli farklılıkları vardır: Kullanılan hormon genellikle sentetik değil, doğaldır; östrojen verilmez; hormon etkisi yalnızca uterusda görülür, sistemik etki görülmez; hergün ilaç alma gereği yoktur ve etki bir yıl devam eder. İlaç taşıyan uterus boş-

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 17. 5. Bakır Taşıyan Uterin Sistemler.

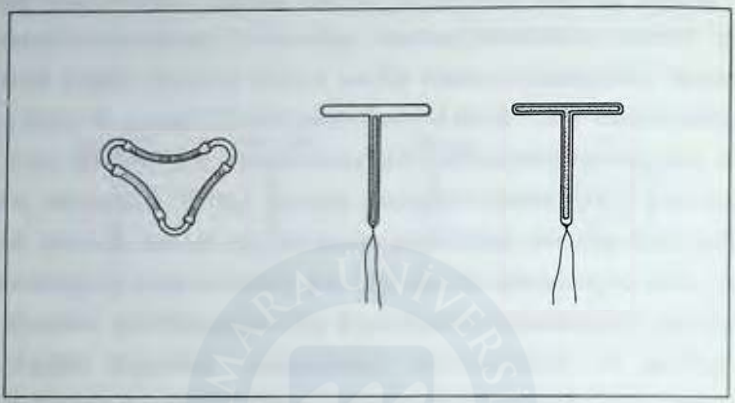
luğuna uygun olduğu bilinen bir şekilde hazırlanabilir veya bilinen ilaçsız uterus cisimlerine, örneğin T şeklindeki cisimlere ilave edilebilir.

Bu sistemlerde hız kontrollu difüzyon temeline dayanır. Sistem membran veya matriks tipi veya her ikisinin bileşimi şeklinde hazırlanabilir. Materyal olarak fizyolojik açıdan uyumlu ve difüzyona olanak veren polimerlerden faydalanılır. Bunlar arasında silikon elastomer, polietilen, dimetilsiloksan/polikarbonat kopolimeri, dimetilsiloksan/poliüretan kopolimeri, etilen/vinilasetat kopolimeri, polivinil klorür, naylon, polietilentereftalat ve kauçuk sayılabilir. Vücutta aşınan matriks tipi sistem hazırlamak için polilaktik asit başta olmak üzere doğal veya sentetik polimerler, örneğin kollajen, selüloz türevleri, çapraz bağlı jelatin, sodyum aljinat ve polivinilalkol kullanılmıştır.

Membran kontrollu sistemlerde etken madde depo bölümünde doğrudan katı veya taşıyıcı bir sıvı içinde dağıtılmış olarak bulunur. Taşıyıcı olarak silikon yağı, sıvı polietilenglikoller, yağlar, emülsiyonlar, steril su vb. gibi çeşitli maddeler kullanılır.

Steroid hormon taşıyan ilk uterus sistemi 1968 yılında denenmiştir. Uterus cisimlerinin yerinden atılmasını önlemek için yapılan bu denemede melengesterol asetat içeren silindir şeklinde silikon matriksler kullanılmıştır [36]. Daha sonra benzer tipte bir sistem ile yerel uygulanan progesteron kontraseptif etki göstermiştir. 1970 yılında 10-30 mg progesteron içeren silikon elastomer kapsül "çift S" şeklindeki uterus cismine ilave edilerek hazırlanan membran tipi sistem insanda denenmiştir. Oral uygulamada olduğu gibi çok az miktarlarda progesteron ile ovülasyonu önlemeksizin kontraseptif etki sağlanabilmiş, sistemik etki görülmemiş ve endometrium tabakasında histolojik değişiklikler oluşmuştur [37]. Bunun üzerine polietilenden yapılmış T şeklindeki cismin dikey bölümü yerine 35 mg kristal progesteron içeren silastik kapsül yerleştirilmiştir. Bu sistem ilacı 128 μg/gün hızla serbestleştirmiş ve ovülasyonu önlemeksizin etki göstermiştir [38]. Aynı temele göre üçgen biçiminde sistemler hazırlanmış, üçgenin kenarları hormon taşıyan silikon kapsüllerden (3 adet), köşelerdeki bağlantı kısımları ise polietilenden yapılmıştır [39] (Şekil 17.6) . Bu arada bazı araştırmalar progesteronun uterusta hızla absorbe olduğunu ve doğrudan uterusa uygulandığında biyoyararlanımın deri altı ve oral yollara oranla 45 kat fazla olduğunu, diğer organlara çok az bir miktarın ulaştığını ortaya koymuş, dolayısıyla ulaşılmak istenen amacın gerçekten anlamlı olduğu ortaya çıkmıştır [40,41]. İlaçlı uterus sistemlerinden daha az progesteron serbeştleşmesini sağlamak ve kullanım süresini uzatmak için silikon yerine başka polimerler denenmiştir. Etilen/vinil asetat kopolimerinden yapılmış T şeklinde ve dikey bölümünde deposu olan bir sistem geliştirilmiştir. Bunun en bilinen örneği ALZA Firması tarafından piyasaya çıkarılmış olan Progestasert®'dir. Bu sistemin deposu normal olarak oral yolla üç günde

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 17. 6. Hormon Taşıyan Uterin Sistemler.

alınan miktarda hormon taşır. 38 mg progesteron'un, silikon yağı içindeki süspansiyonu depoya doldurulmuştur. Günde yalnızca 65 µg ilaç serbestleştiren bu sistem ile hamilelik oranı %1.1'dir. Hızın artırılması bu oranda önemli değişiklik yaratmadığından 65 µg/gün uygun bulunmuştur. Sistem bir yıl süreyle kullanılabilir. Taşıyıcı sıvının görevi etken maddeyi homojen olarak membrana taşımaktır. Ancak hızın membran tarafından kontrol edilebilmesi için, taşıyıcı sıvının ilaç geçirgenliğinin membrandan fazla olması gerekir. Bu temele dayanan çeşitli şekilde sistemler vardır [42,43] (Şekil 17.6) .

Östriol'ün progesterondan daha düşük dozlarda kontraseptif etki göstermesi ve etkisinin yıllarca sürebilmesi nedeniyle hormon olarak östriol içeren uterus sistemleri hazırlanmıştır. T şeklindeki sistemin deposu dikey bölümündedir ve çevresi poliüretan membranla kaplıdır. Östriol'ün kakao yağı içindeki süspansiyonu depo bölümüne konulmuştur. Sistem istenilen hızla bir yıl süreyle, depodaki ilaç miktarı artırıldığında daha uzun süre östriol serbestleştirir [44].

Aşınan matriks tipi sistemler de, örneğin prostaglandinler için kullanılmıştır. Oksitosin içeren çapraz bağlı jelatin matriks bant şeklinde hazırlanmış ve servikal halkaların iç bölümüne yapıştırılarak uygulanmıştır. Bantların aşınma süresi sonunda halka çıkarılmaktadır [45]. Steroid hormonların aşınan matriks tipi sistemlerle insanda ilk denenmesi 1975 yılında gerçekleştirilmiştir. Polimer olarak polilaktat kullanılmış, d-norgestrel taşıyan bant şeklinde polilaktat filmleri hazırlanıp T cisminin yatay bölümüne sarılmıştır. Serbestleşme hızının düşürülmesi ile 2-3 yıl süreyle etkili olabilecek polilaktat sistemler hazırlanabilecektir [46].

KAYNAKLAR

1. Dziuk, P.J., Cook, B.: Endocrinology, 78: 208 (1966).
2. Mishell, D. R., Jr.,Talas, M., Parlow, A.F., Moyer, D.L.: Contraception, 107: 100 (1970).
3. Mishell, D. R., Jr., Lumkin, M.E.: Fertil. Steril., 21: 99 (1970).
4. Roseman, T.J.: U.S. Patent, 3, 920, 805 November (1975).
5. Henzl, M. R., Mishell, D. R., Jr., Velasquez, J. G., Leitch, W. E.: Am. J. Obst. Gynec., 117: 101 (1973).
6. Johansson, E.D.B., Luukkainen, T., Vartiainen, E., Victor,A.: Contraception, 12: 299 (1975).
7. Akinla, O., Lähteenmäki, P., Jackanicz, T. M.: Contraception,14: 671 (1976).
8. Victor, A., Edqvist, L.E., Lindberg, P., Elamsson, K., Johansson, E.D.B.: Contraception, 12: 261 (1975).
9. Mishell, D. R., Jr., Roy, S., Moore, D. E., Brenner, P. F., Page, M. A., Gentzschein, E., Fisk, P. D.: Contraception, 16 : 625 (1977).
10. Mishell, D. R., Jr., Moore, D. E., Roy, S., Brenner, P. F., Page, M. A.: Am. J. Obst. Gynec., 130: 55 (1978).
11. Nijs, H., Leede, L. G. J., Govers, C. P. M., Timmer, C.J ., Geelen, J. A. A.: in"Proc. the 13th Int. Symp. on Controlled Release of Bioactive Materials" I. Chaudry, C. Thies, G. Jones, The Controlled Release Soc.Inc. Norfolk, Virginia (1986).
12. Victor, A., Nash, H. A., Jackanicz, T. M., Johansson, E.D.B.: Contraception, 16: 125 (1977).
13. Drobish, J. L., Gougeon, T. W.: U.S. Patent 3, 991, 760 November (1976).
14. Gougeon, T. W.: U. S. Patent, 3, 995, 633 December (1976).
15. Schopflin, G., Laudahn, G., Muhe, B., Hartmann, H., Windt, F.: U .S. Patent, 4, 155,991 May (1979).
16. Roseman, T.J.: U.S. Patent, 4, 043, 339 August (1977).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

17. Embrey, M. P., Graham, N. B., McNeill, M.E., Hillier, K.: J. Controlled Release, 3: 39 (1986).
18. Cornfeld, E.: U.S. Patent 3, 918, 452 November (1975).
19. Homm, R., Katz, G.: U.S. Patent, 3: 875, 300 April (1975).
20. Laughlin, R. G.: U.S. Patent, 4, 145, 408 March (1979).
21. Duchene, D., Vaution, C., S. T. P.: Pharma, 2: 644 (1986).
22. Tatum, H. J.: Am. J. Obst. Gynecol., 112: 1000 (1972).
23. Chien, Y. W.: J. Parent. Drug Assoc., 34: 295 (1980).
24. Tatum, H. J.: U.S. Patent, 3, 533, 406 October (1970).
25. Davis, H. J.: Am. J. Obstet. Gynecol., 106: 455 (1970).
26. Shaw, S.T., Moyer, D. L., Aaronson, D. E., Underwood, J., Forino, R.V.: Contraception, 11: 395 (1975).
27. Zipper, J., Medel, M., Prager, R.: Am. J. Obst. Gynec., 105: 529 (1969).
28. Zipper, J. A., Tatum, H. J., Pastene, L., Medel, M., Rivera, M.: Am. J. Obst. Gynec., 105: 1274 (1969).
29. Zipper, J.A., Tatum, H.J., Medel, M., Pastene, L., Rivera, M.: Am. J. Obst. Gynec., 109: 771 (1971).
30. Tejuja, S., Choudhury, S. D., Malhotra, U., Saxena, N.C.: Contraception,10: 351 (1974).
31. Zipper, J., Medel, M., Rivera, M., Torres, L., Osorio, A., Toscanini, C.: Contraception, 13: 7 (1976).
32. Lerner, I. S., Davis, H. J., Earl, T.J.: U. S. Patent,3, 834,378, September (1974).
33. Tatum, H. J.: Am. J. Obst. Gynecol., 117: 602 (1973).
34. Davis, R. H., Scott, H., Kyriazis, G.A., Balin, H.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 147: 407 (1974).
35. Jecht, E. W., Bernstein, G. S.: Contraception, 7: 381 (1973).
36. Doyle, L.L., Clewe, T.H.: Am. J. Obst. Gynec., 101: 564 (1968).
37. Scommegna, A., Pandya, G. N., Christ, M., Lee, A. W., Cohen, M. R.: Fertil. Steril., 21: 201 (1970).
38. Scommegna, A., Avila, T., Luna, M., Rao, R., Dmowski, W.P.: Obstet. Gynecol., 43: 769 (1974).
39. Scommegna, A.: U. S. Patent, 3, 911,911 October (1975).
40. Clark, B.F.: J. Endocr. 58: 555 (1973).
41. Fang, S. M., Lin, C.S., Lyon,V.: J. Pharm. Sci., 66: 1744 (1977).
42. Newton, J., Szontagh, F., Lebech, P., Rowe, P.: Contraception, 19: 575 (1979).
43. Gibor, Y., Mitchell, C.: Contraception, 21: 491 (1980).
44. Baker, R. W., Tuttle, M. E., Lonsdale, H. K., Ayres, J. W.: J. Pharm. Sci., 68: 20 (1979).
45. Ramwell, P.W.: U.S. Patent, 3, 888, 975 June (1975).
46. Nilsson, C.G., Johansson, E.D.B., Jackanicz, T.M., Luukkainen, T.: Am. J. Obst. Gynec., 122: 90 (1975).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

DİĞER UYGULAMALAR

Nicholas A. Peppas, Ayla Gürsoy, Betül Dortunç

BUKAL SİSTEMLER

Yanak içi (bukal) kontrollu serbestleştiren sistemler küçük disk veya küre şeklindedir ve mukus ile temas ettiklerinde yerel olarak taşıdıkları ilacı serbestleştirirler. Diş eti hastalıklarında, aft ve ağız yaralarında kullanılabilirler. Hemen hemen tüm bu sistemler mukozaya yapışabilecek yapıdadır [1].

İdeal bir mukozaya yapışan ilaç dağıtıcı sistem mukusa kolayca uygulanabilmeli ve tükrük salgılanmasına, dilin hareketine ve yutmaya uzun bir süre, genellikle saatlerce dayanabilmelidir. Fiziksel ve mekanik açıdan bu iki özellik, aşırı derecede şişmeme ve kayma ile gerilme yüklerine dayanma şeklinde de ifade edilebilir.

30 yıldan daha uzun bir süre önce, penisilin'in yerel uygulanmasında yapışkanlık sağlamak amacıyla ilk kez vazelin içinde sodyum karboksimetilselüloz (NaCMC) kullanılmış, böylece uygulama yeri ile daha uzun süre temas sağlanabilmiştir [2]. NaCMC'ye benzer olarak

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

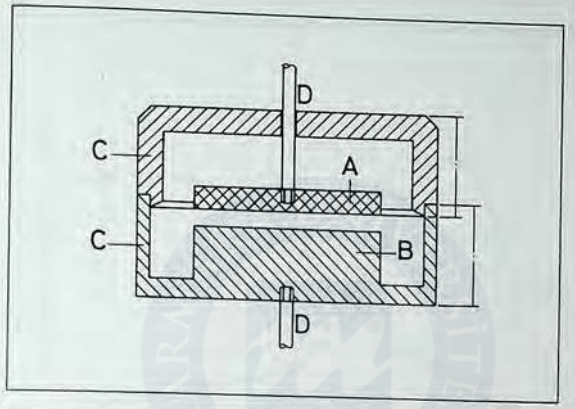
birçok bitkisel zamk ve hayvansal proteinin de, su ile nemlendirildiği veya ıslatıldığında yapışkan özellik kazandığı bilinmektedir.

Orahesive® toz ve Orabase®, bu sistemlere ilk ticari örneklerdir. Orabase®, polietilen/mineral yağ jeli içinde ince toz halinde dağıtılmış pektin (kısmen metoksillenmiş poligalakturonik asit), jelatin ve NaCMC'den oluşur [3,4]. Bu preparatlarla yapılan ilk klinik çalışmalar toz ürünün daha iyi olduğunu göstermiştir. Ancak, bu sistemlerin yanak içi mukozasına uygulanmasında önemli teknik sorunlarla karşılaşıldığı rapor edilmiştir. Diğer bir yaklaşımda, içinde homojen olarak dağıtılmış NaCMC içeren polimerlerden (poliizobutilen, vb. gibi)hazırlanmış tabakalar kullanılmaktadır [5]. Bu tip bantlar hem yaş hem de kuru yüzeye yapışır. Kuru yüzeye yapışma poliizobutilen ile, basınçla yapışan bantlara benzer bir mekanizma ile gerçekleşir.

Yapışma bağının gücü birçok deneysel teknik ile saptanabilir. Yapışma bağı gücünün basit bir test ile tayininin zor olduğu, ayrıca uygulama ve yapışma için in situ koşulların gerçeğe uygun şekilde tekrarlanmasının hemen hemen imkansız olduğu bildirilmiştir [6]. Bundan dolayı bugüne kadar kullanılan tekniklerin bir çoğu, sulu hidrokolloidlerin yapışma bağı gücünü ölçmek yerine uygunluklarını karşılaştırmaya dayanmaktadır.

Yanak içi ilaç serbestleştiren ilginç bir sistem değişik miktarlardaki hidrokolloidleri polietilen jele (M.A.: 147 000 olan polietilenin vazelin içindeki %5'lik dispersiyonu) ilave edilerek hazırlanmıştır [7]. Kullanılan hidrokolloidler NaCMC (M.A.: 90 000) ve hidroliz olmuş jelatin (M.A.: 10 000-12.000)'dir.

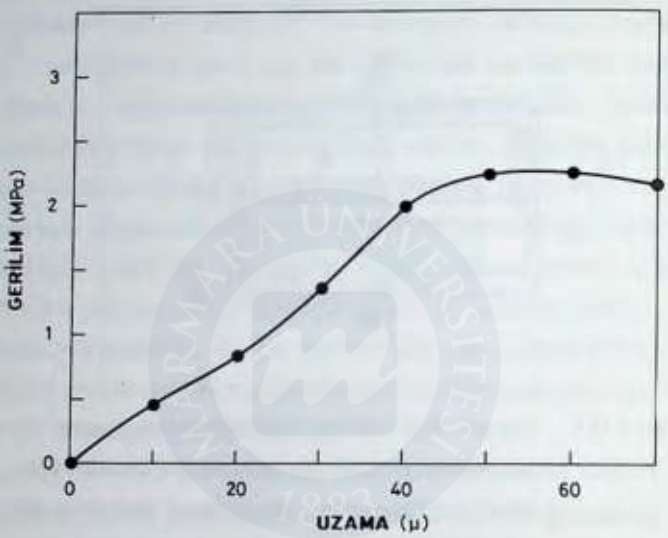
Bu tip bir preparatta, önceden toz edilerek ve elenerek, partikül büyüklüğü 50 µm'den küçük olan 34 kısım (% ağırlıkça) hidrokolloit



Şekil 18.1. Yapışma Bağı Gücünü Tayin Hücresinin Şeması:
(A): Hareket Edebilen Bir Disk; (B): Alt Destek Diski;
(C): Hücre Kapatıcıları ; (D): Bağlayıcı Metal Çubuklar.

(çeşitli oranlarda NaCMC ve jelatinden oluşan) ile 66 kısım polietilen jel bir mekanik karıştırıcıyla 3000 devir/dak hızla ve 20°C'de karıştırılmış ve bu karışıma %2 oranında (a/a) etken madde febuverin hidroklorür ilave edilmiştir. Oda sıcaklığında 3000 devir/dak'da 5 dakika iyice karıştırılınca viskoz bir pat oluşmuştur. Hazırlanan bu örneklerin yapışma bağının gücünü ölçmek için bir Instron çekme test cihazı (Instron Ltd., High Wycombe, Bucks, İngiltere) kullanılmıştır. Cihazda yapışma için özel yaptırılmış bir hücre yer almıştır. Bu hücre her biri 10 cm çapında iki Plexiglass® diskten yapılmıştır ve bu diskler merkezlerinden dikey metal çubuklarla bağlıdır. Her çubuğun ucu cihazın kıskaçlarına uyacak şekildedir. Şekil 18.1'de gösterildiği gibi her iki disk de silindir şeklindeki hacimler içine yerleştirilmiştir.

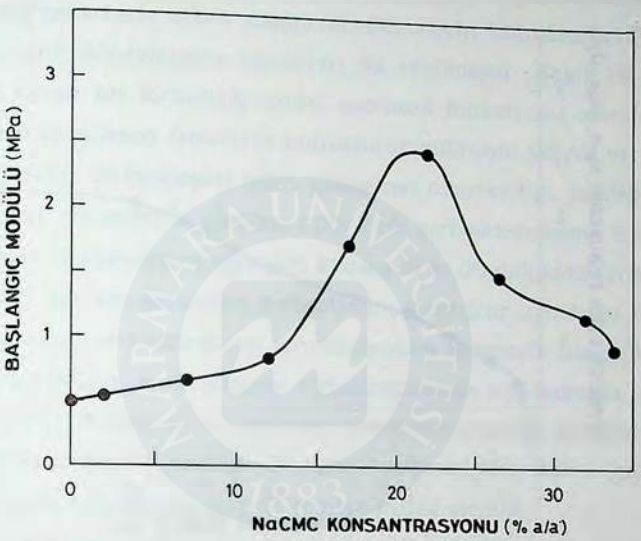
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 18. 2. Ağırlıkça % 12 NaCMC, %22 Hidroliz Olmuş Jelatin ve %66 Polietilen Jel İçeren Kontrollu Serbestleştiren Bir Formülasyon İçin. Susuz Durumda, Uzamanın Fonksiyonu Olarak Gerilim. (Başlangıçta Disk Uzaklığı 2 mm'dir. Sonuçlar Üç Deneyin Ortalamasıdır).

Bu deney için etken madde içeren mukozaya yapışan preparat başlangıçta birbirinden 2 mm uzaklıktaki iki paralel disk arasına , arada hava kabarcığı kalmamasına özen gösterilerek yerleştirilir. Cihaz çalıştırılır ve diskler 0.1 mm/ dak hızla çekilir. Şekil 18.2'de bu koşullarda elde edilen bir örnek gerilim-gerinim eğrisi görülmektedir.

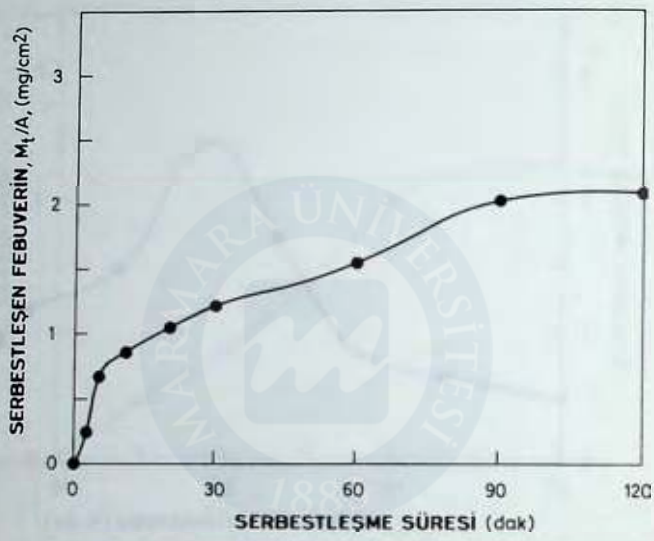
Şekil18.3'te verilen formülasyon %12 (ağırlıkça) NaCMC içerir. Dikkat edileceği gibi,başlangıçta kayma noktasına kadar gerilimde germenin



Şekil 18.3. Yapay Tükrük Sıvısında 120 Dakika Islatılmış Çeşitli Formülasyonların NaCMC Konsantrasyonunun (Orijinal Sistemin % Ağırlığı Olarak Bildirilmiştir)Fonksiyonu Olarak Başlangıç Modülleri.

bir fonksiyonu olarak bir artma vardır. Bu noktadan daha fazla uzama ilave bir gerilim yaratmaz.Bu olay formülasyondaki makromolekül zincirlerin kaymasına bağlı olarak sonuçta, sistemin iki disk arasında ayrılmasına neden olur. Bütün mekanik testlerde yapışmaya elverişli alan 0.788 cm^2'dir. Bu deneyde başlangıç modülü 1.24 MPa olarak saptanmıştır. Bu değer aynı formülasyonun yapay tükrük için bildirilen değerlerinden daha yüksektir. Formülasyonun mukozaya yapışan başlıca bileşeni NaCMC olduğu için bu değişkenin mekanik özelliklere etkisini

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 18.4. Kuru Preparatta % 12 NaCMC İçeren Örnekten Serbestleşme Zamanının Fonksiyonu Olarak Birim Alandan Serbestleşen Febuverin Hidroklorür Miktarı (mg/cm^2).

incelemek üzere ilave bazı çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, bu preparatın eşit miktarda yapay tükrükle 120 dakika karıştırdıktan sonra kullanıldığı durumda, NaCMC konsantrasyonuna karşı başlangıç modülleri grafiğe geçirilmiştir.

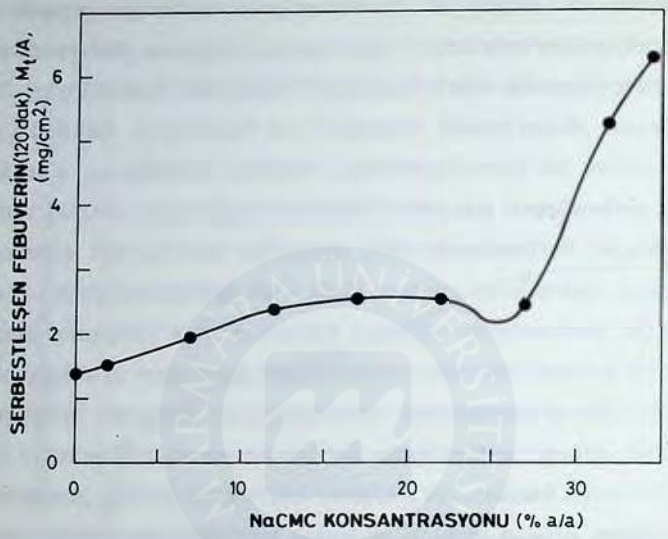
Şekil18.3 de görüldüğü gibi, NaCMC konsantrasyonu arttıkça modül artar ve bir maksimumdan geçer, ki bu değer en iyi yapışma için optimum NaCMC konsantrasyonudur. NaCMC konsantrasyonu bu değerin üstüne çıkınca molekül zincirinde aktif grupların veya makromoleküllerin kaymasından dolayı NaCMC molekülleri mukozaya yapışma işleminde

etkili olamaz. Bu çalışmalar, bu sistemlerde mukozaya yapışan madde konsantrasyonunu belirlemenin çok önemli olduğunu göstermektedir [7].

Aynı çalışmada etken maddenin (febuverin hidroklorür) 37°C'de serbestleşme deneylerinin sonuçları da verilmiştir. Şekil 18.4, %12 NaCMC içeren bir formülasyondan, zamanın fonksiyonu olarak birim alandan serbestleşen febuverin hidroklorür miktarını (M_t/A) veren eğri görülmektedir. Serbestleşme şekli, geleneksel matriks tipi kontrollu serbestleştiren sistemlerde görülen tipik Fick serbestleşmesine benzememektedir[8]. Serbestleşme eğrisinin kabaca 15 ve 90 dakikalar arasındaki bölümünde sıfırıncı dereceden serbestleşme kinetiğine uyulduğu söylenebilir. Kontrollu serbestleştiren formülasyonun karmaşık makromolekül yapısından dolayı, serbestleşme mekanizmasının açıklanması oldukça güçtür. Bununla beraber, bu sistemin viskoelastik özelliği, gevşemeye bağlı değişimlere, bunun sonucu da şişme kontrollu sistemlerde gözlenene benzer sıfırıncı dereceden serbestleşmeye neden olabilir.

NaCMC konsantrasyonunun febuverin hidroklorür kontrollu serbestleşmesine etkisi Şekil 18.5' te gösterilmiş ve 37 °C 'de birim alandan 120 dakikadan sonra serbestleşen ilaç miktarı verilmiştir. Bu sistemde şişebilen ikinci maddenin (hidroliz olmuş jelatin) konsantrasyonu 34-x'e eşittir. Burada x preparattaki NaCMC konsantrasyonudur, etken maddenin serbestleşmesinde jelatinin NaCMC'ye oranının önemi eğride görülmektedir. Eğri kabaca üç bölüme ayrılarak incelenebilir, orta bölümde (NaCMC konsantrasyonu %12 ile 25 arasında) en iyi serbestleşme görülmektedir. Bu yeni yanak içi serbestleştiren sistem mukozaya yapışan ana madde sodyum karboksimetilselülozu en uygun konsantrasyonda (% 20 ağırlık) içerir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 18. 5. Önceden Islatılmış Formülasyondan Kuru Formülasyondaki NaCMC Konsantrasyonunun Fonksiyonu Olarak 120 Dakika Sonra Birim Alandan Serbestleşen Febuverin Hidroklorür Miktarı.

Yapışan madde olarak Carbopol 934 (CP) ve etken madde olarak prednisolon içeren merhem tipi bir preparatın aft tedavisinde yerel etkisi ayrıntılı olarak incelenmiştir [9,10]. Absorpsiyon ortamı olarak beyaz vazelin, hidrofilik vazelin ve Lauromacrogol (Nikko Chem.Co., Ltd) kullanılmıştır. Bu çalışmada Carbopol 934, % 0, 10, 20 veya 30 olacak şekilde her ortamla ayrı ayrı iyice karıştırılmıştır. Sonra prednisolon her bir Carbopol 934 örneğine % 1 konsantrasyonunda ilave edilmiş ve bu yapışan tip merhemlerin sulu ve susuz ortamda yapışkanlıkları araştırılmıştır. Aynı formüllerin prednisolon serbestleştirmesi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi uygulanarak incelenmiştir. Mer-

hemdeki Carbopol 934 'ten dolayı prednisolon serbestleşmesi yalnızca su varlığında başarılı olmuştur. Hidrofilik vazelin-Carbopol 934 merheminin, ıslanma özelliği zayıf ve kıvamı fazla olduğu için jelleşme olmamış ve bunun sonucu prednisolon serbestleşmesi gözlenememiştir.

NAZAL SİSTEMLER

İnsanlarda yaklaşık 150 cm^2 olan burun mukozası burun boşluğunun üst bölümünde kalınlaşır ve sinüslerde incelir [11]. Burun boşluğu morfolojik olarak ilaç absorbsiyonuna elverişlidir, çünkü mukoza tabakasının alt bölümü damar bakımından çok zengindir. Mukoza yüzeyindeki kirpiksi hücreler salgıladıkları mukus aracılığıyla havayı filtre eder ve partikülleri tutarlar.

Nazal yolla absorblanan bir ilacın sistemik etkisi oral yola göre daha fazla bulunmuştur. Bu durum özellikle mide-barsak sisteminden zor absorplanan ilaçlar için geçerlidir [12]. Bu yolla ilaç absorpsiyonunun bir diğer üstünlüğü karaciğerden ilk geçiş etkisinin olmamasıdır. Nazal mukozanın pH'sı 7.2 civarındadır ve yalnızca bu pH'da iyonize olmayan ilaçlar bu yol ile absorbe olabilir.

Uzun yıllar nazal yol, ilaçların yerel etkisini sağlamak amacıyla kullanılmıştır. Örneğin burun enfeksiyonları için antibiyotikler, konjestiyonu önleyici olarak vazokonstrüktörler ve gerekli durumlarda antihistaminikler sprey veya merhemlerde yer almıştır. Bu ilaçlar kullanıldığında, özellikle vazokonstrüktörler ve antihistaminiklerde sistemik yan etkilerin görülmesi nazal yolun sistemik etki sağlamak amacıyla kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Daha sonra bu amaçla posterior lob ekstresi diabet insipidus'un tedavisi için, desmopressin ve lipressin sistemik etki için çözelti veya sprey şeklinde kullanılmıştır. Burun yolu

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ile sistemik etki sağlamak amacı ile üzerinde en fazla çalışma yapılan ilaçlardan biri insülindir. İnsülin oral yolla kullanıldığında proteolitik enzimlerin etkisi sonucu parçalandığından tek sağlıklı kullanılış şekli enjeksiyondur. Yapılan çalışmalar insülinin sistemik etkisini sağlamada nazal yolun da başarılı olacağını göstermiştir. Daha sonra interferon gibi polipeptidlerle de başarılı çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca,doğum kontrolu için lutein yapıcı hormon serbestleştirici sistem 89 ay süresince denenmiş, yan etki görülmeden ovülasyonun engellendiği saptanmıştır.

Steroid hormonlardan progesteron ve östradiol burun yolu ile verildiğinde i.v. yol ile eş biyoyararlanım sağlanmıştır. β-bloker propranolol, fare ve köpeklerde burun yolu ile verildiğinde daha etkin olduğu saptanmıştır [13].

İlaç Uygulama Sistemleri

Uzun yıllar nazal ilaçlar burun damlası, merhem ve inhalasyon şeklinde uygulanmıştır. İntranazal ilaç verici sistemlerin geliştirilmesi sonucu bu yolla verilen ilaçların biyoyararlanımları arttırılabilmiştir.

Aerosol teknolojisinin gelişmesi sonucu intranazal kullanılabilecek iki önemli sistem geliştirilmiştir. Bunlar, ölçülü doz nebülizatör ve ölçülü doz aerosoldür [14].

Ölçülü doz nebülizatör el ile çalışır ve düğmesine basıldığında önceden saptanmış miktardaki ilacı burun boşluğuna düzgün şekilde püskürtür. İlaç çözelti veya süspansiyon şeklinde olabilir. Bu aletin bir sakıncası bakteri kontaminasyonuna açık olmasıdır. Dolayısıyla bir koruyucu ilave edilir.

İkinci ilaç verici cihaz, ölçülü doz aerosollerdir. Düğmesine basıldığında ölçülü miktarda ilaç serbestleşir. İlacın tipine göre aerosoller çözelti veya süspansiyon şeklinde hazırlanır. Ancak, aerosollerde sistemin çalışması için itici gaza gereksinim vardır. Kapalı bir sistem olduğu için kullanım sırasında kontaminasyon olmaz.

Sprey ve inhalasyon yöntemlerinin etkisinin şiddeti ve süresi açısından eş sonuç verdikleri ve burun damlalarından daha etkili oldukları insan ve tavşanlarda, peptidlerle yapılan çalışmada gösterilmiştir [15]. Ayrıca, tekrarlanan inhalasyon ve sprey yöntemlerinin burun damlalarından daha az patolojik değişimlere neden olduğu saptanmıştır. Çünkü her iki yöntemle ilaç nazal mukozaya çok daha uygun şekilde erişir ve daha geniş alana dağılır [16]. Dolayısıyla ilaç verme yöntemi ilacın absorpsiyon ve biyoyararlanımında etkili olabilir [17].

İlaçların nazal yolla etkili olabilmesi için yeterli süre burunda kalması gerekir. Oysa burun mukozası yüzeyindeki kirpiksi hücrelerin mukus sıvısı 5 mm/dak hız ile boğaz yoluna aktığı için ilaç çözelti veya toz halinde uygulandığında absorpsiyon bölgesinden çok çabuk uzaklaşır. İlaç çözeltilerinin intranazal boşlukta daha uzun zaman kalabilmesi için formülasyonlarına bazı yardımcı maddeler ilave edilir. Örneğin viskozite arttırıcı maddeler süreyi uzatmaya yardımcı olur. Ayrıca absorpsiyonu artırmak için yüzey etken maddeler ilave edilir. Ancak, bazı yüzey etken maddelerin burun mukozası üzerine zararlı etkisi görüldüğünden maddeler bu yönden incelenmektedir [18]. Diğer taraftan toz ilaç uygulandığında partikül büyüklüğü önem kazanır. Partiküllerin akciğere ulaşamayacak büyüklükte olması istenir.

Son yıllarda toz ilaçların mukozada uzun süre kalabilmesi için araştırmalar yapılmaktadır. Bu amaçla insülinin çeşitli yardımcı maddeler kullanılarak toz preparatları hazırlanmış ve köpeklerde yapılan denemelerle bu toz formüller birbirleri ile karşılaştırılmıştır [19, 20].

İnsülinin toz formüllerinin hazırlanmasında mikrokristal selüloz, hidroksipropil selüloz, Carbopol 934 ayrı ayrı kullanılmıştır. Mikrokristal selüloz ile hazırlanan insülin toz formülünden absorpsiyon çok hızlı olmuş ve kan glikoz düzeyi 30 dakikada % 49 düşmüştür. Çünkü mikrokristal selüloz ve mukusta çözünmediği için insülinin nazal mukoza ile doğrudan teması mümkün olabilmiştir. Hidroksipropil selüloz ve Carbopol 934 içeren formüller ile etki süresinin uzadığı saptanmış, özellikle Carbopol 934 ile bu süre daha uzun olmuştur. Çünkü her iki madde mukus ile temas ettiğinde viskoz bir jel oluşturur ve sonuçta insülin nazal mukoza ile uzun süre temasta kalır. Ayrıca toz formüllerin mukozada tahriş yapmadığı bildilmiştir.

Toz insülin formülleri ile başlatılan bu çalışmalar, burun mukozasının sistemik veya yerel etki sağlamak amacıyla kontrollu ilaç serbestleştiren sistemlerin kullanımına uygun bir alan olabileceğini göstermektedir.

REKTAL SİSTEMLER

Rektumun Yapısı

Kalınbarsağın bitiminde bulunan rektum yaklaşık 15 cm uzunluğundadır ve S şeklindedir. İki bölüm olarak düşünülür, ampulla denen şişkin üst bölüm ve anus kanalı denen yaklaşık 3 cm uzunluğundaki dar bölüm. Normalde boş olan rektumda bulunan az miktar (1-3 ml) sulu, viskoz sıvı rektal mukozayı kaplar; mukozadaki bezlerin salgıladıkları bu sıvının pH'sı 7.2-7.4 arasındadır. Rektal venlerin düzeni, bu yolla tedavi açısından önemlidir. Üst rektal ven karaciğere gider (ilk geçiş etkisi), orta ve alt rektal venler ise karaciğere uğramadan sonuçta kalbin sağ ön odacığına açılır. Değişik rektal venler sayısız anastomozlar ile birbirine bağlıdır. Hem bu nedenle, hem de örneğin supozituvar sıvağlarının rektal

mukozaya yayılmaları nedeniyle rektal tedavide karaciğerden geçişi tamamen önlemek imkansızdır.

Rektal Uygulama

Sindirim sisteminin diğer mukozaları gibi rektal mukoza da bir lipid membran görevi yapar, dolayısıyla geçirgenliği lipofil maddeler için iyi, hidrofiller için azdır. Ancak rektal yolla biyoyararlanımın yüksek olması için maddenin sudaki çözünürlüğünün az olmaması gerekir. Dolayısıyla bir etken maddenin rektal absorpsiyonunu maddenin fizikokimyasal özellikleri belirler.

Birçok etken maddenin rektal yolla biyoyararlanımının oral yola oranla daha iyi olduğu bulunmuştur, örneğin sodyum diklofenak, indometazin,naproksen, barbituratlar. Rektal uygulama sonucu plazma düzeylerindeki sapmalar oral yola oranla daha azdır, rektum pH'sının daha sabit olması bunun nedeni olabilir. Karaciğer etkisini yok etmenin tek yolu, preparatı devamlı rektumun alt bölümünde tutmaktır ki pratikte bunu gerçekleştirmek zordur. Rektal yolla ilaç uygulanmasının tercih edilme nedenleri, özellikle oral yola üstünlükleri şöyle sıralanabilir:

- Oral yolla ilaç kullanılması uygun olmayan durumlar, örneğin mide-barsak bozuklukları, kusma, ilacın tadının kötü olması, ilacın sindirim sisteminde bozulması durumlarında rektal yol tercih edilir.
- Midenin boşalma süresi rektal yolla uygulamada ilacın absorpsiyonunu etkilemez.
- Rektal yolla verilen ilaç karaciğerin ilk geçiş etkisinden kısmen de olsa korunabilir.

Ancak bu uygulamanın absorpsiyon açısından sakıncaları da vardır. Bunların başında rektum sıvısının azlığı, absorpsiyon için yüzey alanın küçük olması, feçes varlığı ve defekasyon gelir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

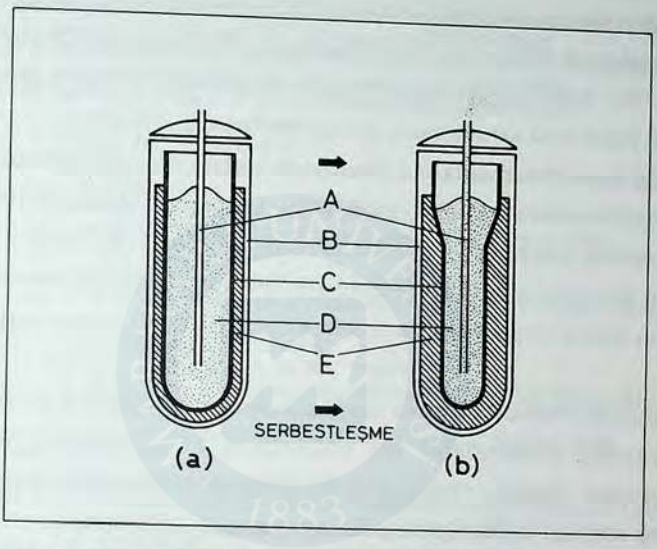
Rektal Sistemlere Örnekler

Rektal yolla ilaç uygulamanın yukarıda sayılan üstünlükleri nedeniyle bu alanda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Etken maddenin serbestleşme hızını kontrol etmek için ozmotik sistemler, matriks tipi, membran tipi, mikrokapsül içeren sistemler, supozituvarlar önerilmiştir. Son yıllarda bu konuda yapılan araştırmalar ümit verici sonuçlar ortaya koymuştur.

Bunların başında Alza firması tarafından geliştirilmiş olan jenerik ozmotik pompanın [21-23] rektal kullanıma uygulanması gelir. Jenerik pompada etken madde esnek duvarlı bir depo içindedir, deponun dışında ozmotik etken maddeyi taşıyan ve dış ortamdan yarı geçirgen bir membranla ayrılan bir bölüm bulunur. Bu membrandan giren su ozmotik etken madde ve esnek duvar sayesinde iç bölümdeki depoya basınç yapar ve ilaç çözeltisinin sistemin deliğinden sabit hızla açığa çıkmasını sağlar (Şekil18.6). Rektal yolla uygulanan ve normal bir supozituvardan biraz daha büyük olan sistemden antipirin en az 30 saat 43 µl/saat hızla serbestleşmektedir. In vivo deneylerde 98 saat süreyle tükrük ve plazma konsantrasyonlarının belli değerde sabit kaldığı gözlenmiştir. Bu sürede defekasyon ve sistemin tekrar yerleştirilmesinin konsantrasyon eğrisini etkilemediği ve sistemin rahatça taşınabildiği belirtilmiştir [24]. Teofilin ve propranolol taşıyan sistemlerle yapılan çalışmalarla da aynı şekilde olumlu sonuçlar elde edilmiştir [25,26].

Rektal uygulamada bir diğer şekil olarak hidrojel tipi matriks kullanılmıştır. Bu yaklaşımda çapraz bağlı polihidroksietilmetakrilat'tan oluşan silindir şeklindeki sisteme etken madde çözeltisi emdirilmiştir. İlaç olarak denenen teofilin ve antipirin in vitro ve in vivo deneylerde uygun sonuçlar vermiştir [27].

Rektal supozituvarların çok sayıda ince, içi boş, dışı membran kaplı tüplerden hazırlanması ile de kontrollu serbestleşme sağlanabilmekte-



Şekil 18.6. Jenerik Ozmotik Pompa: Kullanımdan Önce (a) ve Sonra (b). (A):Akış Ayarlayıcı; (B): Yarı Geçirgen Membran;(C): Esnek Duvar; (D): Etken Madde Deposu; (E) Ozmotik Etken Madde.

merde çözünmüş ilaç bulunur. Polimer olarak polivinil pirolidon, polipropilen, poliüretan-poliüre kullanılabilir. Teofilin içeren bu tip bir sistemden yaklaşık % 20'si ilk 1 saatte, % 80'i ise 11 saat boyunca serbestleşmiştir [28].

İndometazin ile yapılan çalışmalarda, etken maddenin bir karboksivinil polimeri ile karıştırıldıktan sonra etilselüloz ile mikrokapsüllenmesiyle hazırlanan supozituvar in vitro sıfırıncı derece serbestleşme hızı göstermiştir. Ancak absorpsiyonun da istenilen düzeyde olması için supozituvar sıvağının ve oranlarının çok iyi ayarlanması gerektiği bildirilmiştir [29, 30].

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Nifedipin ile yapılan bir çalışmada hazırlanan supozituvar iki bölümden oluşmuştur. PEG 6000 ve PEG 400 (8/2) karışımından oluşan ilaçsız çekirdek bölümü ile bunu kaplayan ve selüloz asetat ftalat, nifedipin ve PEG 4000 içeren bölüm. Tavşan deneylerinde 10 saat boyunca sistemden sabit hızla serbestleşme olduğu saptanmıştır [31].

Bir dizi araştırmada matriks tipi supozituvarlar incelenmiştir. Hidroksipropilmetilselülozftalat -PEG 2000 karışımı, hidroksipropil metilselülozasetat süksinat-PEG 2000 karışımı ve metakrilik asit/ metilmetakrilat kopolimeri-PEG 2000 karışımı kullanılarak hazırlanan ve indometazin içeren supozituvarların sürekli etkili olduğu gösterilmiştir [32-34].

Supozituvarlardan etken maddenin serbestleşmesini kontrol etmek için yapılan çalışmaların bir bölümünde etki süresinin uzaması sağlanmıştır. Örneğin Witepsol H 15 sıvağına belli oranda lesitin ilave edilerek sodyum diklofenak etki süresi uzatılmıştır [35-37].

İlginç bir diğer araştırmada ise supozituvar, rektumun alt bölümünde kalmasını sağlayacak şekilde iki tabakalı olarak hazırlanmıştır. Üst tabaka hidrojel içeren PEG'ler karışımı yapısındadır ve şişerek supozituvarın üst bölümlere ilerlemesini önler. Alttaki ikinci tabaka PEG 200, Unilubu 70 DP-950 B ve Pharmasol B-115 karışımından içerdiği propranolol hidroklorürü uzun sürede serbestleştirecek şekilde hazırlanmıştır. Sonuç olarak bu iki katlı sistem uzun etki yanısıra ilacın rektumun alt bölümünde absorplanmasını, dolayısıyla karaciğerden ilk geçiş etkisinin elimine edilmesini de sağlamaktadır [38].

KAYNAKLAR

1. Macalister, A.D.: Drugs, 5: 453 (1973).
2. Rothner, J.T., Cobe, H.M., Rosenthal, S.L., Bailin, J.:J.Dent.Res., 28:544 (1949).
3. Kanig, J.L., Menago-Ulgado P.: J.Oral Ther. Pharmacol., 1:413 (1965).
4. Kutscher, A. H., Zegarelli, E.V., Benbe, F.E., Chilton, N.W., Berman, C., Merodente,

J. L., Stern, I.B., Roland, N.: Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., 12: 1080 (1959).
5. Chen, J.L., Cyr, C.N.: in "Adhesion in Biological Systems", R.S. Manly, Ed., Academic Press, New York, (1970).
6. Salter, R.: Aspects of Adhesion, Vol.1, Oxford University Press, London, (1965).
7. Gurny, R., Meyer, J.M., Peppas, N.A.: Biomaterials, 5:336 (1984).
8. Langer, R., Peppas, N.: J.Macrom. Sci., Revs. Macromol.Chem., C 23:61 (1983).
9. Ishida, M., Nambu, N., Nagai, T.: Chem.Pharm. Bull., 31:1010 (1983).
10. Ishida, M., Nambu, N., Nagai, T.: Chem. Pharm. Bull., 30:980 (1982).
11. Parr, G. D.: Pharm. Int., 4: 202 (1983).
12. Kimura, T.: Pharm. Int., 5: 75 (1984).
13. Hussain, A. A., Foster, S., Hirai, S., Kashihawa, T., Batenhorst, R., Jones, M.: J. Pharm. Sci., 69: 1240 (1980).
14. Chang, S. F., Chien, Y. W.: Pharm. Int., 5: 287 (1984).
15. Hardy, J.G., Lee, S.W., Wilson, C.G.: J.Pharm.Pharmacol.,37:294 (1985).
16. Su, K. S. E.: Pharm. Int., 7: 8 (1986).
17. Mygind, M., Vesterhange, S.: Rhinology, 11: 79 (1978).
18. Duchateau, G. S. M. J. E., Zuidema, J., Basseleur, S. W. J.:Int.Y. Pharm., 39: 87 (1987).
19. Nagai, T.: J. Cont. Release, 2: 121 (1985).
20. Nagai, T., Machido, Y.: Pharm. Int., 6: 196 (1985).
21. Theeuwes, F., Eckenhoff, B.: in"Controlled Release of Bioactive Materials", R.Baker, Academic Press, New York (1980).
22. Theeuwes, F.: in "Drug Absorption", L. F. Presscott, W. S. Nimma, ADIS Press, Balgowlah (1981).
23. ALZA Corporation Annual Report (1986).
24. De Leede, L.G.J., de Boer, A.G., Breimer,D.: Biopharm. Drug. Dispos., 2: 131(1981)
25. De Leede, L.G.J., de Boer,A.G., van Velzen, S.L., Breimer, D.D.: J. Pharm. Biopharm., 10: 525 (1982).
26. De Leede, L. G. J., Hug, C., de Lange, S.,Boer, A. G ., Breimer, D. D.: Clin. Pharmacol. Ther., 35: 148 (1984).
27. De Leede, L. G. J., de Boer, A. G., Poertzgen, E., Feijen,J., Breimer, D. D.: J. Cont. Release, 4: 17 (1986).
28. Di Luccio, R. C., Duggins, R. B., Shefter, E.: Eur. Patent, 200, 224 05 (1986).
29. Nakajima, T., Takashima, Y., Iida, K., Mitsuta,H., Koishi,M.: Chem. Pharm. Bull., 35: 1201 (1987).
30. Nakajima, T., Takashima, Y., Iida, K., Mitsuta, H., Furuya, A., Koishi, M.: Chem. Pharm. Bull., 35: 4249 (1987).
31. Riku, Y., Kimura, K., Kato, Y.: Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP, 61: 207, 325 (1986).
32. Ohnishi, N., Kiyohara, Y., Kita, Y., Kuroda, K., Yokoyama,T.: Chem. Pharm. Bull., 35, 3511 (1987).
33. Ohnishi, N., Kiyohara, Y., Kita, Y., Kuroda, K., Yokoyama,T.: Chem. Pharm. Bull., 35,3935 (1987).
34. Ohnishi, N.Yokoyama,T. Kiyohara, Y., Okumura,K., Kuroda, K., : Chem. Pharm. Bull., 36, 430 (1988).
35. Nishihata, T., Sudho, M., Kamada,A., Keigami,M., Fujimoto,T., Kamida, S., Tatsumi, N.: Int. J. Pharm., 33: 181 (1986).
36. R. P. Sealer Corp. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP, 62, 04, 224 (1987).
37. Nishihata, T., Keigami, M., Kamada, A., Fujimoto, T., Kamida, S., Tatsumi, N.: Int. J. Pharm., 42: 251 (1988).
38. Huang, C. C., Tokumura, T., Machida, Y., Nagai, T., Yakuzaigaku.: 47: 42 (1987).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

A

Aerosol 317
Akışkan yatakta mikrokapsülleme 139
Aktinomisin 168, 190
Albuterol 255, 265
Alil sukroz 269
Alkil siyano akrilat 154, 157
Amfetamin 261
E-Aminokaproik asit 301
Amorf yapı 14
Antasitler 267
Antibakteriyel kateter 209
Antipirin 322
Araşidik asit 174
Arayüzey polimerizasyonu 133, 159, 161
Asetazolamit 264, 265
Aspirin 268
Aşırı yüklenme 95

B

Bakırlı uterin sistemler 302
Bakterisitler 291, 295, 298
Bakteriyostatikler 292
Barbituratlar 262, 321
Baryum sulfat 260
Bentonit 269
Bionite® Lens 231
Biyolojik uyum 32, 33
Biyopolimer 8
Bleomisin 191
Buhar yoğunlaşması 138
Bukal sistemler 309
Bükümlülük 92

C

Carbopol-934 269, 316, 320
Cerrahi iplik 157
Crocker sarkoma 168
C-vitamini 266, 268

Ç

Çapraz bağlama derecesi 62
Çözelti polimerizasyonu 25, 26
Çözücünün buharlaştırılması yöntemi 162
Çözücünün harekete geçirdiği sistemler 85, 108, 254
Çözünme 21
Çözünürlük parametresi 23

D

Dağılım katsayısı 71
Daktinomisin 166, 168
Daunorubisin 168, 190
Dehidratasyon 137
Dekstrometorfan 255
Denge şişme tarımı 63
Derinin yapısı 273
Desmopressin 317
Deterjan dializ tekniği 179
Diazepam 255, 266
Dietilenglikol dimetakrilat 64
Dietilpropion HCl 255
Difüzyon katsayısı tayini 57
kontrollü sistemler 77, 89, 254, 304
matematiği 69
mekanizması 35
teorisi 221

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Difüzyonun temelleri 55
Diglikol stearat 263
Dilauril fosfatidil etanol amin 174
Dimetil polisiloksan 294, 295, 304
Dimiristoil fosfatidil kolin 174
Dipalmitoil fosfatidil kolin 174
Distearil fosfatidil kolin 174
Divinil glikol 269
Doksarubisin 168, 190
Doku cevabı 201, 202
Doğum kontrol cihazları 204
DTPA 193
Dupre denklemi 219

E

EDTA 229, 193
Efedrin 261
EGDMA 62
Elektronik teori 219
EMA 63
Emetin 298
Emülsiyon Polimerizasyonu 25, 28
Endometrium 289
Endositoz 182
Epidermis 273
Epoksit reçine 263
Eritromisin 63
Etilselüloz 156, 257, 260, 262, 323
Etinil östradiol 292, 295
Eudragit 260
EVA 40, 260, 300, 302, 304
E- vitamini 175, 268

F

Fagositoz 155, 171, 190
Faz ayırımı 128
Faz değiştirme 175
Febuverin HCl 311, 315
Fenilefrin HCl 264
Fenil propanol amin 266
Feniramin amino salisilat 260
Fick kanunu 61, 68, 69
Florurasil 168
Foledrin sülfat 255
Fosfatidil inositol 174
Fosfatidil serin 174
Fotopolimerizasyon 189
Füzyon 182
Galaktomannan 266
Gastrointestinal sistem 249
  Fizyolojik faktörler 250
Gecikme zamanı 95
Geçirgenlik katsayısı 115
Gerilim-gerinim eğrisi 312
Gliserin monopalmitat 264
  monostearat 263
  trioleat 263
Glokom 225
Gözenekli matriks 92, 258, 259
Membran 77
Gözeneklilik 92
Gözeneksiz filmler 56
  matriks- 257, 258
  membranlar 98, 234, 255, 256
  membranlarda difüzyon 60
Gümüş 302

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

H

Haloperidol	292
Havada akışkanlaştırarak kaplama	257
HEC	269
Heterojen aşınma	102
Heterojenlik indeksi	20
Hidrodinamik denge sistemi	267
Hidrofob polimerler	39
Hidrojel	36, 245, 266, 296
Hidrokolloidler	310
Homojen aşınma	102
Hormonlu uterin sistemler	303
HPC	229, 269
HPMC	257, 266, 269, 297

I-İ

Islanma teorisi	219
İlaç dağılım katsayısı	96
İmplantlar	197
İmplante edilen pompalar	210
İndometazin	257, 260, 265, 321, 323
İnert uterin cisimleri	299
İnfluenza virüs antijeni	162, 166, 169, 255
İnhalasyon	317
İnsitu polimerizasyon	137
türleri ve özellikleri	197
polimer taşıyıcılı	198
pompalı	198
İnsülin	171, 318, 320
İnterferon	318
İntrauterin sistemler	289, 299
İris	169
İyon değiştirici reçine	260
İzobutil siyanoakrilat	159

J

Jelatin	257, 269, 304, 307, 310
Jel matriks	266
Jenerik ozmotik pompa	322

K

Kadmiyum	302
Kafein	260
Kan biyomateryal etkileşimi	204
Kanla uyuşabilirlik	203
Karboksivinil polimeri	323
Kardiyolipin	191
Kauçuk	292, 295
Kazanda kaplama	142, 257
Kazein	269
3-Ketodesogesterol	295
3-Ketonorgesterol	292
Kimyasal kontrollü sistemler	81, 100, 254, 236
Kinidin	260
Kinin	291, 292, 298
Klonidin	284
Klordiazepoksit HCl	267, 268
Klormadinon asetat	292, 294, 298
Koaservasyon	128, 155, 163, 171, 257
basit	130
kompleks	129, 131
Kodein	261
Kolestiramin	261
Kolloidal ilaç taşıyıcı sistemler	139
Kollajen	295
Kondenzasyon polimerizasyonu	23, 24, 25

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Konjonktiva 227
Kontakt lens 231
Kontraseptif hormonlar 292, 298
Kontrollü serbestleşme teknolojisi 3
Kontrollü serbestleştiren sistemler 3
  Avantaj ve dezavantaj 4
  Kullanılan polimerler 30
  Sınıflandırma 75, 76
Kopolimer 9
  ardışık 9
  blok 9
  gelişigüzel 9
  graft 9
Kopma teorisi 318
Kornea 226, 227
Kristalli yapı 14
Kristallik derecesi 65
Kritik misel konsantrasyonu 298
Kriyoprotektan 188
Kupffer hücreleri 170

L

Laurik asit 174
Lauromakrogol 316
Lektin 187
Lesitin 324
Linolcik asit 175
Linolcnik asit 175
Lipozom 155, 182, 228, 242
Liposam Forte® 189
Lipressin 318
Liyofilize nanopartikül 155
Lizofosfatidil kolin 177
Lizozomotropik taşıyıcılar 156
London kuvvetleri 12
Lutein yapıcı hormon 318

M

Makrogözenekli filmler 56
Manyetik kontrollü sistemler 86
Matriks kontrollü sistemler 79, 80, 89, 254, 238, 240, 257, 292, 304
Medazepam 260
Medroksi progesteron asetat 292, 293
Membran kontrollü sistemler 77, 93, 254, 238, 255, 292, 304
Membran Sistemin Matematiği 94
Membran Sistemin Yapısı 97
Melengesterol asetat 304
Metadion 291
Metakrilik asit 324
Metilmetakrilat 155, 324
N,N Metilen bisakrilamit 156
Metilselüloz 269
Metoklopramit HCl 264
Metoprolol 266
Metotreksat 168, 190
Metromidazol 257, 292
99 mTc 169, 170
Mikrogözenekli filmler 56
Membranlar 98, 235, 255,256
Mikrokapsül 121, 236, 238, 257
  Kullanım şekli 121
  Kullanım amaçları 123
  Tipleri 125
  Özellikleri 125
Mikrokapsülleme yöntemleri 128
Mikrokapsüllenen maddeler 125

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Mikroküre 260, 263
Mikrokristal selüloz 320
Mini ozmotik pampa 117
Miristik asit 174
Misel polimerizasyon 157, 160, 162
MMA 63
Monoklonal antikor 169, 187
Mukozaya yapışan sistemler 214
Yapışma mekanizması 215, 217
Yapışma teorileri 218

N

Na-CMC 266, 269, 309, 310, 312, 315
Nanokapsül 154, 155, 159, 160
Nanopartikül 153, 170, 228, 241, 242
Naproksen 321
Naylon 134, 302, 304
Nazal sistemler 317
Nebulizatör 318
Nifedipin 255, 265, 324
Nistatin 292
Nitrodisc 284
Nitrodur 284
Nitrogliserin 278
Noretindron 298
Noretisteron 292
Norgestrel 292, 294, 295, 298, 307
Nonoksinol-9 291, 292, 298

O

Ocusert® 230, 232
Oksiprenolol 266
Oksitosin 307
Oküler sistemler 208, 225
Oleik asit 174
Onsager teoremi 115
Orabase® 310
Orahesive® 310
Oral sistemler 248
Avantaj ve dezavantajları 253
OROS® 264
Ortama duyarlı sistemler 88
Ozmatik Basınç 116, 264
Kontrollü sistemler 85, 113, 254, 264
Oküler sistemler 236
Pompa 114, 264

Ö

Ön ilaç 191, 246, 280
Östradiol 286, 292, 295, 301, 318
Östriol 307
Östrojen 296, 298, 303

P

Palmitik asit 174
PDMS 40, 64
Penisilinler 291, 309
Pennkinetic 255
Peritonium 291
Pesari 295
PGA 44
Pharmasol B-115 324
PHEMA 37, 206
Pilokarpin 169
PLA 44
PMEEMA 36, 37
PMEMA 38
PMMA 37

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

PNVP 38
Poliakrilik asitler 266
Polialkilen glikol 269
Polialkil siyanoakrilat 49
Poliamit 41, 260
Polianhidritler 50
Poliesterler 43, 292, 295
Polietilenler 292
PEG 257, 304, 324
Polietilen oksit 296
Polietil siyanoakrilat 165
Polihidroksi butirik asit 263
Polihidroksi etilmetakrilat 303, 322
Polihidroksi valerat 263
Polikarbofil 272
Polikarbolakton 45
Polikarbonat 304
Polilaktik asit 154, 157, 162, 304
Polimer
Heterozincir 8
Homozincir 8
Polimer
Çapraz bağlı 9
Dallanmış 9
Doğrusal 9
Polimer
Amorf 10
Kristalin 10
Polimer çözeltileri 20
Polimerik cihazlar 204
Polimerizasyon işlemleri 25
Çözelti 25
Emülsiyon 25
Süspansiyon 119
Yığın 25
Polimerler
Bağlar 12
Konfigürasyon 12
Konformasyon 12
Mekanik özellikleri 16
Moleküller arası düzen 13
Yapısal özellikleri 11
Çarpma direnci 18
Gerinim-Gerilim 16
Sürünme 17
Yorulma 17
Polimerler
Elektriksel özellikler 18
Isıl özellikler 18
Kimyasal özellikler 19
Optik özellikler 19
Polimerlerin molekül ağırlığı ve dağılımı 21
Polimerlerin sentezi 23
Polimerlerin sınıflandırılması 7
Polimetakrilik asit 39
Polimetakrilat 257
Polimetil metakrilat 257, 260
Polimetil siyanoakrilat 165, 168
Poliorto esterler 46
Polistiren 64
Polistiren divinil benzen sulfonik asit 261
Politetrafluoro etilen 292
Poliüre 323

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Poliüretan 296, 304, 306, 323
Polivinil asetat 38, 63, 229, 260, 298, 302, 304
PVC 257, 260, 298, 302, 304
PVP 229, 323
Poli izobutilen 310
Püskürterek dondurma 257
Püskürterek Kurutma 257
Reçine matriks 262
Rektal sistemler 320, 322
Rektum 320
Riboflavin 268

S

Salbutamol 255, 265
Salisilik asit 260
Sefaleksin 260
Selüloz asetat 264, 295, 297
Selüloz asetat butirat 257
Selüloz asetat flatat 324
Sentperazin 266
Sephadex G-50 165
Servikal sistemler 289, 299
Sfingomiyelin 174
Sıfırıncı dereceden sistemler 4
Silastik 293, 295
Silikajel 295
Sitozin arabinozit 191
Slow-K 255
Skopolamin 278, 285
Soflens® 231
Sodyum aljinat 304
Sodyum diklofenak 321, 324
Sodyum salisilat 257, 260
Sodyum sülfotiyazol 266
Spermisitler 291, 297, 298
Stearil amin 174
Steroidler 291, 293, 294
Stratum korneum 262
Suda çözünen membran 255
Sulfanilamit 260
Sulfametaksazol 260
Sulfametizol 264
Sulu ortamda polimerizasyon 162

Ş

Şelat yapıcı maddeler 193
Şişme kontrollü sistemler 254, 266

T

Tenuate Dospan 255
Teofilin 66, 255, 257, 260, 322, 323
Ters faz buharlaştırma yöntemi 177, 179
Termoplastikler 10
Termosetler 11
Testosteron 266
Titandioksit 260
Theo-Dur Sprinkle 255
Traneksamik asit 302
Transdermal ilaç dağıtım sistemleri 276
Transderm-Nitro 282
Transdermal sistemler 208, 263
  Avantaj ve dezavantajı 276
Triamsinolon asetonit 159, 161, 164, 185
Trikalsiyum sülfat 260
Trihekzilfenidil HCl 264
Toksisite 31
Toksisite testi 32, 33

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

U-U

Ultrasonik sistemler 88
Uterus 289, 299
Unilubu 70 DP-950 B 324
Üç membranlı oküler sistemler 234

V-W

Vajina 289
Vajinal sistemler 289, 291
Halkalar 292
Süngerler 296
Tamponlar 296
Valium CR 10 255
Veegum® 266, 269
Vinil asetat-krotonik asit kopolimeri 263
Vinblastin 168, 190
Volmax 255
Vücutta aşınan sistemler 254, 263
Witepsol H 15 324

Y

Yanak içi sistemleri 309
Yansıma katsayısı 115
Yığın polimerizasyonu 25
Yönlenmiş yapı 15

Z

Ziegler tipi katalizör 138
Zincir polimerizasyonu 23
Zincire takılı sistemler 83, 105

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ 1883