

# İLAÇLARI / ANTİBİYOTİKLERİ DOĞRU UYGULUYOR / KULLANIYOR MUYUZ ?

Betül DORTUNÇ

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Haydarpaşa, İSTANBUL  
bdortunc@hotmail.com

## ÖZET

*İlaçların geliştirme ve üretim aşamalarında öngörülen biyoyararlanımı gösterebilmeleri için kullanım sırasında nelere dikkat edilmesi gerekir ? Klasik ilaç dozaj şekilleri yanı sıra "kontrollü ilaç salım sistemleri" adı verilen yeni ilaç taşıyıcı sistemler de bu kapsamda ele alınmakta, bu sistemlerin yapı ve ilaç salım mekanizmaları en büyük pazar payına sahip olan oral ilaç taşıyıcı sistemlerden örnekler verilerek açıklanmakta ve doğru kullanım açısından bu bilgilerin önemi vurgulanmaktadır.*

**Anahtar sözcükler:** kontrollü ilaç salım sistemleri, oral ilaç taşıyıcı sistemler

## SUMMARY

### Are We Applying/Using Drugs/Antibiotics Properly ?

*What should be taken in consideration while applying drugs, so that the bioavailability anticipated during development and production of the drug can be achieved ? Along with the classical drug dosage forms, new drug delivery systems called "controlled drug release systems" are also discussed. The structure and release mechanisms of controlled release systems are explained using examples of oral drug delivery systems, which have the greatest market share and the importance of these information for correct application are emphasized.*

**Keywords:** controlled drug release systems, oral drug delivery systems

Geçmişten bugüne ilaç üretim teknolojilerindeki ilerlemeler yanı sıra farmasötik dozaj şekillerindeki sürekli değişim de dikkat çekicidir. Zaman içinde pilül, granül, kaşe, limonata gibi bazı ilaç şekilleri ortadan kalkarken yerine jelatin kapsül, film kaplı tablet, aerosol vb yenileri gelmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1:** Klasik farmasötik dozaj şekilleri.

• Çözeltiler	• Rektal preparatlar
• Dispers sistemler:	• Vajinal ve intrauterin dozaj şekilleri
• Kolloidal sistemler	• Tozlar, granüller, mikropelletler
• Süspansiyonlar	• Sert ve yumuşak kapsüller
• Emülsiyonlar	• Tabletler
• Enjeksiyonluk dozaj şekilleri	• Kaplı dozaj şekilleri
• Oftalmik, otik ve nazal preparatlar	• Aerosol sistemler
• Merhemler, kremler, jeller, patlar	• Radyofarmasötikler

Klasik preparat şekillerinin ortak özelliği uygulamadan sonra en kısa sürede etkili olması, içerdiği etkin maddenin tamamını hızla ser-

bestleştirmesidir. Bugün klasik preparatlara ilave olarak "kontrollü ilaç salım sistemleri" adı verilen ve içerdiği etkin maddeyi uzun bir süre boyunca belli hızla salan ilaç taşıyıcı sistemler de tedaviye girmiştir<sup>(5)</sup>.

Burada gerek klasik gerekse modern ilaç şekillerinin doğru kullanımları en yaygın uygulamaya sahip katı oral preparatlar açısından ele alınmış ve bu kapsamda oral kontrollü salım sistemlerinin yapı ve ilaç salım mekanizmaları bazı ticari örnekler ile kısaca tanıtılmıştır.

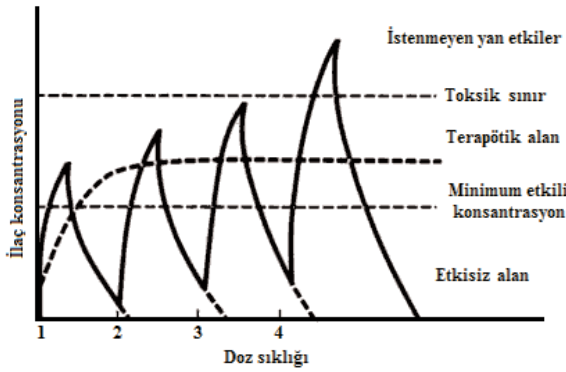
Klasik preparat şekilleri ve bunların kullanımları ile ilgili olarak dikkat edilmesi gereken hususlar daha iyi bilinmekle beraber, kontrollü salım sistemlerinin görece az tanınmaları, yapılarının ve ilaç salım mekanizmalarının daha az bilinmeleri doğru kullanım açısından sorun yaratabilmektedir. Bazen prospektüsteki uyarı bilgilerinin de yeterince açık olmadığı, sadece sistemi bilen anlayabileceği ifadeler kullanılmış olduğu görülmektedir. İlaç ambalajlarına bakıldığında ise bu sistemlere değişik adlar verilmiş

olduğu, dolayısıyla daha da karışık bir durum ortaya çıktığı görülebilir. Farmakopelerde bu sistemlere genel olarak “modifiye salım sistemleri” adı verilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2:** Modifiye/kontrollü salım sistemleri-literatürdeki tanımlar.

Modified release / Controlled Release		
Continuous release	Fractioned release	Postponed release
Extended release	Gradual release	Repeat action
Delayed release	Prolonged release	Retard action
Depot	Programmed release	Slow release
Sustained action	Sustained release	Timed release

Kontrollü ilaç salım sistemleri taşıdıkları ilacı istenilen hız ve sürede salabilen dozaj şekilleridir ve çeşitli avantajlar sağlarlar (Şekil 1).



**Şekil 1:** Klasik hemen salım preparatı ve kontrollü salım preparatı ile elde edilen kan profilleri.

- Klasik preparatlarda tek doz alındığında kan düzeyi kısa sürede yükselir, fakat absorpsiyon sona erdikten sonra belli hızla düşer. Özellikle yarılanma ömrü kısa olan ilaçlarda sık sık ilaç almayı gerektirir ve kan düzeyinin inişli çıkışlı olmasına neden olur. Kontrollü salım sistemlerinin amacı bu konsantrasyon değişimlerinin önüne geçmek, toksik yan etki veya etki azalması ihtimalini ortadan kaldırmaktır.
- Kontrollü salım sistemlerinde 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.
- Kontrollü salım sistemlerinde tedavinin etkinliği hastaya daha az bağlıdır, sık sık ilaç

alma gereği ortadan kalkacağı için ilaç almayı unutmama veya gece uyanamama gibi nedenlerle kan düzeyinin bozulması söz konusu olmaz. Bu durum hastanın ilaç kullanımını kolaylaştırır.

- Kronoterapötik uygulama yapılabilir. Yaklaşık 10 yıldır yapılan araştırmalar ilacı sabit hızla serbestleştiren sistemlerin her tedavi için uygun olmayabileceğini göstermiştir.
- Sistemler tedavisi istenilen bölgeye, organa, dokuya veya hücreye hedeflendirilebilir.

Oral kontrollü ilaç salım preparatları aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir:

- Membran kontrollü sistemler
- Matriks kontrollü sistemler
- Vücutta aşınan sistemler
- Şişme kontrollü sistemler
- Midede tutulan sistemler
- Ozmotik kontrollü sistemler
- Zaman kontrollü sistemler.

Katı formların oral yolla kullanımında ilk hata tabletlerin kırılması, çiğnenmesi, kapsüllerin boşaltılması, pelletlerin çiğnenmesi vb şekillerde preparatın bütünlüğünün bozulmasından kaynaklanabilir. Klasik ani salım formlarında bu yaklaşımlar biyoyararlanımı etkilemez. Tablet veya kapsüle doldurulmuş pelletler veya mini tabletler film kaplı bile olsa, bunun amacı tadı ve görünümü düzeltmek, renklendirmek veya yutmayı kolaylaştırmaktır, tablet üzerindeki çentik de kırılabilirliğe işaret eder<sup>(2,3,9)</sup>.

Tablet, kapsül veya pelletler midede salım olmaması için enterik kaplanmışsa bu kaplamanın bozulması ilacın mide ortamında serbestleşerek bozunmasına veya ilacın mide mukozasını olumsuz etkilemesine yol açar.

Modifiye salım sistemleri ise membran kaplı olmanın ötesinde tablo 3’de de görüldüğü gibi daha farklı yapılarda da olabilir ve bu sistemin hasar görmesi sonucu, yavaş yavaş salınması öngörülmüş olan örneğin 24 saatlik bir doz hızla salınarak istenmeyen etkilere yol açabilir.

İlacın yutulmasından sonra ise ilk olarak yemek borusundan geçişte sorun yaşanabilir. Büyük monolitik preparatlar özellikle ıslanmış durumda yapışkanlaşıyorsa özofagusu yapışabilir

ve orada serbestleşen etkin madde değişik mekanizmalarla kanamaya, ülserasyona veya perforasyona varan zararlar verebilir; bu ilaçlar arasında bulunan doksisisiklin ve tetrasiklinin çözümlüklerinde çok asidik bir pH ortamı yaratıkları için özofagusu zarar verebilirler. Dolayısıyla bol su ile ve dik oturarak ilaç yutulması, yatan hastalara tercihan eliksir gibi sıvı preparatlar verilmesi basit ama ihmal edilmemesi gereken önlemlerdir<sup>(6,8)</sup>.

İlacın bol su ile yutulması, sulu ortamda zor çözünen maddeler için ayrıca önemlidir, örneğin eritromisin stearat film kaplı tabletlerinin 20 ml ve 250 ml su ile alınması sonucu absorplanan miktarlar arasında çok büyük fark olduğu saptanmıştır.

Preparatın mideden boşalması ve absorpsiyonun başlaması yine preparat özelliklerine bağlı olarak farklılıklar gösterir ve biyoyararlanımı da etkileyebilir.

Ani salım preparatları midede dağılır, çözümlür ve bu şekilde ince barsağa geçer. Midenin dolu olması halinde yiyeceğin sıvı kısmıyla karışarak beraber boşalır, dolayısıyla açlık ve tokluk halleri arasında önemli bir fark görülmez. Ancak besin varlığı bazı ilaçların absorpsiyonunun yavaş ve yetersiz olmasına yol açar; yukarıda bahsedilen eritromisin stearat, ayrıca rifampisin, sefradin, ampisilin, fenoksimetil penisilin potasyum tuzu, tetrasiklin HCl ve demetilklor-tetrasiklin HCl bu şekilde olumsuz etkilenen antibiyotik örnekleridir. Nadiren tersi de olabi-

lir; suda zor çözümlen lipofil etkin maddelerin besinle beraber alınması biyoyararlanımının artmasını sağlayabilir, örneğin griseofulvin ve nitrofurantoin yağlı besinlerle beraber daha fazla absorplanabilirler<sup>(7)</sup>.

Tokluk halinde pilor 7 mm'den küçük partiküllerin boşalmasına izin verdiği için, daha büyük olan ve midede dağılmayan preparatlar ancak açlık halinde, hazım arası temizlik fazındaki kasılmalar sonucu pilordan geçebilirler, dolayısıyla büyük enterik kaplı tabletler veya başka kontrollü salım sistemlerinin mideden çıkış süresi açlık/tokluk durumundan ve besinin cinsinden etkilenir. 12 denekle yapılan bir çalışmada açken 250 ml su ile alınması sonrası tabletlerin mideden çıkışı ortalama 38±11 dakika iken, bu süre 250 ml süt ile 128±14 dakikaya, kahvaltı, ardından öğle yemeği, akşam yemeği ve arada atıştırmalar sonrası 509±220 dakikaya kadar çıkmıştır. Buna göre sabah erken alınan bir enterik kaplı tablet gün boyu yeme sonucu gece geç vakte kadar midede kalabilir ve beklenen etkiyi gösteremeyebilir<sup>(4)</sup>.

İnce barsaktan geçiş süresi ise tüm formlar için aynıdır ve 3±1 saattir. Dolayısıyla kolonda absorbe olmayan bir ilacın 24 saatte tek doz verilebilmesi için ince barsaktan geçmeden önce sistemde tutulması gerekir. Bu nedenle aşağıda bahsedilen midede tutulan sistemler geliştirilmiştir.

Bazı maddeler kolonda da absorbe olabildiği için günümüzde lokal veya sistemik etki

**Tablo 3:** Oral kontrollü salım sistemlerine ait ticari örnekler.

Preparat adı	Etken madde	Preparat şekli	Sistem
Theo-Dur Sprinkle	Teofilin	Kaplı granülden basılmış tablet	Membran kontrollü
Bellargal-S	Belladon/Fenobarbital	Kaplı pelletten basılmış tablet	Membran kontrollü
Compazin Spansule	Proklorperazin maleat	Kaplı pellet dolu kapsül	Membran kontrollü
Seloken ZOC	Metoprolol süksinat	Kaplı miliküreden basılmış tablet	Membran kontrollü
Cardizem CD	Diltiazem HCl	Kaplı miliküre dolu kapsül	Membran kontrollü
Ferro-Gradumet	Ferrosülfat	Tablet	Matriks kontrollü
Micro -K	Potasyum HCl	Kapsül	Matriks kontrollü
Mucosolvan	Ambroksol	Lipid pellet dolu kapsül	Matriks kontrollü
Corsyn	Klorfeniramin	İyon değiştirici reçine	Matriks kontrollü
Pennkinetic	Dekstrometorfan	Kaplı iyon değiştirici reçine	Matriks+membran kontrollü
Tenuate Dospan	Dietilpropion HCl	Tablet	Vücutta aşınan
Lontab	Piribenzamin	Tablet	Vücutta aşınan mumsu matriks
Valium CR 10	Diazepam		Şişme kontrollü
Dilacor XR	Diltiazem HCl	Tablet	Şişme kontrollü: Geomatrix sistem
Madopar HBS	Levodopa/Benserazid	Kapsül	Yüzen sistem
Volmax	Albuterol/Salbutamol	Tablet	Basit ozmotik
Procardia XL	Nifedipin	Tablet	İki bölmeli ozmotik
Covera-HS	Verapamil	Tablet	Zaman kontrollü ozmotik:COER-24

amacıyla kolona özgü sistemler de kullanılmaktadır. Bu preparatlar kolona ulaşana kadar ilaç salmayacak şekilde tasarlanmaktadır ve tabii fazla oyalanmadan kolona gidecek şekilde kullanılmalıdır<sup>(6)</sup>.

Bu bilgiler ışığında oral kontrollü salım sistemlerinin nasıl kullanılması gerektiği de yapısıyla bağlantılı olarak kendiliğinden ortaya çıkar. Aşağıda kısaca tanımlanan sistemlerin boyutlarına, şekillerine, etkin maddenin fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak sindirim sisteminden geçişte yukarıda bahsedilen sorunlar ortaya çıkabilir<sup>(2)</sup>. Bu sistemlere ait bazı ticari örnekler tablo 3'de gösterilmiştir.

### **Membran kontrollü sistemler**

Bu tip preparatlarda preparat bir polimer membran ile kaplıdır. Membran suda çözünen özellikte, gözeneksiz veya mikrogözenekli olabilir. Çözünen membranlar etken madde geçişini önce tamamen engeller, sonra çözünerek ilacın tamamını serbest bırakır. Gözeneksiz membranlardan geçiş ise etken maddenin bu polimerde çözünebilir olmasını gerektirir. Gözenekli membranlardan serbestleşme başlıca gözeneklerden gerçekleşir.

### **Matriks kontrollü sistemler**

Matriks tipi preparatlarda etken madde çözünmeyen bir polimerin oluşturduğu iskelet yapı içinde çözünmüş veya dağılmıştır. Matriks homojen (gözeneksiz) veya heterojen (gözenekli) hazırlanır. Sistemde etken madde salımından sonra kalan boş matriks feçes ile atılır.

### **Vücutta aşınan sistemler**

Bu sistemlerde etken madde vücutta aşınan, parçalanmış tipte bir matriks içinde dağılmıştır. İlacın serbestleşmesi sistemin yüzeyden yavaş yavaş çözünmesi veya aşınması sonucu gerçekleşir.

### **Şişme kontrollü sistemler**

Şişme kontrollü sistemlerde etken madde bir hidrojel içinde çözülür veya dağıtılır. Salım polimerin sıvı girmesi sonucu şişen bölgeden difüzyon ile gerçekleşir.

### **Midede tutulan sistemler**

Oral yolla kontrollü salımı istenen çoğu ilacın midede uzun süre kalması, eğer stabilite sorunu yoksa, çözünme ve absorpsiyon açısından avantaj sağlayabilir.

- Mide pH'sında çözünen, barsağın nötral veya alkali ortamında çözünmeyen ilaçlar: Taşıyıcı sistemin barsağa geçişi ilacın çözünmesini ve absorpsiyonunu olumsuz etkiler.
- Midede yerel etki göstermesi istenen ilaçlar.
- Yalnızca belli bir bölgede, ince barsağın üst bölümünde absorbe olan ilaçların bu bölgeyi geçişleri geciktirilmelidir.
- Çözünürlüğü veya absorpsiyon hızı düşük olan ilaçların geçişi yavaşlatılmaz ise yeterince madde absorbe olmadan atılır.

### **Dansite kontrollü sistemler**

Düşük dansiteli midede yüzen sistemler ile mideden çıkış geciktirilebilir, bu amaçla yüksek dansiteli, mide tabanında kalan sistemler de hazırlanabilir.

### **Biyoadhesif sistemler**

Bu sistemlerde kullanılan polimerler mide mukozasına bağlanan tiptedir. Bu tutunma kimyasal, fiziksel veya mekanik bağlarla gerçekleşebilir.

### **Büyükklüğü artan sistemler**

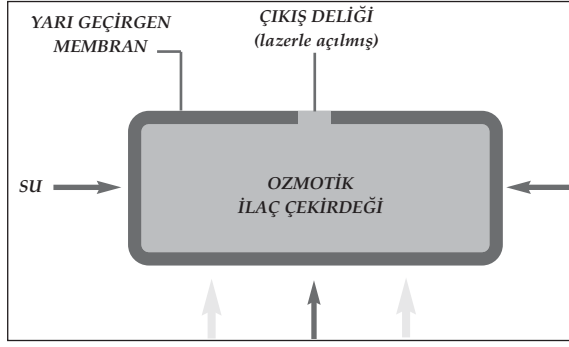
Hidrojeller ile hazırlanan bu sistemlerin hızla şişmeleri ve pilordan geçemeyecek boyutta dayanıklı bir jel kütlesi oluşturmaları istenir.

### **Manyetik sistemler**

Manyetik özellikte sistemler vücut dışından uygulanan mıknatıs etkisiyle istenen bölgede tutulabilir.

### **Ozmotik kontrollü sistemler**

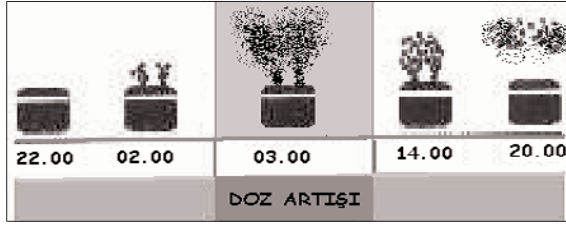
Oral ozmotik terapötik sistem (OROS®) adı ile anılan bu sistemler normal bir tablet görünümündedir. Bu sistemlerde difüzyonla membrandan sistemin içine giren sıvının yarattığı ozmotik basınç etken maddenin lazerle açılmış delikten dışarı çıkışını kontrol eder (Şekil 2).



Şekil 2: Basit osmotik pompa.

### Zaman kontrollü sistemler

Bu tip sistemler örneğin kronoterapötik uygulama için gereklidir. Astım krizlerinin en çok sabaha karşı saat 4.00'de, miyokard enfarktüsünün ise sabah saat 9.00'da ve daha az olmakla beraber akşam saat 9.00'da görüldüğü saptanmıştır; dolayısıyla bu saatlerde ilaca olan ihtiyaç günün diğer saatlerine oranla daha fazladır ve salım buna göre tasarlanmalıdır (Şekil 3).



Şekil 3: Covera-HS: zaman kontrollü ilaç salım şeması<sup>(1)</sup>.

Sonuç olarak klasik ve modern ilaçların sindirim sisteminden geçiş özelliklerini bilmek, böylece hastalara ilacı nasıl ve ne zaman alacağı konusunda detaylı olarak aktarabilmek, hem öngörülen absorpsiyonu sağlamak, hem de istenmeyen etkileri önlemek açısından önemlidir.

### KAYNAKLAR

1. "Covera-HS": <http://www.coverahs.com.professionals/mechanism/> (2001).
2. Dortunç B: Oral sistemler, "Gürsoy AZ (ed): Kontrollü Salım Sistemleri" s.355-69, Elma Bilgisayar Basım ve Ambalaj San. Tic. Ltd. Ş., İstanbul (2002).
3. European Pharmacopeia 2002: 4th edition, Council of Europe, 67075, Strasburg, Cedex-France (2002).
4. Ewe K, Pres AG, Bollen S, Schuhn I: Gastric emptying of indigestible tablets in relation to composition and time of ingestion of meals studied by metal detector, Dig-Dis-Sci 1991;36(2):146-52.
5. Gürsoy A (ed): Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri, Pıksel Bilişim Matbaacılık, İstanbul (2004).
6. Hardy JG, Davis SS, Wilson CG: Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract, Ellis Horwood Ltd., Halsted Press, Chicester (1989).
7. Meier J, Rettig H, Hess H: Biopharmazie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1981).
8. Spiller RC: Where do all the tablets go in 1986 ?, Gut 1986;27(8):879-85.
9. The United States Pharmacopeia (USP 27-NF 22): The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD (2004).