

ASETAZOLAMİD ÇÖZÜNME HIZI ARAŞTIRMALARI

Ecz. Betül DORTUNÇ, Arş. Gör. Şükran ÇOLAK (*)

* Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı.

Asetazolamid sulfonamid grubu bir karbonik anhidraz inhibitörüdür ve tedavide diüretik olarak kullanılır.

Oral yolla tablet ve uzun etkili tabletleri şeklinde ayrıca sodyum tuzu paranteral olarak i.v. ve i.m. yolla kullanılır.

Asetazolamid suda çözünürlüğü çok güç olan bir maddedir.

Çalışmada kullanılacak olan ve IR ve UV spektrumu erime derecesi tayini, ince tabaka kromatografisi ve ayrıca miktar tayini ile farmakope koşullarına uygun olduğu belirlenen saf asetazolamid ile yapılan çözünme hızı tayini sonuçlarına bakılacak olursa,

Şekil 1

* Eğriden de anlaşılacağı üzere saf asetazolamidin 45 dakikada %30'u çözünürken, 60 dakikada %37'sinin çözündüğü görülür.

Şekil 2

Görüldüğü gibi sonuçlar asetazolamidin tablet şeklinde dönüştürülmesinde yardımcı maddelerle muamele edilip, çeşitli aşamalardan ve basımdan sonra farmakopelerde istenildiği gibi 45 dakikada çözünen miktarın en az %70 olabilmesi ve maddenin tamamının belli sürede çözünebilmesi için, hazırlama yöntemi, formülasyon ve yardımcı maddelerin çok dikkatle seçilmesi gerektiğini göstermiştir.

İşte bu amaçla çeşitli formülasyonlarda saf asetazolamid yerine çözünme hızını belli seviyede tutmak açısından daha güvenilir bir sistemin kullanılmasının uygun olabileceği düşüncesiyle çözücüyle adsorpsiyon sistemlerinin hazırlanıp incelenmesi yoluna gidildi.

Sistemlerin hazırlanmasında, katı dozaj şekillerinin hazırlanmasında kullanılabilir olmaları için taşıyıcı madde olarak direk basıma uygun tablet yardımcı maddelerinden Acdisol, Aerosil, Avicel, Fast-flo laktoz ve Primojel kullanıldı.

Sistemlerin hazırlanmasında, adsorban olarak toplam kütlelenin %5, 10, 25, 50 ve 75'i oranında Acdisol, Aerosil, Avicel, Fast-flo laktoz ve Primojel çözücü olarak da aseton kullanıldı. Orana bağlı olarak hesaplanan miktar asetazolamid asetonda çözdürüldü, adsorban bu çözelti içerisine ilave edilerek, mekanik çalkalayıcı yardımı ile dağıtıldı. Çözücü oda sıcaklığında tamamen uçuruluncaya kadar sistemin karıştırılmasına devam edildi. Sonra sistem vakumlu desikatörde kurutuldu. Partikül büyüklüğü 100 µm'dan küçük olan ve miktar tayini sonuçları \pm %5 içinde kalan sistemlerle çözünme hızı tayini yapıldı.

Tayinler USP XXI' e göre döner pervane yöntemi ile 37 °C'de, pH 4.5 asetat tamponu içinde 50 devirde yürütüldü. Numunelerdeki madde miktarı UV spektrofotometrisi ile tayin edildi.

Sistemlerin çözünme hızı tayini sonuçlarına bakılacak olursa;

* Acdisol içeren sistemler

Şekil 2:

Tablo 2:

Görüldüğü gibi tüm sistemlerin t50 değerleri çok hızlı çözümlerine bağlı olarak 5 dakikadan azdır. Çözünme hızı açısından incelendiğinde en yüksek hız %5 sonra sırasıyla %10, 25, 50 ve 75 acdisol içeren sistemlerde görülmektedir. A60 değerleri açısından %25'lik sistem %95.41 ile en iyi sonucu vermiştir. Ancak daha düşük oranda yardımcı maddeyle %92.78 sonucunu veren, ayrıca çözünme hızı daha yüksek olan %5 acdisol içeren sistem en uygunları olarak seçildi.

%5 Acdisol içeren sistemin elektron mikroskobu ile alınan Fotomikrografları:

Sistemin, Acdisolün ve asetazolamidin fotomikrograflarına bakılacak olursa, etken maddenin kısmen de olsa Acdisol liflerine adsorbe olduğu ve acdisolün suya ilgisi çok yüksek olduğundan bu oranda ıslanmayı kolaylaştırdığı anlaşılmaktadır. %25'in üzerindeki oranlarda çözünme hızı ve oranının düşmesi acdisolün hızla şişmesi ve madde difüzyonunu güçleştirmesi ile açıklanabilir.

Aerosil içeren sistemlerin çözünme hızı eğrilerine bakılacak olursa:

Şekil 3:

Tablo 3:

Yine tüm sistemlerin t50 değerleri 5 dakikadan azdır. Çözünme hızı açısından en yüksek hız, %25 Aerosil içeren sistemde görülmüştür; sonra sırasıyla %5, 50, 10 ve 75 sistemlerinde görülmektedir.

Fotomikrograflara bakıldığında; daha ince olan aerosil partiküllerinin asetazolamid partikülleri yüzeyine adsorbe olduğu ve bu şekilde asetazolamid partiküllerinin ayrılarak daha geniş bir yüzeyin vasatla temasını sağladığı söylenebilir. Daha yüksek konst.'da aerosil etken madde partiküllerinin yüzeyini fazlasıyla kaplayarak çözünmeyi güçleştirmektedir. Aerosil suda çözünmemesine karşılık çok hidrofilidir. Yüzeydeki silanol grupları su ile hidrojen bağları yapar ve su moleküllerini ilaç partiküllerine ileterek adsorbe olmuş ilacın ayrılıp tuzla çözünmesini sağlar.

Avicel içeren sistemlerin çözünme hızı eğrileri incelenecek olursa;

Şekil 4

Tablo 4

Tüm sistemlerin çok hızlı çözümlerine bağlı olarak t50 değerleri 5 dakikadan az olup; çözünme hızlarına göre sistemler %5, %25, %10, %50 ve %75 olarak sıralanabilir. Dolayısıyla %5 Avicel içeren sistem çözünme hızı oranı açısından en iyi sonucu vermiştir.

%5 oranındaki sistemin avicel fotomikrografları incelendiğinde asetazolamidin avicel partiküllerine adsorbe olduğu ve homojen olarak içerdiği bu kuvvetli dağıtıcı etkisiyle hızla ıslanıp çözüldüğü anlaşılmaktadır.

Fast-Flo laktoz içeren sistemlerin çözünme hızı eğrilerine bakılacak olursa;

Şekil 5

Tablo 5

Fast-flo laktoz içeren sistemlerde de t50 değerleri 5 dakikadan azdır. Sistemler çözünme hızlarına göre %5, 25, 10, 50 ve 75 laktoz içeren sistem şeklinde sıralanabilir. Burada da %5 laktoz içeren sistem çözünme hızı ve oranı açısından en iyi sonucu vermiştir.

Sistemin ve fast-flo laktozun fotomikrografları karşılaştırıldığında etken ve yardımcı madde partiküllerinin birbiri içinde homojen dağılıp adsorbe oldukları görülmektedir. Sistemde yardımcı madde oranı %50'nin üzerine çıktığında çözünme hızında görülen düşüş, etken madde partiküllerinin temas eden suda çözünmek için yardımcı madde ile yanmak zorunda kalmasıyla açıklanabilir. Oysa daha düşük oranda laktoz etken maddenin ıslanıp çözünmesi için yeterli olmaktadır.

Primojel içeren sistemlerde de diğerlerinde olduğu gibi t50 değeri 5 dakikadan azdır.

Şekil 6

Tablo 6

Çözünme hızı ve oranı açısından en iyi sonucu %50 primojel sistemi verirken bunu sırasıyla, %5, 10, 25, 75 sistemleri izlemektedir.

Sistemin ve saf maddenin fotomikrografları incelendiğinde asetazolamidin primojel partikülleri yüzeyinde depolanmış olduğu ve böylece geniş bir çözünme yüzey alanı kazandığı görülmektedir. Böyle bir yüzey elde etmek için %50 primojel ilavesi gerekmektedir. Daha azının yetersiz, fazlasının ise engelleyici olduğu, bunun da etken maddenin primojelin

aşırısı ile örtülmesinden ve şişme sonucu viskozite artışı ile difüzyonun güçleşmesinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Daha sonra her bir adsorban için en yüksek çözünme hızı sonucunu veren oranda bir de fiziksel karışımı hazırlandı ve çözünme hızları tayin edildi.

* Aynı oranlardaki sistemlerle; fiziksel karışımların çözünme hızları karşılaştırıldığında

Şekil 7

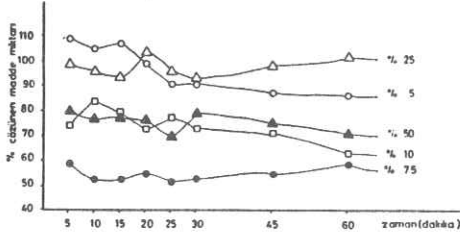
Tablo 7

Görüldüğü gibi, çözücüyle adsorpsiyon yöntemi ile hazırlanan sistemlerin tümü çözünme hızı açısından saf asetazolamide göre üstündür. Her bir yardımcı madde için saptanan optimum oranlardaki fiziksel karışımlarla aralarında büyük farklar vardır. Dolayısıyla sistemlerde fiziksel karışımlardan farklı etkileşimlerin söz konusu olduğu, sadece hidrofilye yardımcı maddelerin partiküllerin ıslanmasını kolaylaştırmasının değil ilacın mikronize halinde adsorbe olmasının söz konusu olduğu ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak; bu sistemlerin katı dozaj şekilleri hazırlamada kullanımının uygun sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

Tablo 3: Aerosil kullanılarak hazırlanan sistemlerin çözünme hızı tayini sonuçları (n=3).

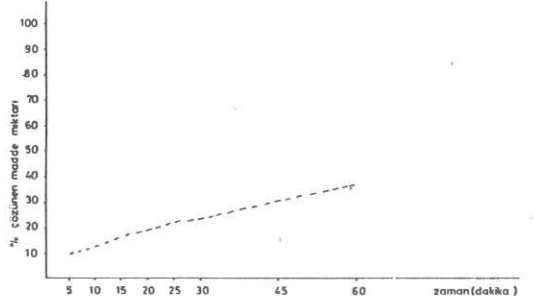
Aerosil [X]	t ₅₀ [dak]	t ₉₀ [dak]	A ₅ [%] (±SD)	A ₁₅ [%] (±SD)	A ₆₀ [%] (±SD)
5	<5	<5	109.36 (±10.19)	87.85 (±13.16)	86.26 (±9.91)
10	<5	>60	74.32 (±1.52)	71.90 (±2.87)	63.04 (±7.44)
25	<5	<5	99.25 (±3.25)	98.65 (±1.63)	101.79 (±3.78)
50	<5	>60	80.05 (±1.22)	75.84 (±1.70)	71.04 (±0.72)
75	<5	>60	59.72 (±10.78)	55.36 (±6.61)	59.23 (±5.52)



Şekil 3: Aerosil kullanılarak hazırlanan sistemlerin çözünme hızı eğrileri.

Tablo 1: Asetazolamid çözünme hızı tayini sonuçları. Verilen değerler üç çalışmanın ortalamalarıdır.

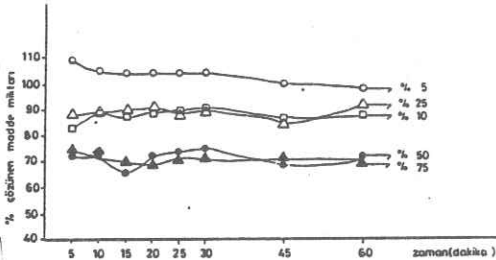
Süre (dakika)	Çözünen Asetazolamid miktarı (%)	(±SD)	(±VK)
5	10.46	0.42	4.01
10	12.45	0.50	4.04
15	16.52	0.41	2.50
20	19.66	0.42	2.12
25	22.65	0.61	2.70
30	23.99	0.40	1.66
45	30.79	0.40	1.30
60	37.59	0.40	1.06



Şekil 1: Asetazolamid çözünme hızı eğrisi.

Tablo 4: Avicel kullanılarak hazırlanan sistemlerin çözünme hızı tayini sonuçları (n=3)

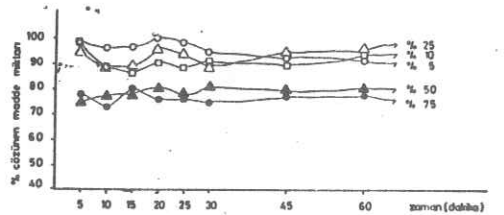
Avicel [X]	t ₃₀ [dak]	t ₉₀ [dak]	A ₅ [%] (±SD)	A ₁₅ [%] (±SD)	A ₆₀ [%] (±SD)
5	<5	<5	109.26 (±5.41)	100.7 (±7.38)	98.00 (±2.40)
10	<5	25	83.39 (±15.87)	87.38 (±17.98)	88.45 (±13.51)
25	<5	13	88.19 (±1.64)	85.65 (±0.60)	92.59 (±3.82)
50	<5	>60	75.19 (±0.69)	71.24 (±1.05)	71.31 (±1.13)
75	<5	>60	72.71 (±6.71)	69.77 (±6.35)	71.84 (±2.45)



Şekil 4: Avicel kullanılarak hazırlanan sistemlerin çözünme hızı eğrileri.

Tablo 2: Acdisol kullanılarak hazırlanan sistemlerin çözünme hızı tayini sonuçları (n=3). (Pünne hızı 50 devir/dak'dır).

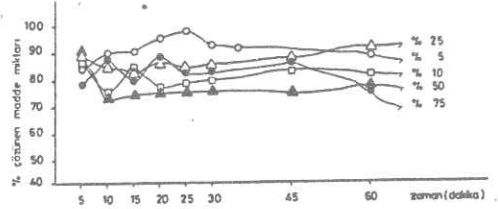
Acdisol [X]	t ₅₀ [dak]	t ₉₀ [dak]	A ₅ [%] (±SD)	A ₁₅ [%] (±SD)	A ₆₀ [%] (±SD)
5	<5	<5	99.59 (±13.22)	93.52 (±12.59)	92.73 (±3.97)
10	<5	<5	99.09 (±6.73)	90.57 (±8.86)	93.03 (±10.05)
25	<5	<5	95.84 (±3.30)	95.05 (±5.17)	95.41 (±6.83)
50	<5	>60	75.92 (±3.76)	79.84 (±2.20)	80.18 (±5.22)
75	<5	>60	78.12 (±1.80)	77.10 (±2.77)	78.31 (±1.59)



Şekil 2: Acdisol kullanılarak hazırlanan sistemlerin çözünme hızı eğrileri.

Tablo 5 : Fast-flo laktöz kullanılarak hazırlanan sistemlerin çözünme hızı tayini sonuçları (n=3).

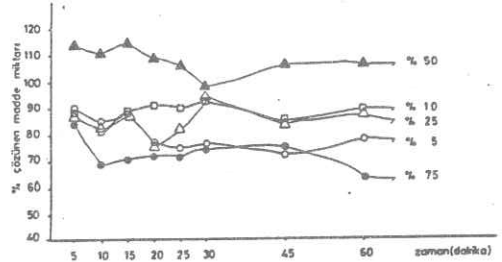
Fast-flo laktöz (%)	t ₅₀ (dak)	t ₉₀ (dak)	A ₅ (%) (SD)	A ₁₅ (%) (SD)	A ₆₀ (%) (SD)
5	<5	13	84.19 (52.82)	91.25 (52.22)	88.59 (50.50)
10	<5	>60	86.92 (51.00)	83.10 (510.97)	81.98 (510.08)
25	<5	57	88.52 (512.70)	87.32 (59.51)	91.33 (55.54)
50	<5	>60	89.39 (52.09)	74.64 (51.77)	76.31 (54.70)
75	<5	>60	78.65 (53.18)	84.38 (50.46)	75.72 (51.81)



Şekil 5 : Fast-flo laktöz kullanılarak hazırlanan sistemlerin çözünme hızı eğrileri.

Tablo 6 : Primojel kullanılarak hazırlanan sistemlerin çözünme hızı tayini sonuçları (n=3).

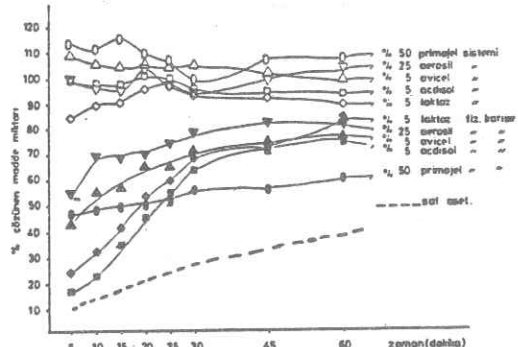
Primojel (%)	t ₅₀ (dak)	t ₉₀ (dak)	A ₅ (%) (SD)	A ₁₅ (%) (SD)	A ₆₀ (%) (SD)
5	<5	5	90.32 (52.05)	72.85 (56.28)	77.18 (52.87)
10	<5	18	87.99 (511.00)	84.58 (55.09)	89.12 (510.44)
25	<5	30	87.72 (50.83)	84.58 (58.92)	87.65 (50.60)
50	<5	<5	114.32 (50.41)	106.11 (510.54)	106.99 (59.21)
75	<5	>60	84.39 (52.73)	75.97 (510.33)	63.98 (57.67)



Şekil 6 : Primojel kullanılarak hazırlanan sistemlerin çözünme hızı eğrileri.

Tablo 7 : Seçilen oranlardaki sistemler ve fiziksel karışımlar ile asetazolamid çözünme hızı tayinlerine ait değerler (n=3).

Adonan ve oran	Örnek tipi	t ₅₀ (dak)	t ₉₀ (dak)	A ₅ (%) (SD)	A ₁₅ (%) (SD)	A ₆₀ (%) (SD)
Acidol % 5	A	<5	<5	99.59 (513.22)	93.52 (512.59)	92.73 (53.97)
	B	21	>60	16.52 (51.22)	71.35 (511.59)	76.39 (514.33)
Aerojel % 25	A	<5	<5	99.25 (53.25)	98.65 (51.63)	101.79 (53.78)
	B	<5	>60	54.99 (55.90)	81.17 (54.22)	81.97 (52.49)
Avicol % 5	A	<5	<5	109.26 (53.41)	100.7 (57.38)	98 (52.40)
	B	8	>60	43.79 (58.93)	74.29 (51.40)	76.63 (51.60)
Fast-flo laktöz % 5	A	<5	13	84.19 (52.82)	91.25 (52.22)	88.59 (50.50)
	B	19	>60	29.32 (57.75)	72.75 (52.19)	81.02 (51.27)
Primojel % 30	A	<5	<5	114.32 (50.41)	106.11 (510.54)	106.99 (59.21)
	B	18	>60	46.39 (53.46)	55.75 (54.27)	59.16 (56.77)
Asetazolamid		>60	>60	10.46 (50.42)	30.79 (50.41)	37.59 (50.40)



Şekil 7 : Seçilen oranlardaki sistemler ve fiziksel karışımlar ile asetazolamid çözünme hızı eğrileri (n=3).

KONTRASEPSİYON TEKNOLOJİSİNDE GELİŞMELER

Dr. A. Turan KALELİOĞLU, Ecz. Ayşe KARTANER (*)

* Organon İlaç Sanayi.

Doğum kontrol yöntemleri yumurtanın döl- lenmesini önleyici yöntemler olup tıbbın ge- lişmesine paralel olarak bu konuda da her gün biraz daha yol alınmaktadır. Özellikle de dün- ya nüfusunun 5 milyar ve yıllık artış hızının yaklaşık %1.7 olduğu günümüzde "doğum kontrolü" nun güncelliği açıkça anlaşılmak- tadır. İdeal bir kontraseptif güvenilir, etkin, kolay kullanılabilir, tıbbi denetim olmadan alınabilir, ucuz, reversibl, yan etkisi olmayan ve kullanımı coitus dan bağımsız olmalıdır. İdeal bir yöntem henüz mevcut olmamakla bir- likte (gelecekte de böyle bir yöntem bulun- cağı şüphelidir), çiftlerin çoğuna uygun gele- cek çok sayıda kontraseptif yöntem bulun- maktadır. Ayrıca, kontraseptif kullanmak isteyen kişiler için uygun yöntemi, uygun sü- rede ve uygun fiyatla temin edebilme olanak- ları vardır. tüm dünyada olduğu gibi ülke- mizde de aile planlaması demekleri bu amaca yönelik yurt dışında hizmet vermektedir. Ana kontraseptif yöntemleri; oral ve enjek- tabl steroidler, rahim içi araçlar (RIA), bariyer yöntemleri ve sterilizasyon olarak sıraladıktan sonra, şimdi biraz daha ayrıntılı olarak ince- leylim.

Yaklaşık 25 yıl önce piyasaya sunulmuş bulunan kombine oral kontraseptifler bugün 60-100 milyon kadın tarafından kullanı- lmaktadır. Bu alandaki en önemli gelişme, hapın yapı-sındaki steroidlerin özellikle de estrogenlerin düşük dozlarda kontraseptif etkenliği etkilemediğinin, ancak istenmeyen yan etkileri büyük oranda azalttığıının anla-

şılmasıdır. Bu durum ancak, seyrek olmakla birlikte, artan hipertansiyon, venöz trombo- emboli ve miyokard enfarktüsü riski gibi kontraseptif steroidlerin hayatı tehdit eden cid- di komplikasyonları varlığında önem kazanır. Kombine oral kontraseptif kullanımının kadınlarda meme veya serviks kanseri riskini artırdığı yolundaki yaygın çalışmaların sonuç- ları bu hipotezi doğrulamamaktadır. Aksine, o.c.lerin over ve endometrium kanserine ya- kalanma riskini, ayrıca selim meme hastalıklar- ı, over kistleri, pelvik enflamatuvar has- talık, demir eksikliği anemisi ve ektopik (dış) gebelik risklerini azalttığı bildirilmiştir. O.c. lerdeki estrogen konsantrasyonu minimuma indirildikten sonra, hapın etkinliğini azaltma- dan, progesteragen dozunun da düşürülebileceği belirlenmiştir. Daha sonra, o.c.in güvenilir oluşunda progesterageninin yalnız miktarının değil, cinsinin de bir etken olup olmadığı sor- unuyla karşılaşılmıştır. Böylece tümüyle yeni progesteragenler ve geliştirilmesi çabaları yo- ğunlaştırılmış ve 1981'de desogestrel içeren yeni bir nesil doğum kontrol hapına geçil- miştir. Bugün artık çalışmalar sabit estrogen miktarına karşılık, en düşük doz progesteragen ile kontraseptif etkiyi sağlamak yönüne kay- dırılmış olup 20 mcg desogestrel içeren yeni bir o.c. Avrupa'nın birçok ülkesinde piyasaya verilmiştir.

Günümüzde dünyada yaklaşık beş milyon kadın yalnız progesteragen içeren enjektabl ve implantabl steroidal kontraseptifleri kullan- maktadır. En popüler enjektabl steroid olan

Depoprovera kullanımı güvenilirliği açısından ortaya çıkan tartışmalar nedeniyle, hayli azalmış olmakla birlikte mevcut risklerin kombine o.c. lerden bile az olduğu konusunda bulgular mevcuttur. WHO raporuna göre, Depoprovera meme kanseri riskinde artışa neden olmaz. kullanım kolaylığı vardır (3 ay-da bir). Kronik anemisi olanlar için bir avantajdır. Sütün kalitesini değiştirmediğinden emziren kadınlar arasında çok yaygındır. Diğer bir popüler enjektabl metod olan norethisterone enanthate (NET-EN) kullanımı da tanıtıcı çalışmalar sonucu hızla artacaktır. Bu preparat 60 gün arayla yüksek bir etkinlik yüzdesiyle kullanılabilir.

1920'lerden beri varolan ve sınırlı sayıda kullanılan RIA'lar ancak 20 yıl kadar önce o.c.ler ile birlikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bugün yaklaşık 60 milyon kadın RIA kullanmakta ve prevalans oranı Çin Halk Cumhuriyeti'nde %35- Hindistan'da %3 arasında değişmektedir. Araçlar çeşitli şekil ve bileşimlerde mevcut olup WHO'nun raporlarına göre bakırlı araçlar inert olanlardan daha etkili olup çoğu aile planlaması programı günümüzde bakırlı araçları önermektedir. Bu araçlar uzman kişilerce bir kez uygulandıktan sonra kadına rahatlık sağlıyor. Her koitus öncesi bir karar vermeyi gerektirmiyor. 3-5 yıl etkili formları mevcut. İstenildiği anda geri dönülebilir olması da bir avantajdır. Multiload 250, 375, Nova T ve Copper T 380 A9 gibi bakırlı RIA'lar, gebeliğin önlenmesinde 5 yıl, hatta bazı durumlarda daha uzun süre %1.0 veya çok daha düşük gebelik oranıyla etkilidirler. Bunun yanında bakırlı RIA'ların en az ektopik gebelik riskini taşıdığı ve pelvik sepsis riskinin başlangıçta düşünöldüğünden daha az olduğu açıkça ortadadır. RIA kullanımı için uygun hastaların dikkatli seçimiyle, bu metod uzun yıllar daha etkili bir şekilde kullanılabilir.

Diğer bir kontraseptif yöntem olan barrier yöntemleri; condom, diyafram, sünger, spermisidler, köpüren tabletler ve cerviks başlıkları gibi yapıları içermektedir. Bu alanda yenilik olarak İngiltere'de birkaç ay önce hanımlar için condom piyasaya çıkarılmıştır. Bunlar sürekli kullanılmadığı ve kullanım-daki etkenliğin düşüklüğü nedeniyle aile plan-

laması programlarında pek önemli yer tutmaz. yine de ucuzluk ve cinsel ilişki yoluyla geçen hastalıklardan koruması nedeniyle barrier yöntemlerinin kabul edilebilirliğini arttırmak amacıyla modern vaginal sünger, dispo-sibldiyafram ve uzun etkili spermisidler geliştirilmektedir.

Kontrasepsiyonda önemli yer tutan diğer bir yöntem gerek kadın gerekse erkeklerde sterilizasyondur. Bu yöntem USA'da kadın ve erkeklerde yaklaşık %50-50 oranda uygulanırken Hindistan'da yaklaşık tamamı kadınlarda gerçekleştirilmektedir. Yöntem anestezi ve cerrahi işlem gerektirmekte olup kurallara uygun olarak gerçekleştirildiğinde çok etkili ve güvenilirdir. Araştırıcılar cerrahi işleme gerek kalmadan fallop tüplerine sklerotik sıvı enjeksiyonu için transcervical yöntemler geliştirmeye çalışmışlar, ancak tek enjeksiyon sonrası başarı oranı düşük bulunmuş ve kadınlar 2-3 kez aynı işlemler için pek istekli bulunmamıştır. Lokal anestezi altında ayakta gerçekleştirilen vasectomi erkekler için kolay kabul edilebilir, güvenilir ve etkili bir sterilizasyon yöntemidir. Ayrıca son yıllarda Çinliler erkeklerde vas deferense fenol ve benzeri maddeler enjekte etmek suretiyle sterilizasyon sağlayan bir yöntem geliştirmişlerdir. Sonuç olarak, sterilizasyon yöntemini gerek kadınlar gerekse erkekler arasında daha yaygın hale getirebilmek için çalışmalar; daha basit, kolay uygulanabilen ve en önemlisi reversibl yöntemler geliştirmek üzerinde yoğunlaştırılmalıdır.

Doğum kontrol yöntemlerinde en önemli yeni gelişmeler vaginal halka ve implanttır. Vaginal halka birkaç santimetre çapında ince ve esnek bir halkadır. Birçok özelliği olan çok özel bir maddeden yapılır. Bu gerçekten

gereklidir çünkü halka aslında progestative ve oestrogenic madde ile dolu bir depo gibidir. Halka bu maddelerin devamlı ve aynı oranlarda vücuda verilmesini sağlar. Halkanın haptan avantajlı yanı, hormonal maddelerin vücut ortamına inişli ve çıkışlı değil sürekli olarak geğişini sağlamasıdır. Bu maddelerin kana daha direkt bir yoldan geğiyor olması nedeniyle (kana karışincaya kadar bazı maddelerde kaybolma olmayacağı için) hapa göre daha az

miktarlarda hormon yeterli olabilmektedir. Ayda bir kere kadın tarafından takılabilir olması halkanın bir başka avantajıdır. Halka üç hafta yerinde kaldıktan sonra yerinden çıkarılır ve aylık kanama başlar. Halkanın tüm kadınların kullanımına sunulması en az 5 yıl olacaktır.

Implant (deri altına yerleştirilen araç) ise uzun süre etkili, enjeksiyon preparatlarına verilen isimdir. Şu anda bu tip doğum kontrol yöntemlerinin bazı dezavantajlı yönleri vardır. Örneğin bu tip yöntemlerin etki süresi büyük ölçüde bireysel farklılıklara bağlıdır ve bu özellik, metod için bir belirsizlik oluşturmaktadır. Ayrıca uygulamayı ortasında kesmek mümkün değildir. Depo bir implant ise istenildiğinde çıkartılabilmektedir.

Şu anda doğum kontrol kibriti adı verilen yeni bir doğum kontrol yöntemi üzerinde çalışılmaktadır. İsminden de anlaşılacağı gibi boyutları bir kibritten daha büyük olmayan bu araç üst kolda deri altına yerleştirilebilir. Boyutlarına bağlı olarak 1-2 yıl veya daha uzun süreli, 5 yıla kadar etkili olabiliyor. Yalnızca progesterone madde içerdiği için bebek emziren anneler tarafından kullanılabilir. Ancak bu sistemin 1990'lı yıllardan sonra genel kullanıma girmesi beklenmektedir.

Döllenen yumurtanın nidasyon fazında rahime yerleşmesini engelleme olayı "Interception" olarak bilinmektedir. Bu amaçla geliştirilen 2 yeni antiprogestin-RU 486 bileşiği; Mifepristone ve Epostane, progesteron reseptörlerini bloke etmek veya progesteron biyosentezini inhibe etmek suretiyle etki ederler. "Gecikme hapi" da denilen bu preparatlar ile çok erken safhadaki bir gebeliğin durdurulması -daha doğrusu yarıda kesilmesi- mümkün olmaktadır. RU-486 bileşikler özellikle de oral yoldan aktif bir prostaglandin analogu ile birlikte kullanıldığında oldukça ümit verici görünmektedir. Böyle bir bileşiğin Interception esasına dayanan, cinsel ilişki sonrası kontrasepsiyonda kullanıma girmesi fazla sayıda klinik çalışma gerektirmektedir. Ayrıca olaya kürtaj gözüyle bakan kişilerin tutumu da sonuç üzerinde etkili olacaktır.

Immünizasyonda temel prensip, döllenmede rol oynayan hormon ve protein benzeri maddelere karşı vücudun bağışıklık sisteminin uyarılmasıdır. Bu yol, kadınların erkek sperm hücrelerinde bulunan bazı proteinlere karşı aşılınması ve bu yolla vücuda giren spermelerin o anda yok edilmesidir. Ayrıca yumurta çevresindeki protein tabakasına yönelik, yumurtanın geçirgenliğini önleyecek bir aşı geliştirmek için çalışmalar sürdürülmektedir.

Doğum kontrolü alanındaki en son gelişme hollow lifidir. 3 santim uzunluğunda ve 1,5 milimetre çapındaki bu lif bünyesinde 6 ay yeterli olabilecek miktarda doğum kontrol hormonu tutabilmektedir. Hollow lifi; enjeksiyon yoluyla deri altına yerleştirilir. Vücut tarafından parçalanabilen sentetik bir maddeden yapılmış olduğundan, 6 ay sonunda tüpü yerinden çıkarmaya gerek yoktur. Eğer ara bir dönemde yerinden çıkarılması zorluyorsa çok basit bir yolla bu yapılabilir. Hollow lifi henüz piyasaya sürülmeye hazır değildir. Lifin parçalanma hızını tayin etmek için daha pek çok araştırma gereklidir. Bunun sebebi lifin parçalanma işleminin doğum kontrol hormonunun bitiş süresiyle aynı zamanda olmasını sağlamaktır.

Erkek üreme sistemleri kadınların üreme sistemine oranla daha iyi korunduğundan, milyonlarca sperm hücresinin etkisini yok etmek için gerekli antikor seviyesini yeterince yüksek tutmak hayli zordur. Ayrıca erkeğin üretkenliği, örneğin sperm hücrelerinin olgunlaşması gibi konularda yeterli bilgimiz yoktur. İlâveten, aylık yumurtlamayı önlemek milyonlarca sperm hücresinin oluşmasını önlemekten daha kolaydır. Tüm bu olasılıklar gözönüne alındığında erkekler tarafından uygulanabilir, güvenilir ve etkin bir doğum kontrol yönteminin 2000 yılından önce bulunması mümkün görünmemektedir. bu durumun nedeni, endüstrinin bu konuyla yeterince ilgilenmemesi değildir. Nitekim, Çinli bilim adamları bundan 5-10 yıl öncesine kadar "Gossypol" adlı pamuk topumu yağından erkekler için etkili bir doğum kontrol hapi üretmeye çalışmışlardı. Çok sayıda gönüllü üzerinde yapılan araştırmalar, umulan etkinlik yüzdesinde çikamadığından bırakılmıştır.

RADYOFARMASI VE RADYOFARMASÖTİKLERİN ECZACILIKTAKİ ÖNEMİ

Ecz. Elvan İŞERİ, Prof. Dr. Süheyla KAŞ,

Prof. Dr. A.Atilla HINCAL, Ecz. Y. ÖZER (*)

* Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

1896 yılında Becquerel potasyum uranil sülfattaki doğal radyoaktiviteyi bulmuştur. O günden beri Pierre ve Marie Curie, Rutherford ve Soddy gibi araştırmacılar birçok radyoaktif element üzerinde sayısız araştırmalar yapmışlardır. Bu çalışmalar sonunda doğada bulunan, atom numarası 83'ün üzerinde olan tüm elementlerin birer radyoaktif olduğu saptanmıştır.

Son yıllarda Avrupa ülkelerinde ve özellikle Amerika'da radyofarmasinin eczacılık açısından önemi anlaşılmış ve eczacılık fakültelerinde eğitim ve eğitim sonrası programlarda radyofarmasi eğitimine geniş yer verilmiştir. Ülkemizde ise radyofarmasinin eczacılığın bir dalı olduğu dahi çok yakın bir zamana kadar bilinmemektedir. Bu nedenle radyofarmasi ve radyofarmasötiklerin mesleğimiz açısından öneminin vurgulanması gereklidir.

* Radyofarmasötik, hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan radyoaktif bileşiktir.

* Nükleer tıpta radyofarmasötiklerin yaklaşık %95'i teşhis, %5'i ise tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

* Radyofarmasötikler farmakolojik etki göstermezler.

* Doz-cevap ilişkisi göstermeme özellikleri nedeniyle klasik ilaç şekillerinden ayrılırlar.

** Radyofarmasötikler, nükleer tıpta vücudun radyoaktif maddeyi, radyoaktif olmayandan ayıramama özelliği nedeniyle kullanılırlar.

Fe - Sitrat (⁵⁹ Fe) Demir Tuzu

İdeal Bir Radyofarmasötik Nasıl Olmalıdır?

** Kolay sağlanmalı

* Kolay hazırlanmalı

* Ucuz olmalı

* Üreticiden (nükleer enerji santralinden), tüketiciye (nükleer tıp merkezine) ulaşımı sırasında yarılanma ömrü göz önüne alınmalı.

** Kısa efektif yarılanma ömrüne sahip olmalı

* Radyofarmasötiğin yarılanma ömrü, hızla hedef organda toplanarak ölçümün yapılmasına olanak sağlayacak kadar kısa olmalı.

** Radyasyon tipi uygun olmalı

* Dokuya penetrasyon yeteneği olan ve dokuda minimum radyasyon hasarı meydana getiren radyasyon yayan tanecikler içermeli.

** Radyasyon enerjisi uygun olmalı

* Radyoaktif madde 30-300 KEV sınırları içindeki radyasyon enerjisine sahip olmalı.

** Metabolik özellikleri uygun olmalı
* Metabolizasyon, hedef dokuya ulaşmadan gerçekleşmemeli.

** Hedef organa seçici olmalı.

RADYOFARMASİ (Nükleer Farmasi):

* Radyofarmasötiklerin hazırlanması
* Saklanması
* Klasik ilaçlar gibi insan sağlığı için kullanılması
ile ilgili bilim dalıdır.

Radyofarmasi, özel radyofarmasi eğitimi görmüş eczacılar tarafından yürütülür. Eczacılık ve nükleer tıp teknolojisi öğrencilerinin eğitimini yürüten ve yeni radyofarmasötiklerin planlanması ve geliştirilmesini üstlenen bir merkez durumundadır.

Radyofarmasi ünitesinde görev alan radyofarmasistin görevleri:

* Radyoaktif maddelerin sağlanması
* Radyofarmasötiklerin hazırlanması
* Radyofarmasötiklerin kalite kontrolü
* Radyofarmasötiklerin saklanması
* Radyofarmasötiklerin dağıtılması
* Radyofarmasi ünitesindeki radyoaktif atıkların ortadan kaldırılması.

Radyoaktif maddelerin sağlanması:

** Yarılanma ömrü uzun olan radyoaktif maddeler
* Nükleer enerji santrallerinde bulunan reaktörlerde

** Miktarı çok az olan radyoaktif maddeler
* Nükleer enerji santrallerinde bulunan siklotronlarda

** Yarılanma ömrü kısa olan radyoaktif maddeler

* Nükleer tıp ünitelerinde jeneratörlerde

Radyofarmasötiklerin hazırlanması:

* ^{99m}Tc , Jeneratörlerden sağılarak elde edilir.

* Doz kalibratöründe radyoaktivitesi ölçülür.

* Kalite kontrol çalışmaları yapılır

* ^{99m}Tc , ambalajları hazırlanır.

* Etiketleri hazırlanır

* Total aktivite

* Mililitredeki aktivite

* Kalibrasyon zamanı

* Radyofarmasi kontrol numarası

Bir Radyofarmasi ünitesi geliştirilirken dikkat edilmesi gereken noktalar:

** Personel radyasyon tehlikesinden korunmalıdır

* Radyasyon sahasında özel kurşun giysiler ve eldiven kullanılmalıdır.

* Radyasyon sahasında yemek yemek ve sigara içmek oral kontaminasyona yol açacaktır.

* Çalışmalar kurşun bloklar altında yapılmalıdır.

** Ölçüm aygıtlarının radyasyon kontaminasyonu önlenmelidir

** Temiz hava sirkülasyonu sağlanmalıdır

* Laminar air-flow sistemi ile çalışılmalıdır.

** Radyoaktif atıklar ortadan kaldırılmalıdır

* Radyoaktif atıklar için özel lavabolar ve çöp kutuları bulunmalıdır

* Toplanan radyoaktif atıklar yakılarak ya da gömülerek imha edilmelidir.

Eczacılıkta kullanılan Radyofarmasötikler:

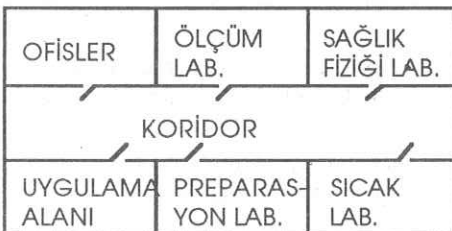
- * Gazlar
- * Gerçek çözeltiler
- * Kolloid veya süspansiyonlar
- * Kapsül veya çekirdekler

Şekil

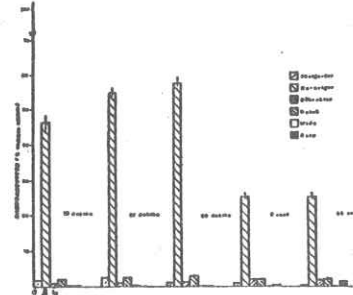
Yapılan sınıflandırmada da belirtildiği gibi ^{99m}Tc ile işaretli insan serum albumini ile hazırlanan mikroküreler günümüzde etken madde içermeksizin hazırlandığında akciğer perfüzyon taramalarında kullanılmaktadır. Bu yoldan hareketle özellikle kemoterapötiklerin HSA ile mikroküreleri hazırlanarak ^{99m}Tc , ^{125}I , ^{131}I , gibi radyoaktif maddelerle işaretlenmiş ve araştırmaya yönelik doku dağılım çalışmaları yapılmıştır. Bu yolla hazırlanan mikroküreler yeni ilaç taşıyıcı sistemler içinde en önemli yeri işgal etmektedir.

Bu konuda bölümümüzde yapılan bir çalışmada tüberkülostatik bir ilaç olan rifampisin içeren HSA ve jelatin mikroküreleri hazırlanmış ve partikül büyüklükleri 30-35 um olacak şekilde ayarlanmıştır. Çalışmanın amacı hazırlanan mikroküreleri partikül büyüklüklerinden yararlanarak pasif hedeflendirme ile akciğerlerde toplamak ve rifampisinin daha düşük dozda daha etkin olarak ilaç tedavisinde kullanılmasını sağlamaktır.

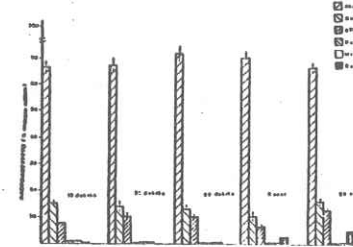
Hazırlanan HSA ve jelatin mikroküreleri ^{99m}Tc ile işaretlenmiş ve farelerin kuyruk venalarına enjekte edilerek hayvanlar 10, 30, 60. dakikalar ile 6 ve 24. saatlerde öldürülmüştür. Öldürülen farelerin iç organları çıkarılarak gama sayıcıda radyoaktiviteleri saptanmıştır.



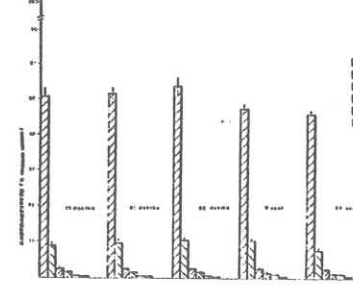
Bir Radyofarmasi Ünitesinin Planı



Şekil 22 : ^{99m}Tc ile İşaretlenmiş Serbest Rifampisin'in Organlardaki Dağılımı.



Şekil 23 : ^{99m}Tc ile İşaretlenmiş Albumin Mikrokürelerinin Organlardaki Dağılımı



Şekil 24 : ^{99m}Tc ile İşaretlenmiş Albumin Mikrokürelerinin Organlardaki Dağılımı

PREPARAT İBİ	RADYOFARMAŞÖTİK İBİ	NÖRTELER İPİYA UYGULANMASI
GAZLAR	133 XE- Serum Fizyolojik	Akciğerlerin Ventilasyon Çalışmasını
	85 KR- Serum Fizyolojik	Serebral Kan Akışı Çalışmasını
GERÇEK ÇÖZELTİLER	131 I- Sodyum Iyodür Çözeltisi	Tiroid Taramaları
	75 SE- Selenomethiyonin Çözeltisi	Pankreas Tetkiki
	^{99m}Tc - ile İşaretli Glukohopronat	Böbrek ve Beyin Taramaları
KOLLOİD VEYA SÜSPANSİYONLAR	^{99m}Tc - Sulfat Kolloidi	Karaciğer, Çiğnek, Karaciğer Bije ve lenfetik sistem taramaları
	^{99m}Tc - Makroagregat Albumin	Akciğer Perfüzyon Taramaları
	^{99m}Tc - ile İşaretli HSA	Kan Hacmi ve Kalp Debişi Tayini
	^{99m}Tc - ile İşaretli HSA Mikroküreleri	Akciğer Perfüzyon Taramaları
KAPSÜL VE ÇEKİRDEKLER	131 I- Sodyum Iyodür Kapsülleri	Teşhis ve Tedavi Amaçlı
	226 RA	
	198 AU Tümürlü İmplant olan	
	125 I Çekirdek	
		Teşhis ve Tedavi Amaçlı

VAGİNA MUKOZASINA YAPIŞAN TABLET FORMULASYONLARI

Prof. Dr. Ayla GÜRİSOY, Arş. Gör. İnci SOHTORİK,
Arş. Gör. N. UYANIK (*)

* Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı.

Kontrollü ilaç serbestleştiren sistemlerin bir takım yararları vardır. Bunların ilacın sürekli ve az dozda verilmesi sonucu ilacın plazma düzeyi, istenilen süre terapötik değerde tutulabilir. Fazla doz uygulamalarından doğacak yan ve ters etkiler azaltılmış ya da hiç olmaz.

Sık sık ilaç alma gereksinimi olmaz. hasta bakımından uygulanma kolaylığı vardır. Bu yöntem ile ilaç verilmesi daha ucuz ve ilaç kaybını önleyici olabilir.

Kontrollü ilaç serbestleştiren sistemlerde hem taşıyıcı olarak, hem de sistemden serbestleşme hızını kontrol etmek üzere doğal ve sentetik polimerler kullanılır.

Kontrollü ilaç serbestleştiren sistemlerin bir şekli olan mukozaya yapışan sistemler bunlara biz bioadhezif sistemler de diyoruz oldukça yeni farmasötik sistemlerdir. Bu sistemler mukozaya yapıştıkları için uzun süre buldukları yerde kalırlar. Bu özellikleri ilaçların biyoyararlanımını artırırlar.

Bir ilaç mukozaya yapışan bir sistem içinde verilirse ilacın büyük bir miktarının veya tümünün absorplanma olasılığı artar.

Çünkü;

- Sistem doku temas süresi uzundur.
- İlaç kontrollü serbestleşir.
- İlaç uzun sürede serbestleşir.
- Sistem bulunduğu fizyolojik şartlardan etkilenmez.

Mukozaya Yapışan Sistemler:

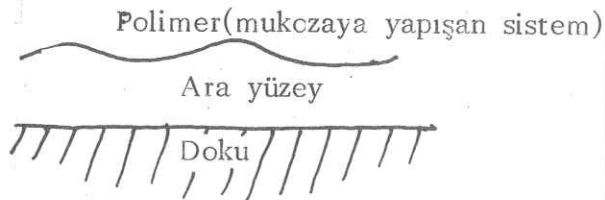
Lokal etki, Sistemik etki

Mukozaya Yapışan sistemlerin uygulanma yolları:

Bukal, Nazal, Mide, Bağırsak, Vajina, Rektum, Üriner sistem, diş, kemik gibi sert dokulara.

Mukozaya yapışan sistemlerin şekilleri

Toz, tablet, kapsül, mikrokapsül, mikropartikül, kaplanmış mikropartikül, merhem.



Şekil. Mukozaya yapışan ve kontrollü serbestleştiren bir sistemin şematik görünümü.

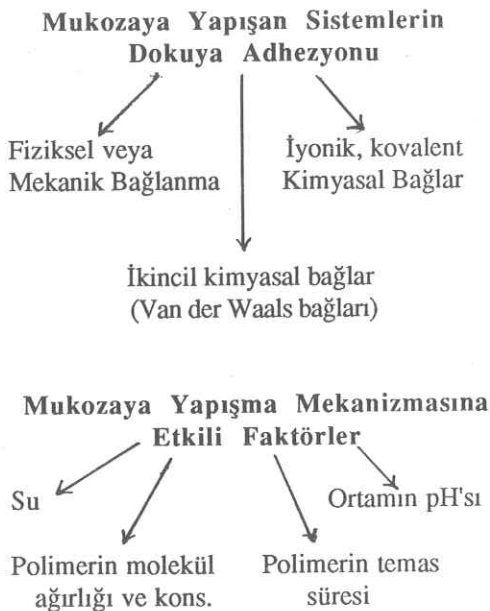
Doku ile mukozaya yapışan sistem arasındaki bağ üç bölge yardımı ile incelenir.

- Mukozaya yapışan maddenin yüzeyi
- Sistem ile doku arasındaki ara yüzey
- Dokunun ilk tabakası

Mukozaya yapışmada mukusun yapısı önemli rol oynar. Mukus mukoz membranlardan salgılanan bir salgıdır ve biyoadhezif özellik gösterir. Kalınlığı ~ 500 µm'den azdır.

İçeriği glukoprotein, lipid, inorganik tuzlar ve %95 su'dur. Musin glukoproteinleri karakteristik Biyoadhezif özelliği verir.

Çalışma konumuz vajina olduğu için biyoadhezif durumu burada ele almak istiyoruz. Vajinada salgı bezi yoktur. Dolayısı ile salgıda yoktur. Fakat nadir de olsa vajinada bezlerin mevcut olabileceği kabul edilmektedir. Vajinal akıntı vajinanın supoeitelyal dokusuna ait damarlardan sızan sıvıdır.



Mukozaya Yapışan Polimerlerin Mukozaya Yapışma Güçleri:

	Mukozaya Yapışma özelliği
Carbomer (Poli akrilik asit)	Çok iyi
Sodyum karboksi metilselüloz	Çok iyi
Polikarbofil	Çok iyi
Tragacanth	Çok iyi
Sodyum Aljinat	Çok iyi
Hidroksi etilselüloz	Çok iyi
Karaya zıncı	İyi
Jelatin	Orta
Pektin	Zayıf
PVP	Zayıf
Arap zıncı	Zayıf

Mukozaya Yapışan Polimerlerde aranılan özellikler:

- 1- Toksik olmamalı.
- 2- Uygulandığı bölgede absorbe olmamalı.
- 3- Musin epitel yüzeyi ile güçlü bir bağ oluşturabilmeli.
- 4- İlaçla geçimli olmalı.
- 5- İlacın serbestleşmesine elverişli olmalı.
- 6- Ekonomik olmalı.

Çalışma amacımız.

Bu çalışmadaki amacımız vajina mukozasına yapışabilen ve kontrollü ilaç serbestleştiren bir tablet formülü geliştirmektir.

Tablo

Tabletlerin fiziksel görünümleri muntazam ve parlaktır. Tabletler ağırlık sapması ve friabilite açısından farmakope (USP XX) standartlarına uygunluk göstermektedir.

Tabletleri oluşturan polimerler hem yapışma hem de şişme özelliği gösterirler. Bu şişme özelliği yani polimer moleküllerinin gevşemesi ilacın serbestleşmesinde önemli rol oynar. Dolayısı ile biz de tabletlerimizin çeşitli tampon çözeltilerde şişme değerlerini araştırdık.

Sonuçları karşılaştırmalı olarak verebilmek için 1 saat sonundaki normalize değerlerini hesapladık. Yani 1 saat sonundaki tablet hacminin başlangıç hacmine oranı.

Kullanılan tampon çözelti;
Ftalat tampon pH: 5.0
Fosfat tampon pH: 7.0

Normal vajina pH: 4.5-5.0'dir. pH:7.0'de çalışmamızın amacı hastalık durumunda vajina pH'sı değişebilir. Bu durumda tabletin şişme özelliğini araştırdık.

Şişme deneylerimizi sığır vajinasında da yaptık. Bunun için taze kesilmiş sığırların vajinleri çıkarıldı ve alındı. 2 saat içinde deney için kullanıldı. Vajin içerisinde boyutları ölçülmüş tabletler yerleştirildi ve 37° su banyosunda 1 saat bekletildi. 1.saat sonunda tekrar boyutları ölçülerek ve ağırlıkları bulunarak normalize hacim ve ağırlık değerleri şişme özelliği olarak incelendiğinde tabletlerde CMC miktarı arttıkça şişmede fazlalaşma olmaktadır. Tabii bu şişme değerli tampon çözeltilerde daha fazladır. Vajinada daha azdır. Çünkü vajinadaki sıvı miktarı çok azdır.

Normal tabletler vajinaya yerleştirildiğinde yapısında ZnSO₄ Avicel:Laktöz:Magnezyum stearat/talk olduğundan bu tabletlerin vajinaya yapışmadıkları ve şişmedikleri görülmüştür.

Tablet porozite değerleri incelendiğinde tablet porozitesinin tabletin şişme özelliklerini etkilemediği görülmektedir. Tabletler içinde PAA: ZnSO₄ formülleri yüksek porozite göstermiş ancak CMC:Avicel:ZnSO₄ tabletleri daha fazla şişme göstermiştir. Daha az poroz olmasına rağmen.

Yani porozite ile şişme değerleri arasında bir ilişki bulunamamış ilaç miktarı %50 olduğu için. Ancak tek başına PAA:ZnSO₄ değişik oranlarda kullanıldığında tampon çözeltide porozite artınca şişmede artmıştır.

Tabletlerin vajina mukozasına yapışma gücü:

Bu deney için kullanılan vajinalar taze kesilmiş hayvanlardan alınmış deney süresine kadar -30 °C'de bekletilmiştir. Deney sırasında kesilerek aletin iki metal parçasından birine yapıştırılmıştır. Diğer metal parçaya tablet yapıştırılmış ve tablet üzerine 10 µl su ilave edilerek iki metal parça birbiriyle 10 dakika temas ettirilmiştir. Daha sonra alete yerleştirilip kopma gücü bulunmuştur.

Mukozaya yapışan tabletlerin In Situ kopma değerleri:

Tabletlerin kopma gücü PAA miktarı arttıkça artmaktadır. PAA'nın yapışma gücü daha fazladır. Tabletlerde kullanılan her iki polimer PAA ve CMC şişme ve yapışma özelliği göstermektedir. CMC'nin şişmesi tableti tampon çözeltilerde dağılmaya götürmüştür. Oysa PAA'da böyle bir durum olmamıştır. Dolayısı ile biyoadhezif tablet formülasyon çalışmalarında poliakrilik asit kullanılması hem şişme hem de yapışma özellikleri açısından başarılı sonuç vermiştir.

Tabletler Polimerler	PAA	CMC	Avicel PH 102	Gambo sülfat 7 H ₂ O
F-1 PAA:CMC	40	10	-	50
F-2 PAA:CMC	10	40	-	50
F-3 PAA:CMC:Avicel	35	9	10	50
F-4 PAA:CMC:Avicel	5	35	10	50
F-5 PAA:Avicel	40	-	10	50
F-6 PAA:Avicel	15	-	35	50
F-7 CMC:Avicel	-	40	10	50
F-8 CMC:Avicel	-	15	35	50
F-9 PAA	60	-	-	40
F-10 PAA	90	-	-	10

Tablet Formülü	Normalize Değerler	
	Hacim	Ağırlık
PAA:CMC:ZnSO4 (40:10:50)	1.28	1.17
PAA:CMC:ZnSO4 (10:40:50)	1.60	1.33
PAA:CMC:Avicel:ZnSO4 (35:5:10:50)	1.44	1.49
PAA:CMC:Avicel:ZnSO4 (5:35:10:50)	2.03	1.70
PAA:Avicel:ZnSO4 (40:10:50)	1.63	1.59
PAA:Avicel:ZnSO4 (15:35:50)	1.27	1.16
CMC:Avicel:ZnSO4 (40:10:50)	2.14	1.98
CMC:Avicel:ZnSO4 (15:35:50)	1.60	1.36
PAA:ZnSO4 (60:40)	1.59	1.92
PAA:ZnSO4 (90:10)	1.31	3.25

Tablet Formülleri	% Porozite
PAA:CMC:ZnSO4 (40:10:50)	33.7
PAA:CMC:ZnSO4 (10:40:50)	35.0
PAA:CMC:Avicel:ZnSO4 (35:5:10:50)	41.2
PAA:CMC:Avicel:ZnSO4 (5:35:10:50)	40.0
PAA:Avicel:ZnSO4 (40:10:50)	31.3
PAA:Avicel:ZnSO4 (15:35:50)	29.4
CMC:Avicel:ZnSO4 (40:10:50)	40.4
CMC:Avicel:ZnSO4 (15:35:50)	36.5
PAA:ZnSO4 (60:40)	42.0
PAA:ZnSO4 (90:10)	51.6

Tablet Formülleri	Kopma Kuşveti (kPa)
PAA:CMC:ZnSO4 (40:10:50)	5.50±1.00
PAA:CMC:ZnSO4 (10:40:50)	3.16±1.50
PAA:CMC:Avicel:ZnSO4 (35:5:10:50)	4.27±0.80
PAA:CMC:Avicel:ZnSO4 (5:35:10:50)	2.27±0.36
PAA:Avicel:ZnSO4 (40:10:50)	5.40±1.90
PAA:Avicel:ZnSO4 (15:35:50)	3.58±0.95
CMC:Avicel:ZnSO4 (40:10:50)	3.96±0.28
CMC:Avicel:ZnSO4 (15:35:50)	2.49±0.29
PAA:ZnSO4 (60:40)	7.05±0.30
PAA:ZnSO4 (90:10)	12.69±4.30

Tablet Formülü	Kopma Kuşveti (kPa)	
	Ortalama	Standart Sapma
PAA:CMC:ZnSO4 (40:10:50)	5.50	1.00
PAA:CMC:ZnSO4 (10:40:50)	3.16	1.50
PAA:CMC:Avicel:ZnSO4 (35:5:10:50)	4.27	0.80
PAA:CMC:Avicel:ZnSO4 (5:35:10:50)	2.27	0.36
PAA:Avicel:ZnSO4 (40:10:50)	5.40	1.90
PAA:Avicel:ZnSO4 (15:35:50)	3.58	0.95
CMC:Avicel:ZnSO4 (40:10:50)	3.96	0.28
CMC:Avicel:ZnSO4 (15:35:50)	2.49	0.29
PAA:ZnSO4 (60:40)	7.05	0.30
PAA:ZnSO4 (90:10)	12.69	4.30

YENİ İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER MİKROKÜRELER VE MİKROKAPSÜLLER

L. ÖNER, H.S. KAŞ (*)

* Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

MİKROKÜRELER

Etken maddelerin vücudun istenen bölgelerine hedeflendirilerek orada toplanmalarını ve salınmalarını sağlayan ve son yıllarda üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı taşıyıcı sistemlerden biri mikrokürelerdir.

Çapları 0.02-300 µm arasında değişen ve tek düze etken madde içeren bu taşıyıcılar monolitik bir yapıya sahiptirler. Bu sistemler vücudun doğal dağılım modelinden yararlanılarak hedeflendirilebilecekleri gibi bazı özel yöntemlerle de organizmada istenen dokuya yönlendirilebilirler.

Bu konuşmamda kısaca mikrokürelerin özellikleri, hazırlanış yöntemleri hedeflendirilme mekanizmaları, uygulama alanları ve bölümümüzde konu ile ilgili yapılan çalışmalarından bahsedeceğim.

Mikrokürelerin özellikleri:

- Sadece istenen hedef dokuya veya organa özgü bir ilaç dağıtımına olanak sağlamalı.
- Kapiler içinden geçmeye uygun büyüklük ve şekle sahip olmalı,
- Hedef bölgeye ulaşmadan önce önemli bir ilaç sızıntısına yol açmamalı ve hedef bölgede uzun süre ilaç aktivitesini korumalı,
- İlacın klinik olarak uygun miktarda dağılımına izin vermek için yeterli bir ilaç taşıyabilme kapasitesine sahip olmalı,
- Biyolojik yıkımlanma ile vücuttan uzaklaştırılabilmeli ve yıkımlanma ürünlerinin

toksisitesi az olmalı, kolay hazırlanabilmeli, saklama sırasında etken madde ve taşıyıcı açısından dayanıklı yani uzun bir raf ömrüne sahip olmalıdır.

MİKROKÜRE HAZIRLAMA YÖNTEMLERİ:

Mikroküreler, emülsiyon polimerizasyonu veya organik çözücünden faz ayrılması yöntemi ile hazırlanırlar, (1).

Emülsiyon Polimerizasyonu Yöntemi:

Matris maddesi ve etken maddenin sudaki çözeltilerinin hazırlanması:

* Yağ fazı ile karıştırılarak s/y emülsiyonu oluşturulması.

* Organik bir non solventin ilavesi ile matris polimerizasyonunun sağlanması.

* Yağ fazının uzaklaştırılması

* Mikrokürelerin süzülerek kurutulması.

Hazırlanan mikrokürelerin sertleştirilmesi (stabilizasyonu) için 2 yol izlenmektedir. Bunlar yüksek sıcaklıkta ve karbonil bileşikleri ile stabilizasyondur. Karbonil bileşikleri olarak formaldehid, glutaraldehit ve 2,3-butandion'dur.

Organik çözücünden faz ayrılması:

- * Polimer matris maddesi ve etken maddenin organik çözeltilisinin hazırlanması
- * Bir nonsolvente ilave edilmesi
- * Organik çözücünün buharlaştırılarak uzaklaştırılması
- * Mikrokürelerin süzülerek kurutulması

MİKROKÜRELERİN HEDEFLENDİRİLME NEDENLERİ:

Hedeflendirme nedenleri;

Farmasötik yönden

- Etken maddenin klasik formülasyonlardaki dayanıksızlığı
- Çözünürlük sorunu

Biyofarmasötik yönden

- Düşük absorpsiyon
- Membrana aşırı bağlanma
- Biyolojik dayanıksızlık

Farmakokinetik/Farmakodinamik yönden

- Yarılanma ömrünün kısa olması
- Dağılma hacminin geniş olması
- Spesifik özelliğinin düşük olması

Klinik yönden

- Terapötik indeksinin düşük olması
- Anatomik ve hücrel engeller

Ticari yönden

- İlacın takdimi

MİKROKÜRELERİN HEDEFLENDİRİLME MEKANİZMALARI:

Hedeflendirme ikiye ayrılır: Pasif hedeflendirme ve Aktif hedeflendirme olmak üzere (2),

Pasif Hedeflendirme

İ.v. uygulamadan sonra mikrokürelerin biyolojik olarak hedeflendirilmesinde başlıca şu yaklaşımlar söz konusudur:

(a) yaklaşık 0.1-2.0 μm büyüklüğündeki partiküller intravenöz, intraarteriyel ve intra peritoneal olarak enjekte edildiğinde RES'in makrofajları tarafından kan dolaşımından hızla uzaklaştırılırlar ve sonunda karaciğerin Kupffer hücrelerinin lizozomları içinde lokalize olurlar.

(b) 7-12 μm 'den daha büyük partiküller i.v. olarak verildiğinde akciğerler tarafından mekanik filtrasyona uğrar.

(c) 200-300 μm gibi aşırı büyüklüğe sahip ve anti kanseretik madde taşıyan mikrokürelerin i.a. yolla uygulanması kemoembolizasyon sonucu dengeli bir ilaç dağılımı sağlayarak terapötik etkiyi artırmıştır.

Aktif hedeflendirme:

Taşıyıcı bir partikülün büyüklüğü ve yüzey özelliklerinin, dolayısı ile bu partikülün organizmadaki doğal dağılım modelinin değiştirilmesi sonucu spesifik hücrelere, dokulara veya organlara yönlendirilmesi esasına dayanır.

Hedeflendirmenin pasif özelliğini değiştirerek mikrokürelerle aktif hedeflendirme oluşturmak için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bu;

- Lenfotropizm
- Mikrokürelerin kaplanması
- Dışarıdan manyetik alan uygulanması, şeklinde sağlanabilir.

UYGULAMA ALANLARI:

Radyoaktif madde ile işaretlenmiş polimerik maddelerden hazırlanan mikroküreler, dolaşım sistemi fonksiyonlarının incelenmesi ile farklı yapıdaki çeşitli etken maddelerin i.v., i.a, i.p., s.c., i.m., i.artiküler ve oral yolla verilmesi için olası ilaç dağıtım sistemleri olarak düşünülmüş, antikanserojen ilaçlar, anes-

tezikler, antibiyotikler gibi etken madde gruplarına uygulanmış ve üzerinde araştırmalar halen daha yoğun bir Şekilde sũrdũrũlmektedir, (1).

Mikrokũreler hakkında kısaca açıklama yaptıktan sonra bŕlũmũmũzde mikrokũrelerle yapılan çalışmalara Őrnekler vermek istiyorum.

Tũberkũloz tedavisinde kullanılan streptomisin sũlfat ve rifampisin akciğerlere, kanser tedavisinde uygulanan siklofosamid karaciğere hedeflendirilmiştir.

Scrum albumin ve jelatin matris maddesi olarak, 2,3-butandion, formaldehit ve glutaraldehit de çapraz bağ yapıcı maddeler olarak kullanılmışlardır.

Burada etken maddeler 99mTc ile işaretlenerek deney hayvanı olarak kullanılan Swiss Albino farelere kuyruk veninden i.v. olarak enjekte edilmiş ve belirli sũreler sonunda organlardaki dağılımları incelenmiştir.

Aynı işlem mikrokũre içindeki etken maddelere de uygulanmış ve elde edilen in vivo bulgular histogram Şeklinde enjekte edilen %'nin radyoaktivitesi olarak grafiğe geçirilmiş ve serbest etken madde ile mikrokũre içindeki etken maddenin sonuçları karşılaştırılmıştır.

Streptomisin Sũlfat Mikrokũreleri:

Mikrokũreleri hazırlanmak ũzere seçilen streptomisin sũlfat, yaklaşık 40 yıldan beri tũberkũlostatik bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Barsak kanalından hiç absorplanmadığından tedavide oral yolla kullanımı yoktur. Sistemik tedavi amacı ile i.m. yolla verilmekte fakat enjeksiyon yerinde ağrı ve iritasyon oluşabilmektedir. Yũksek dozlarda verildiğinde bu etki Őiddetlenmektedir.

Bu araştırmanın amacı streptomisin sũlfat mikrokũrelerini hazırlamak, i.v. verildiğinde doğrudan doğruya akciğerlerde toplanmasını sağlamak, daha dũřũk dozda etken madde ile

hem toksisiteyi dũřũrmek ve hem de yũksek etki elde etmek ve bŕylece bu preparat Şekli ile ũlkemizde halen daha bũyũk bir Önemi olan tũberkũloz hastalığının tedavisine daha akılcı bir yaklaşım getirebilmektedir, (3).

Bu amaçla araştırmamızda albumin ve jelatin mikrokũrelerinin yanı sıra serbest streptomisin sũlfat'ta 99mTc ile işaretlenmiştir. 99mTc'nin yarılanma Őmrũ 6 saat gibi kısa olması bu madde ile çalışırken uzun sũreli radyasyon alma riskini azaltmaktadır.

Serbest streptomisin sũlfatın organlarda ilk 15 dakikadaki in vivo dağılımı incelendiğinde %42 gibi yũksek dũzeylerde karaciğerde, %2.6 akciğerlerde, %5.58 bŕbreklerde ve 93.4 dalakta toplandığı saptanmıştır. Serbest streptomisin sũlfat karaciğerde toplandığından, amacımız ise streptomisin sũlfatın akciğerlere hedeflendirilmesi olduğundan 10 um'den bũyũk mikrokũreler hazırlanmış ve i.v. olarak uygulandıktan sonra pasif hedeflendirmeden yararlanılmıştır, (Şekil 1).

10 dakikada albumin mikrokũreleri akciğerlerde %58.2, jelatin mikrokũreleri ise %41.3 dũzeylerinde toplanmıştır. Hem albumin ve hem de jelatin mikrokũreleri 4 saat boyunca akciğerlerde olduğu yũksek dũzeylerde kalmışlardır, (Şekil 2,3).

Karaciğerde ise 10.dakikada albumin mikrokũreleri %11 iken 1, 4 ve 24. saatlerde sırasıyla %14.1, 14.3 ve 22.2 gibi gittikçe artan dũzeylerde bulunmuştur. Benzer durum jelatin mikrokũreleri için de geçerlidir.

RIFAMPİSİN MİKROKŪRELERİ:

Bŕlũmũmũzde yapılan bir diğer araştırmada etken madde olarak rifampisin kullanılarak mikrokũre hazırlanmış ve in vivo dağılımı incelenmiştir. Antibakteriyel aktivitesi nedeni ile tũberkũloz tedavisinde geniş kullanım alanı olan rifampisin, mide-barsak kanalından iyi absorplandığından oral yolla kullanılmaktadır. Ancak oral kullanım sonunda mide-

barsak kanalında istenmeyen yan etkiler oluş-
turmaktadır. İstenmeyen bu yan etkileri orta-
dan kaldırma, daha düşük dozda ilaçla daha iyi
ve sürekli etki elde etmek için rifampisin
içeren mikrokürelerin hedef organ olan akci-
ğerlerde toplanması amaçlanmıştır. Uzun dö-
nemli kemoterapötik ilaç tedavisi gerektiren
tüberküloz tedavisi için daha düşük dozlu,
daha etkin, daha az toksik bir tedavi yaklaşı-
mını araştırmak için bu çalışma başlatıl-
mıştır, (4).

Rifampisin mikrokürelerinin hedeflendirilme-
deki durumları serbest rifampisin ile karşı-
laştırılarak tesbit edilmiştir. Serbest rifampi-
sin 60.dakikada karaciğerde %57 olarak bulu-
nurken akciğerlerde %1 civarındadır, (Şekil
4).

Albumin ve jelatin mikroküreleri ise 60. dak-
ikada akciğerlerde sırasıyla, %72 ve %53 ola-
rak bulunurken karaciğerde ise sırasıyla, %13
ve %10 olarak kalmıştır, (Şekil 5,6).

Serbest rifampisin diğer organlara göre karaci-
ğerde en yüksek düzeyde toplanırken, albumin
ve jelatin mikroküreleri akciğerlerde toplan-
mıştır. Buradan da anlaşılmaktadır ki mikro-
küre içine hapsedildiğinde daha etkin, daha az
toksikite ile hedef organa rifampisin taşınması
mümkün olabilmektedir.

Siklofosfamid Mikroküreleri:

Yapılan bir diğer araştırmada, mikroküreleri
hazırlanmak üzere etken madde olarak antikan-
serojen özelliği olan siklofosfamid seçilmiş-
tir. Siklofosfamid alkilleyici ajan olarak sınıf-
landırılır. Yan etkileri doza bağımlı olduğun-
dan mikroküre içinde verilerek sadece tümör
hücrelerinin etkilenmesi ve normal hücrelere
zarar vermemesi amaçlanmıştır.

Emülsiyon polimerizasyonu yöntemi ile
hazırlanan mikrokürelerde matris maddesi ola-
rak HSA kullanılmıştır. Farelere i.v. olarak
enjekte edildikten sonra belirli sürelerde
organlarda biriken radyoaktivite tayin edil-

miştir. 1 saat sonunda karaciğerdeki radyoakti-
vite %64.73'e yükselmiştir. 24. saatte ise kar-
aciğerde %25 oranında radyoaktivite bulun-
muştur. 1. ve 24. saatlerde serbest siklofosfa-
mid ise %2.82 ve %0.57 oranlarında birik-
miştir, (5) (Şekil 7,8).

Bu sonuçlar bize mikroküre içindeki siklofos-
famidin pasif hedeflendirme ile karaciğerde
toplanabileceğini ve düşük dozlar kullanarak
buradaki kanserli dokuya etki edebileceğini
göstermektedir.

SONUÇ:

Mikroküreler son yıllarda özellikle ilaç taşı-
yıcı sistemler olarak üzerinde çalışmaların yo-
ğunlaştığı bir konu olmuştur. Sadece istenen
hedef doku veya organa özgü bir ilaç dağı-
tımına olanak sağlaması, kapiler içinden
geçmeye uygun büyüklük ve şekle sahip ol-
ması, biyolojik sistemle geçimli, minimum
toksik etkiye sahip ve non antijenik olması,
farklı özelliklere sahip ve geniş bir ilaç
çeşidini taşıyabilmesi, enkapsülasyon ve bağ-
lanma sırasında ilaçların özelliklerini ve akti-
vitelerini değiştirmemesi, biyolojik yıkım-
lanma ile vücuttan uzaklaştırılabilmesi ve
yıkımlanma ürünlerinin toksisitesinin az
olması, kolay hazırlanabilmesi ve saklanması
sırasında etken madde ve taşıyıcı açısından
dayanıklı olması nedeni ile gelecek vadeden
bir doza şeklidir.

Şekiller

MİKROKAPSÜLLER

Mikrokapsüller bir çekirdeğin bir çeperle kap-
lanmasıyla oluşan, bilim ve teknolojinin iç-
içe olduğu yeni bir ilaç şeklidir. Mikrokap-
sülü hazırlanacak etken madde, farmasötik
şeklin çekirdeğini oluşturacağından "çekirdek
maddesi" adını alır. Mikrokapsülleme ile
çekirdek maddesi inert, polimerik bir madde
ile kaplanır ki buna "çeper maddesi" denir.
Mikrokapsülleme; bir katı, bir sıvı veya bir
gazın inert polimerik madde ile ince bir film

halinde kaplanmasıdır (6). Bir başka deyişle mikrokapsülleme; küçük miktarları ayrı ayrı koruyucu kaplamalar içerisine koyma yöntemi olarak da düşünülebilir (6). Mikrokapsülleme ilkesinin anlaşılması için şu öğelerin gözönüne alınması gereklidir; mikrokapsüllerin genel özellikleri, çekirdeğin doğası, kaplama maddesi, kaplanmış maddelerin salıverilmesi, salıverilme ve stabilite karakteristikleri ve mikrokapsülleme yöntemleri (6). Mikrokapsülleme, çekirdek maddesini atmosfer koşullarından korumak, kontrollü salıverilmesini sağlamak veya bir sıvıya yarı katı özellik vermek için tasarlanabilir (6).

1.1.2. Mikrokapsüllemede kullanılan Kaplama Maddeleri:

Çeper maddesi olarak çeşitli inorganik ve organik maddeler kullanıldığı halde en çok kullanılanlar polimerik maddelerdir. Çeper maddesi, çekirdek maddesinin fiziksel özelliklerine ve çalışılmakta olan sistemin gereksinimlerine göre seçilir (6).

Mikrokapsülleme işleminde kullanılan kaplama maddeleri başlıca 4 grupta toplanır.

- 1) Suda çözünen polimerler
- 2) Suda çözünmeyen polimerler
- 3) Mumlar ve lipidler
- 4) Barsakta çözünen (enterik) polimerler.

Mikrokapsül hazırlama yöntemleri:

Mikrokapsül hazırlama yöntemleri Kondo'nun (6) sınıflandırması esas alınarak üç ana grupta toplanmıştır. Bunlar kimyasal, fizikokimyasal ve mekanik yöntemlerdir. Bu ana yöntemler de aşağıda gösterildiği şekilde kendi aralarında alt gruplara ayrılırlar.

1.1. Kimyasal Yöntemler

- Yüzeyler arası polimerizasyon yöntemi.
- İn situ polimerizasyon yöntemi
- Delik (Orifice) yöntemi

1.2. Fizikokimyasal Yöntemler

- Sulu çözeltiden faz ayrımı yöntemi
- Organik çözücüden faz ayrımı yöntemi
- Kompleks emülsiyon yöntemi
- Eriyebilir dispersiyon ve soğutma yöntemi
- Toz yatağı yöntemi

1.3. Mekanik Yöntemler

- Havada süspansiyonla kaplama (Wurster) Yöntemi
- Püskürterek kurutma yöntemi
- Vakumda kaplama yöntemi
- Elektrostatik aerosol yöntemi
- Çok delikli merkezkaç yöntemi

Bu yöntemlerden araştırmamızda kullandığımız Organik çözücüden faz ayrımı yöntemi anlatılacaktır.

Bir Organik Çözücüden Faz Ayrımından Yararlanılarak Mikrokapsülleme:

Upjohn Şirketinin öne sürdüğü bu yöntemde bir polimerin organik çözeltisi mikrokapsülleme ortamı olarak kullanılır. Polimer yoğun bir polimer fazı halinde çekirdek maddesini sararak kapsül çeperi oluşturur ve ayrılır.

Bir organik çözücüden faz ayrılmasına dayalı yöntemler üç grupta incelenir (6).

- 1) Çekirdek Partikülleri
Polimer
Polimerin çözücüsü } ← Nonsolvent
- 2) Çekirdek partikülleri
Polimer
Polimer çözücüsü } ← Faz ayrımına neden olan sıvı polimer
- 3) Çekirdek partikülleri
Polimer, faz ayrılmasına neden olan sıvı polimer
Polimerin çözücüsü } ← Sıcaklık

Bu yöntemlerden en çok kullanılanlardan biri üçüncü yöntem olup etken maddemiz olan dihidralazin sülfat'ın mikrokapsülü de bu yöntemle hazırlanmıştır. Suda çözünen etken maddelerin mikrokapsüllemesi için çok kullanılan bu yöntemde; 600 ml sikloheksan boyunlu bir balona konur. Sıcaklık termostatlı su banyosu yardımıyla 50 °C'ye yükseltilir. 560 devir/dak. hızla çalışan mekanik karıştırıcı ile sistem sürekli karıştırılır.

Hazırlanacak çekirdek: çeper oranına göre etil selüloz eklenip, sıcaklık 20 dakikada 70 °C'ye yükseltilir. 1 saat 80 °C'de bekletilir. Termostat kapatılır, karıştırma sürdürülür, sistem oda sıcaklığına geldiğinde sertleşen mikrokapsüller süzgeç kağıdından süzülür, 30 °C'de kurutulur (7).

Organik çözücülerde çözünen pek çok polimer çeper oluşturucu madde olarak kullanılabilir. En çok kullanılan çeper maddesi etil selülozdur.

Mikrokapsüllerin Uygulama Alanları:

- Stabilitenin artırılması
- Etki süresinin uzatılması
- Tozların akış özelliklerinin geliştirilmesi
- Tad ve koku gizlenmesi

Çalışmalarımızda mikrokapsülü hazırlanan etken maddelerden biri antahipertansif özellik taşıyan bir madde olan dihidralazin sülfattır.

Bu araştırmanın amacı, mikrokapsülleme yöntemi kullanarak dihidralazin sülfatın salıverilme hızını yavaşlatmak ve etki süresini uzatmaktır (8,9).

Mikrokapsüllerden etken maddenin salıverilme hızı çekirdek: çeper oranının yanında partikül büyüklüğüne de bağlı olduğundan bu durumu belirleyebilmek amacıyla hazırlanan farklı çekirdek: çeper arasındaki mikrokapsüllerin partikül büyüklüğü dağılımı elek analizi ile saptanmış, çözünme hızı deneylerinde kullanılan mikrokapsüller tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Çözünme Hızı Deneylerinde Kullanılan Mikrokapsüller

Kodu	Çekirdek Çeper	Partikül Büyüklüğü (µm)
	Oranı	
M1	1:1	710 - 1000
M2	1:2	710 - 1000
M3	1:2	1000 - 1400

Çözünme Hızı Deneyleri USP XX'ye göre yapılmıştır.

Hazırlanan mikrokapsüllerden tablet basılmış ve salıverilme hızının daha da geciktiği çözünme hızı deneylerinin değerlendirilmesi sonucunda ortaya çıkmıştır (Tablo II, Şekil 9).

Tablo II. Dihidralazin sülfatın değişik formülasyonlarının t%50 değerleri:

Formülasyon	t%50 (Dakika)
Konvansiyonel tablet	3.1
Mikrokapsül	21
Tabletlenmiş Mikrokapsül	130

Dokularda çok az bulunmalarına karşın, yaşamın sürdürülmesi, gelişme ve çoğalma için gerekli olan çinko, son yıllarda üzerinde en çok durulan eser elementlerden biri olmuştur.

Çinko eksikliğinin giderilmesinde kullanılan maddelerin başında gelen çinko sülfatın yüksek dozlarda mide-barsak kanalında tahriş edici etkisi vardır ve yarılanma ömrü üç saat civarındadır.

Araştırmamızda Çinko Sülfat mikrokapsülleri, Jelatin kapsülleri ve şurubu hazırlanmıştır (10, 11, 12).

Hazırlanan formülasyonlarda in vitro ve in vivo yararlanım deneyleri yapılmış ve mikrokapsül ve kapsüllerin bağıl absorpsiyon katsayıları hesaplanmıştır (Tablo III, IV- Şekil 10).

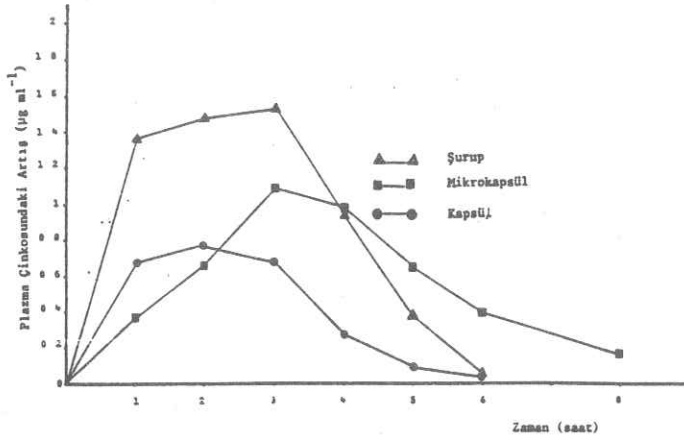
Şekil III. Çinko Sülfat Mikrokapsül ve Kapsüllerinin 3. saat Eğri Altı Alanlarına Göre Bağlı Apsorpsiyonları:

Şekil IV. Çinko Sülfat Mikrokapsül ve Kapsüllerinin 5. saat Eğri Altı

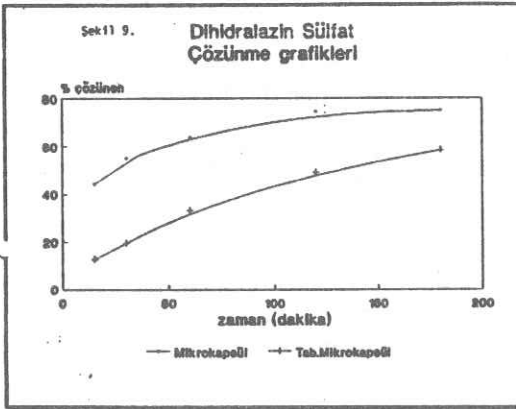
Alanlarına Göre Bağlı Absorpsiyonları:

KAYNAKLAR:

1. Gürkan, H., Kaş, H., "Mikroküreler I. Özellikleri, Hazırlama Yöntemleri ve Uygulama Alanları", DOĞA, T.U. Tıp ve Ecz. D.C. 10 S, 3, 254 (1986).
2. Gürkan, H., Kaş, H.S., "Mikroküreler II. Hedeflendirilmeleri ve Etken Maddeyi in vitro Salma Özellikleri", DOĞA, T.U. Tıp ve Ecz.D.C. 10 S, 3, 267 (1986).
3. Gürkan, H., Yalabık- Kaş, H.S., ercan, M.T., Hıncal, A.A., "Streptomycin Sulphate Microspheres: Formulation and in vivo Distribution", J. of Microencapsulation, 3, 25, 101 (1986).
4. İşeri, e., Ercan, M.T., Kaş, H.S., Hıncal A.A., "The in vivo Distribution of the ^{99m}Tc- Labelled albumin and Gelatin Microspheres of a Tuberculostatic Agent, Rifampicin", APGI, 5th International Pharmaceutical Technology Conference, Paris, 1989.
5. Vural, İ., Kaş, H.S., Ercan, M.T., Hıncal A.A., "Cyclophosphamide Loaded Albumin Microspheres: Liver Entrapment and Fate in Mice", 49th Int. Cong. Pharm. Sci. of F.I.P., Munich, 1989.
6. Kondo, A., Microcapsule Processing and Technology, Ed. Valkenburg, J.W.V., Marcel Dekker Inc., New York, 1976.
7. Jalsenjak, I., Nicolaidou, C.F., Nixon, J.R.: The in vitro Dissolution of Phenobarbitone Sodium From Ethyl Cellulose Microcapsules, J.Pharm. Pharmacol., 28, 912, (1976).
8. Öner, L., Kaş, H.S., Cave, G., Hıncal A.A.: Microencapsulation and in vitro Dissolution Kinetics of Dihydralazine Sulphate, Labo-Pharma-Probl. Tech., 32, 690-693, 1984.
9. Öner, L., Kaş, H.S., Hıncal, A.A.: Formulation and Release of Dihydralazine Sulphate from Tabletted Microcapsules, J. Microencapsulation, 1, 123- 130, 1984.
10. Öner, L., Kaş, H.S., Hıncal, A.A.: Studies on Zinc Sulphate Microcapsules Microencapsulation and in Vitro Dissolution Kinetics, J. Microencapsulation 5, 219-223, 1988.
11. Öner, L., Kaş, H.S., Hıncal, A.A., Studies on Zinc Sulphate Microcapsules 2 Application of Factorial Design, J. Microencapsulation, 5, 225-229, 1988.
12. Öner, L., Arcasoy, A., Kaş, H.S., Hıncal, A.A., Studies on Zinc Sulphate Microcapsules 3: In vivo Evaluation, Gönderildiği Dergi: Europ. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.



Şekil 10. İn Vivo Deneylerde Kullanılan Preparatların Plazma Çinko Düzeyinde Sağladıkları Artışın Zamana Göre Grafiği

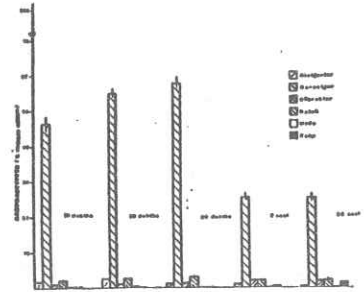


Tablo III. Çinko Sülfat Mikrokapsül ve Kapsüllerinin 3.Saat Eğri Altı Alanlarına Göre Bağlı Absorpsiyonları

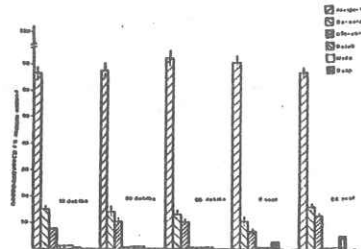
Formülasyon Yöntem	Çinko Sülfat Kapsülleri	Çinko Sülfat Mikrokapsülleri
Trapez	49.095	43.306
Simpson	49.939	38.727

Tablo IV. Çinko Sülfat Mikrokapsül ve Kapsüllerinin 5.Saat Eğri Altı Alanlarına Göre Bağlı Absorpsiyonları

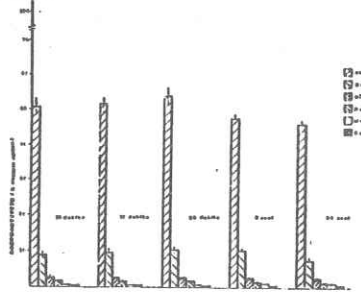
Formülasyon Yöntem	Çinko Sülfat Kapsülleri	Çinko Sülfat Mikrokapsülleri
Trapez	44.225	59.934
Simpson	44.972	58.039



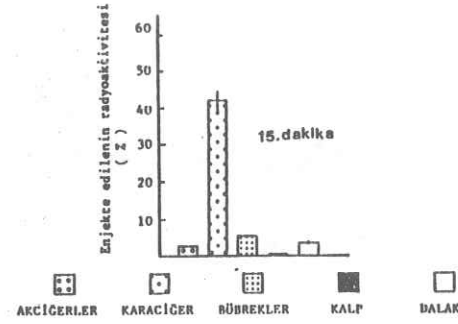
Şekil 4: ^{99m}Tc ile İşaretlenmiş Serbest Rifampisinin Organlardaki Dağılımı.



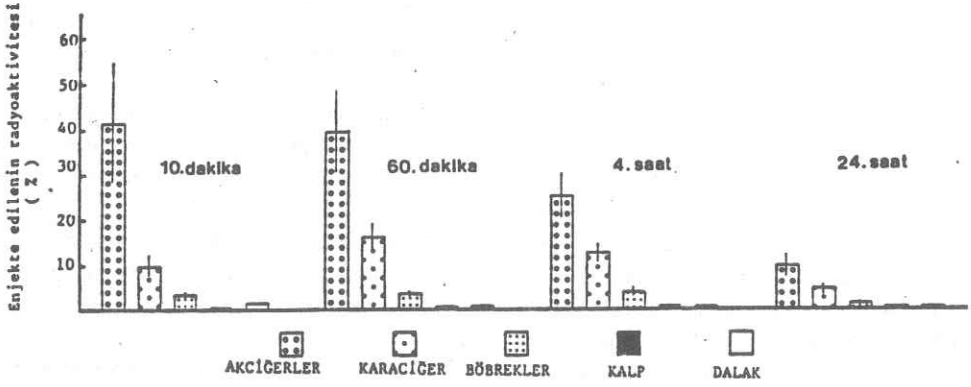
Şekil 5: ^{99m}Tc ile İşaretlenmiş Albumin Mikrokapsüllerinin Organlardaki Dağılımı



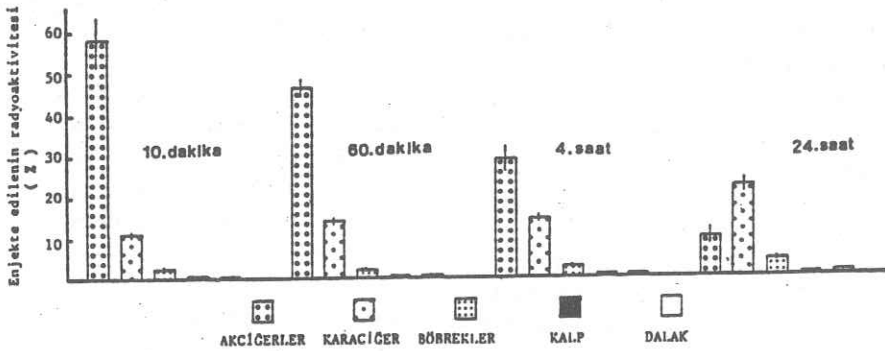
Şekil 6: ^{99m}Tc ile İşaretlenmiş Jelatin Mikrokapsüllerinin Organlardaki Dağılımı



Şekil 1: ^{99m}Tc ile işaretli Serbest Streptomisin Sülfat'ın Organlardaki Dağılımı.



Şekil 3: ^{99m}Tc ile işaretlenmiş Jelatin Mikrokürelerinin Organlardaki Dağılımı.



Şekil 2: ^{99m}Tc ile işaretlenmiş Albumin Mikrokürelerinin Organlardaki Dağılımı.

SERBEST ECZACILARIN SORUNLARI

Ecz.Hamdi ARI (*)

* Çırçır Eczanesi- Fatih

Serbest Eczacıların Sorunları.

III.Türkiye Eczacılık Kongresi'nin ana teması ülke genelinde eczacılık mesleğinin sorunları ve değişik sektörlerde çalışan eczacıların sorunları.

İzin verirsiniz ben, genelden özele indirgeyerek sergilemek istiyorum olayı.

Halk sağlığı hizmetinde bölünmez bir bütün olarak işlev görmek durumunda olması gereken Eczacılık sektörü sancılı, kamu eczacısı sancılı, üniversite öğretim kadrosu sancılı, eczane eczacısı sancılı, meslek örgütlerimiz sancılı. Genel görüntü sağlıksız olunca gayet tabii genelin bir parçasını oluşturan eczane eczacısı da buradan kendisine düşen olumsuz payı yüklenmek durumundadır.

Bir rivayete göre **Transformasyon** geçirmekte olduğu söylenen ülkemizde son 10 yılda eczane eczacısının katlanmak zorunda kaldığı çağdışı çaltışma koşulları hiç te iyimser bir tablo koymuyor ortaya. Eczane eczacısının sorunları çığ gibi büyümekte olup halkımız bu çığın altında kalmak tehlikesiyle karşı karşıyadır.

Eczane eczacısı diplomasıyla, emeğiyle, sermayesi ile, ağır mesaisiyle, sağlık hizmetleri risk faktörü ile her meslekte görülmesi mümkün olmayan çok yönlü var olmaya çalışma gayreti ile vermektedir yaşam mücadelesini..

Temel sorunları vardır eczane eczacısının. Bu sorunları şu ana başlıklar altında toplayabiliriz:

1- EKONOMİK SORUNLAR:

Eczane eczacısı yeni mezun veya faal eczane sahibi olarak, finansman güçlüğü içindedir. Uygulanan ilaç fiyat politikasına bağlı olarak sık sık artan ilaç fiyatları karşısında sermaye erozyonuna uğramakta, rafında yeterince ilaç bulunduramamaktadır.

Gelişmiş batı ülkelerine oranla çok düşük kar marjı ile çalışmaktadır. İşletme sabit giderleri her geçen gün artmakta, karlılık azalmaktadır.

Sermaye birikimi olan tüccar depoculara boyun eğmeye zorlanmakta, zaman zaman iskonto kaybına uğratılmaktadır.

Resmi kuruluşlara hem iskonto yaparak ilaç vermekte, hem de parasını geç almaktadır. Enflasyondan zarar görmektedir.

Bazı konumlarda ecza deposu hüviyetinde toptancıların perakende ve iskontolu satış yapmalarından ve yasal olmayan bu uygulamadan zarar görmektedir.

İmalatçı firmaların ve depoların miadı geçen ilaçların iadesi konusundaki haksız ısrarları da bir diğer yükü eczacının bu konuda 16.1.1985 tarih ve 18637 sayılı resmi gazetede ilaçların iadesi konusundaki tbliğ ile eczacının haklılığına ışık tutmaktadır.

Jenerik isim yerine ilaç patent isimlerinin kullanılması eczanelerin mali yükünü artırıyor. Gereksiz ilaç birikimine ve israfına yol açıyor.

Peşin vergi uygulaması ayrı bir yük.

2- DEMOKRATİK VE ÖZLÜK HAKLAR:

Muvazaa sorunu yıllardır sürüncemede bırakılmıştır. Meslek örgütümüze muvazaayı önleyici yasal olanaklar tanınmamış, böylece eczacıya ait yasal ve mesleksel bir hakkın eczacı olmayan tüccar sermayedarlar eliyle kullanılmasına göz yumulmuştur.

Eczanelerin ülke bazında dağılımında hiçbir planlama yoktur. Nüfusa göre eczane dağılımı yerine tam bir başboşluk egemendir.

İlaçların eczane dışında bakkalarda, marketlerde satılması olarak da tanımlanan OTC halk sağlığına ve özlük haklarımıza yönelik ciddi bir tehdit olarak gündemde tutulmaktadır.

Eczane eczacısı uzun günlük mesai ve kendisine yetmeyen 1 günlük hafta sonu tatili altında ezilmektedir.

Majistral tarife hammadde fiyatı olarak her zaman piyasa fiyatlari gerisinde kalmakta, ayrıca tarifedeki meslek hakkı fiatlandırması mesleğini icra eden eczacıya haksızlık etmektedir.

Eczanede enjeksiyon konusu yasal olarak halen çözümlenmiş durumda değildir.

Yeşil reçete uygulamasında eczacının sıkıntıları vardır.

3- SOSYAL SORUNLAR:

Eczacı ilacını alamayan, yüzüğünü rehin bırakan, taksitle veya veresiye ilaç isteyen vatan-daş, %10'unu dahi zor ödeyen emekli, dul yetim manzaralarıyla sık sık karşı karşıyadır.

Eczane eczacısı bir yandan bu tablodan insanlık adına üzüntü duymak, manevi bir çöküntü içine düşmek, bir yandan da para kazanarak yaşam standartını muhafaza etmeye çalışmak gibi bir ikilem içindedir.

Sosyal boyutu ile de eczacı maalesef işsizliğin ve yetkisizliğin sıkıntılarını yaşamaktadır. Eczacı topluma ve mesleğine yabancılaştırılmıştır.

Çözüm önerilerine gelince; öncelikle eczacılık eğitimi özerk üniversite, özerk öğretim görevlisi bazında ele alınarak sağlıklı bilgilerle donatılmış, çağdaş, konuşan, tartışan, fikir üreten yeni bir eczacı nesli yetiştirilmelidir. YÖK yasası rafa kaldırılmadır.

Diplomasını eline alan eczacıya eczane açma kredisi devlet bankaları kanalıyla düşük faiz, uzun vadede geri ödeme şeklinde verilmelidir.

Meslek örgütlerinin üzerinde uygulanmakta olan baskı unsurları yasa değişikliği ile ortadan kaldırılmalıdır. Eczacının meslek örgütüne samimi desteği bizzat eczacının kendisi tarafından sağlanmalıdır.

Kooperatifleşme yolu ile eczacılar kendi depolarını kurmalı, mevcut kooperatiflere destek verilmelidir.

İlaç fiyatlarının sık sık artması önlenmeli, güncel konu ilaç fiyatlarının tamamen serbest bırakılması projesi gerçekleşmemelidir. Devlet denetimi ilaç fiyatları üzerinde söz sahibi olmalıdır.

İlaçtan KDV alınmamalıdır.

Peşin vergi gibi kazanmadan vergi verme haksızlığı giderilmelidir.

Eczane eczacısının çalışma saatleri 8 saatlik iş günü ve ülke çapında zorunlu cumartesi tatili şeklinde düzenlenmelidir.

Devlet sağlık hizmetlerinde etkin bir biçimde yer almalıdır.

Mesleğin saygınlığı mesleğine sahip çıkmakla artar.

Meslek örgütleri bazında sıkıntılar vardır. Demokrasilerin ana dayanağı olan demokratik meslek örgütleri toplumsal baskı örgütleri olarak işlev gördüğünde demokrasiye ve meslek sorunlarına katkıda bulunabilir. Eczane eczacıları sorunlarını kamuoyunda ve siyasi iktidarlar karşısında ancak çağdaş, demokratik ve özerk meslek örgütlerinin güvencesi altında özgürce savunabilir.