

POLİMERLERİN FARMASÖTİK TEKNOLOJİDEKİ YERİ

K. H. BAUER*

Çeviren :

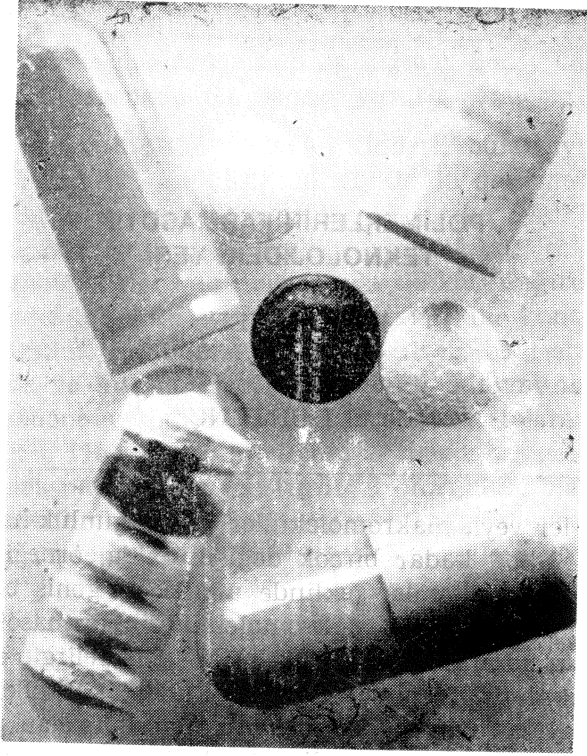
Betül DORTUNÇ**

Polimerler veya makromoleküller yalnız günlük hayatta değil, ambalajdan tıba kadar birçok değişik dalda, örneğin protezler, yapay damarlar, eklemler şeklinde artık çok geniş bir kullanım alanını ele geçirmişlerdir. Makromoleküllerin farmasötik teknoloji-
deki yeri bu konunun dışındakiler için fazla belirgin olmasa dahi gene de önemlidir. Bütün ilaçlar Şekil-1'deki kapsüller gibi şeffaf ve basit olsa, ilaçların iç yapısını ve kullanılmış olan polimerlerin izlerini belki kolayca görebilirdik. Şekildeki şeffaf kapsülün içinde bulunan küçük tabletlerin herbiri çözünürlüğü farklı bir film ile kaplanmıştı. Bu film kaplı tabletlerde aynı etken madde veya farklı maddeler bulunabilir. Bu tip kaplamaların amacı bölünmüş olan dozların kademeli veya geciktirilmiş olarak serbest hale geçmesini sağlamak veya kimyasal geçimsizlik gösteren maddeleri ayırarak stabiliteyi sağlamak olabilir. Bu amaçlara ulaşabilme, makromoleküllerin karmaşık yapılarına ve bundan kaynaklanan özelliklerine bağlıdır.

Kapsüllerin ana maddesi olan jelatin de polimer yapıdadır. Kolajen materyelden asit veya alkali ile muameleyle kazanılır. Çrneğin elastik bonbonlarda, et, balık jölesinde ana madde olarak yer alır. Polipeptid yapısındaki jelatinden başka çeşitli nişastalar ve bazı selüloz türevleri de eczacılıkta önemli tabii yardımcı maddelerdir ve yağın olarak kullanılırlar.

* Pharmazeutisches Institut der Universität, D-7800 Freiburg i. Br.
Naturwissenschaften, 71, 79-84 (1984)

** M.Ü. Ecz. Fak. Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı.



Şekil — 1 : Retard preparat : İlacı farklı sürelerde salıverecek şekilde film kaplanmış tabletlerle doldurulmuş jelatin kapsüller.

Farmasötik teknolojide kullanılan polimer maddelerin çok önemli bir bölümünü şüphesiz sentetik ve yarı sentetik makromoleküller oluşturmaktadır. Çünkü genelde doğal maddelere göre yapıları daha açıktır ve her zaman aynı kalitede elde edilebilirler. Yüksek kalite yanısıra biyolojik geçimlilik, toksik olmama veya özel hallerde toksisitenin yeterince düşük olması, ilaç yardımcı maddelerinde bulunması gereken özelliklerdir.

Kullanım alanları, özel şartlar ve problemler

Öncelikle hemen hemen planlı olarak veya ısmarlama değiştirilebilen özellikleri nedeniyle polimerler farmasötik teknolojide ayrı bir yer kazanmışlardır. Tablo-1'de kullanım alanlarının çeşitliliği hakkında fikir verilmek istenmiştir.

Tablo — I : Farmasötik Teknolojide Polimerlerin Kullanımı

Katı Preparatlar

Granüleler, Tabletler, Kapsüller, Mikrokapsüller, Kaplanmış şekiller, İmplantasyon tabletleri	Bağlayıcı (kuru bağlayıcı), dolgu maddesi, dağıtıcı, film kaplama ve matriks materyeli
---	--

Yarı Katı Preparatlar

Merhemler, Kremler, Patlar, Hidrojeller, Supozituarlar	Kıvam verici, ağ yapıcı, şişebilen ve topaklanmayı önleyici materyel
---	---

Sıvı Preparatlar

Çözeltiler, Suspansiyonlar, Emülsiyonlar (enteral, parenteral ve topik tatbik için)	Suspansiyon, emülsiyon stabilizatörleri, kıvam düzeltici, emülgatör, kompleks yapıcı, ağ yapıcı materyel, keruyucu kolloidler
--	--

Özel Şekiller

Pancuman malzemeleri, Plasterler, Terapötik sistemler, İyon değiştiriciler	Dekumalar, ad-ve absorbanlar, yapıştırıcı, tabaka yapıcı, film yapıcı, kıvam verici materyel, membranlar
---	--

Katı preparatlar

Genellikle peroral tatbik edilen katı ilaç şekillerinde polimerlerden bağlayıcı, dolgu maddesi, dağıtıcı olarak faydalanılır. Ayrıca film kaplı tablet, pellet, kapsül ve mikrokapsüllerin kaplanmasında, matriks hazırlanmasında kullanılırlar.

Granüle hazırlanmasında kullanılan bağlayıcı madde çözeltileri, genellikle çeşitli maddelerin karışımından oluşan kütledeki ince partikülleri belli şekil ve büyüklükte agregatlar halinde bağlayabilmelidir. Granüle tanelerinin alındıktan sonra asidik mide veya zayıf bazik barsak vasatının hangisinde ve nasıl dağılıp etken maddeyi serbest hale geçireceği büyük oranda kullanılan bağlayıcı maddeye de bağlıdır.

Ancak granüeller çoğunlukla doğrudan kullanılmaz, tablet, kapsül, v.s. haline getirilirler. Böyle hallerde, granüle partikülleri-

nin basılabilmesi için bağlayıcı maddeler ilaveten belli bir plastisite kazandırmalıdır. Dolayısıyla bağlayıcılar tabletlerin biyoyararlılığı bozulmadan yeterli mekanik dayanıklılıkta imal edilebilmelerinde de rol oynarlar.

Kapsüllere doldurulan granülelerde plastik şekillenebilme özelliğinin önemi daha azdır. Mikrokrystal selüloz, gerek kimyasal yapısı, gerekse amorf ve kristal bölgelerden oluşan üst yapısı nedeniyle basınçla kolaylıkla şekil alabilir, hatta kuru bağlayıcı olarak dahi kullanılabilir. Bu özelliğinden ötürü yeterli plastik karaktere sahip olmayan toz karışımlarını önceden granüle etmeksizin doğrudan basılabilir veya sıkıştırılabilir hale getirebilir. Bunun yanı sıra mikrokrystal selüloz normal selüloz gibi, dolgu maddesi olarak da kullanılabilir, çünkü kimyasal ve fizyolojik açıdan pratik olarak inerttir. Nişasta, yan zincirlerle bağlı PVP veya kazein gibi dağıtıcı maddeler, katı preparat şekillerinde üstün şişme özellikleri sonucu çabuk dağılmayı ve yüzey alan genişlemesini sağlamalıdır. Ancak kolay şişen maddelerin hepsi aynı zamanda iyi bir tablet dağıtıcısı olmayabilir, çünkü bu maddeler çözünmeme, yapışkan olmama özelliklerini de taşımaktadır.

Kapıama ve matriks materyeli olarak kullanılan polimerler çözünürlük, viskozite veya fizyolojik sıvılara dayanıklılıklarına bağlı olarak etken maddenin serbest hale geçişini çeşitli şekillerde kontrol etme imkânını verirler (Tablo-II). Bu arada ilacı hava ve neme karşı da korurlar.

Kaplama tekniklerinde ortaya çıkan problemler olağanüstü çok yönlüdür. Polimerlerin tip çeşitliliği de buna neden olur; özellikle farklı viskozite veya süstitüsyon derecesine sahip sayısız fraksiyon vardır. Nisbeten kısa zincirli ve çözeltilerinin viskozitesi düşük olan polimerler daha konsantre hazırlanabilirler ve uygulamaları daha ekonomiktir. Film oluşması da genel olarak daha kolaydır. Öte yandan bazı fonksiyonlar, örneğin mekanik dayanıklılık için ise uzun zincirli film kaplama maddeleri gereklidir. Ulaşma noktasını bulmak her zaman kolay olmayabilir. İyonize edilebilen gruplar taşıyan makromoleküller, bu grupların anyonik veya katyonik olmasına göre mide barsak kanalındaki doğal pH farkından yararlanarak ilacın serbest hale geçişini kontrol edebilirler. Çoğu film kaplama maddesi ne yazık ki sadece organik çözücülerde çözünebilmektedir, ancak emülsiyon veya mikrosuspansiyon gibi yeni formülasyon teknikleri çevreye zararı ve tehli-

Tablo — II : Yardımcı madde olarak kullanılan polimerlerin özellikleri. N = noniyonik, A = anyonik, K = kationik, Ka = Katerner amonyum grubu, org. = organik, hal. = halojenli, S = solvan, Alk. = kısa alifatik alkoller, Ket. = Ketonlar, HK = Hidrokarbon, Visk. = % 2 lik sulu çözeltinin 20°C'deki viskozitesi (başka not yoksa), DS = Sübstitysyon derecesi, Dehidratasyon = dehidratasyon ile flegülleşme, * = suda dağılır, dolayısıyla çözünürlüğü daha kesin olarak belirtilememektedir.

F. m yapıcı madde	Tip	Ort.		Çözünür	Çözünmez	Özellikleri
		M.T.				
<i>Süüoz türevleri :</i>						
Metilselüloz (MC)	N	20.000—	Su, metanol, aseton, su+etanol % 40 a kadar	Org. S		Suda çözünen film kaplama, değişik Visk.li sayısız tip (10-10.000 cP), Dehidratasyon > 50°C
Hidroksipropilmethylselüloz (HPMC)	N	10.000— 150.000	Su, sulu Alk., Alk., hal. HK ve Ket. dan oluşan ikili ve üçlü karışımlar	Etanol, kloroform, eter, HK		Su ve çözücülerde çözünen film kaplama, Visk. 3-30.000 cP, Dehidratasyon > 60°C, Metoksil-, Hidroksil grupları oranı farklı çeşitli tipler, yumuşatıcı gerekmez.
Hidroksipropilselüloz (HPC)	N	60.000— 1.2 Mil.	Su, Alk., propilenglikol	HK, gliserin, yağlar		Su ve çözücülerde çözünen film kaplama, Visk. 6-20.000 cP, Dehidratasyon > 40°C, imalatla kısmen yan zincirlerde polimerize olur, dolayısıyla DS kesin söylenemez, suda kolay çözünür, yumuşatıcı gerekmez.
Hidroksietilselüloz (HEC)	N		S	Org. S		Suda çözünen veya difüzyon filmi kaplama, çözünürlük DS'ye artar, DS 0.3-1 ; Suda çözünmez, % 5-10 luk NaOH'de çözünür, DS > 3 = suda çözünür.

Sodyum-karboksimetil- selüloz (Na-CMC, selüloz gökolat)	A	80.000	Su	Org. S	Suda çözünen kaplama, Visk. 30-20.000 cP, arkılı DS, ticari tipleri DS 1.5, DS < 0.3 = suda çözünmez, alkalide çözünür, DS 0.45- 1.5 = suda çözünür.
Etilselüloz (EC)	N		Ester, Ket., Alk., hal. HK, aromatik HK	Su	Difüzyon kaplaması, toluen-etanol (80:20) deki % 5 lik çöz. nin 25°C deki Visk. ; 4-5000 cP, ticari tipleri DS 2-3 (% 45-50 etoksi), çözünürlük DS ile artar.
Selüloasetat- fialat (CAP)	A	40.000	Ester, Ket., eteralk., siklik HK, Alk. + hal. HK karışımı. pH > 5-9 sulu çözelti	Su, Alk., HK, hal. HK	Mide vasatına dayanıklı film kaplama pH > 6 da barsakta çözünür, asetondaki < 15 lik çöz.nin 25°C deki Visk. ; 50-90 cP, alkali vasatta hidroliz tehlikesi
Hidropropilmetil- selüloz (HPMCP)	A	20.000	Aseton + etanol, metanol + meti- lenklorür	Su	Mide vasatına dayanıklı film kaplama, in- ce barsakta çözünür, HP-50 pH > 5.0, HP- 55 pH > 5.5, metilenklorür-metanol (1:1) deki %15 lik çöz.nin 20°C deki Visk. : 192-280 cP (HP-50), 152-228 cP (HP-55).

*Poliekrilatlar,
polimetakrilatlar :*

Eudragit E	K	150.000	Polar org. S, (Alk., Ket., hal. HK), etanol-su 6:4, sulu çöz. pH 2-5	Su pH>5 benzin	Su ve tükürkte çözünmeyen film kaplama, ince barsakta çözünür, midede çözülür.
Eudragit E 30 D*	N	800.000		Su	Suda çözünmeyen ve difüzyon filmi kaplama
Eudragit L	A	135.000	Alk., eteralkolleri, Ket., etanol-su 6:4 sulu çöz. pH>6	Ester, hal. HK, benzin, toluen, sulu çöz. pH<6	Mide vasatına dayanıklı film kaplama, barsakta çözünür.
Eudragit L 30 D*	A	250.000	Sulu çöz. pH>5.5	Sulu çöz. pH<5.5	Mide vasatına dayanıklı film kaplama, barsakta çözünür.
Eudragit S	A	135.000	Eudr. L gibi, sulu çöz. pH> 7	Eudr. L gibi, Sulu çöz. pH < 7	Mide vasatına dayanıklı film kaplama, barsakta çözünür.
Eudragit RL ve RS	Ka	150.000	Hal. HK, Alk. + aseton veya Alk + hal. HK karışımı	Benzin, Tetra	Difüzyon kaplaması, Tip RS, RL den daha zor çözünür.

Vinilpolimerleri :

Polivinipirolidon (PVP)	N	10.000— 350.000	Su, Alk., gliserin, metilenklorür	Eter, HK	Su ve etil. S. Ca. çözünen kaplama
Polivinilasetatfatlat (PVAP)	A	25.000— 40.000	Alk., sulu Alk. çöz.	Su	Mide vasatına dayanıklı film kaplama, barsakta çözünür.

kesi daha az olan sulu karışımların uygulanmasına imkân sağlamaktadır. Fakat sorun her zaman sadece bir formülasyon sorunu olmayabilir. Çoğu kez belli etkileri, örneğin makromolekül ile yumuşatıcı arasındaki film oluşumunu kolaylaştıran etkileşmeyi, sağlamak için (bkz. Eudragit'ler, Tablo-II) polimerlerin yan gruplarını, ana zincir veya makromoleküldeki kopolimerlerin oranını değiştirmek gerekebilir. Bu arada «Termo-jelleşme»den de bahsetmek gerekir. Bu kaplama tekniğinde bir film kaplama maddesi mikronize toz halinde suda dağıtılır. Bu mikrosuspansiyon dönmekte olan katı preparatın üstüne püskürtüldükten ve su buharlaştıktan sonra film oluşması için hem film kaplama maddesine, hem de suya karşı özel ilgisi olan bir yumuşatıcı gereklidir. Bu yumuşatıcı önce tamamen su fazında bulunmalı, film kaplama maddesinin mikronize partiküllerini yüzeysel olarak dahi yumuşatmamalıdır, aksi halde topaklanmalara ve püskürtücünün tıkanmasına neden olur. Ancak kurutma sırasında, suyun büyük kısmı uçtukten sonra yumuşatıcı kaplama maddesi partiküllerine etki edebilir. Neticede su iyice uçup ilaç yüzeyinde sıcaklık artışı başlayınca minik partiküller yumuşar ve birleşerek film oluştururlar.

Matriks tipi preparatların örneğin beraber çöktürme, katı çözeltiler oluşturma veya matriks tablet basma yoluyla hazırlanmasında kural olarak kaplamada kullanılan polimerlerden veya benzerlerinden faydalanılır. Matriks tipi preparatlar sadece ilacın serbestleşmesini geciktirmek için değil, biyoyararlanımı artırmak için de seçilebilir. Bu preparatların etkisi matriks için kullanılan materyele göre değişir.

Etken maddeler preparat şekillerinden genellikle konsantrasyona bağlı olarak difüzyon kanunlarına göre salverilirler. İlaçların belli süre aynı hızla sıfıncı derece reaksiyona benzer şekilde açığa çıkması için en kolay yöntem, küçük partikül veya pelletlerin kademeli olarak kaplanması veya matrikslerin ilaveten difüzyon kaplamaları ile kombine edilmesidir.

İnce bağırsaktan absorpsiyon geçiş zamanıyla sınırlı olduğundan, bu geliştirilmiş tekniklerle bile etki 6-10 saatten fazla uzatılamamaktadır. Buna rağmen ilaç salverilmesinin aylarca sürdürülebileceği implantasyon depoları bugüne kadar pek yaygınlaşmamıştır.

Matriks materyellerinden biyolojik yıkıma uğrayanlar, örneğin poliaktitler, poliglikolikasitler veya polibutirikasitler, ilacı salver-

me kinetiği açısından normal difüzyon materyelinden farklıdır. Bunlarda saliverilme yalnızca basit difüzyon kanunlarına göre yürümez, dolayısıyla gelecek için daha fazla ümit vaadedebilirler.

Yarı Katı Preparatlar

Yarı katı preparatlarda, tablet veya granüle dağıtıcılarının aksine şişen maddelerin kolay çözünür olmalarına dikkat edilir, bunlar hidrasyon veya solvatasyon ile kıvam verici, suspansiyonları stabilize edici veya topaklanmayı önleyici yapılar oluştururlar. Birçok selüloz eteri yanısıra poliakrilik asitler de bu iş için uygundur. Molekül ağırlığı 800.000-1.000.000 olan poliakrilik asit türevleri % 0.5-1'lik konsantrasyonlarda suyla karıştırılabilir; bir bazla tuz oluşmasından sonra şeffaf veya hemen hemen şeffaf, merhemi hidrojel ortaya çıkar. Ancak poliakrilik asidin iyonize karakteri karşıt yüklü etken maddelerle geçimsizliğe yol açtığından kullanılışı sınırlıdır. Ayrıca sıvı parafinler polietilenler ile (ortalama M.T. = 21.000) ısıtılınca katılaşıp sürülebilir kıvamda hidrokarbonlar oluşturur, bunların kıvamı vazelin veya yağların aksine oldukça geniş bir sıcaklık alanında değişmez. Bu tip merhem sıvağaları ile hazırlanan preparatların tüpten sıkılabilirliği yaz kış aynıdır. Ancak deriye ilgili trigliseritlerde de şişmeye devam edebilen maddeler de ilâveten istenir, böylece termostabil, deriye yabancı olmayan merhem sıvağaları hazırlanabilir.

Yapısında değişik düzen veya sırada hidrofilyk ve lipofilyk kısımlar bulunan kopolimerler veya hidrofilyk ve lipofilyk monomerlerden oluşan kopolimerler, örneğin poli (etilenoksit)—poli (propilenoksit) polimerleri, kendine has özellikleri olan emülgatörler olarak kullanılırlar.

Sıvı Preparat Şekilleri

Sıvı preparatlarda kullanılan yardımcı maddeler genelde yarı katılar için kullanılanların aynıdır. Benzer problemler söz konusu olduğundan bu pek şaşırtıcı değildir. Sistemler arasında akıcı geçişler vardır ve emülsiyonlar, suspansiyonlar hem yarı katı, hem de sıvı şekilde bulunabilir.

Polimerlerin plazma hacmini çoğaltıcı olarak kullanılışları kayda değer ölçüde başarılıdır. Bundan başka koruyucu kolloidyk ya da stabilizatör olarak kullanılarak istenmeyen kristal veya partikül büyümesi ve dolayısıyla biyoyararlanımın veya tatbik ko-

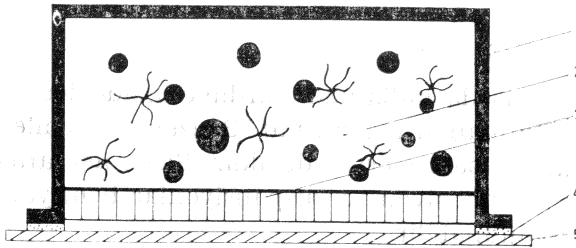
laylığının olumsuz etkilenmesi önlenir. Bazı polimerler (PVP, PEG gibi) belli ilaçlar ile kolayca kompleks oluştururlar. Çözünürlüğe ve stabiliteye bağlı olarak kompleks oluşmasının biyoyararlanıma etkisi çok fazla olabilir. İyon değiştiriciler de kendi asit veya baz özelliklerine göre ilaçları az veya çok bağlarlar, bu şekilde iyon değiştirici-adsorbatları hazırlanır, örneğin uzun etkili öksürük şuruplarında kullanılan kodein-poli (stiril-divinilbenzol)-sülfonat gibi.

Saflik ve fizyolojik geçimlilik limitleri polimerlerin topik, peroral veya parenteral tatbik edilmesine göre ayarlanmalıdır.

Yeni Terapötik Sistemler

Yeni terapötik sistemlerin geliştirilmesiyle polimerler için hemen her gün yeni kullanım alanları açılmaktadır. Bu sistemlerin amacı, ilacı mümkün olduğunca etki yerine yakın tatbik etmek ve ilacın homojen salıverilmesini kontrol etmek, böylelikle organizmada gereksiz ilaç fazlalığının önüne geçmektir.

Katı preparat şekillerinde anlatılan uzun etkili preparatlar gibi yeni terapötik sistemler de ilaç salıverme mekanizmalarının kombinasyonu prensibine dayanır. Bu sistemler esas olarak bir ilaç deposu ve bir hız kontrol elemanı içerir. İlaç, hızlandırıcı veya geciktirici bir madde ile beraber bulunabilir, hız kontrolü ise genellikle polimer membrandan oluşur (Şekil-2). Intrauterin kullanılan terapötik sistemler polimer yapıdadır, T-şeklindeki, etilen-vinilasetat kopolimerinden oluşmuş gövde depo vazifesini gö-



Şekil — 2 : Transdermal Terapötik Sistem (TTS). 1 — Örtücü tabaka, 2 — İlaç deposu, 3 — Mikropor membran (çok katlı olabilir), 4 — Yapışkan tabaka, 5 — Koruyucu tabaka, ● İlaç molekülleri, * Hız kontrol edici polimer, * Adsorbe olmuş ilaç molekülleri.

rür. Sistemin polimer duvarı aynı zamanda hız kontrol zarını oluşturur, kontraseptif madde ise gövdenin içinde silikon yağında dağılmış halde bulunur.

Geciktirme için kullanılan silikon yağı ilacın polimer membrana gidiş hızını kontrol eder, zar ise homojen salıvermeyi 1 yıldan fazla süreyle sürdürür.

TTS'ler ise çok katlı, plastere benzeyen sistemlerdir, cildin belli yerlerine, etki alanının mümkün olduğunca yakınına yapıştırılır. Koroner terapötik Nitrogliserin TTS göğsün sol tarafına yapıştırılır. Bu sistemlerde de ilaç bir çözücü içinde çözünmüş veya dağılmış halde bulunur, ilacın membrana ulaşma hızını etkilemek için viskozite artırıcı bir polimer ilâve edilebilir. İlaç geçirgen olmayan bir membrandan yapılmış depoda bulunur, deponun cilde bakan tarafı ilacın cilde geçişini kontrol eden bir mikropor membran ile örtülüdür. Bu membranın kenarlarına cilde tutunmayı sağlayan, aynı zamanda membranın sınırlarını belirleyen bir yapışkan sürülmüştür. Bu arada cildin kendisinin de hız kontrol edici rol oynayabileceği düşünülmelidir (Şekil-2).

Tedavi yönünden önemli bir gelişme de göze yerleştirilmek üzere tasarlanmış çok tabakalı terapötik sistemlerdir, glokom tedavisinde depodan önce sadece aljinik asit ve sonra membranla hızı kontrol edilerek bir hafta süreyle saatte 20 μg pilokarpin salıverilir. Bu şekilde günde birkaç kez ilaç damlatmaktan kurtulunur.

Bu avantajlar nedeniyle terapötik sistemler şu anda ilgi odağında bulunmaktadır ve sürekli olarak yeni sistemler geliştirilmektedir, bunların prensibi sadece difüzyona değil, osmoz, minipompa birimleri veya benzeri sistemlere dayanmaktadır.

Difüzyon her zaman konsantrasyona bağlı olarak yürüdüğünden, birden fazla salınım mekanizmasının kombinasyonu ile sıfıncı dereceden salıverilme hızına ancak yaklaşılabilir. Grafiğin başı ve sonu her zaman istenen doğrudan biraz sapma gösterecektir.

Uzun yıllardır yara ve bandaj plasterlerinde yapışkan olarak kullanılan çinko-kauçuk yerine bugün çoğunlukla daha az allerjik olan poliakrilat kullanılmaktadır. Bunun soğukta yapışma özelliği de daha iyidir, ayrıca çıkartılırken daha az acı verir.

Sonuç

Günümüzde ilaç yardımcı maddelerinde aranan kalite ve fizyolojik geçimlilik garantisi konusundaki olağanüstü sıkı şartlara rağmen, makromoleküller üstün özellikleri nedeniyle farmasötik teknolojide gelecekte de çok fazla yayılacak ve yeni kullanma alanları için gerekli değişiklikler yapılacaktır. Tecrübelerle gören uygun ve başarılı araştırma şekli ise çeşitli bilim dallarının ortak çalışmalarıdır, böylece hemen hemen bütün şartlar ve kullanımı sınırlayan tüm faktörler başlangıçtan itibaren göz önüne alınmış ve zaman kaybından kurtulmuş olur.