

Osmotik Pompa ve Rektal Yolla Uygulanması

M. H. ALKAN(*)

Özet : Modern terapötik sistemler farmasötik teknoloji dalındaki en yeni buluşlardandır. Klasik dozaj şekillerine kıyasla ilacın kontrollü bir şekilde salınmasını, yan etkilerin azalmasını veya kalkmasını, ve sürekli etkinin elde edilmesini sağlarlar. Terapötik sistemlerden biri olan osmotik pompalar ilk uygulamalarında deri altına ve periton içine yerleştirilerek veya oral yolla uygulanmışlardır. Çok yakın bir geçmişte ise rektal yolla kullanımları araştırılmaya başlanmıştır. Bu derlemede osmotik pompolar hakkında genel bir bilgi verildikten sonra rektal yolla kullanımları ile ilgili yapılan çalışmalardan bahsedilmiştir. Sonuçta osmotik pompaların rektal yolla kullanımları ile sıfır derece salınımın ve sürekli etkinin elde edilebileceği, aynı zamanda karaciğerin ilk geçiş etkisinin önemli bir derecede azaltılabileceği kanısına varılmıştır.

OSMOTIC PUMPS AND THEIR RECTAL APPLICATION

Summary : Modern Therapeutic Systems are one of the recent developments of pharmaceutical technology. They are superior to the conventional dosage forms because they can provide controlled zero order drug release and sustained action with less if any, side effects. Osmotic pumps which are considered as one of the Modern Therapeutic Systems when first developed, were used as subcutaneous or intraperitoneal implantations and by oral route. In this article after a brief description of Osmotic Pumps, their usage by rectal route is reviewed. It is concluded that the use of Osmotic Pumps by rec-

(*) A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı, Tandoğan, Ankara.

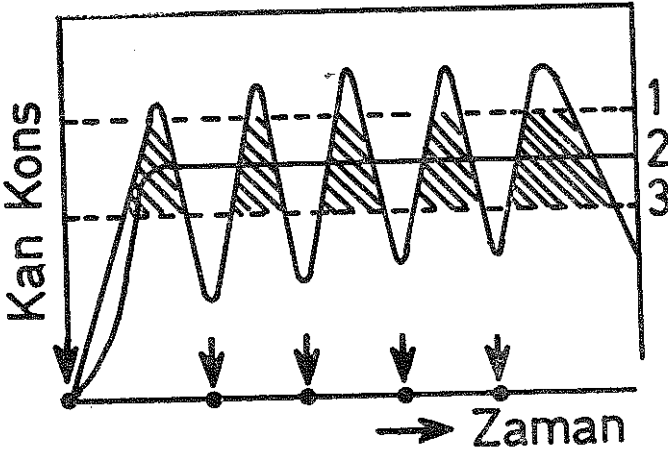
tal route can provide a zero order infusion plasma level profile and partial elimination of the hepatic first pass effect.

Key Words : Osmotic Pumps, Rectol Drug delivery, Controlled Release, Antipyrine, Theophylline, Lidocaine, Modern Therapeutic Systems, Diffusion Controlled, Osmotic Controlled.

GİRİŞ

İlaçla herhangi bir hastalığın tedavisinde terapötik etkinin belli bir süre boyunca, yan etkiler göstermeden oluşması istenir. Farmakolojik etkinin şiddeti ilacın etki istenen bölgedeki konsantrasyonu ile çoğunlukla doğrudan ilişkilidir. İdeal durum, ilacın vücuttaki en düşük etkili konsantrasyonunun üzerinde, toksik konsantrasyonunun altında olduğu durumdur. Bu değerlerin birbirine oranı (terapötik

indeks) büyükse ve ilacın uzun bir atılma yarı ömrü varsa tedavi alışılmış klasik ilaç şekilleri (tablet, kapsül vb.) ile yapılabilir. Ancak ilaçla tedavide her zaman böyle ideal durumlarla karşılaşamaz. Şayet terapötik indeks dar veya ilacın yarı ömrü kısa ise etkili konsantrasyonu istenen süre boyunca sağlamak sık sık ilaç kullanımı ile mümkün olabilir (Şekil 1). Tabii bu durum hem pratik değildir hem de hastanın dikkatli ilaç kullanmasını gerektirir.



Şekil 1. Klasik bir dozaj şeklinin arka arkaya kullanımı ve sıfır derece salınım veren bir dozaj şekli ile elde edilen kan profilleri.
1 - En yüksek güvenilir konsantrasyon, 2 - Sıfır derece salınım, 3 - En düşük etkili konsantrasyon.

Son yıllarda eczacılıktaki gelişmeler arzu edilen özelliklere sahip yeni aktif maddeler keşfetmek yerine mevcut maddelerin daha verimli kullanılması yönündedir. Buna neden bilinen bir madde üzerinde çalışmanın genelde daha güvenilir ve ekonomik olmasıdır. Farmasötik Teknolojide son yıllarda bu amaçla büyük atılımlar olmuştur. 1960'lı yıllarda klasik ilaç şekillerinin kontrollü salınım ör. uzatılmış etki verebilecek şekilde geliştirilmeleri gerçekleştirilmiş, daha sonraları sürekli etkili şekilleri elde edilmiştir (1,2). Bu amaçla kaplanmış veya matris tipi tablet ve granüller hazırlanmıştır. 1970 li yıllarda etken maddenin etkisini göstereceği bölgeye taşındıktan sonra salınmasını sağlayan ilaç taşıyıcı sistemler üzerinde çalışmalar başlanarak, terapötik indeksi dar olan maddelerin daha güvenli ve verimli kullanılması araştırılmalarına başlanmıştır (3-5). Yine aynı yıllarda kontrollü ilaç salınımını sağlayan Modern Terapötik Sistemler geliştirilmiştir (2, 6,7). Bu derlemede bu sistemlerden biri olan Osmotik Pompolardan bahsedilip çok yakın bir geçmişte başlayan rektal yolla uygulamalarına ait yapılmış çalışmalar anlatılacaktır.

Modern Terapötik Sistemler :

Etken maddeyi bir depodan kontrollü bir hızda (genellikle sıfır derece) salan ilaç verilmiş sistemlerdir. Klasik ilaç şekillerine kıyasla bir çok üstünlükleri vardır. Bunları şöyle sıralayabiliriz:

— Terapötik sistemden etken maddenin salınım hızı ortamın pH sı ve hareketi gibi fizyolojik koşullardan fazla etkilenmediği için in vivo salınım hızı in vitro deneylerden saptanabilir.

— Etken madde sıfır derece bir hızda salındığından, etki istenen bölgede oldukça sabit ve istenen terapötik aralığa ayarlanmış ilaç konsantrasyonu elde edilebilir. Matris tipi preparatlarda ve birinci derece hızda etken maddeyi salan klasik ilaç şekillerinde salınım hızı sabit değildir. (Şekil 2).

— Yan etkiler daha az görülür, çünkü arka arkaya alınan dozlarda tepe noktasındaki ilaç konsantrasyonu gittikçe artabilir (Şekil 1).

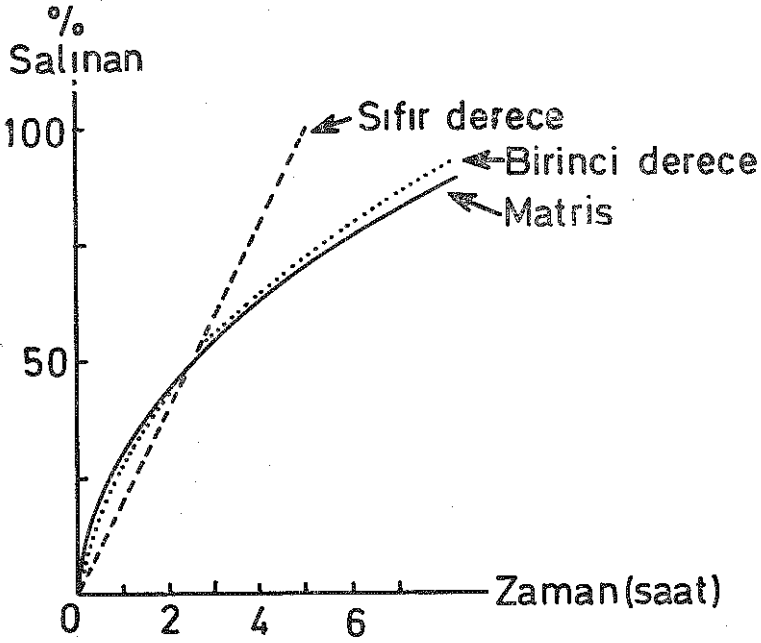
— Kontrollü ve saptanabilen bir sürekli etki elde edilir.

— Hastanın ilaç kullanmasından ileri gelebilecek aksaklıklar bazen % 50 ye varacak bir oranda azalabilir, çünkü dozaj aralığı klasik ilaçlara kıyasla çok geniştir.

— Tek bir dozaj şeklinde iki farklı maddenin değişik hızlarda sürekli salınan preparatı hazırlanabilir.

— Bu sistemler yeni maddelerin toksisite, doz yanıt ilişkileri, bazı farmakokinetik parametrelerin saptanmasında güvenlikle kullanılabilir.

Modern Terapötik Sistemlerden kontrollü bir şekilde ilacın salınabilmesi için çeşitli fizikokimyasal



Şekil 2. Matris tipi, Sıfır Derece ve Birinci Derece Yağlı Teorik Salım Profilleri.

olaylardan yararlanır. Bunların başında difüzyon ve osmos gelir.

Difüzyon ile Etken Maddeyi Salan Terapötik Sistemler :

İlaç salınımı için difüzyondan yararlanıldığı zaman iki durum oluşur; a) Sık dokulu bir zardan ilaç, zarda eriyerek geçer, b) Delikli bir membrandan ilaç deliklerden geçer. Her iki durumda da ilaç, konsantrasyon gradyanı yönünde, hız sınırlayıcı membranın içinden dışarı doğru geçer. Bu prensiple çalışan terapötik sistemler ilk keşfedilenlerdir ve göze (pilocarpin içeren Ocusert), uterusu (progesteron içeren Progestasert), ve deriye (Skopolamin veya nitrogliserin içe-

ren Transdermal sistemler) uygulanan şekilleri geliştirilmiştir (2,8-11).

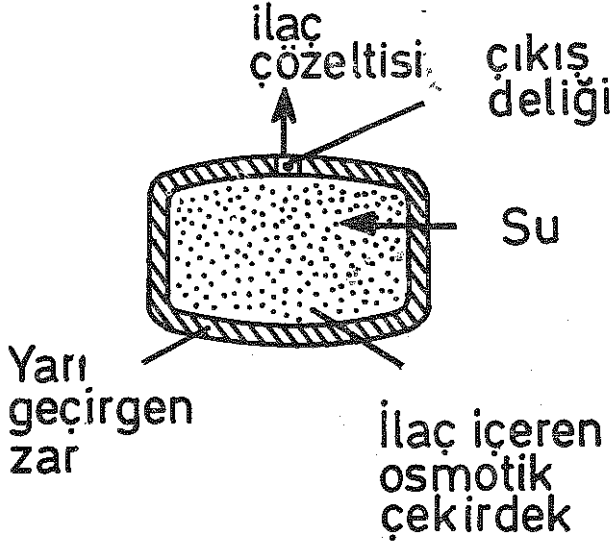
Osmotik Basınç Etkisi ile Çalışan Terapötik Sistemler (Osmotik Pompalar) :

Bu tip sistemlerde, sistem içindeki osmotik basınç ile sistemin içinde bulunduğu ortamın osmotik basıncı arasındaki fark ilacın salınmasını sağlayan enerjiyi oluşturur. Çalışma prensiplerine göre osmotik pompalar da iki gruba ayrılır.

a) Basit Osmotik Pompalar : (Elementary Osmotic Pumps) Bu tip pompalarda ilacın kendisi osmotik basıncı oluşturur. Yarı geçirgen bir zarın içine yerleştirilmiş

ilacın oluşturduğu osmotik basınç sonucu dış ortamdan sisteme su girer ve ilacı çözer. Bu şekilde iç basınç artar ve zarda önceden açılmış bir ufak delikten ilaç çözeltisinin kontrollü çıkışı sağlanır. Hemen hemen tüm ilaç çözününceye kadar ilacın akış hızı sabit kalır. Oral

yolla kullanılmak üzere geliştirilmiş olan Oros bu prensiple çalışan bir sistemdir (Şekil 3). Metoprolol, asetazolamit, hidrolazin ve indometasin gibi maddeler için denenmiş, ve in vitro ve in vivo ilaç salınım hızının hemen hemen ayar olduğu gösterilmiştir(12).

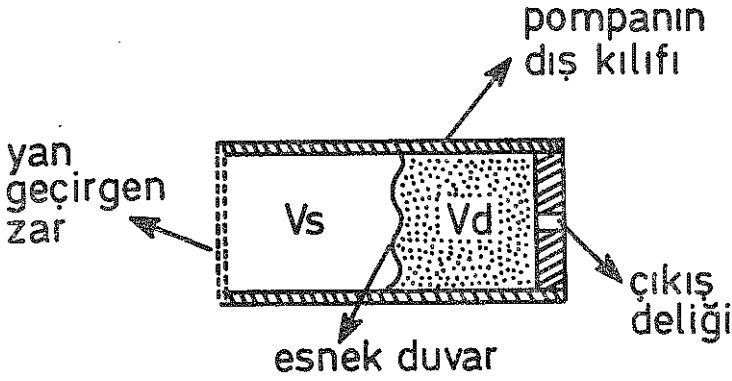


Şekil 3. Elementary Osmotik Pompanın Yan Kesitimin Şematik Görünüşü.

b) Jenerik Osmotik Pompalar:

Bu sistemler diğerlerine kıyasla daha karmaşık ve çok amaçlıdır. İlk defa tasarımları, yapıları ve çalışma prensipleri Teeuwes ve Yum tarafından ayrıntılı olarak açıklanmıştır(13). Böyle bir sistem şematik olarak Şekil 4 de gösterilmektedir. İlaç esnek duvarlı bir depo içindedir ve deponun dışında osmotik basıncı sağlayan ajanı içeren bir bölme vardır. Bu bölme dış

ortamdan yarı geçirgen bir zarla ayrılmıştır. Osmotik ajan sayesinde su yarı geçirgen zardan geçerek iç bölgeye hidrostatik basınç yapar. İlaç çözeltisini içeren depo duvarı esnek yapılı olduğu için deforme olur ve içerik önceden açılmış olan delikten dışarı sabit hızda salınır. Bu prensiple çalışan osmotik pompalar kapasite ve salım hızlarına göre iki tipe ayrılmışlardır. Birinci tipi daha çok hayvanlar üzerindeki



Vs Osmotik madde kompartmanı Vd ilaç kompartmanı

Şekil 4. Jenerik Osmotik Pompanın Şematik Gösterilişi.

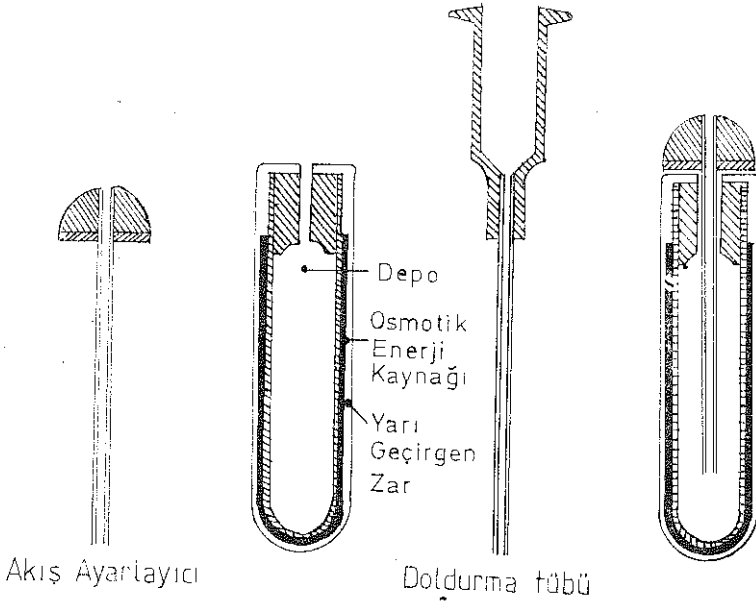
denemeler için geliştirilmiş olup minyatür osmotik pompa adı ile de tanınır. Bu pompalar bir veya iki hafta boyunca saatte 1.0 veya 0.5 μl hızda sıvı salabilecek şekilde geliştirilmişlerdir. İçerdiği toplam sıvı hacmi 200 μl dir. 2.5 cm boyunda ve 0.6 cm çapında ve kapsül şeklindedir (Şekil 5). Alzet* ticari adı ile tanınan minyatür osmotik pompalar deri altına veya periton içine yerleştirilerek kullanılırlar. Bleomisin insülin ve valproik asit gibi maddelerin fareler üzerindeki denemeler başarılı sonuçlar vermiştir (14-16).

Genel amaçlı kullanılan osmotik pompaların ikinci tipi ise klinik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. İlaç verilmiş modülleri

adı ile de tanınan bu sistemler piyasada Osmet* ticari adı ile bilinir. Bu sistemler oral yolla kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Depo kapasiteleri 2 ml dir. 12 veya 36 saat boyunca sabit hızda (Ör. 50 μl /saat) çözeltiyi salabilen şekilleri geliştirilmiştir. Minyatür osmotik pompalardan daha büyüktürler. 43 mm uzunluğunda ve 13 mm çapındadırlar. Bu modüllerle klinikte antiinflamatuar, antihipertansiv madde ve vitaminlerin hastalara verilmişleri denenmiştir(17).

Jenerik osmotik pompanın (Şekil 5) ilaç duvarı stiren butadien kopolimerinden oluşur. Osmotik basıncı sağlayıcı madde olarak sodyum klorür, polietilen glikol gibi maddeler kullanılır. Yarı geçirgen

(*) Alza Corp., Polo Alto, California, A.B.D.



Şekil 5. Akış Ayarlayıcısı ile Birlikte Jenerik Osmotik Pompa.

zar ise selüloz asetağ polimerinden yapılmıştır. Akışı ayarlayıcı kısım polietilen bir tüpten oluşur. Bunun görevi difüzyon ile ilacın çıkışını önlemek ve düzgün bir akış sağlamaktır.

Son yıllarda jenerik osmotik pompaların rektal yolla kullanımı araştırılmaktadır. Rektal yolla ilaç kullanımının diğer verilmiş yollarına özellikle oral yolla bazı üstünlükleri vardır(18,19).

— Oral yolla ilaç kullanılamadığı durumlarda (mide barsak bozuklukları, kusma, ilacın tadı kötü ise, veya ilaç mide barsak ortamında bozuluyorsa) rektal yol tercih edilir.

— Rektal yolla kullanımda ilacın emilimi midenin boşalma sü-

resi ile etkilenmez.

— Rektal yolla verilen bir ilaç karaciğerdeki ilk geçiş etkisinden korunabilir.

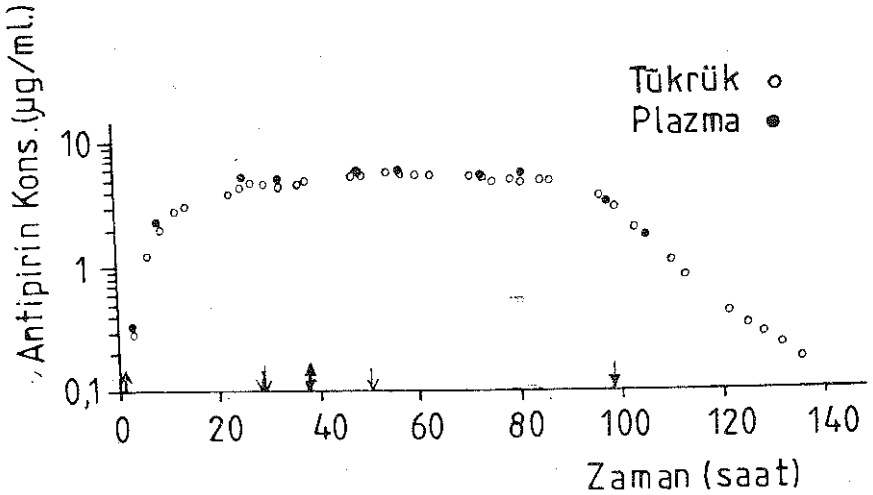
Ancak rektum sıvısının azlığı ve yüzey alanının küçük olması, feçes varlığı ve defekasyon rektal absorpsiyona olumsuz etkileyen faktörlerdir. Osmotik pompanın rektal uygulanması hem yukarıda sayılan avantajları sağlayıp hem de diğer rektal uygulanan ilaç şekillerinde rastlanan istenmeyen faktörlerin giderilmesini mümkün kılabilir. İşte bu fikirden hareket eden Hollandalı bir grup araştırmacı son zamanlarda ilginç çalışmalar yapmaktadırlar.

Hem fareler hem de insanlar üzerinde çalışmalarını sürdüren

araştırmacılar farelere minyatür osmotik pompaları insanlara ise modülleri rektal yolla uygulamışlardır (20). İlk araştırmalarında osmotik pompadan ilacın salım hızına etkiyen faktörleri in vitro koşullarda incelemişler ve salım hızının in vivo koşullarda da aynı olup olmadığını araştırmışlardır. Bu amaçla deney hayvanı olarak fareleri ve model madde olarak da lidokain HCl kullanmışlardır. Çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; in vitro salım hızı ortamın karıştırılmasına, ortamın bileşimine, pompanın hareketine bağlı kalmaksızın sabit kalmaktadır, ve in vivo elde edilen hız ile hemen hemen aynıdır (21). Aynı çalışmada in vitro deneyler.

den, salınma başlayıncaya kadar belli bir gecikme süresinin gerektiğini de saptıyan araştırmacılar, in vivo deneylere osmotik pompaları bu süre boyunca % 0.9 NaCl çözeltisi içinde tuttuktan sonra başlamışlardır (21).

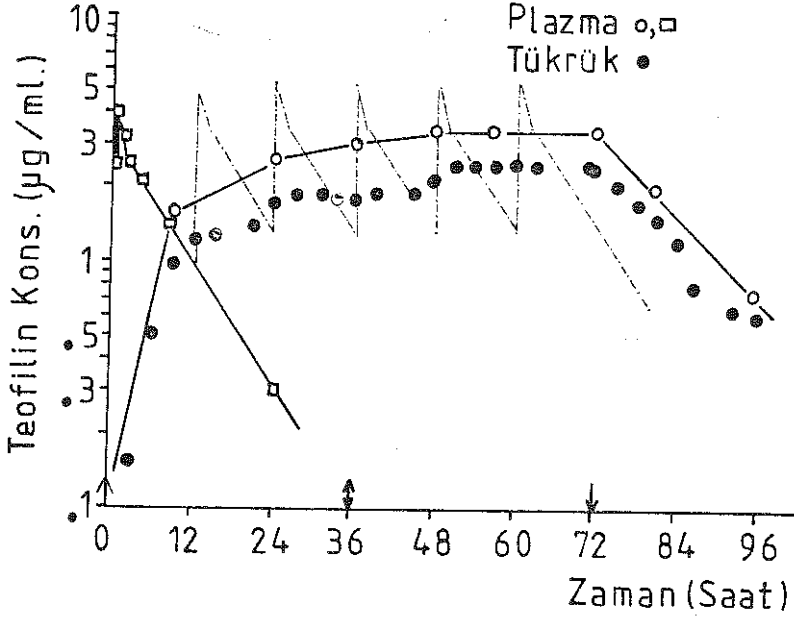
Antipirin ile insanlar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada osmotik pompanın rektal uygulanması sonucu sürekli etki elde edilebileceği gösterildi ve hem tükürük hem kan konsantrasyonlarının, i.v. enfüzyon eğrilerine benzer bir şekilde değiştiği kanıtlandı (22). Aynı çalışmada osmotik pompanın yenilenmesinin veya defekasyonun kan ve tükürük profilini bozmadığı da gösterilmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. Antipirinin Osmotik Pompa ile Rektal Verilişinden sonra Elde Edilen Plazma ve Tükürük Konsantrasyonları. ↗ Sistemin Uyulduğu Zaman, ↘ Sistemin Çıkarıldığı Zaman, ↙ Defekasyon. (Kaynak 22 den).

Teofilinin yine insanlar üzerinde denenmesi sonucu bir önceki çalışma bulguları tekrar kanıtlanmış ve günde iki defa ağızdan al-

nan çözeltiliye kıyasla rektal yolla sürekli etkinin üstünlüğü bariz bir şekilde gösterilmiştir (Şekil 7) (23).



Şekil 7. Teofilin'in Osmotik Pompa ile Rektal Verilişinden sonra Elde Edilen Plazma (○) ve Tükrük (●) Konsantrasyonlarının Ağızdan Verilen Çözelti (□) Konsantrasyonları İle Kıyaslanması. Kesik Çizgiler Ağızdan Alınan Çözeltinin Günde İki Defa Uygulanması Sonucu Elde Edilecek Hayali Kan Konsantrasyonunu Gösteriyor. (Kaynak 23 den).

Osmotik pompanın rektumdaki uygulama yerinin karaciğerin ilk geçiş etkisine etkiyip etkimiyeceğini araştıran bir diğer çalışmada lidokain içeren ve in vitro salım hızı 65 µg/saat olan osmotik sistemler insanlar üzerinde denenmiş ve anusa çok yakın, anustan 7.5 cm içeriye veya anustan 15 cm içeriye yerleştirilen sistemlerden kana ge-

çen lidokain ve metabolitinin miktarının farklı olduğu gösterilmiştir(24). Anusa yakın uygulamalarda lidokain konsantrasyonu, iç bölgeye yapılan uygulamalarda ise metabolitinin kan konsantrasyonu fazla bulunmuş ve karaciğerin ilk geçiş etkisinin anusa yakın uygulama ile engellenebileceği fikri öne sürülmüştür. Aynı görüşü destekleme

amacıyla yapılan bir diğer çalışmada propranololun osmotik sistemle rektal enfüzyonu ile i.v. enfüzyonu karşılaştırılmıştır(25). Çalışmanın sonucu rektal uygulama ile sistemik yararlanımın % 33 ünün elde edilebileceğini göstermiştir. Her iki verilmiş yolu içinde atılma yarı ömrü farklı çıkmamıştır. Rektal verilmiş ile ilk geçiş etkisinin kısmen önlenebileceği ve i.v. enfüzyona bir altarnatif olabileceği öne sürülmüştür.

SONUÇ :

Modern Terapötik Sistemler içinde yer alan Osmotik Pompaların deri altına, periton içine yerleştirilerek veya oral kullanımlarının yanında rektal yolla da uygulanabileceği gösterilmiş ve bu kullanımları sonucu hem çeşitli nedenlerden dolayı oral yolla alınamayan bazı maddelerin sistemik ve kontrollü bir şekilde kana geçişlerinin, hem de karaciğerin ilk geçiş etkisinin kısmen de olsa engellenmesinin sağlanabileceği kanıtlanmıştır.

KAYNAKLAR :

- 1 — Robinson J.R. (ed), **Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems.** Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 6, Marcel Dekker Inc. New York, 1978.
- 2 — Johnson J.C. (ed) **Sustained Release Medications.**, Noyes Data Corp., New Jersey, A.B. D., 1980.

- 3 — Speiser P., «Solid Drug Carriers in the Colloidal Size Range and their Bioavailability.» Breimer D.D., Speiser P. (eds), **Topics in Pharmaceutical Sciences.** Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1981.
- 4 — Alkan M.H. «Lipozomlar I : Özellikleri ve Hazırlama Yöntemleri.» **FABAD Farm. Bil. Der. 8**, 181-196, 1983.
- 5 — Alkan M.H. «Lipozomlar II İlaç Taşıyıcısı Olarak Kullanımları.» **FABAD Farm. Bil. Der. 8**, 197-212, 1983.
- 6 — Heilmann K. **Thearapeutic Systems: Pattern-Specific Drug Delivery; Concept and Development.** George Thieme Pub., Stuttgart, 1978.
- 7 — Kaynar N., Ağabeyoğlu t., «Modern Terapötik Sistemler: İlaç Formülasyonunda Yeni Atılımlar», **FABAD Farm. Bil. Der.**, 6, 107-113, 1981.
- 8 — Hersey J.A. «Depot Medication», Banker G.S., Rhodes C.T. (eds), **Modern Pharmaceutics**, New York, Marcel Dekker Inc. s. 565, 1979.
- 9 — Damani N., Theeuwes F., «Therapeutic Systems: A Novel Approach to Controlled Delivery of Pharmaceutical Products.» **Ind. J. Pharm.** 39, 1-9, 1977.
- 10 — Theeuwes F. «Drug Delivery Systems», **Pharmac. Ther.** 13, 149-151, 1981.

- 11 — Karim A., «Transdermal Delivery Systems», **Proc. Int. Conf. on Drug Delivery Systems.**, 28-33, Paris, 1983.
- 12 — Breimer D.D., «Gastrointestinal Drug Delivery Systems» **Pro. nt. Conf. on Drug Delivery Systems**, 18-23, Paris, 1983.
- 13 — Theeuwes F., Yum S.L., «Principles of the Design and Operation of Generic Osmotic Pumps for the Delivery of Semisolid or Liquid Drug Formulations.» **Ann. Biomed. Eng.** 4, 343-353, 1976.
- 14 — Lopaschuk G.D., Tahiliani A.G., Mc Neill J.H., «Continuous Long Term Insulin Delivery in Diabetic Rats Utilizing implanted Osmotic Minipumps», **J. Pharmacol. Methods**, 9, 71-75, 1983.
- 15 — Peng Y.M., Alberts D.S., Chen H.S., Mason N., Moon T.E., «Antitumour Activity and Plasma Kinetics of Bleomycin by Continuous and Intermittent Administration.», **Br. J. Canc.**, 41, 644-647, 1980.
- 16 — Nau H., Zierer R., «Pharmacokinetics of Valproic Acid and Metabolites in Mouse Plasma and Brain Following Constant Rate Application of the Drug and its Unsaturated Metabolite with an Osmotic Delivery System.», **Biopharm. Drug Disp.**, 3, 317-328, 1982.
- 17 — Eckenhoff B., Theeuwes F., Urquhart J., «Osmotically Activated Dosage Forms for Rate-Controlled Drug Delivery.», **Pharm. Tech.** 5, (5), 35-44, 1981.
- 18 — de Boer A.G., Moolenaar F., de Leede L.G.L., Breimer D.D., «Rectal Drug Administration: Clinical Pharmacokinetic Considerations.», **Clinical Pharmacokinetics**, 7, 285-311, 1982.
- 19 — de Boer A.G., de Leede L.G.J., Breimer D.D., «Rectal Drug Administration; Partial Avoidance of Hepatic First Pass Elimination.», **Pharm. Int.** 267-269, 1982.
- 20 — de Leede L.G.J., «Rate Controlled and Site Specific Rectal Drug Delivery. Doktora Tezi, Leiden, Holland, 1983.
- 21 — de Leede L.G.J., de Boer A.G., Breimer D.D., «Osmotic Drug Delivery System: In Vitro and In Vivo Characteristics.», **Kaynak** 20, Bölüm 2, 25-37, 1983.
- 22 — de Leede L.G.J., de Boer A.G., «Rectal Infusion of the Model Drug Antipyrine with an Osmotic Delivery System.», **Biopharm. Drug Disp.** 2, 131-136, 1981.
- 23 — de Leede L.G.J., de Boer A.G., van Velzen S.L., Breimer D.D., «Zero Order Rectal Delivery of Theophylline in Man with an Osmotic Sys-

- tem.» **J. Pharmacokinetics Biopharm.** **10**, 525-536, 1982.
- 24 — de Leede L.G.J., de Boer A. G., Feijen C.D., Breimer D. D., «Site Specific Rectal Drug Administration in Man with an Osmotic System: Influence on First Pass Elimination of Lidocain», **Pharm. Res.**, (3), May, 129-134, 1984.
- 25 — de Leede L.G.J., Hug C.c., de Lange S., de Boer A.G., Breimer D.D., «Rectal and Intravenous Infusion of Propranolol to Steady State: Kinetics and β -Receptor Blockade», **Clin. Pharmacol. Ther.**, Baskida.