

## *Biyogaryaların Dosyası*

# Papaverin Hidroklorür

Sevgi TAKKA (\*)  
Murat ŞUMNU (\*\*)  
A. Atillâ HINCAL (\*\*)

### GENEL BİLGİLER

Papaverin afyon alkaloitlerinden bir tanesidir ve afyon içinde yaklaşık % 1 oranında bulunmaktadır. Afyon ekstraktından veya sentetik olarak da elde edilmektedir. Kimyaca isokinolin türevi olup tedavide çözünürlük açısından hidroklorür tuzu kullanılır. Direkt etkisiyle düz kasları gevşeten ilaçların en eskisidir (1).

### Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Papaverin (6,7-dimetoksi-1-(3,4-dimetoksibenzil)isokinolin) hidroklorür renksiz kristaller veya beyaz kristalin tozdur (2,3). 20°C'de 40 kısım suda ve 120 kısım etanolde (% 95) ve 10 kısım kloroformda çözünür. Eterde ise çözünmez (3).

Erime noktası 215-225°C dir. Papaverin, pK<sub>a</sub>'sı 6,4 olan zayıf bir bazdır. Hidroklorür tuzu suda daha fazla çözünür (4).

Papaverin hidroklorür parenteral preparatlarının kimyasal stabilitesi oda sıcaklığında oldukça iyidir. 25 C'de 4 yıl sonra çözeltilerde soluk sarı renk oluşmakta ise de çözeltilerin etkilerinde hiç bir değişiklik gözlenmemiştir. Oluşan renklenmede % 0,005-0,04 konsantrasyonda sodyum EDTA kullanılarak önlenmektedir (5).

### Miktar Tayini

Papaverin hidroklorürün titrimetrik (6), kolorimetrik (7,8) ve spektrofotometrik (9, 10) yöntemle miktar tayini yapılmakta-

(\*) Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı.

(\*\*) Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı.

dır. Kullanılan diğer bir yöntem ise gaz-sıvı kromatografisidir. İyon çifti ekstraksiyonu ve alev iyonizasyon dedektörü kullanılarak yapılan gaz-sıvı kromatografisi tüm tayinler için gerekli hassasiyete sahiptir (10).

### Farmakolojik Özellikleri

Papaverin düz kaslı yapıları direkt etkisi ile gevşeten antispazmodik bir ilaçtır. İlaçların belirli bir reseptörü etkilemeksizin ve belirli bir nöromediyatör ile doğrudan doğruya etkilemeksizin oluşturdukları etkiye farmakoloji sözlüğünde papaverin benzeri etki denilir. Papaverin ve papaverinbenzeri etki yapan ilaçlar tüm düz kaslı yapıları (damar, mide-barsak kanalı, safra yolları, bronşlar ve gözdeki silyer kaslar gibi) gevşetirler. Antimuskarinik etki göstermezler. Düz kaslı yapılar spazm halinde ise, gevşetici etkileri daha belirgindir.

Dozu artırıldığı takdirde kalp üzerinde stimülasyon yapar, kalbin kontraktilitesini, debisini, atış hızını ve oksijen sarfını artırır.

Beyin damarları üzerinde diğer ilaçların çoğuna göre daha güçlü vazodilatör etkisi vardır. Koroner kan akımını artırmasına rağmen belirtilen kalp ile ilgili etkileri nedeniyle angina pectoris tedavisinde kullanılmaz. Solunum merkezi üzerinde hafif uyarıcı etkisi vardır. Morfin ve kodein gibi diğer afyon alkaloidlerinden farklı bir özelliği,

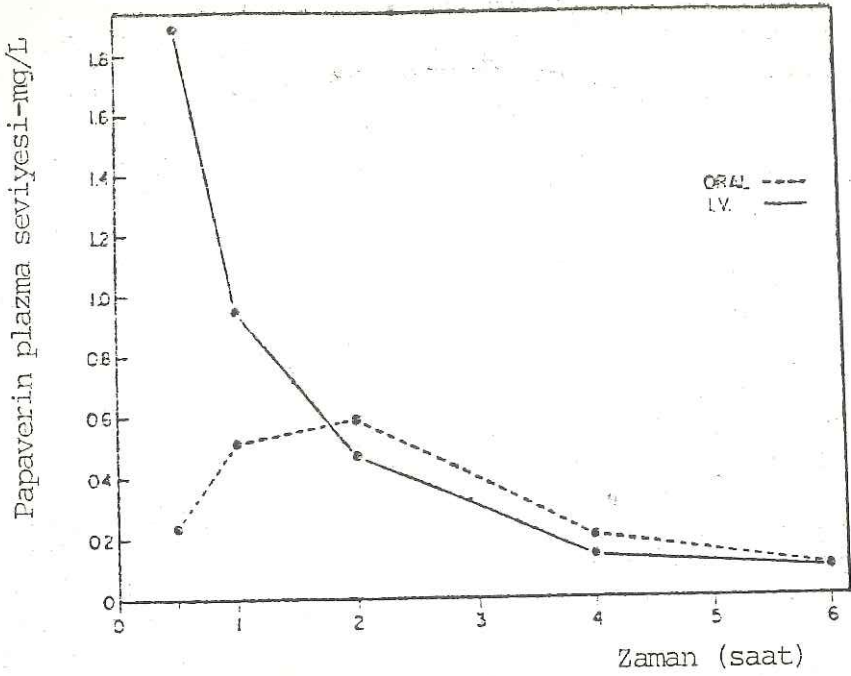
analjezik etkisinin bulunmaması ve bağımlılık yapmamasıdır.

Başlıca yan tesirleri : Yüz ve boyunda kızarma, bulantı, mide bozukluğu, kabızlık veya ishal ve alerjik cilt döküntüleridir. Papaverinin hepatotoksik etkisi de mevcuttur. İntravenöz enjeksiyon hızlı yapılırsa aritmilere neden olabilir (I).

### FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Papaverin günde 3 veya 4 kez peros 150-300 mg veya intravenöz olarak 30-100 mg dozda uygulanır. Hidroklorür tuzunun sulu çözeltilerinin oral uygulanması ile maksimum kan seviyesine 1-2 saat arasında ulaşılır. Oral olarak verilen 300 mg papaverin hidroklorürün hızlı salınması sonucu papaverinin maksimum plazma seviyesi ortalama olarak 1 µg/ml'den fazladır (II).

Papaverinin insanlardaki plazma seviyesini ölçmek için 3 insan denegine farklı günlerde intravenöz ve oral olarak kg başına 3 mg papaverin hidroklorür verilmiştir. Oral uygulamadan sonra pik plazma seviyeleri 1 - 2 saat içerisinde elde edilmiştir. Oral uygulamada 2 saatten sonraki konsantrasyon intravenözden elde edilen konsantrasyona yakın bulunmuştur (Şekil 1). Bu sonuçlar gösteriyor ki gastrointestinal bölgeden absorpsiyon nispetten hızlı ve tamdır.



Şekil 1 : 3 mg/kg dozda oral ve intravenöz uygulanan plazma seviyeleri (12).

Plazma konsantrasyonu 1 mg/L olduğu zaman plazma proteinlerine bağlanma % 87, konsantrasyon 100 mg/L olduğu zaman ise bağlanma % 66'dır.

Papaverinin idrardan atılımının incelendiği bir çalışmada 3 deneye farklı günlerde intravenöz ve oral olarak 3 mg. kg<sup>-1</sup> papaverin hidroklorür verilip idrar 24 saat boyunca toplanmıştır. İdrarda % 1'den daha az bir miktar değişmemiş ilaç olarak bulunmuştur. Bu da ilacın vücutta tamamen metabolize olduğunu göstermektedir.

İlaç karaciğerde hızla metabolize olur ve insanlardaki biyolojik yarılanma ömrü 90 dakikadan 120 dakikaya kadar değişmektedir (12).

Papaverinin % 90'ını 2 saat içerisinde, 37°C'de tavşan karaciğer homojenatında metabolize olur. Bu ise 1 nolu eşitliğe göre hesaplanan ilk geçiş etkisi ihtimalini gündeme getirmektedir.

$$FPE = 1 - \frac{Cl_{tot}}{LBF} \dots\dots\dots \text{Eşitlik 1}$$

FPE = İlk geçiş etkisi  
LBF = Karaciğer kan akışı

$Cl_{tot}$  = Total klerans = Birim zamanda söz konusu maddeden arınan plazma hacmidir.

$$FPE = 1 - \frac{94.852}{1.53} = 0,938$$

Karaciğer kan akış hızı 1,53 L.dk<sup>-1</sup> olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle sistemik dolaşıma geçen fraksiyon % 93,8 olmaktadır. Yani absorpsiyon süreci sırasında ilacın % 6,2'si metabolize olur. Diğer bir deyişle papaverin için ilk geçiş etkisi yaklaşık % 6 gibi düşük orandadır (13).

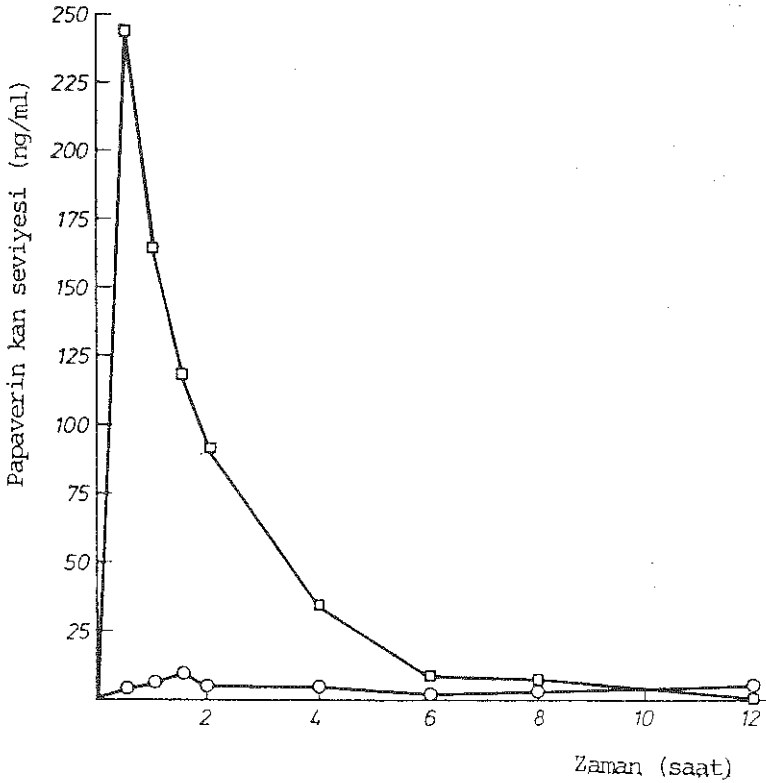
### BİYOYARARLANIMI

Papaverin günümüzde ticari açıdan parenteral çözelti, tablet, sürekli salınım sağlayan kapsül ve sürekli salınım sağlayan tablet olarak piyasada satılmaktadır. Sürekli salınım sağlayan kapsül dozaj formu genellikle klinikte en çok kullanılandır.

Sürekli salınım sağlayan dozaj formunun kullanımını takiben eliksire oranla, düşük papaverin kan seviyesi elde edildiği bir çalışma 2 yönlü çapraz şeklinde planlanmıştır. Gruplara 150 mg papaverin hidroklorür içeren sürekli salınım sağlayan kapsül ve sıvayı etil alkol olan 20 mg. ml<sup>-1</sup> konsantrasyonda papaverin hidroklorür içeren eliksirden 7,5 ml verilmiştir. Deneklerden alınan örnekler için ortalama kan seviyeleri Şekil 2'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi papaverin hidroklorür eliksiri ile elde edilen biyoyararlanım, sürekli salınım sağlayan formülasyondan elde edilenden daha fazladır. Elixsirin dozaj formunun bazı kullanım problemleri olduğu için, eliksirin biyoyararlanımına benzer sonuçlar verecek bir katı dozaj

formunun hazırlanıp, hazırlanmayabileceği üzerinde düşünülmüştür. Bu nedenle ikinci bir çalışma yapılmış (14) ve papaverin kan seviyeleri 150 mg doz içeren eliksir, sürekli salınım sağlayan kapsül ve buna ek olarak yumuşak jelatin kapsüllerinde incelenmiştir. 3 yönlü çapraz çalışma yapılmış ve papaverin ortalama kan seviyeleri elde edilmiştir (Şekil 3). Bir önceki çalışmada da olduğu gibi burada da sürekli salınım sağlayan kapsülün biyoyararlanımı eliksir ve yumuşak jelatin kapsülden önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Elixsirin ve yumuşak jelatin kapsülü ile sağlanan kan seviyeleri karşılaştırıldığında kan seviyesinin zamana karşı grafiği yaklaşık aynıdır. Böylece, bu ilacın yumuşak jelatin kapsülden, absorpsiyonu, eliksir uygulaması ile elde edilen kadar hızlı ve tam bulunmuştur (14).

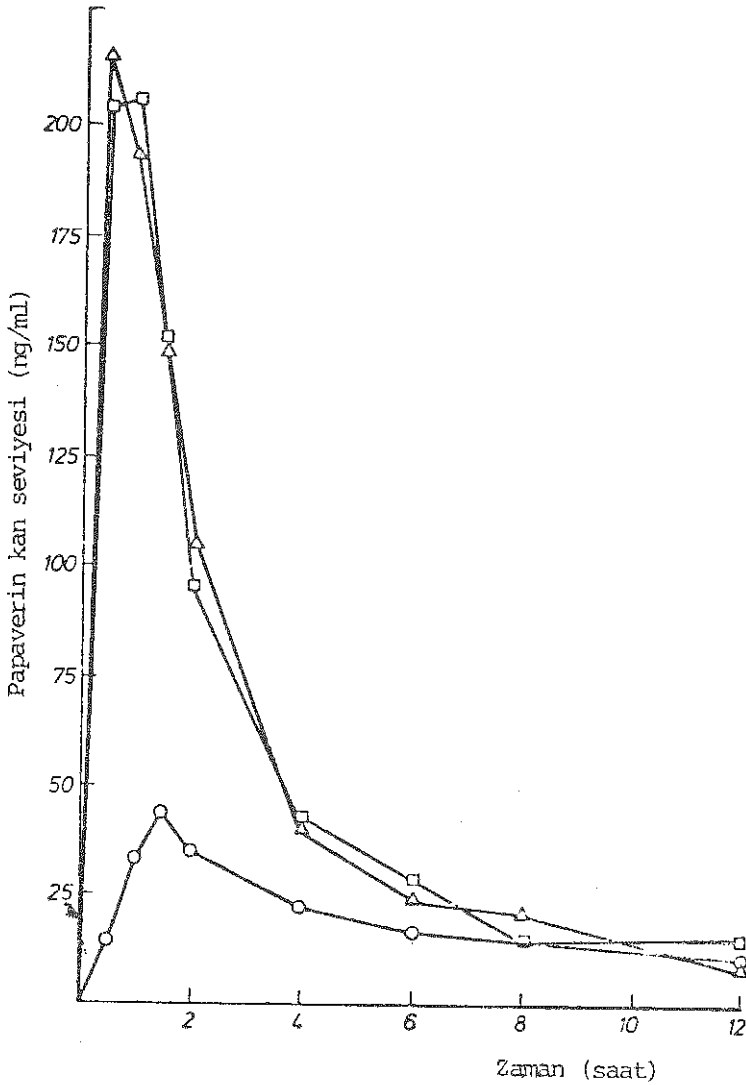
Yapılan diğer bir çalışmada, papaverin hidroklorür, papaverin heksametafosfat (PHMP) ve papaverin polimetafosfat (PPMP) biyoyararlanımları karşılaştırılmıştır. Bu araştırmanın amacı kompleks oluşturmanın papaverinin biyoyararlanımını artırıp artırmadığını incelemektir (15). Araştırmada denek olarak köpek kullanılmış ve veriler üçlü kompartman modeline uygulanmıştır. Köpeklere formülasyonların oral uygulanması sonucu elde edilen plazma seviyesi zaman profili Şekil 4'de verilmiştir. Görüldüğü gibi papaverin hidrok-



**Şekil 2 : 150 mg dozda papaverin hidroklorürün eliksir (□) ve sürekli salınım sağlayan kapsül (○) şeklinde uygulanması ile elde edilen kan seviyeleri (14).**

lorürün plazma konsantrasyonu diğerlerine göre biraz daha fazladır. Papaverin tuzlarının köpeklerle oral uygulanmasından sonra elde edilen ortalama biyoyararlanım parametrelerine göre en yüksek alan değeri PPMP'da gözlenmiştir. Oral preparatlar için maksimum kan konsantrasyonu ( $C_{max}$ ) farklılık göstermemektedir. Pik konsantrasyonuna ulaşmak için gerekli ortalama süre papaverin hidroklorür için 1,27 saat, PHMP için 1,30 saat ve PPMP için 1,65 saattir (15).

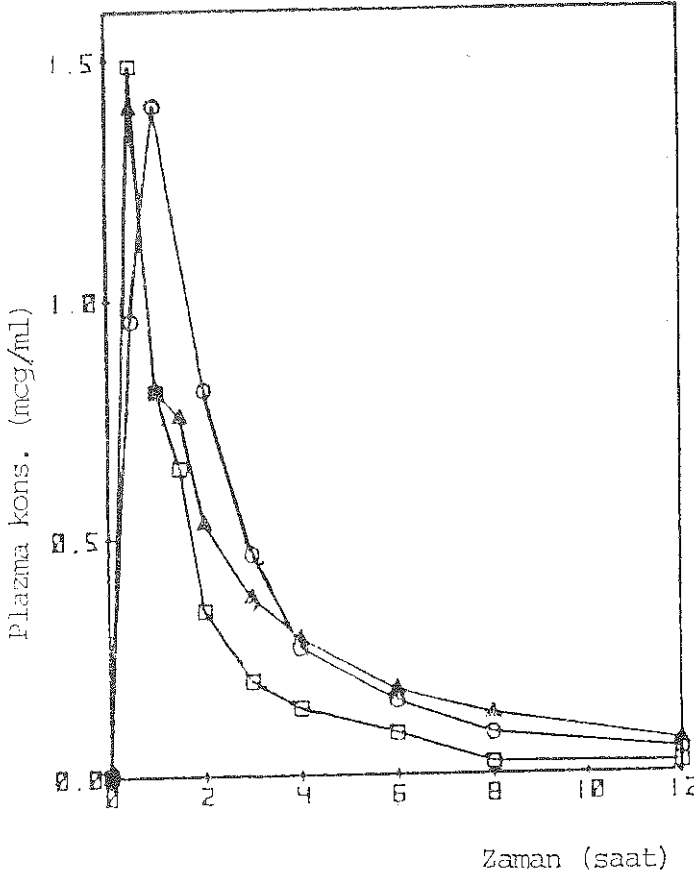
Coppi ve ark. (16) ise yaptıkları çalışmada papaverin tabletleri ile sürekli salınım sağlayan tabletleri karşılaştırmışlardır. Her iki dozaj şekli arasında biyoyararlanım açısından belirgin fark bulunmamasına rağmen, sürekli salınım sağlayan dozaj şekillerinde kan konsantrasyonunun 6-8 saat süreyle kaldığı, buna karşın piyasada satılmakta olan tabletlerde aynı profili elde edebilmek için çok kısa aralarla ilaç kullanılması gerektiği ileri sürülmüştür. Çapraz



**Şekil 3 :** 150 mg dozda papaverin hidroklorürün eliksir (□), yumuşak jela-tin kapsül (Δ), ve sürekli salınım sağlayan kapsül (○), şeklinde uy-gulanması ile elde edilen kan seviyeleri (14).

çalışma sonucu, tablet ve sürekli salınım sağlayan dozaj şekli için elde edilen sonuçlar Tablo I'de görülmektedir. Tabletlerde papaverin kan seviyesi 1. ve 2. saatte çok düzensizdir. Buna karşılık papaverin,

sürekli salınım sağlayan tablet şeklinde verilirse kan seviyeleri zamanın fonksiyonu olarak her durumda aynıdır. Sonuç olarak şu söylenebilir ki, papaverin sürekli salınım sağlayan formülasyonu ye-



Şekil 4 : 10 mg/kg dozda oral verilen papaverinin plazma konsantrasyonu (15).

- = PHCI (Papaverin hidroklorür)  
 △ = PHMP (Papaverin heksametafosfat)  
 ○ = PPMP (Papaverin polimetafosfat)

Preparat	Papaverin hidroklorür kan seviyeleri (ng/mL) (ortalama ± S.H)						Maks. kan seviyeleri (ng/mL) (x ± S.H)	AUC 0-8 s (ng/mL·s) (x ± S.H)	Biyoyararlanım (%)
	1/2 s	1 s	2 s	4 s	6 s	8 s			
Tablet	100.6 ± 17.8	197.1 ± 64.9	309.5 ± 69.7	103.4 ± 16.0	65.5 ± 7.9	49.1 ± 15.7	324.2 ± 61.9	1048.9 ± 142.3	100
S.S.S.Prep.	43.3 ± 8.1	121.7 ± 11.6	126.9 ± 16.9	191.2 ± 14.4	209.0 ± 11.3	189.5 ± 25.8	222.9 ± 11.4	1293.1 ± 77.2	123.3

Tablo 1 : Tablet ve sürekli salınım sağlayan preparatın (s.s.s. prep), (4 mg/kg), oral kullanımından sonra elde edilen papaverin hidroklorür kan seviyeleri (ng/mL) (16).

ni bir preparattır, papaverin tabletlerine eşit biyoyararlanım gösterir ve sürekli salınım sağlayan for-

mulasyonda papaverin kan seviyeleri daha uzun süre kararlıdır.

Bir diğ er çalışmada, papaverin lauril sülfatın polietilen glikol 4000'deki katı dispersiyonu hazırlanmıştır ve bu katı dispersiyon tavşanlara ora olarak verildiğinde, absorpsiyonu papaverin hidroklorür çözeltisinden dahi daha fazla bulunmuştur (17).

## SONUÇ

Papaverin biyoyararlanım sorunu olmayan bir ilaçtır. Ancak biyolojik yarılanma ömrü oldukça kısa olduğu için sık aralıklarla kullanımı gerekmektedir. Bu problemi ortadan kaldırmak için sürekli salınım sağlayan dozaj formülasyonları hazırlanmıştır. Sürekli salınım sağlayan dozaj formülasyonları üzerinde yapılan çalışmaların büyük bir kısmında biyoyararlanım sorunu gözlenmiştir (14, 15). Biyoyararlanım sorununu çözümlmek için papaverinin çeşitli kompleksleri denenmiş ancak hidroklorür tuzuna üstünlükleri olmadığı bulunmuştur (15). Bazı çalışmalarda ise sürekli salınım sağlayan dozaj şekillerinin üstünlüklerinden bahsedilmiştir (16).

Bu verilerin ışığı altında papaverin ile yapılacak tedavide hastanın sık sık ilaç kullanım problemini ortadan kaldırmak için sürekli salınım sağlayan dozaj şekillerinin kullanımının uygun olacağı, ancak iyi formüle edilmemiş sürekli salınım sağlayan dozaj şekillerinde biyoyararlanım problemleri ile karşılaşılabilceği söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Kayaalp, O.S., «Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji», Cilt 2, 2. Baskı, Nüve Matbaası, Ankara (1982).
2. The International Pharmacopoeia, Third Edition, Volume 2, World Health Organization, Geneva, (1981).
3. British Pharmacopoeia, Volume I. 325, (1980).
4. Türk Farmakopesi (T.F. 1974), Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, (1974).
5. Griffith, D.E. «Improvement of the Color Stability of Parenteral Solutions of Papaverine Hydrochloride», *J. Pharm. Sci.*, 56 (9), 1197-1198, (1967).
6. «The United States Pharmacopoeia XX», (USP XX), Mark Pub. Comp., Easton (1980).
7. Karawya, M.S., Ghourab, M.G., Mohamed, I.H., «Colorimetric Estimation of Papaverine in Formulations», *Egypt. J. Pharm. Sci.*, 16 (2), 253-7, (1975).
8. Karawya, M.S., Ghourab, M.G., «Estimation of Papaverine in Formulations», *Ibid.*, 16 (1), 35-41, (1975).
9. Pinyazhko, R.M., «Spectrophotometric Analysis of Quinoline Isoquinoline Derivatives», *Apotech. Dela*, 15 (6), 42-6, (1966).
10. Belikov, V.G., Vergeichik, E.N., Saushkina, A.S., Chichiro, V.E., «Identification of Drugs in Dosage Forms by Derivative Spectrophotometry», *Farmatsiya*, 30 (5), 34-8, (1981).



11. Kostenbauder, H.B., «Sustained-Release Papaverine Hydrochloride», *J. Am. Pharm. Assoc.*, Vol. NS 17, 303-306, (1977).
12. Axelrod, J., Shofer, R., Inscoc, J.K., King, W.M., and Sjoend-sma, A., «The Fate of Papaverine in Man and Other Mammals», *J. Pharmacol. Exp. Therp.*, (124) 9-15, (1958).
13. Ritschel, W.A., Hammer, G.V., «Pharmacokinetics of Papaverine in Man», *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.*, 15 (5), 227-9, (1977).
14. Arnold, J.D., Baldrige, J., Riley, B., Brody, G., «Papaverin Hydrochloride : The Evaluation of Two New Dosage Forms», *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 15 (5), 230-233, (1977).
15. Patel, T.R., Schoenwald, R.D., Lach, L.J., «Comparative Bioavailability of Papaverine Hydrochloride, Papaverine Hexametaphosphate and Papaverine Polymetaphosphate», *Drug. Dev. and Ind. Pharm.*, 7 (3), 329-345, (1981).
16. Maggi, G.C., Cerchiari, D., and Coppi, G., «Papaverine Blood Levels after Administration of a Sustained-Release Preparation», *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.*, 27 (1), Nr. 6, 1214-15, (1977).
17. Robert, H., Guyot-Hermann, A.M., «Relative Bioavailabilities of Papaverine Hydrochloride and Papaverine Lauryl Sulfate in Rat and Man.», *J. Pharm. Clin.*, 1 (2), 167-86, (1982).