

Siklodekstrinlerin İlaçların Fiziksel ve Kimyasal Stabilitesine Etkisi.

I. Katı Haldeki Stabiliteye Etkisi

Füsün ACARTÜRK*

Özet : Son yıllarda eczacılık alanında oldukça önem kazanan siklodekstrinler bazı ilaçların çözünürlüğünü, çözünme hızını, biyoyararlanımını, fiziksel ve kimyasal stabilitesini arttırmak amacıyla kullanılmaktadır.

Bu derlemede siklodekstrinlerin ilaçların katı haldeki stabilitesine olan etkisinden bahsedilmiş ve sıcaklığa, oksidasyona ve ışık ile oluşan bozunma reaksiyonlarına karşı ilaçların siklodekstrinler ile kompleks oluşturularak korunması ile ilgili çeşitli örnekler verilmiştir.

Geliş tarihi : 18.6.1992
Kabul tarihi : 22.12.1992

Anahtar sözcükler : Siklodekstrinler, stabilite, sıcaklığa dayanıklılık, uçuculuğun azalması, oksidasyona dayanıklılık, fotolizin azalması.

The Effect of Cyclodextrins on the Physical and Chemical Stability of Drugs. I. Effect on Solid State Stability

Summary : The cyclodextrins, which have received considerable attention in the pharmaceutical field in recent years, are used to improve the solubility, dissolution, bioavailability, physical and chemical stability of some drugs.

The effect of cyclodextrins on the stability of drugs in the solid phase is explained and some examples about the stabilization of drugs by forming inclusion compounds with cyclodextrins to protect against heat, oxidation and photolysis are given in this review.

Keywords : Cyclodextrins, stability, heat resistance, reduction of volatility, oxidation resistance, reduction of photolysis.

Giriş

Nişastanın fermentasyonu ile elde edilen ve oligosakkarit yapısında olan siklodekstrinler (CD) özellikle son yıllarda eczacılık alanında oldukça önem kazanmıştır. Suda az çözünen ilaçların çözünürlüklerinin, çözünme hızlarının ve biyoyararlanımlarının artırılmasında siklodekstrinlerden faydalanılmaktadır¹⁻⁹. CD'ler bazı moleküllerle içerikli bileşikler (inclusion compound) oluşturma özelliğine sahiptir. Bu bileşikler bir veya daha fazla ev sahibi molekül (host) ile misafir molekülünün (guest) fiziksel kuvvetler ve kovalent bağlarla bağlanması ile meydana gelirler. CD'ler dış kısmı hidrofilik iç kısmı hidrofobik özellikte olan tipik ev sahibi molekülleridir. CD'ler katı, sıvı ve gaz misafir molekülleri ile katı yapıda kompleksler oluştururlar¹⁰.

Bir farmasötik formülasyonda yer alan etken madde, hidroliz, oksidasyon, buharlaşma, süblimasyon, sıcaklık ile bozunma, ışık ile bozunma veya formülasyondaki diğer maddelerle etkileşme sonucu azalabilir. Pek çok etken madde bu tip reaksiyonlara karşı CD'ler ile kompleks oluşturularak stabilize edilebilir. Fakat her zaman ilaç-CD kompleksi oluşturulması, ilacın stabilizasyonu ile sonuçlanmaz. CD'ler bozunma reaksiyonlarını yavaşlatabilir veya hızlandırabilirler. Bu, etken maddenin CD boşluğuna uygun olup, içerikli bileşik oluşturup, oluşturulmamasına ve oluşan içerikli bileşiğin yapısına bağlıdır.

CD'lerin ilaçların stabilitesi üzerine olan etkisi dört ayrı bölümde incelenebilir.

(*) Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06330-Etiler/ANKARA.

1) Sıcaklığa karşı stabilitenin sağlanması,

- 2) Oksidasyona karşı stabilitenin sağlanması,
- 3) Işık ile oluşan bozunma reaksiyonlarının önlenmesi
- 4) Çözeltideki dayanıklılığın artırılması

Derlemenin bu bölümünde CD'lerin katı haldeki stabiliteye olan etkisinden yani ilk üç bölümdeki stabiliteden bahsedilecektir.

1) Sıcaklığa Karşı Stabilitenin Sağlanması

Bir etken madde sıcaklığın etkisi ile bozunmakta, süblime olmakta veya buharlaşmaktadır.

A) Etken Maddenin Sıcaklığa Karşı Korunması :

Etken maddenin bozunması üzerine sıcaklığın etkisinin incelendiği bir çalışmada yağda çözünen vitaminler kullanılmıştır¹¹. Örneğin D₃ vitaminin tek başına, β-CD ile fiziksel karışımı ve β-CD ile içerikli bileşiği hazırlanıp, 80°C'de havayla temas bırakılmıştır. Yirmidört saat sonra D₃ vitamininin tozunda ve β-CD ile hazırlanan fiziksel karışımında, D₃ vitamininin tamamen bozunduğu gözlenmesine karşın, β-CD ile oluşturulan komplekste 43 gün sonra % 49.1 oranında D₃ vitamini saptanmıştır. Daha sonra 1.8 mg D₃ vitamini içericek şekilde basılan tabletler 40, 60 ve 80°C'de saklandıktan sonra¹², toz D₃ vitamini ve fiziksel karışımından basılan tabletlerde, 80°C'de 8. saatte, 40 ve 60°C'de 96. saatte, D₃ vitaminin tamamen bozunduğu, kompleks kullanılarak basılan tabletlerde ise her üç sıcaklıkta da 30 gün sonra % 80 D₃ vitamini bulunduğunu saptanmıştır.

Antitümör aktiviteye sahip olan N-nitrozüre türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada¹³, α-CD ve 1.3-bis (2-kloroetil) nitrozüre kompleksi ve toz madde 60°C'de 30 gün saklandığında kompleks içinde % 85 etken madde saptanmasına karşın, toz etken maddenin hemen tamamı bozunmaktadır.

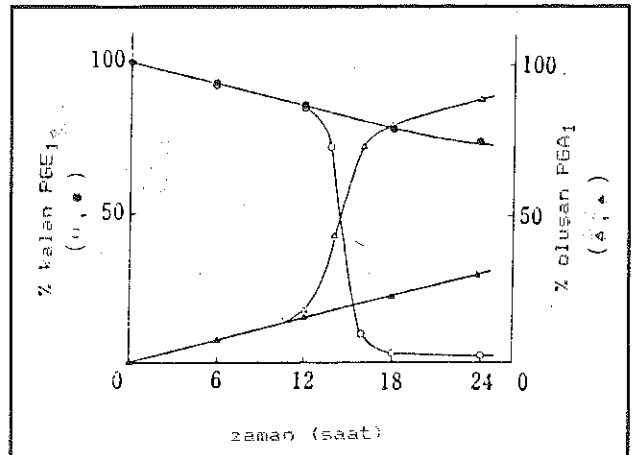
Üzerinde en çok çalışma yapılan ilaç gruplarından biri prostaglandinlerdir. E tipi prostaglandinler (PGE) uzun zincirli doymamış yağ asidi yapısındadır. Molekülün β-hidroksiketo kısmı dehidrasyon reaksiyonuna uğrayarak A tipi prostag-

landinleri ve bu da izomerize olarak B tipi prostaglandinleri oluşturmaktadır. Bu reaksiyonun ilerlemesi ile biyolojik aktivite düşmektedir. Prostaglandin E₁ (PGE₁) ve Prostaglandin E₂ (PGE₂)'in β-CD ve α-CD, PGE₁'in γ-CD ile kompleksleri hazırlanmış ve stabilite testleri yapılmıştır^{14,15}. α-CD ve β-CD ile hazırlanan kompleksin 40°C'de 30 gün süreyle yapılan test sonuçları Tablo 1'de gösterilmektedir. Tablodan da görüldüğü gibi kompleks halindeki etken maddenin sıcaklığa karşı stabilitesi artırılmıştır. PGE₂ - β-CD kompleksi ile hazırlanan tabletler ve PGE₁-α-CD kompleksi ile hazırlanan enjeksiyonluk preparat Japonya'da piyasaya çıkarılmıştır.

Tablo 1: PGE ve CD-PGE komplekslerinin 40 °C'de 30 gün süreyle yapılan stabilite sonuçları¹⁴

Bileşik	% Kalan Etken madde
PGE ₁	15
PGE ₁ -α-CD	95
PGE ₂	10
PGE ₂ -β-CD	90

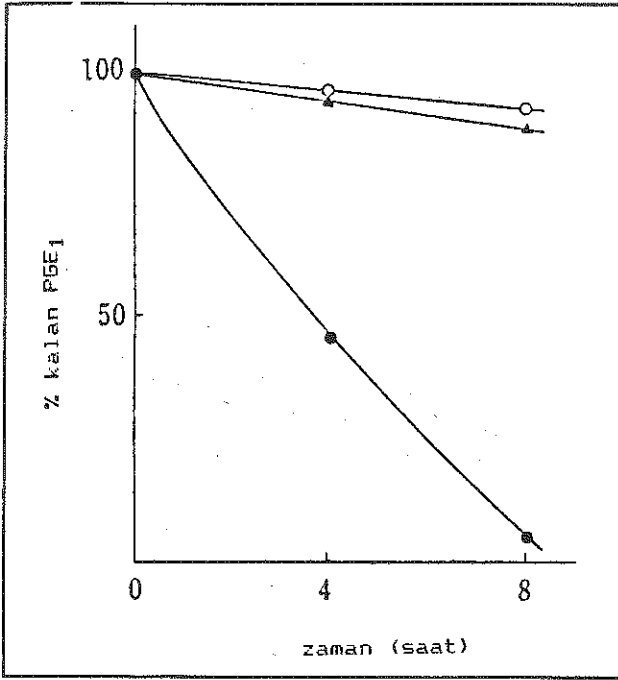
Ueakama ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada¹⁵ PGE₁'in γ-CD ile oluşturulan kompleksinin stabilitesi 90°C'de incelenmiş ve 12 saat boyunca PGE₁'in ve kompleksin bozunma hızı her ikisi içinde düşük bulunmuş, fakat 12 saat sonra PGE₁'in tek başına bozunması hızlandığı halde kompleksin bozunmasının yavaş olduğu gözlenmiştir (Şekil 1). Bozunma reaksiyonu



Şekil 1. PGE₁'in tek başına ve γ-CD kompleksinin 90°C'deki bozunma grafiği¹⁵.

O, Δ, PGE₁ ●, ▲, γ-CD kompleksi

sırasında PGE₁-PGA₁ ara kompleksi oluşmakta ve reaksiyon ilerledikçe bu ara kompleksin miktarı artmaktadır, yani PGA₁ oluşumu reaksiyonu hızlandırmaktadır. Halbuki komplekste, PGE₁ molekülü, γ -CD boşluğu içine yerleştiği için PGA₁ ile olan etkileşme önlenmektedir. PGA₁'in, PGE₁'in bozunma reaksiyonu üzerine olan katalitik etkisi Şekil 2'de gösterilmiştir. PGE₁'in α , β ve γ -CD ile oluşturduğu komplekslerin şematik görünümü Şekil 3'de gösterilmektedir.

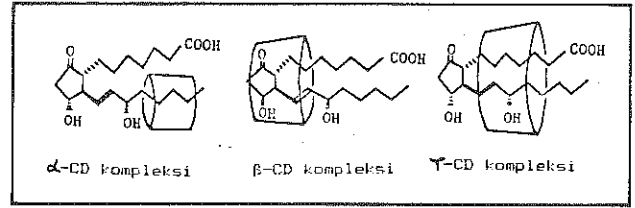


Şekil 2. PGE₁'in tek başına ve γ -CD kompleksinin bozunma reaksiyonu üzerine PGA₁'in katalitik etkisi (90°C)¹⁵.

- : PGE₁ tek başına (4 mg)
- : PGE₁ (4 mg) + PGA₁ (1 mg)
- ▲ : γ -CD kompleksi (4 mg PGE₁'e eşdeğer) + PGA₁ (1 mg)

PGE₁ türevi olan 16,16-Dimetiltrans Δ^2 -prostaglandin E₁ metil esteri viskoz bir sıvıdır ve kolaylıkla bozunarak inaktif PGA₁'e dönüşmektedir. Bu maddenin β -CD ile hazırlanan katı kompleksinin 60°C'de stabilitesi incelendiğinde 14 gün sonra etken maddenin tek başına % 54'ü bozunduğu halde kompleks halinde iken % 4'nün bozunduğu görülmüştür¹⁶.

Yeni sentetik antitümoral bir steroid olan 6-metilen androsta-1.4 dien, 3,17 dion'un (FCE 242034)'ün β -CD ile öğütme (grinding)¹⁷ ve örme (kneading)¹⁸ yöntemleri ile hazırlanan kompleks-



Şekil 3. PGE₁'in, α , β ve γ -CD ile oluşturduğu kompleksin şematik görünümü³⁷.

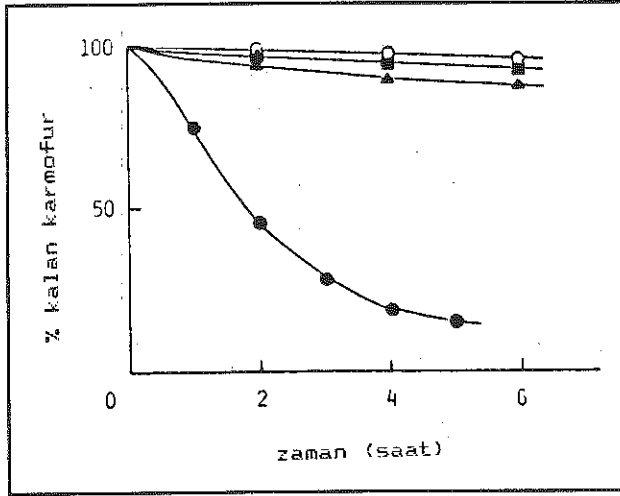
lerinin 35, ve 50°C'de ve değişik nem ortamlarında stabilitesi incelendiğinde, örme yöntemi ile dayanıklı bir kompleks hazırlandığı ve etken maddenin bozunmasının önlenildiği belirtilmektedir.

Kikuchi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada antikanserojen olarak kullanılan 5-fluorourasilin maskelenmiş şekli olan karmofuru suda çözmek amacıyla β -CD ile oluşturulan kompleksinin stabilitesi, 70°C ve % 75 bağıl nem ortamında incelenmiştir¹⁹. Higroskopik karakterde olan β -CD, su moleküllerinin katı komplekse adsorpsiyonunu sağlamakta ve böylece karmofurun bozunması hızlanmaktadır. Katı kompleksin stabilitesini arttırmak amacıyla çeşitli organik asitler ilave edilmiş, özellikle sitrik asit ve L-(+) tartarik asidin bozunmayı yavaşlattığı belirtilmiştir (Tablo 2). Bu asitler nemin kompleks etrafında adsorbe olmasından sonra, kompleksin çevresinde asidik bir ortam oluşturmakta ve böylece bozunma hızı düşmektedir. Ortamdaki sitrik asit konsantrasyonu arttıkça karmofurun stabilitesi de artmaktadır. β -CD'nin karmofurun stabilitesini olumsuz etkilemesine karşın, β -CD türevleri olan heptakis (2,6-di-o-metil)- β -CD (DM- β -CD) ve heptakis (2,3,6-tri-o-metil)- β -CD(TM-B-CD) ile oluşturduğu komplekslerinin stabilitesi, 70°C ve % 75 bağıl

Tablo 2: Organik asitlerin karmofur- β -CD kompleksi üzerine olan etkisi (70°C ve % 75 bağıl nem)¹⁹.

Organik asit	Bozunma hız sabiti (X 10 ⁴ saat ⁻¹)
Karmofur	25.6
Karmofur- β -CD	4000.0
Sitrik asit	7.3
L-(+)-tartarik asit	7.8
DL-Malik asit	22.5
Maleik asit	38.1
Malonik asit	55.0
Fumarik asit	140.0

nemde incelendiğinde²⁰, özellikle TM- β -CD'nin higroskopitesinin düşük oluşuna bağlı olarak, oluşturduğu kompleksin stabilitesinin en fazla olduğu gözlenmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Karmofurun tek başına ve β -CD kompleksinin 70 °C ve % 75 bağıl nem ortamında bozunma grafiği²⁰.

○ : karmofur tek başına, ● : β -CD kompleksi
▲ : DM- β -CD kompleksi ■ : TM- β -CD kompleksi

Fakat her zaman CD'ler ile kompleks oluşturulması ilacın stabilizasyonu ile sonuçlanmaz. Örneğin vitamin -A asetatın²¹ ve aspirinin²² β -CD ile oluşturulan komplekslerinin stabilitesi incelendiğinde kompleksin toz etken maddeye göre daha dayanıksız olduğu gözlenmiştir.

Son yıllarda β -CD türevi olan hidroksipropil- β -CD'nin protein grubu ilaçların stabilitesini arttırmak amacıyla biyoteknoloji alanında kullanılabilirliği araştırılmaktadır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda fareden elde edilen IgG_{2a} monoklonal antibody (MN 12)²³, koyun büyüme hormonu, interlökin-2 ve insülinin²⁴ liyofilizasyonu sırasında stabilizan olarak hidroksipropil- β -CD kullanılmıştır. Hazırlanan liyofilize preparatların 4, 25, 37 ve 56°C'de ortalama 30 gün süreyle yapılan stabilite testleri sonunda hidroksipropil- β -CD'nin bu ürünlerin raf ömrü üzerinde olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir.

B) Uçuculuğun azaltılması : Uçuculuğun azalması etken maddenin kaynama noktasının yükselişi veya sıvı maddenin buharlaşma, katı maddenin süblimasyon koşullarının değişmesi ile olmak-

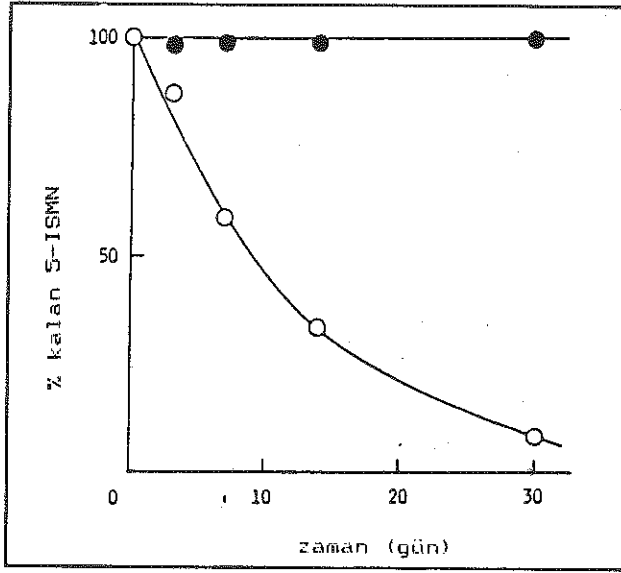
tadır. Yani buharlaşma, erime ve süblimasyon sıcaklıkları artmaktadır.

Bu amaçla yapılan çalışmalarda pek çok uçucu bileşik ile içerikli bileşikler hazırlanmıştır. Bunlar arasında baharatlar, bitki esansları, kafur, mentol, timol ve anethol sayılabilir²⁵. Bu tür içerikli bileşikler ile supposituvar veya inhalasyon için kullanılacak olan preparatların hazırlanması kolaylaşmaktadır. Uçucu bileşik ile hazırlanan supposituvarların erime noktası düşmekte ve sertliği azalmaktadır. Halbuki kompleks kullanıldığında bu tür dezavantajlar ortadan kalkmaktadır²⁶. Inhalasyon için kullanılan preparatlarda ise eğer preparat yüksek oranda uçucu bileşik içeriyorsa bu preparatın sıvı şeklinde hazırlanması oldukça zordur ve kaynamış su ile karıştırıldığında bileşik çok çabuk uçmaktadır. Sıvı esansın kompleks şeklinde katılaştırılması hem preparatın hazırlanmasını kolaylaştırmakta, hem de uçuculuğunu azaltarak etki uzamaktadır.

İsosorbid mononitrat (5-ISMN), isosorbid dinitratın başlıca metaboliti olup vazodilatör etkiye sahip, fakat uçucu bir maddedir ve saklanması sırasında 5-ISMN'nin uçmasına bağlı olarak tabletlerin yüzeyinde iğnecik şeklinde kristaller oluşmaktadır. β -CD ile hazırlanan tabletler, 60°C ve % 75 bağıl nemde 30 gün bekletildiğinde, tek başına 5-ISMN içeren tabletlerde % 8 etken madde, kompleks ile hazırlanan tabletlerde ise % 99 etken madde bulunduğu saptanmıştır (Şekil 5)²⁷. Kompleks ile hazırlanan tabletlerde uçuculuğun azalmasına bağlı olarak etken madde miktarı düşmemekte ve tablet yüzeyindeki kristallenme olayı kaybolmaktadır.

Nambu ve arkadaşlarının kloral hidratla yaptıkları bir çalışmada²⁸, β -CD ile hazırlanan fiziksel karışımın ve kompleksin 35°, 45° ve 60°C'de stabilitesi incelenmiş ve fiziksel karışımından 24 saat sonra hemen tüm kloralhidratın buharlaştığı, komplekste ise yedinci günün sonunda uçuculuğun çok az olduğu gösterilmiştir.

Düz kas gevşeticisi olarak kullanılan mytedon sıvı ve uçucu bir bileşiktir. Bu maddenin β -CD ile oluşturulan kompleksi katı kristalen bir



Şekil 5. 5-ISMN'in tek başına ve β-CD kompleksinin 60 °C ve % 75 bağıl nem ortamında bozunma grafiği²⁷.

○ : 5-ISMN, ● : 5-ISMN-β-CD kompleksi

yapıdadır²⁹. β-CD ile hazırlanan kompleksin ve sakkaroz ile hazırlanan fiziksel karışımın 80°C'de stabilitesi incelendiğinde fiziksel karışımdaki mytedon miktarı iki gün sonra % 3'e inerken, komplekste 28 gün sonra % 91.7'ye düşmektedir (Tablo 3). Fiziksel karışımın rengi sarı olurken, kompleksin rengi bir hafta sonra hafif sararmaktadır. DSC analizlerinde mytedonun buharlaşmasına bağlı olan pikin, fiziksel karışımda 140°C'de iken, komplekste kristal yapının oluşması ile 220°C'ye kaydığı görülmektedir. Kompleks içindeki mytedon ancak yüksek sıcaklıkta buharlaşmaktadır.

Tablo 3: Mytedon-β-CD kompleksinin ve mytedon-sakkaroz mekanik karışımının 80°C'de yapılan stabilite sonuçları²⁹

Bileşik	% kalan etken madde					
Zaman (gün)	1	2	7	14	21	28
Mytedon-β-CD kompleksi	100	98	96.8	95.3	92.1	91.7
Mytedon-sakkaroz mekanik karışımı	27	3	—			

Bir başka çalışmada uçucu ve stabil olmayan çeşitli terpenler ve poliasetilenler içeren oenathe aqualica L. meyvelerinden hazırlanan tentürün içindeki uçucu bileşiklerin stabilitesi β-CD ile hazırlanan kompleks ile artırılmıştır³⁰.

Nakai ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada p-hidroksi benzoik asidin ve β-CD ile oluşturulan komplekslerin 180°C'de ve 210°C'de süblimasyon hızları ölçülmüştür³¹. p-OH benzoik asidin, özellikle α-CD ile oluşturduğu içerikli bileşiğin, maddenin süblimasyonunu önemli ölçüde engellediği belirtilmiştir (Tablo 4). Bu da p-OH benzoik asidin α-CD boşluğuna tam olarak yerleşmesinden kaynaklanmaktadır.

Tablo 4: p-hidroksi benzoik asidin değişik karışımlardan süblimasyon hızı³¹

Bileşik / Sıcaklık	α-CD		β-CD	
	180°C	210°C	180°C	210°C
Fiziksel Karışım	1.04	1.01	1.07	1.03
Öğütme Karışım	0.13	0.59	0.04	0.24
İçerikli bileşik	0.00	0.00	0.01	0.10
Öğütülmüş içerikli bileşik	0.23	0.63	0.07	0.42

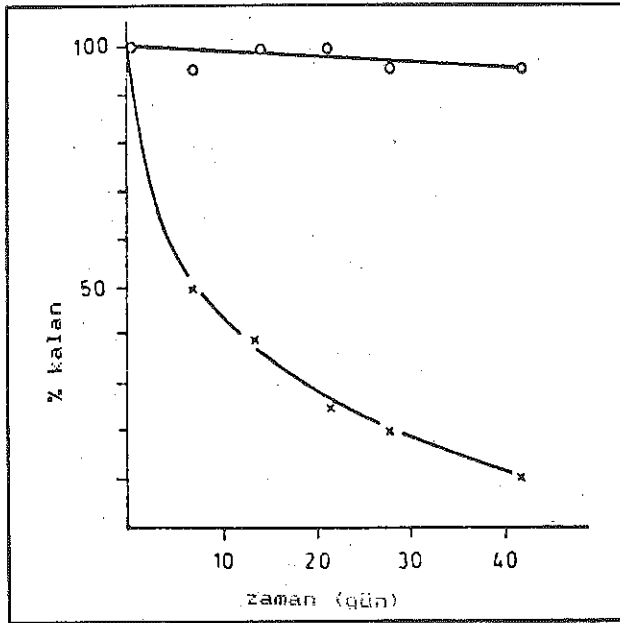
Ueakama ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise metil sinamat, etil sinamat ve sinamaldehydin β-CD ile kompleksleri oluşturulmuştur³². Özellikle viskoz bir sıvı olan etil sinamat ve sinamaldehyd kompleksleştikten sonra uçuculuğu azalmakta, kristalen bir yapı kazanmakta, böylece hazırlanması kolaylaşmakta ve saklama süresi uzamaktadır.

K₁ vitaminin sentetik analogu olan K₃ vitamini (Menadion) kristalen yapıda ve kolayca uçabilen bir maddedir. γ-CD ile oluşturulan kompleksin stabilitesi 60°C'de amino asit karışımı içinde incelendiğinde, kompleksleştirme ile süblimasyonun engellendiği ve stabilitesinin sağlandığı belirtilmektedir³³ (Şekil 6).

2) Oksidasyona Dayanıklılığın Arttırılması:

Oksijen bozulmayı hızlandıran önemli etkenlerden biridir. D₃ vitamininin stabilitesi oksijene bağlı olarak azalmaktadır. Halbuki β-CD ile oluşturulan kompleksin 37°C'deki O₂ alımı çok düşmekte ve böylece D₃ vitaminin stabilitesi sağlanmaktadır¹¹.

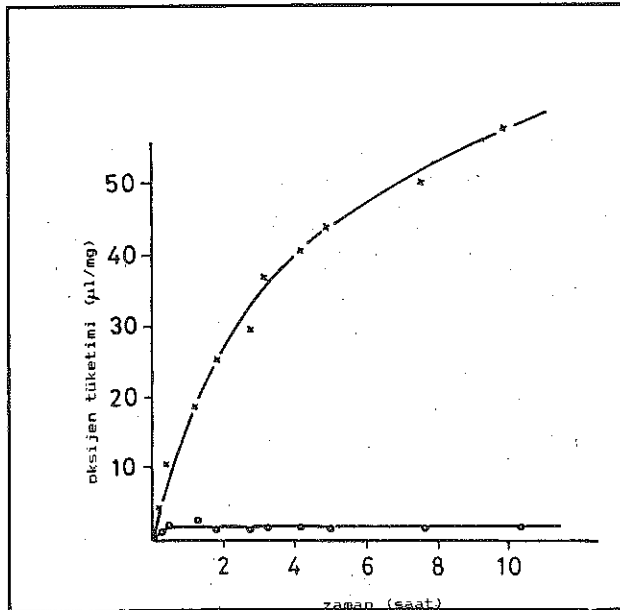
Antitümör aktiviteye sahip olan benzaldehid hızla okside olarak etkisiz benzoik aside



Şekil 6. K₃ vitamininin tek başına ve γ -CD kompleksinin amino asit karışımı içinde 60°C'de bozunma grafiği³³
X: K₃ vit. tek başına, O: γ -CD kompleksi

dönüşmektedir. β -CD ile oluşturulan kompleks benzaldehidin oksidasyonunu engellemektedir (Şekil 7)¹³.

Yeni non-steroidal antiinflamatuvar bir madde olan AD-1590 (2-[8-metil-10,11-dihidro-11-



Şekil 7. Benzaldehidin tek başına ve β -CD kompleksinin 37°C'de oksijen tüketimi¹³
X: benzaldehid, O: β -CD kompleksi

oksodibenz (b-f) oksepin-2yl] propiyonik asid)ın oral alımını takiben gastrointestinal yaralar görülmektedir. Bu etkiyi kaldırmak amacıyla supposituvar şeklinde verilmesi düşünülmüş, fakat yağlı supposituvar sıvağı içinde maddenin kolaylıkla okside olduğu görülmüştür. Bozunmayı engellemek amacıyla β -CD ile oluşturulan kompleksleri ile hazırlanmış olan supposituvarlarının, 30°C ve % 75 bağıl nemde sakladıktan sonra stabilitesi incelenmiştir³⁴. Sadece etken maddeyi içeren supposituvarlarda oksidasyona bağlı olarak 30 gün sonra AD-1590 miktarı % 70 düşmüş, kompleks ile hazırlanan supposituvarlarda ise hemen hiç bozulma görülmemiştir.

Besinlere koku vermek amacıyla kullanılan bir dizi yağın (Örn: keklikotu, limon, papatya, tarçın, anason, kekik, portakal, nane yağı) oksidasyona karşı dayanıklılığı β -CD ile kompleksleri hazırlanarak arttırılmıştır¹³.

Takamura ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kolaylıkla okside olabilen klorpromazin, α , β ve γ -CD ile oluşturulan komplekslerinin stabilitesi incelenmiştir. Klorpromazinin oksidasyonu sırasında oluşan kation radikalı vasıtasıyla klorpromazin sulfoksit meydana gelmektedir. Özellikle β -CD'nin klorpromazinin oksidasyonunu engellediği belirtilmektedir³⁵.

3) Işığa Karşı Dayanıklılığın Arttırılması

Metronidazol benzoat, metronidazolun ön ilacı olup, tatsız olması dolayısıyla sulu süspansiyonların hazırlanmasında kullanılmaktadır. Fakat metronidazol ışığa karşı duyarlı bir maddedir ve soğukta bekletildiğinde anhidrid formdan monohidrat formuna geçiş olmaktadır ve süspansiyonlarda kristal büyümesi görülmektedir. Bunu engellemek amacıyla β -CD ile oluşturulan komplesten hazırlanmış süspansiyonların stabilitesi incelenmiştir³⁶. Ticari süspansiyonun güneş ışığında bekletildiğinde 2-3 gün sonra rengi sararmasına rağmen metronidazol - β -CD kompleksinden hazırlanan süspansiyonun, üç ay güneş ışığında bekletildiğinde renksiz kaldığı saptanmıştır. Kristal büyümesi incelendiğinde 8°C'de bekletilen ticari süspansiyonda birkaç

hafta sonra kristal büyümesi görülmesine karşın, β -CD kompleksi ile hazırlanan süspansiyonda altı ay sonra kristal büyümesi olmadığı gözlenmiştir.

Klorpromazin kullanan hastalarda tedavi sürdükçe zaman zaman ışığa karşı allerjik reaksiyonlar oluşmaktadır. Bu klorpromazinin ışık etkisi ile oluşturduğu toksik bozunma ürünlerinden kaynaklanmaktadır. Klorpromazinin DM- β -CD ile oluşturulan kompleksinin ışıktan kaynaklanan deri iritasyonunu azalttığı belirtilmektedir. Bu etkinin, DM- β -CD'nin klorpromazinin fotokimyasal aktivitesini değiştirmesinden ve ışığa bağlı olarak meydana gelen ve deri iritasyonuna neden olan çeşitli oksidasyon ve polimerizasyon ürünlerinin oluşmasını engellemesinden kaynaklandığı bildirilmiştir³⁷.

Antidepresan bir madde olan protriptilin hidroklorür fotoduyarlılığa bağlı olarak ciltte ciddi iritasyonlar yaratmaktadır^{38,39}. β -CD ve DM- β -CD ile hazırlanan komplekslerinin eritrositlerde ışığa duyarlılıktan kaynaklanan hemolizi azalttığı görülmüştür. Komplekslerinin stabilitesi incelendiğinde özellikle DM- β -CD'nin protriptilin ışığa duyarlılığını azalttığı saptanmıştır. Bunun sebebi, β -CD'lerin protriptilin fotodegradasyon yolunu değiştirmesinden ve toksik ürünlerin oluşumunu engellemesinden kaynaklanmaktadır.

İlk yardımda kusturucu olarak kullanılan ipeka şurubunun başlıca etken maddeleri olan emetin ve sefalin ışığa duyarlılığı fazla olan alkaloidlerdir. Emetin ve sefalinin β ve DM- β -CD ile hazırlanan kompleksleri ile hazırlanan şurubun stabilitesi incelendiğinde⁴⁰, pH'sı 3-4 arasında olan ipeka şurubunun fotodegradasyon hız sabitinin oldukça yüksek olmasına karşın pH=4'de kompleks ile hazırlanan şurubun hız sabitinin 3.3 kez azaldığı belirtilmektedir.

Dihidropridin türevlerinden olan nitrendipin, nimodipin ve nisoldipin ile yapılan bir çalışmada ise 2-hidroksipropil- β -CD'nin bu maddelerin ışığa karşı olan duyarlılık reaksiyonu üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir⁴¹.

Sonuç

Bazı etken maddelerin siklodekstrinler ile oluşturduğu kompleks ilaç molekülünün sıcaklığa, oksidasyona ve ışığa karşı dayanıklılığını sağlamaktadır. Fakat her zaman kompleks oluşumu bozunma reaksiyonunu engellememektedir. Stabilizasyon olayı kompleksin tam olarak oluşup oluşmadığına ve oluşan kompleksin yapısına bağlıdır.

Kaynaklar

1. Uekama, K., Otagiri, M., "Cyclodextrins in Drug Carrier Systems", *CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 3, 1-40, 1987.
2. Szejtli, J., "Cyclodextrins in Drug Formulations. Part 1" *Pharm. Technol.*, 15, (6), 36-44, 1991.
3. Szejtli, J., "Cyclodextrins in Drug Formulations. Part 2", *Pharm. Technol.*, 15, (8), 24-38, 1991.
4. Duchene, D., "The Current State of β -cyclodextrin in Pharmaceutics", *Acta. Pharm. Technol.*, 36, 1-6, 1990.
5. Duchene, D., Vaution, C., Glomot, F., "Cyclodextrins, their Value in Pharmaceutical Technology", Rubinstein, M. H. (ed), *Pharmaceutical Technology Drug Stability*, England, Ellis Horwood Limited, pp. 9-23, 1989.
6. Pitha, J., Szente, L., Szejtli, J., "Molecular Encapsulation of Drugs by Cyclodextrins and Congeners", Bruck, S. D. (ed) *Controlled Drug Delivery*, CRC Press, Boca Raton, Florida, Vol. 1, pp. 125-148, 1983.
7. Çelebi, N., "Siklodekstrinler II. Eczacılıktaki Uygulanışları ve İlaçlarla Etkileşmeleri", *FABAD Farm. Bil. Der.*, 12, 16-25, 1987.
8. Duchene, D., Wouessidjewe, D., "Physicochemical Characteristics and Pharmaceutical Uses of Cyclodextrin Derivatives. Part II.", *Pharm. Technol.*, 14 (8), 22-30, 1990.
9. Bekers, O., Uijtendaal, E. V., Beijnen, J. H., Bult, A., Underberg, W, J. M., "Cyclodextrins in the Pharmaceutical Field", *Drug. Develop. Ind. Pharm.*, 17, 1503-1549, 1991.
10. Çelebi, N., "Siklodekstrinler I. Özellikleri, Hazırlama Yöntemleri ve Klatrat Bileşikleri", *FABAD Farm. Bil. Der.*, 12, 5-15, 1987.

11. Szejtli, J., Bolla, E., "Stabilisierung Fettlöslicher Vitamine mit Beta-cyclodextrin, *Starch*, 32, 386-391, 1980.
12. Szejtli, J., Bolla, E., Szabo, P., Ferenczy, T., "Enhancement of Stability and Biological Effect of Cholecalciferol by β -cyclodextrin Complexation", *Die Pharmazie*, 35, 779-787, 1980.
13. Szejtli, J., *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Publishers, Netherlands, 1988.
14. Inaba, K., Wakuda, T., Ueakama, K., "Prostaglandins and their Cyclodextrin Complexes", *J. Incl. Phen.*, 2, 467-474, 1984.
15. Ueakama, K., Fujise, A., Hirayama, F., Otagiri, M., Inaba, K., "Improvement of Dissolution Characteristics and Chemical Stability of Prostaglandin E₁ by γ -cyclodextrin Complexation", *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 275-279, 1984.
16. Ueakama, K., Hirayama, F., Yamada, Y., Inaba, K., Ikeda, K., "Improvements of Dissolution Characteristics and Chemical Stability of 16,16-dimethyl-trans- Δ^2 -prostaglandin E₁ Methyl Ester by Cyclodextrin Complexation", *J. Pharm. Sci.*, 68, 1059-1060, 1979.
17. Torricelli, C., Martini, A. Muggetti, L., De Ponti, R., "Stability Studies on a Steroidal Drug/ β -Cyclodextrin Coground Mixture", *Int. J. Pharm.*, 71, 19-24, 1991.
18. Torricelli, C., Martini, A., Muggetti, L., Eli, M., De Ponti, R., "Stability Studies on Steroidal Drug/ β -Cyclodextrin Kneaded Systems", *Int. J. Pharm.*, 75, 147-153, 1991.
19. Kikuchi, M., Hirayama, F., Ueakama, K., "Improvement of Chemical Instability of Carmofur in β -Cyclodextrin Solid Complex by Utilizing Some Organic Acids", *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 315-319, 1987.
20. Kikuchi, M., Hirayama, F., Ueakama, K., "Improvement of Oral and Rectal Bioavailabilities of Carmofur by Methylated β -cyclodextrin Complexations", *Int. J. Pharm.*, 38, 191-198, 1987.
21. Frörming, K., Gelder, T., Mehnert, W., "Inclusion Compound of β -cyclodextrin and Vitamine A Acetate", *Acta Pharm. Technol.*, 34, 152-155, 1988.
22. El-Gendy, G. A., Terada, K., Yamamoto, K., Nakai, Y., "Molecular Behavior, Dissolution Characteristics and Chemical Stability of Aspirin in the Inclusion Complex with di-o-methyl- β -cyclodextrin", *Int. J. Pharm.*, 31, 25-31, 1986.
23. Rensing, M. E., Jiskoot, W., Talsma, H., Ingen, W., Beuvery, E.C., Crommellin, D. A., "The Influence of Sucrose, Dextran and Hydroxypropyl- β -cyclodextrin as Lyoprotectants for a Freeze-dried Mouse IgG_{2a} Monoclonal Antibody (MN12)", *Pharm. Res.*, 9, 266-270, 1992.
24. Brewster, M. E., Hora, M. S., Simpkins, J. W., Bodor, N., "Use of 2-hydroxypropyl- β -Cyclodextrin as a Solubilizing and Stabilizing Excipient for Protein Drugs", *Pharm. Res.*, 8, 792-795, 1991.
25. Gal-Füzy, M., Szente, L., Szejtli, J., Haranagi, J., "Cyclodextrin-stabilized Volatile Substances for Inhalation Therapy", *Die Pharmazie*, 39, 558-559, 1984.
26. Szente, L., Apostol, I., Szejtli, J., "Suppositories Containing β -cyclodextrin Complexes. Part. 1. Stability Studies", *Die Pharmazie*, 39, 697-699, 1984.
27. Ueakama, K., Oh, K., Trie, T., Otagiri, M., Nishiyama, Y., Nara, T., "Stabilization of Isosorbide - 5-Mononitrate in Solid State by β -cyclodextrin Complexation", *Int. J. Pharm.*, 25, 339-346, 1985.
28. Nambu, N., Okada, Y., Nagai, T., "Interaction of Chloral Hydrate with Cyclodextrins in Aqueous Solution and in Solid States", *Fed. Asia. Pharm. Assoc. (FABA)*, 64-72, 1980.
29. Vikmon, M., Stadler-Szőke, A., Hortobagyi, G., Kolbe, I., Szejtli, J., "Stabilization of Mytedon with β -cyclodextrin" *Acta Pharm. Technol.*, 32, 29-32, 1986.
30. Vincieri, F. F., Mulinacci, N., Mazzii, G., Coran, S. A., Bambagiotti-Alberti, M., "Stabilization of Tinctures with Cyclodextrins: a Tincture from the Fruits of *Oenanthe Aquatica* L.", *Int. J. Pharm.*, 48, 119-124, 1988.
31. Nakai, Y., Yamamoto, K., Terada, K., Akimoto, K., "The Dispersed States of Medicinal Molecules in Ground Mixtures with α -or β cyclodextrin", *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 685-691, 1984.
32. Ueakama, K., Hirayama, F., Esaki, K., Inoue, M., "Inclusion Complexes of Cyclodextrins with Cinnamic Acid Derivatives: Dissolution and Thermal Behaviour", *Chem. Pharm. Bull.*, 27, 76-79, 1979.
33. Lengyel, M., Szejtli, J., "Menadione- γ -cyclodextrin Inclusion Complex", *J. Incl. Phen.*, 3, 1-8, 1985.
34. Takahashi, T., Kagami, I., Kitamura, K., Nakanishi, Y., Imasoto, Y., "Stabilization of AD-1590, a Non-steroidal Antiinflammatory Agent in Suppository Bases by β -cyclodextrin Complexation", *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 1770-1774, 1986.

35. Takamura, K., Inoue, S., Kusu, F., Otagiri, M., Ueakama, K., "Electrochemical Oxidation of Chlorpromazine-cyclodextrin Inclusion Complex", *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 839-845, 1984.
36. Anderson, F. M., Bundgaard, H., "Inclusion Complexation Metronidazole Benzoate with- β -cyclodextrin and its Depression of Anhydrate-hydrate Transition in Aqueous Suspensions", *Int. J. Pharm.*, 19, 189-197, 1984.
37. Ueakama, K., "Cyclodextrin Inclusion Compounds: Effects on Stability and Biopharmaceutical Properties", Breimer, D. D. Speiser, P. (eds) *Topics in Pharmaceutical Sciences*, Elsevier Science Publishers, pp. 181-197, 1987.
38. Hoshino, T., Hirayama, F., Ueakama, K., Yamasaki, M., "Reduction of Protriptyline-photosensitized Hemolysis by β -cyclodextrin Complexations", *Int. J. Pharm.*, 50, 45-52, 1989.
39. Hoshino, T., Ishida, K., Irie, T., Hirayama, F., Ueakama, K., "Alleviation in Protriptyline-photosensitized Skin Irritation by Di-*o*-methyl- β -cyclodextrin Complexation", *Int. J. Pharm.*, 38, 265-267, 1987.
40. Teshima, D., Otsubo, K., Higuchi, S., Hirayama, F., Ueakama, K., Aoyama, T., "Effects of Cyclodextrins on Degradations of Emetine and Cephaeline in Aqueous Solution", *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 1591-1594, 1989.
41. Müller, B. W., Albers, E., "Complexation of Dihydropyridine Derivatives with Cyclodextrins and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in Solution", *Int. J. Pharm.*, 79, 273-288, 1992.

İki düşman arasında öyle konuş ki, barıştıkları zaman utanmayasın.
Şeyh Sadi