

# Propranolol

Özlem KIŞLAL\*, Nevin ÇELEBİ\*

**Özet:** Bir  $\beta$  - adrenerjik bloke edici ajan olan propranolol hipertansiyon, angina pectoris ve kardiyak aritmilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Yüksek derecede karaciğerden ilk geçiş etkisine uğrar. Bu derlemede propranololün fizikokimyasal özellikleri, miktar tayini yöntemleri, farmakolojik özellikleri, farmakokinetik ve biyoyararlanımından bahsedilmiştir.

**Anahtar kelimeler :** Propranolol, Antianginal, Antiaritmik, Antihipertansif, Farmakokinetik, Biyoyararlanım

**Geliş tarihi :** 6.7.1993  
**Kabul tarihi :** 17.5.1994

## Genel Bilgiler

Propranolol, uzun yıllardan beri angina pectoris tedavisinde kullanılan ve halen de en fazla kullanılmakta olan  $\beta$ -reseptör bloke edici etkiye sahip ilaçlardan biridir. Propranololün en önemli etkisi kardiyovasküler sistem ve bronşlar üzerindedir. Propranolol antianginal, antiaritmik ve antihipertansif bir ajandır. Genellikle propranolol HCl tuzu şeklinde kullanılır<sup>1,2,3</sup>.

## Fizikokimyasal Özellikleri

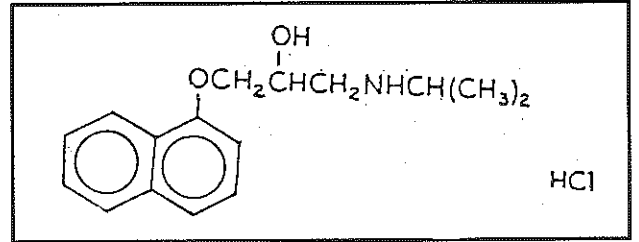
Propranolol 1-(isopropylamino)-3-(1-naftiloksi)-2-propanol yapısındadır. pKa'sı 9.4 olup zayıf bazik bir maddedir<sup>4,5,6</sup>. Yüksek lipofilik özellik gösterir<sup>7</sup>. Kimyasal yapısı Şekil 1'de görülmektedir<sup>8,9</sup>.

Propranololün erime derecesi 94-96°C olup<sup>10</sup>, HCl tuzunun erime derecesi ise 161-163°C'dir. Beyaz toz şeklindedir. Molekül ağırlığı 295.81'dir. Sıcaklık ve nem oranındaki değişikliklerden etkilenmez. Işığa karşı dayanıksızdır<sup>11</sup>.

## Propranolol

**Summary:** Propranolol is a beta-adrenergic blocking agent used in the treatment of hypertension, angina pectoris and cardiac arrhythmias. It undergoes extensive first pass metabolism by the liver. The physico-chemical properties, assay, pharmacological properties, pharmacokinetics and bioavailability of propranolol is discussed in this review.

**Keywords :** Propranolol, Antianginal, Antiarrhythmias, Antihypertensive, Pharmacokinetics, Bioavailability



Şekil 1. Propranololün Kimyasal Yapısı<sup>8,9</sup>.

1 g'ı 20 mL suda veya 20 mL alkolde çözünür. Kloroformda çok az çözünür. Eterde çözünmez<sup>11</sup>. Sulu çözeltileri pH 3'de dayanıklıdır, alkali ortamda hızla bozunmaktadır<sup>12,13</sup>.

## Miktar Tayin Yöntemleri

Propranololün in vitro miktar tayini için spektrofotometrik yöntem sıklıkla kullanılmaktadır<sup>14-19</sup>. Floresan özellik gösteren çok az sayıdaki ilaçlardan biridir. Bu özelliğinden dolayı da fluorometrik yöntemle miktar tayini yapılabilmektedir<sup>20,21</sup>. Bunlardan başka ince tabaka kromatografisi(TLC), Gaz kromatografisi (GC), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi(HPLC), radyoimmunoassay yöntemleri ile miktar tayini yapılmaktadır<sup>10,19,22,27</sup>.

(\*) Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Etiler - 06330 - Ankara

## Farmakolojik Özellikler

Propranolol selektif olmayan  $\beta$  blokörlerdendir. Bütün  $\beta$  adrenerjik etkileri inhibe eder. Propranololün levo ve dekstro izomerleri vardır<sup>28</sup>. Etkili olan, levo izomeridir<sup>2,3,7,16,32</sup>. Kardiyovasküler sistem ve bronşlar üzerine etkilidir. Propranolol, kalp atım hızı ile kalp ventriküler sistolik basıncını düşürerek kalp debisinin azalmasına neden olur. Antiaritmik, antianginal, antihipertansif bir ajandır<sup>2,3</sup>. Spesifik olmayan önemli bir özelliği de lokal anesteziye etki göstermesidir. Fakat lokal anestezi yapmak için kullanılmaz<sup>3,29</sup>.

Bronşlardaki  $\beta_2$  reseptörleri bloke ettiğinden astımlılarda ve obstruktif kronik akciğer hastalığı olanlarda solunum hacmini tehlikeli şekilde azaltarak astım krizine neden olmaktadır<sup>4,29</sup>.

Propranololün uzun süre kullanımında, kanda kolesterol düzeyini artırdığı, diğer taraftan da yüksek dansiteli lipoprotein düzeyini düşürdüğü belirtilmiştir.

Ayrıca renin salgılanmasını da inhibe eder. Bu özelliğine rağmen kalp debisini düşürüp böbrek kan akımını azalttığı için su ve sodyum tutulmasına neden olabilir<sup>3,4</sup>.

## Metabolizması ve Atılımı

Oral olarak uygulandığında yalnızca % 30-60 oranında sistemik sirkülasyona katılır<sup>4,30</sup>. Nedeni, karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayarak metabolize olmasıdır<sup>11,29,31</sup>.

Genel olarak dört ana yolla metabolize olur. o-Dealkilasyon, yan zincir oksidasyonu, glukuronik asit konjugasyonu ve halka oksidasyonudur<sup>33</sup>. Sitokrom P-450 enzimine bağlı olarak aromatik hidroksilasyon oluşmaktadır<sup>4</sup>. Hepatik metabolizma sonucu oluşan hidroksillenmiş halka metaboliti 4-OH propranolol, propranolole eşdeğer oranda  $\beta$  blokaja sahiptir<sup>29,33</sup>. Bu metabolit plazmada sadece oral uygulamadan sonra bulunmuştur. Diğer hidroksillenmiş halka metabolitleri glukuronik asit ve sülfat konjugatları olarak tanımlanmışlardır<sup>19,33,34</sup>. Bunların biyolo-

jik olarak ne derece önemli oldukları bilinmemektedir. o-dealkilasyon ve yan zincir oksidasyonu ile de birçok metabolit oluşmaktadır. Bunlardan biri de naftoksilaktik asittir<sup>33</sup>.

Propranolol, glukuronik asitle konjuge haldedir. İdrardan atılan metabolitleri toplam atılanın %2.5-25'i oranındadır. Hem 4-OH propranolol, hem de onun glukuronik asit konjugatı idrarla atılır. 4-OH propranolol metaboliti olarak atılan propranololün yüzdesi artan propranolol dozuyla azalır<sup>33</sup>.

Yapılan çalışmalarda propranololün % 1-4'ünün idrardan ve feçesten bozunmadan atıldığı bulunmuştur<sup>4,33,35</sup>. Propranololün % 95'i total olarak böbrekten atılır<sup>35</sup>.

## Farmakokinetiği ve Biyoyararlanımı

Literatürde propranololün tek, iki ve üç kompartmanlı modele uyduğu belirtilmektedir<sup>30,33,36,37,38</sup>. Tavşanlara intravenöz olarak uygulandığında da iki kompartmanlı modele uyduğu görülmüştür<sup>22</sup>. Ayrıca, bazı yazarların verdikleri plazma konsantrasyonları-zaman profilinde propranololün iki kompartmanlı modele uyduğu bulunmuştur. Hesaplamalarda ise, tek kompartmanlı model kullanılmıştır<sup>39</sup>. Propranolol, nonlinear farmakokinetik gösteren ilaçlardan biridir. Nonlinear farmakokinetikte eliminasyon hız sabiteleri doza bağlı olarak değişmektedir. Bu durumda emilen doz ve AUC(Eğri altında kalan alan) arasındaki ilişki doğrusal değildir. AUC değeri, emilen dozdaki hafif bir artış için artar. Propranolol karaciğerde ilk geçişteki biyotransformasyon enzimlerinin doygunluğuna bağlı olarak ve biyotransformasyon sonucu karaciğerin kan debisinin azalmasından dolayı nonlinearlik gösterdiği düşünülmektedir. Eliminasyon hız sabitesi, eliminasyon yarı ömrü, dağılım hacmi, toplam klirens ve değişmemiş şekilde elimine olan etken madde kesri gibi parametreler, propranololün nonlinear farmakokinetik özelliği gözönüne alınarak hesaplanmalıdır.

Literatürde günde 40-80 mg veya daha fazla dozda verilmesinde nonlinear farmakokinetik gösterdiği saptanmıştır<sup>40</sup>.

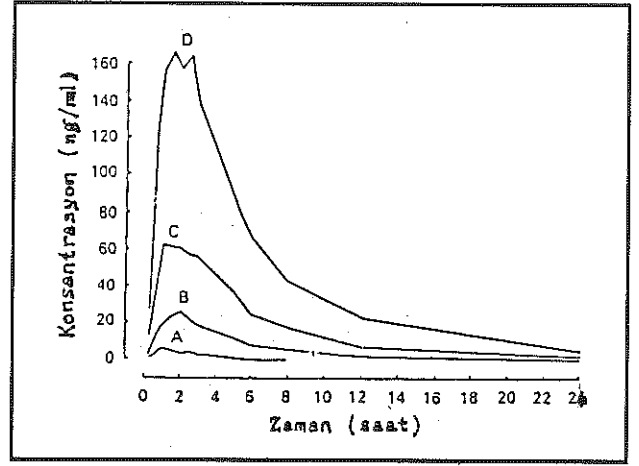
Plazma proteinlerine yaklaşık % 90-93 oranında bağlanmaktadır<sup>4,29</sup>. Etken maddelerin plazma ve doku proteinlerine bağlanma yerlerindeki bir doygunluk, etken maddelerin serbest kesrini artırır ve dolayısı ile farmakolojik etki şiddetinin de artışına neden olurlar. Yarılanma ömrü yaklaşık 3-6 saattir. Dağılma hacmi 70 kg'lık bir insan için 270 L'dir<sup>14,29</sup>. Daha önce de belirtildiği gibi karaciğerde metabolizması yüksek olduğundan, oral biyoyararlılığı düşüktür<sup>41</sup>. Karaciğerde ilk geçişte metabolize edilen doz kısmı bariyerler arasında değişikliklere neden olmaktadır. Bu yüzden klinikte de, bir bireyde sabit bir dozdan hareketle elde edilecek etki şiddetini görmek zordur. Yapılan çalışmalarla oral biyoyararlılığının %25-30 arasında olduğu saptanmıştır<sup>4,29</sup>. Oral uygulandığında absorpsiyon hız sabiti 1.29-2.55 saat<sup>-1</sup> arasında<sup>39</sup>, eliminasyon hız sabiti 0.17-0.52 saat<sup>-1</sup> arasında bulunmuştur<sup>39,42</sup>.

Yapılan bir çalışmada, propranolol oral olarak 40mg ve i.v. infüzyonla 10 mg uygulanmış olup, yarılanma ömrü sırasıyla 2.8 ve 3.0 saat olarak bulunmuştur. Oral olarak uygulanan preparatlarından da biyoyararlılık % 27 olarak saptanmıştır<sup>43</sup>. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada propranolol 10, 40, 80 ve 160 mg dozda oral yolla uygulanmıştır(Şekil 2). 160 mg dozda verilen propranololün biyoyararlılığı Tablo 1'de gösterilen farmakokinetik parametrelere bağlı olarak daha fazla bulunmuştur<sup>39</sup>.

Tablo 1. Propranololün oral yoldan verilmesinden sonraki farmakokinetik parametreler<sup>39</sup>.

Parametreler	Dozlar			
	10 mg	40 mg	80 mg	160 mg
$k_a$ (saat <sup>-1</sup> )	2.55±2.51	1.29±0.40	1.67±0.83	1.85±0.70
$t_{1/2a}$ (saat)	0.38±0.18	0.58±0.18	0.52±0.24	0.44±0.23
$k_{el}$ (saat <sup>-1</sup> )	0.52±0.27	0.22±0.08	0.18±0.06	0.17±0.03
$t_{1/2el}$ (saat)	1.64±0.75	3.94±2.44	4.19±1.02	4.23±0.64
$t_{maks}$ (saat)	1.50±0.65	2.19±0.59	1.88±0.74	1.58±0.70
$C_{maks}$ (ng/mL)	6.66±3.27	28.6±25.74	74.1±41.1	193±71

Diğer bir çalışmada ise, propranolol 80 mg oral ve 0.2 mg/kg intravenöz olarak sağlıklı gönüllülere uygulanmış; dinlenme ve egzersiz durumlarında farmakokinetik parametreler kıyaslanmıştır.



Şekil 2. Sağlıklı gönüllülere A-10 mg, B-40 mg, C-80 mg ve D-160 mg dozda propranololün oral uygulamasından sonra zamana karşı çizilen plazma konsantrasyonu eğrileri (n=8)<sup>39</sup>.

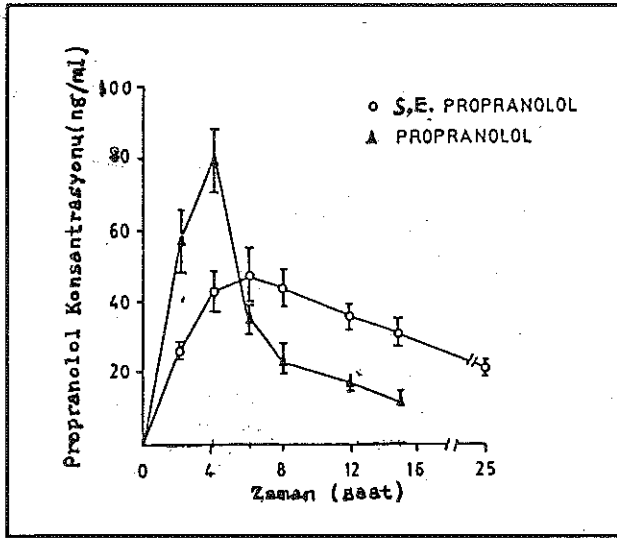
Oral uygulamada yarılanma ömrü ve (AUC), egzersiz durumunda, dinlenme durumuna göre kıyaslandığında, önemli derecede düşük bulunmuştur. Fiziksel hareketin uzun süre devam etmesiyle propranololün biyoyararlılığı da düşmüştür. İntravenöz uygulamada, egzersiz durumunda dinlenme durumuna göre yarılanma ömrü düşmüştür. Fakat eğri altında kalan alan, klirens ve dağılma hacminde bir değişiklik olmamıştır<sup>30</sup>.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir başka çalışmada da, 80 mg propranolol içeren tek dozluk ve 80 mg'lık konvansiyonel ve sürekli etkili iki preparat uygulanmıştır. Tek dozlu preparattan 3.25 saatte 84.54 ng.mL<sup>-1</sup>lik kan düzeyine ulaşırken, sürekli etkili preparatından 6.75 saatte, 57.70 ng.mL<sup>-1</sup>lik bir kan düzeyine ulaşılmıştır(Tablo 2, Şekil 3)<sup>16</sup>.

Tablo 2. Sürekli etkili propranolol(Betalong-80 mg) ve propranololün(Inderal-80 mg) oral yoldan tek doz uygulamasından sonraki parametreler<sup>16</sup>.

Doz	$t_{1/2}$ (saat)	$C_{maks}$ (ng/mL)	$t_{maks}$ (saat)	AUC <sub>0→∞</sub> (ng.saat/mL)
Betalong (n=8)	15.1±1.0***	57.7±7.1*	6.75±0.52**	1260±120**
Inderal (n=8)	5.12±0.42	84.5±8.7	3.25±0.36	606±37

Tüm değerler ortalama ve ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. \* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.



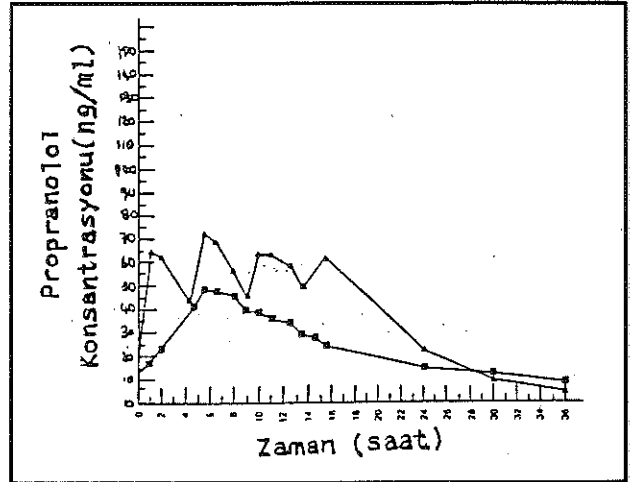
Şekil 3. 80 mg dozda ticari ve 80 mg dozda sürekli etkili propranololün bir tek dozdan sonraki plazma konsantrasyonları<sup>16</sup>.

Diğer bir çalışmada 160 mg'lık propranolol içeren uzatılmış etkili (prolonged action) ve ticari oral dozaj formları hazırlanmış ve sağlıklı gönüllülere uygulanmıştır. AUC değerleri açısından kıyaslandığında konvansiyonel preparatın  $900 \text{ ng.s.mL}^{-1}$  iken, uzun etkili preparatın AUC'si  $486 \text{ ng.s.mL}^{-1}$  olarak bulunmuştur. Eliminasyon hız sabiti ise, uzun etkili için  $0.177 \text{ saat}^{-1}$  bulunurken, diğeri için  $0.073 \text{ saat}^{-1}$  olarak bulunmuştur<sup>42</sup>. Aynı dozlarda yapılan diğer bir çalışmada ise konvansiyonel tablette 3.2 saatte  $103 \text{ ng/mL}$ 'lik bir plazma konsantrasyonuna ulaşırken, uzun etkili tabletlerde ise 14.1 saatte  $30 \text{ ng/mL}$ 'lik bir düzeye ulaşılmıştır. Elde edilen AUC ( $\text{ng.mL}^{-1}.\text{s}$ ) değerleri, konvansiyonel tabletlerde 2055 iken, uzun etkili preparatlarda 1420 olarak bulunmuştur. Yarılanma ömrü ise konvansiyonel tabletin 9.5 saat iken, uzun etkili tabletin 16.3 saat olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre, uzun etkili preparatın biyoyararlılığının düşük olduğu gözlenmiştir. Nedeni de, propranololün non-lineer farmakokinetik göstermesindedir<sup>44</sup>. Başka bir çalışmada 60 mg'lık uzun etkili kapsül ve 20 mg günde üç defa verilen konvansiyonel tablet uygulanmıştır. Konvansiyonel tablette 2.1 saatte  $34.23 \text{ ng.mL}^{-1}$  gibi bir plazma konsantrasyonu elde edilmiştir. Buna karşılık uzun etkili kapsüllerde ise 8.2 saatte  $7.3 \text{ ng.mL}^{-1}$ 'lik bir plazma konsantrasyonu elde edilmiştir. Yarılanma ömürleri ise normal

preparatın ve uzun etkili kapsüllerin sırasıyla 4.19 ve 9.9 saat olarak bulunmuştur. Uzun etkili propranololün biyoyararlılığının, konvansiyonel tablete göre % 40-70 oranında daha düşük olduğu bulunmuştur<sup>19</sup>.

160 mg'lık sürekli etkili ve konvansiyonel dozaj formu oral olarak uygulandığında konvansiyonel preparatının AUC'si  $5.6 \text{ ng.s.mL}^{-1}$  iken, sürekli etkili preparatın  $45.5 \text{ ng.s.mL}^{-1}$  olarak bulunmuştur.  $C_{\text{maks}}$  (maksimum plazma konsantrasyonu)'ları açısından kıyaslandığında ise,  $13.5 \text{ ng.mL}^{-1}$  iken, sürekli etkili dozun  $C_{\text{maks}}$ 'i  $2.6 \text{ ng.mL}^{-1}$  olarak bulunmuştur<sup>45</sup>.

Günde 160 mg uzun etkili kapsüllerle, günde dört defa 40 mg dozda uygulanan ticari tabletlerle yapılan deneylerde, uzun etkili kapsülün AUC'sinin normal tabletlerden daha düşük AUC gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca uzun etkili formülasyonda yarılanma ömrü daha yüksek bulunmuştur. Yarılanma ömrü uzun etkili kapsüllerde 9-9.8 saat arasında iken, ticari tabletlerde 4 saat olarak bulunmuştur (Şekil 4)<sup>23</sup>.



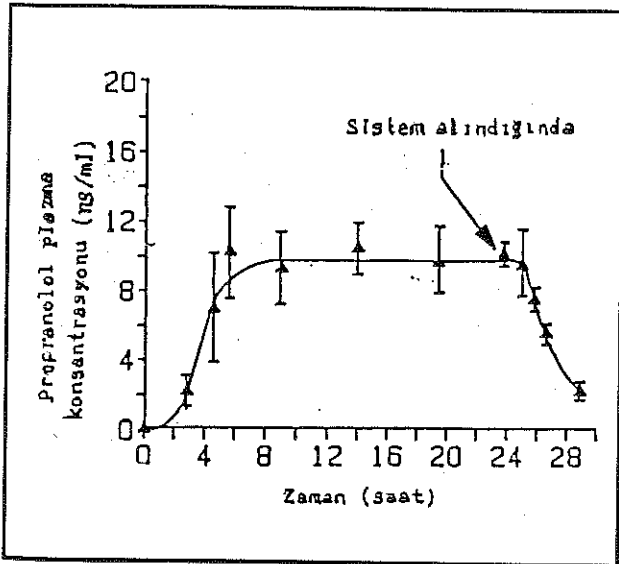
Şekil 4. 160 mg dozundaki uzun etkili propranolol kapsülleri ile günde dört defa 40 mg dozda uygulanan ticari propranolol tabletlerinin yedi gün uygulamasından sonraki plazma propranolol konsantrasyonları<sup>23</sup>.

60 mg'lık sürekli etkili kapsül günde bir defa, 20 mg'lık ticari tablet günde üç defa verilerek bu dozlamaya 4 gün boyunca devam edilmiştir. Sonuçta  $t_{\text{maks}}$  (maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı) ve  $t_{1/2}$  (yarılanma ömrü) değerleri istatistiksel olarak sürekli etkili kapsülde daha fazla

bulunmuştur. Her iki formülasyonun farmakodinamik etkisi incelendiğinde, aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuç olarak, uzun etkili bu kapsül formülasyonun hasta uyumu açısından daha uygun olduğuna karar verilmiştir<sup>46</sup>.

Genelde sürekli etkili propranolol preparatının biyoyararlılığının konvansiyonel preparata göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Konvansiyonel preparatının biyoyararlılığı, sürekli etkili preparatlara göre % 55 oranında fazla bulunmuştur<sup>40</sup>. Son yıllarda da, propranolol yüksek ilk geçiş etkisi gösterdiği için, nazal(burun içi)<sup>47</sup>, bukkal (yanak içi)<sup>21,37,48,49,50,51</sup>, vajinal<sup>52</sup> ve transdermal<sup>25,53</sup> yollardan verilmesi denenmiştir. Ayrıca propranololün oral yoldan önilaç(prodrug) şekli de uygulanarak biyoyararlılığı incelenmiştir<sup>34,54,55,56</sup>.

Yapılan bir çalışmada ise, propranolol oral, transdermal ve i.v. olarak verilmiş ve biyoyararlılıkları hesaplandığında Tablo 3'de görüldüğü gibi oral % 12.3, transdermal % 74.8 ve i.v. % 100 olarak bulunmuştur. Oral yoldan verilen propranololün biyoyararlılığı transdermal yola göre nazaran daha düşüktür. Nedeni de, daha önce de belirtildiği gibi propranololün yüksek derecede ilk geçiş etkisi göstermesidir. Tavşanlara transdermal sistemin uygulamasından sonraki plazma konsantrasyonu-zaman profili Şekil 5'de görülmektedir<sup>53</sup>.



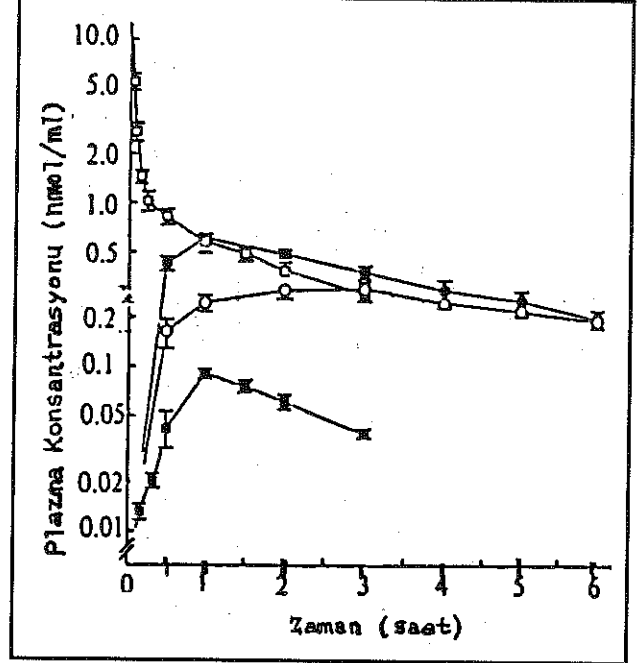
Şekil 5. Tavşanlara 10 cm<sup>2</sup> adheziv sistem uygulanmasında sonraki propranolol plazma konsantrasyonları(n=4)<sup>53</sup>.

Tablo 3. Tavşanlara çeşitli yollardan propranolol uygulamasından sonraki ortalama doz, eğri altında kalan alan, hesaplanan biyoyararlılık<sup>53</sup>.

Veriliş yolu	Verilen Ortal. Doz, mg	nAUC ng.saat.mL <sup>-1</sup> /ng.doz	Biyoyararlılık %
Intravenöz enjeksiyon	1.19±0.12 <sup>a</sup>	15.7±1.0	100
Oral Çözelti	24.3±1.8	1.93±1.01	12.3±5.9
Transdermal	2.89±0.31	11.7±1.6	74.8±101 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ortalamanın standart sapması, n = 4; <sup>b</sup>oral verilişten anlamlı olarak daha yüksek (p<0.005).

Bukkal(yanak içi) yolla yapılan bir çalışmada ise, propranololün 20 µmol/kg dozundaki çözeltisi hamsterlerin yanak mukozasına uygulanmıştır. Bu çözelti % 5'lik azon(penetrasyon artırıcı) emülsiyonu ile öntedavi yapılarak ve yapılmadan uygulanmıştır. Azon ile tedavi uygulandığında AUC'nin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Nedeni de, azonun mukozal emilimi artırmasından dolayı propranololün bukkal emilimi de artmıştır. Plazma konsantrasyon-zaman eğrileri Şekil 6'da görülmektedir<sup>57</sup>.

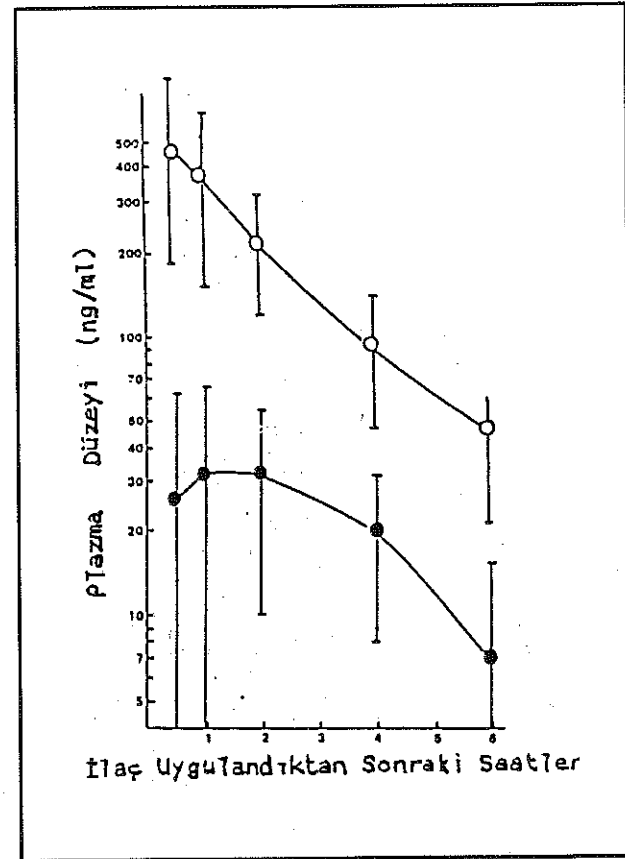


Şekil 6. Propranololün plazma konsantrasyon - zaman eğrileri üzerine uygulama bölgesinin etkisi.

Propranolol çözeltisi (20 µmol/kg) femoral vena (□); azon ile ön uygulama yapıldıktan sonra yanak mukozasına(●); azon ile ön uygulama yapılmadan yanak mukozasına(○); ince bağırsağa(■). Sonuçlar 4-7 deneyin ortalaması ve onun standart hatası olarak verilmiştir<sup>57</sup>.

Yapılan diğer bir çalışmada propranololün, poliakrilik asit (PAA, Carbopol 934), Hidroksietil-selüloz(HEC) polimerleri ile çeşitli oranlarda karıştırılarak direkt basımla bukoadezif tablet formülasyonları hazırlanmıştır. Sekiz saatlik bir sürede yapılan in vitro salım çalışmaları sonucunda, PAA içeren formülasyonlardan salımın sıfır derece kinetiğe uyduğu bulunmuştur<sup>58</sup>.

Daha önce de belirtildiği gibi propranololün önilaçları ile biyoyararlılığını artırmak mümkündür. Yapılan bir çalışmada, propranolol hemisüksinat esteri şeklinde oral olarak av köpeklerine uygulanmıştır. Hemisüksinat esteri 0.5-1 saatte hızla absorbe olarak pik plazma düzeyine ulaşmıştır. Hemisüksinat esterinin yarılanma ömrü 0.5 saat iken, propranololün yarılanma ömrü 1.7 saat olarak bulunmuştur. Önilaç kullanılması ile biyoyararlılığı artmıştır(Şekil 7)<sup>34</sup>.



Şekil 7. 80 mg propranolol hidroklorid (●) ve 107 mg propranolol hemisüksinat (○) av köpeklerine oral olarak uygulandıktan sonraki plazma propranolol düzeyleri (±Standart Sapma, n=8)<sup>34</sup>.

Bir başka çalışmada da propranololün çeşitli ester önilaçları oluşturulmuştur<sup>59</sup>. Bu önilaçlar hidrolizle oluşturulmuşlardır<sup>55</sup>. o-asetil propranolol, o-n-heksanil propranolol, o-pivaloil propranolol, o-bütiril propranolol gibi önilaçları ile çalışılmıştır<sup>55,56</sup>. Yarılanma ömürleri o-asetil propranolol 52 dakika, o-propionil propranololün 55 dakika, o-bütiril propranololün 71 dakika, o-pivaloil propranololün ise, 1400 dakika olarak bulunmuştur. Buradan da anlaşılacağı gibi, o-pivaloil esteri plazmada oldukça stabildir<sup>55</sup>. Asetil ve hemisüksinat esterleri kullanılarak yapılan çalışmada AUC değerinin ve dolayısıyla biyoyararlılığın arttığı saptanmıştır. Önilaç kullanılarak karaciğerden ilk geçiş metabolizması önlenmiş ve sonradan sistemik sirkülasyonda hidrolize uğrayarak propranolol oluşmuştur. Bu da, önilaçların propranololün biyoyararlılığını artırdığını göstermektedir<sup>54</sup>.

Propranolol sirkadyan ritim göstermektedir.  $C_{maks}$  ve AUC açısından değerlendirildiği zaman, sabah saat 8'de propranolol tabletten sağlanan biyoyararlanım daha fazla görülmüştür<sup>60</sup>.

İrk ve cinsiyetin propranololün biyoyararlılığı üzerine etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır<sup>30</sup>. 20 mg'lık oral doz zencilere ve beyazlara her altı saatte bir uygulanmıştır. Zencilerde beyazlara oranla daha düşük bir kan derişimi 4-OH propranolol ile elde edilmiştir. Bu da siyahların propranolol için, absorpsiyon ve bazı yapısal karakterlerinin beyazlara göre farklı olmasından kaynaklanmaktadır. 28 gönüllüde yapılan biyoyararlanım çalışmasında 2.5 saatte 28.5 ng.mL<sup>-1</sup>lik bir plazma konsantrasyonu bulunmuştur<sup>61</sup>.

Yiyeceklerin de propranololün biyoyararlılığı üzerine etkisi de bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, yiyeceklerle ve hidralazine beraber uygulandığında propranololün biyoyararlılığının arttığı görülmüştür<sup>17,40,62</sup>. Ayrıca proteince zengin yiyeceklerin propranolol ve metoprololün biyoyararlılığını artırdığı saptanmıştır<sup>63</sup>.

## Sonuç

Propranolol, biyolojik yarı ömrü kısa olan karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrayan beta

blokör ilaçlardan biridir. Nonlineer farmakokine-tiğe uyduğu için sürekli etkili dozaj şekillerinin hazırlanması ile biyoyararlılığında düşme gözlenmektedir. Ancak propranololün biyoyararlılığını arttırmak için intravenöz yola alternatif olarak transdermal, bukkal, vajinal, nazal verilmiş yolları ile önilaçların kullanılması denenmiştir. Bu alternatif verilmiş yollarında karaciğerdeki ilk geçiş metabolizması önleendiğinden dolayı biyoyararlanımda artış görüldüğü saptanmıştır.

### Kaynaklar

1. Anders, R., Merkle, H. P., "Evaluation of Laminated Mucoadhesive Patches for Buccal Drug Delivery", *Int. J. Pharm.*, 49, 231-240, 1989.
2. Kanzık, İ., "Adrenerjik Antagonistler (Sempatolitikler)", *Farmakoloji I, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*: 1, Ankara, 1990.
3. Kayaalp, O. S., "Antiarritmik İlaçlar", *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 2, Feryal Matbaacılık, Ankara, s. 1228, 1990.
4. Benowitz, N. L., Bourne, H. R., "Antihypertensive Agents" Katzung, B. G. (Eds), *Basic and Clinical Pharmacology*, s. 137-195, 1989.
5. Betageri, G. V., Rogers, J. A., "Thermodynamics of Partitioning of  $\beta$ -Blockers in the n-Octanol Buffer and Liposome Systems", *Int. J. Pharm.*, 36, 165-173, 1987.
6. Kadir, F., Zuidema, P. A., Vulto, A., Verheijden, J. H. M., "Drug Lipophilicity and Release Pattern of Some  $\beta$ -Blocking Agents After Intra-Adipose Injection in Pigs", *Int. J. Pharm.*, 64, 171-180, 1990.
7. Abshagen, U., "A New Molecule With Vasodilating and  $\beta$ -Adrenoceptor Blocking Properties", *J. Canad. Pharm.*, 10 (Suppl. 11) 523-532, 1987.
8. British Pharmacopoeia, Her Majesty's Stationery Office at the University Press, Cambridge, 472, 1988.
9. "The Merck Index" Eleventh Edition, Merck and Co., Inc., 7852, 1989.
10. Moffat, A. C., "Propranolol" Moffat, A. C. (Eds), *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*, Second Edition, London, The Pharmaceutical Press, s. 936-937, 1986.
11. Harvey, S. C., "Adrenergic and Adrenergic Neuron Blocking Drugs" Gennara, A.R. (eds), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Eighteenth Edition Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, s. 898-906, 1990.
12. Reynolds, J. E. F., "Propranolol" Parfit, K., Parson, A. V., Sweetman, S. C. (Eds), *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, Twenty ninth Edition, London, The Pharmaceutical Press, England, s. 798-807, 1989.
13. "The United States Pharmacopoeia XXI (U.S.P. XXI), Mack Publishing Co., Easton, s. 907-908, 1985.
14. Baveja, S. K., Rango Rao, K. V., Padmalatha Devi, K., "Zero-Order Release Hydrophilic Matrix Tablets of  $\beta$ -adrenergic Blockers", *Int. J. Pharm.*, 39, 39-45, 1987.
15. Baveja, S. K., Rango Rao, K. V., Padmalatha Devi, K., "Relationship Between Gum Content and Half-Life of Soluble  $\beta$  Blockers from Hydrophilic Matrix Tablets", *Int. J. Pharm.*, 47, 133-138, 1988.
16. Bisvas, N. R., Garg, S. K., Lal, R., Kumar, N., Gyalwalı, K., Narendranat, K. A., Sharma, P. L., "Pharmacokinetic Study of a New Sustained Release Preparation of Propranolol in Normal Healthy Volunteers", *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.*, 26 (9), 436-439, 1988.
17. El-Arini, S. K., Shiu, G. K., Skelly, J. P., "An In Vitro Study of Possible Food-Drug Interactions of the Controlled-Release Propranolol Products", *Int. J. Pharm.*, 55, 25-30, 1989.
18. Pongpaibul, Y., Whitworth, C. W., "Preparation and In Vitro Dissolution Characteristics of Propranolol Microcapsules", *Int. J. Pharm.* 33, 243-248, 1989.
19. Takahashi, H., Ogata, H., Warabioka, R., Kashiwada, K., Ohira, M., Someyo, K., "Decreased Absorption as a Possible Cause for the Lower Bioavailability of a Sustained-Release Propranolol", *J. Pharm. Sci.*, 79, 212-215, 1990.
20. Batch, P. R., Winefordner, J. D., "Room Temperature Phosphorescence Determination of Propranolol in Pharmaceutical Formulations", *J. Pharm. Sci.*, 72, 559-560, 1983.
21. Tavakoli-Saberi, M. R., Audus, K. L., "Physicochemical Factors Affecting  $\beta$ -Adrenergic Antagonist Permeation Across Cultured Hamster Pouch Buccal Epithelium", *Int. J. Pharm.*, 56, 135-142, 1989.



22. Al-Angary, A. A., El-Sayed, Y. M., Al-Meshal, N. A., Al-Dardiri, M. M., Mahrous, G. M., "Research and Reports: A Sensitive High-Performance Liquid Chromatographic Analysis of Propranolol in Serum", *J. Pharma. and Ther.*, 16, 93-101, 1991.
23. Garg, D. C., Jallad, N. S., Mishriki, A., Chalavarya, G., Kraml, M., Fencik, M., Weidler, D. J., "Comparative Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Conventional and Long-Acting Propranolol", *J. Clin. Pharmacol.*, 27, 390-396, 1987.
24. Hiori, M., Satoh, S., Maibach, H. I., Guy, R. H., "Enhancement of Propranolol Hydrochloride and Diazepam Skin Absorption In Vitro: Effect of Enhancer Lipophilicity", *J. Pharm. Sci.*, 80, 32-35, 1991.
25. Ogiso, T., Shuntani, M., "Mechanism for the Enhancement Effect of Fatty Acids on the Percutaneous Absorption of Propranolol", *J. Pharm. Sci.*, 79, 1065-1071, 1990.
26. Tateishi, T., Nakashima, H., Shitou, T., Kumagai, Y., Ohashi, K., Hosoda, S., Ebihara, A., "Effects of Diltiazem of the Pharmacokinetics of Propranolol, Metoprolol and Atenolol", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 36, 67-70, 1989.
27. Williams, F. M., Leeser, J. E., Rawlins, M. D., "Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Single Doses of Ketanserin and Propranolol Alone and in Combination in Healthy Volunteers", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 22, 301-308, 1986.
28. Yost, Y., Holtzman, L. J., "Resolution of ( $\pm$ ) Propranolol", *J. Pharm. Sci.*, 68, 1181-1182, 1979.
29. Hoffaman, B. B., Lefkowitz, R. J., "Adrenergic Receptor Antagonists", Goodman, G. A., Rall, T. W., Nies, A. S., Taylor, P. (Eds), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Pergamon Press, Inc. U. S. A., s. 221-243, 1990.
30. Arends, B. G., Böhm, R. O. B., van Kemenade, J. E., Rahn, K. H., van Baak, M. A., "Influence of Physical Exercise on the Pharmacokinetics of Propranolol", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 31, 375-377, 1986.
31. Iwamoto, K., Watanabe, J., "Dose-Dependent Pre-systemic Elimination of Propranolol Due to Hepatic First-Pass Metabolism in Rats", *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 826-828, 1985.
32. Rose, S., Leesman, G. D., Shah, V. P., Skelly, J. P., Amidon, G. L., "A Model for Predicting Drug Isomer Plasma Levels From Oral Controlled Release Dosege Froms: Application to (+) and (-) Propranolol", *Proceed. Inter. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 17, 63-64, 1990.
33. Routledge, P. A., Shand, D. G., "Propranolol" Evans, W. E., Schentag, J. J., Jusko, W. J. (Eds), *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring.*, San Francisco, Applied Therapeutics, Inc., U. S. A., 464-485, 1981.
34. Garceau, Y., Davis, I., Hasegawa, J., "Plasma Propranolol Levels in Beagle Dogs After Administration of Propranolol Hemisuccinate Ester", *J. Pharma. Sci.*, 67, 1360-1363, 1978.
35. Borchard, N., "Pharmacokinetics of Beta-Adrenoceptor Blocking Agents: Clinical Significance of Hepatic and/or Renal Clearance", *Clin. Phy. Biochem.*, 8, 28-34, 1990.
36. Cheymol, G., Poirier, J. M., Barre, J., Pradalier, A., Dry, J., "Comparative Pharmacokinetics of Intravenous Propranolol in Obese and Normal Volunteers", *J. Clin. Pharmacol.*, 27, 874-879, 1987.
37. Hitoglou-Makedou, A., Hedges, A., Turner, P., "The Influence of Changes in Buccal Potential Difference on the Buccal Absorption of Propranolol", *J. Pharmacy*, 41, 712-713, 1989.
38. Motheova, O., Bezek, S., Durisova, M., Faberova, V., Zemanek, M., Misanikova, K., Trnovec, T., "The Pharmacokinetics of Expronolol and Propranolol in Rats with Interrupted Enterohepatic Circulation", *Biopharm. Drug. Disp.*, 7, 151-162, 1986.
39. Kopitar, Z., Vrhova, B., Lenardic, A., Cvelbar, P., Zorz, M., Francetic, I., "Dose-Dependent Bioavailability of Propranolol", *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.*, 24 (6), 319-322, 1986.
40. Ludden, T. M., "Nonlinear Pharmacokinetics Clinical Implications", *Clin. Pharmacokin.*, 20 (6), 429-446, 1991.
41. Kattar, D., Ahuja, A., Kha, R. K., "Hydrodynamically Balanced Systems as Sustained Release Dosage Forms for Propranolol Hydrochloride", *Pharmazie*, 45, H5, 356-358, 1990.
42. Lalonde, R. L., Pieper, J. A., Straka, R. J., Bortorf, M. B., Mirvis, D. M., "Propranolol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics After Single Doses and at Steady-State", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 32, 315-318, 1987.
43. Bowman, S. L., Hudson, S. A., Simpson, G., Munro, J. F., Clements, J. A., "A Comparison of the Pharmacokinetics of Propranolol in Obese and Normal Volunteers", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 21, 529-532, 1986.



44. Cales, P., Grasset, D., Kavaud, A., Meskens, C., Blanc, M., Vinel, J. P., Cotonat, J., "Pharmacodynamics and Pharmacokinetics Study of Propranolol in Patients With Cirrhosis and Portal Hypertension", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 27, 763-770, 1989.
45. Straka, R. J., Lalonde, L. R., Pieper, J. A., Bottorff, M. B., "Nonlinear Pharmacokinetics of Unbound Propranolol After Oral Administration", *J. Pharm. Sci.*, 76, 521-524, 1987.
46. Marino, R. M., Dey, M., Garg, D. C., Jallad, N. S., Dorick, D. M., Martinez, J. J., Weidler, D. J., "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Long-Acting Propranolol 60 mg Capsules: A Comparative Evaluation", *J. Clin. Pharmacol.*, 27, 885-891, 1987.
47. Bodmeier, R., Paeratakal, O., "Propranolol HCl Release from Acrylic Films Prepared from Aqueous Latexes", *Int. J. Pharm.*, 59, 197-204, 1990.
48. Bland, C. R., Davis, S. S., Cheema, M. S., Rawlins, D. A., "The Buccal Absorption of Two Beta Blocking Drugs in the Rat", *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 16, 390-391, 1989.
49. Schürmann, W., Turner, P., "The Buccal Absorption of Atenolol and Propranolol and Their Physicochemical Characteristics", *Proceedings of the B. P. S.*, 13th-15th July, 655-656, p, 1977.
50. McElnay, J. C., Mooney, C., "The Use of Buccal Partitioning as a Model of Drug Absorption Interactions", *J. Clin. Hosp. Pharm.*, 8, 137-142, 1983.
51. Schürmann, W., Turner, P., "A Membrane Model of the Oral Mucosa as Derived From Buccal Absorption-Performance and Physicochemical Properties of the  $\beta$ -Blocking Drugs Atenolol and Propranolol", *J. Pharm. Pharmacol.*, 30, 137-147, 1978.
52. Richardson, J. L., Minhas, P. S., Thomas, N. W., Illum, L., "Vaginal Administration of Propranolol to Rats: Absorption and Histological Effects on the Vaginal Epithelium", *Int. J. Pharm.*, 56, R1-R4, 1989.
53. Corbo, M., Liu, J. C., Chuen, Y. W., "Bioavailability of Propranolol Following Oral and Transdermal Administration in Rabbits", *J. Pharm. Sci.*, 79, 584-587, 1990.
54. Anderson, B. D., Chu, W. W., Galinsky, R. E., "Reduction of First-Pass Metabolism of Propranolol After Oral Administration of Ester Prodrugs", *Int. J. Pharm.*, 43, 261-265, 1988.
55. Buur, A., Bundgaard, H., Lee, V. H. L., "Prodrugs of Propranolol: Hydrolysis and Intramolecular Aminolysis of Various Propranolol Esters and an Oxalidol-2-one Derivative", *Int. J. Pharm.* 42, 51-60, 1988.
56. Irwin, W. J., Belaid, K. A., "Drug-Delivery by Ion-Exchange: Stability of Ester Prodrugs of Propranolol in Surfactant and Enzymatic Systems", *Int. J. Pharm.*, 48, 159-166, 1988.
57. Kurosaki, Y., Takatori, T., Kitayama, M., Nakayama, T., Kimura, T., "Application of Propranolol to the Keratinized Oral Mucosa: Avoidance of First-Pass Elimination and The Use of 1-Dodecylazacycloheptan-2-one(Azone) as an Absorption Enhancer of Bioadhesive Film-Dosage Form", *J. Pharmacobio. Dyn.*, 11, 824-832, 1988.
58. Kışlal, Ö., Çelebi, N., "Studies on Buccoadhesive Tablet Formulation of Propranolol HCl", *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 19, 397-398, 1992.
59. Irwin, W. J., Belaid, K. A., "Drug-Delivery by Ion-Exchange: Hydrolysis and Rearrangement of Ester Pro-drugs of Propranolol", *Int. J. Pharm.*, 46, 57-67, 1988.
60. Langner, B., Lemmer, B., "Circadian Changes in the Pharmacodynamics After single Doses and at Steady-State", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 32, 315-318, 1987.
61. Shroky, M., Perkal, M., Turner, R., Lesko, L. J., "Steady State Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of Oral Propranolol in Black and White North Americans", *Biopharm. Drug Disp.*, 9, 447-456, 1988.
62. Melander, A., Panielson, K., Schersten, B., Wahlin, E., "Enhancement of the Bioavailability of Propranolol and Metoprolol by Food", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 22 (1), 108-112, 1977.
63. McLean, A. J., Isbister, C., Bobik, A., Dudley F. J., "Reduction of First-Pass Hepatic Clearance of Propranolol by Food", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 30 (1), 31-33, 1981.