

Nikotin ve Nikotin Taşıyan Sistemler

Figen OCAK*, Zeynep YÜCE**

Nikotin ve Nikotin Taşıyan Sistemler

Özet : Sigara dünyada önlenemez ölümlerin ve hastalıkların en büyük nedenlerinden biridir. Sigara içimi nikotine olan bağımlılıkla motive edilmektedir. Nikotinin yoksunluk belirtileri olan gerginlik, depresyon, dikkat toplamada zorluk, sigara içmek için aşırı istek sigaranın bırakılması ile ilgilidir. Bu belirtiler çok şiddetli olabilir. Nikotin tütün bağımlılığının tedavisinde kullanılmak üzere farmasötik bir madde olarak pazarlanmaktadır. Nikotin tedavisi, katran ve karbon dioksit olmaksızın, sigaradan daha az nikotin derişimi oluşturur. Fizyokimyasal ve farmakokinetik prensiplere dayanarak, nikotin oral uygulamadan sonra çok düşük sistemik yararlanım gösterir. Oral mukozadan nikotinin emilimi pH'ya bağlıdır. Nikotin nazal mukozadan etkili ve hızlı olarak emilir ve deriden kolaylıkla geçer. Nikotin taşıyan dört transdermal sistem (Habitrol, Nicoderm, Prostep, Nicotrol) ve bir çiğneme sakızı (Nicotine Polacrilex Gum) vardır. Sakız, mide bulantısı, çene yorgunluğu gibi bazı yan etkilere sahiptir. Transdermal nikotin preparatları sakıza göre, kullanım kolaylığı, daha iyi doz denetimi, iyileştirilmiş hasta uyumu, genellikle kabul edilebilir yan etkiler gibi bazı üstünlüklere sahiptir. Bu ürünler, sigara içiminden kurtulmada tiryakilere yardım edebilir ve uzun süreli bırakmadaki oranı iki katına çıkarırlar. Buna rağmen bu oran sadece orta düzeydedir. Nikotini yerine koyma tedavisi üzerinde yapılacak olan daha sonraki araştırmalardan, bu tedavinin etkisinin artması beklenmektedir.

Anahtar kelimeler : Nikotin, sigara bırakma, nikotin bağımlılığı, transdermal, sakız, burun spreyi, farmakokinetik

G.T. : 19.1.1996

K.T. : 11.7.1996

Nicotine and Nicotine Delivery Systems

Summary : Cigarette is the largest, single preventable cause of death and disease in the world. Most cigarette smokers would like to stop smoking. Cigarette smoking is motivated by addiction to nicotine. Stopping smoking is associated with nicotine withdrawal symptoms (anxiety, depression, difficulty concentrating, craving for cigarettes). These symptoms can be most intense. Nicotine is marketed as a pharmaceutical agent for use in the treatment of tobacco addiction. Nicotine therapy produce lower nicotine concentrations than cigarettes, no tar and carbon monoxide. Based upon physicochemical and pharmacokinetic principles, nicotine exhibits very low systemic availability after oral administration. Absorption of nicotine from the oral mucous is highly dependent upon the pH. Nicotine is absorbed rapidly and efficiently from nasal mucous and readily passes through the skin. There are four nicotine transdermal delivery systems (Habitrol, Nicoderm, Prostep, Nicotrol) and one chewing nicotine gum (Nicotine Polacrilex Gum) on the market. Gum has some side effects (nausea, jaw fatigue). Transdermal nicotine has several advantages over the nicotine gum (ease of use, improved patient compliance, better dose control, generally acceptable side effects). These products can assist smokers in quitting smoking and usually doubles long term abstinence rates. Unfortunately, smoking cessation rates are only modest. Further research on nicotine replacement therapy can be expected to enhance the effectiveness of therapy.

Key words: Nicotine, smoking cessation, nicotine addiction, transdermal, gum, nasal spray, pharmacokinetics

NİKOTİN VE NİKOTİN İÇEREN SİSTEMLER SİGARA, NİKOTİN ve SAĞLIK

Bugün dünyanın her yerinde sigara bağımlılığının yarattığı sağlıkla ilgili problemleri belgeleyen araştırmalar ve sigaraya bağlı ölümleri belgeleyen çalışmalar bulunmaktadır. Sigara içimi bütün dünyadaki ölümlerin en önemli nedeni olarak gösterilmektedir^{1,2}. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalar, 6 ölümden birinin sigara içimiyle

gelişen bir hastalıktan kaynaklandığını göstermiştir (Kansere bağlı ölümlerin % 30'u, koroner kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin % 21'i, kronik akciğer hastalığından kaynaklanan ölümlerin % 82'si)¹. Ölüme neden olmasa bile, aktif veya pasif sigara içimi, kalp damar hastalıkları, hamilelik komplikasyonları ve allerji gibi değişik hastalıkların belirtilerinde artışa neden olmaktadır³⁻⁵. Sonuç olarak sigara içen kişiler, sağlıkla ilgili kaynakları, sigara içmeyenlere göre daha fazla kullanmaktadırlar^{6,7}.

* Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı 06330 - Etiler - ANKARA

** Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Ruhsatlandırma Dairesi, Sıhhiye-ANKARA

Bir çok ülkede sigara içme oranı gittikçe azaltılmaya çalışılmakta ve sigara içenlerin de yarıdan fazlası bu alışkanlıktan kurtulmak istemektedir⁷. Ancak yapılan istatistiksel incelemeler, bu isteğin sigara bağımlısı durumuna gelen kişilerde daha az olduğunu ve kişilerin sigara içmeye devam ettiklerini göstermiştir. Sonuçta eğer önlem alınmaz ise gelecekte daha fazla kişi sigara içecek ve sigara içen kişi sayısının büyük bir çoğunluğu da sigara bağımlısı haline gelen kişilerden oluşacaktır⁴.

Sigaranın zararlı etkisi, yanma sonucu oluşan karbonmonoksit, katran ve nikotinden kaynaklanmaktadır¹. Sigara dumanı içindeki nikotin, oluşan katran taneciklerinin üstünde taşınmaktadır⁸. Nikotinin bizzat kendisinin herhangi bir hastalığa neden olması veya var olan bir hastalığın genel tablosunu bozması net olarak ispatlanmamıştır⁴. Ancak nikotin, tütünün bağımlılık yapıcı özelliğinden birinci derecede sorumlu olan psikoaktif bir maddedir¹. Pekçok uzman, nikotini bırakmanın çok zor olduğunu saptamıştır. Bunun nedeni; sigara içimini azaltma veya tümüyle bırakma durumunda yoksunluk belirtileri denen baş ağrısı, baş dönmesi, terleme ve kabızlık gibi birtakım fizyolojik ve dikkat toplayamama, gerginlik ve sinirlilik durumu, sigara içmek için aşırı istek gibi psikolojik belirtilerin ortaya çıkmasıdır. Belirtilerin şiddeti kişinin bağımlılık derecesine göre değişmektedir^{1,9}.

Ekonomik maliyeti oldukça yüksek olan sigara alışkanlığının azaltılması yada terk edilmesinin toplum ve kişi sağlığı açısından çok önemli olduğu ortadadır^{5,6}. Bu nedenle sigarayı bırakmayı kolaylaştırmak amacıyla, 1964 yılından itibaren devam etmekte olan, geniş kapsamlı çok sayıda bir dizi çalışma başlamıştır⁹. Bu amaçla nikotin, klonidin, nikotin agonistleri ve antagonistleri, antidepressanlar, gümüş nitrat gibi değişik etken maddeler denenmekte ve değişik sigarayı bırakma programları uygulanmaktadır^{3,5,6,9,10}. Bu amaçla yapılan programlar özellikle hamile kadınları, gençleri, kardiyovasküler hastalığı olanları ve hastanede yatmak zorunda kalan sigara bağımlısı kişileri hedeflemektedir^{4,6}. Denenen maddeler içinde sigarayı bıraktırma oranı en yüksek olan madde nikotindir⁹. İşte bu nedenle kişileri sigara içme alışkanlığından vazgeçirmek amacıyla nikotin içeren değişik preparatlar üzerinde çalışılmaktadır. Bu preparatların etkisi; formülasyona, uygulama yoluna, uygulanan

doza, kullanım süresine ve kullanım sıklığına bağlıdır⁴. Preparatlar, sigara içmeden kan nikotin düzeyinin artmasına neden olarak yani kanda azalan nikotini yerine koyarak, kişinin sigara içme isteğinin ve yoksunluk belirtilerinin azalmasını sağlarlar. Bu şekilde sigara bağımlısı olan kişi, karbonmonoksit ve katran almadan ve aynı zamanda nikotin yoksunluğu belirtilerini en az düzeyde hissederek bu alışkanlığından kurtulmaya başlar. Ancak nikotin tedavisi ile oluşan etki, sigara içimi ile oluşan etkiden çok daha azdır. Bu nedenle bu tedaviyi gören kişilere sigaranın oluşturduğu etkinin aynısını beklememeleri gerektiği anlatılmalıdır¹¹. Bundan dolayı nikotini yerine koyma tedavisi yanında kişilere davranış tedavisinin uygulanması başarı oranını arttırmaktadır¹¹. Nikotin tedavisi özellikle sigaraya bağımlılığı yüksek olan kişilerde bırakma oranını, hiçbir tedavi görmeyenlere göre iki katına kadar çıkarmaktadır⁴.

Bugün için FDA, sigarayı bırakmak amacıyla kullanılan ve nikotin içeren sakız ve transdermal sistem olmak üzere iki tip preparatı onaylamıştır³.

NIKOTİN

Nikotinin fizikokimyasal özellikleri

Bugün artık sigarayı bırakmak amacıyla, bir etken madde olarak kullanılan nikotin; tersiyer amin yapısında, açık sarı renkte, su ile her oranda karışabilen, alkali özellikte, yağimsı, kısmen uçucu ve nem çekici bir sıvıdır. Hava ve ışık etkisi ile rengi gittikçe koyulaşır¹². Bu nedenle 25°C'nin altındaki sıcaklıklarda, azot gazı altında ve ağzı iyi kapalı koyu renkli şişelerde saklanmalıdır¹³. Sulu çözeltisi halinde buzdolabında en az 2 ay boyunca bozulmadan kaldığı, 25°C'de yapılmış diğer bir çalışmada ise çözeltinin ancak 3 gün boyunca bozulmadan kalabildiği gösterilmiştir^{14,15}. Molekül ağırlığı 162.23, dansitesi ise 1.01 g/cm³tür. 7.84 ve 3.04 olmak üzere iki değişik iyonizasyon sabitine sahiptir. Bu nedenle oktanol / tampon partiyon katsayısı, tamponun pH'sına bağlı olarak değişmektedir^{16,17}. Bu özelliği biyolojik zarlardan geçişini de etkilemektedir. UV spektrofotometresinde 259 - 261 nm dalga boyları arasında maximum absorbans vermektedir¹².

Plazmada ve idrarda gerek kendisinin gerekse en önemli metaboliti olan kotininin ve diğer me-

tabolitlerinin miktar tayinleri HPLC ve GC ile yapılmaktadır^{15,18-20}. Ayrıca idrarla atılan metabolitlerinin kolorimetrik miktar tayini için de bir yöntem geliştirilmiştir²¹⁻²³.

Nikotinin metabolizasyonu

Nikotin başta karaciğer olmak üzere akciğer ve böbreklerde metabolize olmaktadır. Gerek denekler arası gerekse denekler içi metabolizması büyük değişiklikler göstermektedir²⁴. Organizmaya alınan miktarının yaklaşık % 80-90 kadarının metabolize olduğu bildirilmiştir²⁵. En önemli metabolitleri kotinin ve nikotin -N- oksittir. Kotinin sigara içen kişilerde kanda nikotinin 10 katı derişimde bulunur ve böbreklerden atılır^{26,27}. Her iki metabolitte farmakolojik olarak inaktiftir. Kotininin yarılanma ömrünün oldukça uzun olması (16-20 saat) organizmaya nikotinin alınıp alınmadığının takibinde kullanılmasını sağlamaktadır. Nikotinin transdermal yoldan uygulanması sonucu epidermiste kotinine rastlanmamış ve deride metabolize edilmediği sonucuna varılmıştır^{11,28}.

Nikotinin farmakolojik özellikleri

Nikotin, periferik ve santral sinir sistemindeki kolinerjik nikotinik reseptörlere bağlanarak düşük derişimde uyarıcı, yüksek derişimde ise depresyon oluşturan bir etki gösterir. Bu maddenin oluşturduğu bağımlılık santral sinir sistemindeki etkisi nedeniyledir¹¹. Ayrıca buradaki etkisi nedeniyle mide bulantısı, kusma ishal ve hıçırığa neden olmaktadır²⁵. Kardiyovasküler sistemdeki etkisi doza bağımlıdır. Sağlıklı kişilerde, kan akış hızının, kan basıncının ve kalp atış hızının artmasına neden olur²⁹. Ancak düşük dozlarda bunun tam tersi bir etki olmaktadır. Periferik damarlarda özellikle deride vazokonstriksiyona ve buna bağılı olarak deri sıcaklığında azalmaya neden olmaktadır^{11,29}. Ancak tolerans oluşumuna bağılı olarak bütün bu belirtilerin azaldığı veya hiç oluşmadığı bildirilmiştir⁸.

Nikotin organizmanın yağ metabolizasyonunda ve enerjinin harcanmasında hızlanmaya neden olmaktadır¹¹. Bu sebepten dolayı sigara içenlerin vücut ağırlığının içmeyenlere göre daha az olduğu saptanmıştır⁸. Sigara içen kişilerde nikotinin kendi metabolizasyonunun içmeyenlere göre daha fazla olduğu bildirilmiş olsa da¹ sigara içen ki-

şilerde nikotinin metabolizmasının yavaşladığı bildirilmiştir^{30,31}. Bunun yanında nikotin değişik etken madde gruplarının metabolizasyon hızını değiştirmektedir^{3,8,26}.

NİKOTİNİN UYGULANMA YOLLARI VE FARMAKOKİNETİK PARAMETRELERİ

Sigara dumanındaki nikotin

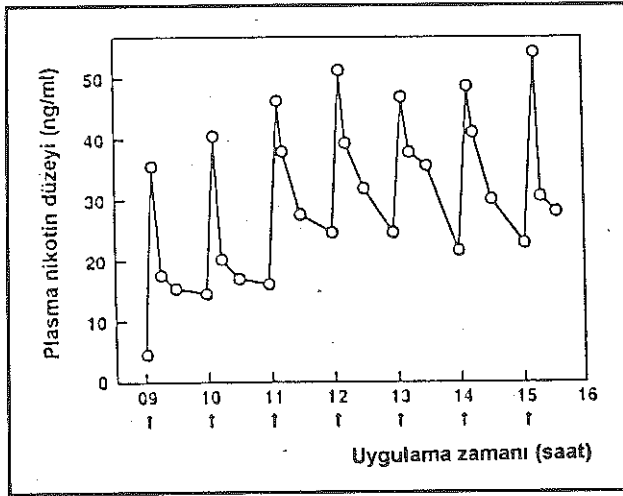
Sigara içimi sırasında nikotin, sistemik dolaşıma akciğerlerden, ağız ve burun mukozasından emilerek ulaşır. Nikotinin biyolojik zarlardan geçişi pH'ya bağılıdır. Bazı sigaraların dumanı asidik özelliktedir (pH 5.5). Bu pH'da nikotin iyonize durumda olduğundan biyolojik zarlardan zor geçer. Özellikle bu durumda ağız mukozasından emilimi ihmal edilecek kadar azdır. Ancak dumanın bazik olması (pH 8.5) nikotinin noniyonik durumda olmasını ve ağız mukozasından kolaylıkla emilmesini sağlar⁸. Nikotinin bu özelliğinden yararlanılarak sakız tipi preparatı geliştirilmiştir.

Akciğerlere ulaşabilen nikotinin bu geniş yüzeyden emilmesi pH'dan bağımsız olarak gerçekleşir⁸. Buradaki fizyolojik sıvı ile hemen karışır ve büyük bir hızla kana geçer. Sonuçta dumanın solunmasından yaklaşık sekiz saniye sonra, nikotin beyine ulaşmış olur. Akciğerlerden organizmaya giriş yapan nikotinin çok büyük bir yüzdesi yine akciğerlerde metabolize edilir¹.

Tek veya belli aralıklarda sigara içimi ile nikotinin kandaki tepe derişimi 10 - 50 ng/ml arasında değişmektedir^{1,8}. Her saat başı bir adet sigaranın içilmesi kandaki nikotin düzeyinin önce hızla yükselip tepe seviyesine eriştikten sonra da hızla azalmasına neden olmaktadır¹(Şekil 1). Sigara bağımlılarında sigara ile alınan nikotinin uzaklaşım yarı ömrünün 2 saat, dağılım hacminin 195 L ve klirens değerinin 70 kg'lık bir insan için 77.7 L/saat olduğu gösterilmiştir⁸.

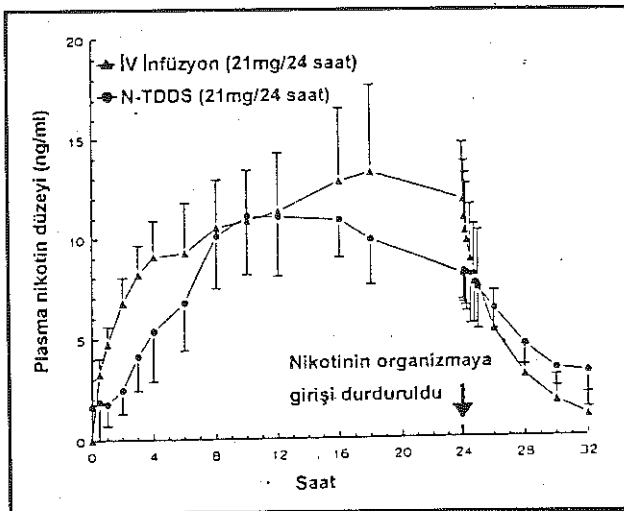
Nikotinin IV veya derialtından uygulanması

Nikotinin IV uygulanmasının nedeni, bu maddeyi içeren sakız, transdermal veya sprey tipi preparatların bağılı biyoyararlanımını saptamak, uyduğu kompartıman modelini doğru olarak belirleyebilmek ve sigara içen ile içmeyen kişiler ara-



Şekil 1. Her saat başı 1.2 mg nikotin içeren sigaranın içilmesiyle oluşan kan nikotin profili¹

sında klirens ve yarılanma ömrü açısından farklılık olup olmadığını bulmaktır. Bu çalışmalarda nikotin IV infüzyon şeklinde organizmaya verilmiştir. Yarılanma ömrü, klirens ve dağılım hacmi hesaplarının kompartıman modelinden bağımsız veya kompartıman modeline bağımlı olarak hesaplanması sonucunda bulunan değerler arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır^{32,33}. Bu çalışmalarda $t_{1/2}$ 2.03 ile 2.8 saat arasında, dağılım hacmi 185 L ile 211 L arasında ve klirens değeri 71.6 L/saat ile 80.3 L/saat arasında hesaplanmıştır³¹⁻³⁴. Ayrıca infüzyon sonrası kan verilerinin iki kompartımanlı modele uyduğu bildirilmiştir³² (Şekil 2).



Şekil 2. Nikotin içeren transdermal sistemin ve nikotin infüzyonunun oluşturduğu kan derişimleri (n=14, ort±SS)³²

Nikotinin insanlardaki farmakokinetik parametrelerinin araştırılması için derialtı uygulamanın güvenilir ve kolay bir yol olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada dört ayrı doz uygulanarak C_{max} değerleri saptanmış ve nikotinin doğrusal iki kompartımanlı farmakokinetik modele uyduğu bulunmuştur³⁵ (Şekil 3). Bu bulgu değişik dozlarda nikotin içeren transdermal preparatlarla yapılan çalışmalarda da saptanmıştır³⁶⁻³⁸. Bulunan klirens ve dağılım hacmi değerleri, IV uygulama ile kıyaslandığında herhangi bir fark görülmemiştir. Uzun süreli (1 sene) kullanım sonucunda sigara bırakma oranının %15 ile 20 arasında değiştiği kısa süreli kullanımda ise bu oranın %40'a çıktığı gösterilmiştir^{4,5}. Özellikle sakızın kullanımı ile birlikte kişilere yardımcı psikolojik tedavinin uygulanması başarı oranının artmasına neden olmuş ve bu nedenle bu konuda uzmanlaşmış kliniklerin saptadığı başarı oranı daha yüksek bulunmuştur^{5,42}.

Nikotinin nazal yoldan uygulanması

Nikotinin nazal mukozadan kolayca emildiği görüşü, eskiden beri tütünün enfiye olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle nazal yoldan, nikotin içeren bir preparatın sigarayı bırakma amacı ile kullanılabilmesi düşünülmüştür^{26,34}. Bu amaçla genellikle sprey tipi preparat üzerinde çalışılmıştır. Her püskürtmede 0.5 mg nikotin veren ticari spreyin, bir senelik tedavi sonunda sigarayı bırakma oranı %26 olarak bulunmuştur⁴³. Sprey kullanılarak yapılan başka bir çalışmada ise bu preparatın IV infüzyona göre %58 oranında mutlak biyoyararlanım sağladığı, 1 mg doz ile 10 dakika içinde 8 ng/mL düzeyinde tepe derişimi oluşturduğu gösterilmiştir^{34,44}. Yapılan incelemelerde sprey kullanımına bağlı olarak öksürme, hapsirme, gözün sulanması ve boğazda yanma gibi bazı yan etkilerin görülebileceği bildirilmiştir⁴³. Nikotinin bu uygulama yolunun, özellikle sigaraya bağımlılığı fazla olan kişiler için daha uygun olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni, burun mukozasından emilimin⁴⁵, ağız mukozasından ve özellikle transdermal yoldan olan emilime göre, çok daha hızlı olması, buna bağlı olarak sigara içme isteğinin çok daha kısa sürede geçmesidir⁴³.

Nikotinin transdermal yoldan uygulanması

Nikotinin deriden emildiğini gösteren bulguları değerlendiren ilk çalışma 1933 yılında Faulkner ta-

rafından yapılmıştır²⁶. Bu seneden itibaren nikotinin deriden emilimi hakkında yapılan araştırmalar, bu maddenin sigara bırakma tedavisinde kullanılmak üzere transdermal yoldan verilebileceği görüşünü kuvvetlendirmiştir^{26,46,47}. Bugün için FDA tarafından kabul edilmiş dört ticari nikotin taşıyan transdermal sistem (N-TDDS) bulunmaktadır (Tablo 1 ve Şekil 5)^{1,40}.

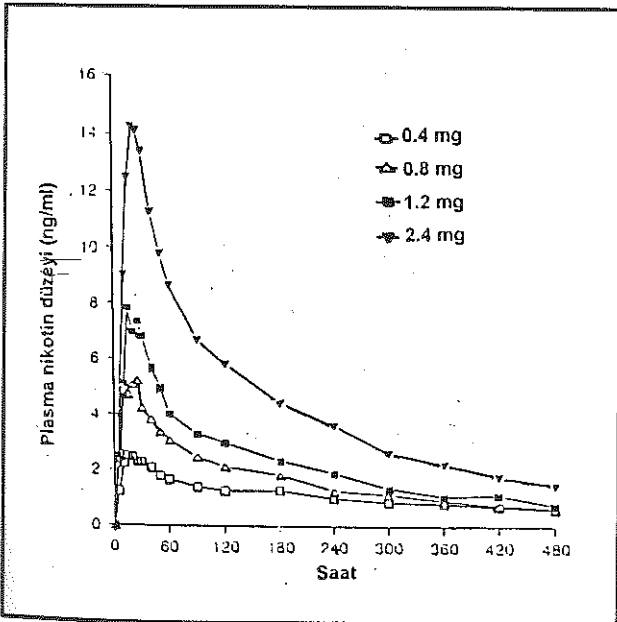
NICOTROL'de nikotin, salım hızını kontrol eden adhesif bir polimer içinde dağıtılarak taşıyıcı bir maddeye emdirilmiştir. PROSTEP'de nikotin, hidrojel özellikteki matris içinde dağıtılmış olup adhesif tabaka sadece sistemin kenarlarında bulunmaktadır. NICODERM'de nikotin, etilen vinil asetat kopolimerinden oluşmuş matris içinde dağıtılmıştır. Bu deponun önünde, salımı denetleyecek olan polietilen zar bulunmaktadır. Zarın tüm yüzeyi adhesif özelliğindeki poliizobutilen ile kaplanmıştır. HABITROL'de ise nikotin içeren metakrilik asit kopolimeri çözeltisi pamuk yapısındaki bir taşıyıcıya emdirilmiş olup, adhesif tabaka bu deponun tüm yüzeyini kaplayacak şekilde yerleştirilmiştir¹. Dozlama aralığı süresince derialtıdan uygulanması $t_{1/2}$ değerinin (3.63 saat) uzamasına neden olmaktadır. Bunun sebebinin, nikotinin uygulandığı yerde damar büzücü etki göstermesi olduğu bildirilmiştir.

Nikotinin ağız mukozasından uygulanması

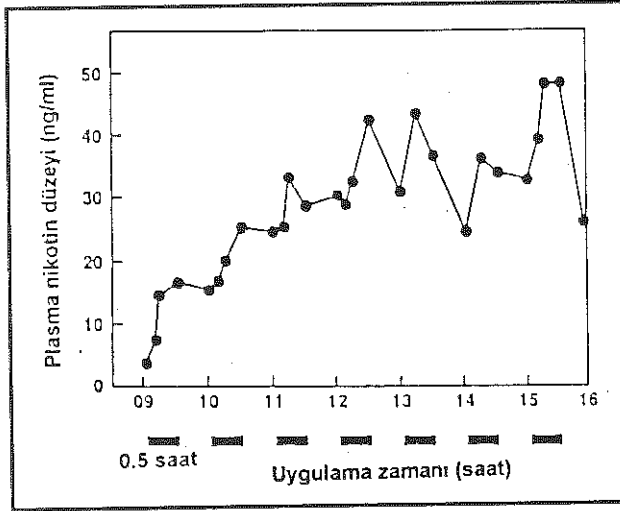
Nikotinin ağız mukozasından emilebilmesi için, çiğneme tütününün dışında sakız tipi bir preparatın kullanılması gerekir. Emilimin az veya çok olması pH'ya bağlıdır²⁶. Nikotinin ağız mukozasından çok kolay emildiği ve mukozanın nikotine gösterdiği geçirgenliğin çok yüksek olduğu yaklaşık 60 seneden beri bilinmektedir¹. Bu nedenle nikotini yerine koyma tedavisinde kullanılmak üzere iki farklı dozda (2 ve 4 mg) nikotin içeren sakız tipi bir preparat geliştirilmiştir. Sakız ilk defa 1973 yılında İsveç'te ilaç piyasasında satılmaya başlanmıştır¹⁰. Daha sonra 1984 yılında FDA tarafından kullanımı onaylanmıştır. USP 23'de 'Nicotine Polacrilex Gum' olarak geçmektedir³⁹. Nikotin Polacrilex, zayıf karboksilik kation değiştirici bir reçinenin nikotin ile yaptığı kompleksdir. Preparatın ABD'deki ticari ismi 'Nicorette'dir. Bu preparat; gliserin, sakız maddesi, tamponlayıcı madde (sodyum bikarbonat), tatlandırıcı (sorbitol) ve koku maddesi içeren, hafif yakıcı lezzette, kare şeklindeki parçalardan oluşmuştur⁴⁰. Preparatın karanlıkta ve 30°C'nin altındaki sıcaklıklarda saklanması gerekir. Sakızın kullanılması ile ağız mukozasında bölgesel irritasyon ve bunun yanında mide bulantısı, hıçkırık gibi sistemik yan etkiler görülmektedir⁴⁰.

Bu preparattan nikotinin salımı çiğneme hızına, şiddetine ve süresine bağlıdır. 4 mg nikotin içeren sakızın 30 dakika çiğnenmesi ile yaklaşık 1.5 mg nikotin salınmaktadır. Sakızın çiğnenmesi sırasında alkali özellikteki sıvıların içilmesi; mukozadan emilen miktarın önemli derecede artmasına neden olmaktadır. Çiğneme sırasında yutulan nikotinin % 70 kadarı ilk geçiş etkisine uğrayarak metabolize edilir^{4,25}.

Nikotin, sakızın çiğnenmeye başlanmasından 15 ile 30 dakika sonra kanda tepe düzeyine erişmektedir. 2 mg nikotin içeren sakız kanda bir sigaranın oluşturduğu nikotin seviyesinin yaklaşık üçte biri kadar, 4 mg nikotin içeren sakız ise üçte ikisi kadar bir düzey oluşturur^{4,5}. Nikotinin ağız mukozasından emilim hızı 2.074 ng/saat olarak hesaplanmıştır⁴¹. Sakızın her saat başı 30 dakika boyunca çiğnenmesi ile oluşan nikotinin kan profilinde, sigaranın içimi ile oluşan ani artışlar ve düşüşler görülmez¹ (Şekil 4)



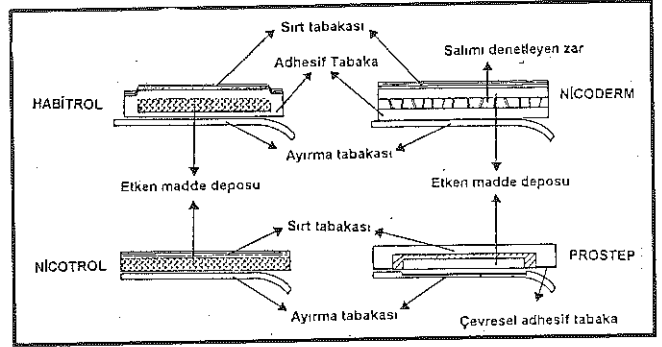
Şekil 3. Nikotinin dört değişik dozda derialtı uygulanması ile elde edilen kan profilleri (n=6)³⁵



Şekil 4. 4 mg nikotin içeren sakızın her saat başı 30 dakika çiğnenmesi ile oluşan kan nikotin seviyeleri¹

Sakızın sigarayı bıraktırmadaki başarısının incelenmesi amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sonuçta, başarı oranı açısından, çalışmalar arasında oldukça fazla farklılığın salınan nikotinin % 95 ile 98 kadarının emildiği; ancak sistemde bir miktar nikotinin kaldığı bildirilmiştir⁴⁰. Bu dört sistemden sadece NICODERM'in sıfır derece kinetiğe göre salım profili gösterdiği bulunmuştur⁴⁸.

Bunların dışında FDA tarafından henüz onay almamış NICOLAN (Elan Corp.) ve kullanıcı ta-



Şekil 5. FDA tarafından kabul edilmiş N-TDDS'lerin şematik şekilleri¹

rafından aktive edilen bir transdermal sistem olan, N-UATTS de bulunmaktadır. Nicolan hidrojel yapısında bir matris içermektedir^{3,36}. N-UATTS nikotinin stabilitesini sağlamak üzere hazırlanmış ve iki ayrı odacık içeren bir sistemdir. Biri 50 mg baz nikotine eşdeğer nikotin hidroklorür diğeri sodyum hidroksit içeren odacıklar, kolaylıkla kırılabilen bir ara tabaka ile birbirlerinden ayrılmışlardır. Kullanılacağı zaman, ara tabakaya basınç uygulanarak bu tabakanın parçalanması ve odacıkların içeriklerinin birbiri ile karışması sağlanmaktadır. Oluşan kimyasal reaksiyon ile tuz nikotin baz haline döner ve bu şekliyle sistemden salınmaktadır⁴⁹⁻⁵¹

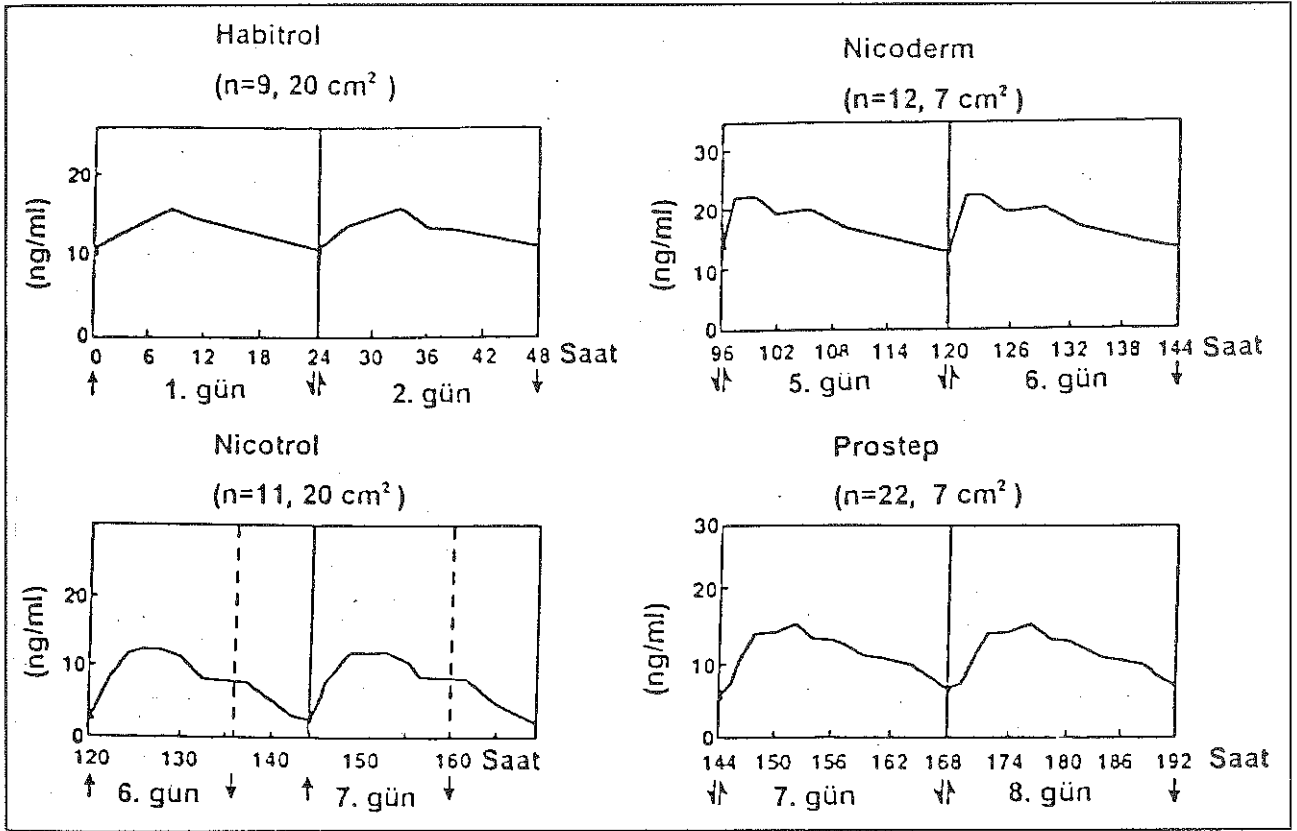
N-TDDS, nikotinin sakız tipi preparatına göre bazı üstünlüklere sahiptir. Bunlardan birincisi, nikotinin deri yolu ile sistemik dolaşıma ulaşması; ilk geçiş etkisinin olmamasını sağlar. İkincisi, bu uygulama ile

Tablo 1. FDA tarafından kabul edilmiş N-TDDS'lerin genel özellikleri⁴⁰.

Ticari İsim, Firma	Dozlama Aralığı	Alan (cm ²)	Toplam Nikotin İçeriği (mg)	Sistemde Kalan Nikotin	Emilen Nikotin Miktarı (mg)	Salım Hızı (µg/cm ² /saat)
NICOTROL (Parke-Davis)	16 saat	10	8.3	% 40	5	31
		20	16.6		10	
		30	8.3		15	
PROSTEP (Lederle Lab.)	24 saat	3.5	15	% 27	11	30
		7	30		22	
NICODERM (Merrell Dow)	24 saat	7	36	% 73	7	40
		15	78		14	
		22	113		21	
HABİTROL (Ciba-Geigy)	24 saat	10	17.5	% 60	7	29
		20	35		14	
		30	52.5		21	

kanda istenen nikotin seviyesi istenen süre boyunca aşağı yukarı sabit tutulabilmektedir^{1,26} (Şekil 6). Oluşan nikotin düzeyi, sigara içimi ile oluşan düzeyin ancak yarısı kadardır. Buna rağmen nikotin yoksunluğu belirtileri anlamlı ölçüde azalmakta¹, özellikle aşırı sigara içme isteği baskılanmakta ve buna bağlı olarak sigara tümüyle bırakılmasa bile günlük sigara tüketimi önemli derecede azalmaktadır¹¹. Bu preparatların üçüncü önemli üstünlüğü de gerek kullanımlarının kolay olması gerekse günde bir defa uygulanmaları nedeniyle hasta uyuncunun iyi olmasıdır¹.

kotinin derideki protein yapısına bağlanarak antijen görevi görmesi gösterilmiştir⁵³. Allerjik reaksiyonun bir diğer sebebi ise, derinin uygulama bölgesinin bir gün boyunca kapatılmasıdır⁵⁴. Ayrıca nikotinin sistemik etkisinden kaynaklanan bazı yan etkilerin de oluşabileceği belirtilmiştir. Bölgesel yan etki ortaya çıktığında, preparatın yapıştırıldığı yerden kaldırılması ile belirtilerin azalacağı; oral antihistaminik veya lokal steroid kullanımı ile belirtilerin tümüyle geçeceği bildirilmiştir²⁶. N-TDDS'in uygulanması ile nikotinin deriden emilim hız sabiti değeri, yaptığımız kaynak araştırmasına



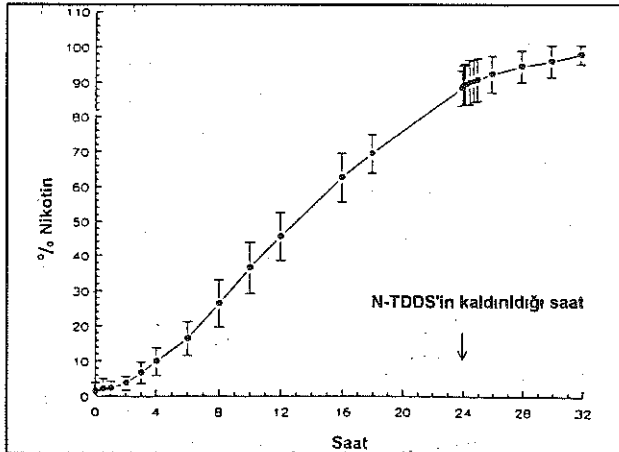
Şekil 6. Ticari N-TDDS'lerin oluşturduğu kan profilleri^{1,40}

Tedavinin ilk altı haftasında sigarayı bırakma oranı; % 30 ile 41 arasında (kör çalışmada % 4 ile 21 arasında) değişmektedir. Bir senelik bir tedavi sonucunda bu oran yarı yarıya azalmaktadır. Bu tedavi sırasında psikolojik tedavinin uygulanması, başarı oranını % 86'ya kadar çıkarmaktadır^{1,11,26,52}. Klinik çalışmalar sırasında, N-TDDS'lerin uygulama bölgesinde gerek kan akış hızında gerekse deri sıcaklığında herhangi bir değişikliğe neden olmadığını²⁹, ancak kızarıklığa ve kaşıntıya neden olduğunu göstermiştir. Bunun sebebi olarak, ni-

göre, sadece Gupta ve arkadaşları tarafından hesaplanarak 2.97 saat⁻¹ olarak bulunmuştur³³. Bu yüksek değer, deriden emilimin çok hızlı olduğunu göstermektedir. Bir etken maddenin deriden emilim hız sabitinin yüksek olması transdermal formülasyonunun yapılabileceğini gösterir. Dolayısıyla molekülün deri üzerine sabit hızda salınması sağlanabilirse kanda sabit derişim elde edilebilir. Bu fikirden hareketle, kanda istenen düzeyi sağlayacak salım hızı hesaplanarak; membran denetimli N-TDDS'ler geliştirilmeye çalışılmıştır¹⁷.

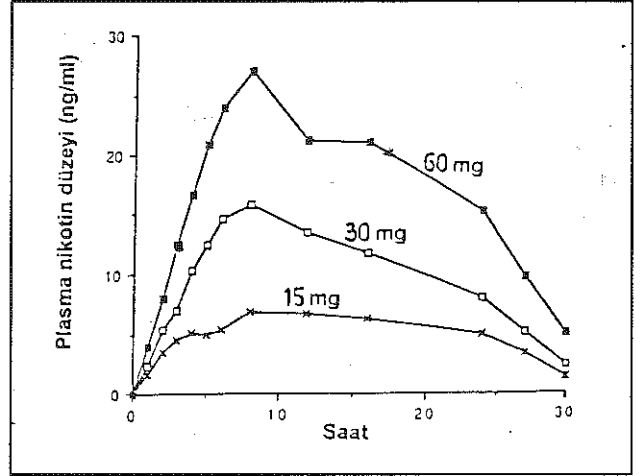
Deriden emilimin çok hızlı olması; Lin ve arkadaşlarının transdermal uygulama verilerini tek kompartımanlı İV infüzyon modeline göre değerlendirmelerine neden olmuştur^{41,55}.

N-TDDS'ler ile yapılan çalışmalarda emilen nikotin miktarının salınan nikotin miktarından daha az olduğu saptanmıştır. Bunun sebebi de preparatın deriye yapıştırıldıktan sonra preparatın kenarlarından nikotinin buharlaşması olarak açıklanmıştır^{32,33}. Transdermal yoldan uygulanan nikotinin yaklaşık % 10 kadarının deride biriktiği saptanmıştır^{32,33,37}. Buna bağlı olarak, preparat deriden kaldırılrsa bile nikotinin sistemik dolaşıma geçişi devam etmektedir^{56,32} (Şekil 7). Bu durumda hesaplanan uzaklaşım hız sabiti emilim hız sabitini de içeren bir değer olmaktadır. Nikotinin transdermal preparatları ile yapılan çalışmalarda $t_{1/2}$ değerinin (3-6 saat) oldukça fazla bulunmasının nedeni de budur. Ayrıca aynı preparatın kullanıldığı tek ve çok dozlu olarak yapılan araştırmalar karşılaştırılarak incelenirse, tek dozlu uygulamada t_{max} süresinin 5 ile 11 saat arasında olduğu; çok dozlu uygulama ile t_{max} süresinin genellikle azaldığı görülmektedir. Bunun sebebi de nikotinin deride birikmesidir^{27,36,38,55-60}. Yapılan çalışmaların bazılarında da nikotinin deriden emiliminin 0.25 ile 4 saat arasında geciktiği görülmüştür^{11,32,49,57}.



Şekil 7. N-TDDS'den, uygulandığı süre boyunca ve deriden uzaklaştırıldıktan sonra emilen nikotin yüzdesi (n=11)³²

N-TDDS'in uygulanmasından sonra kan nikotin derişimi ile uygulanan doz arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır^{36,37,56} (Şekil 8).



Şekil 8. Değişik dozlarda nikotin içeren N-TDDS'in (NICOLAN) 24 saat boyunca oluşturduğu plazma nikotin seviyesi³⁶

N-TDDS'in çoklu dozlanması ile 2 ile 4 gün içinde kan nikotin düzeyi dengeye gelmektedir³⁷. Dengedeki nikotin tepe seviyesi 7 ile 23 ng/ml, vadi seviyesi ise 3.9 ile 10.7 ng/mL arasında değişmektedir. Ayrıca çoklu dozlanmanın, kanda nikotin birikimine neden olmadığı bildirilmiştir^{36,37,56}.

N-TDDS'ler arasında biyoyararlanım açısından farklılık olup olmadığını araştıran iki çalışmada deneme aşamasındaki iki preparat ile bir ticari ürün kıyaslanmıştır; incelenen preparatların (doz ve alan değerleri normalize edildikten sonra) ticari ürün ile eşdeğer olduğu gösterilmiştir^{41,55}. Ayrıca bulabildiğimiz tek bir çalışmada da ticari bir transdermal sistemin mutlak biyoyararlanımının % 76.8 olduğu bildirilmiştir³².

SONUÇ

Sigara bağımlılığı bütün dünyada olduğu gibi bizim ülkemizde de özellikle hamileler ve gençler için bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Nikotin bağımlılığından kurtulmak zor ve uzun zaman alan bir tedavi gerektirir. Bu alışkanlıktan kurtulmak için nikotin içeren preparatların oldukça faydalı olduğu gösterilmiştir. Özellikle davranış tedavisinin de birlikte uygulandığı durumlarda sigarayı bırakma oranının çok yükseldiği bildirilmektedir. Bu preparatlardan olan transdermal sistemler; kullanımlarının kolay olması, sakıza göre daha az ve kabul edilebilir yan etkiye sahip olması, organizmaya verilen nikotin miktarının çok iyi ayarlanması ne-

deniyle kanda sabit bir düzeyin sağlanabilmesi gibi özelliklerinden dolayı nikotin içeren sakızdan çok daha etkili bulunmuştur. Gelecekte yapılacak olan çalışmalar; sigara tiryakilerinin bu alışkanlıktan daha kolay vazgeçmesini ve bu konuda çok daha yüksek bırakma oranları elde edebilmesini sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Chien, Y.W., "Recent Advances in Noninvasive systemic Delivery of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20, 417-468, 1994.
2. Woodward, S., "Make Nicotine Patches Available OTC, Says Woodward", *Australian J. Pharm.* 73, 756-757, 1992.
3. Fincham, J.E., "Use of Transdermal Nicotine Patches in Long-Term Care Facility Residents", *Consultant Pharmacist*, 8, 238-242, 1993.
4. Hughes, J.R., "Risk-Benefit Assessment of Nicotine Preparations in Smoking Cessation", *Drug Safety*, 8, 49-56, 1993.
5. Lee, E.W., D'Alonzo, G.E., "Cigarette Smoking, Nicotine Addiction, and Its Pharmacologic Treatment", *Arch. Intern. Med.*, 153, 34-48, 1993.
6. Anon., "More Evidence Required to Prove Economic Effectiveness of Nicotine-Based Products", *Drugs Therapy Perspectives*, 3, 15-16, 1994.
7. Sunstrum, C., "The Smoking Index", *Can. Pharm. J.*, March, 82-86, 1993.
8. Benowitz, N. L., "Pharmacologic Aspects of Cigarette Smoking and Nicotine Addiction", *New Eng. J. Med.*, 17, 1318-1330, 1988.
9. Gourlay, S.G., McNeil, J.J., "Antismoking Products", *Med. J. Austr.*, 153, 699-707, 1990.
10. Glassman, A.H., Covey, L.S., "Future Trends in the Pharmacological Treatment of Smoking Cessation", *Drugs*, 40, 1-5, 1990.
11. Palmer, K.J., Buckley, M.M., Faulds, D., "Transdermal Nicotine", *Drugs*, 44, 498-529, 1992.
12. Moffat, A.C., "Nicotine", *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*, 2 nd. ed., The Pharmaceutical Press, pp. 807-808, 1986.
13. Anon., "Nicotine", *Pharmacoepial Forum*, 20, 7049-7052, 1994.
14. Carlisle, M.R., Chicoine, M.L., Wygant, M.B., "A Stability Indicating HPLC Assay for Nicotine in Transdermal Patches", *Int. J. Pharm.*, 80, 227-242, 1992.
15. Degen, P.H., Schneider, W., "Rapid and Sensitive Determination of Low Concentrations of Nicotine in Plasma by GC with Nitrogen-Specific Detection", *J. Chromatogr.*, 563, 193-198, 1991.
16. Li, N.-Y., Li, Y., Gorrod, W., "Determination of Partition Coefficients and Ionisation Constants of (S) (-) Nicotine and Certain Metabolites", *Med. Sci. Res.*, 20, 901-902, 1992.
17. Yüce, Z., "Nikotin İçeren Membran Permeasyon Denetimli Transdermal Preparatın Tasarımı ve Geliştirilmesi", G.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 1996.
18. Sioufi, A., Parisot, C., Sandrenan, N., Dubois, J.P., "HPLC Determination of Nicotine and Cotinine in Plasma And Nicotine and Cotinine, Simultaneously, in Urine", *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 11, 179-185, 1989.
19. Horstmann, M., "Simple HPLC Method for Rapid Determination of Nicotine and Cotinine in Urine", *J. Chromatogr.*, 344, 391-396, 1985.
20. Rop, P.P., Grimaldi, F., Oddoze, C., Viala, A., "Determination of Nicotine and Its Main Metabolites in Urine by HPLC", *J. Chromatogr.*, 612, 302-309, 1993.
21. Peach, H., Ellard, G.A., Jenner, P.J., Morris, R.W., "A Simple, Inexpensive Urine Test of Smoking", *Thorax*, 40, 351-357, 1985.
22. Barlow, R.D., Stone, R.B., Wald, N.J., Puhakainen, E.V.J., "The Direct Barbituric Acid Assay for Nicotine Metabolites in Urine: A Simple Colorimetric Test for the Routine Assessment of Smoking Status and Cigarette Smoke Intake", *Clin. Chim. Acta*, 165, 45-52, 1987.
23. Kolonen, S.A., Puhakainen, E.V.J., "Assessment of the Automated Colorimetric and the HPLC Methods for Nicotine Intake by Urine Samples of Smokers' Smoking Low- and Medium- Yield Cigarettes", *Clin. Chim. Acta*, 196, 159-166, 1991.
24. Benowitz, N.L., Jacob, P., Fong, I., Gupta, S., "Nicotine Metabolic Profile in Man: Comparison of Cigarette Smoking and Transdermal Nicotine", *Clin. Pharmacol. Exp. Therap.*, 268, 296-303, 1994.
25. Taylor, P., "Agents Acting at the Neuromuscular Junction and Autonomic Ganglia", Jaffe, J.H., "Drug Addiction and Drug Abuse", in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Gilman, A.G., Roll, T.W., Nies, A.S., Taylor, P. (eds.), 8th ed., Pergamon Press, pp. 181-182, 545-549, 1990.
26. Svernon, C.K. "Clinical Pharmacokinetics of Nicotine", *Clin. Pharmacokin.*, 12, 30-40, 1987.
27. Mulligan, S.C., Masterson, J.G., Devane, J.G., Kelly, J.G., "Clinical and Pharmacokinetic Properties of a Transdermal Nicotine Patch", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 47, 331-337, 1990.
28. Kyerematen, G.M., Vesell, E.S., "Metabolism of Nicotine", *Drug Metabol. Rev.*, 23, 3-41, 1991.
29. Müller, P.H., Imhof, P.R., Mauli, D., Milovanovic, D., "Human Pharmacological Investigations of a Transdermal Nicotine System", *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1, 197-204, 1989.
30. Lee, B.L., Benowitz, N.L., Jacop, P., "Influence of Tobacco Abstinence on the Disposition Kinetics and Effects of Nicotine", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 41, 474-479, 1987.
31. Benowitz, N.L., Jacob, P., "Nicotine and Cotinine Elimination Pharmacokinetics in Smokers and Nonsmokers", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 53, 316-323, 1993.
32. Benowitz, N.L., Chan, K., Denaro, C.P., Jacop, P., "Stable Isotope Method for Studying Transdermal Drug Absorption: The Nicotine Patch", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 50, 286-293, 1991.
33. Gupta, S.K., Benowitz, N.L., Jacop, P., Rolf, C.N., Gorsline, J., "Bioavailability and Absorption Kinetics of Nicotine Following Application of Transdermal System", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 36, 221-227, 1993.
34. Johansson, C.J., Olsson, P., Bende, M., Carlsson, T., Gunnarsson, P.O., "Absolute Bioavailability of Nicotine Applied to Different Nasal Regions", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 41, 585-588, 1991.

35. Houezec, J.L., Jacob, P., Benowitz, N.L., "A Clinical Pharmacological Study of Subcutaneous Nicotine", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 44, 225-230, 1993.
36. Bannon, Y.B., Corish, J., Corrigan, O.I., Devane, J.G., Kavanagh, M., Mulligan, S., "Transdermal Delivery of Nicotine in Normal Human Volunteers: A Single Dose and Multiple Dose Study", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 37, 285-290, 1989.
37. Dubois, J.P., Sioufi, A., Müller, P.H., Mauli, D., Imhof, P.R., "Pharmacokinetics and Bioavailability of Nicotine in Healthy Volunteers Following Single and Repeated Administration of Different Doses of Transdermal Nicotine Systems", *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 11, 187-195, 1989.
38. Gorsline, J., Gupta, S.K., Dye, D., Rolf, C.N., "Steady-State Pharmacokinetics and Dose Relationship of Nicotine Delivered from Nicoderm® (Nicotine Transdermal System)", *J. Clin. Pharmacol.*, 33, 161-168, 1993.
39. USP 23, United States Pharmacopeial Convention, Inc., MD, pp. 2485-2486, 1993.
40. PDR (Physicians' Desk Reference), 48 th. ed., Medical Economics Data Production Camp., Montvale, NJ, pp. 675-678, 1264-1268, 1380-1387, 1795-1798, 1993.
41. Lin, S., Ho, H., Chien, Y.C., "Development of a New Nicotine Transdermal Delivery System: In Vitro Kinetics Studies and Clinical Pharmacokinetic Evaluations in Two Ethnic Groups", *J. Cont. Rel.*, 26, 175-193, 1993.
42. Fiore, M.C., Jorenby, D.E., Baker, T.B., Kenford, S.L., "Tobacco Addiction and Nicotine Patches", *JAMA*, 268, 2687-2694, 1992.
43. Sutherland, G., Stapleton, J.A., Russell, M.A., Jarvis, M.J., Hajek, P., Belcher, M., Feyerabend, C., "Randomised Controlled Trial of Nasal Nicotine Spray in Smoking Cessation" *Lancet*, 340, 324-329, 1992.
44. Pomerleau, O.F., Flessland, K.A., Pomerleau, C.S., Hariharan, M., "Controlled Dosing of Nicotine via an Intranasal Nicotine Aerosol Delivery Device (INADD)" *Psychopharmacology*, 108, 519-526, 1992.
45. Russell, M.A.H., Jarvis, M.J., Feyerabend, C., Fernö, O., "Nasal Nicotine Solution: A Potential Aid to Giving up Smoking?" *Brit. Med. J.*, 286, 683-684, 1983.
46. Aungst, B.J., "Nicotine Skin Penetration Characteristics Using Aqueous and Non-Aqueous Vehicles, Anionic Polymers and Silicone Matrices", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 14, 1481-1494, 1988.
47. Berner, B., Mazzenga, G.C., Gargiulo, P.M., Steffens, R., "A Transdermal Nicotine System: Feasibility Studies", *J. Cont. Rel.*, 20, 13-20, 1992.
48. Ho, H., Chien, Y.W., "Kinetic Evaluation of Transdermal Nicotine Delivery Systems", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 295-313, 1993.
49. Ross, H.D., Chan, K.K.H., Piraino, A.J., John, V.A., "Pharmacokinetics of Multiple Daily Transdermal Dose of Nicotine in Healthy Smokers", *Pharm. Res.*, 8, 385-388, 1991.
50. Chan, K.K.H., Ross, H.D., Berner, B., Piraino, A.J., John, V.A., "Pharmacokinetics of a Single Transdermal Dose of Nicotine in Healthy Smokers", *J. Cont. Rel.*, 14, 145-151, 1990.
51. Ebert, C.D., Heiber, W., Andriola, R., Williams, P., "Development of Novel Transdermal System Design", *J. Cont. Rel.*, 6, 107-111, 1987.
52. Benowitz, N.L., "Clinical Pharmacology of Transdermal Nicotine", *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 41, 168-174, 1995.
53. Eichelberg, D., Stolze, P., Block, M., Buchkremer, G., "Contact Allergies Induced by TTS- Treatment", *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 11, 223-225, 1989.
54. Bircher, A.J., Howald, H., Rufli, T.H., "Adverse Skin Reactions to Nicotine in a Transdermal Therapeutic System", *Contact Dermatitis*, 25, 230-236, 1991.
55. Lin, S., Chien, Y.W., Huang, W.C., Li, C.H., Chueh, C.L., Chen, R.R.L., Hsu, T.M., Jiang, T.S., Wu, J., Valia, K.H., "Transdermal Nicotine Delivery Systems: Multi-institutional Cooperative Bioequivalence Studies", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 2765-2793, 1993.
56. Keller-Stanislawski, B., Caspary, S., Merz, P.G., Bonn, R., Wolff, M., Rietbrock, N., "Transdermal Nicotine Substitution: Pharmacokinetics of Nicotine and Cotinine", *Int. J. Clin. Pharmacol. Therap. Toxicol.*, 31, 417-421, 1993.
57. Kochak, G.M., Sun, J.X., Choi, R.L., Piraino, A.J., "Pharmacokinetic Disposition of Multiple-Dose Transdermal Nicotine in Healthy Adult Smokers", *Pharm. Res.*, 9, 1451-1455, 1992.
58. Caspary, S., Keller-Stanislawski, B., Huber, T., Merz, P.G., "Pharmacokinetics of Nicotine after Application of a 30 cm² Nicotine Patch Under Steady-State Conditions", *Int. J. Clin. Pharmacol. Therap. Toxicol.*, 29, 92-95, 1991.
59. Keller-Stanislawski, B., Caspary, S., "Pharmacokinetics of Nicotine and Cotinine after Application of Two Different Nicotine Patches under Steady State Conditions", *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 42, 1160-1162, 1992.
60. Gupta, S.K., Okerholm, A., Coen, P., Prather, R.D., Gorsline, J., "Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Nicoderm® (Nicotine Transdermal System)", *J. Clin. Pharmacol.*, 33, 169-174, 1993.