

Biyoyararlanım Dosyası : Bromokriptin

Nesrin ALTUĞ*, Füsün ACARTÜRK**

Biyoyararlanım Dosyası : Bromokriptin

Özet : Sentetik bir ergo alkaloidi olan bromokriptin, dopamin agonistidir. Başlıca prolaktin hormonunun sekresyonunun inhibe edilmesinde ve Parkinson hastalığında kullanılır. Bu taramada bromokriptinin fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleri, farmakokinetiği ve biyoyararlılığı tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler : Bromokriptin, prolaktin, Parkinson, biyoyararlılık, farmakokinetik

G.T. : 27.3.1996

K.T. : 31.7.1996

GİRİŞ

Ergo alkaloidlerinden α -ergokriptinin bromlanmasıyla elde edilen bromokriptinin çok geniş bir tedavi penceresi vardır. Başlıca etkisini prolaktin hormonu üzerinde göstererek, salınımı baskılar; ayrıca D2 dopamin reseptörlerini uyararak dopaminerjik etki de gösterir. Bromokriptin; Parkinson hastalığının, prolaktin salgısının artmasına bağlı olarak gelişen kadın hastalıklarının, yine prolaktin hormonunun yükselmesine bağlı olarak gelişen erkek infertilitesi ve androjenik rahatsızlıkların, selim (iyi huylu) meme hastalıklarının ve tümörlerinin, selim hipofiz tümörlerinin ve akromegalinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

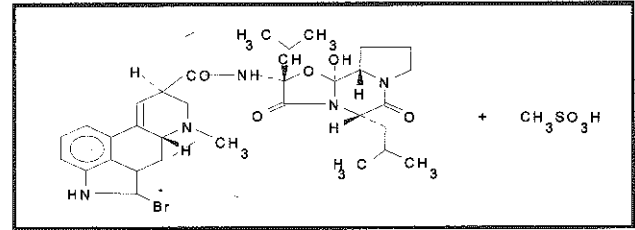
GENEL BİLGİLER

Bromokriptin, ilaç şekilleri içinde mesilat tuzu olarak bulunmaktadır. Bromokriptin mesilat 2-bromo- α -ergokriptin metansülfonat (2-bromo-12'-hidroksi-2'-(1-metiletıl)-5' - (2-metilpropil-5' α -ergotaman-3',6',18-trion metansülfonat)ın açık formülü Şekil 1' de görülmektedir. Molekül ağırlığı;

Bioavailability File : Bromocriptine

Summary : Bromocriptine, a semisynthetic ergot alkaloid drug, is a dopamine agonist. It has been mainly used for the inhibition of prolactin secretion and for the treatment of Parkinson's disease. The physicochemical and pharmacological properties, pharmacokinetics and bioavailability of bromocriptine is discussed in this review.

Key words: Bromocriptine, prolactin, Parkinson's disease, bioavailability, pharmacokinetic



Şekil 1. Bromokriptinin açık formülü

bromokriptin ($C_{33}H_{40}BrN_5O_5$) için 654.61 g,

bromokriptin mesilat ($C_{33}H_{44}BrN_5O_8S$) için 750.71 g'dır.

Beyaz, açık sarı veya çok hafif gri renkli kristal tozudur. Kokusuz veya çok hafif kokuludur.

Bromokriptin mesilat 180-200° C de parçalanır. Erime noktası ve ergime aralığı yoktur. Polimorfizm göstermez.

Sudaki çözünürlüğü çok düşüktür (0.8 mg/g). En çok metanolde çözünür (910 mg/g). Etanolde daha az çözünmektedir (23 mg/g). Mide ve barsak sıvısında 37±2 °C de çok az (< % 0.1) çözünmektedir¹.

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gazi Hastanesi, Beşevler, 06500-ANKARA

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

Sudaki çözünürlüğünün çok düşük olması nedeniyle pKa'sı, metilselüloz / su (8:2) da tayin edilmiştir. 0.0078 M çözeltisinin pKa' sı 4.90 ± 0.05 tir.

Bromokriptin mesilatın, pH=1.2/n-oktanol ve pH=7.5/n-oktanol için partiyon katsayıları 190 ve 1.235 olarak bulunmuştur¹.

Bromokriptin, sıcaklığa, ışığa ve oksijene duyarlıdır (katı ve çözünmüş durumdayken). Sulu veya sulu-alkolik çözeltilerde çok stabil değildir. Hidroliz ürünü 2-bromo-lisergamid ve 2-bromo-liserjik asit ve onların 8 α -izomerleridir.

Miktar tayini yöntemleri

Bromokriptinin miktar tayini yöntemleri arasında, titrimetrik, spektroskopik [(IR) ve (UV)², kolorimetrik, kromatografik [kağıt³, ince tabaka(İTK)⁴, gaz⁵, yüksek basınçlı sıvı (HPLC)^{2,6}] yöntemler en çok kullanılanlardır. Bu yöntemler tek başlarına daha az spesifikler, birlikte kullanılıncaya duyarlılıkları artmaktadır. Örneğin ilaç şekillerinden bromokriptin mesilat, İTK ile izole edildikten sonra UV spektrofotometrisinde tayin edilebilir. Yine ilaç şekillerinden metanolla ekstrakte edilerek HPLC ile de tayin edilebilir⁶.

Vücut sıvılarında ve dokularda tayini

Analitik yöntemler, bromokriptin mesilatın miktar tayini için hassas olmalarına rağmen biyolojik sıvılardan tayin için uygun değildir. Farmakokinetik çalışmalarda vücut sıvılarından tayin için tek metod immünoradyometrik yöntem (RIA) dir⁷. RIA kitleri ile vücut sıvılarından pikogram düzeyinde ölçüm yapılarak değişmeyen bromokriptin miktarı tayin edilebilir^{1,2}. Parkinson hastalığında yüksek doz seviyelerini, plazmada, gaz veya likit kromatografiyle ölçmek mümkündür. Bu yöntemlerle plazmada ölçülebilen en düşük bromokriptin miktarları aşağıda belirtilmiştir:

Gaz kromatografi ⁵	: 0.5 ng/mL
Mass fragmentografi ^{5,8}	: 1.0 ng/mL
HPLC ^{5,6}	: 10 ng/mL
RIA ⁷	: 1-2 pg/mL

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Güçlü bir dopamin agonisti olan bromokriptin, liserjik asit türevi yarı sentetik ergo alkaloididir⁹⁻¹³. Alkaloidin üzerindeki bromür atomu, D₂ reseptörlerine güçlü agonist etkiyi sağlamaktadır Bromokriptinin tüm farmakolojik etkileri, santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, hipofiz bezi ve gastrointestinal(Gİ) kanal üzerindeki dopamin reseptörlerinin uyarılmasının sonucudur¹⁴⁻¹⁷.

Santral sinir sistemi üzerindeki dopamin reseptörlerinin uyarıcı etkisi Parkinson hastalığının tedavisinde önemlidir. Ekstrapramidal sistemdeki dopaminerjik nöronlarla motor kontrol ve tuberoinfundibüler nöronlarla hipofiz prolaktin salgılanmasının düzenlenmesi, bromokriptinin farmakolojik etkileridir. Her iki etkisi de çok güçlü olduğu için klinikte her iki alanda; nörolojik etkileri (motor kontrol) nedeniyle Parkinson hastalığında^{16,18,19} endokrinolojik etkileri nedeniyle, artmış olan hipofiz prolaktin hormonu salgılanmasının baskılanmasında^{10,17,20,21} yaygın olarak kullanılmaktadır. Prolaktin hormonu salgılanmasının artması, organizmada çeşitli sistemleri etkilemekte ve bazı rahatsızlıklara neden olmaktadır²⁰. Örneğin galaktore, amenore, kadın ve erkek infertilitesi, meme ve prostat tümörleri v.b' dir.

Bromokriptinin endokrinolojik etkilerinden bir diğeri de, akromegali hastalarında somatotropin hormonu salgılanmasının baskılanması, aksine normal kişilerde ise geçici olarak yükseltilmesidir²²⁻²⁷.

Klinikte kullanıldığı yerler

- Laktasyonun inhibe edilmesinin gerektiği durumlarda^{17,28-31}
- Galaktore, amenore tedavisinde^{32,33}
- Corpus luteum yetersizliği ve premenstrual sendromun tedavisinde^{15,34}
- Purpural mastitis ve selim meme tümörlerine bağlı semptomların(ağrı,şişlik v.b) giderilmesi ve tedavisinde^{26,35}
- Kısırlık tedavisinde(kadın ve erkek infertilitesinde)^{13,15}
- Fibrokistik beyin (hipofiz) tümörlerinde ve hipofiz

adenomda tümörlerin küçültülmesi veya yok edilmesinde^{36,37}

- Prolaktinin neden olduğu impotans tedavisinde¹⁵
- Akromegalide büyüme hormonunun basılanmasında^{13,24,36}
- Hiperprolaktinemi olgularının tümünde plazma seviyesini normal seviyeye getirmek için³⁸⁻⁴³
- Parkinson hastalığında tek başına veya levodopa ile kombine olarak^{3,18}.

FARMAKOKİNETİĞİ VE BİYİYARARLANIMI

Emilimi

Oral Uygulamalar

Bromokriptin ve aynı gruba dahil olan ergo alkaloidlerinin, insanlarda ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarında belirtildiği gibi, farmakokinetik parametreleri benzer özellikler göstermektedirler^{1,2,44}. Emilim hepsinde hızlıdır. Bromokriptinin en hızlı emilen ergo alkaloidi olduğu bulunmuştur²². Ergo alkaloidlerinin pek çoğunun, insanlarda, plazmadaki maksimum ilaç konsantrasyonu (C_{maks}) ve doz arasında lineer kinetik gösterdikleri, 2 kompartmanlı açık modele uyum gösterdikleri¹ ve santral kompartmandan 1. derece kinetikle uzaklaştıkları bildirilmektedir^{2,45}.

Bromokriptin oral yoldan kullanıldığında, GI kanaldan hızla, fakat yalnızca % 28-30' u emilmektedir. Emilen bromokriptinin % 94' ü ilk geçiş etkisine uğrar ve sadece % 6' sı sistemik dolaşıma katılır.

Ergo alkaloidleri ile yapılan bir çalışmada bromokriptin, 1 mg dozda oral verildiğinde C_{maks} 2.15 ngeq/mL, maksimum ilaç konsantrasyonuna ulaşma süresi (t_{maks}) ise 1.4 saat olarak saptanmıştır². Bir başka çalışmada ise 2.5 mg bromokriptin oral uygulandığında C_{maks} 0.51 ± 0.01 nmol/L, t_{maks} ise 2.3 ± 0.2 saat olarak ölçülmüştür⁷. Haring ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise 5 mg bromokriptin 12 saat aralıklarla oral olarak, dokuz günlük bir periyotta uygulanmış, C_{maks} 200 pg/mL ve t_{maks} 1-2 saat olarak saptanmıştır⁸.

Parkinson tedavisinde levodopa ile kombine kullanıldığında etkinliği artmaktadır. On hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 12.5, 25, 50, 100 mg bromokriptin oral uygulandığında t_{maks} 30-210 dakika (ortalama 102 ± 9.6 dakika) olarak saptanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde ise t_{maks} 3 saat olarak bulunmuştur. Doz ile C_{maks} arasında lineer ilişki olduğu bildirilmektedir¹⁴.

Bir başka çalışmada ise, bromokriptin, yine 12.5-100 mg doz aralığında oral uygulandığında C_{maks} 4-20 ng/mL, t_{maks} 2-3 saat olarak ölçülmüştür. Parkinson hastalığının tedavisinde optimum C_{maks} ' in 2-5 ng/mL olması istenmektedir. Bromokriptinin plazmadaki yüksek seviyesi uzun süre devam etmekte ve 4. güne kadar plazmada ölçülebilmektedir²².

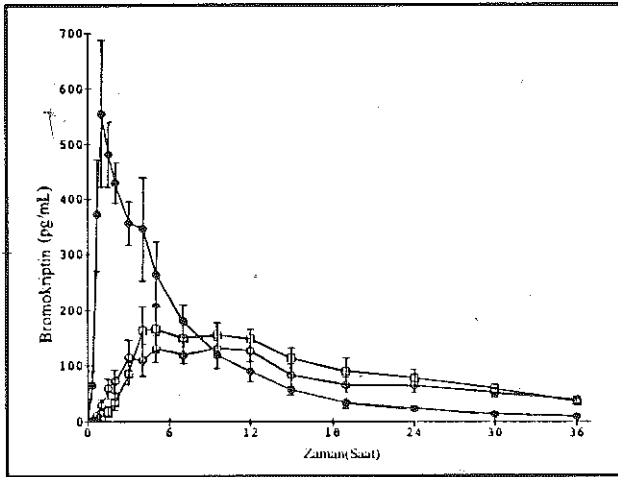
Bromokriptinin, 5 mg' lık normal(klasik) kapsüllerinin ve yine 5 mg' lık uzatılmış etkili kapsüllerinin oral uygulamasıyla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, farmakokinetik parametreler arasında farklılıklar bulunmuştur⁴⁶⁻⁴⁸. Drewe ve arkadaşlarının yaptıkları ilk çalışmada 5 mg' lık kapsüller tek doz uygulanmış ve emilimin 1. derece olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, tabletlerin aç ve tok karnına kullanıldığında, farmakokinetik parametreleri değiştirip, değiştirmediği de incelenmiştir⁴⁶. Bu çalışma sonucu bulunan farmakokinetik parametreler Tablo 1' de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Bu çalışmada eğri altındaki alan(EAA)' lar karşılaştırıldığında, ilaç şekilleri arasında klasik ilaç şekli ile uzatılmış etkili ilaç şekli ve açlık-tokluk durumunda anlamlı fark olmadığı belirtilmektedir. Bağlı biyoyararlılık; salımı uzatılmış ilaç şeklinde, aç karnına % 84.6, tok karnına % 107.5 olarak bulunmuştur. Salımı uzatılmış kapsüllerle normal kapsüllerin biyoyararlanımının da, aç veya tok karnına alındığında, istatistiksel olarak farklı olmadığı bildirilmiştir. Salımı uzatılmış kapsülün C_{maks} değerleri her iki halde de normal tablete göre anlamlı olarak düşmüştür. t_{maks} ve gecikme süresi (t_{lag}) değerleri ise, salımı uzatılmış ilaç şekillerinde anlamlı olarak artmıştır. t_{lag} değerleri karşılaştırıldığında her iki ilaç şeklinde de tok karnına alındığında hemen hemen iki kat artmaktadır⁴⁶.

Tablo 1. 5 mg bromokriptin içeren klasik ve salımı uzatılmış ilaç şekillerinin, aç ve tok karnına alındıklarında bulunan farmakokinetik parametreleri⁴⁶

Parametreler	İlaç şekilleri			
	A	B	C	D
EAA(pg.saat/ml)	3688	3603	3228	3770
Bağıl biyoyararlılık(%)	100	96.7	84.6	107.5
C _{maks} (pg/mL)	691	402	172.1	206
t _{maks} (saat)	1.64	4.06	8.5	8.06
t _{lag} (saat)	0.38	0.79	1.35	2.38

A: Normal kapsül-aç karnına
B: Normal kapsül-tok karnına
C: Uzatılmış etkili kapsül-aç karnına
D: Uzatılmış etkili kapsül-tok karnına

Yine salımı uzatılmış ticari ilaç şekli ile klasik bromokriptin ilaç şeklinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da 5 mg oral tek doz, aç karnına ve tokken verilmiştir⁴⁷. Salımı uzatılmış ilaç şekillerinde t_{maks} yükselirken buna karşılık C_{maks} da anlamlı olarak düşmektedir. Şekil 2' de plazma bromokriptin konsantrasyonları görülmektedir.



Şekil 2. 5 mg klasik ve salımı uzatılmış bromokriptin ilaç şekillerinin plazma bromokriptin seviyeleri (● standart kapsül, ○ salımı uzatılmış kapsül-aç karnına, □ salımı uzatılmış kapsül-tok karnına)⁴⁷

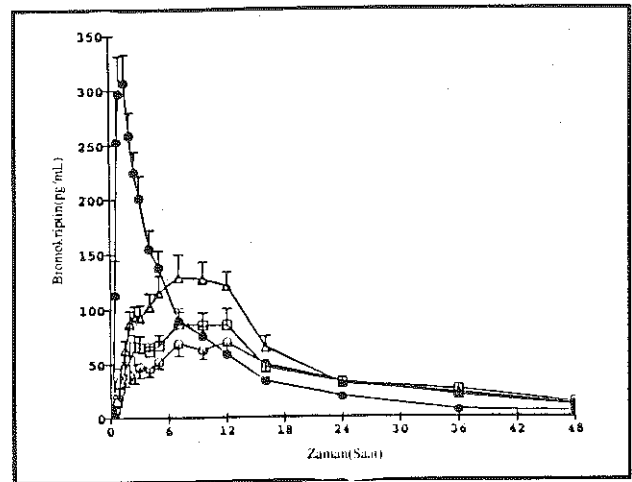
Aynı araştırma grubunun yaptıkları bir başka çalışmada da yine 5 mg oral kapsüller(A) ve salımı modifiye edilmiş kapsüller karşılaştırılmıştır⁴⁸. Salımı modifiye edilen kapsüller, in vitro salım hızlarına göre, salımı yavaş(B), salımı orta(C) ve salımı hızlı(D) olmak üzere üç değişik formda hazırlanmıştır. Bu çalışmaya ait verilen farmakokinetik parametreler Tablo 2' de gös-

terilmektedir. Bu çalışmanın plazma konsantrasyonları da Şekil 3' de görülmektedir. çalışmada C ve D formlarında çözünme hızının artışıyla bromokriptinin emiliminin ve biyoyararlılığının da arttığı belirtilmektedir. B formülasyonunun biyoyararlılığının, D formülasyonunun biyoyararlılığından istatistiksel olarak düşük olduğu, fakat B ve C arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. Salımı yavaş modifiye kapsülde biyoyararlanımın düşmesi, ilacın kalın barsaktan geçişi sırasında, viskoz kalın barsak içeriğinin etkin maddenin difüzyonuna ilave bir engel oluşturmasına bağlanmıştır. Salımı modifiye edilen formülasyonların C_{maks} değerleri de biyoyararlılığa paralel olarak artmaktadır. t_{maks} değerleri ise artan biyoyararlanımla beraber çok az düşme eğilimi göstermektedir. MRT (ortalama kalış süresi) değerleri ise, standart kapsüle göre artmaktadır. Fakat salımı uzatılmış formülasyonların MRT değerleri arasında herhangi bir fark görülmemiştir.

Tablo 2. 5 mg bromokriptin içeren normal ve salımı uzatılmış kapsüllerin oral uygulama sonucu elde edilen farmakokinetik parametreleri⁴⁸

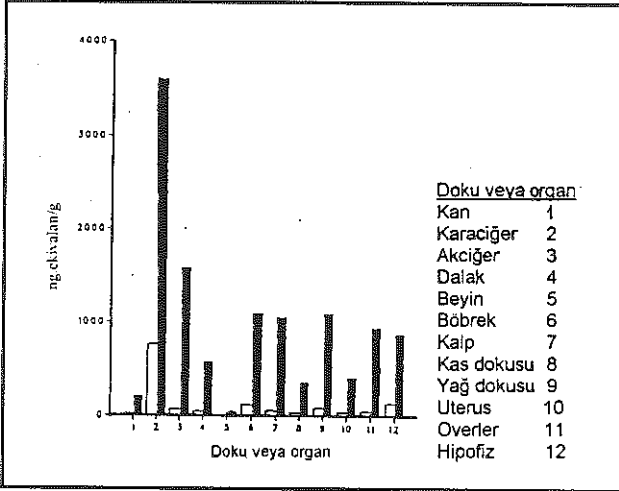
Parametreler	İlaç şekilleri			
	A	B	C	D
EAA _(0-∞) (pg.saat/ml)	2242±733	1849±685	2157±731	2676±1133
Bağıl biyoyararlılık(%)	100	89.8±99.9	104.5±48.2	123.1±53
C _{maks} (pg/mL)	348±108	94±32	117±48	164±56
t _{maks} (saat)	1.20±0.47	10.38±5.59	7.58±3.40	6.71±3.09
MRT (saat)	8.5±2.3	17.1±2.1	16.4±3.7	13.7±3.4

A: Standart kapsül
B: Modifiye kapsül-salımı yavaş
C: Modifiye kapsül-salımı orta
D: Modifiye kapsül-salımı hızlı



Şekil 3. 5 mg standart ve salım hızları farklı modifiye bromokriptin kapsüller uygulandıktan sonra plazma bromokriptin seviyeleri (● standart kapsül (A), ○ form B, □ form C, Δ form D)⁴⁸

Sıçanlarda yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik bir çalışmada, bromokriptin oral, IV ve intrakardiyak olarak uygulanmıştır. Bu çalışmada radyoaktif işaretli ilaç kullanılmış, plazma ve dokulardaki dağılım incelenmiştir⁴⁴. Dokulardaki konsantrasyonlar incelendiğinde, en yüksek değerlere karaciğer, akciğer, böbrekler ile hipofizde rastlanmıştır. Oral ve intrakardiyak uygulamadan sonra kan ve diğer dokulardaki (radyoaktivite ölçümlerine göre) konsantrasyonlar Şekil 4' de görülmektedir.



Şekil 4. 1 mg/tek doz oral ve intrakardiyak bromokriptin uygulanmasından sonra (□ oral, ■ intrakardiyak) doku konsantrasyonları⁴⁴

Oral, IV ve intrakardiyak olarak 1 mg/kg tek doz verildikten sonra farmakokinetik parametreler hesaplanmıştır. Bromokriptinin biyoyararlılığının çok düşük olduğu (% 6) ve emilen bromokriptinin % 81-85'inin ilk geçiş etkisine uğradığı belirtilmektedir⁴⁴. Biyoyararlılığının düşük oluşunun ilk geçiş etkisiyle ilişkisini incelemek amacıyla ikinci grup hayvanlara, bromokriptin uygulamasında önce hepatik mikrozomal enzim inhibitörü olan proadifen ile ön tedavi uygulanmıştır. Her iki grup hayvanla yapılan çalışmalar sonucu bulunan farmakokinetik parametreler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Mikrozomal enzim inhibitörü (proadifen) ile ön tedavi olan deney hayvanlarında, kan ve dokulardaki bromokriptin seviyesi daha yüksek ve daha uzun süreli olmaktadır. Sonuçta EAA ve yarı ömür de artmaktadır.

Bu çalışmada, mikrozomal enzim inhibitörü kullanılarak, biyoyararlılığın % 6' dan % 22' ye yükselebileceği bildirilmiştir.

Tablo 3. 1, 5, 10 mg/kg dozlarda oral ve 1 mg/kg IV tek doz bromokriptin uygulanan erkek sıçanlarda (proadifen ön tedavili veya tedavisiz) farmakokinetik parametreler⁴⁴

Farmakokinetik Parametreler	proadifen ile ön tedavili				ön tedavisiz			
	Oral 1mg/kg	Oral 5mg/kg	Oral 10mg/kg	IV 1mg/kg	Oral 1mg/kg	Oral 5mg/kg	Oral 10mg/kg	IV 1mg/kg
Cmaks (ng/ml)	34	54	714	130	3.2	19	42	164
t _{max} (saat)	1.20	1.42	0.75	0.33	1.20	1.67	1.50	0.33
EAA (ng.saat/ml)	50	164	1475	223	10	70	236	159
t _{1/2} (saat)	2.38	3.63	2.43	1.56	1.99	2.47	3.44	1.02
Hayvan sayısı	5	6	4	5	5	6	5	5

Bromokriptinin santral etkileri, beyin dokusuna penetre olduğunu göstermektedir⁴⁴. Deney hayvanlarında bromokriptin, kan-beyin bariyerini yavaş geçmektedir.

Parenteral Uygulamaları

Bromokriptinin, 4-6 hafta sürekli salım yapan, uzun etkili enjeksiyonluk iki farklı ilaç şekli mevcuttur. Parlodel LA (Long acting), bromokriptinin, polilaktik asitle hazırlanmış mikrokürelerini içermektedir. Parlodel LAR (Long acting repeatable), polilaktit poliglikolit ile hazırlanmış mikroküreleri ihtiva eder. Parlodel LA ve Parlodel LAR 50 mg bromokriptin mesilat içerir ve derin intramüsküler (İM) enjeksiyon ile uygulanırlar.

Uzun süreli tedavileri gerektiren hastalıklarda, oral yoldan bromokriptinin uygulanamadığı durumlarda, parenteral, uzun etkili ilaç şekilleri kullanılmaktadır.

Bromokriptinin uzun etkili parenteral ilaç şeklinin (Parlodel LA) farmakokinetiğini incelemek üzere karşılaştırmalı bir çalışma yapılmıştır⁴⁹. Bu çalışmada plazma prolaktin, büyüme hormonu ve bromokriptin seviyeleri 35 gün boyunca izlenmiştir. Sağlıklı erkek gönüllülere tek doz 50 mg uzun etkili bromokriptin (Parlodel LA) İM olarak enjekte edilmiştir. Karşılaştırma, oral olarak günde üç kez 1.25 mg bromokriptin tabletler verilerek yapılmıştır. Farmakokinetik parametrelerin bulunmasında non-lineer regresyon analizinden yararlanılmıştır.

Uzun etkili bromokriptinin İM enjeksiyonundan sonra, plazma bromokriptin konsantrasyonu önce hızla artarak, yaklaşık iki saat sonra 1.65 ng/mL' ye ulaşmıştır. Sonra beşinci güne kadar yavaşça düşerek 0.68 ng/mL' ye gelmiştir. 14.gün tekrar artarak 0.91 ng/ml' ye ulaşmış, sonra tekrar azalarak, 35. gün ortalama 0.36 ng/mL' ye

düşmüştür. Plazma konsantrasyonunun hızla yükseldiği ilk zaman diliminde yarı ömür $t_{1/2}=0.17$ saat olarak, 15-35.günler arasında ise $t_{1/2}=384$ saat olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ölçülen plazma prolaktin hormonu seviyesi 5.6 ± 0.6 ng/mL' den 30 dakika içinde hızla düşerek, 60. dakikada 3.1 ± 0.3 ng/mL' ye ve 120. dakikada ise 2.0 ± 0.2 ng/mL' ye inmiştir. Prolaktin hormonu salınımının inhibisyonu, 35 günden fazla devam etmektedir. Bu süre içinde ölçülen prolaktin seviyesi ortalama 1.4 ± 0.2 ng/mL olup kontrol grubun prolaktin seviyesinden (6.4 ± 0.6) anlamlı olarak düşüktür.

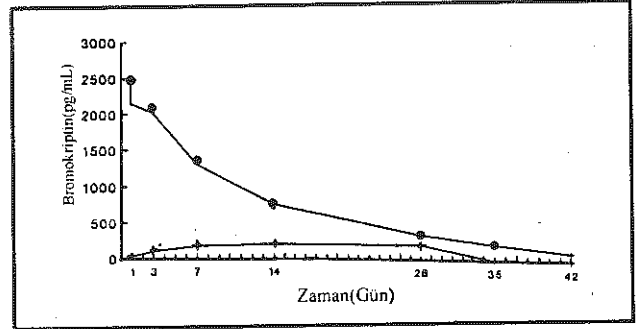
Ayda bir kez uygulanan uzun etkili enjeksiyonluk formlarının, hiperprolaktinemi nedeniyle oluşan tümörlerin(hipofiz, meme v.b.) uzun süreli tedavilerinde daha elverişli olduğu, çok uzun süre (6 ay - 1 yıl), istenen plazma veya doku konsantrasyonunu temin ettiği bildirilmiştir⁵⁰.

Uzun etkili, tekrarlanabilir enjeksiyonluk ilaç şeklinin (Parlodel LAR), oral ilaç şekliyle, prolaktin inhibisyonu ve dolaşımdaki bromokriptin seviyesi ile lokal veya sistemik yan etkileri açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, hiperprolaktinemi hastalar gruplara ayrılarak, bir gruba tek doz 50 mg bromokriptin İM enjeksiyonla, diğer gruba ise günde üç defa 2.5 mg bromokriptin içeren oral tablet verilmiştir⁵¹. Plazma bromokriptin ve prolaktin konsantrasyonları 42 gün boyunca izlenmiştir. Her iki ilaç şekline ait farmakokinetik parametreler Tablo 4' de verilmektedir. Plazma bromokriptin konsantrasyonları da Şekil 5' de görülmektedir.

Tablo 4. 2.5 mg oral ve 50 mg İM (Parlodel LAR) bromokriptin uygulaması sonrası hesaplanan farmakokinetik parametreler⁵¹

Parametreler	İlaç şekilleri	
	ORAL	İM
t_{maks} (saat)	$4.0\pm 2.0(4.0)$	$4.9\pm 10.7(1.8)$
C_{maks} (pg/mL)	$200\pm 100(200)$	$2800\pm 1300(2500)$
EAA(pg.saat/ml)	$1000\pm 500(1000)$	$31800\pm 580(33600)$

50 mg İM uygulanan Parlodel LAR 28 gün boyunca ortalama 346 ± 71 pg/mL plazma konsantrasyonu sağlarken, terapötik etkin konsantrasyonu(108 ± 16 pg/mL) en az 42 gün devam etmektedir. Her iki formülasyon (oral ve enjektabl), plazma prolaktin seviyesinin düşürülmesinde aynı derecede etkili olurken plazmadaki bromokriptin konsantrasyonunun İM enjeksiyon son-



Şekil 5. 7.5 mg/gün ve oral ve tek doz 50 mg İM enjeksiyon uygulanan hasta gruplarının plazma bromokriptin seviyeleri (+ oral, • İM)⁵¹

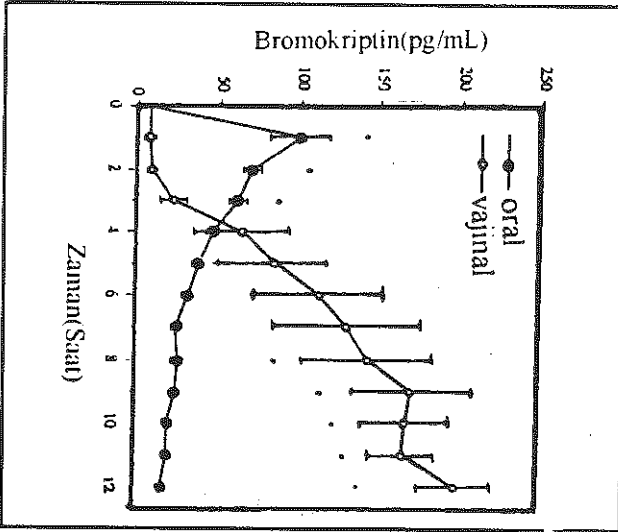
rası daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Lokal veya sistemik yan etkileri yönünden her iki uygulama arasında anlamlı farklılık olmadığı ve yan etkilerin en çok ilk gün görüldüğü daha sonra azaldığı belirtilmiştir⁵¹. Yine oral ve uzun etkili enjektabl ilaç şeklinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir⁵². Tek doz İM enjeksiyonla prolaktin seviyesini çok uzun süre (28-42 gün) düşük seviyede tutmak mümkün olmaktadır.

Vajinal uygulamaları

Bromokriptinin G.I. sistemdeki düşük emilimi ve bu sistemdeki yan etkileri(bulanti, kusma, kramp, kanama v.b) nedeniyle araştırmacılar mukozal yolu, özellikle vajina mukozasını bromokriptin uygulamasında denemişlerdir.

Bromokriptinin klasik oral tabletlerini iki denek grubuna oral ve vajinal tek doz uygulayarak, plazma bromokriptin ve prolaktin konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, 2.5 mg' lık tabletler oral alındığında $t_{maks}=2$ saat (tok karına 3 saat) olmasına karşın vajinaya yerleştirildiğinde $t_{maks}=12$ saat bulunmuştur⁵³. Serum prolaktin seviyeleri incelendiğinde ise, vajinal uygulanan tabletler ile prolaktin konsantrasyonunun her iki grupta da anlamlı olarak düştüğü belirtilmiştir⁵³. Oral bromokriptin uygulanan grupta, prolaktin konsantrasyonu düşüşü 2-6 saatleri arasında biraz daha fazla olmuştur. Vajinal bromokriptin uygulayan grupta plazma bromokriptin konsantrasyonundaki artış ve prolaktin seviyesindeki düşüş 12 saat devam etmiştir. Şekil 6' da oral, klasik tabletlerin oral ve vajinal uygulanmasıyla deneklerdeki plazma bromokriptin seviyeleri gösterilmiştir.

Bu çalışmadan görüldüğü gibi vajinal bromokriptin uy-



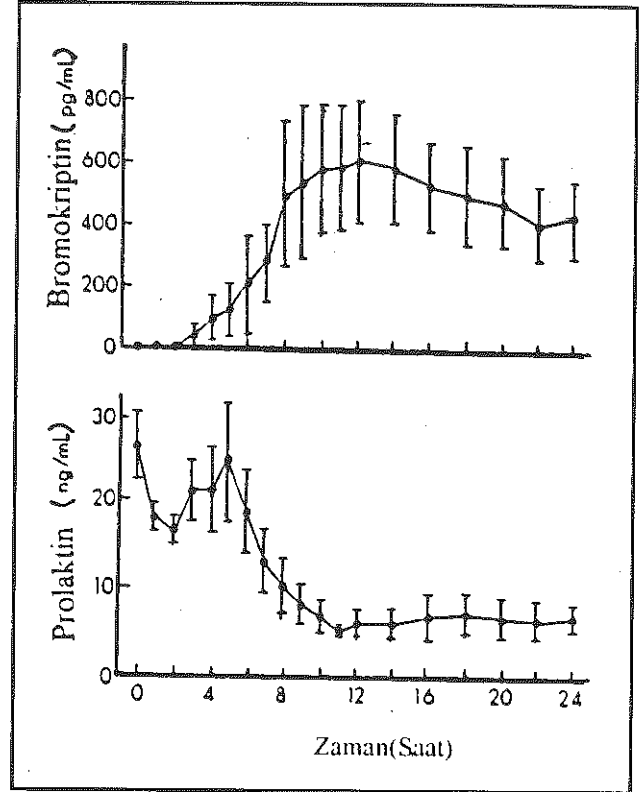
Şekil 6. Bromokriptinin vajinal ve oral uygulanmasından sonra elde edilen plazma bromokriptin seviyeleri⁵³

gulamalarında plazmada bromokriptin konsantrasyonunun yükselmesi ve prolaktin seviyesinin düşmesi ortalama 8-10 saatte maksimum değerine ulaşmakta ama uzun süre devam etmektedir (en az 36 saat). Oral uygulanan bromokriptin plazma pik konsantrasyonuna ve prolaktin salımının maksimum inhibisyonuna ilk birinci saatte erişmekte ama bu etkisi daha kısa süreli olmaktadır. Buna karşın, bromokriptin vajinal mukozadan daha yavaş fakat hemen tamamen emilmektedir. Emilimde bir gecikme süresi görülmektedir (3.5-5.4 saat). Bu gecikmenin olası nedeni, vajinal ve GI mukozadaki bazı anatomik ve fizyolojik farklılıklar (örneğin emilme alanı, pH) olabilir.

Sağlıklı kadın gönüllülere 2.5, 5.0 ve 7.5 mg lık oral bromokriptin tabletlerinin vajinal olarak uygulandığı bir diğer çalışmada serum bromokriptin ve serum prolaktin konsantrasyonları ölçülmüştür⁵⁴. Vajinal bromokriptin uygulamasından sonra elde edilen farmakokinetik parametreler Tablo 5' de verilmiştir. Plazma bromokriptin ve prolaktin seviyeleri Şekil 7' de gösterilmiştir.

Tablo 5.2.5, 5.0 ve 7.5 mg oral tabletlerin vajinal uygulanmasından sonra elde edilen farmakokinetik parametreler⁵⁴

Parametreler	DOZ		
	2.5 mg	5.0mg	7.5mg
t_{maks} (saat)	12±0.6	11.2±0.9	0.7±1.7
C_{maks} (pg/mL)	555±164	702±252	1055±220
24. saatteki ort. kons(pg/mL)	316±65	440±131	525±128
EAA0-24saat(pg.saat/mL)	7050±2094	9405±3330	12943±2539



Şekil 7. Bromokriptinin vajinal uygulaması sonucu plazma bromokriptin ve prolaktin seviyeleri⁵⁴

Bir diğer çalışmada ise bromokriptinin oral ve vajinal emilimi incelendiğinde, plazma prolaktin seviyesinin her iki uygulama ile yeterli olarak düştüğü belirtilmektedir⁵⁵

Bromokriptin tabletin vajinal uygulanmasının, makroadenom tedavisinde başarılı olduğu da bildirilmiştir⁵⁶. Bu çalışmada hem tümör büyüklüğü hem de prolaktin salımı incelenmiştir. Vajinal uygulamadan 9 saat sonra plazmada ölçülen bromokriptin seviyesi, oral uygulamadan 3 saat sonra ölçülen seviyeden 6-8 kez daha yüksek bulunmuştur. Tümör büyüklüğünün azalmasında vajinal bromokriptinin makroadenomda % 50-100, mikroadenomda % 94-100 etkili olduğu belirtilmiştir⁵⁶.

Hem hipofiz mikroadenomlu, hiperprolaktinemili hastalarda hem de normal prolaktin seviyeli fakat galaktore, mastalji ve premenstruel sendromlu hastalarda vajinal bromokriptinin yaklaşık iki yıl süreyle kullanıldığı bir çalışmada bromokriptinin vajinadan iyi emildiği bildirilmiştir⁵⁷. GI yan etkiler nedeniyle oral tedaviyi, uygulama güçlüğü nedeniyle de İ.M tedaviyi yarım bırakan hastalar, vajinal bromokriptini, te-

davilerinin sonuna kadar her gün, akşamları yatarken kullanmışlardır. Hiperprolaktinemili hastalarda plazma prolaktin seviyesi anlamlı olarak düşmüş, mikroadenom boyutları ise ameliyata gerek olmayacak şekilde küçülmüştür. Prolaktin seviyesi normal olan amenoreli hastalarda 10/17, oligomenoreli hastalarda 3/4, infertil kadınlarda da 2/4 oranında iyileşme bildirilmiştir⁵⁷.

Hiperprolaktinemili kadınlarda intravajinal uygulanan 2.5mg'lık tabletlerin, hiç bir GI yan etkiye neden olmadan hastaları, kısa sürede(beş haftada) başarıyla tedavi ettiği bildirilmiştir⁵⁸.

Vajinal bromokriptin uygulandığında, tedavi süresi içinde vajinada ve in vitro olarak sperm fonksiyonu üzerindeki etkileri de araştırılmıştır^{59,60}. İn vitro olarak sperm hareketliliğinde azalmaya neden olmasına karşın, in vivo koşullarda sperm fonksiyonlarını anlamlı olarak değiştirmedeği bildirilmiştir.

Bütün vajinal bromokriptin çalışmalarının sonunda varılan sonuç ise, GI yan etkileri olmadan, kan dolaşımında yüksek ve etkili konsantrasyonların elde edildiği vajinal uygulamaların hiperprolaktinemi ve onun neden olduğu hastalıkların tedavisinde umut verici olduğudur. Ayrıca uzun etkili vajinal ilaç şekillerinin hazırlanmasının hasta uyuncu açısından uygun olacağı belirtilmektedir⁵⁷. Bromokriptinin vajina içine yerleştirilerek kullanılabilir halka şeklindeki uzun etkili dozaj şekilleri hazırlanmış ve prolaktin seviyesi üstündeki etkisi incelenmiştir^{61,62}. Bu dozaj şekli ile tavşanlarda, prolaktinin 10 gün süreyle düşük seviyede tutulduğu gösterilmiştir.

Metabolizma ve Eliminasyon :

Bromokriptin, insan ve hayvanlarda hızla ve tamamen metabolize olmaktadır. Bromokriptin izomerizasyon, moleküldeki liserjik asit kısmının hidrolizi ve peptid kısmın otooksidasyonu sonucu metabolize olur, en az 30 metaboliti oluşur²². Üriner metabolitlerinden en önemli ikisi 2-bromo-liserjik asit ve 2-bromo-isoliserjik asittir.

Bromokriptinin plazmadan eliminasyonu iki fazlıdır. α fazı kısa (ortalama 3.3- 6.2 saat), β fazı daha uzundur (44-50 saat)⁵.

Atılımı başlıca safra yoluyla olmaktadır. 2.5 mg oral

dozdan sonra % 70' i metabolitleri halinde feçesle atılır. Dozun % 6-7' si değişmemiş bromokriptin olarak veya metabolitleri halinde idrarla atılır²².

Eliminasyon yarı ömürleri:

	α Fazı	β Fazı
Oral →	4.2±0.3 saat	48 ± 4 saat
IV →	5.3±0.6 saat	35 ± 4 saat

Bromokriptin plazma proteinlerine % 90-96 oranında bağlanmaktadır^{12,14}. Plazma klirensi 55 L/saat' tir^{12,14}. Bir çok dokuya karşı özel ilgisi vardır. Radyoaktif işaretli bromokriptin ile yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi (Şekil 4) doku ve organlardaki yüksek radyoaktivite ve düşük bromokriptin konsantrasyonu, bromokriptinin karaciğerde yüksek oranda biyotransformasyona uğradıktan sonra dolaşıma büyük oranda metabolitlerinin katıldığını göstermektedir. Bromokriptin parenteral uygulanırsa demetilasyon sonucu çok küçük miktarda (% 0.5 kadar) solunan havayla, CO₂ olarak atılmaktadır^{2,22}.

SONUÇ

Bromokriptin çok geniş tedavi penceresi olan, klinikte birçok fizyolojik ve patolojik durumun düzeltilmesinde kullanılan bir ilaçtır. Organizmada dopaminerjik etki gösterir. Vücut organ ve dokularına ilgisi farklı olduğu için bu doku ve organlarda ve kanda çok farklı konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Başlıca etkisini prolaktin hormonu üzerinde göstererek salınımı baskılar. Bu nedenle hiperprolaktinemi ve onun neden olduğu hastalıkların tedavisinde ve santral sinir sisteminde bulunan dopamin reseptörleri üzerindeki etkisi nedeniyle Parkinson hastalığında tek başına veya levodopa ile kombine olarak başarı ile kullanılmaktadır. Bromokriptin oral yoldan uygulandığında, GI kanaldan hızla, fakat yalnızca % 28-30' u emilmektedir. Emilen bromokriptinin % 94' ü ilk geçiş etkisine uğrar ve sadece % 6'sı sistemik dolaşıma katılır. Oral yoldan kullanıldığında GI sistemdeki yan etkileri nedeniyle, pek çok hasta, tedavi bitmeden ilacı bırakmaktadır. GI sistemdeki düşük emilimi ve karaciğerdeki yüksek metabolizması da dikkate alındığında oral yolun dışında, farklı uygulama yolları denenmiştir. Oral yolun dışında, halen uygulanmakta olan en güvenilir yol, uzun etkili parenteral ilaç şeklinin İM enjeksiyonudur. Bu ilaç şeklinin, ortalama salım süresi bir aydır. Her ay yinelenen uygulama ile uzun süreli tedavilerde başarıyla kullanılmaktadır (LA ve LAR formları).

Parenteral uygulamanın ek araç ve elemana gereksinim göstermesi, hasta canını yakan bir uygulama olması yüzünden, etkin ama güvenilir başka uygulama yolları (bunlardan en önemlisi mukozal yoldur) araştırılmaktadır. Vajina mukozası da bromokriptinin güvenli ve etkili olarak uygulanabileceği bir yol olarak görülmektedir. Bromokriptin vajinal mukozadan yavaş fakat hemen tamamen emilmektedir. Bu konuda çalışmalar sürdürülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Giron-Forest, D.A., Schonleber, W.D.: *Bromocriptine Methanesulphonate in Analytical Profiles of Drug Substances* Florey, K., (ed), New York Academic Press Inc., 47-82, 1992.
- 2- Eckert, H., Kiechel, J.R., Rosenthaler, J., Schmidt, R., Schreier, E.: "Biopharmaceutical Aspects Analytical Methods, Pharmacokinetics, Metabolism and Bioavailability", in *Handbook of Experimental Pharmacology*, Berde, B., Schild, H. O. (eds.) Springer-Verlag, Volume Heidelberg, New York, Volume 49, 719-803, 1978.
- 3- Rutschmann, J., Stadler, P.A.: "Some Analytical Tools for the Determination of Ergot Alkaloids", in *Handbook of Experimental Pharmacology*, Berde, B., Schild, H.O. (eds.), Springer-Verlag Heidelberg, New York, Volume 49, 67-71, 1978.
- 4- French, W.N., Wehrli, A.: "Thin-Layer Chromatography of Ergot Alkaloids in Pharmaceutical Preparations", *J. Pharm. Sci.*, 54, 1515-1516, 1965.
- 5- Larsen, N.E., Öhman, R., Larsson, M., Hvidberg, E.F. : "Determination of Bromocriptine in Plasma: Comparison of Gas Chromatography, Mass Fragmentography and Liquid Chromatography", *J. Chromatogr.*, 174, 341-349, 1979.
- 6- Phelan, D.G., Greig, N.H., Rapoport, T.T.: "High Performance Chromatographic Assay of Bromocriptine in Rat Plasma and Brain", *J. Chromatogr. Biomed. Applic.*, 533, 264-270, 1990.
- 7- Bevan, J.S., Baldwin, D., Burke, C.W. "Sensitive and Specific Bromocriptine Radioimmunoassay with Iodine Label: Measurement of Bromocriptine in Human Plasma". *Ann. Clin. Biochem.*, 23, 686-693, 1986.
- 8- Haring, N., Salama, Z., Jaeger, H., "Triple Stage Quadrapole Mass Spectrometric Determination of Bromocriptine in Human Plasma with Negative Ion Chemical Ionization", *Arzneim. Forsch/Drug Res.*, 38, 1529-1532, 1988.
- 9- Harvey, S.C., Withrow, C.D., "Hormones", *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Osola, A. (ed.), Mack, Publishing Com., Easton 891-944, 1980.
- 10- Anon., "Neuroendocrinology" in *Sandorama, The Physician's Panorama*, Special Issue of Sandoz Ltd, Basle, N/1-N/24, 1986.
- 11- Berkow, R., Fletcher, A.J., "Pituitary Disorders in Endocrine Disorders" in *Merck Manual*, Merck Research Laboratories-New Jersey, Chapter 86, 1059-1070, 1992.
- 12- Adams, J.D., "Antiparkinsonian Drugs", *Am. J. Pharm. Edu.*, 55, 173-176, 1991.
- 13- Vance, M.L., Evans, W.S., Thorner, M.O., "Bromocriptine", *Annals of Int. Medicine.*, 100, 78-91, 1984.
- 14- Cedarbaum, J.M., "Clinical Pharmacokinetics of Anti-Parkinsonian Drugs", *Clin. Pharmacokin.*, 13, 141-178, 1987.
- 15- Nayır, A., "Prolaktine Bağlı Bozukluklar", Sandoz Ürünleri A.Ş., 1990.
- 16- Cedarbaum, J.M., Schleifer, L.S., "Drugs for Parkinson's Disease, Spasticity, and Acute Muscle Spasms" in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P. (eds), Pergamon Press, New York, Chapter 20, 473-479, 1990.
- 17- Rall, T.W., "Oxytocin, Prostaglandins, Ergot Alkaloids, and Other Drugs; Tocolytic Agents" in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Gilman, A.G., Rall, T.W., Nies, A.S., Taylor, P. (eds), Pergamon Press, New York, Chapter 39, 939-953, 1990.
- 18- Lieberman, A.N., Goldstein, "Update on Bromocriptine in Parkinson's Disease", in *Handbook of Experimental Pharmacology*, Calne, D.B. (ed) Springer-Verlag, Heidelberg, New York, Volume 88, Chapter 17, 443-458, 1986.
- 19- Jenkins, O.F., Jackson, D.M., "Bromocriptine Potentiates the Behavioural Effects of Directly and Indirectly Acting Dopamine Receptor Agonists in Mice", *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.*, 331, 7-11, 1985.
- 20- Floss, H.G., Cassady, J.M., Robbers, J.E., "Influence of Ergot Alkaloids on Pituitary Prolactin and Prolactin-Dependent Processes", *J. Pharm. Sci.*, 62, 699-715, 1973.
- 21- Soto-Albors, C.E., Randolph, C.F., Ying, Y., Riddick, D.H., "Medical Management of Hyperprolactinemia: A Lower Dose of Bromocriptine May Be Effective", *Fertil. Steril.*, 48, 213-217, 1987.
- 22- Parkes, D., "Drug Therapy, Bromocriptine", *The New Eng. J. Med.*, 301, 873-878, 1979.
- 23- Sheth, A.R., Shah, P.G., "Effect of Bromocriptine on the Hypothalamo-Pituitary Function in Adult Male Rats", *Life Sciences*, 22, 2137-2140, 1978.
- 24- Hanew, K., Sugawara, A., Shimizu, Y., Sato, S., Sasaki, A., Tazawa, S., Ishii, K., Saitoh, T., Saso, S., Yoshiniga, K., "The Combination Therapy with Bromocriptine and Cyproheptadine in Patients with Acromegaly", *Endocrinol. Japan*, 36, 429-438, 1989.

- 25- Tan, B.K.H., Hutchinson, J.S., "Blood Pressure Plasma and Pituitary Prolactin Responses to Bromocriptine in New Zealand Genetically Hypertensive and Normotensive Rats", *Clin. Exp. Pharmacol. Phys.*, 15, 13-18, 1988.
- 26- Yanai, R., Nagasawa, H., "Suppression of Mammary Hyperplastic Nodule Formation and Pituitary Prolactin Secretion in Mice Induced by Ergocorgine or 2- Bromo-Alfa- Ergocryptine", *J. Nat. Cancer Inst.*, 45, 1105-1112, 1970.
- 27- Dolphin, A.C., Jenner, P., Sawaya, C.B., Marsden, C.D., Testa, B., "The Effect of Bromocriptine on Locomotor Activity and Cerebral Catecholamines in Rodents", *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 727-734, 1977.
- 28- Svanberg, L., Lancranjan, I., Arvidsson, T., Andersch, B., "Single Dose Bromocriptine Microcapsules in Postpartum Lactation Inhibition", *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 66, 61-62, 1987.
- 29- Montini, M., Pagani, G., Gianola, D., Pagani, M.D., Salmoiraghi, M., Ferrari, L., Lancranjan, I., "Long-Lasting Suppression of Prolactin Secretion and Rapid Shrinkage of Prolactinomas After A Long-Action, Injectable Form of Bromocriptine", *J. Clin. Endoc. Metab.*, 63, 266-268, 1986.
- 30- Defoort, P., Thiery, M., Baele, G., Clement, D., Dhont, M., "Bromocriptine in a Injectable Retard Form for Puerperal Lactation Suppression: Comparison With Estandron Prolongatum", *Obstetrics & Gynecology*, 70, 866-869, 1987.
- 31- Kremer, J.A.M., Roland, R., Heiden, P.F.M., Schellekens, L.A., Vosmar, M.B.J.G., Lancranjan, I., "Lactation Inhibition by a Single Injection of a New Depot - Bromocriptine", *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 97, 527-532, 1990.
- 32- Besser, G.M., Parke, L., Edwards, C.R.W., Forsyth, I.A., Mc Neilly, A.S., "Galactorrhoea, Successful Treatment with Reduction of Plasma Prolactin Levels by Bromocryptine", *Br. Med. J.*, 3, 669-672, 1972.
- 33- Grossman, A., Wass, J.A.H., Besser, M., "The Rapid Diagnosis of Sensitivity Resistance to Dopamine Agonists with Depot Bromocriptine", *Acta Endocrinol. (Copenh)*, 116, 275-281, 1987.
- 34- Rasmussen, C., Bergh, T., Wide, L., "Prolactin Secretion and Menstrual Function After Long-Term Bromocriptine Treatment", *Fertil. Steril.*, 48 550-554, 1987.
- 35- Nazli, K., Syed, S., Mahmood, M.R., Ansari, F., "Controlled Trial of the Prolactin Inhibitor Bromocriptine (Parlodel) in the Treatment of Severe Cyclical Mastalgia", *BJCP.*, 43, 322-327, 1989.
- 36- Melmed, S., Braunstein, G.D., Chang, J., Becker, D.P., "Pituitary Tumors Secreting Growth Hormone and Prolactin", *Annals Int. Med.*, 105, 238-253, 1986.
- 37- Ciccarelli, E., Ghigo, E., Mazza, E., Andreis, E., Massara, F., Lancranjan, I., Camanni, F., "Effects of a New Long-Acting Form of Bromocriptine on Tumorous Hyperprolactinemia", *J. Endroc. Invest.*, 10, 179-182, 1987.
- 38- Lopez, J.M., Fardella, C.B., "Bromocriptine Therapy and Hyperprolactinemia," *Ann. Intern. Med.*, 106, 909-910, 1987.
- 39- Verlaat, J.W.V., Lancranjan, I., Hendriks, M.J., "Croughs, R.J.M.: "Primary Treatment of Macroprolactinomas with Parlodel LAR", *Acta Endocrinol.*, 119, 51-55, 1988.
- 40- Duffy, A.E., Asa, S.L., Kovacs, K., "Effect of Bromocriptine on Secretion and Morphology of Human Prolactin Cell Adenomas in Vitro", *Horm. Res.*, 30, 32-38, 1988.
- 41- Kocijancic, A., Perezlj, J., Vrhovec, I., Lancranjan, I., "Parlodel LAR in the Treatment of Macroprolactinomas", *Acta. Endocrinol. (Copenh.)*, 122, 272-276, 1990.
- 42- Schettini, G., Lombardi, G., Merola, B., Miletto, P., Fariello, C., Cirillo, S., Fusco, R., Lancranjan, I., "Effectiveness of a Single Injectable Dose of Bromocriptine Long Acting in the Treatment of Macroprolactinomas", *J. Endocrinol. Invest.*, 11, 47-51, 1988.
- 43- Berkow, R., Fletcher, A.J., "Disorders of Movement: Extrapyrmidal and Cerebellar Disorders, in *Merck Manual Merck Research Laboratories*", New Jersey, Chapter 128, 1491-1503, 1992.
- 44- Schran, H.F., Tse, F.L.S., Bhuta, S.I., "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bromocriptine in the Rat", *Biopharm. Drug Dispos.*, 6, 301-311, 1985.
- 45- Aellig, W.H., Nüesch, E., "Comparative Pharmacokinetic Investigations with Tritium-Labeled Ergot Alkaloids After Oral and Intravenous Administration in Man", *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 15, 106-112, 1977.
- 46- Drewe, J., Mazer, N., Abisch, E., Krummen, K., Keck, M., "Differential Effect of Food on Kinetics of Bromocriptine in a Modified Release Capsule and a Conventional Formulation", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 35, 535-541, 1988.
- 47- Drewe, J., Guitard, P., "In Vitro-In Vivo Correlation for Modified-Release Formulations", *J. Pharm. Sci.*, 82, 132-137, 1993.
- 48- Drewe, J., Keck, M., Guitard, P., Pellet, A., Johnson, B., Beglinger, C., "Relevance of pH Dependency on In Vitro Release of Bromocriptine from a Modified Release Formulation", *J. Pharm. Sci.*, 80, 160-163, 1991.
- 49- Pozo, E., Schlüter, K., Nesch, E., Rosenthaler, J., Kerp, L., "Pharmacokinetics of a Long-Acting Bromocriptine Preparation (Parlodel LA) and its Effect on Release of Prolactin and Growth Hormone", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 29, 615-618, 1986.
- 50- Ciccarelli, E., Camanni, F., Miola, C., Besser, G. M., Avataneo, T., Grossman, A., "Long Term Treatment with a New Repeatable Injectable form of Bromocriptine, Par-

- lodel LAR, in Patients with Tumorous Hyperprolactinemia", *Fertil. Steril.*, 52, 930-935, 1989.
- 51- Montini, M., Pedroncelli, A., Tengattini, F., Pagani, M.D., Gianola, D., Cortesi, L., Pagani, G., Lancranjan, I., "Medical Applications of Intramuscularly Administrated Bromocriptine Microspheres, in *Pharmaceutical Particulate Carriers Therapeutic Applications*", Rolland, A. (ed.), Marcel Dekker Inc., New York, 227-274, 1993.
- 52- Ciccarelli, E., Grotoli, S., Miola, C., Avataneo, T., Lancranjan, I., Camanni, F., "Double Blind Randomized Study Using Oral or Injectable Bromocriptine in Patients with Hyperprolactinaemia", *Clinical Endocrinology*, 40, 193-198, 1994.
- 53- Katz, E., Schran, H.F., Weiss, B.E., Adashi, E.Y., Hassel, A., "Increased Circulating Levels of Bromocriptine After Vaginal Compared with Oral Administration", *Fertil. Steril.*, 55, 882-884, 1991.
- 54- Vermesh, M., Fossum, G.T., Kletzky, O.A., "Vaginal Bromocriptine: Pharmacology and Effect on Serum Prolactin in Normal Women", *Obstet. Gynecol.*, 72, 693-698, 1988.
- 55- Dash, R.J., Ajmani, A.K., Sialy, R., "Prolactin (PRL) Response to Oral or Vaginal Bromocriptine in Hyperprolactinemic Women", *Horm. Metab. Res.*, 26, 164, 1994.
- 56- Katz, E. Schran, H.F., Adashi, E.Y., "Successful Treatment of a Prolactin-Producing Pituitary Macroadenoma with Intravaginal Bromocriptine Mesylate: A Novel Approach to Intolerance of Oral Therapy", *Obstet. Gynecol.*, 73, 517-520, 1989.
- 57- Ginsburg, J., Hardiman, P., Thomas, M., "Vaginal Bromocriptine", *Lancet*, 338, 1205-1206, 1991.
- 58- Kletzky, O.A., Vermesh, M., "Effectiveness of Vaginal Bromocriptine in Treating Women with Hyperprolactinemia", *Fertil. Steril.*, 51, 269-272, 1989.
- 59- Chenette, P.E., Siegel, M.S., Vermesh, M., Kletzky, O.A., "Effect of Bromocriptine on Sperm Function In Vitro and In Vivo", *Obstet. Gynecol.*, 7, 935-938, 1991.
- 60- Rojas, F.J., Djannati, E., Rojas, I.M., "The Effect of Bromocriptine on the Motility of Human Spermatozoa and Its Capacity to Penetrate the Cervical Mucus", *Fertil. Steril.*, 55, 48-52, 1991.
- 61- Altuğ, N., Acartürk, F., "A Study on Bromocriptine-Silicone Elastomer Matrix System for Controlled Drug Delivery", *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 22, 36-737, 1995.
- 62- Altuğ, N., "Intravajinal Kontrollü Salım Sistemlerinin Tasarımı ve Gerçekleştirilmesi", Doktora Tezi, G.Ü. Eczacılık Fak. Farmasötik Teknoloji A.B.D., Ankara, 1996.