

FARMASÖTİK PREPARATLARDAKİ VE YARDIMCI MADDELERDEKİ ASBEST BULAŞMASI VE BİRLİKTE GETİRDİĞİ SORUNLAR

Dr. Pharm. Tamer BAYKARA

A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Kürsüsü

Asbest, birbirlerinden minerolojik bakımdan farklı, ince lifli kristalen silikatları kapsayan, genellikle türlerinin hemen hepsi lifsel yapılı hidrosilikatlardır. Doğal asbestin;

a — Serpentin asbest (Chrysotil $Mg_3(OH)_4Si_2O_5$)

b — Amfibol asbest (Tremolit, Amosit, Antofillit, Krokidolit v.s.) diye iki türü mevcuttur (1,2). Eczacılıkta Kullanılan ve zararlı etkileri olan asbest, serpentin asbest grubunun üyesi olan Krisotil asbesttir (CA).

Dünya üzerindeki yıllık asbest üretiminin 4.3 milyon ton olduğu düşünülürse; tüm çevremizin submikroskopik olarak dağılmış asbest kirliliği (lifleri) ile bulaşmış olması doğaldır. Bu konuda yapılmış bir araştırmaya göre, Frankfurt ve New York'da şehir içindeki asbest konsantrasyonu; 10^{-7} — 10^{-8} g/m³ olarak bulunmuştur (3).

Asbest, organizmaya yalnız solunan hava ile girmemekte, aynı zamanda içme veya kullanma suyundan da girebilmektedir. Bu konuda Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yapılan bir araştırmaya göre; içme suyunda $1,3 \cdot 10^{-9}$ — $1,7 \cdot 10^{-6}$ g/1 konsantrasyonda asbeste rastlandığı literatürde yer almaktadır (4). Bu kaçınılması zor durum karşısında (ABD)'de Ohio Üniversitesi araştırmacılarından R. PFISTER ve R. RISNER su bitkileri yardımı ile sudaki asbest liflerinin uzaklaştırılabileceğini düşünerek, domates köklerinin asbest liflerini içeren çözeltide asbesti absorbe ettiklerini ve böylece doğal bir filtrenin yardımı ile suyu, asbest artıklarından arıtabileceklerini düşünüp, gerçekleştirmişlerdir. Aynı sonucu; Elodea ve Heleocharis adlı su bitkilerinin bazı türlerini kullanarak da elde etmişler, ancak tüm bu bitki türlerinin bu etkiyi soğuk suda yapmadıklarını görerek, bu amaca uygun yeni bitki türlerinin yetiştirilmesi gerektiğini tesbit etmişlerdir (5).

(CA)'nın lifi genellikle 34 nm lik dış ve 5 nm lik iç çaptan oluşan bir borucuk şeklindedir. Bir g lik (CA) i elemanter liflerine ayırıp, bu lifleri birbirlerine eklersek 360.000 km. lik bir uzunluk elde etmiş oluruz ki, bu Dünya ile Ay arasındaki uzunluğa neredeyse eşdeğerdir. Veya 1 g asbesti elemanter liflerine ayırırsak $3,6 \cdot 10^{11}$ lifden oluşan bir topluluk ortaya çıkar ki, bunların toplam yüzey alanları 40 m² ye erişir. Bir elyaf demeti genellikle 1 mm. kalınlıkta olup, 500 - 500.000 lifin bir araya gelmesinden oluşur (3).

Farmasötik teknolojide, (CA) in bu özelliğinden yararlanılarak derinliğine süzme yapan filtre imalinde kullanılmıştır. Dünyadaki 25.000.000 m²/sene lik asbest filtre sarfiyatının, 2.5-3.5 milyon m²/sene si farmasötik amaçlarla yapılan süzmelere sarfolunmaktaydı. Bu sarfiyatların başında gelen ve en çok tehlikeyi de birlikte getiren parenteral süzmelere olmuştur. Bu kullanılmalar sonucu, istenmeyen ciddi tehlikeler zamanla ortaya çıkmıştır. Bu konudaki tehlike çanı ilk kez 1972 yılında Nicholson (6) ve arkadaşları tarafından çalınmıştır. ABD'de kontrol edilen 17 paranteral preparatın aşağı yukarı üçte birinde (CA) bulunmasından sonra bu konudaki çalışmalar yoğunluk kazanmıştır (7-9). Bu yayınların uyarısından sonra Food and Drug Administration (FDA) 14.Mart.1975 de yayınladığı bir bildiri ile paranteral preparatların süzülmesinde lif veren filtrelerin (asbest veya cam lifi) kullanılmasını yasaklamıştır (10, 11). Ayrıca tüm ilaç fabrikalarına, 15. Eylül.1976 tarihine kadar süzme sistemlerini yeni duruma uyarlamaları için bir süre tanımıştır. Başlangıçta bu kararın doğurduğu şaşkınlık ve çaresizlik, asbest kökenli filtrelerin yerini alacak yeni filtre araştırmalarına hız kazandırmıştır (12). Çok sevindiricidir ki, 1977 başında, Türkiye nin en büyük dört ilaç fabrikasında kürsüce yapmış olduğumuz incelemede parenteral süzme konusunda (FDA) nın kararı doğrultusunda bir değişikliği gözledik.

(CA) organizmaya ya solunum yolu ile veya gastrointestinal yolla girer. Solunum yolu ile organizmaya giren çok küçük asbest lifleri, akciğerdeki bağ veya destek dokusunu aşırı bir şekilde arttırmaktadır. Esnek olmayan bu tür bağ dokusunun artması sonucu, akciğerlerin dokusal esnekliği ortadan kalkar. Böylece kişinin soluk alması ve oksijenin kana geçerek dokulara iletilmesi güçleşmiş olur. Daha ileri durumlarda ise, kanser ve akciğer zarı tümörüne kadar giden durumlar ortaya çıkar. (13). Gastrointestinal yolla organizmaya giren asbestin konsantrasyonu yüksek olduğu takdirde, mide-barsak kanserleri ortaya çıkabilir. Asbestin dokularda yapmış olduğu bu etkiler tamamen mekanik özelliğine bağlıdır.

(CA) liflerinin parenteral yolla organizmaya girmesi halindeki etkileri, çeşitli araştırmacılar tarafından araştırılmış, fare, kobay ve tavşanlara i.p. ve s.c. yolla verilen asbest süspansiyonunun, fibrozlara, bağ dokusunda artışlara ve asbeste bağlı olarak fagositöz düğümlerinin oluşumuna neden olduğu görülmüştür (14). Özellikle i.v. yolla verilen preparatlardaki (CA) lifleri daha ziyade çok ince kan damarlarını içeren pulmoner bölgedeki kılcal damarların iç cidarlarına saplanıp, bu bölgede tehlikeli fibrozlara neden olurlar. Bugün (FDA) nın aldığı kararlara rağmen parenteral preparatlara, çözeltinin süzüldüğü filtreden değil de, yıkanma sırasında, ıslak cam cidarına yapışma biçiminde (CA) bulaşmaları olabilmektedir. Bunun için, şişelerin yıkanmasından, kapatılıp sterilizasyonuna dek imalatın tüm aşamalarında kesintisiz bir laminar hava akımlı (Laminar flow) kapalı sistemin getirilmesi şarttır.

(CA) bulaşması yalnız parenteral çözeltilerin sorunu değildir. Bugün farmasötik teknolojide kullanılan ve doğal bir madde olan talk da, doğal kökenli ol-

ması nedeniyle (CA) partiküllerini içerebilmektedir. Endüstrileşmiş ülkelerde, gerek solunan havada ve gerekse içme suyunda bulunması olası (CA) kirliliği bir çevre sorunu olarak önemle üzerinde durulmasına karşın, farmasötik teknolojide tablet ve kapsül yardımcı maddesi olarak geniş kullanma alanına sahip, talkın, asbest içermesi gözden kaçmakta, hatta bir sorun olarak benimsenmemektedir (15).

Talk yapısal olarak, iki asbest grubu minerale mineralojik olarak, özellikle serpentin (CA) ve diğer amfibol grubu asbest ile çok yakından ilgilidir. Bu ilgi toksikolojik yönden de önemini aynen korur. Talk ve diğer asbest grubu mineralleri, hidrate magnezyum silikatlar olup, birbirlerinden ancak seçilmiş alan elektron mikroskobu yöntemi ile güçlkle ayrılabilirler. Bunun sonucu olarak, birçok talk rezervi değişik ölçüde asbest minerallerini de içerir. Gerek endüstride ve gerekse farmasötik teknolojide talk deyiminden anlaşılan, mineralojik yapıdan ziyade, bazı fiziksel özelliklerdir (16, 17). Ülkelerin ilaç kurallarını saptayan farmakopelerde, talka ait monograflarda bu konuda herhangi bir sınır testine rastlanmamaktadır. Bu endişe verici durum; kanımca, talk için olduğu kadar farmasötik doğal yardımcı maddelerden olan, kaolin ve bentonit için de söz konusu edilmelidir.

Talkın yukarıda sözü edildiği gibi, tablet ve kapsüllerde kullanılma oranı, ortalama % 0.5-1 i geçmemektedir. Buna karşılık bebek pudrası ve ameliyat eldiveni lubrikantı olarak kullanılması halinde ne kadar fazla bir miktarla karşılaşılabileceği düşünülürse;, asbest içermesi insan sağlığı yönünden büyük tehlike arz eder. (18).

K A Y N A K L A R

- 1 — Ulmans Enzyelopädie der Techn. Chemie, 3. Auflage, Bd. 4, S. 40-51., Verlag Urban and Schwarzenberg
- 2 — Gorr, W., Dissertation Fachbereich Pharm. und Lebensmittelchemie, Philipps-Universität, Marburg/Lahn, BRD (1978)
- 3 — Wilke, H., Pharm. Ind., 38, 215 (1976)
- 4 — Am. Water Works Ass., 66, A-22 (1974)
- 5 — Anschel, J., Pharm. Ind., 42, 276 (1980)
- 6 — Nicholson, W. J., Science, 177, 171 (1972)
- 7 — Haley, T.J., J. Pharm. Sci., 64, 1435 (1975)
- 8 — Hartl, J., Die Krankenhaus-Apotheke, 23, 28 (1973)
- 9 — Turco, S. J., Am. J. Hosp. Pharm., 30, 611 (1973)

- 10 — İzgü, E., Farmasötik Teknoloji Ders Notu (1976)
- 11 — List, P.H., Konferans «Qualitätsanforderungen an flüssige Paranteralia in Hinblick auf Schwebstoffe und Pyrogene.», Ankara (1975)
- 12 — Zeta-Plus Filter, Pharm. Ind., 40, 178 (1978)
- 13 — Pınar, H., Bilim ve Teknik, 13, Nr. 152, S. 40 (1980)
- 14 — List, P.H. und Gorr, W., Acta Pharm. Technologica, 22, Supp. 2, 65 (1976)
- 15 — Flaum, I., J. Pharm. Sci., 67, 1 (1978)
- 16 — Blejer, H.P., and Arlon, R., J. Occup. Med., 15, 92 (1973)
- 17 — Grexa, R.W. and Parmenter, J. C., Cosmetic and Toiletries, 94, 29 (1979)
- 18 — Rose, H.A., J Pharm. Sci., 63, 268 (1974)