

Bilimsel Taramalar

Toksinlerin İnorganik Hidrokolloidler Tarafından Adsorpsiyonu

Nevin ÇELEBİ(*)

Özet : İnorganik hidrokolloidlerin alüminyum silikat türevleri olan killer farmasötik teknolojide dahilen ve haricen kullanılan ilaç şekillerinin hazırlanmasında kullanılmaktadır. Bundan başka killerden intestinal preparatlarda adsorban olarak da yararlanılmaktadır. Kaolin ve kil intestinal enfeksiyonlara neden olan bakteri ve toksinleri adsorbe etmektedirler. Toksinler protein yapısında olduklarından, killerin yüzeyinde protein-kil kompleksi oluşturarak adsorplanmaktadır. Diyareye neden olan *Pseudomonas aeruginosa* toksini kaolin tarafından adsorbe edilmekte ve kaolinin adsorpsiyon kapasitesi, pH, katkı maddeleri, gıda maddeleri ve ilaçlar tarafından etkilenmektedir.

THE ADSORPTION OF TOXINS BY INORGANIC HYDROCOLLOIDS

Summary : The clays which are aluminium silicate derivatives of inorganic hydrocolloids have been used in the preparation of dosage forms used internally and externally in pharmaceutical technology. Clays can also be used as adsorbents in some intestinal preparations. The clays and kaolin adsorb the toxins and bacterias causing the intestinal infections. As toxins are in the structure of proteins, they are adsorbed forming protein - clay complex on the surface of clays. *Pseudomonas aureginosa* toxin causing diarrhea is adsorbed by kaolin and the adsorption capacity of kaolin is affected by pH, additives, food and drugs.

(*) A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı,
Tandoğan - Ankara.

GİRİŞ

İnorganik hidrokolloidlerin farmasötik teknolojiye en çok alüminyum silikat türevleri kullanılmaktadır. Killer bu tip minerallerin en seçkin örneğidir. Killerden farmasötik teknolojiye dahilen ve haricen kullanılan ilaç şekillerinin hazırlanmasında yararlanılmaktadır. Haricen, merhem sıvağı, flaster sıvağı, losyonlarda koruyucu ve viskozluk artırıcı olarak ayrıca kimyasal analizlerde de kullanılmaktadır. Dahilen, suspansiyonlarda suspansiyon oluşturuucu, dayanıklılığı artırıcı (Stabilizan), emülsiyonlarda ise emülsiyon oluşturuucu olarak kullanılmaktadır (1).

Bağırsaklarda adsorpsiyon temini amacı ile kullanılan ilaç şekillerinin formüllerinde adsorban olarak görev alırlar. İntestinal adsorban preparatların amacı intestinal irritasyonu önlemektir. Toksin ve bakteriler, intestinal enfeksiyonların çeşitli tiplerinde diyare, kusma, mide bulantısı, karın ağrısı ve krampların oluşmasına neden olmaktadırlar. Kaolin ve killer bakteri ve toksinleri adsorbe ederek, intestinal kanalın mukoz zarını örterek tedavi etkisi göstermektedirler (2). Asırlar boyunca kaolin intestinal preparatlar içinde toksik ajanlar için en yüksek etkili bir adsorban olarak kullanılmasıyla tanınmaktadır. Kaolinle hazırlanmış birçok preparat farmakope ve kodekslerde yer almaktadır (3, 4).

Toksinler, patojenik organizmaların salgıladıkları proteinler-

dir. Mikrop kökenli olan birçok madde canlılar için toksiktir. Toksinler protein yapısında olduğundan, killerin yüzeyindeki katyonik gruplarla yer değiştirerek adsorbe olurlar (5 - 9). Böylece kil yüzeyinde protein - kil kompleksi oluşmakta ve proteinler tutulmaktadır.

Kil minerallerinin kristal yapılarında silisik asidin asit silanol grupları yer almaktadır. Silanol gruplarına ait protonlar diğer katyonlarla yer değiştirebilirler. Toksinlerin yapısında yer alan pozitif azot grubu (N+) kilin negatif silanol grubu ile yer değiştirerek protein - kil kompleksinin oluşmasına neden olur. Katyon değiştirme olayı bir kemisorpsiyon (Kimyasal adsorpsiyon) dur (10). Düşük protein konsantrasyonlarında tek tabakalı, yüksek protein konsantrasyonlarında ise çok tabakalı kompleksler oluşmaktadır. Tek tabakalılarda protein kompleksinin %20 si bozulmakta, çok tabakalı komplekslerde ise daha büyük miktarda bozulma meydana gelmektedir. Proteinlerin tek tabakalılarda daha kuvvetle tutulması, kulombik ve Van der Waals gibi kuvvetli bağlardan ileri gelmektedir (11, 12).

Midede toksinlerin karboksil grupları dissosiyeye olmamakta bundan dolayı amino, imidazol ve guanidin grupları hidroklorik asitle yer değiştirmektedirler. Toksinlerin pozitif yükü yüklenmiş olmalarının nedeni budur.

Killer alkaloidleri mide pH'sında hidroklorik asit tuzları haline

dönüştürerek adsorplarlar. Aktive edilmiş odun kömürü de fiziksel adsorpsiyon ile serbest alkaloidleri uzaklaştırmada etkilidir. Bu nedenle killer ve aktive edilmiş odun kömürü alkaloid zehirlenmeleri için antidot olarak kullanılmaktadır. Gazlardan oluşan gastrointestinal rahatsızlıklar, aktive edilmiş odun kömürü adsorpsiyonu ile giderilebilmektedir (10).

1921 yılında WALKER (13) tarafından yayınlanan bir çalışmada, kaolinin intestinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmasının bakteri adsorpsiyonuna dayandığı açıklanmıştır. Bir başka çalışmada da; kaolin alüminyum hidroksit karışımının *Escherichia coli*'yi adsorbe edebildiği saptanmıştır (14).

GUNNISON VE MARSHALL'ın (15) yaptıkları çalışmada, kaolinin *Escherichia coli*, *Clostridium welchii* ve *Lactobacillus acidophilus*'u daha az adsorbe ettiği buna karşın *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea* ve *Bacillus subtilis*'i daha fazla adsorbe ettiğini bulmuşlardır. Bunun nedeninin bakteri varyasyonlarından kaynaklandığı literatürde açıklanmaktadır.

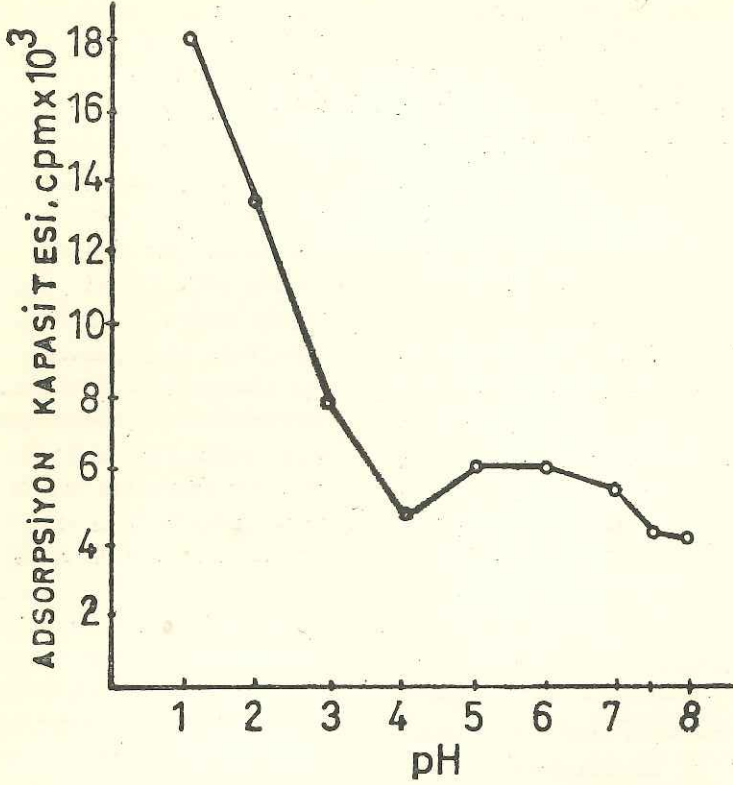
Toksinlerin killer tarafından adsorpsiyonunun kantitatif tayinini sağlayan bir yöntem difteri toksini kullanılarak geliştirilmiştir. Bu yöntem ile adsorbe edilen toksin miktarı, flokülasyon işlemi kullanılarak ki - toksin kompleksi uzaklaştırıldıktan sonra, antitoksin ile kalan toksinin titrasyonu esasına dayanmaktadır (16). Difteri toksini için aktive edilmiş attapul-

git ve kaolinin adsorpsiyon kapasitelerinin mukayesesi bu yöntem kullanılarak tayin edilmiştir. Hal-kasal yapıllı killerden olan aktive edilmiş attapulgit'in difteri toksinini kaolinden 5-8 kez daha fazla adsorbe ettiği ve diyare tedavisinde kaolinden daha çok etkili olduğu saptanmıştır (16-20). Bu üstünlük, asitle yıkanmış aktive edilmiş attapulgit ve kaolinle kıyaslandığında da görülmüştür. Adsorban killerin intestinal sistemde kullanılmadan önce asidik gastrik sıvıdan geçmesi gerektiği düşünülünce, asitle yıkamanın önemli olduğu anlaşılmaktadır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, diyareye neden olan *Pseudomonas aeruginosa* toksininin kaolin ile adsorpsiyonunda, adsorpsiyon kapasitesine değişik faktörlerin etkisi araştırılmıştır (21, 22). Bu faktörler pH, katkı maddeleri, gıda maddeleri ile ilaçların etkisidir.

Kaolin diyare tedavisinde gerek yalnız gerekse antibiyotiklerle, antispazmotiklerle ve analjeziklerle kombine edilerek kullanılmıştır.

Şekil 1 de görüldüğü gibi, ışıretlenmiş olan *Pseudomonas aeruginosa* toksininin, kaolin tarafından adsorpsiyonunda pH: 1-3 de en yüksek, pH: 4.1 de en düşük, pH: 5-6 arasında ortalama adsorpsiyon kapasitesi bulunmuştur.

Bu sonuçların nedeni, pH: 1.2-8.0 arasındaki toksin ve kaolinin yapısından ileri gelmektedir. Adsorpsiyon özelliği fazla olan kaolin tipi killerde adsorpsiyon için, iki değişik yüzey bulunmaktadır.



Şekil 1 : Etiketlenmiş *P. aeruginosa* toksini için kaolinin adsorpsiyon kapasitesi üzerine pH'nın etkisi (Said, et al., 1980.)

Bunlar, yarık düzlemlerin düz - tabaka yüzeyleri ve partiküllerin kırılmış olan uç köşeleridir (23). Asidik ortamda kaolinin düz - tabaka yüzeyi ayrılma noktasında negatif yük, uç noktaları ise pozitif yük taşır (24). Katyonik maddeler bu yüzden kaolinin düz tabaka yüzeyinde, anyonik maddeler ise uç noktalarda adsorbe edilirler (25).

Pseudomonas aeruginosa toksininin bileşimi pH: 4.1 de izoelektrik noktaya sahiptir. Toksinin

bu noktada nötr olması nedeniyle minimum adsorpsiyon gözlenmektedir. pH: 4.1 den küçük değerlerde, toksinin molekülleri pozitif yüklenmekte, 4.1 den büyük pH değerlerde ise negatif yük taşımaktadır. Adsorpsiyon olayı Van der Waals çekim kuvvetlerine göre meydana gelir. 4.1 den büyük pH değerlerde yükler arası çekim azaldığı için adsorpsiyon olayı Van der Waals çekim kuvvetinin etkisi ile meydana gelmektedir. Bir başka çalışmada ise uç yüzeylerdeki yük-

lerin alkali ortamda pH: 7-8 de negatifte dönüştüğü saptanmıştır (24).

P. aeruginosa toksininin kaolin tarafından adsorpsiyonunda suspansiyon ajanlarının olumsuz etkisi görülmüştür. Bu olayın nedeninin ilave edilen suspansiyon ajanlarının polimer veya viskoz karakterdeki özelliklerinden dolayı olduğu düşünülebilir (22). Yüzey etken maddeler kaolin tarafından şiddetle adsorbe edilirler. Bu maddelerin adsorpsiyonu, bütün adsorpsiyon bölgelerinin yüzey etken maddenin molekülleri ile dolması ve misel teşkil etmeleri ile oluşmaktadır (26). Misel oluşturan maddelerin adsorpsiyonu, kritik misel konsantrasyonunun (cmc) altında iyon değişimi ile cmc'nin üstünde ise, büyük ölçüde tüm molekülün bağlanması ile olmaktadır (27). Adsorpsiyon, bu maddelerin molekül-lerindeki zincir uzunluğuna, dalanma ve polar gruplarına bağlıdır (28-29). Yüzey etken maddeler yüzey gerilimini düşürme özelliklerinden dolayı kaolinin yüzeyinde birikirler ve *Pseudomonas aeruginosa* toksinini adsorplarlar.

Yapılan deneylerde gıda maddelerinden süt ve sukrozun (%1) kaolinin toksin ile adsorpsiyonunda adsorpsiyon kapasitesini azalttıkları saptanmıştır. Bunun nedeninin, sütün yüzey aktivitesi protein, tuz ve diğer maddelerden oluşan bileşiminin toksinin kaolin ile yarışmaya girmesini engellemektedir. Bu yüzden adsorpsiyon kapasitesi azalmaktadır.

Bazı antibiyotiklerin kaolinin toksini adsorbe etme kapasitesini azalttıkları saptanmıştır. Örneğin, Linkomisin %32.3, Tetrasiklin %21.1, Kloramfenikol %19.2, Ampisilin %14.6 olarak kaolinin adsorpsiyon kapasitesini azaltmaktadır. Bunun da nedeni antibiyotiklerin toksin ile yarışması sonucu kaolinin adsorpsiyon kapasitesini düşürmeleridir (22).

Sonuç olarak, bir kil türü olan ve yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip kaolin, bugün barsak enfeksiyonlarında ve özellikle diyareye karşı kullanılan farmasötik yapımların terkiplerine yardımcı madde olarak girmektedir. Ayrıca, bilhassa alkaloitlerden kaynaklanan zehirlenme olaylarında yine adsorpsiyon özelliğinden dolayı aktif kömürle birlikte kullanılması tedavi açısından önem arz etmektedir.

Ancak bu olumlu önerilerin yanında şu bir kaç noktasında göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Kaolinler, doğal kökenli maddeler olmaları nedeniyle gerek saflıkları ve gerekse adsorpsiyon özellikleri bakımından, kaynağına göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle farmasötik teknolojide yukarıda bahsedilen amaçlarla kullanılacak olan kaolinin standardizasyonu gerekmektedir. Bundan başka birlikte formüle edildiği etken madde ve maddelerle arasındaki geçimsizlik veya stabilite sorunlarının incelenmesi gerekmektedir.

(Geliş Tarihi : 4.10.1982)

KAYNAKLAR

1. İzgü, E., Baykara, T., «Türkiye'de Bulunan Anorganik Hidrokolloidlerin Farmasötik Özelliklerinin İncelenmesi I» *J. Fac. Pharm. Ankara*, 6, 255 - 273, 1976.
2. İzgü, E., Çelebi, N., «Türkiye'nin Doğal Anorganik Hidrokolloidlerinin Adsorpsiyon Özellikleri Üzerine Araştırmalar.» *J. Fac. Pharm. Ankara*, 11, 136 - 153, 1981.
3. Martindale The Extra Pharmacopoeia 27 th Ed., The Pharmaceutical Press, London (1979), p. 94 - 98.
4. British Pharmacopoeia (B.P. 1973), University House Cambridge 37 (1973), p: 259 - 260.
5. Mühlemann, H., Vegezzi, G., «Einfluss der Qualität von Bolus alba auf seine Verwendbarkeit als Grundlage für Umschlagpasten und als Orales Adsorbans», *Pharm. Acta. Helv.* 29, 112 - 117, 1954.
6. Mühlemann, H. Vegezzi, G., «Einfluss der Qualität von Bolus Alba auf seine Verwendbarkeit als Grundlage zu Umschlagpasten und als Orales Adsorbans», *Pharm Acta Helv.* 29, 122 - 126, 1954.
7. Beveridge, E.G., Todd, K., «The Interaction of Escherichia Coli and Magnesium Trisilicate in Aqueous Suspension», *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, 741 - 744, 1973.
8. Stotzky, G., Rem, L.T., «Influence of Clay Minerals on Microorganism I Montmorillonite and Kaolinite on Bacteria», *Can. J. Microbiol.*, 12, 547 - 563, 1966.
9. Bartell, P., Perzchala, W., Tint, H., «The Adsorption of Enteroviruses by Activated Attapulgit», *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 49, 1 - 4, 1960.
10. Dittert, L.W., «Sprowls American Pharmacy» 7 th. Ed. Phil. Lippincott Company, 126 - 127, 1974.
11. Wayman, C.H., «Adsorption on Clay Mineral Surfaces», *Proc. Rudolp. Research. Conf.*, 4th *Ruthers State Univ.* 127-167 (Pub. 1967) 1965.
12. Hendricks, B.S., «Base Exchange of Clay Mineral Montmorillonite for Organic Cations and its Dependence Upon Adsorption Due to Van der Waals Forces», *J. Phys. Chem.*, 45, 65 - 69, 1941.
13. Walker, R.R. Camb, M.D., «The Action and Uses of Kaolin in the Treatment of Asiatic Cholera», *Lancet.*, 2, 273 - 276, 1921.
14. Smith, W., Camb, M.D., «A Comparison Between the Adsorptive Action of Kaolin, Alumine Mixture on Faecal Bacterie», *Lancet.*, 1, 438 - 439, 1937.

15. Gunnison, J.B., Marchall, M.S., «Adsorption of Bacteria By Inert Particulate Reagents», *J. Bacteriol.*, 33, 401 - 409, 1937.
16. Barr, M., «Superior Adsorbent Properties have been Demonstrated for Activated Attapulgit», *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 19, 85 - 87, 1958.
17. Dizdar, M.Y., «Kil Mineralleri» Topraksu Genel Müdürlüğü Yayınları, 1 - 10, 1979.
18. Barr, M., «Adsorption Studies on Clays II. The Adsorption of Bacteria by Activated Attapulgit, Holloysite, and Kaolin», *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 46, 490 - 492, 1957.
19. Barr, M., Arnista, E.S., «Adsorption Studies on Clays III. The Adsorption of Diphteria Toxin by Activated Attapulgit, Holloysite and Kaolin», *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 46, 493 - 497, 1957.
20. Barr, M., «Activated Attapulgit», *Drug. Cosm. Ind.*, 86, 340-342, 1960.
21. Kubota, Y., Liu, P.V., «An Enterotoxin of Pseudomonas Aeruginosa», *J. Infections Diseases*, 123, 97 - 101, 1971.
22. Said, S.A., Shibl, A.M., Abdullah, M.E., «Influence of Various Agents on Adsorption Capacity of Kaolin for Pseudomonas aureginosa Toxin», *J. Pharm. Sci.*, 69, 1238 - 1239, 1980.
23. Ridout, C.W., «The Adsorption of Atropine From Aqueous Solution by Kaolin.» *Pharm. Acta Helv.*, 43, 42 - 49, 1968.
24. Armstrong, N.A., Clarke, C.D., «Adsorption Sites Kaolin», *J. Pharm. Sci.*, 65, 373 - 375, 1976.
25. Van Olphen, H., «An Introduction to Clay Colloid Chemistry», Interscience Publishers NewYork, 1963. p: 159-161.
26. Gorman, W.G., Guth, P.E., «Study of the Cation Exchange Properties of Bentonite With Application to the Assay of Pharmaceuticals», *J. Am. Pharm. Assoc.*, 48, 21 - 26, 1959.
27. Ullmann, E., Thoma, K., Rupprecht, H., «Mechanismus und Quantitativer Ablauf der Sorption Kationischer Arzneistoffe an Kolloider Kieselsäure», *Arch. Pharm.*, 301, 357 - 363, 1968.
28. Otsuka, A., Sunada, H., Yonezawa, Y., «Adsorption of Nonionic Surfactants on Sulfathiazole and Naphthalene and Flocculation Deflocculation Behavior, of these Suspensions», *J. Pharm. Sci.*, 62, 751 - 745, 1973.
29. Elworthy, P.H., Guthrie, W.G., «Adsorption of non - ionic Surfactants at the Griseofulvin - Solution Interface», *J. Pharm. Pharmac.*, 22 (Suppl). 114 S - 120 S, 1970.