

Göz, Kulak ve Buruna Uygulanan İlaç Şekilleri

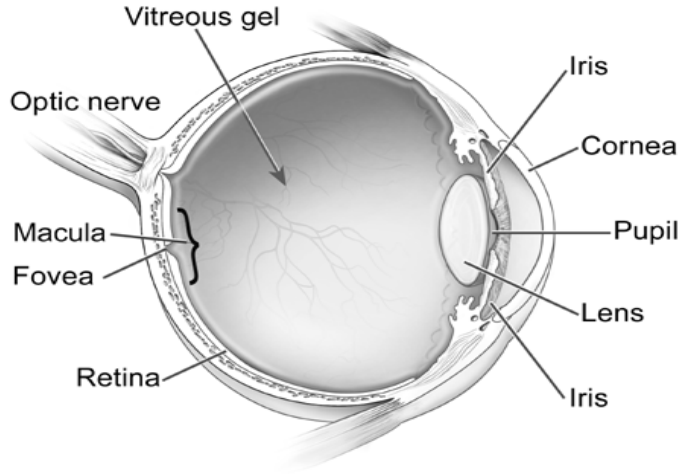


Doç.Dr. Müge Kılıçarslan

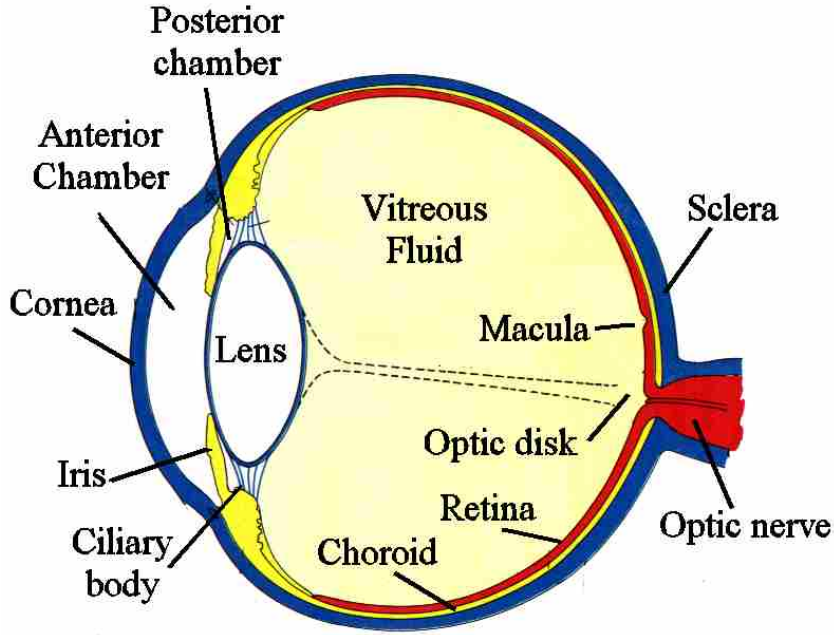


Göze Uygulanan İlaç Şekilleri

Oftalmik Preparatlar



Gözün Anatomisi



Kimber, D.C.; C.E. Gray, and C.E. Steckpole. (1966).
Anatomy and Physiology. MacMillan Co., NY. pg 335.

Göz kapağı ve göz küresi
Fibröz-damar-sinir dokuları

Fibröz tabakada;

- Sklera-göz akı,
- kornea
 - dış epitel (hidrofob)
 - stroma (%85su)
 - endotelyum (lipid)
- Konjonktiva (skleranın dış, kapağın iç yüzünü kaplayan membran)
- Gözyaşı: 7 μ l, pH 7.4
- Çeşitli tuzlar, glikoz, organik bileşikler, lizozim enzimi bulunduran bir sıvıdır.

Göz preparatlarında biyoyararlılığa etki eden faktörler

- Uygulamaya ilişkin etkenler
- Fizyolojik etkenler
- Etken madde özelliğine bağlı etkenler
- Formülasyona bağlı etkenler

Göz preparatlarında biyoyararlılığa etki eden faktörler

- Uygulamaya ilişkin etkenler
 - * Damlatma hacmi
 - * Damla sayısı ve sıklığı
- Fizyolojik etkenler
 - * Gözyaşı drenajı
 - * Gözdeki lizozim enzimi
- Etken madde özelliğine bağlı etkenler
 - * Çözünürlük ve partiyon katsayısı
 - * Molekül ağırlığı ve kimyasal şekli
- Formülasyona bağlı etkenler
 - * pH ve tonisite
 - * Konsantrasyon
 - * Formülasyona giren yardımcı maddeler
 - * Viskozluk

Göz preparatlarının sınıflandırılması (Türk Farmakopesi 2017)

1. Göz damlaları
2. Göz losyonları
3. Göz damlaları ve losyonlar için tozlar
4. Yarı katı preparatlar
5. İnsertler



Figure 1 - Transconjunctival retinopathy. An external photograph showing monitoring of subretinal fluid drainage, after needle insertion through the sclera.



Göz Damlaları



Bir veya daha fazla etkin madde içeren, göze damlatılarak kullanılan steril preparatlardır.

Göz damlaları;

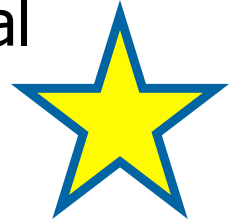
- 1- Çözelti
 - 2- Jel oluşturan çözeltiler,
 - 3- Süspansiyonlar,
 - 4- Kullanılacağı zaman sulandırılan tozlar
- olarak sınıflandırılır.



Göz Damlaları



- Çok dozlu preparatlar, uygun bir antimikrobiyal madde içerir. En fazla 10 mL olurlar.
- Tek kullanımlık olanlar koruyucu içermezler.



1-Çözeltiiler

- Çözeltiiler özel tertibatlı ambalajlara konulmalı, koruyucu içermeli, açıldıktan sonra en fazla 28 gün içinde tüketilmelidir. Tüketilmiyorsa atılmalıdır.
- Ameliyatlarda kullanılacak çözeltilere koruyucu ilave edilmemeli bunlar tek dozlu ambalajlarda saklanmalıdır.
- İlk yardım için kullanılan çözeltiler koruyucu içermemelidir ve çözücüsü su olmalıdır.
- Çözeltiler tıbbi bir gerekçe olmadıkça renk, koku ve tad verici maddeler içermemelidir.

Oftalmik Ambalajlar



SK-237	SK-238	SK-239	SK-240	SK-241	SK-242	SK-243
60ml	20ml	30ml	15ml	10ml	10ml	5ml



2-Jel Oluşturan Çözeltiler



Bu tip preparatlar göz yaşı ile temas edince, ya da göz yaşındaki lizozim enzimi ile temas ettiğinde;

pH,
iyona hassasiyet,
iyon kuvveti gibi etkilerle jelleşir.

Sıcaklığa hassas olanlar ise;

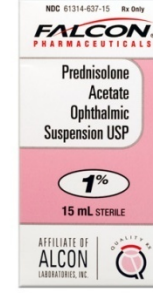
vücut sıcaklığında jelleşir.

Jelleşen preparatların gözde kalış süresi çözeltilere göre daha fazladır.



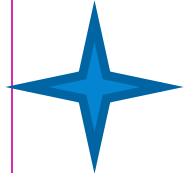
3- Oftalmik süspansiyonlar

- Partikül büyüklüğü,
- İçerik tekdüzeliği
- Absorbsiyon
- Kristal şekli ve büyüklüğüne göre etken maddenin tahriş etkisi önemlidir.



Partiküllerin mikron boyutunda olması gerekir.

- 10 μg katı faz üzerinde yapılan ölçümlerde
- * 20 partikül 25 μm den büyük olabilir bunun da sadece
 - * 2 tanesi 50 μm den büyük olmalıdır.
 - * Partiküllerin hiçbiri 90 μm den büyük olmamalıdır.



4-Kullanılacağı zaman sulandırılan tozlar



- ❑ Uygun bir sıvıda çözünebilen ya da süspansiyon olan kuru ve steril tozlardır.
- ❑ Sulandırma yapmadan kullanılan çözücü ya da sıvı da steril olmalıdır. Aseptik ortamda birleştirilmelidir.
- ❑ Sıvı halde saklanmaları stabilite problemi taşıyan maddeler bu şekilde hazırlanır.

Oküler Emilim

- Kornea ve konjonktivanın epitel hücrelerinden difüzyon / epitel hücreleri arasından geçiş ile.
- Lipit çözünürlüğü fazla olan etkin madde için; stroma,
- Sudaki çözünürlüğü fazla olan etkin madde için; kornea epiteli hız sınırlayıcı membrandır.
- Lipofil özellik gösteren etkin maddeler kornea epitelinden kolayca, hidrofil özellikteki etkin maddeler zor geçerler.
- Korneadan geçiş için penetrasyon arttırıcılarından yararlanır.

Göz Damlalarının Hazırlanmasında Dikkat Edilecek Önemli Noktalar

- ✓ İzotoni
- ✓ Tamponlama
- ✓ pH ayarı
- ✓ Sterilite
- ✓ Koruyucu ve/veya diğer malzeme seçimi
- ✓ Stabilite

1- Göze uygulanacak çözeltiler izotonik olmalıdır

izotoni; % 0.9 NaCl çözeltisi ile eşit ozmotik basınçta olma durumudur.

Göze uygulanan çözeltilerin de bu basınca eşit basınç göstermesi halinde göz dokusu ile uyum gösterir ve hastaya rahatsızlık vermez.

Tonisite ayarlayıcı maddeler:

NaCl, KCl, dekstroz, tampon tuzları, gliserin, propilen glikol,

Ancak % 0.5- % 2 konsantrasyondaki NaCl çözeltisine de dayanır.

2- Hasta uyuncu için oftalmik çözeltilerin göz yaşı pH 'ı ile aynı pH 'da olması gerekir.

Gözün pH'sı 7.4 tür.

Ancak göz pH 3.5- 8.5 arasındaki pH 'a da dayanır.

pH ayarlamak için tamponlar

İki tip tampon kullanılır

- 1) % 1.9 luk borik asit çözeltisi (pH 5 'e ayarlanır)
- 2) Fosfat tamponu (Monobazik + dibazik sodyum fosfat) (pH 5.9-8.0)

3- Oftalmik ürünler mutlaka steril olmalıdır.

Sterilizasyon bir preparat içerisindeki ya da bir nesne üzerindeki tüm canlı mikroorganizmaların vejetatif ve spor şekillerini tahrip etmek için yapılan işlemdir.

- * Yaş ısı ile sterilizasyon (insertler hariç)
- * 100 °C de kuru ısı ile sterilizasyon (insertler hariç)
- * Filtrasyonla sterilizasyon (çözeltiler)

Ayrıca ürüne ve ambalaj materyaline göre ışınlar ve gazlarla sterilizasyon da yapılmaktadır

Koruma ve koruyucular

- * Benzalkonyum klorür (% 0.004-0.02)
- * Organik civa bileşikleri
 - Fenil merküri asetat (% 0.05-0.02)
 - Fenil merküri nitrat (% 0.002-0.004)
 - Tiomersal (% 0.01)
- * Klorbutanol (% 0.01)
- * Metil ve propil paraben
(% 0.03-0.1 metil % 0.01-0.02 propil esteri)
- * Feniletıl alkol (% 0.5)
- * Klorheksidin

Göz Damlalarının Hazırlanmasında Kullanılan Yardımcı madde grupları

- İzotoni ayarlayan maddeler
- pH ayarlayıcı maddeler ve tamponlar
- Stabilite sağlayıcı maddeler
- Yüzey etkin maddeler
- Viskozite artırıcılar

Göz Damlalarının Hazırlanmasında Kullanılan Yardımcı madde grupları

Stabilizörler

Antioksidanlar (Sodyum bisülfid-metabisülfid)

Yüzey etken maddeler

Noniyonik yem (polisorbat 20,80, Polioksil 40 stearat)

Vizkozite arttırıcı polimerler

PVA, MC, HPMC

Göze uygulanan merhemler

En sık kullanılanları vazelin sıvağlı susuz merhemlerdir.

Damlalara göre daha iyi biyoyararlanım ve geciktirilmiş etken madde salımı gösterirler.

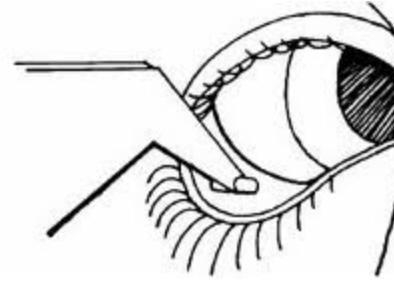
Etken maddenin uygun bir sıvağda çözünmesi ya da dağıtılması ile hazırlanırlar.



İnsertler

Konjonktival keseye yerleştirilecek şekilde tasarlanmış uygun boyut ve şekildeki steril katı preparatlardır.

(Çubuk, yüzük, silindir, oval, elips, yuvarlak)



Göz içi enjeksiyonlar,

Lensler

Yıkama Çözeltileri de

diğer oftalmik ürünlerden
bazılarıdır.

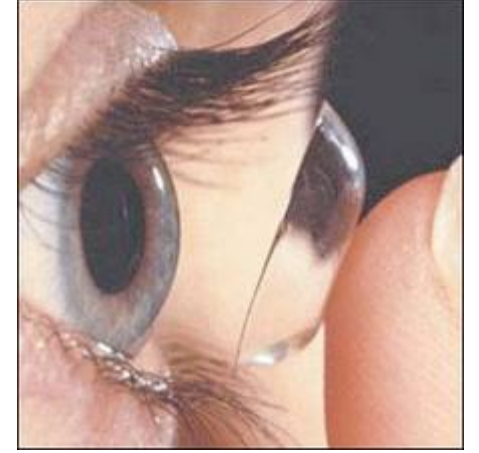
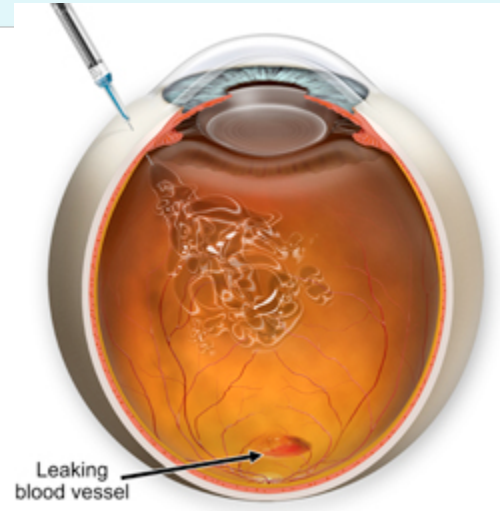


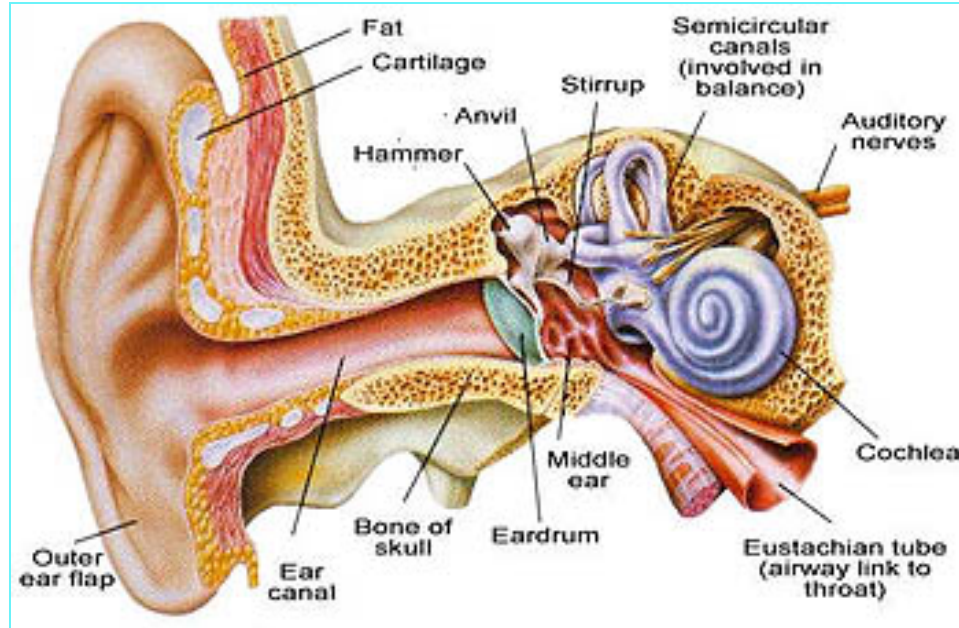
Figure 1 - Transconjunctival retinopexy. An external photograph showing monitoring of subretinal fluid drainage, after needle insertion through the sclera.

BRITISH PHARMACEUTICAL CODEX'in göz damlaları için koşulları

- ✓ Hastanın iki gözü de tedavi edilecek ise ayrı ayrı yeni ambalaj verilmelidir.
- ✓ Enfeksiyon tehlikesi büyük ise tek dozluk ambalaj kullanılmalıdır
- ✓ Ameliyat öncesi kullanılmış olan göz damlası ameliyattan sonra tekrar kullanılmamalıdır.
- ✓ Hastanede kullanılmış olan bir göz damlası hasta taburcu olduktan sonra kullanılmamalıdır.
- ✓ Hastanelerde kullanılan damlalar bir hafta sonra bitmese de atılmalıdır.

Kulağa Uygulanan İlaç Şekilleri

Otik Preparatlar



Otik preparatlar , kulağı yıkamak veya kulak kanalına uygulanmak üzere damla veya sprey olarak kullanılan çözeltiler, yarıkatı veya katı preparatlardır.

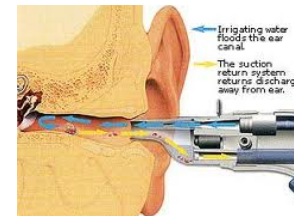


Etken madde yanısıra; **izotoni** ve **pH** ayarlayıcı maddeler, **viskozite** ve **çözünürlük** artırıcılar, **tamponlayıcı** ve **koruyucu** maddeler içerebilir.

Kulak preparatlarının sınıflandırılması (EP-6.0)



1. Kulak damlaları ve spreyler
2. Yarı katı kulak preparatları
3. Kulak tozları
4. Kulak yıkama sıvıları
5. Kulak tamponları

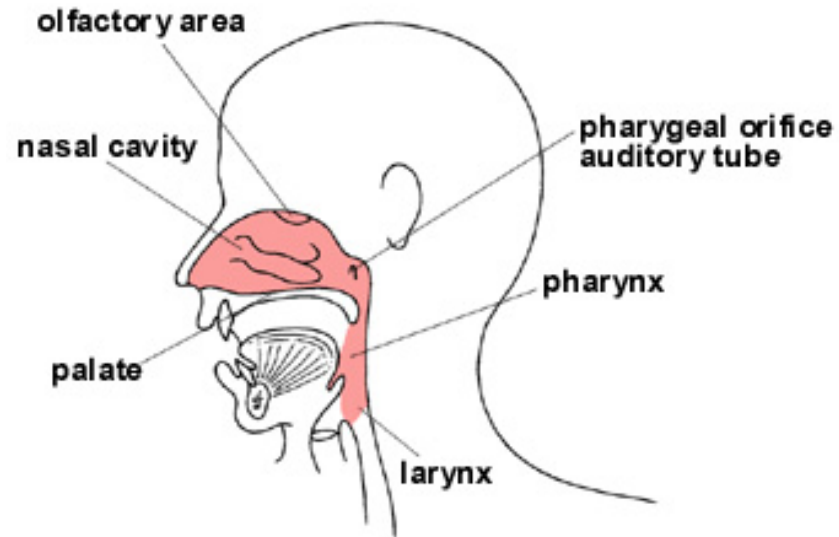
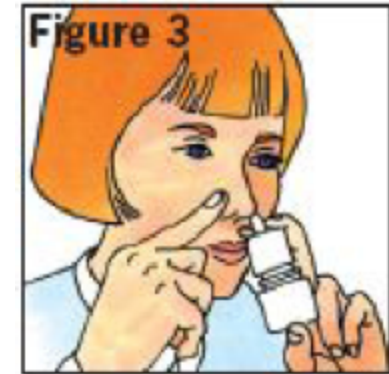


Kulak preparatları genel bilgi

- ❖ Kulak preparatları tek ya da çok dozlu olabilir. Tek dozlu olanların koruyucu içermemesi gerekir. Çok dozlu olanlarda da oftalmik preparatlardaki kurallar ve koruyucular geçerlidir.
- ❖ Pek çok preparat göz ve kulağa kullanımı çift yönlü olarak hazırlanmıştır.
- ❖ Yıkama çözeltilerinin fizyolojik pH 'da olması tercih edilir.

Buruna Uygulanan İlaç Şekilleri

Nazal Preparatlar



Nazal yolla ilaç uygulanmasının avantajları

- ❑ Düşük enzimatik aktiviteye sahip bir mukoza yapısı vardır.
- ❑ Geçirgenliği yüksektir.
- ❑ Absorbsiyon alanı geniştir.
- ❑ Epitel tabaka altındaki bağ dokusu damarlar açısından zengindir. Böylece bu yoldan alınan ilaçların doğrudan dolaşıma katılmaları sayesinde karaciğerden geçiş devre dışı bırakılmış olur.
- ❑ Büyük moleküllü ilaçlar da nazal mukoza yardımıyla sistemik dolaşıma katılmaktadır.

Burun Preparatlarının Sınıflandırılması (Türk Farmakopesi 2017 / EP 6.0)



1. Burun damlaları ve sıvı burun spreyleri



2. Burun tozları



3. Yarı katı burun preparatları

4. Burun yıkamaları (çözeltileri)

5. Burun çubukları (stikler)

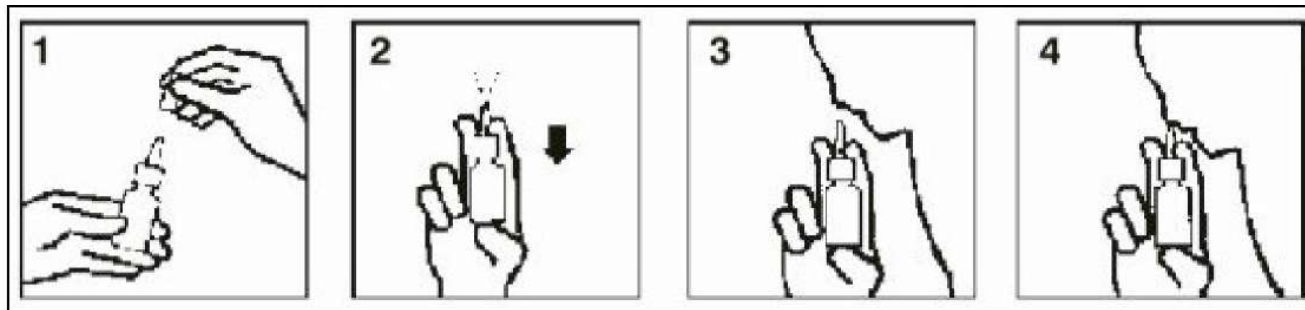


Nazal preparatlarda nazal mukoza ve silia fonksiyonlarının etkilenmemesi gerekir.

- **İzotoni** : Çözelti izotonik olmalı, hipotonik olmamalıdır.
- **Yüzey gerilim:** Hücre içine penetrasyon için önemlidir. % 0.5-1 kons.daki Tween 80'nin silia hareketine negatif etkisi yoktur.
- **Sıcaklık:** Optimum sıcaklık 18-33 °C dir. 18 °C 'nin altında silia hareketinde yavaşlama görülür.
- **pH:** Burun mukozası pH'sı 6.5-7.5 arasındadır. Burun ifrazatının pH'sı 7-8 arasındadır. Silia hareketi pH 8.3' te en fazladır. pH 7' nin altında yavaşlar. pH 6.4' ün altında ve pH 9'un üzerinde ise durur.

Nazal olarak en çok,

- Dekonjestanlar,
- Antibiyotikler,
- Antiallerjenler ve
- Buhar ve tuzlu su inhalasyonu uygulamasına rastlanır



1. İlk uygulamadan önce, sprey bir defa havaya dağılana kadar, birkaç pompalama hareketi

Burna tatbik edilen ilaç Şekilleri

UzatılmıŐ salım yapan sistemler, nazal mukozada kalış sũresini uzatmak amacıyla hazırlanır.

- ✓ ŐiŐebilen,
- ✓ Mukus tabakasına yapıŐabilen
 - Biyoadhesif tozlar ve jeller,
 - Mikro ve nanopartikũller,
 - Lipozomlar kullanılabilir.

Kaynaklar:

- Gürsoy, A.Z., 2004. Farmasötik Teknoloji, Temel Konular ve Dozaj Şekilleri, Pıksel Bilişim Matbaacılık Reklamcılık ve Filmcilik Hizmetleri Ltd. Şti.İstanbul
- İzgü, E. 1983. Farmasötik teknoloji-I-II. Ankara Üniversitesi Basımevi. Ankara.
- Geçgil, Ş. 1991. Farmasötik Teknolojiye Başlangıç., Cihan Matbaacılık, İstanbul
- Acartürk, F. ve ark. 2009. Modern Farmasötik Teknoloji, Türk Eczacılar Birliğı Eczacılık Akademisi Yayını, Mattek Matbaacılık San.Tic.Ltd.Şti. Ankara.
- European Pharmacopea-6
- Türk Farmakopesi 2017