

MİKROSÜNGER TAŞIYICI SİSTEMLER MICROSPONGE DELIVERY SYSTEMS

Tansel ÇOMOĞLU Nursin GÖNÜL

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı,
06100 Tandoğan- ANKARA

ÖZET

Son yıllarda farmasötik araştırmalarda , sistemik ilaçların kontrollu salımı büyük ilgi uyandırmaktadır. Bu yaklaşımla bazı etkin maddelerin tedavi dozlarının daha iyi kontrolü , uygulanan dozun ve etkin maddenin yan etkilerinin azaltılması sağlanmıştır.

inceleyeceğimiz mikrosünger sistemler de bu ihtiyaca cevap veren , gözenekli , polimerik mikroküre sistemleridir.

Bu makalede mikrosüngerlerin tanımı , üretim teknolojileri, mikrosüngerlere ait parametreler ve mikrosünger sistemlerin uygulanabildiği bazı alanlardan örnekler verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Mikrosüngerler

ABSTRACT

During the past few years , in pharmaceutical researchs much attention has been given to the controlled release of systemic drugs. By the use of this approach , controlling the therapeutic efficacy of drugs , a reduction in the total dose needed and also a reduction in the side effects can be provided.

Microsponge systems that will be investigated are systems of porous , polymeric microspheres.

The present article provides a general overview of definition , production technologies, parameters and possible application areas of microsponges.

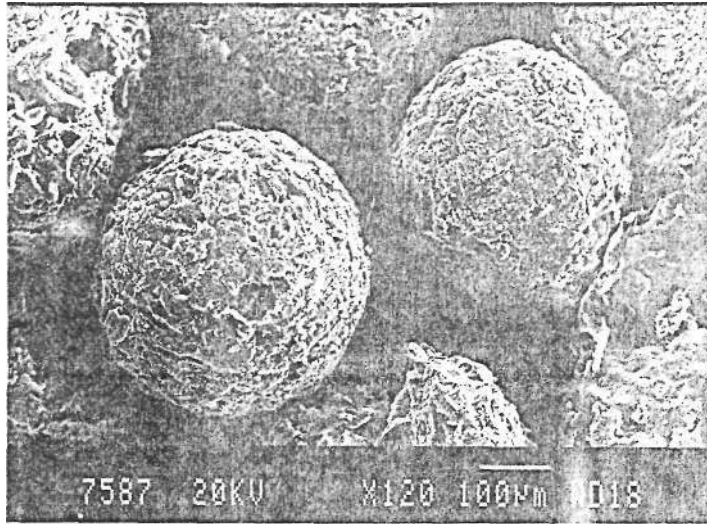
Key Words: Microsponges

GİRİŞ

Mikrosüngerler , patentli , mikroskobik boyutta , polimer esaslı , gözenekli , çoğunlukla topikal uygulanabilen, ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda oral kullanımından da söz edilen mikroküresel sistemlerdir (1-4). Bu sistemleri mikrokürelerden ayıran en önemli özellikleri , yüzeylerinin porözlü olmasıdır (5). Partikül çapları 5-300 μm arasında değişir (1-4,6,7) ve birbirine bağlı boşluklardan oluşurlar.

Büyüklüğü değişebilmekle birlikte ortalama 25 μm 'lik çapa sahip bir mikrosüngerde yaklaşık 250.000 gözenek bulunur .Total gözenek hacmi ise 1mL/g'ı bulmaktadır (1,2) ki bu da bize mikrosünger içinde geniş bir depo oluşumunu sağlar.

Mikrosüngerlerin , partikül büyüklüğü , por çapı , por hacmi ve viskoelastik özellikleri etkin maddenin özelliklerine ve istenilen salım süresine göre değişebilir. Etkin maddeler mikrosüngerlere hapsedildikten sonra krem , sabun , losyon , toz , tablet, kapsül gibi farmasötik preparatları hazırlanabilmektedir. Özellikle deriye uygulandıklarında , büyük partikül büyüklüğüne sahip olmaları nedeniyle stratum corneum tabakasından geçemezler. Deri yüzeyinde kalıp etkin maddeyi kontrollü bir şekilde salabilirler. Biyolojik olarak inert olan mikrosüngerler, toksisite , allerjik reaksiyon ve irrtasyona neden olmazlar.



Şekil 1: Mikrosünger kesiti (Tansel ÇOMOĞLU ve Nurşin GÖNÜL' ün devam etmekte olan doktora tez çalışmasından alınmıştır.)

Mikrosüngerleri diğer mikroenkapsülasyon ürünleri olan lipozomlar ve mikrokapsüller ile karşılaştırsak daha avantajlı sistemler olduklarını görürüz. Mikrokapsüller etkin madde çıkışını kapsül duvarı ile kontrol ettiklerinden bu duvarın zedelenmesiyle içerikteki etkin maddenin tamamı denetimsiz salınabilir , oysa mikrosünger sistemlerde polimerik yapının gözenekleri arasından etkin madde salınır ve sistem iskeleti bozulmadan kalır. Lipozomlara bakıldığında ise üretim proseslerinin kompleks, etkin madde yükleme kapasitelerinin düşük , kimyasal stabilitelelerinin limitli olduğunu görürüz . Buna karşın mikrosüngerler pH 1-11 aralığında ve 130°C gibi yüksek sıcaklıklara kadar stabildirler ve pek çok taşıyıcı ile geçimli olan sistemlerdir. Ortalama por çapları genellikle 0.25 µm'nin altında olduğundan ve bu por büyüklüğünden bakteri geçişi mümkün olmadığından kontaminasyon riskleri çok düşüktür ve topikal uygulananlar dışında , ayrıca koruyucuya ihtiyaç duymazlar. Etkin maddeyi yükleyebilme kapasitesi % 50-60 (a/a) oranlarına kadar çıkabilmektedir (4).

Mikrosüngerlerin Hazırlanması:

Değişik yöntemler kullanılarak mikrosüngerler hazırlanabilir. Ancak mikrosünger sistemler içine hapsedilecek fonksiyonel maddeler bazı kriterlere sahip olmalıdır (1):

Monomer karışımı ile tamamen karışılmalı veya çözücü ilavesi ile tamamen karışır hale getirilmelidir.

Suda çözünmemeli veya çok az çözünmelidir.

Monomerlere karşı inert olmalıdır.

Bu özellikler göz önünde tutularak Won ve arkadaşlarının geliştirdiği bir yöntem bulunmaktadır .Bu yöntemde göre monomerden hareketle polimerizasyon yapılırken etkin madde oluşan gözenekli yapı içinde hapsedilmiş olur (6 , 7) .

Kawashima ve arkadaşlarının kullandığı (8-10) , Ribardiere (11) ve Akbuğa (12) ile arkadaşlarının modifikasyonlarını denediği yöntem ise şöyledir :

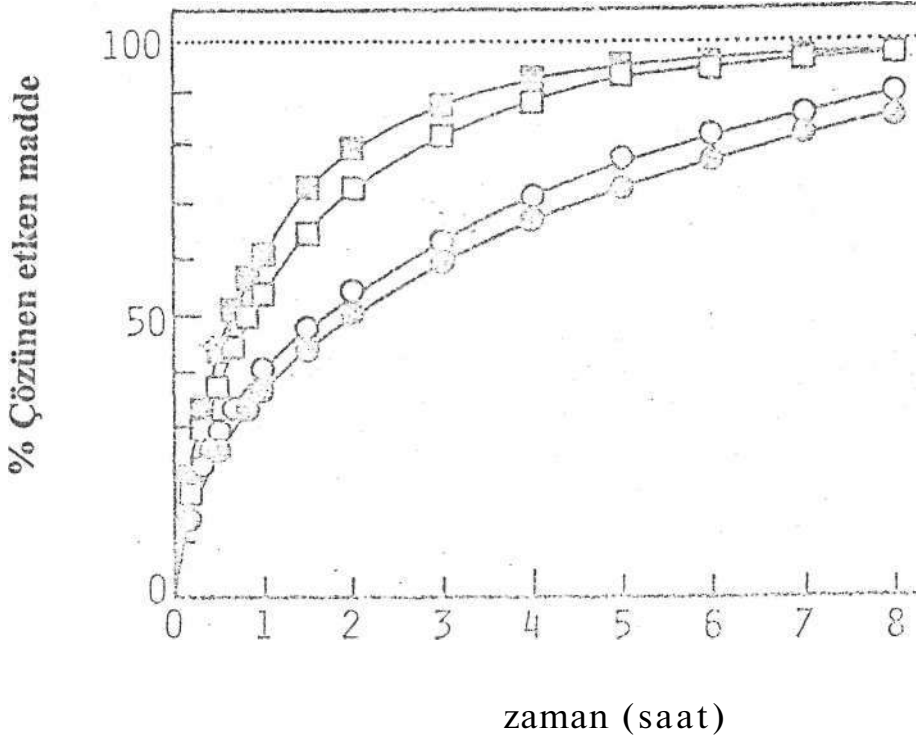
Emülsiyon - çözücü difüzyon yöntemi olarakta adlandırılan bu yönteme göre ; etkin madde ve gözenekli yapıyı oluşturacak polimer çözünebildikleri bir ortama ilave edilirler. Ardından bu çözelti belirli sıcaklık ve karıştırma hızı koşullarında , etkin maddenin ve polimerin çözünmediği sulu ortamda disperse edilir. 18-20 saat karıştırıldıktan sonra filtre edilip , partiküller sırasıyla distile su ve metanolla yıkanır. Sonuçta gözenekli yapı elde edilmiş ve bu ağ örgüsünde etkin madde tutulmuş olur.

Bir diğer hazırlama yöntemi olan **süspansiyon polimerizasyon yöntemine** göre ise öncelikle seçilen polimerin ve suda çözünmeyen etken maddenin çözeltileri hazırlandıktan sonra etken maddeli faz , sulu fazda süspande edilir. Süspansiyon oluşumunu sağlamak için yüzey etken maddeler de ilave edilir. İstenen büyüklükte partiküller elde edildikten sonra polimerizasyon , bir katalizör , sıcaklık artışı veya irritasyon ile başlatılır. Sonuçta oluşan polimer serisi katı mikrosüngerleri oluşturmak üzere birbirleri üzerine katlanır. Polimerizasyon sona erdikten sonra ayrılan katı partiküller yıkanır.

Mikrosüngerlerden Etkin Madde Salım Mekanizmaları:

Sürekli Etki veya Uzatılmış Salım : Tutulan etkin maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri ; uçuculuk , viskozluk ve çözünürlük gibi etkin maddeye ait özellikler ile polimerik yapıdaki mikrosüngerin por çapı ve hacmi , viskoelastik özelliği gibi polimere ait özellikler ile haricen kullanılması hedeflenen formülasyonlarda sıvığın , oral kullanılacak formülasyonlarda ise formülasyon yardımcılarının sürekli etki ve uzatılmış salımda etkisi vardır (3). Bunların dışında etkin madde salımında basınç , sıcaklık , çözünürlük , pH ve polarite de etkili faktörlerdir (19).

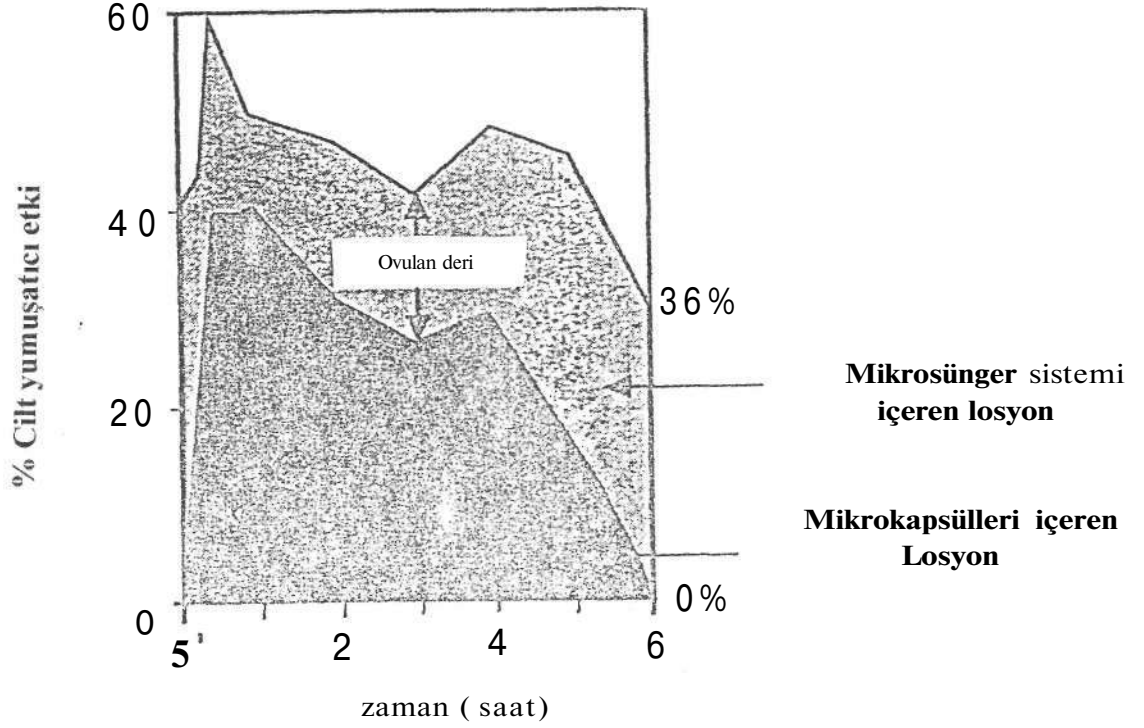
Kawashima ve arkadaşları emülsiyon - çözücü difüzyon yöntemine göre hazırladıkları ibuprofen mikrosüngerlerinden basılan tabletlerde zamana karşı , % çözünen etkin madde oranını incelemişler ve etkin madde çıkış oranının daha poröz yapıya sahip mikrosüngerler ile basılan tabletlerden daha fazla olduğunu göstermişlerdir (13).



Şekil 2: İbuprofen içeren mikrosüngerler ile hazırlanan tabletler etkin madde çıkış profili (13).

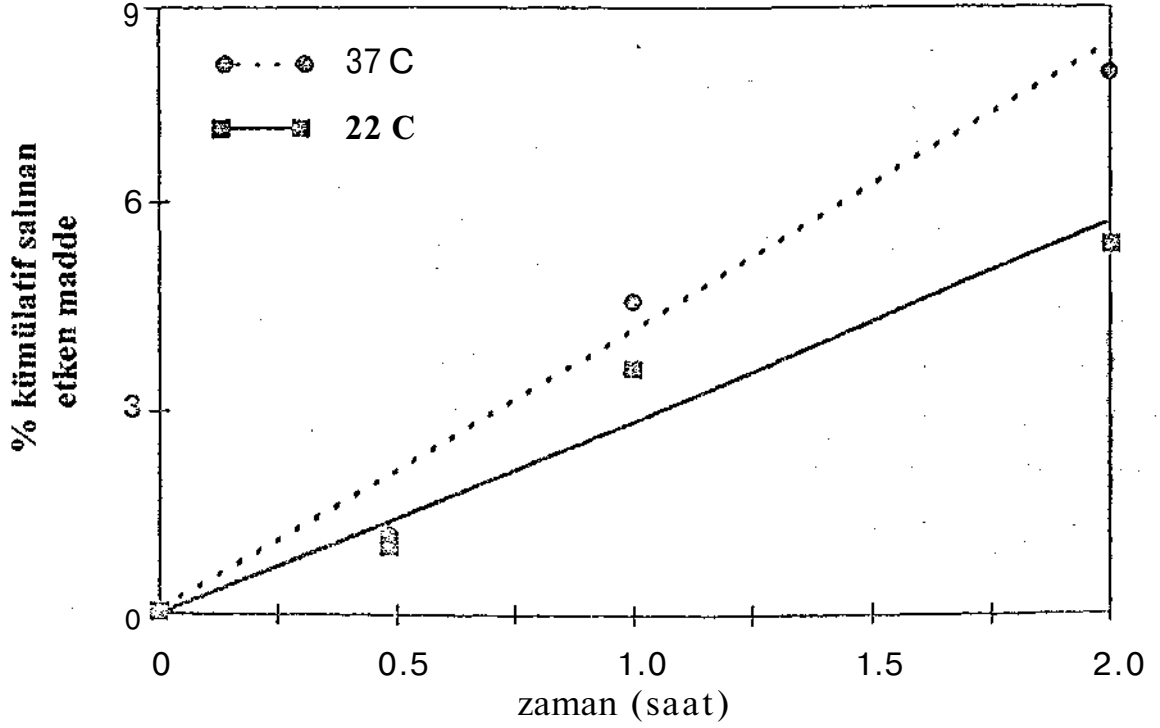
- % 25.2 poroziteye sahip mikrosüngerler ile basılan tabletlerden etkin madde çıkışı
- ° % 26.6 poroziteye sahip mikrosüngerler ile basılan tabletlerden etkin madde çıkışı
- % 44.0 poroziteye sahip mikrosüngerler ile basılan tabletlerden etkin madde çıkışı
- % 46.3 poroziteye sahip mikrosüngerler ile basılan tabletlerden etkin madde çıkışı

Basınç etkisi ile salım: Burada amaç uygulanan basınç veya sıkıştırma (ovma) sonucu porlara yerleşmiş olan etkin maddenin salıverilmesidir (3).



Şekil 3 : Aynı miktarda mineral yağ içeren cilt yumuşatıcı etkili iki formülasyondan bir tanesi mikrosünger sistem içinde, diğeri ise konvansiyonel fenol-formaldehit mikrokapsülleri içinde uygulanmış ve zamana bağlı % etken madde çıkışı ile cilt yumuşatıcı etki grafiğe geçirilmiştir. (Ölçümler elektrodinamometre ile ön kol iç yüzünde yapılmıştır) (4).

Sıcaklık değişimi ile salım: Deri sıcaklığı , güneş veya diğer bir ısı kaynağı ile ısıtılınca , etkin maddenin azalan viskozluğu , onun porlardan dışarıya çıkmasına sebep olmaktadır (3).



şekil 4 : Güneşten koruyucu bir ajan olan Pedimat O'nun mikrosünger sisteminden sıcaklığa bağlı olarak çıkışı (4).

Çözünürlük: Kuru mikrosüngerlerin suda çözünen etken maddelerle yüklenmesi sonucu, su, ter veya diğer çözücülerle temas halinde etkin maddenin açığa çıkması esasına dayanmaktadır. Burada çıkış hızını kontrol eden adım mikrosünger / su arasındaki partisyon katsayısıdır (3).

Mikrosünger Sistemlerin Uygulama Alanları:

Mikrosüngerler çeşitli maddeleri içlerinde hapsederler veya süspande halde tutarlar. Bu maddeler arasında; yumuşatıcı maddeler, koku vericiler, uçucu yağlar, güneş filtreleri, antienfektif, antifungal ve antiinflamatuvar ajanlar gibi geniş bir madde grubunu sayabiliriz (3).

Kozmetik Uygulamaları:

Akne tedavisinde kullanılan benzoil peroksitle yapılan bir çalışmada % 2.5 ve % 5 oranında etkin maddeyi hem serbest hem de mikrosüngerleri halinde içeren losyonlar hazırlanmış ve tavşanlara uygulanmıştır. 21 günlük uygulama sonunda etkin maddeyi serbest halde içeren formülasyonların (hem % 2.5 hem de % 5) daha fazla irritasyona neden olduğu saptanmıştır (3).

Pek çok topikal preparatın uygulamadan sonra stratum corneuma penetre olduğu ölçüde etkin olduğunu bilinmektedir. Ancak bu durum güneş filtrelerinde farklıdır. Güneş filtreleri deri yüzeyinde ne kadar uzun süre kalır ve UV ışınlarını absorbe ederse o kadar etkindir fakat ciltte irritasyona ve duyarlılığa neden olabilirler.

Güneş filtrelerinin mikrosünger sistemlere uygulanabilirliği ve uygulandığı takdirde güneşten koruyuculuğu oktil dimetil PABA ile yapılan bir çalışmada araştırılmıştır. Etkin madde % 50 verimle yüklenmiş ve etkin maddeyi bu oranda içeren mikrosüngerlerden su içinde yağ (Y/S) tipi bir emülsiyon hazırlanarak bunun güneşten koruma faktörü (SPF) aynı etkin maddeyi serbest halde içeren formülasyonunkiyle karşılaştırılmış ve mikrosünger sistemin daha etkin olduğu saptanmıştır (3).

Katz ve Nacht yaptıkları bir çalışmada mineral yağı mikrosünger sistemler içine hapsedmişler , mineral yağın in vitro salimini radyokimyasal yöntemle göstermişlerdir .Elde edilen mikrosüngerleri yağ içinde su (S/Y) tipi bir emülsiyon halinde hazırlamışlar ve aynı maddeyi taşıyan üre-formaldehit mikrokapsüllerine karşı etkilerini insan cildinde

elektrodinamometre ile ölçmüşler ve mikrosünger sistemin daha avantajlı olduğunu kaydetmişlerdir (14).

Farmasötik Uygulamaları:

Kawashima ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ibuprofenin Eudragit RS ile mikrosüngerlerini hazırlamışlar ve bunlardan elde ettikleri tabletlerde etkin madde çıkışını incelemiştir. Etkin maddenin Higuchi kinetiğine göre çıkış yaptığını ve bu çıkışın mikrosüngerlerin por yapısıyla ilgili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca mikrosüngerlerin basılabilirliğini incelemişler ve mikrosünger yapının elastikiyeti nedeniyle 3000 kg/cm²lik pres basıncıyla dahi bu yapının bozulmadığını , ayrıca mikrosüngerlerde porozite arttıkça kırılabilirliği azalan tabletler elde edildiğini kaydetmişlerdir (13).

Oungbho ve Müller ise çalışmalarında aft tedavisinde kullanılan mikronize triamsinolon asetonidi model etkin madde olarak kullanmışlar ve kitozan mikrosüngerlerini hazırlamışlardır. Artan etkin madde miktarıyla birlikte etkin maddenin çıkış hızının yavaşladığını , ayrıca etkin madde çıkış hızının kitozanın N-asetilasyonuna ve çapraz bağlanma oranına göre de değiştiğini saptamışlardır (15).

Gordon ve Chowhan ise basım ve akış özellikleri kötü bir etkin madde olan naproksenin bu özelliklerini iyileştirmek amacıyla emülsiyon-çözücü difüzyon yöntemini kullanmışlardır. Etkin maddenin kristal yapısının düzeltilmesi ile direkt basım özelliklerine sahip kütle elde etmişlerdir (16).

Gren ve arkadaşları ise değişik çözünürlüğe sahip etkin maddelerin selüloz bazlı mikrosüngerlerini hazırlayarak etkin maddenin çözünürlüğü ile bu yapımlardan etkin madde çıkış hızı arasındaki ilişkiyi incelemişler ve etkin madde çıkışının difüzyonla olduğunu saptamışlardır (17).

Leffler ve Müller ise hazırladıkları kitozan-jelatin mikrosüngerlerinde iyonik ve noniyonik plastizerlerin mikrosüngerlerin mekanik özelliklerine ve çözünme hızı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Plastizer olarak mannitol ve sodyum klorür ile iki değişik viskoziteye sahip kitozan model olarak seçilmiştir. Etkin madde çıkışı çapraz bağlayıcı olarak kullanılan glutaraldehit ile kontrol edilmiştir. Çalışmanın sonucunda plastifiye olmanın

mekanizmasının plastizerin yapısı ile ilgili olduğu saptanmıştır. Ayrıca etken madde olarak seçilen prednisolon çıkışının çapraz bağlanmanın derecesine , kitozanın viskozluğuna ve plastizer cinsine bağlı olduğu saptanmıştır .Yüksek viskozluğa sahip kitozan ile hem sodyum klorür hem de mannitol ile elde edilen mikrosüngerlerde başarı sağlanamamıştır (18).

SONUÇ:

Farmasötik alanda yeni bir taşıyıcı sistem olarak karşımıza çıkan mikrosünger sistemler topik etken maddeler için ilaç endüstrisinde kullanılmaya başlanmış ve etkin maddelerin etkinliğinin artırılması , irritasyonunun azaltılması , uygulamanın kolaylaştırılması gibi önemli avantajlar sunmuştur. Türk ilaç piyasasında benzoil peroksit içeren ve akne tedavisinde haricen kullanılan "Aksil 5" isimli bir preparat yer almaktadır.

Henüz ilaç piyasasında örneği olmamakla birlikte devam eden deneysel çalışmalardan elde edilen veriler ışığında yukarıda sayılan avantajların *sistemik* etkili etkin maddeler için de sağlanabildiğini görmekteyiz. Mikrosünger sistemler , bunların yanısıra etkin maddelerin kristal yapısı nedeniyle ortaya çıkan problemlerin giderilmesi , akış ve basılabilirlik özelliklerinin iyileştirilmesi , geciktirilmiş ve kontrollü salımın sağlanabilmesi gibi diğer bazı avantajları da sunmaktadırlar.

Mikrosüngerler yeni geliştirilen bir sistem olmasına rağmen , dermise penetrasyonu azaltıp, deri yüzeyinde uzun süre etkin madde kalmasını sağladıklarından diğer mikropartiküllü sistemlere göre pek çok üstünlüğe sahiptirler. Mikrosüngerler etkinliği , emniyeti , stabiliteyi artırmaları ve estetik özellikleri geliştirmeleri nedeniyle gelecekte çok daha fazla patentli ürüne sahip olabilecek ilaç taşıyıcı sistemlerdir.

KAYNAKLAR:

1. **Yazıcı, E., Kaş, S.H., Hıncal, A.A.,** " Mikrosüngerler" , *Fabad Farmasötik Bilimler Dergisi*, 19,121-128(1994)
2. **Duman, G.,** " Topik Uygulanabilen Yeni Bir Taşıyıcı Sistem : Mikrosünger" *Bursa Eczacı Odası Bülteni*, **16** ,7-9 (1994)
3. **Nacht, S., Katz, M.,** " The Microsponge: A Novel Topical Programmable Delivery System" in *Drug Delivery Formulations*, Osborne, D.W., Amann, A.H., (eds.) Marcel Dekker Inc. New York and Basel, 299-355, (1990)
4. **Embil, K., Nacht, S.,** " The Microsponge Delivery System (MDS) : A Topical Delivery System with Reduced Irritancy Incorporating Multiple Triggering Mechanisms for the Release of Actives" , *J. Microencapsulation* , 13 (5), 575-588 (1996)
5. **Rogers, K.,** " Controlled Release Technology and Delivery Systems" , *Cosmetics and Toiletries*, **114** (5), 53-60 (1999)
6. **United States Patent No: 5,145, 675 Sep. 8 , (1992)**
7. **United States Patent No: 4,690,825 Sep. 1 , (1987)**
8. **Kawashima, Y., Niwa, T., Handa, T.,** " Preparation of Controlled Release Microspheres of Ibuprofen with Acrylic Polymers by a Novel Quasi-Emulsion Solvent Diffusion Method", *J.Pharm.Sci* ,78 (1), 68-72 (1989)
9. **Kawashima,Y., Lin,S.Y., Ogawa,M.,** " Preparations of Agglomerated Crystals of Polymorphic Mixtures and a New Complex of Indomethacin-Epirizole by the Spherical Crystallization Technique" *J.Pharm Sci.*,74 (11), 1152-1156 (1985)
10. **Kawashima,Y., Aoki, S., Takenaka,H., Miyake,Y.,**" Preparation of Spherically Agglomerated Crystals of Aminophylline"*J.Pharm Sci.*,73 (10), 1407-1409 (1984)
11. **Ribardiere, A., Tchoreloff, P., Couarraze, G., Puisieux, F.,** " Modification of Ketoprofen Bead Structure Produced by the Spherical Crystallization Technique with a Two Solvent System" ,*Int.J. Pharm.*,144 , 195-207 (1996)
12. **Akbuğa, J., Bergişadi, N.,** " Effect of Drug Properties on Physical and Release Characteristics of Eudragit Microspheres Prepared by Spherical Crystallization Technique", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23 (4) , 407-411 (1997)

13. **Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H.,** " Control of Prolonged Drug Release and Compression Properties of Ibuprofen Microsponges with Acrylic Polymer , Eudragit RS by Changing Their Intraparticle Porosity" ,*Chem. Pharm.Bull.*,40 (1), 196-201 (1992)
14. **Katz, M.,** " New Polymeric Microsponges Emmollients to the Skin Both as Sustained Release and on Demand" , *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*,16 (1), 290 (1992)
15. **Oungbo, K., Müller, B.,**" Chitosan sponges as Sustained Release Drug Carriers" *Jnt.J. Pharm.*, **156** , 229-237 (1997)
16. **Gordon, M., Chowhan, Z.T.,** " Manipulation of Naproxen Particle Morphology via the Spherical Crystallization Technique to Achieve a Directly Compressible Raw Material" , *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16 (8), 1279-1290 (1990)
17. **Gren,T., Bjerre,C, Camber, O., Ragnarson, G.,** " In Vitro Drug Release from Porous Cellulose Matrices" , *Int. J. Pharm.*, **141** , 53-62, (1996)
18. **Leffler, C.C, Müller, B.W.,** " Chitosan- Gelatin Sponges for Controlled Drug Delivery: The Use of Ionic and Non-ionic Plasticizers" , *S.T.P Pharm. Sci.*, 10 (1) , 105-111(2000)
19. **Tarımci, N. ,**" Deri Yaşlanmasına Karşı Araştırmalarda Yeni Yaklaşımlar : Taşıyıcı Sistemler" , *T. Klin. Kozmetoloji*, 1, 65-73 (1998)