

Ozmotik Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

Osmotic Controlled Drug Delivery Systems

^{1b}Büşra PELEN^a, ^{1b}Esher ÖZÇELİK^b, ^{1b}Yıldız ÖZSOY^c

^aAbdi İbrahim İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul, TÜRKİYE

^bTopkapı Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi, İstanbul, TÜRKİYE

^cİstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Son yıllarda, ilaç kullanımının artmasıyla günde 1'den fazla dozlama yapılan tedavilerde hasta uyuncunu ve tedavinin başarısını artırarak, farmakoekonomiye de katkı sağlayan kontrollü salım sistemleriyle ilgili çalışmalar artış göstermiştir. Kontrollü salım sistemlerinden biri olan ozmotik basınçlı sistemler, diğer kontrollü salım sistemleri arasında avantajları ve sağladığı kolaylıklarla ilgi çekmektedir. Bunlarda itici güç olarak kullanılan ozmotik basınç, sistemi diğerlerinden ayıran en büyük faktördür. Bunun sayesinde sistemin 0. dereceden salım yapabilmesi sağlanabilmekte, böylece kan konsantrasyonlarındaki dalgalanma en aza indirgenebilmektedir. Sıfırıncı derece salım reaksiyonlarında görülen konsantrasyondan bağımsız salım, absorpsiyon bölgesinde tek tip ilaç konsantrasyonu elde ettiği ve ilacın terapötik pencere aralığında kalmasını sağladığı için dozlama aralığı da uzatılmış olur. Dolayısıyla hem ilacın yan etkilerinin görülmesi olasılığı azaltılmış hem de hasta uyuncu artırılmış olduğundan, hastanın sosyal yaşamına büyük kolaylıklar getirme imkânı sağlar. Bu sistemlerin, her ne kadar bazı avantajları olduğu gibi bazı dezavantajları da olmasına rağmen ilacı önceden ayarlanmış bir salım mekanizmasıyla salarak, hedeflenen tedavi rejimine ulaşmayı kolaylaştırması tedavideki başarı oranını artırabilmektedir. Bu derlemede, ozmotik basınçlı salım sistemlerinin genel yapısından, tasarımlarını etkileyen faktörlerden, dağıtım deliği oluşturma yöntemlerinden, ozmotik basınçlı sistemlerin tarihçesinden, ozmotik pompa tiplerinden, her birinin çalışma prensiplerinden, patentli ozmotik pompalardan, bu sistemlerin ilaç salım kinetiğinden, bunlarda kullanılan maddeler ve oluşturdukları basınç miktarlarından, ayrıca bu sistemlerin avantajları ve dezavantajları ile sistemi kısıtlayan basamaklardan bahsedilmiştir.

ABSTRACT With the increasing use of medication in recent years, studies on controlled release systems that have contributed to pharmacoeconomics have escalated by increasing patient compliance and the success of therapy in treatments with more than one dose per day. Osmotic delivery systems, one of the controlled release systems, draw attention with its advantages and conveniences among other controlled release systems. Osmotic pressure used as the driving force in this system is the biggest factor that separates the system from the others. Thanks to this, the system has zero order release kinetic so that fluctuations in blood concentrations can be minimized. The dosing interval is extended as the release independent of the concentration and so achieves unvarying drug concentration in the absorption zone and ensures that the drug remains within the therapeutic window range. Therefore, since the possibility of seeing side effects of the drug is reduced and patient compliance is increased, the possibility of bringing great convenience to the patient's social life arises. Although these systems have some disadvantages, it can increase the success ratio of the treatment by releasing the drug with a preset release mechanism and making it easier to reach the targeted treatment regimen. In this review, the general structures, factors affecting their designs, orifice forming methods, history of these, osmotic pump types, operating principles, patented osmotic pumps, drug release kinetics, the substances used in them and the amount of pressure they create and, the advantages and disadvantages, and the steps that restrict the system are mentioned.

Anahtar Kelimeler: Ozmotik ilaç dağıtım sistemleri; gecikmeli hazırlıklar; ozmotik basınç

Keywords: Osmotic drug delivery systems; delayed-action preparations; osmotic pressure

Yeni bir etken madde üretilmesi için uzun bir süreç ve maliyet gerekmektedir. Buna rağmen uzun faz çalışmaları sonucunda piyasaya çıkan etken

madde sayısı ise oldukça azdır. Bu süreç sonucunda, yeni etken madde üretiminin her zaman yeterli olmadığı görülmüş olup, ilaç endüstrisi ve bilim dünyası

Correspondence: Esher ÖZÇELİK

Topkapı Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: esher2008@hotmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 24 May 2020

Received in revised form: 26 Aug 2020

Accepted: 02 Sep 2020

Available online: 03 Feb 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



konvansiyonel salım mekanizmalarına üstünlük sağlamaları için ilaç salım mekanizmaları ve dozaj formları üzerinde yoğunlaşmaya başlamıştır.

Konvansiyonel salım sistemleriyle hastanın plazma konsantrasyonundaki etken madde miktarı uzun süre terapötik pencere içerisinde tutulamaz. Bu nedenle hasta, günde 1'den fazla doz almak zorunda kalır. Bu da hasta ve hasta yakınları açısından birçok zorluğa ve bazen de yan etki oluşma riskine neden olmaktadır. Hastanın tedaviye uyuncu ve tedavinin yararını azaltan bu süreç, kontrollü salım sistemleriyle aşılma çalışılmıştır. Kontrollü salım sistemlerden biri olan ozmotik basınçlı salım sistemleri, 0. derece salım kinetiğini sağlayabilmesiyle diğer değiştirilmiş (modifiye) salım sistemlerinden ayrılmaktadır.¹ Bu salım kinetiğiyle ilacın kan konsantrasyonunda dalgalanma göstermesinin önüne geçilerek, tedavinin başarısı artırılmaya çalışılmıştır.

OZMOTİK BASINÇLI SİSTEMLER

Ozmotik basınçlı sistemler, itici güç olarak ozmotik basınç kullanılan dağıtım sistemleridir.² Ozmotik basınç, 2 farklı konsantrasyona sahip çözeltinin, çözücüyü geçiren ancak çözüneni geçirmeyen bir membran ile ayrılmasıyla düşük konsantrasyonlu çözeltilerden yüksek konsantrasyonlu çözeltilere doğru gerçekleşen çözücü akışına denmektedir.³

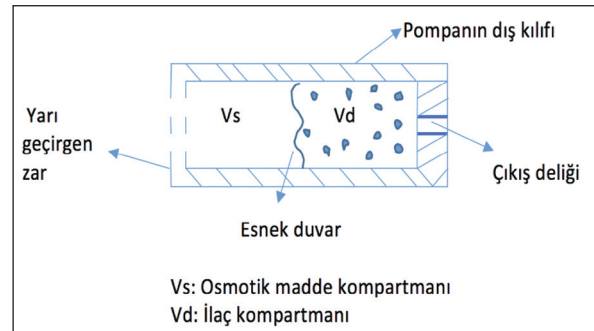
Bu sistemler, 1 veya 2 odalı olabilmekte ve etken maddeyi katı ya da sıvı olarak içerebilmektedir. Oral uygulamalar için tipik ozmotik pompalar, çekirdek ve yarı geçirgen membran olmak üzere 2 bölümden oluşmaktadır. İlaç çekirdeğinin içerisinde etken madde ve yardımcı maddeler (ozmotik basıncı sağlayan maddeler, şişebilen polimerler vb.) bulunur. Yarı geçirgen membran ise yapısında kullanımdan önce veya kullanım sırasında oluşturulabilen, ilaç salımının gerçekleştiği 1 ya da daha fazla dağıtım deliği (orifice) içeren ve çekirdeği çevreleyen bir yapıdır. Sistem, sulu ortama yerleştirildiğinde, ozmotik olarak çevreden çekirdeğe doğru yarı geçirgen membran boyunca su girişi gerçekleşir. Çekirdeğin su absorblama oranı, çekirdek bileşenleri tarafından oluşturulan ozmotik basınç ve membran kaplamanın geçirgenliğine bağlıdır. Sistem içine sıvı girişiyle çekirdek içindeki hidrostatik basınç artar ve ilaç solü-

yonu tablette bulunan bir veya daha çok olabilen dağıtım deliğinden (orifice) sistem dışına salınır (Şekil 1).

1955 yılında ilk defa Rose ve Nelson tarafından ozmotik basınç prensibi, kontrollü ilaç salımını sağlamak için kullanılmıştır.⁵ Daha sonra ozmotik basınç prensibi kullanılarak birçok sistem geliştirilmiştir.⁶ Aşağıda yer alan tabloda ozmotik basınçlı sistemlerin genel olarak tarihsel gelişimi özetlenmiştir (Tablo 1).

Ozmotik salım sistemlerinde etken madde 0. derece salım kinetiğiyle salınmaktadır. Sıfırıncı derece reaksiyonlarda, reaksiyon hızı reaksiyona giren maddelerin konsantrasyonundan bağımsızdır, yani reaktanın 0. kuvvetiyle orantılıdır. Konsantrasyon, sınırlayıcı bir faktör değildir. Çözeltideki ilaç çözüldükçe, bozulan ilacın yerini çözünen katı ilaç alacaktır. Çözeltideki ilaç derişimi toplam katı ilaç bitip, çözeltilere geçene kadar devam eder. Burada katı ilaç, depo görevi görür. Bozunma reaksiyonu, ilacın toplam konsantrasyonundan bağımsızdır, sadece çözeltilere geçen miktara bağlıdır.

Ozmotik basınçlı sistemler, emilim yerinde tek tip ilaç konsantrasyonu sağlar. Bu durum, emilim sonrasında plazma-konsantrasyonun terapötik pencerede kalmasını sağlamaktadır. Kullanım sırasında devam eden bu kan konsantrasyonu, dozlama sıklığının ve yan etkilerin azaltılmasını sağlayarak, hasta uyuncunun artmasını sağlamaktadır.^{2,5} Ozmotik ilaç sistemlerinde çözünme ortamının, suyu geçiren ama çözünen maddeleri geçirmeyen yarı geçirgen membran ile biyolojik ortamdan ayrılması sağlanmıştır. Bu da ozmotik ilaç salım sistemlerini diğer salım sistemlerinden ayıran özelliklerden birine neden olmuş-



ŞEKİL 1: Ozmotik pompaların genel görünüşü.

*4 no.lu literatürden uyarlanarak çizilmiştir.

TABLO 1: Ozmotik basınçlı sistemlerin tarihsel gelişimi.

Yıl	Olay
1748	Ozmoz ilk defa raporlandı. ⁷
1887	Ozmotik basıncın kantitatif ölçümü. ⁸
1955	Rose-Nelson tarafından ilk ozmotik pompa geliştirildi. ^{5,9,10}
1973	Hiquchi-Leeper, modifikasyon ile Rose-Nelson pompasının yeni versiyonunu sundular. ⁶
1973	Cihazlarda ozmotik ajan olarak tozların kullanılması. ^{6,11}
1975	İlk oral ozmotik pompa EOP tanıtıldı. ¹³
1976	Alzet pompalarına patent verilmesi. ⁶
1979	Ozmotik patlamalı ilaç salım cihazı. ¹⁴
1982	Suda çözünmeyen ilaçların salımında sıvı şişebilen hidrojel tabaka içeren ozmotik sistemlerin patentlenmesi. ¹⁵
1984	PPOP kullanılarak kombinasyon terapisinin ilk raporlanması. ¹²
1985	Kontrollü porozite ozmotik pompa (CPOP). ¹⁶
1989	1995'e kadar US pazarında en büyük satış miktarına sahip kardiyovasküler ürün, Pfizer tarafından Nifedipin (Procardia XL) etken maddesinin PPOP'u üretildi. ¹⁴
1995	Sıvı ilaç salımı için bir ozmotik dozaj formu patentlendi. ¹⁴
1999	Asimetrik membran kapsül, ozmotik basınçla ilaç salımı için sunuldu. ¹⁴
2000	DUROS Leurpolid implantları (Viadur) US FDA tarafından insan için ilk implante ozmotik pompa olarak onaylandı. ¹⁴

EOP: Temel ozmotik pompa; CPOP: Kontrollü porozite ozmotik pompa; US: United States; PPOP: İtmeli-çekmeli ozmotik pompalar; FDA: Amerikan gıda ve ilaç dairesi.

tur. Bu özellik, ilaç salımının gastrointestinal pH ve dış ortamın hidrodinamiklerinden bağımsız olmasıdır. Bu olay sonucunda in vitro ilaç salım oranı ile in vivo ilaç salım oranı karşılaştırılabilir olan, in vitro/in vivo korelasyon sağlayan bir dozaj formu ortaya çıkmıştır.^{5,17} Mevcut ozmotik sistemlerin bir diğer önemli avantajı, suda çözünürlükleri çok farklı olan, geniş bir etken madde skalasına uygulanabilmeleridir.⁵ Bu sistemlerin diğer avantajları ise kolay “scale-up” ve uzatılmış terapötik etkilerdir. Ozmotik sistemlerin salım hızı, öngörülebilir ve salımı kontrol eden parametrelerle ayarlanabilir. Bu sistemlerde istenirse salım geciktirilebilir veya “pulse” olabilir. Geleneksel difüzyon temelli ilaç salım sistemlerinden daha yüksek salım oranı mümkündür. Bu sistemlerde, yüksek riskli ilaçların güvenlik marjının artırılabilmesi ve ilacın biyoyararlanımında artış gözlenmesi, sistemin sağladığı diğer avantajlardır.^{5,17-19}

Ozmotik basınçlı sistemlerin birçok avantajı bulunmasına rağmen dezavantajları da mevcuttur: Yüksek maliyete neden olması; kaplama prosesi eğer iyi kontrol edilmemişse, meydana gelebilecek film defektleri doz aşımı görülmesine neden olabilir; dağıtım deliği boyutu sistem için oldukça kritik bir parametredir; doz patlaması; beklenmedik advers reaksiyonlarda tedavinin hemen geri çekilmesi mümkün

değildir; hızlı tolerans gelişimi görülebilmesi sistemin dezavantajlarıdır.^{18,19}

Ozmotik ilaç salım sistemini kısıtlayan bazı nedenler vardır.²⁰

Bunlar;

- Sistemde bir dağıtım deliği oluşturmak için özel ekipman gereklidir.
- Sistemin vücutta kalış süresi gastrik motilite ve gıda alımına göre değişir.
- Doymuş ilaç çözeltisinin salımına bağlı ülser veya irritasyona neden olabilir.

■ OZMOTİK BASINÇLI SİSTEMLERİN TASARIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Bu sistemlerde salım deliğinin (orifice) boyutu, ozmotik basınç ve ilacın çözünürlüğü tasarımı etkileyen faktörler arasında yer alır.

A. SALIM DELİĞİ (ORİFİCE) BOYUTU

Ozmotik basınçlı salım sistemlerinde, ilaç salımını gerçekleştirmek üzere kullanımdan önce veya kullanım sırasında meydana gelecek şekilde dizayn edilmiş 1 ya da 1'den fazla dağıtım deliği mevcuttur.

Dağıtım deliğinden, difüzyonla ilaç salımını azaltmak için delik boyutu önemlidir. Bahsedilen ola-

yın önlenmesi için delik boyutu maksimum büyüklükten (S_{max}) daha küçük olmalıdır. Ayrıca sistem içinde oluşan hidrostatik basıncı optimize etmek için dağıtım deliğinin boyutu ayarlanmalıdır. Aksi takdirde artan hidrostatik basınç membranı tahrip edebilir ve 0. dereceden salım kinetiğini bozabilir. Bu nedenle dağıtım deliğinin boyutu minimum büyüklükten (S_{min}) büyük olmalıdır. Dağıtım boyutunun kesitsel boyutu, minimum ve maksimum değerler arasında olmalıdır.^{17,21}

B. ÇÖZÜNÜRLÜK

Ozmotik sistemlerden, ilaç salım kinetiğini etkileyen en önemli parametrelerden biri ilacın çözünürlüğüdür. Ozmotik salım için aday ilacın 50-300 mg/mL aralığında suda çözünürlüğe sahip olması gerekir. İlacın çözünürlüğünü optimize etmek için birçok yaklaşım vardır. Suda çözünürlüğü zayıf olan ilaçlar için farklı metotlar kullanılarak, çözünürlükleri modifiye edilebilir. Birincisi, formülasyona suda şişebilen polimerler eklenebilir. Siklodekstrin gibi çözünürlüğü artıran yardımcı maddelerle beraber sıkıştırılabilir. Suda optimum çözünürlük için alternatif tuz formları, emici ajanlar, liyotropik kristaller kullanılabilir.^{17,20,21}

C. OZMOTİK BASINÇ

Ozmotik basınçlı sistemlerde itici güç olarak ozmotik basınç kullanılır. Bir ozmotik sistemden bir ilacın salınma hızı, ozmotik basınç ile doğru orantılıdır. Sürekli bir ozmotik basınç elde etmek için en basit yöntem, sistemde doymuş bir solüsyon sağlamaktır. Eğer doymuş bir ilaç solüsyonu yeterli ozmotik basınca sahip değilse formülasyona ozmotik ajan eklenebilir (Tablo 2).^{17,23}

TABLO 2: Ozmotik basınçlı sistemlerde kullanılan maddeler ve oluşturdukları ozmotik basınçlar.^{17,23}

Bileşen/karışım	Ozmotik basınç	Bileşen/karışım	Ozmotik basınç
Laktöz-fruktoz	500	Laktöz-dekstroz	225
Dekstroz-fruktoz	450	Mannitol-dekstroz	225
Sukroz-fruktoz	430	Dekstroz-sukroz	190
Mannitol-fruktoz	415	Mannitol-sukroz	170
Sodyum klorür	356	Sukroz	150
Fruktoz	335	Mannitol-laktöz	130
Laktöz-sukroz	250	Dekstroz	82
Potasyum klorür	245	Potasyum sülfat	39
Mannitol	38		

OZMOTİK TABLET KAPLAMASINDA SALIM DELİĞİ OLUŞTURMA YÖNTEMLERİ

Ozmotik tablet kaplamasında salım deliği oluşturmak için kullanılan yöntemler arasında ise mekanik delme yöntemi, lazer ile delme yöntemi, in situ oluşturulan geçiş yolları ve por oluşturuca ajanlar sayılabilir.^{5,20,23}

1. MEKANİK DELME YÖNTEMİ

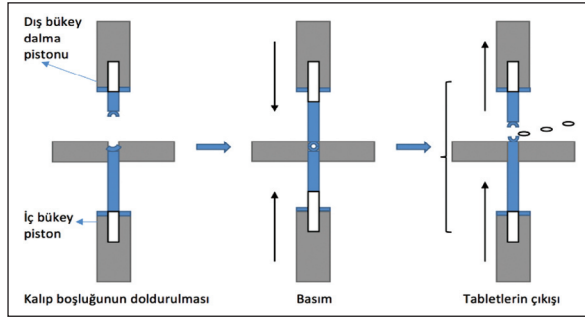
Ozmotik tabletlerde salım deliği oluşturmak için kullanılan yöntemlerden biri de mekanik delme yöntemidir. Bu yöntemde, delik açmak için modifiye edilmiş zımbalar kullanılır. Sıkıştırılacak olan kaplama tozu, kalıba yüklenir ve üzerine delinmemiş tablet çekirdeği yerleştirilir, tekrar kaplama tozu kalıba eklenir ve sonrasında hem sıkıştırma hem de delme aynı anda yapılır.

Ozmotik sistemde salım deliği oluşturmak için kullanılan bir diğer işlem, ilacın iç bükey bir alt yüzeye sahip olan yuvarlak kalıplara doldurularak, dış bükey bir yüzeye sahip olan dalma pistonu ile sıkıştırılmasından oluşur. Piston kalıptan uzaklaştırdıktan sonra huni şeklinde bir koni ile donatılmış 2. bir dalma piston sıkıştırılmış ilaca preslenir ve böylece tablette küçük bir girinti oluşur. Daha sonra tabletler kaplanır. Dağıtım deliği, ilacı kontrollü bir şekilde serbest bırakılabilecek şekilde, kısmen kaplanmamış genişlik ve derinliktedir (Şekil 2).^{17,22}

2. LAZER DELME YÖNTEMİ

Bu teknoloji, ozmotik tabletlerde salım deliği oluşturmak için genellikle kullanılan tekniklerden biridir. Tabletlerde milimetre altı ebatlarda delik açmak için kullanılır. Normalde, delik açma işlemi için çıkış dalga boyutu 10,6 µm olan CO₂ lazer ışını kullanılır. Sistem, düşük maliyetlerle mükemmel güvenilirlik özelliği sunar.¹⁷

Ozmotik tabletlerde delik açmak için kullanılan aparatın şematik görünüşü Şekil 3a'da gösterilmiştir. İşlem sırasında gerçekleşen olaylar sırasıyla şu şekildedir: Tabletler besleme haznesine yüklenir. Tabletler, yerçekimiyle dönen besleme çarkının yarıklarına düşer ve geçit oluşturma istasyonuna önceden belirlenmiş bir hızda taşınır. Geçit oluşturma istasyonunda, her tablet bir optik takip sistemi ile izlenmektedir. Tabletlerin hızı artarsa, dağıtım deliği elips hâline gelebilir. Bu sorundan kaçınmak için iz-



ŞEKİL 2: Mekanik delme yöntemiyle dağıtım deliği oluşturulması süreci. *23 no.lu literatürden uyarlanarak çizilmiştir.

leme hızı, tabletlerin hareket ettiği hızla sekronize edilir. İzleme sırasında lazer ışını darbe şeklinde ateşlenir. Işın optik izleme mekanizması vasıtasıyla hareket hâlindeki tabletlerin yüzeyine iletilir. Tablet duvarları ışının enerjisini absorblayarak, gittikçe ısınır ve duvarda delik oluşmasına neden olur (Şekil 3b). İşlem tamamlandıktan sonra izleme aynası, bir sonraki tableti izlemek için saat yönünün tersine salınır. Delik boyutunu, lazer gücünü, ateşleme süresini, duvarın kalınlığını değiştirerek kontrol etmek mümkündür.^{17,22,23}

3. IN SİTU OLUŞTURULAN GEÇİŞ YOLLARI

Bu yöntemde, yarı geçirgen membran ile kaplanmış, formülasyonunda suda şişebilen polimerler ve ozmotik ajan içeren tablet çekirdeğinden oluşmaktadır. Sistem, sulu ortama yerleştirildiğinde, su ozmotik olarak membran boyunca geçerek çekirdek içine girer. Bu

su akışıyla şişen polimer, çekirdekteki ozmotik basıncın artmasına neden olur. Bu kısmen hidratlanmış çekirdeğin hafifçe genişlemesine neden olur. Çekirdeğin genişlemesi, tabletin kenarında, membrandaki en zayıf noktanın bulunduğu yerden küçük bir açıklığa neden olur. Formülasyon içeriği, bu küçük delikten salınır.^{17,22}

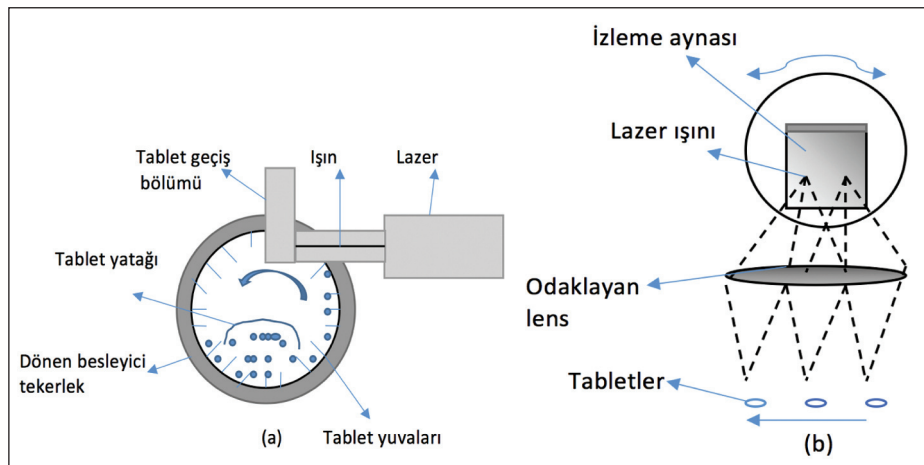
4. POR OLUŞTURUCU AJANLAR KULLANILARAK

Kontrollü porozite ozmotik pompa (CPOP) sistemindeki gözeneklerin oluşması için genellikle kullanılan yöntemlerden biri, membran duvarının formülasyonuna por oluşturucu ajanlar eklenmesidir. Bu ajanlar, sistem sulu bir ortama yerleştirildiğinde çözünerek, membran yapısından uzaklaşır ve in situ por oluşmasına neden olurlar. Bu aşındırılabilir ve çözünebilen maddeler farklı geometrik şekillerle 1 veya daha fazla geçiş yolu oluşturabilirler. Ayrıca gözenekler, sistemin çalışmasından önce bileşenlerin buharlaşmasıyla veya polimer çözeltisindeki kimyasal tepkimelerle oluşturulabilir.^{2,17,22}

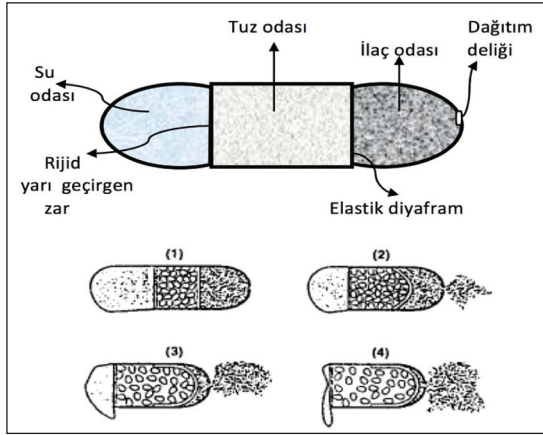
■ OZMOTİK BASINÇLI SİSTEMLERDEKİ POMPA TİPLERİ

ROSE-NELSON OZMOTİK POMPASI

Rose-Nelson ozmotik pompası, modern ozmotik cihazların öncüsüdür. Avustralyalı bilim adamları Rose ve Nelson tarafından koyun ve sığır bağırsağına implante edilerek ilaç verilmesini sağlamak amacıyla geliştirilmiştir.⁹



ŞEKİL 3: a) Ozmotik dozaj formları için lazer delme sisteminin şematik görünüşü. b) Tablet izleme mekanizması. *23 no.lu literatürden uyarlanarak çizilmiştir.



ŞEKİL 4: Rose-Nelson pompası ve ilaç salımı.

*5 no.lu literatürden uyarlanarak çizilmiştir (1, 2, 3, 4 no.lu bölümler aynı şekilde bırakılmıştır).

Rose-Nelson ozmotik pompası 3 bölümden oluşur; ilaç, tuz ve su odası. Sistem su odasını, tuz odasından ayıran yarı geçirgen bir membran ihtiva eder. Membranın 2 tarafındaki ozmotik basınç farkından etkilenen suyun hareketi, su odasından tuz odasına doğru gerçekleşir. Su akışına bağlı olarak artan tuz odası hacmi, tuz ve ilaç odaları arasındaki elastik diyaframın genişlemesine neden olur. İlaç odasına doğru genişleyen elastik diyafram, ilacın dağıtım deliğinden salınmasına neden olur (Şekil 4).⁵

Doymuş tuz çözeltisi, yüksek ozmotik basınç farkına neden olur. Bu basınca aktif ajanın bulunduğu süspansiyonun cihaz dışına iletilmesi için ihtiyaç vardır. Dolayısıyla tuz odasına giren su oranı, tuz odasında doymuş bir çözeltiyi sağlayacak yeterli katı tuz olduğu sürece sabit kalır ve böylece sabit bir ozmotik basınç itici gücü oluşur.⁵

İlk dönem Rose-Nelson ozmotik pompalarının sorunu, yarı geçirgen membran su ile temas ettiğinde ozmotik aksiyonun başlıyor olmasıdır. Bu sorun nedeniyle pompaların boş saklanması ve kullanımdan hemen önce su ile yüklenmesi gerekiyordu. Bu sorun (Pharmetrix Corp., California, USA) cihazı ile aşılmıştır. Bu cihazda, yarı geçirgen membran ile su odası arasına geçirgen olmayan bir conta yerleştirilmiştir. Conta kırıldığında sistem çalışır. Bu conta, pompanın tamamen yüklenmesini, su yüklü durumda depolanmasını sağlar. İstenildiği zaman aktive olması cihazın uzun süre saklanmasına olanak sağlar.^{5,6}

HİGUCHİ LEEPER OZMOTİK POMPASI

Higuchi ve Leeper tarafından, Rose-Nelson pompasının basitleştirilmesiyle tasarlanmıştır. 1970'li yılların başında Alza Corporation tarafından ABD'de ilk kez patentlenmiştir.²⁴ Higuchi-Leeper pompasında su odası yoktur. Sistem ortamdaki suyu çeker. Bu, pompaların tamamen doldurulmuş hâlde hazırlanıp, kullanımdan önce haftalarca veya aylarca saklanabileceği anlamına gelir. Sistem, ilaç yutulduğunda ya da implante edildiğinde aktive olur. Higuchi-Leeper pompaları sert bir gövde ve gözenekli bir çerçeveye desteklenmiş yarı geçirgen membran ihtiva eder. Bu pompa tipinde, genellikle sıvı solüsyonda fazla miktarda katı tuz içeren bir tuz odası bulunur. Gözenekli membran ve yarı geçirgen membran vasıtasıyla cihaza nüfuz eden biyolojik sıvı, magnezyum sülfatı çözerek, hareketli ayırıcın ilaç odasına doğru genişlemesine neden olur. Bu da ilacın sistemden salınmasını sağlar (Şekil 5a).⁵

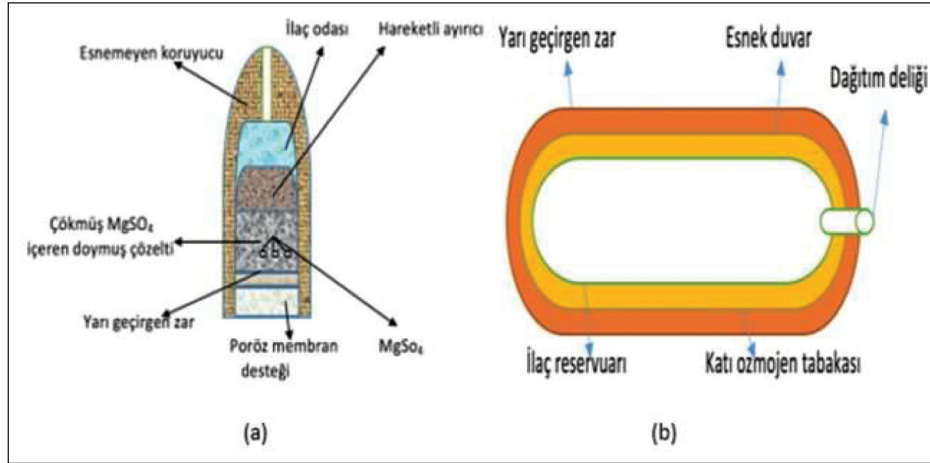
Bu sistemin, veterinerlikte geniş kullanımı mevcuttur. Sistem, hayvanlara oral yolla ya da implante edilerek, antibiyotik veya büyüme hormonları verilmesi için kullanılabilir. Veterinerlikte bu sistemin kullanılmasının nedeni, hayvanlara tekrar tekrar oral ilaç verilmesinin zor olmasıdır.²⁵

Bu sistemle ilgili 1991 yılından itibaren bir dizi yeni patent çıkmıştır. Bu patentler, Higuchi Leeper pompa sisteminin daha pratik ve ticari bir ürün olarak daha sunulabilir formlarını içermektedir. Sistemde gövde 2 bölümden oluşmaktadır. Birincisi katı, geçirgen olmayan bir gövde; ikincisi ise yarı geçirgen bir membrandır. Dokulardaki sıvı, ozmotik olarak yarı geçirgen membrandan ozmotik ajan içeren bölmeye çekilir. İlaç ve ozmotik bölmeyi ayırmak için düşük erime sıcaklığına sahip katılar kullanılır. Örneğin mikrokristalin parafin. Higuchi Leeper pompası kullanılarak pulsatil salım sağlanabilir.^{6,26}

HİGUCHİ-THEEUWES OZMOTİK POMPASI

1970'li yılların başında Higuchi ve Theeuwes, Rose-Nelson pompasının, Higuchi-Leeper pompasından daha basit bir versiyonunu geliştirdiler (Şekil 5b).²⁷

Bu cihazda, katı gövde yarı geçirgen bir membran içerir. Bu membran, suyun cihazın içine çekilmesi sırasındaki basınca dayanabilecek yapıdadır.



ŞEKİL 5: a) Higuchi Leeper pompası.* b) Higuchi-Theeuwes pompası.

*5 ve 27 no.lu literatürden uyarlanarak çizilmiştir.

İlaç yalnızca uygulama öncesinde cihaza yüklenir. Bu da cihazın daha uzun süre depolanması için avantaj sağlar. Cihazdan ilaç salımı, tuz odasında kullanılan tuz ve dış membranın permeabilitesi ile ayarlanabilir.²⁸

Bu formun küçük ozmotik pompaları, Alzet ticari adı altında Alza Corporation tarafından 1976 yılından beri üretilmektedir. Bu ozmotik pompalar, devamlı ilaç uygulaması gerektiren deneysel çalışmalarda implante edilebilir kontrollü salım sistemleri olarak kullanılır.⁵

TEMEL OZMOTİK POMPA

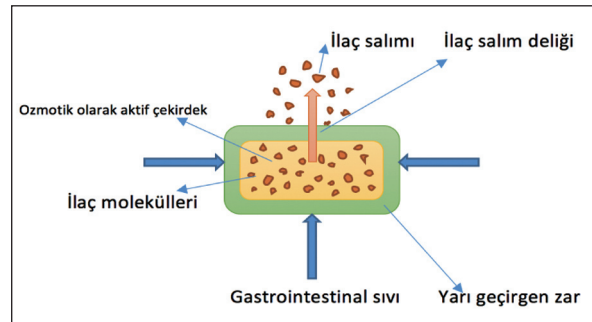
1974 yılında Theeuwes tarafından geliştirilen ozmotik pompa, kontrollü salım sistemlerinde ozmotik salımın majör yöntem hâline gelmesine neden olan önemli bir buluştur.⁶

Rose-Nelson pompalarının basitleştirilmesiyle tasarlanan bu pompa sisteminde, ayrıca bir tuz odası bulunmamaktadır. Cihaz uygun bir ozmotik basınca sahip ilacın, baskı makinesiyle tabletlenmesi ile oluşturulur. Daha sonra tablet, yarı geçirgen bir membran ile kaplanır. Bu genellikle selüloz asetatdır.^{14,29} Membran kaplamasında küçük bir dağıtım deliği (orifice) açılarak üretim tamamlanır.⁵

Bu dozaj formunda tablet sulu ortamla temas ettiği membrane geçirgenliği ve çekirdek formülünün ozmotik basıncı ile belirlenen bir oranda tablet içerisine su çekilir.³⁰ Bunun sonucunda çekirdek içe-

risinde doymuş ilaç solüsyonu oluşur.²² Çekirdeği çevreleyen membran esnemez ve genişleyemez, bunun sonucunda suyun akışı cihaz içerisindeki hidrostatik basıncın artmasına neden olur. Bu basınç, doymuş ilaç solüsyonunun dağıtım deliğinden cihaz dışına çıkmasına neden olur ve tabletin küçük bir pompa gibi davranmasına neden olur. Bu süreç, tablet içerisindeki katı ilaç maddesinin serbestleşmesi ve sonunda sadece çözeltinin bulunduğu kap kalana kadar devam eder. Ortam ve tablet arasındaki ozmotik basınç eşitlenene kadar tableten ilaç salınımına devam edilir. Bu durum, ana güç kaynağının dış çevre ve doymuş ilaç solüsyonu arasındaki ozmotik basınç farkından kaynaklandığını gösterir (Şekil 6).^{5,31}

Temel ozmotik pompadan (EOP) ilacın %60-80'i sabit bir oranda salınır. Hidrat sistemlerde en büyük olay, sistemde 0. dereceden salım başlamadan önce gerçekleşen 30-60 dk'lık bir gecikme süresi



ŞEKİL 6: Temel ozmotik pompa şekli.

*32 no.lu literatürden uyarlanarak çizilmiştir.

gözlenmesidir.³³ Bu sistem kısmen (orta derecede) suda çözünebilir ilaçlar için uygundur.²³

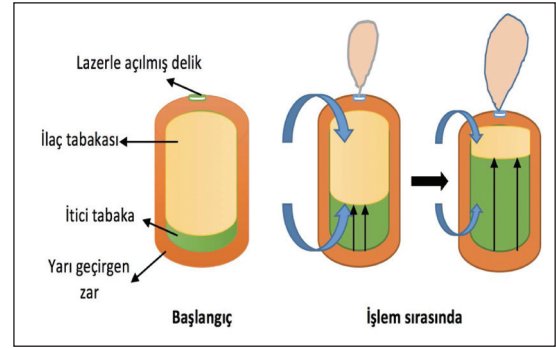
EOP, Alza Corporation tarafından OROS® (Alza Corp., California, USA) adı altında geliştirildi ve günümüzde pazarda birçok ürün bulunmaktadır. Bu teknolojiyle ortaya çıkan ilk ürün Osmosin® (MSD, UK) (indometazin), piyasaya çıktıktan 1 yıl sonra yan etkileri nedeniyle geri çekildi. MiniPress XL® (Pfizer, USA) (prazosin), Acutrim® (Ciba-Geigy Corp., USA) (fenilpropanolamin), Volmax® (Muro, USA) (salbutamol) pazardaki ürünlere örnek olarak verilebilir.⁶

İTMELİ-ÇEKME Lİ OZMOTİK POMPA

Oral ozmotik pompalar (OOP), ilaçların uzun bir süre boyunca kontrollü bir şekilde salınmasını sağlar. Bu pompaların (OOP) çeşitli tip ve formülasyon özellikleri vardır. Ortam bileşiminden ve hidrodinamik özelliklerinden bağımsız olarak, ilaç maddelerini serbest bırakma yetenekleriyle ayırt edilen bu sistemler, gıda etkisini potansiyel olarak hafifletebilecek, artan hasta uyuncu ve tedaviye tolerans gibi klinik faydalar sunmaktadır.^{22,34}

İtmeli-çekmeli ozmotik pompalar (PPOP), OOP'lerin basit bir varyasyonu olan EOP'den modifiye edilmiştir.⁵ Bu pompalar, özellikle suda çözünürlüğü zayıf olan ilaçlar için tasarlanmıştır.^{12,22} PPOP'ler, lazer ile açılmış dağıtım deliği içeren yarı geçirgen membran ile çevrelenmiş 2 katmanlı bir çekirdekte oluşur.³⁵ Bu sistem, standart çift kaplı tabletlere benzemektedir. Bir tabaka (üstteki tabaka), ilaç formülasyonu, ozmotik ajan ve diğer tablet eksipiyenlerini içerir. Diğer katman ise ozmotik ve renklendirici ajanlar, polimer ve tablet eksipiyenleri içerir. Bu katmanlardan tek bir çift katmanlı tablet oluşturmak için basınç uygulanır. Daha sonra tablet çekirdeği yarı geçirgen membran ile kaplanır. Kaplamadan sonra tabletin ilaç katmanı tarafında, lazer ile delme yöntemi ya da mekanik delme yöntemi kullanılarak küçük bir delik açılır.⁵

Sistem, sulu ortamla temas ettiğinde her 2 katmanda bulunan ozmotik ajanlar yardımıyla su içeri çekilir. İlaç katmanına su girişiyle ilaç süspansiyonu oluşur. İlaç bulundurmeyen katmana su girişiyle hacimde yaşanan artış, ilaç katmanının dağıtım deliğine doğru itilmesine neden olur. Katmandaki ilaç süspansiyonu bu basınçla dağıtım deliğinden sistemi terk eder.⁵ Bu sistemin şematik görünümü Şekil 7'de verilmiştir.



ŞEKİL 7: İtmeli-çekmeli ozmotik pompa kullanım öncesinde ve kullanım sırasında.
*35 no.lu literatürden uyarlanarak çizilmiştir.

PPOP'de ilaç salım kinetiğinin membran ve tablet çekirdeğinin hidrasyon kinetiği tarafından kontrol edildiği varsayılmıştır. Bu nedenle membran kalınlığı (h) ve yüzeyi (A), su geçirgenliği (Lp), hidrolik basınç farkı (Δp) ve ozmotik gradiente ($\sigma \cdot \Delta \Pi$) dayanarak, yarı geçirgen bir membrandan sıvı difüzyon denklemiyle ilaç dağıtım oranının tahmin edilmesi için birkaç matematiksel model önerilmiştir.^{27,30,36}

$$\left(\frac{dV}{dt}\right)_{inlet} = \frac{A \cdot L_p}{h} (\sigma \cdot \Delta \pi + \Delta p)$$

Her bir katmanın yüzey alanını dikkate alarak ve hidrasyon derecesini de getirerek, modelin daha fazla uyarlanması da önerilmiştir. Yarı geçirgen membranın su geçirgenliği, gözenek oluşturma özelliğinden bağımsız olarak membran bileşimindeki çözünebilir madde oranıyla korelasyon göstermiştir.^{37,38} Ozmotik basınç, tablet çekirdeğindeki iyonik ajan oranına bağlı olarak Van't Hoff yasasını kullanarak hesaplanabilir.^{27,39} Delik içerisinden akış hızı (n), dinamik viskozite (η), delik yarıçapı (R), tablet çekirdeğinin derinliği (h), bir ürün olarak Newtonian olmayan, laminar ve sıkıştırılmaz akış varsayılarak, Oswald-de Waele güç akışı kanunu kullanılarak tahmin edilir.

$$\left(\frac{dV}{dt}\right)_{outlet} = \frac{\pi \cdot p \cdot R^3}{1/n + 3} \left(\frac{R \cdot \Delta p}{2 \cdot \eta \cdot h}\right)$$

Akış davranış indeksi bire yakınsa Newtonian sıvılar için kullanılan Hagen-Poiseuilles'in kanunu kullanılır. Bununla birlikte, Newtonian davranışı, polietilen oksit içeren EOP için tarif edildiği gibi yalnızca

%10'a kadar olan düşük konsantrasyondaki polimerler için geçerlidir. Yüksek polimer solüsyonu konsantrasyonunda veya 0,7 altındaki dağılım için sıvı davranış indeksi düşer. Ancak PPOP'de, doymuş bir polimer ilaç dağılımının reolojik davranışının tahmin edilmesi zordur. Bu nedenle bu modelin uygulanabilirliği, PPOP tasarım/bileşiminin karmaşıklığı ve formülasyon faktörlerinin sistematik araştırmasından elde edilen veriler nedeniyle sınırlı görünmektedir. Örneğin delik çapının ilaç salım profilini önemli ölçüde etkilediği gösterilmişken, model açıklamalar üzerinde büyük etki öngörülmektedir.^{40,41} Nükleer manyetik rezonans görüntüleme yöntemi kullanılarak, PPOP tablet çekirdeğinin hidrasyon kinetiği tarif edilmiştir. İlacın eksiksiz bir şekilde verilmesini sağlamak için ilaç ve itici tabaka arasındaki hidrasyon kinetiklerinin dengelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir.^{35,42}

POROZİTE KONTROLLÜ OZMOTİK POMPA

Bu sistemler, membran yapılarında suda çözünerek gözenek oluşturan ajanlar ihtiva etmeleriyle diğer ozmotik pompalardan ayrılırlar. Pompa, tek ya da çok katmanlı olarak dizayn edilebilir. Salım sistemi, gözenekli bir yapı oluşturabilen ajanlara sahip bir zar tarafından çevrilen ilaç çekirdeğinden oluşur.⁴³ Bu membran, suya karşı geçirgen fakat çözümlere karşı geçirgen değildir. Membran yapısında bulunan suda çözünür por yapıcı ajanlar ise membranın tümüne dağıtılmış durumdadır. Porozite kontrollü ozmotik pompa (CPOP) ilaç salımı için gerekli olan dağıtım deliğinden yoksundur. Fakat kullanım sırasında yarı geçirgen duvarda in situ olarak oluşturulan gözenekler yoluyla ilaç salımı sağlanır. CPOP az seviyede suya maruz kaldığında por oluşturan ajanlar, suya geçirgen olan polimer materyallerinde çözünür. Bu olay sonucu oluşan sünger benzeri yapılar, kontrollü porozite duvarlarını oluşturur.²

Bu sistemde çekirdek içerisindeki çözünmüş ilaç, hidrostatik basınç ile membran yapısındaki mikroporöz difüze olarak ozmotik pompadan salınır. Bu şekilde ilaç salımı kontrol edilir. Hidrostatik basınç, ozmotik ajan, ilaç ya da yarı geçirgen membrandan su geçişinden sonra tablet komponentlerinden biriyle sağlanabilir.⁴⁴ İlaç salım oranı; yarı geçirgen membranın su geçirgenliğine, çekirdek formülasyonundaki ozmotik basınca kaplamanın kalınlığı ve total yüzey alanına bağlıdır.¹⁶

Tasarımcı bütün faktörleri kontrol edebilir ve fizyolojik koşullarda formülasyon değişmez. Cihaza suyun akış oranı aşağıdaki denklemle ifade edilebilir:²

$$\frac{dV}{dt} = Ak/h(d\pi - dp)$$

dV/dt: Suyun akış oranı,

k: Membran kalınlığı,

A: Membran yüzey alanı,

dπ: Ozmotik basınç farkı,

dp: Sistem ve ortam arasındaki hidrostatik basınç farkı.

CPOP, sulu ortamla temas ettiğinde suda çözünen por oluşturan ajanlar çözünerek, kaplama membranında mikroporöz bir yapı oluştururlar. %5-95 konsantrasyona sahip bu por yapıcı ekspananların por büyüklüğü 10A'dan 100 μm'ye kadar olabilir. Bu teknoloji, suda çözünebilir, kısmen suda çözünen ya da suda çözünmeyen ilaçlara uygulanabilir. Yarı geçirgen membran su ile temas ettiğinde süngerimsi bir yapı oluşur. Suyun giriş oranı; ozmotik ajanın tip ve konsantrasyonuna bağlıdır. İlaç salımı ise suyun girişiyle oluşacak olan hidrostatik basınç, porların sayısı ve büyüklüğüne bağlıdır.⁴⁵ İlaç salım sistemlerinde farklı ozmotik pompa tipleri için su, bir çözücü olarak kullanılır. Tüm pompalarda aktivasyon için yarı geçirgen membrandan geçen bu çözücü gereklidir. Membran yoluyla ozmotik cihaza doğru gerçekleşen çözücü akışı, ozmotik bir ajan olarak kullanılan ilacı eritir ve doymuş ilaç solüsyonunun sistem dışına çıkışını sağlar (Şekil 8).²

Bu sistemlerinin diğer ozmotik basınçlı sistemlere olan üstünlükleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:^{44,47}

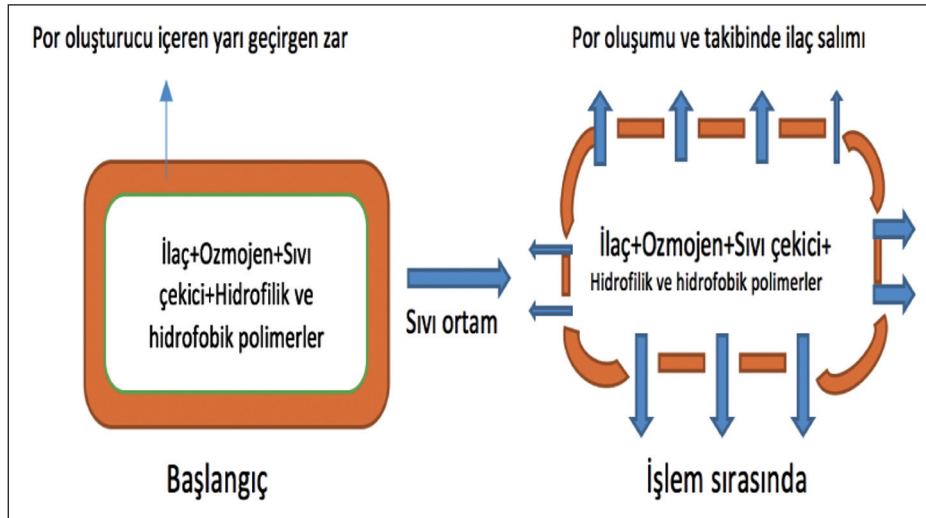
İlaç salımı gecikmiş veya pulsatil olabilir.

CPOP'den ilaç salım oranı öngörülebilir ve programlanabilir.

Lazer ile delme yöntemine ihtiyaç yoktur.

Ölçek büyütme (scale-up) kolaydır.

Mide irritasyon problemi azaltılmıştır. Çünkü ilaç salımı, tek bir dağıtım deliğinden (orifice) değil tüm yüzeyden yapılır.



ŞEKİL 8: Kontrollü porozite ozmatik pompaların sulu ortamlarla temas etmeden önceki ve sonraki durumu.

*46 no.lu literatürden uyarlanarak çizilmiştir.

Suda çözünebilir, suda kısmen çözünebilir, suda çözünmeyen etken maddeler için kullanılabilir.

CPOP'lerin dezavantajları arasında ise hazırlama yöntemlerinin pahalı olması, beklenmeyen advers etki olaylarında tedavinin geri çekilmesi/bırakılmasının kontrol edilemez olması, kaplama prosesi iyi kontrol edilmediğinde hastaya aşırı doz yükleme riski bulunması ve ilaca karşı tolerans gelişebileceği sayılabilir.⁴⁷

DIĞER OZMOTİK POMPA SİSTEMLERİ

Likit-Oral Ozmotik Sistem

L-OROS®, sıvı formülasyonlarda kontrollü salımla birlikte biyoyararlanımı da artırmak amacıyla geliştirilen sistemlerdir.⁴⁸ Bu sistemler lipofilik aktif farmasötik bileşiklerin kontrollü salımı için de uygundur.¹⁷ Bu sistemlere örnek olarak, L-OROS® Soft Cap®, L-OROS® Hard Cap® ve geçiktirilmiş sıvı bolus salım sistemi gösterilebilir.⁴⁸

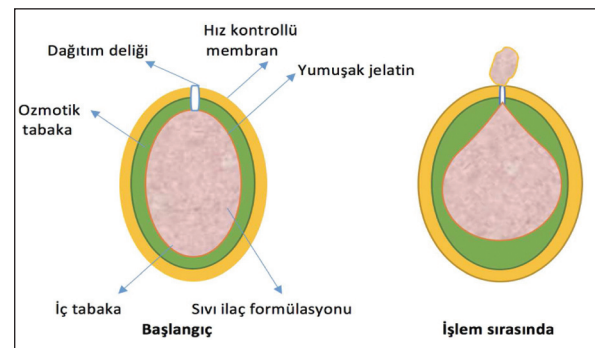
L-OROS® Soft Cap® sistemi; yumuşak jelatin kapsülün sırasıyla bariyer tabaka, ozmotik tabaka ve hız kontrol edici tabaka ile kaplanması ve bu 3 tabakayı delen, fakat yumuşak jelatin kapsülün delmeyen bir dağıtım deliği açılmasıyla hazırlanır. Sistem sulu bir ortama yerleştirildiğinde, sisteme hız kontrol edici membrandan sıvı girmesiyle şişen ozmotik tabaka nedeniyle sistemde artan basınç jelatin kapsülün dağıtım

deliğinin altından delinmesine neden olur. İlaç, ozmotik tabakanın genişlemesi nedeniyle oluşan dağıtım deliğinden sistem dışına çıkar (Şekil 9).^{23,48,49}

L-OROS® Hard Cap® kendi emülsifiye olan formülasyonlar için kullanılır. Örneğin hidrofob bir ilaç olan progesteronun bu tip bir emülsiyon içindeki süspansiyonu denenmiştir.⁴⁸ Bu sistem; sıvı bir ilaç katmanı, bir bariyer katmanı ve ozmotik bir motor içeren ve dışı yarı geçirgen membran ile kaplanmış bir sert jelatin kapsüldür (Şekil 10).

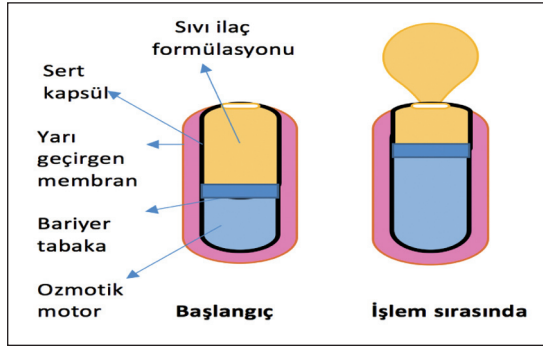
Yarı geçirgen membran bir dağıtım deliği içerir. Sistem, sulu bir ortama yerleştirildiğinde, su girişiyle şişen ozmotik tabaka ile sert jelatin kapsülün dağıtım deliğinin altından delinir ve ilaç salınır.³⁹

L-OROS® Soft Cap® ya da L-OROS® Hard Cap® sistemleri, sürekli ilaç salımı sağlamak için tasarlan-



ŞEKİL 9: L-OROS® Soft Cap® kullanım öncesi ve kullanımı.

*49 no.lu literatürden uyarlanarak çizilmiştir.



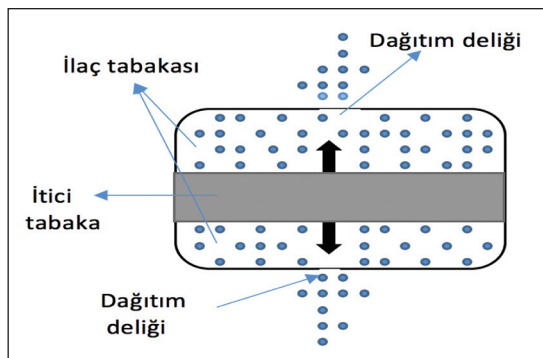
ŞEKİL 10: L-OROS® Hard Cap® kullanım öncesi ve kullanım sırasında.
*49 no.lu literatürden uyarlanarak çizilmiştir.

mışken, geciktirilmiş sıvı bolus sistemi pulse şeklinde ilaç salımı gerçekleştirmek üzere tasarlanmıştır.¹⁸

Geçiktirilmiş Sıvı Bolus Salım Sisteminde; bir plasebo katmanı, sıvı ilaç katmanı ve bir ozmotik motor bulunur ve bu katmanları çevreleyen hız kontrol eden bir membran ile çevrelenmiştir. Dağıtım deliği, plasebo katmanının ucundan delinmiştir. Sistem, sulu ortama yerleştirildiğinde, sisteme sıvı girişiyle ozmotik motor genişleyerek plasebo katmanındaki ilacın salınmasına neden olur. İlaç salımı, hız kontrol eden membran geçirgenliği ve plasebo katmanının kalınlığına bağlı olarak 1 saatten 10 saate kadar ertelenebilir.^{16,47}

Sandviç Ozmotik Tablet Sistemi

Bu tip tablette, ortada bir itici katman ve bu katmanın 2 tarafında bulunan 2 ilaç katmanıyla 3 tabakadan oluşan ve her 2 ilaç katmanından da ilaç salınmasını sağlayacak şekilde oluşturulmuş 2 dağıtım deliği bulunduran bir yarı geçirgen membran ile kaplanarak hazırlanır. Sistem, sulu bir ortama yerleştirildiğinde,



ŞEKİL 11: SOTs kullanım sırasında.
*17 no.lu literatürden uyarlanarak çizilmiştir.

ozmotik olarak sisteme giriş yapan su, itici katmanda bulunan şişebilen polimerlerin şişmesine neden olarak, su girişiyle oluşan ilaç çözeltisinin dağıtım deliklerinden sistem dışına itilmesine neden olur.

Bu sistemin avantajı ilacın, tabletin her 2 tarafında da bulunan dağıtım deliklerinden salınması ile tek bir dağıtım deliğinden ilacın doymuş çözeltisinin verildiği sistemlerdeki gastrointestinal mukozada tahrişe neden olabileme sorununun ortadan kaldırılmasıdır (Şekil 11).^{17,23,39}

Tablo 3'te güncel olarak piyasalarda bulunan ticari ozmotik preparatlar ve özellikleri linkleriyle beraber verilmiştir.

SONUÇ

Son yıllarda gelişen teknolojiyle birlikte, özellikle kronik tedavide konvansiyonel dozaj formlarının yetersiz kaldığı durumların önüne geçilmesi amacıyla geliştirilen alternatif yeni ilaç dozaj formlarından biri olan ozmotik basınçlı sistemler, tek tip kan konsantrasyonu ve 0. dereceden salım kinetiği gibi birçok avantajıyla üstünlük göstermektedir. Bu sistemlerin birçok avantajı olmasına rağmen dezavantajları ve sistemin ticari üretilmesi için bazı kısıtlayıcı faktörler de bulunmaktadır. Sonuç olarak, ilacın önceden ayarlanmış salım mekanizması içinde hedeflenmiş tedavi rejimine uygun bir şekilde hasta uyuncunun ve tedavi başarısının artışıyla sonuçlanan bu gibi sistemlere ilgi artmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Yıldız Özsoy; **Tasarım:** Yıldız Özsoy, Büşra Pelen; **Denetleme/Danışmanlık:** Yıldız Özsoy, Esher Özçelik; **Analiz ve/veya Yorum:** Büşra Pelen, Esher Özçelik, Yıldız Özsoy; **Kaynak Taraması:** Büşra Pelen; **Makalenin Yazımı:** Büşra Pelen; **Eleştirel İnceleme:** Esher Özçelik, Yıldız Özsoy.

TABLO 3: Ticari ozmotik uzatılmış salımlı müstahzarlar ve özellikleri.

Ürün adı	Etkin madde	Taşıyıcı sistemin tipi	Firma	Endikasyon	Link
Alpress LP	Prazosin (2,5 ve 5 mg)	Uzatılmış salımlı tablet	Pfizer (Fransa)	Hipertansiyon	https://www.pfizer.fr/press http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69537839 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021269s000_ChemR.pdf
Cardura XL	Doxazosin (4 ve 8 mg)	Uzatılmış salımlı tablet	Pfizer laboratories division (ABD)	Benign prostat hiperplazisi	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/021121Orig1s037.pdf https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21-121_Concerta_medr.pdf https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021999Orig1s004.pdf https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Jurmista_May-19-2010.pdf
Concerta	Metil fenidat (18, 27, 36, 54 mg)	Çok tabakalı kontrollü salımlı tablet	Alza/Janssen-Cilag	Dikkat eksikliği, hiperaktivite	
Invega	Paliperidon (3, 6, 9 mg)	Kontrollü salım tablet	Janssen-Cilag	Şizofreni	
Jurmista	Hidromorfon hidroklorür (4, 8, 16, 32, 64 mg)	Uzatılmış salımlı tablet	Janssen-Cilag	Kronik ağrı	
Covera HS	Verapamil (180 ve 240 mg)	Uzatılmış salımlı tablet	Pfizer	Hipertansiyon	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020552s005bl.pdf https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp dispatch-repartition.do;jsessionid=CABE4F7B1C7DA7E6A8D665D77BE08F9A https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00002710.PDF https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/020897_S002_DITROPAN_AP.pdf https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00050119.PDF
Ditropan XL	Oksibutin	Uzatılmış salımlı tablet	Janssen	Aşırı aktif mesane sendromu	
Lyrinel XL	hidroklorür (5 ve 10 mg)	Uzatılmış salımlı tablet	(ABD, Kanada)		
Procardia XL	Nifedipin (30, 60, 90 mg)	Uzatılmış salımlı tablet	Pfizer laboratories division (ABD)	Hipertansiyon, anjina	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/019684s029bl.pdf https://resources.bayer.com.au/resources/uploads/PI/filee9304.pdf
Adalat Crono	Nifedipin (20 mg) (30 ve 60 mg)	Uzatılmış salımlı tablet	Bayer (İtalya)	Hipertansiyon, koroner arter hastalığı	
Glucotrol XL	Glipizid (2,5, 5, 10 mg)	Uzatılmış salımlı tablet	Pfizer laboratories division (ABD)	Tip II diyabet	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/020329_S015_GLUCOTROL_%20XP_AP.pdf

*5 no.lu literatür ve RxMediaPharma da bulunan güncel preparatlar tabloya alınmıştır.

KAYNAKLAR

- Hill A, Geissler S, Meyring M, Hecht S, Weigandt M, Mäder K. In vitro-in vivo evaluation of nanosuspension release from subcutaneously implantable osmotic pumps. *Int J Pharm.* 2013;451(1-2):57-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Sahoo CK, Sahoo NK, Rao SRM, Sudhakar M, Satyanarayana K. A review on controlled porosity osmotic pump tablets and its evaluation. *Bulletin of Faculty of Pharmacy Cairo University.* 2015;53(2):195-205. [[Crossref](#)]
- Kaur G, Grewal J, Jyoti K, Jain UK, Chandra R, Madan J. Oral controlled and sustained drug delivery systems. In: Grumezescu AA, ed. *Drug Targeting and Stimule Sensitive Drug Delivery Systems.* 1st ed. Romania: Elsevier Inc; 2018. p.567-626. [[Crossref](#)]
- Ordu Ş, Kaynar-Özdemir N. Osmotik pompalar: çalışma prensipleri ve dizayn parametreleri. [Osmotic pumps: principles of working mechanism and design parameters]. *Pharmacia-JTPA.* 1989;29(63)(1,2,3):65-73. [[Link](#)]
- Keraliya RA, Patel C, Patel P, Keraliya V, Soni TG, Patel RC, et al. Osmotic drug delivery system as a part of modified release dosage form. *ISRN Pharm.* 2012;2012:528079. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Santus G, Baker RW. Osmotic drug delivery: a review of the patent literature. *J Control Release.* 1995;35(1):1-21. [[Crossref](#)]
- Theewes F, Eckenhoff B. Applications of osmotic drug delivery. In: Baker R, ed. *Controlled Release of Bioactive Materials.* 1st ed. New York: Academic Press; 1980. p.61-82. [[Link](#)]
- Fane AGT, Wong R, Jia Y. Membran technology: past, present and future. In: Wang LK, Chen JP, Hung YT, Shammam NK, eds. *Membran and Desalination Technologies.* 1st ed. New York: Springer Science and Business Media; 2011. p.6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Rose S, Nelson JF. A continuous long-term injector. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1955;33(4):415-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Parmar NS, Vyas SK, Voya N. Osmotic pump-A novel drug delivery system. In: Jain NK, ed. *Advances in Controlled and Novel Drug Delivery.* 1st ed. New Delhi: CBS Publisher&Distributor; 2011 p.20. [[Link](#)]
- Theeuwes F, Barclay B, Cortese R. Osmotic device for dispensing two different medications. United States patent US4455143. 1984 Jun 19. [[Link](#)]
- Prasoon P, Ramya Devi D, Vedha Hari BN. Push-Pull Osmotic Tablets-An Overview with Its Commercial Significance. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2014;5(3):12-25. [[Link](#)]
- Cortese R, Theeuwes F. Osmotic device with hydrogel driving member. United States patent US4327725. 1982 May 4. [[Link](#)]
- Ghosh T, Ghosh A. Drug delivery through osmotic systems-an overview. *J Applied Pharm Sci.* 2011;1(2):38-49. [[Link](#)]
- Cortese R, Barclay B, Theeuwes F. Simultaneous delivery of two drugs from unit delivery device. United States patent US4449983. 1984 May 22. [[Link](#)]
- Zentner GM, McClelland GA, Sutton SC. Controlled porosity solubility and resin modulated osmotic drug delivery systems for release of diltiazem hydrochloride. *J Control Release.* 1991;16(1-2):237-43. [[Link](#)]
- Patel KN, Mehta TA. A review on oral osmotically driven systems. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2013;5(3):996-1004. [[Link](#)]
- Gupta S, Singh RP, Sharma R, Kalyanwat R, Lokwani P. Osmotic pumps: a review. *Pharmacie Globale (JCP).* 2011;6(1):1-8. [[Link](#)]
- Syed SM, Farooqui Z, Mohammed M, Dure-shahwar K, Farooqui M. Osmotic drug delivery system: an overview. *Int J Pharm Res & Allied Sci.* 2015;4(3):10-20. [[Link](#)]
- Ahuja N, Kumar V, Rathee P. Osmotic-controlled release oral delivery system: an advanced oral delivery form. *The Pharma Innov.* 2012;1(7):116-24. [[Link](#)]
- Gupta BP, Thakur N, Jain NP, Banweer J, Jain S. Osmotically controlled drug delivery system with associated drugs. *J Pharm Pharm Sci.* 2010;13(4):571-88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Verma RK, Mishra B, Garg S. Osmotically controlled oral drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm.* 2000;26(7):695-708. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Verma RK, Krishna DM, Garg S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *J Control Release.* 2002;19;79(1-3):7-27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Higuchi T. Osmotic dispenser with collapsible supply container. United States patent US3760805. 1973 Sept 25. [[Link](#)]
- Higuchi T, Leeper H. Osmotic dispenser. United States patent US3732865. 1973 May 15. [[Link](#)]
- Higuchi T, Leeper HM. Osmotic dispenser with means for dispensing active agent responsive to osmotic gradient. United States patent US3995631. 1976 Dec 7. [[Link](#)]
- Theeuwes F, Yum SI. Principles of the design and operation of generic osmotic pumps for delivery semisolid or liquid drug formulations. *Annals Biomed Eng.* 1976;4(4):343-53. [[Link](#)]
- Theeuwes F. Osmotic system for delivering selected beneficial agents having varying degrees of solubility. United States patent US411201. 1978 Sep 5. [[Link](#)]
- Ouyang D, Nie S, Li W, Guo H, Liu H, Pan W. Design and evaluation of compound metformin/glipizide elementary osmotic pump tablets. *J Pharm Pharmacol.* 2005;57(7):817-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Theeuwes F. Elementary osmotic pump. *J Pharm Sci.* 1975;64(12):1987-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Shokri J, Ahmadi P, Rashidi P, Shahsavari M, Rajabi-Siahboomi A, Nokhodchi A. Swellable elementary osmotic pump (SEOP): an effective device for delivery of poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;68(2):289-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Jerzewski RL, Chien YW. Osmotic drug delivery. In: Kydonieus A, ed. *Treatise on Controlled Drug Delivery: Fundamentals, Optimization, Application.* 1st ed. New York: Marcel Dekker; 1992. p.225-53. [[Crossref](#)]
- Prabakaran D, Singh P, Kanaujia P, Jaganathan KS, Rawat A, Vyas SP. Modified push-pull osmotic system for simultaneous delivery of theophylline and salbutamol: development and in vitro characterization. *Int J Pharm.* 2004;13;284(1-2):95-108. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, Gurny R. Approach to design push-pull osmotic pumps. *Int J Pharm.* 2009;6;376(1-2):56-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Thombre AG, Zentner GM, Himmelstein KJ. Mechanism of water transport in controlled porosity osmotic devices. *J Membr Sci.* 1989;40(3):279-310. [[Crossref](#)]
- Bindschaedler C, Gurny R, Doelker E. Osmotic water transport through cellulose acetate membranes produced from a latex system. *J Pharm Sci.* 1987;76(6):455-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Guo JH. Effects of plastizers on water permeation and mechanical properties of cellulose acetate antiplasticization in slightly plastized polymer film. *Drug Dev Ind Pharm.* 1993;19(13):1541-55. [[Crossref](#)]
- Theeuwes F. Evolution and design of "rate controlled" osmotic forms. *Curr Med Res Opin.* 1983;8(sup2):20-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Liu L, Ku J, Khang G, Lee B, Rhee JM, Lee HB. Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system. *J Control Release.* 2000;10;68(2):145-56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Thombre AG, Appel LE, Chidlaw MB, Daugherty PD, Dumont F, Evans LA, et al. Osmotic drug delivery using swellable-core technology. *J Control Release.* 2004;8;94(1):75-89. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

41. Malaterre V, Ogorka J, Loggia N, Gurny R. Evaluation of the tablet core factors influencing the release kinetics and the loadability of push-pull osmotic systems. *Drug Dev Ind Pharm.* 2009;35(4):433-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Zentner GM, Rork GS, Himmelstein KJ. The controlled porosity osmotic pump. *J Control Release.* 1985;1(4):269-82. [[Crossref](#)]
43. Sanap LS, Savkare AD. Controlled porosity osmotic pump a review. *Int J Pharma Res Dev.* 2014;5(12):71-80. [[Link](#)]
44. Lindstedt B, Ragnarsson G, Hjartstam J. Osmotic pumping as a release mechanism for membrane-coated drug formulations. *Int J Pharm.* 1989;56(3):261-8. [[Crossref](#)]
45. Sahithi, Prathyusha A, Rao VUM. A Review on oral osmotically driven systems. *Int J Innov Pharm Sci Res.* 2015;3(5):423-439. [[Link](#)]
46. Babu CA, Rao MP, Ratna VJ. Controlled porosity osmotic pump tablets- an overview. *J Pharm Res Health Care.* 2010;2(1):114-26. [[Link](#)]
47. Dortu B. Oral Sistemler. Grsoy AZ, editr. Kontroll salım sistemleri. 1. Baskı. istanbul: Kontroll salım sistemleri Derneęi; 2002. p.165-7. [[Link](#)]
48. Babasaheb B, Sandip H, Sachin D. Osmotic drug delivery systems: An overview. *Int J Pharm Pharm Res.* 2014;2(1):29-44. [[Link](#)]
49. Gupta RN, Gupta R, Basniwal PK, Rathore GS. Osmotically controlled oral drug delivery systems: a review. *Int J Pharm Sci.* 2009;1(2): 269-75. [[Link](#)]