

FARMAKOLOJİYE GİRİŞ, İLAÇLARIN ŞEKİLLERİ VE UYGULAMA YOLLARI

Öner SÜZER*

FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Farmakoloji, ilaçların ve ilaç olabilme potansiyeli olan maddelerin kaynakları, aktiviteleri, etki mekanizmaları, yararları ve yan etkilerini kısaca biyolojik etkilerini inceleyen bilim dalıdır. Temel farmakoloji, ilaçların klinik öncesi ve hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarıyla ilgilenir. Farmakolojinin bir alt dalı olan klinik farmakoloji, akılcı ilaç kullanılması bilimidir; doğru ilacın, doğru hastaya, doğru dozda, doğru bilgiyle ve en uygun bedelle verilmesini sağlamayı amaçlamaktadır. Günümüzde klinik farmakoloji, klinik araştırmaların gerçekleştirilmesi, ilaçların akılcı (rasyonel) kullanımı, klinikte ilaç kullanımına farmakoloji danışmanlığı, terapötik ilaç düzeylerinin izlenmesi, ilaçlara ait farmakokinetik parametrelerin araştırılması, farmakoekonomi, farmakogenetik, farmakoepidemioloji, farmakovijilans ve klinik toksikolojiyi kapsamaktadır.

Farmakokinetik: İlaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını (absorption, distribution, metabolism, elimination, ADME) inceler.

Farmakodinami: İlaçların kimyasal, fizyolojik etkileri ile etki mekanizmalarını inceler.

Toksikoloji: İlaçların ve kimyasal maddelerin zehirli etkilerini inceler.

Farmakogenetik (farmakogenomik): İlaçların metabolize edildiği enzimlerin polimorfizmini inceleyen ve moleküler yöntemler kullanılarak genotipik ve fenotipik incelemeler yapan, son zamanlarda üzerinde oldukça fazla çalışmalar yapılan ve her geçen gün ilerlemelerin kaydedildiği bir konudur. İleride kişiye özel ilaç rejimlerinin uygulanmasında rutin olarak kullanılacağı düşünülmektedir. Özellikle farelere belli bir genin implante edilmesiyle (knockin mice) veya silinmesiyle/değiştirilmesiyle (knockout mice) bu çalışmaların yapılabilmesi son derece kolaylaşmıştır.

Farmakovijilans: İlaçların istenmeyen etkilerinin izlenmesi, bu etkilerin gerçekten ilaca bağlı olup olmadığının tespit edilmesi, ilaca bağlı ise bunun ne derecede ilaca bağlı olduğunun tespiti ve ilaçların istenmeyen etkilerinin önlenmesi ile uğraşır.

Farmakoekonomi: Klinikte uygulanan tanı ve tedavi yöntemlerinin en ekonomik ve verimli kullanılmasını inceleyen klinik ekonomi dalının ilaçla tedavi, profilaksi ve ilaçla ilgi-

li girişimleri kapsayan bölümüdür.

Ekofarmakoloji: İlaçların etkilerini bitirip (vücuttan) atılmasından sonra doğada oluşturabildikleri değişiklikleri (zararları) inceler. Ekofarmakolojik olarak ideal bir ilaç atıldıktan sonra doğadaki biyolojik sistemler tarafından tamamen parçalanabilir olmalıdır.

Farmakoepidemioloji: İnsanlar arasında ilaçla ilişkili olayların belirleyicilerinin ve ilaç dağılımının incelenmesi ve buradan elde edilen sonuçların etkili tedavide kullanılmasını içeren bir dizi olayı kapsamaktadır.

Terapötik ilaç düzeylerinin izlenmesi: Terapötik indeksleri dar olan ilaçların plazma konsantrasyonlarının hastaya özel tedavi sınırlarında kalması için yapılanları içerir.

İlaç, Dünya Sağlık Örgütü'ne (World Health Organization, WHO) göre, fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları hasta yararı için değiştirmek veya incelemek için kullanılan veya kullanılması öngörülen madde veya üründür. Şüphesiz biyolojik etkilere sahip her ürün ilaç değildir. Farmakolojik, endokrinolojik veya toksikolojik olarak aktif olan ve vücutta üretilmeyen maddelerin tümüne ksenobiyotikler denir. Bu tanımdan da anlaşıldığı üzere ksenobiyotik kavramı ilaçların büyük bir kısmının yanı sıra doğal veya sentetik pek çok ürünü içermektedir.

İlaçlar çok düşük (örn. lityumun molekül ağırlığı 7'dir) ve çok yüksek (örn. alteplazın molekül ağırlığı 59000'dir) molekül ağırlığına sahip olabilirler; ancak ilaçların büyük çoğunluğunun molekül ağırlıkları 100-1000'dir. İnsanın yararına olacak biçimde, vücuttaki sistemleri ve oluşumları etkilemeyi amaçlayan her ilaç bir veya birkaç etken maddeyi kapsayan bir üründür. Bu etken madde, vücutta beklenen etkiyi gösteren bölümdür. Ancak, çoğu zaman etken madde, yardımcı maddelerle (eksiptan) karıştırılarak sunulur. Bu sunum şekline farmasötik şekil adı verilir. Bazen farmasötik şekiller içindeki eksiptanlar da kendilerine ait etkiler oluşturabilirler. Farmasötik şekiller eski dönemlerde, genellikle eczanelerde hazırlanırdı (majistral ilaçlar). Ancak, günümüzde ilaçlar, ilaç firmaları tarafından üretilip standart bir ambalaj içinde ve özel bir adla piyasaya sunulmaktadır (farmasötik müstahzar). Farmasötik müstahzarlar ilaç üreticilerinin özel ambalajlar içinde, kendi belirlediği bir adla (ticari ad) eczanelerde satışa sunulurlar. Günümüzde ilaçların büyük bir kısmı bu şekilde hazırlanmaktadır. Piyasada aynı far-

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

masötik şeklin farklı üreticiler tarafından hazırlanmış preparatları bulunabilir. İlaçların jenerik adı tüm bu müstahzarlarda bulunan ortak etken maddenin isminden oluşur.

İlaç etkilerinin özellikleri

İlaçlardan öncelikle etkilerinin seçici olması, yani istenilen hücre ve dokularda etki göstermesi, vücudun diğer yapılarına ve olaylarına dokunmaması, etkilerinin istenen süre içinde gerçekleşmesi, ilaç kesilince etkinin istenen sürede ortadan kalkması istenir. İlaç etkilerinin uygulanan miktara (doza) bağlı olması da beklenir. Vücuda verilen ilacın miktarı arttıkça etkisi de artar. Ancak, miktar belirli bir düzeyi aşınca istenmeyen etkiler daha fazla ortaya çıkar. Bu nedenlerle ilaçlardan beklenen özelliklerin hepsini birden gerçekleştirmek güçtür.

İlaçlar, vücutta eksik olanı yerine koymak, vücudun bir fonksiyonunu etkilemek, patojenleri vücuttan atmak ve tanıya yardımcı olmak amacıyla uygulanabilir. Bazı ilaçlar hastalığın nedenini tümüyle ortadan kaldırırken, yani radikal tedavi yaparken, bazı ilaçlar da yalnızca hastalığın belirtilerini bastırırlar, yani palyatif veya semptomatik tedavi yaparlar.

İlaçların kaynağı

İlaçlar eskiden tümüyle doğal kaynaklardan elde edilirdi. Doğal kaynaklı ilaçlar, mikroorganizmalar (örn. antibiyotikler), bitkiler (örn. alkaloidler, glikozitler, reçineler), hayvanlar (örn. heparin, insülin) ve insanlardan (örn. kan ürünleri) elde edilebilir. İnorganik kimyasal maddeler (örn. sodyum klorür, magnezyum tuzları, kaolin) de doğal kaynaklı ilaçlar arasında sayılabilir.

Kimyasal sentez yöntemlerinin gelişmesi sonucu, günümüzde ilaçların büyük bölümü sentetik ve yarısentetik üretilmektedir. Bu tür ilaçların arasına son yıllarda giderek artan oranlarda biyoteknoloji ürünü (örn. rekombinant DNA teknolojisi) ilaçlar da katılmaktadır. Yarısentetik ilaçlar doğal kaynaklı ürünün üzerinde yapılan kimyasal modifikasyonlar sonucunda oluşturulurlar.

İLAÇLARIN GELİŞTİRİLMESİ VE KLİNİK ARAŞTIRMALAR

İlaçlar çeşitli aşamalardan geçtikten sonra piyasaya çıkarlar. Preklinik dönemde kimyasal maddelerin, önce in vitro koşullarda hücre, doku veya organlarda, daha sonra da in vivo koşullarda (canlı hayvanlarda) etkileri ve akut yan etkileri araştırılır. Kimyasal sentez yöntemleri ve otomasyonun gelişmesiyle preklinik dönemde incelenen kimyasal madde sayısı artmıştır. Hatta bu tür araştırmalar artık neredeyse hedef makromolekül belirlenerek amaca spesifik moleküllerin geliştirilmesiyle yapılmaktadır. Yani bir anlamda tesadüfen bir ilaç bulma dönemi sona ermiştir.

Preklinik dönem araştırmalarında umut vadedilen ilaçlar için bir yandan kronik yan etkilerin incelenmesi devam ederken bir yandan da insanlarda klinik çalışmalara geçilir. Bu aşamala-

rın her birinde başarılı olan ilaçlar bir üst fazda denenir.

Faz 1 denemeler: Az sayıda sağlıklı gönüllüde, hayvan deneyleriyle elde edilen etkinlik dozu göz önüne alınarak güvenli doz sınırı (maksimum tolere edilebilir doz) ve insandaki farmakokinetik parametreler (örn. emilim, maksimum plazma konsantrasyonu, yarılanma ömrü vb.) belirlenir.

Faz 2 denemeler: Az sayıda hastada (birkaç yüz) etkinliğin ve akut güvenilirliğin saptanması amacıyla yapılır. Faz 2 denemeler, ilacın insandaki farmakodinamik özelliklerinin belirlenmesinin öncü araştırmalarıdır.

Faz 3 denemeler: Alt gruplara ayrılmış daha çok sayıda hastada (toplam binden fazla) ilacın yarar-zarar ilişkisini saptamak amacıyla yapılır ve aynı zamanda kronik yan etkilerin araştırılmasına da başlanır. Genellikle çok merkezli, hatta çok uluslu randomize çift-kör çalışmalarıdır.

Faz 4 denemeler: Faz 3 denemelerinden sonra ilacın ruhsatlandırma aşamaları başlar. Bir ilacın ruhsatlanmış olması o ilacın güvenilirliğinin kanıtlanması için yeterli değildir. Ruhsat alarak piyasada satılma izni alan ilaç Faz 4 denemelerde piyasada bulunan diğer ilaçlarla etkinlik, akut ve kronik güvenilirlik açısından karşılaştırılır.

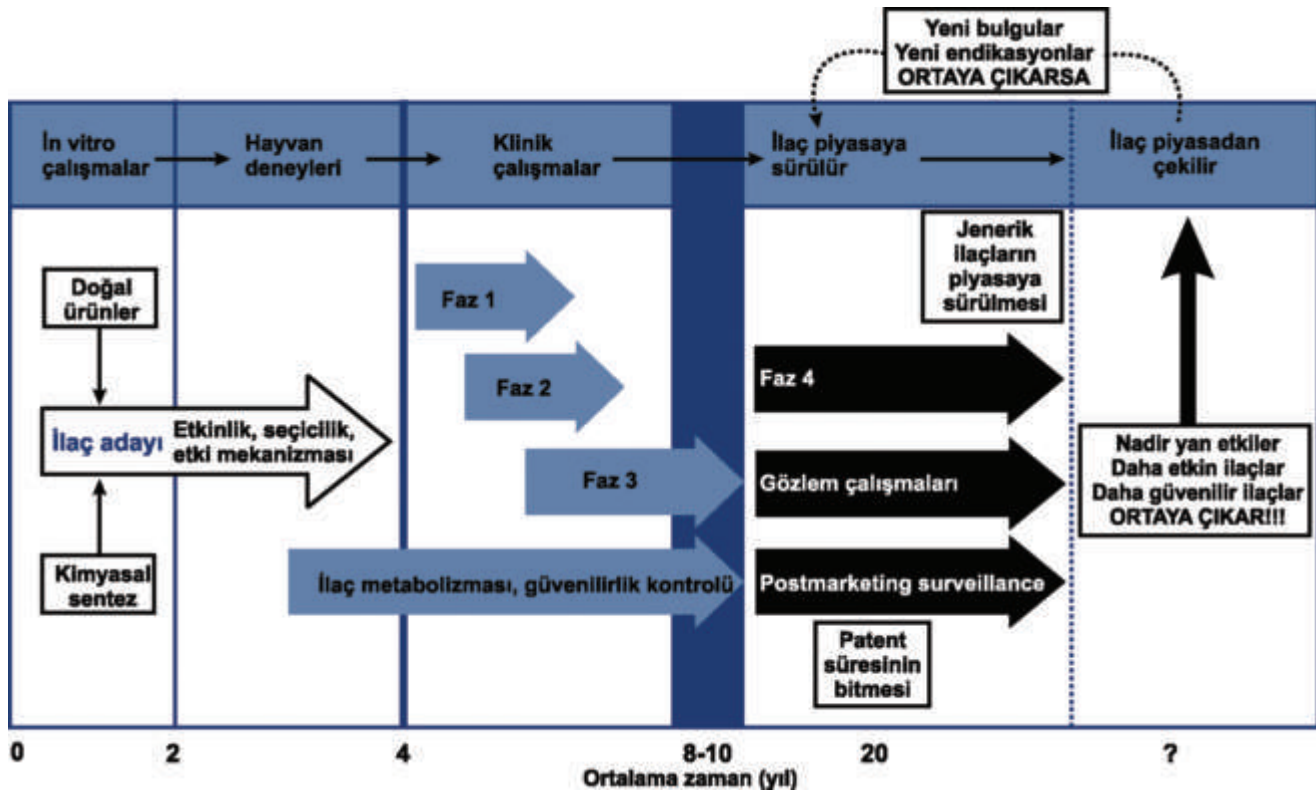
Postmarketing surveillance (pazarlama sonrası yapılan gözetim): İlaçlar ruhsatlandıktan ve satışa sunulduktan sonra piyasada edinilen tecrübeler de ilaçların etkinliği ve güvenilirliği konusunda bize ek bilgiler sunar. Bu aşamada ilacın oluşturabileceği nadir yan etkiler de belirlenir. Daha önce belirlenemeyen bir olumsuzluk bu dönemde ortaya çıkarsa ilaç piyasadan çekilebilir (bu duruma son örneklerden biri serivastatin-gemfibrozil kombinasyonunun ani ölümlere yol açması nedeniyle serivastatinin piyasadan çekilmesidir).

Yukarıda anlatılan şekillerde günümüzde geliştirme maliyetleri yüzlerce milyon doları bulan ilaçların "ömürleri" de oldukça kısadır ve aynı konuda daha etkin ve/veya daha güvenli ilaçların bulunmasıyla pek çok ilaç piyasa paylarını gittikçe kaybederek sonunda üretilmesi rantabl olmayan bir ürüne dönüşmektedir.

Bunlara ek olarak, her ne kadar yeni ilaç araştırma kriterleri arasında açık olarak belirtilmese de ilacın satılabilirliği yani firmaya ne kadar kar bırakabileceği de önemli bir kriterdir ve bu nedenle hiçbir firma kar etme olasılığı olmayan bir ilacı geliştirmeye sermaye yatıramaz. Bu nedenle nadir rastlanan hastalıklar ve sadece az gelişmiş ülkelerde görülen hastalıklara karşı ilaçların geliştirilmesinde sorun yaşanmaktadır. Her ne kadar ufukta az gelişmiş ülkelerin sorunları için umut görülmesi de, FDA orphan drug (öksüz ilaç) projeleriyle nadir gözlenen hastalıkların tedavisinde kullanılacak ilaçların geliştirilmesi için kaynak yaratmakta ve bu durum Amerika Birleşik Devletleri'nde pek çok küçük ve orta ölçekli ilaç firmasına iş olanağı sağlamaktadır.

İLAÇLARIN ADLARI

Kullanım ruhsatı almış olan bir ilacın dört türlü adı vardır: Jenerik ad: Genel ad da denir. Öğretimde, bilimsel yayınlar-



Şekil 1 Yeni bir ilacın piyasaya çıkma sürecinde geçirdiği aşamalar ve daha sonra piyasadandan çekilmesi. Faz 1, 2, 3 ve 4 demeler hakkında detaylı bilgi için bu sayfadaki metine başvurunuz. Talidomid ve nimesulid örneğinde olduğu gibi bazı ilaçlar piyasadandan çekildikten sonra yeniden piyasaya sürülebilir. Kaynak 2 Şekil 5.1'den esinlenilerek yeniden çizilmiştir.

da ve uluslararası iletişimde karışıklığın önüne geçmek için kullanılan addır (örn. asetilsalisilik asit). Bu kitapçıkta ilaçların jenerik adları verilmiştir.

Ticari ad: İlacı üreten firmanın kendi ürününe verdiği addır (örn. Aspirin).

Kimyasal ad: Uluslararası Kimya Birliği'nin kurallarına göre verilen addır. Pratikte, uzun ve karışık olduğu için kullanılmaz (örn. asetilsalisilik asidin kimyasal adı: 2-(asetiloksi)benzoik asit; parasetamolün kimyasal adı: N-(4-hidroksifenil)asetamid). Kimyasal adlar, karışıklık olmaması için CAS numarası (chemical abstracts registry number, kimyasal ad kütük numarası) ile sınıflandırılmışlardır. Buna göre asetilsalisilik asidin CAS numarası 50-78-2, parasetamolünki ise 103-90-2'dir. Kimyasal adlar konusunda tam liste ve detaylı bilgi için bkz. 23. kaynak)

ATC kodu: İlaçların jenerik adları Dünya Sağlık Örgütü tarafından standart duruma getirilerek ve etki ettiği bölgeler ve mekanizmalarına göre sınıflandırılarak ATC (anatomical therapeutic chemical classification system, anatomik terapötik kimyasal sınıflandırma sistemi) indeksi adı altında bir liste çıkartılmıştır. Bu listeye önerilen günlük dozlar (defined daily dose, DDD) da eklenerek indeks ATC-DDD ismiyle genişletilmiştir. Asetilsalisilik asidin ATC kodu N02BA01'dir. Burada N harfi sinir sistemini, N02 analjezikleri, N02B nonopioid analjezik ve antipiretikleri A harfi salisilik asit ve

türevlerini, O1 ise bu türevler arasında asetilsalisilik asidin sırasını göstermektedir (detaylı bilgi için bkz. 20. kaynak).

İLAÇLARIN SUNUM ŞEKİLLERİ

İlaçların sunum şekilleri 5 ana grupta toplanır: Katı, sıvı, yarı-sıvı ve gaz farmasötik şekiller ile galenik preparatlar.

Katı farmasötik şekiller

Tablet: Komprime de denir. Toz şeklindeki ilaçların özel makinelerde sıkılaştırılmaları ile elde edilir. Disk veya mercimek şeklindedir. Tabletler çoğunlukla, ağızda eritilmeden yutulurlar. Ancak, suda köpürerek eriyen efervesan tablet, ağızda çiğnenen çiğneme tableti gibi türleri de vardır. Vajinal yolla uygulanan tabletler de mevcuttur.

Draje: Tabletin şeker ve çikolata gibi tatlı ve boyalı maddelerle kaplanmasıyla oluşur. Tabletin yutulmasını kolaylaştırmak amacıyla yapılır.

Kapsül: Silindirik şeklinde, jelatinden yapılmış koruyucu kılıftır. İçinde, tadı ve kokusu hoş olmayan katı veya sıvı ilaçlar bulunur.

Hap: Pilül de denir. Toz halindeki maddelerin bal, koyu şurup gibi yapıştırıcı maddeler ile yoğrulup küre şekline getirilmesiyle elde edilir. Ağırlığı 0.03-0.05 g olan türüne granül denir.

Kaşe: Güllaç adıyla da tanınır. Çeşitli büyüklükte nişastadan yapılmış kapsüldür. Yassı silindirik biçimlidir. İç içe geçen iki bölümü vardır.

Patil: Toz halindeki ilaçların yapıştırıcı bir madde ile karış-

tırılıp belirli şekillerdeki kalıplara dökülmesiyle yapılır. Ağızda uzun süre tutulup eritilerek alınır.

Toz: Çeşitli incelikte olur. Genellikle haricen pudra şeklinde serpilerek kullanılır.

Paket: Toz halindeki ilaçların kağıttan yapılmış paketlere konulmasıyla yapılır. Paketteki miktar bir kez alınacak doza eşdeğerdir.

Supozituar: Rektumdan kullanılan ve vücut ısısında eriyen bir sivağ ile hazırlanır. Konik biçimde ve 2-3 g ağırlığındadır.

Ovül: Kadında vajinadan kullanılan ve vücut ısısında eriyen bir sivağ ile hazırlanan ilaç biçimidir. Basık, kısa silindirik-oval şekillidir.

Sıvı farmasötik şekiller

Solüsyon: Etken maddenin, su veya diğer bir çözücüde eritilmesiyle elde edilir. Haricen kullanılan ve 5-10 mL gibi küçük hacimde olan solüsyonlara damla denir.

Lavman (enema): Rektal yoldan kullanılan solüsyondur. Hacmi 100-150 mL kadardır.

Ampul: İçinde steril enjeksiyonluk solüsyon bulunan, camdan yapılmış, silindirik biçimli farmasötik şekildir. Enjektöre çekilerek vücuda uygulanır. Bir kez kullanılan preparatlardır.

Flakon (viyal): İçinde steril enjeksiyonluk solüsyon bulunan kauçuk kapaklı ufak şişelerdir. Genellikle bir dozdan fazlasını içerirler.

Liyofilize preparat: Çözünmüş durumdayken çabuk bozulan bazı ilaçlar steril ampul veya viyal içinde kuru toz olarak hazırlanırlar. Kullanılacakları zaman çözücü eklenip solüsyon durumuna getirilirler.

Şurup (eliksir): İçinde %60'ın üzerinde konsantrasyonda şeker bulunan ve oral yolla kullanılan sıvı preparattır. Şeker miktarı yüksek olduğu için içinde bakteri ve mantar üreyemez. Uzun süre saklanabilir. Eskiden daha çok sukroz kullanılırdı, ancak diş çürüğü oluşturabildiği için günümüzde sorbitol tercih edilmektedir.

Süspansiyon: Katı ilaçların bir sıvı içinde, ufak partiküller biçiminde dağılmasıyla elde edilen şekildir. Çalkalanınca homojen bir görünüş alır.

Emülsiyon: Sıvı biçimli bir ilacın diğer bir sıvı içinde küçük damlacıklar halinde dağılmasıyla oluşur. Kullanılmadan önce çalkalanır.

Losyon: Haricen özellikle cilt üzerine kullanım için geliştirilmiş solüsyon, süspansiyon ve emülsiyonlardır.

Yarı-sıvı farmasötik şekiller

Merhem (pomat): Etken maddenin vazelin gibi yağlı sıvağlar ile karıştırılmasıyla elde edilir. Vücudun dış yüzüne uygulanır. Genellikle kuru lezyonlara sürülür.

Krem: Merhemin yağsız, suda çözünür bazlarla hazırlanan tipidir. Genellikle sulu lezyonlara sürülür.

Pat: Merhemin talk katılarak sertleştirilmiş şeklidir. Macun da denir.

Gaz farmasötik şekiller

Volatil anestetiklerin kullanılış biçimidir. Solunum yolundan uygulanırlar.

Galenik preparatlar

Bitkilerin bazı bölümleri, ilaç olarak kullanılan aktif maddeler içerirler. Bu bölümlerin kurutulmuş biçimine drog denir. Drog kullanılarak hazırlanan farmasötik şekillere de galenik preparatlar adı verilir. Günümüzde pek kullanılmazlar, daha çok dermatolojik hastalıkların tedavisinde yerleri vardır (örn. toz, tentür, ekstre).

İLAÇLARIN UYGULANMA YOLLARI

İlaçların uygulanma yolları iki ana grupta toplanır:

- Lokal (yerel) uygulama
- Sistemik uygulama

Bu konuda ilaçların uygulama yollarına giriş yapılacaktır. İlaçların uygulama yollarına ait farmakokinetik özellikler ise Konu 2'de tartışılmıştır.

Lokal uygulama

İlacın etkisini göstermesinin istendiği yer vücudun yüzeyinde veya enjektör iğnesi ile ulaşılabilen bir yerde ise lokal uygulama yapılabilir. Ayrıca, solunum, gastrointestinal ve üriner sistem yolları içine de lokal uygulama mümkündür. Ancak, aşağıda bahsedilen yolların hepsinde verilen ilaç miktarı ve ilacın uygulama bölgesinden emilimine bağlı sistemik etkiler de oluşabilir.

İlaçların lokal uygulama yolları:

Cilt üzerine uygulama: Epidermal veya perkutan uygulama da denir. Cildin üzerini örten tabaka yağdan zengindir. Bu nedenle, yağda eriyen maddelerin geçişine izin verir, suda eriyen maddelerin geçişine engel olur. Ancak cilt uzun süre suyla temas ederse, sabunla yıkanırca suda eriyen maddelere de geçirgenliği artar.

Cildin değişik bölgelerinin geçirgenliği çoktan aza doğru şu şekilde sıralanabilir:

Skrotum > kulak arkası > koltuk altı > saçlı deri > göğüs > ön kol > bacak

Cilt içine uygulama: İntrakutan uygulama da denir. Enjektörle uygulama yapılır. Cilt içine verilecek solüsyonun hacmi 0.1 mL'yi geçmemelidir. Genellikle lokal anestezi ve alerji testleri için kullanılan bir yoldur. Bazen cilt altına (lokal veya sistemik etki için) kalıcı implantlar yerleştirilebilir.

Göze uygulama: Konjonktiva üzerine göz damlaları veya pomatları şeklinde uygulanabilir. Bu ürünlerin genel adı kolirdir.

Burun içi uygulama: İntranazal uygulama da denir. Genellikle burun damlaları kullanılır.

Ağız içi uygulama: Bukkal uygulama da denir. İlaçlar dil altına, dil üstüne, gargara veya ağız yıkama yollarıyla uygulanabilir.

Epidural uygulama: Omurilikten çıkan sinirlerin kökleri üzerinde lokal etki elde etmek için epidural boşluğa ilaç verilir.

İntratekal uygulama: Subaraknoid aralığa genellikle L3-L4 aralığından iğne ile girilerek (lomber ponksiyon ile) ilaç uygulanır.

Vajina içi uygulama: İntravajinal uygulama da denir.

Rahim içi uygulama: İntrauterin uygulama da denir.

Mesane içi uygulama: Mesane içi hastalıkları tedavi etmek amacıyla, lokal olarak etkili ilacı içeren steril irrigasyon çö-

zeltileriyle yapılır. Uygulamada genellikle bir buji kullanılır. **Kalp içi uygulama:** İntrakardiyak uygulama da denir. Acil durumlarda kullanılır.

Eklem içi uygulama: İntraartiküler uygulama da denir. İlaç enjeksiyonla eklem içine verilir.

Rektuma uygulama: İntrarektal uygulama da denir. Lavman ve merhem biçiminde uygulama yapılır.

İntraplevral uygulama: Plevraya enjeksiyon (torasentez) genellikle 7. interkostal aralıktan girilerek yapılır.

İntraperitoneal uygulama: Karın boşluğuna genellikle göbek-pubis mesafesinin 1/3'ü kadar altındaki bir noktadan girilerek enjeksiyon yapılır.

Sistemik uygulama

Etki oluşturulmak istenen yere vücudun yüzeyinden ulaşamıyorsa ilaç kan dolaşımına verilerek ilgili hedef organa ulaştırılır. Bu amaçla beş yol kullanılır:

- Enteral uygulama
- Parenteral uygulama
- İnhalasyon uygulaması
- Transdermal uygulama
- Nazal uygulama

Enteral uygulama

Bu uygulamada ilaç, sindirim kanalı içine verilir. Kanal içindeki ilaç, mukozadan emilerek kana karışır. Sindirim kanalına ilaç ağız yolu ve rektal yol ile verilebilir.

Ağız yolu (oral uygulama, per os uygulama): En sık kullanılan yöntemdir. İlaç ağza konulup yutulur. Ağız yoluyla ilaç kullanımı pratik ve ekonomiktir. Ağızdan alınan ilaçlar bağırsaklardan emilerek sistemik dolaşıma karışırlar. Ağızdan uygulanan değişik farmasötik formlar oluşturularak farklı etki şekillerine sahip olabilir (örn. suda çözünen formlar, bağırsakta çözünen formlar, yavaş veya kontrollü salınımlı formlar). Burada ilaçların uygulama kolaylığı ve/veya yan etkilerin azaltılması amaçlanmaktadır.

Dilaltı uygulama: Bazı ilaçlar dilaltında (sublingual) tutularak, damardan zengin olan o bölgeden emilmesi sağlanır; bu bölgeden emilen ilaçlar ilk geçiş etkisine uğramaz.

Rektal yol: Genellikle ağız yolundan ilaç kullanımının güçleştiği durumlarda başvurulan bir yoldur. İlacın emilimi ağız yoluna göre genelde daha düşüktür.

Parenteral uygulama

Sindirim kanalından emilmeyen, sindirim kanalında parçalanarak etki gösterme fırsatı bulamayan veya önemli ölçüde ilk geçiş etkisine maruz kalan ilaçlar damar veya doku içine doğrudan verilirler. Parenteral yol etkinin çabuk gerçekleşmesi veya yüksek terapötik plazma konsantrasyonlarına ulaşılması gerekiyorsa da (örn. ciddi enfeksiyonlarda) tercih edilir. Verilecek solüsyonlar steril ve apirojen olmalıdır. Kusma, ishal durumlarında da bu uygulamadan yararlanır.

Parenteral uygulama üç türdür:

- Damar içi enjeksiyon
- Ciltaltı enjeksiyon

- Kas içine enjeksiyon

Damar içi enjeksiyon: Hemen tamamen intravenöz (İV) yol kullanılır ve ilaç ven içine doğrudan verilir. İlacın etkisi çok çabuk başlar. Büyük hacimdeki solüsyonlar intravenöz yoldan yavaş olarak ve uzun bir zaman dilimi boyunca verilirse, bu uygulamaya intravenöz infüzyon adı verilir. İntravenöz enjeksiyon hızlı yapılırsa bolus (puşe) enjeksiyon adını alır. Arter içine (intraarteriyel, İA) enjeksiyon genellikle anjiyografi şeklindeki incelemeler için kullanılır.

Ciltaltı enjeksiyon (subkutan, SC): Cilt altına verilen ilaçlar bağ dokusu içine yayılırlar. Yağlı solüsyonlar cilt altına verilemezler. Bazı ilaçlar, sıkıştırılmış tablet (pellet) biçiminde cilde ufak bir kesik atılarak cilt altına yerleştirilir. İlaç buradan yavaş biçimde ve uzun bir süre boyunca emilir. Bu uygulamaya pellet implantasyonu denir.

Kas içine enjeksiyon (intramüsküler, İM): Kasa verilen ilaçlar kastaki kılcal damarlar yoluyla emilirler.

İnhalasyon uygulaması

Gaz veya buhar halindeki ilaçlar solunum sistemi yoluyla kullanılırlar. Bu ilaçlar kan damarlarıyla ilişkisi fazla olan akciğerlerden emilerek kana karışırlar. Akciğerlerde 300 milyon alveolün 200 m²'lik bir yüzey oluşturması, ilacın emilimini kolaylaştıran bir faktördür. Bazı ilaçlar aerosol biçimine getirilerek inhalasyon yoluyla kullanılır.

Aerosol: Çapı 3 mikrondan küçük olan havada asılı duran katı maddelerden oluşur. Aerosol, genellikle silindir kap içinde (inhalatör) basınç altında tutulan çözücü içinde bulunur. Kabın bir valfi bir de ağızlık bölümü vardır. Valfa her basışta belirli ölçüde ilaç püskürtülür.

Bazen de, ilaç solüsyonu, sprey biçiminde burun deliklerine püskürtülür (nazal sprey).

Transdermal uygulama

İlacı özel bir farmasötik şekil içinde deri üzerine bırakarak deriden ilacın emilmesini sağlayan uygulama türüdür. Kısa etki süreli ilaçların, hastaya uzun aralıklarla uygulanmasına olanak verir.

Transdermal uygulamada iki farmasötik şekil kullanılır:

Merhem: İlacın dozu, merhem tüpünün ağzından çıkan merhem kitesinin uzunluğu ile belirlenir.

Transdermal terapötik sistem (TTS): Bu farmasötik şekilde tek dozluk ilaç vardır. İlaç sabit hızda ve sürede salınır. Disk biçiminde 5-30 cm²'lik yüzey alanı olan flaster şeklindedir.

TTS ile verilebilen bazı ilaçlar

Fentanil	Östradiol
Klonidin	Skopolamin
Nitrogliserin	Testosteron

KAYNAKLAR

(aşağıda okuyucuya kitapçığın ana kaynakları dışında yararlanması için önerilen konuya özel ek kaynaklar yer almaktadır)

1. Arifin DY, Lee LY, Wang CH. Mathematical modeling

- and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006; 58(12-13): 1274-325.
2. Erdine S, De Andres J. Drug delivery systems. *Pain Pract.* 2006; 6(1): 51-7.
 3. Kalasz H, Antal I. Drug excipients. *Curr Med Chem.* 2006;13(21):2535-63.
 4. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. S. Oğuz Kayaalp, 3. Baskı, Hac-ettepe Taş Kitabevleri, 2005.
 5. *Pharmaceutical Practice*; AJ Winfield, RM Richards (editörler). 2nd edition Churchill Liv-ingstone 1998.
 6. Tracy TS. Atypical cytochrome p450 kinetics: implications for drug discovery. *Drugs R D.* 2006; 7(6): 349-63.