

PLASTİK ŞİŞELERDE AMBALAJLANAN ORAL HALOPERİDOL ÇÖZELTİLERİ ÜZERİNE BİR ARAŞTIRMA

Muharrem ÖLÇER(*)

Gönül HAKYEMEZ(*)

ÖZET:

İlaç ambalajı olarak plastikler bazı dezavantajlara sahiptir. Bu çalışmada plastik ambalaj içinde satılan oral haloperidol çözeltilerinin stabilitesi çalışılmış ve tartışılmıştır.

AN INVESTIGATION ON ORAL HALOPERIDOL SOLUTIONS IN PLASTIC CONTAINERS

SUMMARY:

Plastic containers for pharmaceutical products have some disadvantages. Haloperidol oral solution in plastic containers is available in Turkish Market. Therefore, in this study the effect of plastic container on the stability of haloperidol oral solutions is studied and discussed.

GİRİŞ:

İlaç ambalajı olarak cam yerine plastiklerin kullanımı hem üretici ve hem de tüketici için daha ekonomik ve fonksiyoneldir. Işık geçirmeme, mekanik etkilere karşı direnç, esneklik ve düşük fiyat gibi bazı önemli yararlarına karşılık plastik ambalajlar, geçirgenlik ve toksisite ile ilgili önemli sakıncalar da taşırlar. Plastikler belki fizyolojik olarak inerttirler ama kullanılan plastiklerin hiçbiri saf resinden imal edilmez. Plastiğin işlenmesini kolaylaştırmak, stabilitesini eniyileştirmek ve kullanım performansını arttırmak için bazı yardımcı maddelerin ilavesi gereklidir. Stabilize ediciler antioksidanlar, dolgu

maddeleri, plastikleştiriciler, aktivatörler v.b. katkı maddeleri bazı toksisite ve etken madde ile etkileşim problemlerine yol açmaktadır(1,2). Farmasötik ambalajlamada kullanılan plastik katkı maddelerinin toksik olmaması ve inert olması istenir ve farmakopeler tarafından bazı kontrol yöntemleri önerilir(3,4). Oral çözeltilerin ambalajlanmasında katkı maddelerinin plastikten içindeki çözeltiye geçmemesi ve çözelti bileşenleri ile etkileşmemesi, ilaç bileşenlerinin plastik tarafından absorbe edilmemesi, ilaç bileşenlerinin geçirgenlik (permeasyon) yolu ile kayba uğramaması istenir.

Oral haloperidol çözeltileri % 1 laktik asit, 0.5 mg/ml haloperidol ve gerekli

(*) Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Etiler-ANKARA

miktarlarda antimikrobik koruyucu madde (genellikle metil ve propil paraben) içermektedir(5). Bu çalışmada bu bileşenlerle hazırlanmış çözeltilerin piyasadan temin edilmiş plastik ve cam şişeler içerisindeki kimyasal dayanıklılığı incelenmiş ve sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Materyal ve Aletler:

Araştırmada kullanılan tüm reaktif ve maddeler farmasötik kalitededir. Haloperidol Ali Raif İlaç Sanayii'nden temin edilmiş ve maddenin safılık kontrolü UV, IR ve İTK ile yapılmıştır. Plastik ve cam şişeler ise iç piyasadan satın alınmıştır. Hızlandırılmış stabilite test sonuçları ile ilgili kinetik değerlendirmeler bilgisayar (Commodore 64) yardımı ile yapılmıştır(6).

YÖNTEM:

Miktar Tayini:

Yapılan hızlandırılmış stabilite çalışmasında haloperidol miktar tayini, haloperidolün metil oranj ile oluşturduğu renkli kompleksin 524 nm dalga boyunda absorpsiyon ölçümü (Perkin Elmer Hitachi 200) ile yapılmıştır(7). Metil oranj formülde bulunan diğer bileşenler ile (parabenler) kompleks vermemektedir(8). Bu nedenle yöntem bu amaçla kullanılan di-

rekt spektrofotometrik yöntemle(3,5) tercih edilmiştir.

Numunelerin Hazırlanması:

Oral haloperidol çözeltileri % 1 laktik asit ve 0.1 mg/ml metil paraben içeren 0.5 mg/ml konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. Daha sonra bu çözelti 5'er ml'lik kısımlar halinde plastik ve cam kaplara konmuştur.

Muhafaza Koşulları:

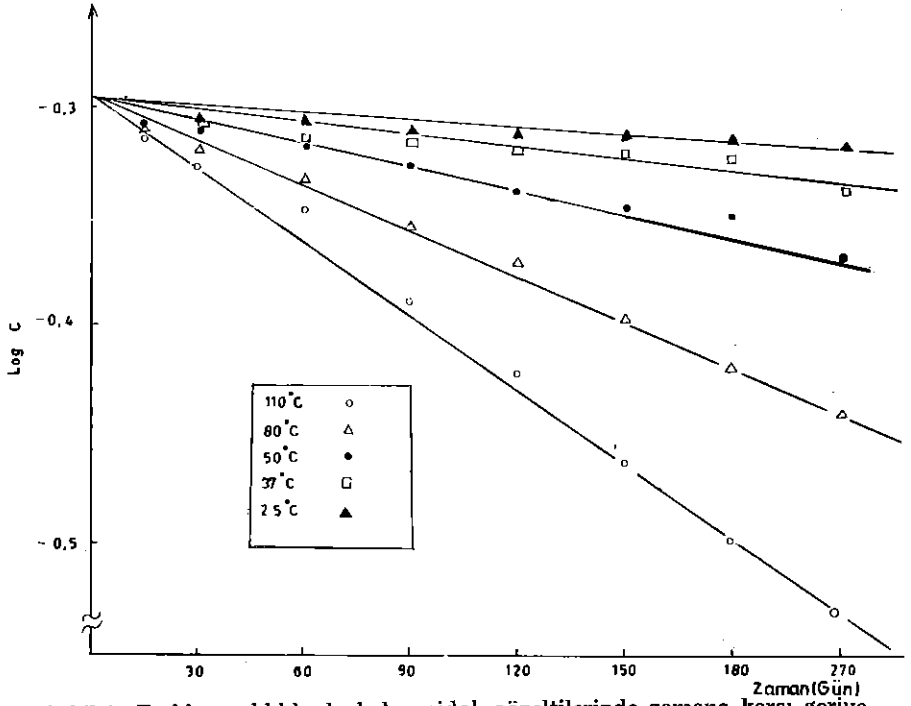
Hazırlanan numuneler 25, 37 ve 50°C deki etüvlerde 9 ay süre ile bekletilmiştir. 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 ve 270. günlerde bu numunelerde miktar tayini yapılmıştır.

BULGULAR:

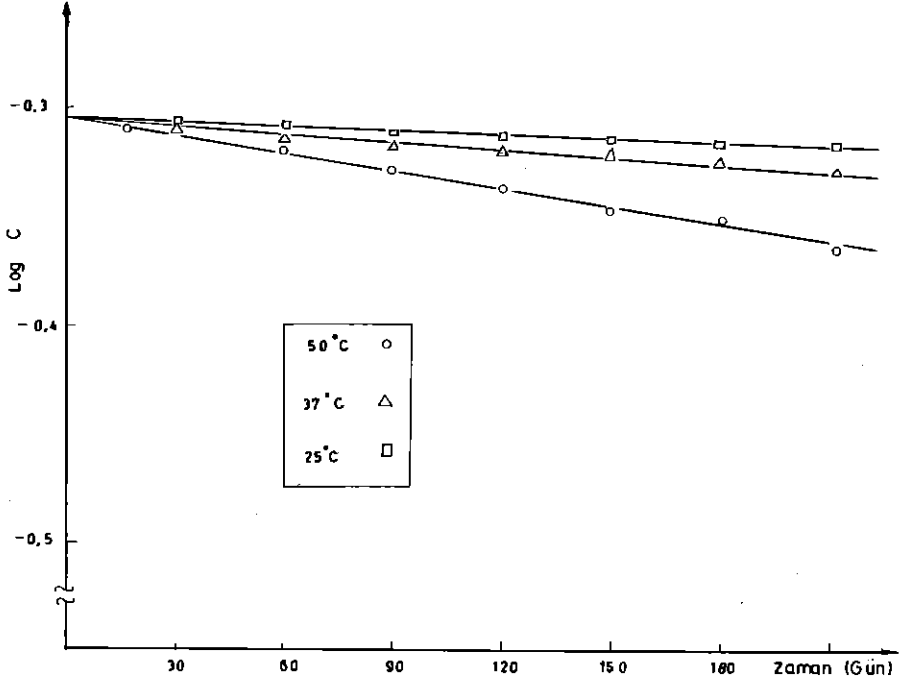
Tablo 1 ve 2'de cam ve plastik kaplar içinde haloperidolün bozunma kinetiği ile ilgili hesaplanmış parametreler verilmektedir. Bu verilerden de görüldüğü gibi plastik ambalaj içinde muhafaza edilen çözeltilerde, cam kap içinde muhafaza edilenlere nazaran daha hızlı bir bozunma görülmektedir. Her iki ambalaj tipi için bozunma sonucu kalan haloperidol konsantrasyonları zamana karşı yarı logaritmik bir grafik üzerinde Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Farklı sıcaklıklarda bekletilen haloperidol çözeltilerinin kinetik değerlendirme sonuçları.

Sıcaklık	Bozunma hız sabiti ($k \times 10^4$)	$t_{1/2}$ (gün)	t_{90} (gün)	
25°C	k_0 (M.gün ⁻¹)	2.633	9300	1860
	k_1 (gün ⁻¹)	5.407	12815	1942
37°C	k_0 (M.gün ⁻¹)	8.142	3009	602
	k_1 (gün ⁻¹)	16.870	4108	622
50°C	k_0 (M.gün ⁻¹)	26.374	935	187
	k_1 (gün ⁻¹)	66.210	1233	188



Şekil 1. Farklı sıcaklıklarda haloperidol çözeltilerinde zamana karşı geriye kalan log konsantrasyon (C) grafiği.



Şekil 2. Farklı sıcaklıklarda plastik ambalajlarda bekletilen haloperidol çözeltilerinin zamana karşı geriye kalan log konsantrasyon (C) grafiği.

Tablo 2. Farklı sıcaklıklarda ve plastik ambalajlarda bekletilen haloperidol çözeltilerinin kinetik değerlendirme sonuçları.

Sıcaklık	Bozunma hız sabiti ($k \times 10^4$)	$t_{1/2}$ (gün)	t_{90} (gün)	
25°C	k_0 (M.gün ⁻¹)	4.046	6055	1211
	k_1 (gün ⁻¹)	8.325	8324	1261
37°C	k_0 (M.gün ⁻¹)	10.009	2448	489
	k_1 (gün ⁻¹)	20.808	3330	504
50°C	k_0 (M.gün ⁻¹)	27.326	901	180
	k_1 (gün ⁻¹)	58.450	1185	179

Çalışılan her iki ambalaj maddesi ve her bir sıcaklık koşulu için birinci dereceden hız sabitleri bu doğruların eğiminden hesaplanmış ve Tablo 1 ve 2'de diğer kinetik parametrelerle birlikte verilmiştir. Bu sonuçlar üzerinde bilgisayar yardımı ile yapılan istatistiksel değerlendirmeler ile plastik ve cam ambalaj içindeki çözeltilerde bozunma hızının anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür.

TARTIŞMA:

Tablo 1'den de görüleceği gibi cam şişe içindeki oral haloperidol çözeltilerinin raf ömrü en az 5 yıl bulunmuştur(9). Bu nedenle oldukça dayanıklı bir ilaç olan haloperidolün plastik ambalaj içerisinde pazarlanması stabilite yönünden sakıncasız gibi görünüyorsa da şu hususlar ayrıca dikkate alınmalıdır:

Tablo 2'de verildiği gibi plastik ambalaj içindeki oral haloperidol çözeltilerinin oda sıcaklığında raf ömrü (t_{90}) = 42 aya düşmüştür (3.5 yıl). 37°C'de ise bu düşüş daha da önemli olmaktadır (16,8 ay). Öte yandan düşünülmesi gereken bir diğer husus da koruyucu maddenin ambalaj tarafından absorpsiyonudur. Bu preparatların

formülasyonunda kullanılan koruyucular metil ve propil parabendir(5). Keza bu maddelerin plastik ambalajlar tarafından absorbe edildiği de bilinmektedir(1,10). Bu durumda hızlandırılmış stabilite testleri ile gözlenmesi mümkün olmayan önemli bir problem sözkonusu olabilir. Zaten formülasyona çok düşük konsantrasyonlarda ilave edilen bu koruyucuların plastik ambalajlar tarafından absorpsiyonu koruyucu konsantrasyonunu etkili konsantrasyon altına indirebilmektedir. Ortamda mikroorganizma üremesi ve stabilitenin bir yandan da mikrobiyolojik yönden tehlikeye girmesi sözkonusu olmaktadır. Nitekim Stewart ve arkadaşları özel hastane uygulamalarında plastik torbalarda haloperidol çözeltilerinden paraben kaybını saptamışlardır(10).

Gözönüne alınması gereken bir diğer husus da plastik imalatında kullanılan katkı maddelerinin çözeltiye geçebilme tehlikesi ile ilgilidir. Plastiklerin şekillendirilmesi ve özelliklerinin eniyileştirilmesi için kullanılan bu katkı maddeleri zamanla çözeltiye geçebilmektedir(11). Haloperidol çeşitli maddeler ile kolay kompleks oluşturabilen bir yapıya sahiptir(12). Çözeltiye geçen bu katkı maddeleri ile kompleks bileşikler oluşturabileceği gibi

polimer yapı ile de etkileşmesi düşünülebilir. Bu gibi durumlarda kimyasal yöntemler ile saptanabilen haloperidol farmakolojik yönden aktivite kaybına uğramış da olabilir.

Sonuç olarak haloperidol gibi kimyasal yönden oldukça stabil olan etken maddeler için dahi çözelti tipi preparatların plastik ambalaj içinde pazarlanmaları sakıncalıdır kanısındayız. Her türlü oral çözeltilerin cam şişeler içinde pazarlanmasının daha emniyetli bir tavır olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Rawlins, E.A., "Bentley's Textbook of Pharmaceutics", p. 688-97, Macmillan Pub.Co.Inc. New York (1977).
2. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. Ed., Mack Publishing Comp., Easton (1980).
3. "The United States Pharmacopeae XX", (USP. XX), Mack Pub. Comp., (1980).
4. "British Pharmacopeia 1980 (B.P. 1980)", University of Printing House, Cambridge, (1980).
5. Demoen, P.J.A.W., "Properties and Analysis of Haloperidol and Its Dosage Forms", J.Pharm.Sci., 10(4), 350-53, April (1961).
6. Uzun, M., "Sıfır ve Birinci Derece Reaksiyon Denklemlerinin Uyum Ölçütleri İçin Bilgisayar Programı", A.Ü. Eczacılık Fakültesi Bilgisayar Merkezi, Mayıs (1982).
7. Gettler, A.O., Sunshine, I., "Colorimetric Determination of Alkaloids in Tissues by Means of Methyl Orange", Analytical Chemistry, 23(5) 779-81, May (1951).
8. Janicki, C.A., Almond, H.R., "Reaction of Haloperidol with 5-(Hydroxymethyl)-2-furfuraldehide, An Impurity in Anhydrous Lactose", J.Pharm.Sci., 63(1), 41-3 (1974).
9. Ölçer, M., "Haloperidolun Stabilitesi Üzerine Çalışmalar", Yüksek Lisans Tezi, G.Ü. Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi bölümü, Ankara (1986).
10. Gupta, V., Stewart, K.R., "Stability of Haloperidol in 5% Dextrose Injection", Am.J.Hosp.Pharm., 39, 292-94 (1982).
11. Mendelhall, D.W., "Stability of Parenterals", Drug. Dev. and Ind. Pharm., 10(8 and 9), 1297-1342 (1984).
12. Lasswell, W.L., Weber, S.S., Wilkins, J.M., "In Vitro Interaction of Neuroleptics and Tricyclic Antidepressants with Coffee, Tea and Gallo-tannic Acid", J. Pharm. Sci, 73(8), 1056-58 (1984).