

KOLON YÖNTEMİ İLE YAPILAN ÇÖZÜNME HIZI DENEYLERİNİN TEKRARLANABİLİRLİKLERİNİN GELİŞTİRİLEN SÜLFAMETAZİN TABLETLERİ İLE İNCELENMESİ

Nurten KAYNAR(*)

İlbeyi AĞABEYOĞLU(*)

ÖZET:

Bu çalışmada sürekli akış aleti (kolon yöntemi) ile tekrarlanabilir verilerin elde edilip edilmediği incelendi. Bu incelemeleri yapabilmek için, Etilen maleik asit anhidritlerinin (EMA) farklı derişimlerdeki çözeltilerinin bağlayıcı olarak kullanıldığı sülfametazin tabletleri hazırlandı. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak denetlendi.

INVESTIGATION OF THE REPRODUCIBILITY OF COLUMN METHOD DISSOLUTION REAL TEST EMPLOYING SULFAMETHAZINE TABLETS

SUMMARY:

In this study, the reproducibility of the column method was investigated. For this study, sulfamethazine tablets were employed, in which different concentrations of EMA solutions were used as the binder. Finally, the results were tested statistically.

GİRİŞ:

Piyasada bulunan veya yeni geliştirilen pek çok formüle en yaygın olarak uygulanan kontrollerin başında çözünme hızı deneyleri gelmektedir. Yapılan bu in vitro çözünme hızı kontrollerinin mümkün olduğu kadar in vivo sonuçlara uygunluk göstermesi istenir. Ancak in vivo sonuçlara uyum sağlandığı tesbit edilen in vitro çözünme hızı yöntemleri daha sonra o preparatların kontrolünde bir standart yöntem olarak kullanılabilirlerdir.

Yapılacak in vitro test sonuçlarının in vivo sonuçları iyi yansıtabilmesi için, in vitro deney şartlarının in vivo ortamı

mümkün olduğu kadar taklit etmesi istenir. Bunun içinse, çözünme ortamı ve aletlerinin çok dikkatli seçilmesi gerekir. Seçilen çözünme ortamında yüzeyaktif maddelerin bulunup bulunmaması ve bu maddelerin cinsi(1,2), ortamın yüzey gerilimi(3) ve içerdiği gazdan kurtarıp kurtarılmadığı(2,4) vb. gibi faktörler çözünme hızı deney sonuçlarını doğrudan etkilemektedir.

Çözünme hızı deneylerinde kullanılmak üzere önerilen pek çok yöntem bulunmaktadır. Örneğin; beher yöntemi(5), döner sepet ve palet yöntemi(4,6,7), döner şişe yöntemi(8), kolon yöntemi(9-12) vb. gibi.

(*) A.Ü.Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Tandoğan-ANKARA
Geliş Tarihi : 15.10.1984

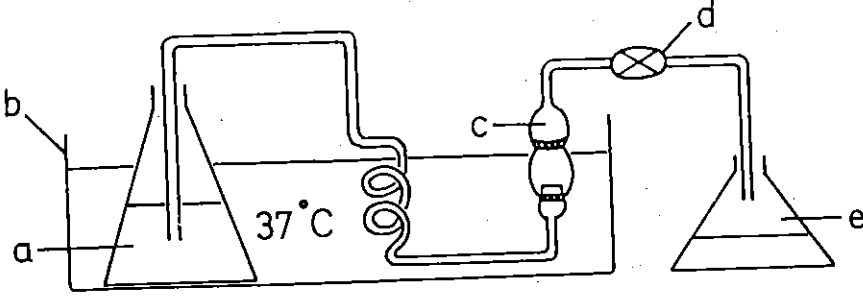
Bu yöntemlerden sürekli akış hücresi veya kolon yöntemi olarak bilinen yöntemin özellikle sürekli etkili preparatların kontrolünde kullanılması önerilmektedir (9-12).

Yapılan çözünme hızı deneyleri sonucunda elde edilen verilerin güvenilirliğinin denetlenmesi gerekmektedir. Böylece deney sonucunda elde edilen verilerin tesadüfi olmadığı gösterilmelidir. Bu çalışmada sürekli akış hücresinde aynı formüller

çok sayıda çözünme hızı deneylerine tabi tutularak aralarında anlamlı fark olup olmadığı denetlendi. Böylece aletin tekrarlanabilirliği saptandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER:

Çözünme hızı aleti olarak Şekil 1 ve Şekil 2'de şematize edilen sürekli akış çözünme hızı aleti ve sürekli akış hücresi kullanıldı.

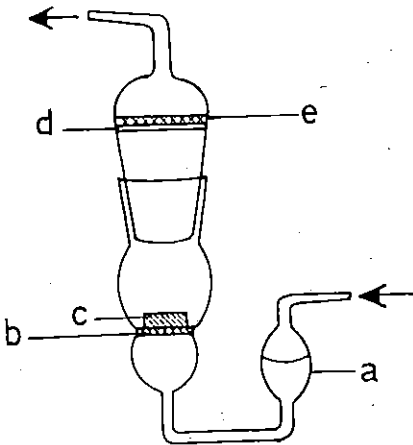


Şekil 1. Sürekli akış çözünme hızı aleti

Bu şekilde;
a : Çözünme ortamı
b : Termostatlı su banyosu
c : Akış hücresi
d : Peristaltik pompa
e : Numune kabını göstermektedir.
Alette depoda bulunan çözünme sıvısı

(a), peristaltik pompa (d) tarafından ayarlanan debide, PVC borular yardımıyla sürekli akış hücresine (c) gelmektedir. Bu hücrede tablet (c) bir cam filtrenin (b) üzerindedir. Hücresinin üst tarafında önce bir Seitz filtre (d), sonra da bir cam filtre (e) bulunmaktadır. PVC boru önce hava kapanına (a) gelmekte, cam filtreden geçerek hücreye girmektedir. Daha sonra tablet ile temas eden sıvı, üstte bulunan filtreden süzülerek numune kabında belirli zaman aralıklarında toplanarak analiz edilmektedir. Pompa ve toplama kabı hariç, bütün sistem 37°C ± 0.1 de tutulan bir su banyosunun içindedir. Sürekli akış hücresi ise bir kol yardımı ile dakikada 10 defa 1-2 cm yükseltilip, eski konumuna bırakılmaktadır.

Bu alet ile çalışmaya başlamadan önce sistemin hangi debide çalışacağını tayin edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada debisi 6 ml/dak. da tutuldu (13). Hazırlanan formüllerle pH 1.2, pH 7.5'da (14) 2'şer saatlik çözünme hızı deneyleri yapıldı 10'ar dakika ara ile numuneler daha önceden darası alınmış cam kaplarda toplandı. Ayrıca 0-1. saatte pH 1.2 ; 1-2. saatte pH



Şekil 2. Sürekli akış hücresi

2.5; 2-3.5. saatte pH 4.5; 3.5-5. saatte pH 7.0 ve 5-7. saatte de pH 7.5 ortamları kullanılarak farklı pH'lı ortamlarda(8) çözünme hızı deneyleri yapıldı. Böylece kullanılan polimerlerin kullandıkları konsantrasyonlarda hidrolifilik matris verip vermediği incelendi(15-21). Toplanan sıvıların ağırlıkları tartılıp gerekli seyreltme lenden sonra absorbanları spektrofotometrede ölçüldü. Okunan absorban değerlerinden hesapla % çözünen madde miktarına geçildi. İstatistiksel değerler dirmeler bu değerler üzerinden yapıldı.

Çözünme ortamlarında yüzeyaktif madde olarak stabilite sorunu az olmasından dolayı polisorbata 20, polisorbata 80 yerine tercih edilerek kullanıldı. Ayrıca, çözünme hızları saptanan tabletlerin ortam sıvısı ile iyice ıslanmalarını sağlamak için, kullanılan sıvıların deneylerden önce gazı

alındı. Bunun için 50°C civarına kadar ısıtılan çözeltiler üzerine vakum tatbik edildi(2).

Çözünme hızı deneyleri sonucunda elde edilen veriler bir bilgisayar programından geçirilerek bazı kinetiklere uyumları incelendi(22). Bu incelemeleri yapabilmek için ve çözünme hızı deneyleri yapılırken sink koşulunun olup olmadığını anlayabilmek için etken maddenin pH 1.2 ve pH 7.5 ortamlarındaki çözünürlük değerleri tayin edildi.

SONUÇLAR:

Farklı konsantrasyonlarda ve farklı viskozitelerdeki etilen maleik asit anhidritlerinin çözeltilerinin bağlayıcı olarak kullanıldığı sülfametazin tabletlerine ait formüller Tablo 1'de verilmektedir.

Tablo 1. Hazırlanan formüller

Formül No	21A	21B	21C	31A	71A	81A	81B	81C	81D	81E
Madde	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
Sülfametazin	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
EMA 21	2.80	20.0	40.0							
EMA 31				1.30						
EMA 71					1.62					
EMA 81						2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Kolloidal silika*						1.76	1.53		1.53	1.53
Hidrojene hint yağı**	1.03	1.00	2.80	1.01	1.02		0.510	1.02		
Magnezyum stearat									1.53	

* Aerosil R 200, Degussa.

** Cutina HR, Henkel.

EMA 21 ile hazırlanan 21A, 21C formüllerini dışındaki formüllerde EMA % 4 a/a sulu çözeltileri halinde bağımsız olarak kullanıldı. 21B ve 21C'de EMA toz halinde formüle ilave edildi. Hazırlanan bu formüllerden 21A, 31A, 71A, 81C formüllerini basım özelliklerinin daha iyi olması nedeniyle çözünme hızı deneylerinde kullanıldı. Elde edilen çözünme hızı sonuçları, kullanılan konsantrasyonlarda EMA'ların hidrofilik matris verip vermediğini tayin etmek üzere de değerlendirildi. Bundan dolayı formüllere ilave edilen hidrojene hint yağı konsantrasyonlarının % 2'nin üstünde olmamasına dikkat edildi. Böylece matris yapıcı etki oluşturmaksızın sadece kaydırıcı olarak kullanılmış oldu (23-25,26).

Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan formüller IV no'lu (1 mm delik genişlikli) elekten elenip 45 °C de etüvde kurutuldu. Kurutulduktan sonra tekrar aynı elekten elendi. Kaydırıcı karakterdeki maddeler ilave edilip karıştırıldı ve tabletler el presinde basıldı. Basım sırasında tabletler üzerine uygulanan basınç sabit tutuldu. Böylece çözünme hızı deneyleri sırasında meydana gelecek değişikliklerin tek kaynağı kullanılan alet olmakta idi.

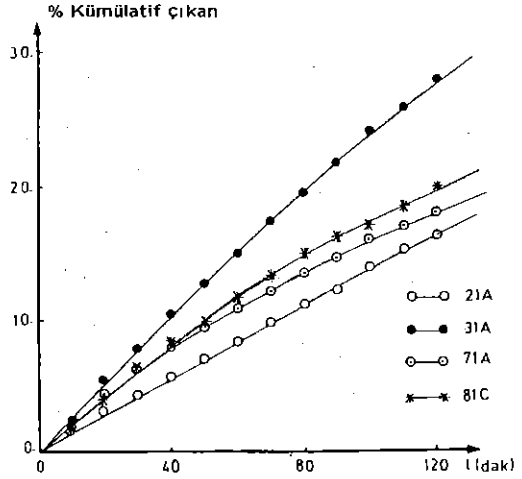
Etken maddenin 37 °C de pH 1.2 ve pH 7.5 ortamlarındaki çözünürlük değerleri Tablo 2'de verilmektedir.

pH	Çözünürlük (mg/ml)
1.2 ± 0.1	5.90
7.5 ± 0.1	1.17

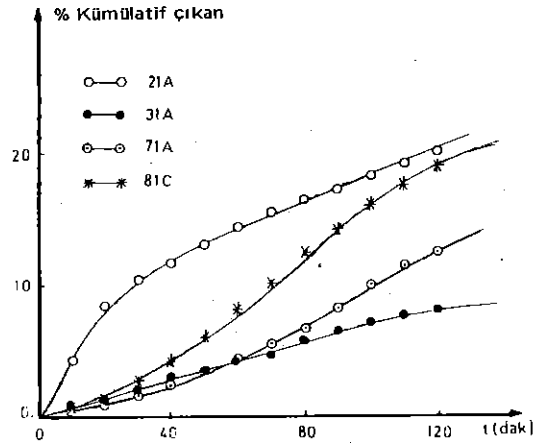
Tablo 2. Etken maddenin çözünürlük değerleri

EMA 81 ile hazırlanan 81C formülü mide ve barsak ortamlarında 10'ar tane, diğer formüller ise 6'şar tane çözünme hızı deneyine tabi tutuldu. EMA 81 ile hazırlanmış olan formülün diğerlerinden fazla sayıda deneye tabi tutulmasının nedeni;

EMA 81'in yüksek viskozitede çözelti vererek hücre filtrelerini tıkaması idi. Fazla sayıda deney yaparak bu etkiden dolayı sonuçlarda değişiklik olup olmadığı saptanarak, madde viskozitesinin aletin tekrarlanabilirliği üzerine olan etkisi incelendi. Yapılan çözünme hızı sonuçları grafiksel olarak Şekil 3 ve Şekil 4'de görülmektedir.



Şekil 3. Hazırlanan formüllerin pH 1.2'deki çözünme profilleri



Şekil 4. Hazırlanan formüllerin pH 7.5'deki çözünme profilleri

Aynı pH'da çözünme hızı deneyi yapılan aynı formüle ait veriler tablolar haline

getirildi. Aynı zamanda alınan numunelerin % çıkan madde miktarları arasında fark olup olmadığı herbir nokta için tek tek Dixon-Massey testi(27) ile test edildi. Ayrıca deney grupları arasında fark olup olmadığı da varyans analizi(28) yapılarak saptandı.

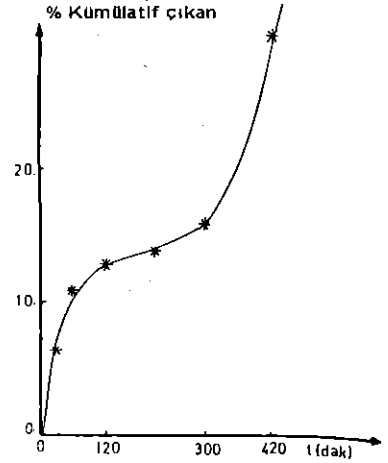
TARTIŞMA:

Yapılan tüm istatistiksel değerlendirmeler sonucunda, sürekli akış yöntemi ile tekrarlanabilir sonuçların alındığı, özellikle sürekli etkili preparatların kontrolü için kullanılan bu yöntemin tekrarlanabilirlik yönünden güvenilir bir yöntem olduğu tayin edildi.

Barsak ortamında denenen EMA 31, EMA 71 ile hazırlanan formüller arasında bir fark olmamasına rağmen, mide ortamında daha küçük molekül ağırlıklı EMA 31'li formülden çıkış daha fazla oldu. Bu çıkışın nedeni; EMA 31'in düz zincirsel bağlı polimer olup, çözeltilerinin daha düşük viskozitede olmasıdır. Denenen formüllerden 21A formülü mide ortamında en az çıkışı verirken barsak ortamında en fazla çıkışı gösterdi (Şekil 3,4). Beklenmeyen bu çıkışın polimer yapısı ile ilgili olabileceği düşünüldü.

EMA 81 ile hazırlanan formüllerde her iki ortamda da hemen hemen aynı çıkış hızı görüldü (Şekil 3,4). Elde edilen çözünme hızı verilerinin kinetik değerlendirilmesinde ise RRSBW kinetiği (29,30) ile mide ortamında EMA 71 ve EMA 81 ile hazırlanan formüllerde de sıfır derece(31) ve $Q \rightarrow \sqrt{t}$ kinetiklerine(32,33) uyum görüldü.

Yüksek molekül ağırlıklı EMA'larla hazırlanan formüllerde bir hidrofilik matris oluşup oluşmadığını anlamak için mide ve barsak ortamında aynı çıkışı gösteren EMA 81'li formül 7 saat süre ile farklı pH'lı ortamlarda çözünme hızı deneyine tabi tutuldu (Şekil 5). Elde edilen veriler kinetik yönden değerlendirildi. Matris kinetiklerinin hiçbirine uyum görülmedi ki, buda bu konsantrasyonlarda kullanılan EMA'ların matris oluşturamayacağını göstermektedir.



Şekil 5. Formül 81C'nin farklı pH'lı ortamlardaki çözünme hızı profili

KAYNAKLAR:

1. Tingstad, J., Gropper, E., Lachman, L., Shami, E., "Dissolution Rate studies II: Modified Column Apparatus and Its Use in Evaluating Isosorbide Dinitrate Tablets", J. Pharm. Sci., 61, 1985-1990 (1972)
2. Anon, Joint Report of the Section for Control Laboratories and the Section of Industrial Pharmacist of the FIP "Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products", Drugs Made Ger. 24, 90-105 (1981)
3. Finholt, P., Solvang, S., "Dissolution Kinetics of Drugs in Human Gastric Juice-The. Role of Surface Tension" Amer. Pharm. Assoc., 57, 1322-1326 (1968)
4. The United States Pharmacopeia XX (U.S.P. XX), Mack Publishing Co., Easton, 1980, s: 969.
5. Levy, G., Hayes, B.A., "Physicochemical Basis of the Buffered Acetylsalicylic Acid Contraversy", New Engl. J.Med., 262, 1053-1058 (1960)
6. Eldem, T., "Sürekli Salınım Sağlayan Nitrofurantoin Tabletleri Üzerinde Formülasyon Çalışmaları" Hacettepe Üniv.

- Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, 1981.
7. Timko, R.J., Lordi, N.G., "In Vitro Evaluation of Three Commercial Sustained-Release Papaverine Hydrochloride Products", *J. Pharm., Sci.*, 67, 496-500 (1978)
 8. The National Formulary, 14 th. Ed. (N.F.XIV), Mack Printing Co., Easton, 1975, s: 985-986.
 9. Tingstad, J., Gropper, E., Lachman, L., Shami, E., "Dissolution Rate Studies III: Effect of Type and Intensity of Agitation on Dissolution Rate", *J. Pharm. Sci.*, 62, 293-297 (1973)
 10. Langenbucher, F., Retting, H., "Dissolution Rate Testing with the Column Method: Methodology and Results", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 3, 241-263 (1977)
 11. Pernarowski, M., "Dissolution Methodology", Leeson, L.J., Carstensen, J.T., Ed., *Dissolution Technology*, Whitlock Press Inc., USA, 1974, s: 59-105.
 12. Çakıryıldız, C., Mehta, P.J., Rahmen, W., Schoenleber, D., "Dissolution Studies with a Multichannel Continuous-Flow Apparatus", *J. Pharm. Sci.*, 64, 1692-1696 (1975)
 13. Kaynar, N., "Matris Tipi Preparatlar-dan Sahverilme Kinetiği Üzerinde Araştırmalar" Ankara Üniv. Eczacılık Fak., Doktora Tezi, Ankara, 1984.
 14. "The United States Pharmacopeia XIX (USP XIX)", Mack Printing Co., Easton 1975, s: 705-706.
 15. Lapidus, H., Lordi, N.G., "Drug Release From Compressed Hydrophilic Matrices", *J. Pharm. Sci.*, 57, 1292-1301, (1968).
 16. Robinson, M., "Sustained Action Dosage Forms", Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., *Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea and Febiger, Philadelphia, 1976, s: 439-466.
 17. Hubber, H.E., Dale, L.B., Christenson, G.L., "Utilization of Hydrophilic Gums for the Control of Drug Release From Tablet Formulation 1. Disintegration and Dissolution Behavior", *J. Pharm. Sci.*, 55, 974-976, (1966)
 18. Lapidus, H., Lordi, N.G., "Some Factors Affecting the Release of Water Soluble Drug From a Compressed Hydrophilic Matrix", *J. Pharm. Sci.*, 55, 840-843 (1960)
 19. Chien, Y.W., Lau, E.P.K., "Controlled Drug Release From Polymeric Delivery Devices IV: In Vitro-In Vivo Correlation of Subcutaneous Release of Norgestomet from Hydrophilic Implants", *J. Pharm. Sci.*, 65, 488-492 (1976)
 20. Nürnberg, E., Retting, E., "On the Characterisation of Hydrocolloidal Slow-Release Tablets. Illustrated for the Example Danaden ^R Retard Tablets", *Pharm. Ind.*, 17, 26-31 (1974)
 21. Lee, V.H., Robinson, J.R., "Methods to Achieve Sustained Drug Delivery", Robinson, J.R., Ed., *Sustained and Controlled Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker Inc., New York-Basel, 1978, s: 149.
 22. Ağabeyoğlu, İ., "Sürekli Etki Çözünme Kinetiğinde Yeni Bir Denklem ve Kinetik Hesaplar İçin Bir Bilgisayar Programı", Tebliğ, Ulusal Eczacılık Kongresi, İstanbul, Ekim (1981)
 23. Schroeder, H.G., Dakkuri, A., De Luca, P.P., "Sustained Release from Inert Wax Matrices I: Drug-Wax Combinations", *J. Pharm. Sci.*, 67, 351-353 (1978)
 24. Lazaruz, J., Parliery, M., Lachman, L., "Factors Influencing the Release of a Drug from a Prolonged-Action Matrix", *J. Pharm. Sci.*, 53, 798-802 (1964)
 25. Robinson, M.J., Swintosky, J.V., "Sulfaethylthiadiazole V. Design and Study of an Oral Sustained Release Dosage Form", *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 48, 473-478 (1959)
 26. Schwartz, J.B., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I., "Drug Release from Wax Matrices I. Analysis of Data with First-Order Kinetics and with the Diffusion-Con-

- trolled Model", *J. Pharm. Sci.*, 57, 274-277 (1968)
27. Hinchey, J.D., "Practical Statistics for Chemical Research", Methuen Co., London, 1969, s: 26-29.
28. Sümüloğlu, K., Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik, Matış Yayınları, Ankara, 1978, s: 146-157, 188-197.
29. Langenbucher, F., "Parametric Representation of Dissolution-Rate Curves by the RRSBW Distribution", *Pharm. Ind.*, 38, 472-277 (1976)
30. Langenbucher, F., "Linerization of Dissolution Rate Curves by the Weibull Distribution", *J. Pharm. Pharmac.*, 24, 979-981 (1972)
31. Wagner, J.G., "Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics", Drug Intelligence Publications Inc., Hamilton, Illinois, 1971, s: 119, 148-149.
32. Higuchi, T., "Mechanism of Sustained-Action Medication", *J. Pharm. Sci.*, 52, 1145-1159 (1963)
33. Higuchi, T., "Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension", *J. Pharm. Sci.*, 50, 874-875 (1961)