

Araştırma Makaleleri

Pharmacia—JTPA

26: 57(3), 121-126, 1986

PERKÜTAN ABSORBSİYON SIVAĞLARININ ETKİSİ: ETKEN MADDE SALINIMININ İNVİTRO İNCELENMESİ

Nilüfer TARIMCI(*)

Neslihan SATIROĞLU(*)

Gülengül DUMAN(*)

Şefika ORDU(*)

ÖZET:

Bir yarı-katı preparattan etken maddenin emilimi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bu faktörler arasında kullanılan sivağların tipleri önemli bir yer tutarlar.

Bu çalışmada, dermatoloji kliniklerinde psöriasis tedavisi için kullanılan bir merhem formülünden etken maddenin difüzyonu incelenmiş ve en uygun formülasyonun saptanmasına çalışılmıştır.

THE EFFECT OF VEHICLES IN PERCUTANEOUS ABSORPTION: THE INVESTIGATION OF INVITRO RELEASE OF DRUG

SUMMARY:

The absorption of the drug from an ointment depends on several factors. Among these factors the types of ointments are very important.

In this study, the diffusion of the drug from the ointment which has been used for psoriasis treatment at dermatology clinics was investigated, and the best formulation was studied to develop.

GİRİŞ:

Hazırlanan bir merhemden etken maddenin salınımı ve emilimi pek çok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Derinin durumu, etken maddenin özellikleri yada kullanılan sivağlar ilacın emilimini farklı şekillerde etkilerler(1-3). Özellikle değişik sivağlardan etken maddenin salınımı perkütan absorpsiyonda önemli bir rol oynamaktadır(4-6). Birçok ilacın emilimi yağlımsı özellikteki deri bariyerinden pasif difüzyon ile olmakta ve bu emilim matematiksel olarak açıklanabilmektedir(7).

Hazırlanan ilacın tedavide istenilen amacı tam olarak sağlayabilmesi önce preparattan açığa çıkmasına sonrada emilimine bağlı olduğuna göre burada hız saptayan adım sivağdan salınım olmaktadır. Bunun için etken madde salınımı invitro olarak çeşitli yöntemlerle tayin edilmekte ve amaca uygun en iyi formülasyonun saptanmasına çalışılmaktadır(8,9).

Bu çalışmada, dermatoloji kliniklerinde psöriasis tedavisi için sıklıkla kullanılan bir merhem formülünden etken maddenin difüzyonu invitro olarak tayin edilmiş ve en uygun formülasyonun geliştirilmesi amaçlanmıştır.

(*) Ankara Üniv. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Tandoğan-ANKARA

GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Kimyasal Maddeler

Lanolin (BDH), Emülsifiyemum (BDH), beyaz parafin (BDH), Borax (Merck), PEG 400 (Merck), PEG 4000 (Merck), demir üç klorür (Merck), Kolesterol (Merck), Stearik asit (Merck), Propilen glükol (Merck), Sodyum lauril sülfat (Merck), Stearil alkol (Retard Pharm.Co.), Beyaz balmumu (Doğu Ecza), Metil paraben (Doğu Ecza), Propil paraben (Doğu Ecza), Balık nefsi (Doğu Ecza), Sıvı parafin (Doğu Ecza), Badem yağı (Aklar Kimya), Setil alkol (Aklar Kimya), Kayın ağacı katranı (Aklar Kimya), Beyaz Vazelin (Aklar Kimya), Salisilik asit (Balmumcu), Gliserin (Atabay), Agar agar, çöktürülmüş kü-kürt, Vazelin, Parafin, Dimetil siloxan 200 (Dow Corning).

(Firması belirtilmeyen maddeler piyasa-dan temin edilmiş olup, farmasötik ni-teliktedir.)

Yöntemler:

Merhemlerin Hazırlanması:

Merhemler normal oda sıcaklığında ka-rıştırma ve sıcakta eritme yöntemleri ile hazırlandı. Çalışmada 14 değişik sıvağ de-nendi. Tablo I de klinikte şimdye kadar kullanılmakta olan preparatın formülü gö-rülmektedir. Bu formülün sıvağı çalışmada sıvağ A olarak belirtildi. Formülün 1. kısmında görülen etken maddeleri içeren bölüm bütün sıvağlarda sabit tutuldu.

Hazırlanan 14 ayrı sıvağdan etken maddenin zamana bağı olarak difüzyon hızı agar jeli ve kromotografik metot kul-lanılarak incelendi(10,11).

Agar Jeli Yöntemi:

% 2 lik agar jelleri hazırlanıp, sıcak iken içlerine % 10 luk demir üç klorür TS (USP) çözeltisinden % 1 oranında ilave edildi ve petri kutularına 25 ml. döküldü. Donduktan sonra 0.8 cm çaplı bir mantar delici ile jelin ortası delinip çıkarıldı ve

buraya bir enjektör yardımı ile hazırlanan merhemlerden dolduruldu. Petri ler 37°C lik etüve yerleştirilip belirli zaman aralık-larında difüzyon uzaklığı (yani salisilik asit ile demir üç klorürün oluşturduğu renkli bölgenin çapı) ölçüldü.

Tablo I. Klinikte kullanılan orijinal formül

	Salisilik asit	1.8 g
	Çöktürülmüş kü-kürt	3.6 g
I	Kayın ağacı katranı	3.6 g
	Sıvağ	60 g
	<u>Sıvağ:</u>	
II	Vazelin	/ aa 30 g
	Lanolin	

Kağıt Kromotografisi Yöntemi:

Whatman 1 (Qualitative) filtre kağıt-ları kullanıldı. Petri kutuları çapında kesilen kağıtlar bir pipet ile 0.7 ml demir üç klorür TS (USP) çözeltisi ile ıslatılıp 10 dakika beklendi ve petri kutularına geçi-rildi. Hazırlanan merhemler arkaları daha önce toplu iğne ile delinmiş olan 00 nu-maralı jelatin kapsüllerin kapak kısımları-na dolduruldu ve kapsüller filtre kağıtla-rının merkezlerine hafifçe bastırarak yer-leştirilip, belirli zaman aralıklarında difüz-yon uzaklıkları ölçüldü.

Her iki yöntemde de ölçümler aşağıda-ki şekilde yapıldı.

Belirtilen sürelerde petri ve kağıtlarda birbirine dik iki çapın uzunluğu milimet-rik bir cetvel ile ölçülüp, ortalaması alındı. Renkli alanın ortalama çapı (a) cm ve merhem tatbik edilen bölgenin çapı da (b) cm olduğuna göre;

$$\text{difüzyon uzaklığı} = \frac{a-b}{c} \text{ (cm)}$$

olarak bulundu.

Deneyler her iki yöntemde de her bir sıvağ için üç kez tekrarlandı ve üç dene-yin ortalaması alındı.

Bulunan sonuçlar matematiksel denklemler ile açıklanmaya çalışıldı.

Difüzyon uzaklığının zamana karşı grafiğe geçirildiği zaman elde edilen parabolik eğri $y = ax^b$ şeklinde tanımlanabilmektedir(12). Deneylerde bu denklem $x = kt^a$ şeklinde kullanıldı ve sıvağlara ait sabiteler hesaplandı.

BULGULAR VE TARTIŞMA:

Çalışmada kullanılan 14 değişik sıvağdan stearik asit merhemi, hidrofil merhem, silikon-gibson bazı ve polietilenglikol merhemi ile hazırlanan formüllerde yüksek bir difüzyon elde edilmesine rağmen zamanla faz ayrışması olduğu için bunlar değerlendirmeye alınmadılar. Agar jeli yönteminde 24. saatteki, kağıt kromotografisinde ise 6. saatteki difüzyon uzaklıkları Tablo II de görülmektedir.

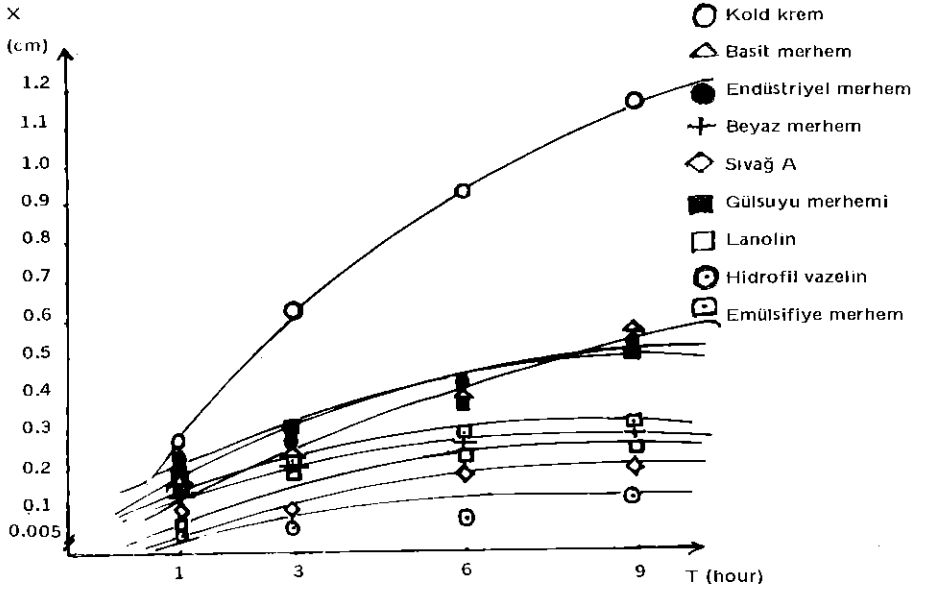
Bulunan sonuçlar grafiğe geçirildiği zaman (zamana karşı difüzyon uzaklığı) sıvağların çoğunda parabolik bir eğri elde edilmiştir. Daha öncede belirtildiği gibi genel parabol denklemi $X = kT^a$ şeklinde kullanılmış ve her iki yöntemdede log x'e karşılık logt grafiğe geçirilerek her bir sıvağ için k ve a katsayıları bulunmuştur. Şekil 1 ve 2 de kağıt kromotografisine ait sonuçların grafikleri, Tablo III de de sıvağlara ait katsayılar görülmektedir.

Literatürde a sabitesinin değeri ortalama 0.5 olarak belirtilmektedir(13). Diğer bir çalışmada ise hesap edilmiş ve yine aynı değere yakın olarak bulunmuştur(10). Bizim hesaplarımızda ise iki sıvağ hariç yaptığımız deneylere ait sabiteler 0.4-0.55 arasında değişmekte ve bu çalışmalar ile uyum göstermektedir.

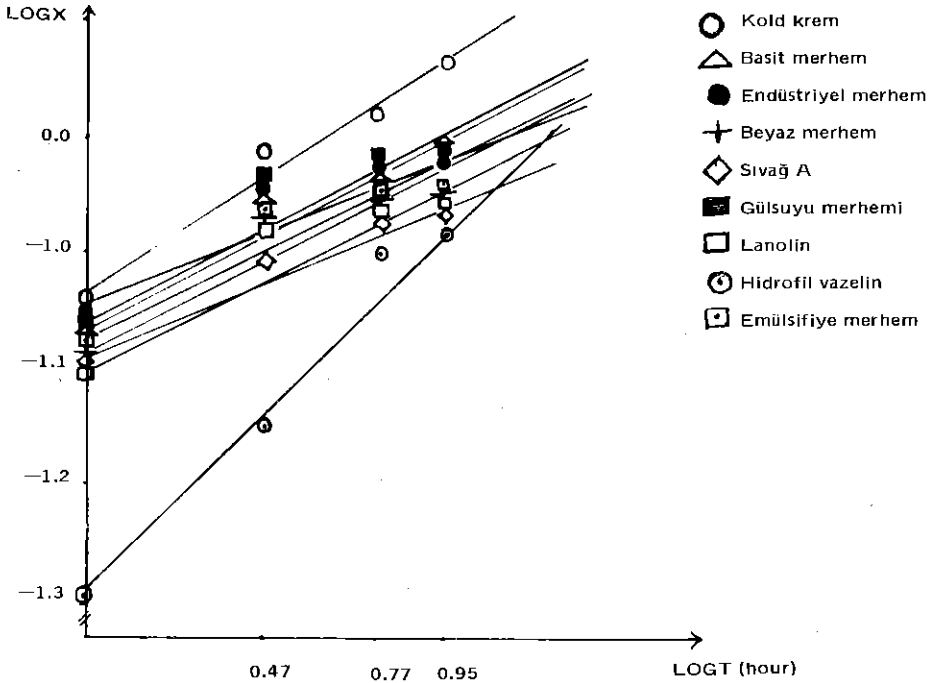
Tablo II. Sıvağlara ait difüzyon uzaklıkları

Sıvağlar	Difüzyon uzaklığı (cm)	
	Kağıt Kromotografisi (9. saat)	Agar jeli (24. saat)
Kold Krem (USP XX)	1.167 ± 0.143	2.33 ± 0.19
Gülsuyu Merhemi (N.F.XIII)	0.467 ± 0.071	1.45 ± 0.00
Lanolin (B.P.1973)	0.25 ± 0.123	1.53 ± 0.26
Endüstriyel Merhem*	0.48 ± 0.124	2.28 ± 0.40
Basit Merhem (B.P.1980)	0.51 ± 0.00	2.22 ± 0.26
Hidrofilik Vazelin (USP XVIII)	0.133 ± 0.143	2.02 ± 0.19
Sıvağ A	0.217 ± 0.312	1.82 ± 0.14
Beyaz Merhem (USP XX)	0.283 ± 0.0717	2.00 ± 0.47
Emülsifiye Merhem (B.P.1980)	0.315 ± 0.0248	1.57 ± 0.21

* (Kaynak 14)



Şekil 1. Merhemlerin kağıt kromatografisinde gösterdikleri zamana karşı difüzyon uzaklıkları (x-t).



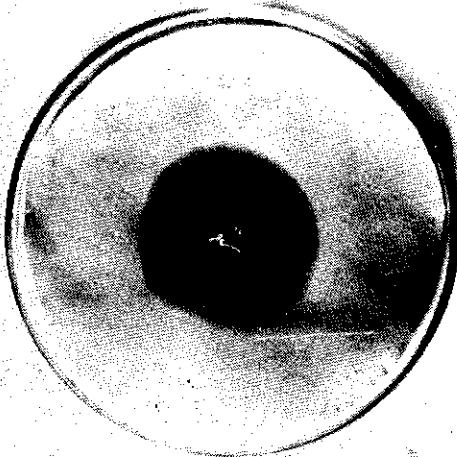
Şekil 2. Merhemlerin kağıt kromatografisinde gösterdikleri zamana karşı difüzyon uzaklıkları (logx-logt).

Tablo III. Sıvağlara ait sabiteler

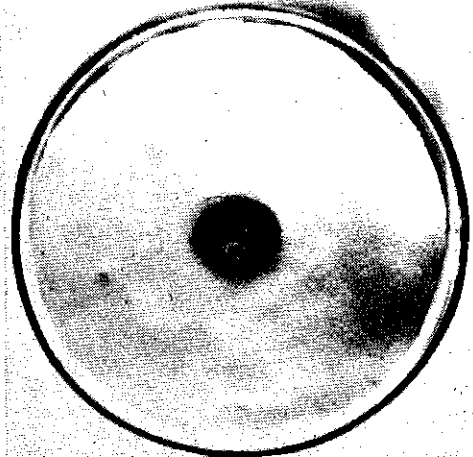
Sıvağlar	Kağıt kromatografisi			Agar jeli		
	k	a	r ²	k	a	r ²
Kold Krem (USP XX)	3.11	0.55	0.950	4.98	0.48	0.966
Gülsuyu Merhemi (N.F. XIII)	2.24	0.40	0.986	6.12	0.41	0.911
Lanolin (B.P.1973)	0.88	0.58	0.952	4.29	0.40	0.992
Endüstriyel Merhëm	1.44	0.47	0.947	5.25	0.47	0.981
Basit Merhem (B.P.1980)	1.74	0.47	0.991	4.39	0.49	0.976
Hidrofilik Vazelin (USP XVIII)	0.41	0.54	0.914	4.06	0.51	0.984
Sıvağ A	0.90	0.41	0.947	4.55	0.44	0.973
Beyaz Merhem (USP XX)	1.63	0.28	0.938	3.86	0.55	0.987
Emülsifiye Merhem (B.P.1980)	1.84	0.39	0.969	6.09	0.38	0.987

Her iki yöntemde de en iyi sonuçlar kold krem ile elde edilmiştir. Bunu endüstriyel merhem ve basit merhem izlemektedir. Klinikte kullanılan sıvağ A ise diğerlerine göre oldukça az bir difüzyon

vermiştir. Şekil 3 ve 4 de kold krem ve sıvağ A ile hazırlanan formüllerin kağıt kromatografisindeki resimleri görülmekte ve aralarındaki fark açık bir şekilde belli olmaktadır.



Şekil 3. Kold krem ile hazırlanan merhem kağıt kromatografisindeki görünümü.



Şekil 4. Sıvağ A ile hazırlanan merhem kağıt kromatografisindeki görünümü.

SONUÇ:

Çalışmanın asıl amacı klinikte şimdiye kadar alışlagelmiş bir şekilde kullanılmakta olan vazelin-lanolin karışımı sıvayın difüzyonunun incelenmesi ve bu formülün daha iyi bir sıvağ ile hazırlanıp; tedavideki etkinliğinin artırılmasının araştırılması idi. Nitekim bulunan sonuçlar bize kullanılan sıvayın invitro deneyler sonucu uygun olmadığını göstermiştir. Zaten literatürde de belirtildiği gibi vazelin oldukça az bir difüzyon vermekte ve daha çok koruyucu amaçla hazırlanan merhemlerde tercih edilmektedir(9). Ayrıca, psöriasis tedavilerinde emilmenin daha hızlı olduğu yağmsı sıvağlar tercih edilmekte olup, su/yağ tipi bir emülsiyon sıvağı olan kold krem bu açıdan uygun olmaktadır. Diğer taraftan vazelin-lanolin karışımı bir sıvağa göre; kold krem içinde hazırlanan merhemin tatbiki ve hasta tarafından kullanımını daha kolay olduğu ve daha iyi temizlenebildiği içinde klinikte hekime avantaj sağlayacağı düşünülmektedir.

Deneyler sonunda en iyi sonucun alındığı kold krem, bunun yanısıra diğer iki sıvayın klinikte invivo çalışmaları devam etmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Mckenzie, A.W. and Stronghton, R. B., "Method for Compering Percutaneous Absorption of Steroids", Arch. Dermatol., 86, 608-610, 1962.
2. Marcus, F., Colaizzi, J.L., and Barry, H., III., "pH Effects on Sali Cylate Absorption From Hydrophilic Ointment", J.Pharm.Sci., 59 (11), 1616-1620, 1970.
3. Katz, M., Shaikh, Z.R., "Percutaneous Corticosteroid Absorption Correlated to Partition Coefficient", J.Pharm.Sci., 54, 591-594, 1965.
4. Ezzedein, F.W., Shihab, F.A., and Stohs, S.J., "Release of Sorbic Acid

- From Ointment Bases", Int.J.Pharm., 28, 113-117, 1986.
5. Stolar, M.E., Rossi, G. V., and Barr, M., "The Effects of Various Ointment Bases on the Percutaneous Absorption of Salicylates I.", J. Pharm.Sci., 49, 144-147, 1960.
6. Tsai, Y., Hsu, Li, Nato, S., "Percutaneous Absorption of Piroxicam From Ointment Bases in Rabbits", Int.J.Pharm., 24, 61-78, 1985.
7. Higuchi, W.I., "Analysis of data on the Medicament Release From Ointment", J.Pharm.Sci., 51, 802-804, 1962.
8. El-Shattawy, H., "Effect of Various Ophthalmic Ointment Bases on Carbenicillin and Gentamicin Release", Drug Dev.Ind.Pharm., 8 (5), 617-629, 1982.
9. İzgü, E., "Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji I", Sayfa: 333, A.Ü.Eczacılık Fakültesi Yayınları, 52, Ankara.
10. İzgü, E., Ağabeyoğlu, İ., "Merhem Sıvağlarından Etken Maddenin Invitro Difüzyon Hızının Matematiksel İncelenmesi", Ank.Ecz.Fak.Mec., 4, 65-91, 1974.
11. İzgü, E., Lec, C.O., "A Preliminary Note on Measuring the Relative Diffusion of Medicaments From Ointment Bases by Chromatographic Methods", J.Amer.Pharm.Assoc., Pract.Ed., 15, 396-398, 1954.
12. Ağabeyoğlu, İ., "Merhem Sıvağlarından Etken Maddenin Difüzyon Hızının Matematiksel İncelenmesi", Doktora tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 1972.
13. Lockie, L.D., Sprowls, J.B., J.Amer. Pharm.Ass. 40, 72(1951), "Çıkarılmıştır" Ağabeyoğlu, İ., "Merhem Sıvağlarından Etken Madde Difüzyon Hızının Matematiksel İncelenmesi", Doktora tezi, Ankara, 1972.
14. İzgü, E. ve ark., "Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji Öğrenci Deneysel Çalışmaları", Sayfa: 75, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları: 57, 1985.