

NİTROGLİSERİN VE KATI DOZAJ ŞEKLİNDEKİ STABİLİTESİ - I

Erten ÖNÜR (*)

ÖZET

Nitrogliserini katı dozaj şeklindeki yüksek sıcaklıklarda uçucu özelliği nedeni ile stabilize açısından sorunlu bir etken maddedir. Bu nedenle tabletlere bazı makromoleküllü maddeler gibi stabilize edici ajanlar ilâve edilerek nitrogliserinin buhar basıncı azaltılıp miktar kaybı ve tabletler arası geçiş engellenmeye çalışılmıştır.

Bu makalede araştırmacıların, stabilize edici ajan kullanarak hazırladıkları dil altı tabletleri üzerinde yürüttükleri stabilize çalışmaları ve değerlendirmeleri derlenmiştir. Bu çalışmalar sırasında ürünün stabilitesi üzerine bekleme süresi ve sıcaklıktan başka, ambalaj kapları, bu kapların içine konan çeşitli ambalaj materyalleri ve kapak astarlarının da incelenen etkileri ve sonuçları verilmiştir.

THE STABILITY OF NITROGLYCERIN IN THE SOLID DOSAGE FORM - I.

SUMMARY

The nitroglycerin in the solid dosage forms has stability problem at elevated temperatures owing to its volatilisation.

In this paper the stability studies of the nitroglycerin tablets in which the stabilizing additives are incorporated are reviewed. Investigated the effects and results of stuffing materials, cap liners and containers on the stability of nitroglycerin are also reviewed.

Key Words: Nitroglycerin, Solid Dosage Form, Stabilising Agent, Assay, Bioavailability, Stability.

GİRİŞ

Nitrogliserin mazisi çok eski bir aktif madde olmasına karşın halen Anjina pektoris için emniyetli ve etkili olarak kullanılmaktadır.

Sinonimleri; Glonin, nitrogliserin, nitrogliserol, trinitrin, trinitrogliserindir.

Uçucu özelliği olup, hızlı ısınma durumunda vurma ve çarpma ile patlama özelliği

(*) Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara.

gösterdiğinden laktoz, alkol veya propilen glikolde seyreltilerek kullanılmaktadır. Bu karışımlarda genelde kullanılan konsantrasyonu % 9-11 dir.

MIKTAR TAYİNİ

Nitrogliserin ve farklı dozaj şekilleri için oksidometrik (1), spektrofotometrik (2-8), HPLC (8-11) v.b. miktar tayini yöntemleri kayıtlıdır. Plazmadaki konsantrasyonunu tayin için de gaz-sıvı kromatografisi (12-16) ve HPLC (17) yöntemlerinden yararlanılmaktadır.

BIYOYARARLILIĞI

Cilt ve mukoz membranlardan hemen absorbe olur (18). Oral yolla biraz daha az absorblanır ve karaciğerde geniş ilk geçiş metabolizması yüzünden biyoyararlılığı azalır (19).

Plazmadaki yarı ömrünün kısa olması nedeni ile çeşitli uzun etkili formülasyonları yapılmıştır (19). Nitrogliserin vücutta hızla aktif olan dinitrata daha sonra da inaktif mononitrata metabolize olmaktadır (18).

Bir dilaltı tablet dozunun takriben % 20'si, 24 saat içinde idrarla mononitrat halinde atılmaktadır (18).

Farelerde nitrogliserinin intrakardial enjeksiyonu 0.7 mg/kg, oral 7 mg/kg ve topikal 7-14 mg/kg dozları uygulanmıştır (20). Nitrogliserin intrakardial kullanımdan sonra temel olarak bir kompartıman kinetiği takip etmiştir. Yaklaşık 4 dakikalık bir yarı ömür ve 3 ml/kg dağılım hacmi göstermiştir. Oral kullanımdan sonra ise Flip-Flop kinetikleri gözlenmiştir. Oral biyoyararlılık % 1.6 olarak tayin edilmiştir. Bu da karaciğer yolu ile ilk geçiş esnasında fazla miktarda metabolize olduğu fikrini desteklemektedir. Topikal kullanımdan sonra plazmada kayda değer nitrogliserin miktarı bulunmamıştır.

6 kişiye 0.5 mg lık dil altı tablet kullanımını müteakip 3 dakika içinde plazma konsantrasyonu 0.0014 µg/ml, 6.4 mg lık oral kullanımdan sonra 2-4 saatte plazma konsantrasyonu 0.0026 µg/ml ve 35 mg lık topik kullanımdan sonra 1 saat içinde kan

konsantrasyonu 0.0025 µg/ml olarak saptanmıştır. Dil altı kullanımdan sonra plazmada nitrat ve nitrit konsantrasyonları tesbit edilememiştir (21). Oral olarak nitrogliserinin biyoyararlılığı kapsül ve oral çözelti kullanılarak da değerlendirilmiştir (18).

Plazma yarı ömrü dil altı tablet kullanımdan sonra takriben 5 dakika iken intravenöz kullanımdan sonra yaklaşık 2-5 dakika olarak gözlenmiştir (18).

NİTROGLİSERİNİN STABİLİTESİ

Nitrogliserin katı dozaj şeklinde yüksek sıcaklıklarda dekompoze ve hidroliz olabilmekte ise de kimyasal bozunması çok önemli sorun değildir. Asıl sorun bu maddenin uçuculuğuna dayanan fiziksel bozunmasıdır. Bu özelliği nedeni ile nitrogliserinin tabletler arasındaki geçişi raf ömrüne bağlı olarak azalan içerik tek düzeliliği ile sonuçlanır. Bunun için tabletlere bazı stabilize edici ajanlar ilâve edilerek buhar basıncı azaltılıp birbirine madde geçişi önlenbilir.

Bu mükalede çeşitli araştırmacıların stabilize edici maddeler kullanarak hazırladıkları nitrogliserin tabletlerindeki stabilize çalışmalarını derlenmiştir.

Tabletler arası etken madde geçişini önlemek için formülasyona eklenen stabilize edici maddeler arasında mikrokristalin selüloz (MCC), Povidon, Polietilen glükol (PEG 400), PEG 4000, PEG 20.000, hidroksipropil selüloz (HPC), jelâtin, metil selüloz (MC), B-siklodekstrin, polioksil 40 stearat, polioksietilen-23-lauril eter, oktasinol, polisorbata 20, polisorbata 60, polisorbata 80, etilendiamin tetra polioksietilen-(52)-polioksipropilen (12), etilendiamin tetra polioksietilen-132- polioksipropilen(16), polaksomer 188, % 50 asetillenmiş monogliseridler, % 100 asetillenmiş monogliseridler, bis (2-etil hekzil) ftalat, mikrokristalin selüloz, hidroksi metil selüloz (HMC), etil selüloz (EC) sayılabilir (22-34). Sırasıyla bu maddeler ile yapılan çalışmalar açıklanacaktır.

Nitrogliserinin mikrokristalin selüloz (MCC) kullanılarak direkt basımla tabletleri hazırlanmış ve yaş granülasyonu hazırlanmış ticari hipodermik tabletlerle stabilite ve biyoyararlılık açısından karşılaştırılmıştır (22). Bu araştırmada tablet ağırlığının % 90'ını MCC, % 5'ini nitrogliserin oluşturacak şekilde dil altı tabletleri hazırlanmış ve vidalı kapaklı cam kaplara konarak 50°, 37° ve oda sıcaklığında 9 hafta bırakılmıştır. Hakiki kullanım şartları taklit edilerek şişelerden hergün tabletler alınmış ve 2 dakika atmosfere maruz bırakılmıştır. Dokuz haftada hipodermik tabletlelerde nitrogliserin miktarı % 95 kadar azalırken, MCC içeren tabletler ise iyi bir stabilite göstermiş ve nitrogliserin miktarı ancak % 13 kadar azalmıştır. Bu stabil durumun MCC-gliserin trinitrat arasında meydana gelen kuvvetli hidrojen bağlarından ileri geldiği düşünülmektedir. MCC'lu tabletler moleküller arasında bulunan kuvvetli hidrojen bağları nedeni ile suda çok çabuk dağılmış, aşınma ve çarpmalara daha dayanıklılık göstermiş, sonuç olarak da kırılabilirlik, ortalama ağırlık değişimi gibi fiziksel kontrollerde daha iyi özellik göstermiştir. Ticari hipodermik tabletler ve MCC lu direkt basımla hazırlanan tabletlerin in vivo çalışmalarında farklılık gözlenmemiştir.

Stabilize edici ajan olarak MCC ve povidon kullanılarak modifiye edilen doğrudan basım işlemi ile hazırlanan nitrogliserin dil altı tabletleri 2 önemli firmanın yaş granülasyonu hazırlanan tabletleri ile stabilite açısından karşılaştırılmıştır (23). Basılan tabletlerin hazırlanmasında MCC, anhidr Laktöz, nişasta, renkli madde ile karıştırılmış ve etanol ile seyreltilmiş nitrogliserin çözeltisinde povidon çözüldürülerek bu çözelti ile granüle edilmiştir. Granüller etüvde 30-35° C de kurutulduktan sonra elekten geçirilmiş ve tablet lubrikantı kalsiyum stearat ile karıştırılarak döner tabanlı tablet makinasında basılmıştır.

Sıkıştırılarak basılan 3 farklı dozda

(0.3, 0.4, 0.6 mg) nitrogliserin dil altı tabletleri (C) ve 2 seri ticari tabletler (A,B) üzerinde 4 hafta boyunca açık kap testi ve şişelere konup günde 3 defa ilaç şişesini açıp kapatılarak suni kullanım uygulanmış ve ayrı ayrı tabletlerde miktar tayini yapılmıştır. 0.3, 0.4, 0.6 mg olmak üzere 3 farklı dozdaki tabletlerin ağırlıkları ve bağlı sapmaları, içerik tek düzelikleri ve dağılma süreleri saptanmıştır. Nitrogliserinin biyoaktivite tayinleri hayvan ve 10 gönüllü insan üzerinde denenmiştir.

Ayrıca farklı dozaj şekillerinden nitrogliserinin bir dializ odacığında geçirgenlik ve çözünme hızı testleri yapılmış, termogravimetrik analizler uygulanarak uçuculuğu tayin edilmiştir.

Sonuçların değerlendirilmesinde açık kap testinde A ve B tabletlerinde aktif madde 4 hafta içinde sırası ile % 94 ve % 87.5 kayıp gösterirken, C tableti % 20 kadar bir kayıp göstermiştir.

28 günde suni kullanım uygulanan testte A ve B tabletlerinde % 18, % 13.64 C tabletinde ise % 4.5 nitrogliserin kaybı görülmüştür.

2 seri (A,B) ticari tabletlerin relatif içerik değişmesi yaklaşık % 16-14 iken hazırlanan tabletlerin ki (C) yaklaşık % 2 ve 0.02-0.03 mg aralığında olduğu saptanmıştır.

Belirtilen testlere ilâveten yapılan termogravimetrik test sonucunda ise 80° ve 90 dakika için C tabletinde nitrogliserin kaybı % 4, B ve C tabletlerinde ise sırası ile % 56 ve % 78 olmuştur.

Modifiye edilmiş doğrudan basımla ve yaş granülasyonu hazırlanan tabletlerle yapılan invitro ve invivo testlerinde tüm tabletler hemen hemen aynı dağılma, geçirgenlik ve biyoyararlılık göstermişlerdir.

Çeşitli stabilizan ajanların doğrudan basım işlemi ile hazırlanan dil altı tabletlerinden nitrogliserinin uçuculuğu üzerindeki etkileri termogravimetrik analizler kullanılarak nitrogliserin

formülasyonlarının süratli ve emin olarak taranması yapılmıştır (24). Bu araştırmada stabilizan olarak povidon, mikrokristalin selüloz, hidroksipropil metil selüloz, etil selüloz ve jelatin nitroglicerine göre 1:2 oranında kullanılmıştır. Daha sonra povidon ve mikrokristalin selüloz nitroglicerine göre farklı oranlarda çalışılmıştır.

Her formülasyondan iki tablet daha önce seçilen sıcaklıkta (80° de) denge haline getirilmiş termogravimetrik analizlerin tutucusuna yerleştirilerek 1.5-4.0 saat bırakılmış ve tablet ağırlık kaybı tesbit edilmiştir. Termogravimetrik analizlerden önce ve sonra her formülasyon örnekleri Bell'in spektrofotometrik yöntemi (2) de kullanılarak tayin edilmiş ve her iki tayin yöntemi ile sonuçlar değerlendirilmiştir. Sonuç olarak povidon ve mikrokristalin selülozun nitroglicerinin tableti için en uygun maddeler olduğu saptanmıştır.

Nitroglicerinin uçucu özelliğine bağlı tabletler arası geçişi ve tabletlerdeki nitroglicerinin buhar basıncı modifiye gravimetrik Knudsen Effüzyon teknik kullanılarak tayin edilmiştir (25). 23° de plasebo tabletler ve laktöz kullanılarak nitroglicerinin adsorpsiyon izotermeleri ölçülmüş ve yaş granülasyon işlemi ile hazırlanan tabletlerde nitroglicerinin fiziksel durumu taramalı elektron mikroskopu ile incelenmiştir. Bu araştırmada % 1 povidon ile stabilize edilen tabletler konvansiyonel tabletlerle karşılaştırılmalı olarak çalışılmıştır. Stabilize edici maddelerin buhar basıncını düşürme etkisi maddenin özelliğine ve nitroglicerine göre kullanım oranına bağlıdır. Tabletler arası geçiş mekanizması kapiller kondansasyonu içerir. Stabilizanların ilâvesi ile nitroglicerinin buhar basıncını yaklaşık % 15'e düşürmek, tabletler arası geçişini önemli derecede engellemek için yeterlidir.

Bir başka çalışmada buhar basıncı ölçümü için uygulanan gravimetrik Knudsen metodunun sistematik hatalara neden olduğu ve bu hataların nasıl önlenilebileceği

tartışılmıştır (26).

Yaş granülasyonla hazırlanan nitroglicerinin tabletlerinin stabilitesi üzerine 16 stabilizanın etkisi 25° de nitroglicerinin buhar basıncı ölçülerek tayin edilmiştir (27). Kullanılan nitroglicerinin-ilâve madde ağırlık oran aralığı 0.5 - 3.0 dır. Kullanılan ilâve maddeler; I.Povidon, II. PEG 400, III.PEG 4000, IV.PEG 20.000, V.Polioksil 40 stearat, VI.Polioksietilen-23-Lauril eter, VII.Oksasinol, VIII.Polisorbata 20, IX.Polisorbata 60, X.Polisorbata 80, XI.Etilendiamin tetra (polioksietilen-52)-polioksipropilen-(12), XII.Etilendiamin tetra(polioksietilen-132-polioksipropilen-16, XIII.Polaksamer (polaxamer) 188, XIV.%50 asetillenmiş monogliceridler, XV.% 100 asetillenmiş monogliceridler, XVI.Bis (2-etil hekzil) ftalâttır. İlâve maddelerinin nitroglicerinin kimyasal stabilitesi üzerine etkileri de 25° ve 50° de incelenmiştir. İlâve madde-nitroglicerinin ağırlık oranı (R) 1'e yakın kullanıldığında bu maddelerin çoğu içerik tek düze kalabilmesi için nitroglicerinin buhar basıncını yeteri kadar (% 15 den fazla) düşürmüştür. Daha fazla ilâve maddelerin kullanımı kimyasal parçalanmayı arttırmıştır. Mamafih açık plâk testinde daha fazla oktasinol ve % 100 asetillenmiş monoglicerid ilâve maddeleri bulunduğu bir kimyasal bozulma saptanmamıştır. Stabilize edici maddelerin içerdiği asidik veya bazik kirliliklerin etken maddenin stabilitesi için önemli bir faktör olduğu gözlenmiştir. R=1 de dahi, I, II ve X ilâve maddeleri içeren örneklerin 50° de stabil olmadığı ve özellikle I ve II için bu durumun ilâve maddelerin miktarlarına bağlı olmadığı saptanmıştır. İlâve madde içeren örnekler yüksek nem ortamında denge haline getirildikten sonra, kuru olan örneklerden daha fazla bozunma maddeleri ortaya çıkarmıştır.

Nitroglicerinin uçuculuğunu geciktirmek için bir diğer çalışmada povidon kullanılarak stabil dil altı tabletleri formüle edilmiştir (28). Kabul edilebilir bir ürün elde etmek için, formülasyon ve işlem değişkenleri incelenmiştir. Çapraz zincir

derecesi ve suda çözünürlüğü farklı 2 tip povidon karıştırılmış ve tabletler hızlı bir çözünürlük göstermiştir. Bu çalışmada doğrudan basımla hazırlanan dil altı tabletleri oda sıcaklığında atmosfere 2 ay süre ile temasta bırakıldığında nitrogliserinin % 80 nin üzerinde bulunduğu tesbit edilmiştir. Doğrudan basımla hazırlanan dil altı tabletlerinin iyi bir görünümde, düşük kırılabilirlikte olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada tabletlerin sertliği, dağılma zamanı, tablet basmak için uygulanan basınç arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Araştırmada biri yaş granülasyonla, diğeri doğrudan basımla hazırlanmış iki tip ticari tablet de değerlendirilmiştir. Hazırlanan tabletlerin sertlikleri 3.0 - 4.5 strong Cobb ünitedir. Dağılma zamanının, tablet basarken uygulanan basınç 2-5 strong Cobb ünite basınç aralığında iken basınca bağlı olmadığı saptanmıştır. Mamafih basınç yükselirken tablet porozitesi azalmış, 5 ünitenin üzerinde tabletin gösterdiği farklı durumun tablet porozitesinin azalmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Nitrogliserinin bir tablet dozajı, düşük konsantrasyonda PEG 400 veya PEG 4000 ile formüle edildiğinde 37° ve % 85 relatif nemde 39 ay bekletildiğinde iyi stabilite göstermiştir (29).

Nitrogliserin farmasötik formülasyonlarda metil selüloz (MC) ile stabil hale getirilmiştir (30). Çalışmada % 5 nitrogliserin-etanol solüsyonun 14 ml'si 4 g MC'a ilâve edilmiştir. 24 saat bırakıldıktan sonra, bir desikatörde 10 saat kurutularak nitrogliserinin toz dozaj şekli elde edilmiştir.

Katı halde β -siklodekstrin nitrogliserin ile inklusion kompleks meydana getirerek nitrogliserinin uçuculuğunu önemli olarak azaltmıştır. β -siklodekstrin 0.1 N NaOH çözeltisi halinde ise nitrogliserinin bozunmasını hızlandırmıştır (31).

0.6 mg nitrogliserin, 30 mg laktöz içeren karışıma bir makromolekül maddenin farklı konsantrasyonlardaki ilâveleri ile

nitrogliserinin yüzde kaybı incelenmiştir (32).

Kullanılan makromoleküllü maddeler ve yüzde konsantrasyonları; % 20 jelatin, % 20 hidroksipropil selüloz (HPC), % 1,3,5 ve 10 polivinil pirolidondur (PVP).

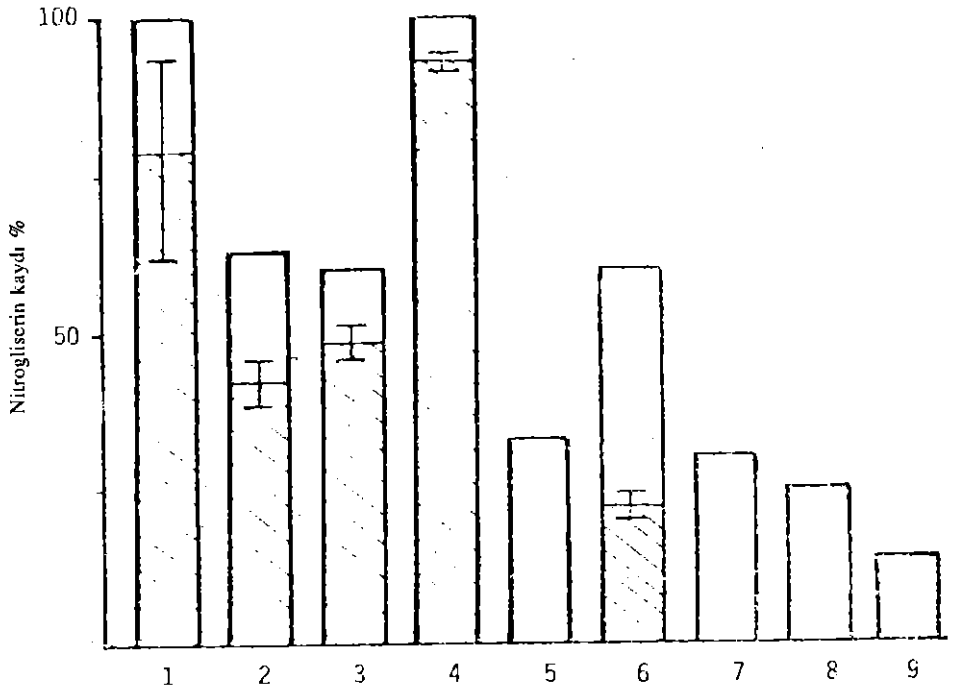
Hazırlanan toz karışımlar önce bir ön deneme olarak a-Oda sıcaklığında 9 gün açıkta, b-Vakum altında bir desikatörde 1-3 torr'da aktif kömür üzerinde adi sıcaklıkta 4 saat bırakılmıştır.

Makromolekül ilâve edilmemiş toz karışımı karşılaştırma karışım olarak kullanılmıştır.

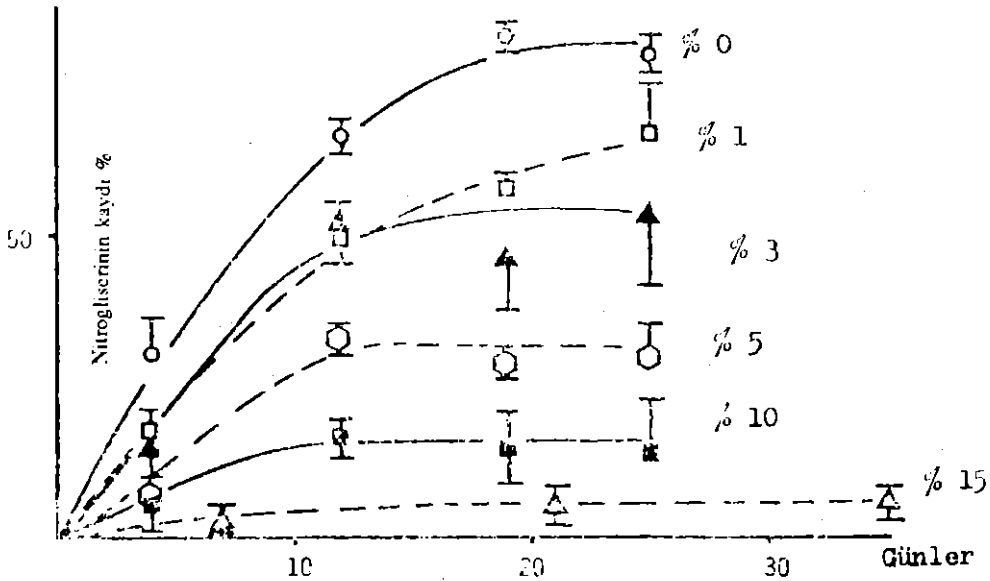
Yapılan çalışmalarda ticari tabletler kontrol karışımdan ve % 20 jelatin içeren karışımdan daha stabil, fakat HPC ve PVP içeren karışımlardan daha az stabil bulunmuştur. Vakum metodu % 1 lik PVP içeren toz karışımının ticari toz karışımı ile karşılaştırıldığında daha iyi bir stabilite gösterdiğini ortaya çıkarmışsa da % 20 HPC içeren toz karışımlarının relatif stabilitesini ayırtmada az duyarlıdır. % 3,5,10 gibi farklı PVP içeren karışımda belirtilen sürede nitrogliserin kaybı olmamıştır. Açık plâk yönteminde göre % 3 ve daha fazla miktarda PVP içeren toz karışımı, % 20 HPC içeren daha fazla stabildir (Şekil 1).

Bu ön çalışma sonuçlarına göre % 0-15 PVP içeren ve yaş granülasyonla hazırlanan dencysel dil altı tabletleri 1 ay atmosfer koşullarında bırakıldığında 15 gün içinde nitrogliserin kaybı bir plâtoya ulaştıktan sonra hala USP spesifikasyonları içinde olduğu saptanmıştır (Şekil 2).

PEG 400 ve PEG 4000 ile stabilize edilmiş yaş granülasyon işlemi uygulanan dil alu tabletleri 3 farklı formülasyon (0.3, 0.4, 0.6 mg nitrogliserin/tablet) olarak hazırlanmış ve stabilite çalışmalarında konvansiyonel tabletlerle karşılaştırılmıştır (33). PEG miktarı laktöz, şeker ve nitrogliserin tablet karışımında etken maddenin % 85 i olarak ilâve edilmiştir. Granüle sıvısı olarak su ve alkol kullanılmıştır. Yapılan deneyler ve sonuçları aşağıda belirtilmiştir.



Şekil 1: Açıkta ve vakum altında (çizgili) farklı toz karışımlarda yüzde nitrogliserin kaybı 1-kontrol, 2- ticari tablet (A) 3- ticari tablet (B), 4- % 20 jelatin, 5- % 20 HPC, 6- % 1 PVP, 7- % 3 PVP, 8- % 5 PVP, 9- % 10 PVP. Çizgili kolonlar için relatif standart sapmalar çubuklarla gösterilmiştir. Diğer kolonlar için sapmalar çok az olduğu için gösterilmemiştir.



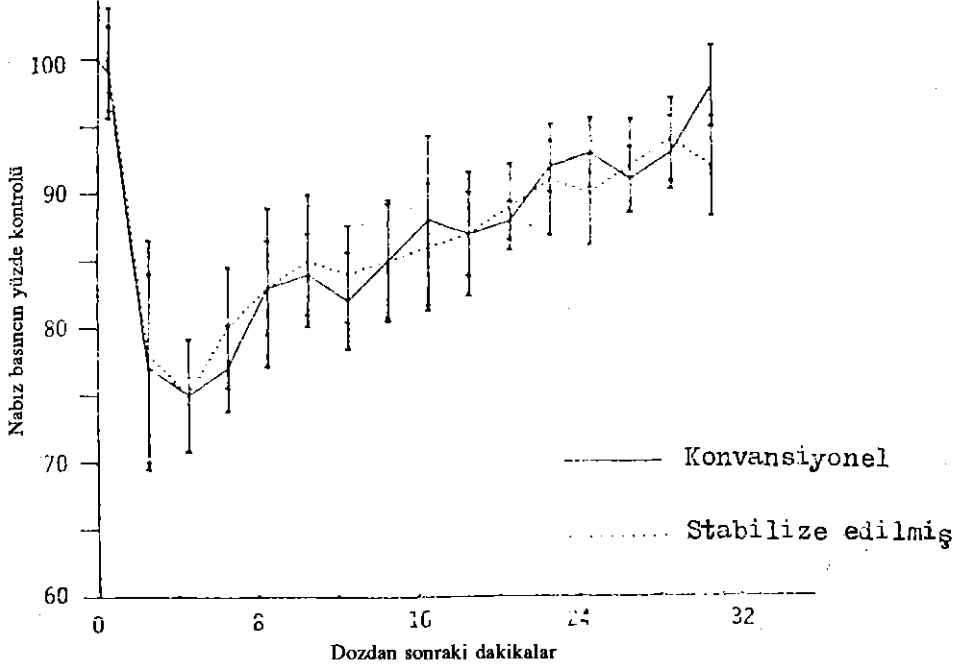
Şekil 2: PVP'nin farklı % miktarlarını içeren deneysel dil altı tabletlerden nitrogliserinin % kaybı.

Stabilize edilen ve konvansiyonel tabletlerle yapılan fiziksel kontrollerde her iki tablet için dağılım istatistiksel olarak aynı ve normal sınırlar içinde bulunmuştur.

Stabilize edilen 30 tablet üzerinde başlangıçta yapılan miktar tayini ortalaması

etiket miktarının % 99.7 si güvenlik aralığı % 92.1-108.1 ve standart sapma % 4 ve relatif sapması % 1.3 bulunmuştur.

Her iki tabletle bir köpekte yapılan biyoyararlılık çalışmalarında bir fark görülmemiştir (Şekil 3).



Şekil 3: Köpeklerde, konvansiyonel ve stabilize edilmiş nitrogliserin tabletlerinin biyoyararlılığı

Stabilize edilen dil altı tabletleri ve konvansiyonel tabletleri açık kaplarda veya ağız açık ticari kaplarda cam ve plâstik vakumlu desikatörlerden 1 torr vakum altında 24 saat bekletildiğinde vakum verilmeden ve verildikten sonra ayrı ayrı tabletlerde yapılan miktar tayinlerinde stabilize edilen tableten nitrogliserin kaybının konvansiyonel tablete göre çok daha az olduğu ve plâstik desikatörlerin cam desikatörlere göre çok daha fazla nitrogliserin kaybına neden olduğu görülmüştür.

Ayrıca 2 tip tablet açık kaplarda aynı cam ve vakumlu desikatöre kondukları zaman nitrogliserinin konvansiyonel tabletlerden stabilize edilen tabletlere geçişi saptanmıştır.

Tabletler açık kaplar yerine ağız açık şişelere konup aynı deney tekrarlandığında aynı sonuç alınmıştır.

İki tip tablet polistiren kutu ve cam kaplara konarak 37° de 1 ay suni kullanımı yansıtmak için ilaç kutu kapaklarını günde iki kez açmak ve hiç açmamak sureti ile tabletlerde nitrogliserin miktarı tayin edildiğinde stabilize edilen tabletlerin açılan kutulardan konvansiyonel tabletlere nazaran çok daha az ve daha dar aralıkta miktar kaybı olmuştur. Kapalı kutularda dahi konvansiyonel tabletlerin miktar kaybı önemli miktarda ve aralıkta olmuştur.

Stabilize edilen ve konvansiyonel tabletler renkli cam şişelerde ve farklı kapak astarları (eksellüseal, kalay folye, ester

folye ve polietilen trefalat) varlığında 37° de 1 ay bekletilmiştir. Tabletler üzerinde yapılan tayinlerde stabilize edilmiş tabletlerin kapalı ortamdaki konvansiyonel tabletlere göre çok daha bağımsız olduğu ve nitrogliserinli tabletler için vidalı kapaklı cam şişelerin polistiren kaplara nazaran daha uygun olduğu gözlenmiştir.

37° de tabletlerden nitrogliserinin plasebo tabletlere geçişi ve oda sıcaklığında açık kapta tabletlerden nitrogliserin kaybı incelenmiştir. Her iki denemede de stabilize tabletlerde konvansiyonel tabletlere göre nitrogliserin kaybı çok daha az olmuştur.

Yaş granülasyonla hazırlanan dil alu tabletlerinde nitrogliserinin uçuculuğu ve tabletler arası etken madde geçişini etkileyen faktörler tartışılmıştır (34). Üç farklı dozda ve farklı üretim tarihli ticari 60 seri nitrogliserin tabletleri oda sıcaklığında farklı sürelerde bekletilmiş ve yeni üretilen tabletlerle karşılaştırmalı olarak tayinleri yapılmıştır.

Bu araştırmada miktar tayin yöntemi olarak otomatize edilmiş Bell'in metodu (2) kullanılmıştır.

Yeni ürün üzerinde yapılan içerik tek düzeligi testi USP'ye uygun olduğu halde bekletilmiş tabletlerde nitrogliserin miktarının geniş aralıklarda değiştiği bulunmuştur. Bu da aktif maddenin tableten tablete geçişini ispatlamaktadır. Örneğin 0.4 mg lık yeni üretilen nitrogliserin tabletleri üzerinde yapılan başlangıç içerik relatif standart sapması % 3-6 iken, bu tabletler oda sıcaklığında 1-14 ay bekletildikten sonra tekrar tayinlerinde 32 seriden 12'si USP'nin minimum % 75'in altında bulunmuştur. Bu süre içinde içerik relatif standart sapması % 16-17 olarak artmıştır. Tabletler arası önemli içerik sapması metal vidalı kapaklı, 100 tabletlik cam şişelerde dahi görülmüştür.

Yeni üretilmiş nitrogliserin tabletlerin üzerine bekletme süresinden başka sıcaklık, ambalaj şişelerine konan materyaller (stuffing materyal) ve kapak astarı gibi bazı faktörlerin de etkilerini görmek için

inceleme yapılmıştır.

0.6, 0.4, 0.3 mg lık konvansiyonel tabletler ticari pakeetlerde oda sıcaklığında ve buzdolabında (4° de) bekletilmiştir. 4 seri 0.6 mg'lık tabletlerin başlangıç içerik standart sapması 3.2-6.9 iken, oda sıcaklığında bekletildikten sonraki tayinlerde 9.2-12.5 ve 4° de şaşırtıcı olarak 10.0-16.8 olmuştur.

0.4 mg'lık dozda 4 seri nitrogliserin tabletleri ekselloseal astarlı ve suni ipek ambalaj materyalli ve balmumlu veya materyalsiz, balmumsuz olarak ticari şişelerde oda sıcaklığında 1 ay bekletilmiştir. Her bir seriden 30'ar tablet üzerinde miktar tayini yapıp ortalaması alındığında balmumlu ve suni ipek ambalaj materyali bulunan ekselloseal astarlı ticari şişelerde daha iyi sonuç göstermiş olup, nitrogliserinin standart sapması 4 seri için 9.5 - 13.3 aralığında iken diğer saklama şartlarında ise 12.2-19.9 aralığında bulunmuştur.

37° ve 45° de 1 ay bekletilmiş ve farklı kapak astarlı ve içinde ambalaj materyali olarak pamuk olan örneklerde standart sapma 37° de 8.8-16.0, 45° de ise 14.1-22.5 olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmalarda kullanılan 7 kapak astarından yalnız dördü, ester folye, kalay folye, polietilen trefalat ve bir florohalokarbon film kısa bir sürede 37° de 6.7-21.1 ve 45° de 6.5-20.5 aralığında standart sapma göstermiş ve vinil mum (wax vinyl), lubrike vinil ve ekselloseal astarlara göre biraz üstün olarak saptanmıştır. Son yazılan astarlar nitrogliserinin stabilitesini negatif yönde hızlandırmış olup, 37° de 7.9-22.0 ve 45° de ise 10.9-25.8 aralığında standart sapma göstermiştir.

Altı farklı firmadan ikisi yaş granülasyonla ve 4'ü doğrudan basımla hazırlanmış tabletler olmak üzere farklı ambalajlı nitrogliserin tabletleri alınmıştır (Tablo:1). Bu tabletlerin oda sıcaklığında ve buzdolabında bekletilmesi ile etken madde kaybı, içerik tek düzeligi, ilacın bozulması

Tablo 1 - Firmalardan alınan örnekler aşağıda tarif edilmiştir (35).

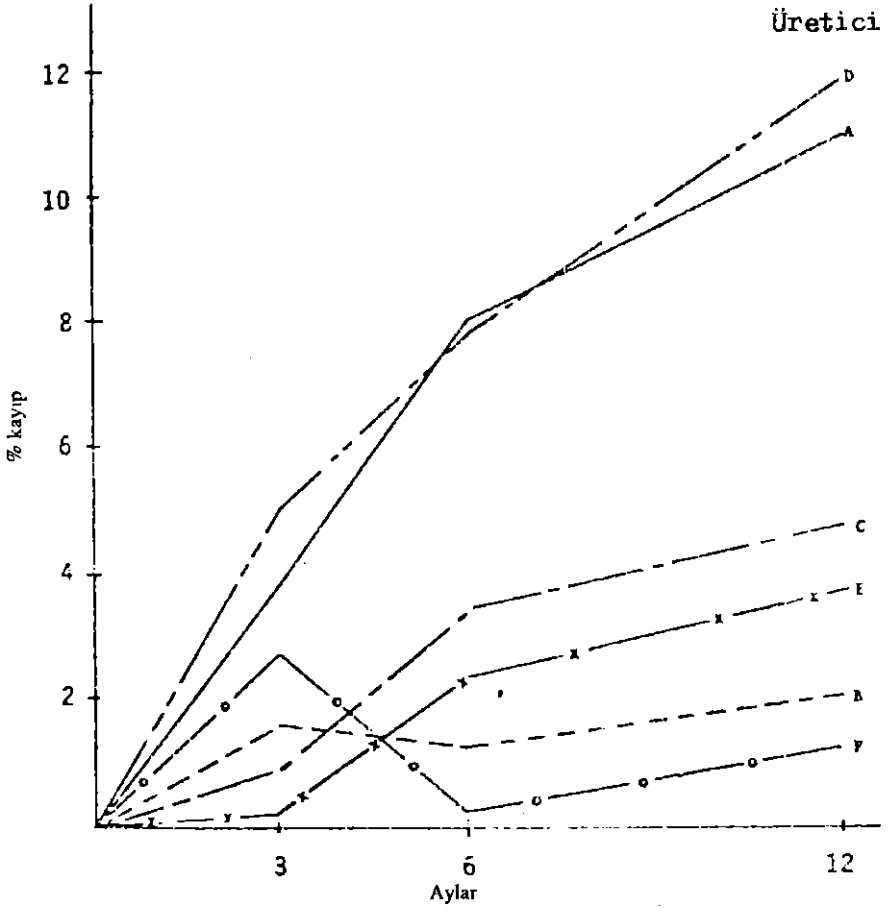
Üretici Firma	Ambalajın Tarifi	Tablet Şekli	Nitrogliserin Miktarı mg/tablet
A	Kağıt astarlı, üzeri mumlanmış veya plastik kaplanmış şişe ağzına fiks edilmiş metal kapaklı, içinde pamuk paketleme materyali olan 1000 tabletlik amber renkli cam şişeler	Doğrudan basımla hazırlanmış	0.65
B	Kağıt astarlı ve üzeri ya balmumlu veya plâstik kaplı metal kapaklı ve içinde ipek ambalaj dolgu materyali bulunan 100 tabletlik amber renkli cam şişe	Yaş granülâsyonla hazırlanmış	0.60
C	İnce kalay levhali, kağıt astarlı ve üzeri parafın mumu ile mumlanmış, vidalı kapaklı, içinde ipek dolgu ambalaj materyali bulunan 100 tabletlik polietilen şişe	Yaş granülâsyonla hazırlanmış	0.60
D	Astarlı, vidalı kapaklı, içinde pamuk paketleme materyali bulunan 100 tabletlik amber renkli plâstik şişe	Doğrudan basımla hazırlanmış	0.40
E	15'i plâstik kapaklı, amber renkli cam ve 9'u metal kapaklı, amber renkli plâstik, 1000 tabletlik ve içinde pamuk materyali bulunan şişeler	Doğrudan basımla hazırlanmış	0.43
F	Metal, vidalı kapaklı ve içinde pamuk materyali bulunan amber renkli 1000 tabletlik cam şişe	Doğrudan basımla hazırlanmış	0.60

bakımından stabilitesi bir yılı aşkın bir süre için incelenmiştir (35).

Her bir serideki 24 şişenin 6'sı 1 ay içinde analize alınmıştır. Total 180 tablet üzerinde analiz yapılmıştır. Sonuçlar, şekil:4 de görüldüğü gibi, üretici A ve D'nin ürünlerinde nitrogliserin miktarında önemli bir kayıp göstermiştir. Her zaman diliminde yapılan ortalama sonuçlarda görülen farkın önemli olup olmadığını test etmek için varyans analizi yapılmıştır.

Tek bir varyans analizi kullanarak hesaplanan F oranı, zaman periyodu ve 180 tablet için ortalamaları gösterir. Ortalamada bir istatistiksel fark göstermeyen yegane örnek üretici F'nin ürünüdür.

Paketleme materyali ve kapak astarında nitrogliserin analizlerinin sonuçlarına göre şişe paketleme materyali farklı miktarlarda, kapak astarları daha az miktarda nitrogliserin absorbe etmiştir.



Şekil 4: Saklama süresine karşın nitrogliserin tabletlerinin etiket miktarındaki yüzde kaybı

B.P. 1980'de nitrogliserin tabletlerinin kuru mannitol granüllerine nitrogliserinin alkoldeki % 10 luk çözeltisi ilâve edilip karıştırılarak ve 50° yi geçmeyen sıcaklıkta, hava akımı olmadan ve 4 saatten fazla olmamak şartı ile kurutulmuş doğrudan basımla hazırlanabileceği belirtilmiştir.

Paket materyalleri tarafından nitrogliserinin sorpsiyonu tabletlerin stabilitesi açısından ciddi bir sorundur.

Nitrogliserin tabletleri yüksek dansiteli polietilen ve metal vidalı kapaklı cam kaplarda stabildir. Polistiren, polivinil klorür ve polipropilen şişelerde stabl değildir (36).

Ticari hipodermik nitrogliserin tabletleri çeşitli tip kapaklı renkli ve renksiz cam ve plâstik kaplarda oda sıcaklığında ve 50° de stabiliteyi incelenmiştir.

Araştırmada bir yüzü alüminyum varak, bir yüzü polietilen sellofan veya kağıt olan 3 tip blister ambalaj da kullanılmıştır.

Çalışma sonucuna göre, tüm nitrogliserin tabletleri bakalit vidalı kapaklı veya polipropilen kapaklı cam kaplarda saklanmalıdır.

Çalışılan 3 tip blister ambalaj 35° ve 50° de çok kısa sürede bile iyi bir sonuç vermemiştir.

Kahverengi bir plâstik, çekince açılan kapağı olan 50 şer tabletlik şişelerde nitrogliserin tabletlerinin stabilitesi, alüminyum folye ile kaplı, mantar içeren vidalı, alüminyum kapaklı 50 şer tabletlik orijinal alüminyum kaplara göre biraz daha iyidir (37).

Blister ambalaj malzemesi olarak termoplâstik bileşiklerden viniller, iyomerler, yüksek dansiteli polietilen, düşük dansiteli polietilen kullanılmış ve nitrogliserinin bunlara olan ilgileri incelenmiştir (38). Polimerlerin nitrogliserine olan ilgilerinin azalan sırası şu şekilde sıralanabilir. Viniller>düşük dansiteli polietilen>iyonmerler>yüksek dansiteli polimerler.

Çalışılan blister ambalaj materyallerinin hiçbiri stabilize edilmiş ve yaş granülasyonla hazırlanmış tabletlerde bulunan nitrogliserinin kaybını önleyememiştir.

Pikal bu çalışmasında total tablet ağırlığının % 1'i kadar povidon ile stabilize edilen ticari tabletler ve IX tip ticari olarak elde edilen ambalaj materyali kullanmıştır. Bunlar; I. Alüminyum folye-vinil, II. Kağıt-polietilen, alüminyum folye-vinil, III. Alüminyum folye-vinil; F-200. IV. Yüksek dansiteli polietilenli film; B-74, V. Sellofan, polietilen, alüminyum folye-düşük dansiteli polietilen VI. Naylon saran-düşük dansiteli polietilen, VII. Surlayn 1707 film, VIII. Naylon saran-surlayn 1601 IX. Kağıt polietilen, alüminyum folye-surlayn 1604; FL 1674 (iyonmer).

Povidon içeren tabletlerin stabilitesi 37° ve 45° de 6 ay için, stabilize edilmemiş konvansiyonel tablet formülasyonu ile karşılaştırılmıştır. Tabletler içinde ipek ambalaj materyali bulunan vidalı kapaklı cam şişelere konmuştur. Araştırma sonunda povidonun nitrogliserinin bozulmasını yüksek sıcaklıklarda katalize ettiği saptanmıştır.

0.4 mg dozunda stabilize edilmiş tabletlerin çeşitli tip termoplâstik

paketlerde 37° de 1 ve 2 ay için hem paketlerin $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ olarak absorbe ettiği nitrogliserin miktarı, hem de etken madde miktarı tayini yapılarak nitrogliserin kaybı tayin edilmiştir. Kayıplar kontrol paket olarak isimlendirilen 300 tabletlik kalay astarlı, vidalı kapaklı cam kaplardaki ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada en uygun IX. tip paketleme materyali olduğu saptanmıştır. Paket VII, V ve muhtemelen II ile miktar kaybı, etken madde sorpsiyonundan daha büyük bulunmuştur. Bu da nitrogliserinin bu tip paketlerden difüzyon yolu ile kaybı olarak düşünülmüştür. Bu denemede Ficks'in kanununa göre hesaplanan değerlerle deney verileri karşılaştırılmıştır.

Nitrogliserinin polimerler tarafından sorpsiyonu ise bu aktif maddenin polimerlerdeki çözünürlüğü ile ilgilidir. Yüksek ve düşük dansiteli polietilende nitrogliserinin düşük çözünürlüğü, bu polimerin yüksek kristal yapısına bağlıdır. Polimerlerin kristal yapısı kadar kimyasal yapısı da nitrogliserinin polimerler üzerine sorpsiyonuna etki eden en önemli faktördür. Örneğin iyonmerlerin çok düşük kristal yapılarına rağmen nitrogliserinin bu polimerdeki çözünürlüğü düşüktür. İyonmerlerin kimyasal yapısı polietilenden fark gösterir. İyonmerler yapısal anyon bağlar ve onların tekabül ettiği karşı iyonlar içerir. Bu iyonların elektrostatik alanının nitrogliserinin tuz etkisi ile çökmesine yeterli olduğu ve aynı tarzda elektrolitlerin birçok non polar solütlerin sudaki çözünürlüğünü azalttığı düşünülmüştür.

Blister ambalajda içerik tek düzelik konvansiyonel paketlere göre daha iyi bulunmuştur.

Sonuç olarak povidon ile stabilize edilen yaş granülasyonla hazırlanan nitrogliserin tabletlerinin IX. tip blister ambalajda 26° de 2 yıl kadar stabl olduğu kabul edilmiştir.

Mantar, pamuk, kağıt, plâstik, kauçuk ve adhesif etiket gibi ambalaj materyalleri varlığında özellikle yüksek sıcaklıklarda

tabletlerden nitroglicerinin kaybı hızlanmaktadır. Nitroglicerinin tabletleri ışıktan korunmalı ve 25° yi geçmeyen sıcaklıkta alüminyum veya kalay folye astarlı, vidalı kapaklı ve 100 tablettten fazla olmamak şartı ile cam kaplara konmalıdır (7,19,39).

SONUÇ

Yukarıda belirtilen araştırmalarda nitroglicerinin uçucu özelliği nedeni ile tablet dozaj şeklindeki etken madde kaybını ve tabletler arası geçişini engellemek için birçok stabilize edici maddeler kullanılmış ve değerlendirmeleri yapılmıştır. Her ne kadar bu çalışmalar ışığında doğrudan basımla hazırlanan tabletlerde nitroglicerini mikrokristalin selülozun (MCC) % 3 veya daha konsantre polivinil piroolidonun (PVP) ve PEG 4000 in diğer maddelere göre daha stabilize edici özellikte oldukları görülmekte ise de, bu maddelerin ilavesinde, tabletlerde nitroglicerinin buhar basıncının yaklaşık % 15 düşürülüp, düşürülmediği, buhar basınç ölçümleri saptanarak formülasyonların emin ve süratli olarak taranması yapılmalıdır (27). Çünkü tabletlerde stabil içerik tek düzeligi ve etken madde kaybının önlenmesi için nitroglicerinin buhar basıncının yaklaşık % 15 kadar düşürülmesi gerekmektedir.

Stabilize edici ajanların etkilerinin, nitroglicerine olan oranına ve yapılarına bağlı olduğu da unutulmamalıdır.

Nitroglicerinin ambalajlanmasında ise, ince alüminyum veya kalay astarlı ve vidalı bakalit kapaklı, içinde ambalaj materyali bulunmayan 100 tabletlik cam şişeler kullanılmalıdır. Blister ambalaj ise literatürde araştırma sonuçları da hesaba katılarak geniş stabilite çalışmaları yapılmadıkça kullanılmamalıdır.

Çalışmanın ikinci kısmında uzatılmış etkili nitroglicerinin preparatlarının formülasyonu ve stabilitesi üzerinde durulacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hansen A., G., (1954). "Kantitatif

Bestemmelse of Nitroglycerin", Archiv for Pharm. og Chemi, 66, 93-102.

2. Bell F.K., (1964) "Spectrophotometric Method for the Assay of Individual Nitroglycerin Tablets", J.Pharm. Sci., 53 (7), 752-755.
3. Wells C.E., Miller H.M., ve Pfabe Y.H., (1970) Rapid Colorimetric Assay for Nitroglycerin, suitable for content uniformity Testing, "J.of the AOAC., 53 (3), 579-581.
4. Fung H.L., (1973) "Kinetic Assay of Single Nitroglycerin Tablets", J.Pharm.Sci., 62 (4), 969-697.
5. Pfabe Y.H., (1972), "Colloborative Study of a Colorimetric Determination of Nitroglycerin in Sublingual Tablets", J.of the AOAC., 55(1), 187-189.
6. Waaler T., Gundersen H., Kvaleid L., ve Shangraw R. (1977) "Automated Analysis of Nitroglycerin in Tablets", Phann Acta Helv. 52, 17-19.
7. The British Pharmacopeia 1988, London.
8. The United States Pharmacopeia and National Formulary (USP XXI and NF XVI), Mack Printing Comp., Easton, PA., (1985).
9. Olsen C.S., ve Scrogging H.S. (1983), "HPLC Determination of Nitroglycerin in Sublingual, Sustained-Release, and Ointment Dosage Forms", J.of Pharm. Sci., 72 (8), 963-965.
10. Gelber L. ve Papas A. (1983), "Validation of HPLC Methods for Analysis of Sustained-Release Preparations Containing Nitroglycerin, Isosorbide Dinitrate, or Pentaerythritol tetranitrate", İbid, 72 (2), 124-126.
11. Crouthamel W.G. ve Dorsch B. (1979) "Specific HPLC Assay of Nitroglycerin in Dosage Forms", İbid, 68 (2), 237-238.
12. Noonan P.K., Kanfer I., Riegelman S. ve Benet L.Z. (1984), "Determination of Picogram Nitroglycerin Plasma Concentrations using capillary Gas chrom. with on-column Injection", İbid 73 (7), 923-927.

13. Garlin A.S., Simmons J.E. Shin G.K., Sager A.O., Prasad V.K., ve Skelly J.P., (1988). "Capillary Gas Chrom. Analysis of Nitroglycerin and its Denitration. Products in Plasma", *Pharm. Research*, 5, 99-102.
14. Rosseel M.T., ve Bogaert M.G. "GLC Determination of Nitroglycerin and Isosorbide Dinitrate in Human Plasma", (1973) *Ibid*, 62, 754-758.
15. Yap P.S.K. Mc Niff E.F. ve Fung H.L. (1978) "Improved GLC Determination of Plasma Nitroglycerin Concentrations", *Ibid*, 67, 582-584.
16. Hennig B., ve Beneik R., (1987) "Gas Chromatografische Bestimmung von Nitroglycerol in Human Plasma", *Pharmazie* 42, 507-510.
17. Spangord R.J. ve Keck R.G. (1980), "Application of HPLC and thermal Energy Analyser to Analysis of Trinitroglycerin and its metabolites in Blood", *Ibid*, 69, 444-446.
18. "Clarke's Isolation and Identification of Drugs", Moffat A.C., Jakson J.V., Moss M.S., ve Widdo P.B., The Pharmaceutical Press, (1986).
19. The Extra Pharmacopeia, the Pharmaceutical press, 29 th Edition, London (1989).
20. Yap P.S.K., ve Fung H.L., (1978) "Pharmacokinetics of Nitroglycerin in Rats", *J.Pharm. Sci.* 67, 584-586.
21. Noonan P.K., ve Benet L.Z., (1986) "The Bioavailability of Oral Nitroglycerin", *Ibid*, 75, 241-243.
22. Richman M.D., ve Fox C.D. ve Shangraw R.F., (1965) "Preparation and Stability of Glyceryl Trinitrate Sublingual Tablets Prepared by Direct Compression", *Ibid*, 54, 447-451.
23. Goodhart F.W., Güçlüyıldız H., Daly R.E., Chafetz L., ve Ninger F.C., (1976), "Stabilized Compressed Nitroglycerin Tablets", *Ibid*, 65, 1466-1471.
24. Güçlüyıldız H., Goodhart F.W., ve Ninger F.C., (1977), "Rapid Determination of Nitroglycerin Volatility Using Thermogravimetric Analysis", *Ibid*, 66, 1278-1284.
25. Pikal M.J., Lukes A.L., ve Ellis L.F., (1976) "Vapor Pressure of Nitroglycerin in Sublingual Molden Tablets: Implications for stability", *Ibid*, 65, 1278-1284.
26. Pikal M.J., Lukes A.L., (1976), "Knudsen Vapor Pressure Measurements on Pure Materials and Solutions Dispersed in Porous Media: Molden Nitroglycerin Tablets", *J.Pharm. Sci.* 65, 1269-1277.
27. Pikal M.J., Lukes A.L., ve Conine J.W., (1984) "Effect of Nitroglycerin-soluble Additives on the stability of Molden Nitroglycerin Tablets", *Ibid*, 73, 1608-1612.
28. Fung H.L., Yap S.K., ve Rhodes C.T., (1976), "Development of a Stable Sublingual Nitroglycerin", *Ibid*, 65, 558-560.
29. Suphajetra, P., Strohl J.H., ve Lim J.K., (1978), "Nitroglycerin Stability in PEG 400 and Povidone Solutions", *Ibid*, 67, 1394-1396.
30. Nippon K.C. (1982) "Stabilisation of Nitroglycerin in Drug Formulations", *JP* 82 14. 529 (Cl. A 61 K 31/045), 25 Jan 1982-Ref.C.A., 96, 187303 Y.
31. Yamaoka K., Yamagishi Y., Takayama K., Namba N., ve Nagau T., (1981), "Interaction of Nitroglycerin with β -Cyclodextrin in Solution and in Solid State", *Yakuzaigaku* 41 (4), 231-236.
32. Fung H.L., (1974) "Development of a Stable Sublingual Nitroglycerin Tablet I: Interaction of Nitroglycerin with Selected Macromolecules", *J.Pharm. Sci.* 63, 1810-1812.
33. Fusari S.A., (1973) "Nitroglycerin Sublingual Tablets II: Preparation and Stability of a New, Stabilized, Sublingual, Molded Nitroglycerin Tablet", *Ibid*, 62, 2012-2021.
34. Fusari S.A., (1973) "Nitroglycerin Sublingual Tablets I: Stability of Conventional Tablets", *Ibid*, 62, 122-129.
35. Page D.P., Carson N.A., Buhr C.A., Flinn P.E., Wells C.E., ve Randall M.T., (1975), "Stability Study of Nitroglycerin Sublingual Tablets", *Ibid*, 64, 140-147.
36. Edelman B.A., Contractor A.M., ve Shangraw R.F., (1971), "The Stability of Hypodermic Tablets of Nitroglycerin Packaged in Dispensing Containers", *J. of the Am. Pharm. Asso.*, NS 11 (1), 30-33.
37. Christriansen H., (1976). "Stability of Nitroglycerin Sublingual Tablets under Different Storage Conditions", *Saartrykk av Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap* nr. 3, 1-8.
38. Pikal M.J., Bibler D.A., ve Rutherford B., (1977) "Polymer Sorption of Nitroglycerin and Stability of Molded Nitroglycerin Tablets in Unit-dose Packaging" *J. of Pharm. Sci.*, 66, 1293-1297.
39. The Pharmaceutical Codex, 1 Lambeth High Street, London, the Pharmaceutical Press, Eleventh Edition (1979).