

UZATILMIŞ ETKİLİ NİTROGLİSERİN PREPARATLARININ İNCELENMESİ (II)

Erten ONUR *

ÖZET

Nitrogliserinin yarı ömrünün kısa olması sık ilaç kullanımını gerektirmektedir. Her zaman ilacın sık alınan dozları ile tedavi için gerekli kan konsantrasyonu elde edilmeyebilir. Bu nedenle nitrogliserinin, daha seyrek dozlarda ilaç kullanılarak sürekli etkili ve kontrollü salım gösteren preparatları geliştirilmiştir.

Makalede çeşitli araştırmacıların uzatılmış etkili nitrogliserin preparatları ve bunların formülasyonları ile ilgili ve çoğu patentlerde yayınlanmış araştırmaları derlenmiştir.

Araştırmalarda bu amaçla bir çok polimer ve farklı teknikler kullanılmıştır. Akriyat filmlerinden ilaç difüzyonu üzerine taşıyıcıların ve ilaçların etkisi incelenmiştir. Taşıyıcı sistemler olarak farklı akrilik kopolimerlerinden etken maddelerin salımı ile, ilaçların ve filmlerin yapısı veya özellikleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

SUMMARY

INVESTIGATIONS OF LONG-ACTING PREPARATIONS OF NITROGLYCERIN (II)

Since nitroglycerin has a short half-life, it's necessary to take the drug frequently. This frequent dosing may not always be enough to give the required therapeutic level. Because of this reason, Long-acting preparations of nitroglycerin have been developed.

In this investigation, the original research papers and patents related to the preparations and formulations of the long acting nitroglycerin preparations have been reviewed.

In these investigations several polymers and different methods have been employed. Effects of drugs and carriers on drug diffusion from acrylic films have been investigated. A correlation between the drug release from acrylic films and film structure and film properties have also been studied.

Key Words: Nitroglycerin, Long-Acting Preparations, Polimers, Acrylic Films, Diffusion, Drug Release.

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara

Nitrogliserin çok eski bir etken madde olmasına karşın halen anjina pektoris için emniyetli ve etkili olarak kullanılmaktadır (1).

Sinonimleri; Glonin, nitrogliserol, trinitrin, trinitrogliserindir (1).

Uçucu özelliği olup, hızlı ısınma durumunda vurma ve çarpma ile patlama özelliği gösterdiğinden laktöz, alkol veya propilen glikolde seyreltilerek kullanılmaktadır. Bu karışımlarda genelde kullanılan konsantrasyonu %9-11'dir (1).

Nitrogliserinin özellikle uzatılmış etkili profilaktik kullanımı için oldukça istenmeyen farmakokinetik özellikleri vardır. Eliminasyon yarı ömrü kısadır. İlk geçiş netabolizması yüksek olup, aktif metabolitler (dinitrat gibi) oluştururlar. Bunun yanında nitrogliserinin uzun süreli kullanımı ile nitrat toleransı gelişmektedir. Bu ya düşük dozda klasik ilacın sık sık verilmesi veya özel tasarımlanan dağıtım sistemleri ile engellenebilir. Bazen ilacın sık alınan dozları ile tedavi için gerekli kan konsantrasyonu elde edilmez. İlacın plazma konsantrasyonları minimum etkin düzeyin altına düşebilir, ilaç alma hataları doğabilir. Bu nedenle terapötik seviye için, daha seyrek dozlarda ilaç kullanılarak sürekli etkili ve kontrollü sahm mekanizması gösteren preparatlar geliştirilmiştir.

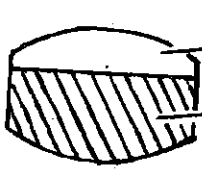
Makalemizde çeşitli araştırmacıların uzatılmış etkili nitrogliserin preparatları ve bunların formülasyonları ile ilgili ve çoğu patentlerde yayınlanmış araştırmaları derlenmiştir.

Nitrogliserinin uzatılmış etkili formülasyonları için kullanılan maddeler: Polivinil klorür (PVC); Poliamid; Polivinil Asetat; Etil Selüloz; Akrilik Polimerleri; Eudragid E₃₀ D ve Skopakril D₃₄₀; Eudragid L₃₀; Polivinilpirrolidon (PVP)-vinil asetat + polialil sakkaroz + akrilik asit; hidroksipropil selüloz (HPC) + etilen-vinil asetat + polietilen; B-siklodekstrin + avicel + vinil pirrolidon + vinil asetat; silastik 382(Di-metil silikon rubber); yüksek molekül ağırlığında PVA (elvenol 71-30); düşük molekül ağırlığında PVA (mowiol 4-98); PVP; PEG; dipropilen glikol; diasetin; asetin; etil selüloz (EC); metil selüloz (MC); hidroksipropil metil selüloz (HPMC) (2-15).

Bu maddelerle hazırlanan formülasyonlar ve elde edilen sonuçlar açıklanacaktır.

Proksiflin ve nitrogliserin içeren uzatılmış etkili çift katlı tablet geliştirilmiştir (2). İki tabakalı olan tabletin ilk tabakası 0.2 mg nitrogliserin ve 180 mg proksiflin içermektedir. İnvitro deneylerde etken maddeler bu ilk dozdan 5 dakika içinde salınmıştır. İkinci tabaka olan sürdürme dozu bir matriksten ibaret olup, bunun içinde 5 mg nitrogliserin çözündürülmüş ve matriksin porlarında 310 mg 125 µ partikül büyüklüğünde proksiflin bulunmaktadır (Şekil 1). Sürdürme dozunun hazırlanmasında, nitrogliserin bir organik çözücüde (alkol-aseton, 1:1) çözündürülmüş ve kullanılan organik solvanda kısmen çözünmesi gereken plastik granüllerine emdirilmiştir.

Çözücünün uçurulmasından sonra plastik-nitrogliserin kütlesi 0.5-1 mm büyüklüğünde partiküller elde etmek için elenmiştir. Sonra bu kütleyle proksifilin ilave edilmiş ve sıkıştırılarak tablet haline getirilmiştir. Plastik materyal olarak polivinil klorür, etil selüloz, poliamid, polivinil asetat veya poliakrilattan biri kullanılmıştır.



İlk faz
İlaç salımı 5 dakika

Depo faz
İlaç salımı

Proksifilin $k_p^1 = 0.40 \text{ saat}^{-1}$

Nitrogliserin $k_n^1 = 0.092 \text{ saat}^{-1}$



Plastik partiküller

Plastik içinde çözündürülen Nitrogliserin

Proksifilin

İn vitro deneylerde proksifilin sürdürme dozundan görünür birinci derece hız ile ($K_r^1 = 0.40 \text{ saat}^{-1}$) 5 saat içinde %95,8 saatte %100; nitrogliserin ise, plastik materyalden yapay mide sıvısına difüze olarak görünür birinci derece kinetikle ($K_r^1 = 0.092 \text{ saat}^{-1}$) 5 saat içinde %45; 8 saat içinde %57 salınmıştır. İn vitro ve in vivo deneyler tabletin çiğnenmesi durumunda her iki ilaç için depo etkisinin kaybını ispatlamıştır. Nitrogliserin salımı yeteri kadar yavaştır ve istenmeyen yan etkilere neden olmamıştır. Bu sonuçlar ilacın çiğnenme gibi yanlış kullanımında da tehlikeli olmayacağını göstermektedir.

Akrilat filmlerinden ilaç difüzyonu üzerine taşıyıcıların ve ilaçların etkisi incelenmiştir (3).

Araştırmada eudrajid E30 D, Skopakril D340 ve 2 diğer farklı akrilik polimerlerden nitrogliserinin difüzyonu üzerine ilave edilen OH grubu içeren bileşiklerin etkisi incelenmiştir (3). Bu etken maddenin difüzyonu PVP, hidroksi etil selüloz, dekanolün ilavesi ile artmıştır. İlaç içermeyen Skopakril D 34 filmlerine PVP, ve hidroksi etil selüloz ilavesi elastikiyeti azaltılmış buna karşın, dekanol etilen glikol gliserin ilavesinde ise artmıştır. Dekanol içeren filmler son derece yumuşak ve yapışkandır. Filmden nitrogliserinin difüzyonu ilaç konstrasyonunun artması ile artmıştır.

Taşıyıcı sistemler olarak farklı akrilik kopolimerlerinden etken maddelerin salımı ile etken maddelerin ve filmlerin yapısı veya özellikleri arasındaki ilişki araştırılmıştır (4).

Bu nedenle etken madde salım mekanizması in vitro yöntemlerle incelenmiş ve ilaçların difüzyon-kat sayıları Higuchi eşitliğine göre hesaplanmıştır. Diğer taraftan filmlerin kırılabilirlik ve elastikiyet gibi unsurların husule getirdiği mekanik özellikleri değerlendirmek için filmlerin gerilme kuvveti (tensile stress) tayin edilmiştir.

Genelde etken madde salımı düşük viskoziteli ve nem içeriği fazla olan filmlerden hızlı olmaktadır. Böylece kullanılan polimer sistemin kimyasal yapısının modifiye edilmesi veya alkol gruplu bileşiklerin sisteme ilavesi ile istenen salımın sağlanması düşünülmüştür.

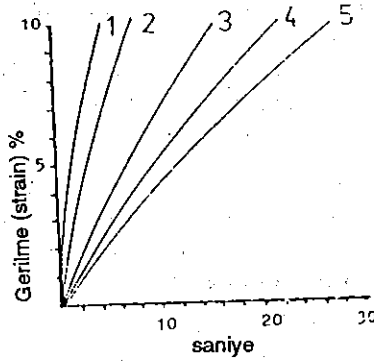
Kullanılan etken maddeler; Pilocarpin HCL, streptomisin sülfat nitroglicerinin, izosorbid dinitratdır. Filmlere ilave edilen bileşikler; etilen glikol, propilen glikol, gliserin, glikol monoetileterdir. Test edilen filmler iki farklı akrilik kopolimer olup, eudrajid E₃₀ D ve skopakril D₃₄₀ dir.

Filmlerin hazırlanmasında aşağıda sıralanan işlemler uygulanmıştır. İlaçlar su veya su -alkol karışımında bir karıştırıcıda karıştırılarak çözündürülürken istenen akrilik kopolimer ilave edilmiştir. Karışım homojen olana dek karıştırılmış, ilave bileşikler bu aşamada eklenmiştir. Sonra bu karışım bir alüminyum folye üzerine derhal yayılıp 25-30°C de 30 saat bırakılarak kurutulmuş ve 0.4 mm kalınlığındaki homojen filmler oda sıcaklığında, belirli nem (%58 ± %2 R.N) ortamında saklanmıştır. Bu filmlerin gerilme kuvvetini ölçmek için filmler kesilmiş ve testten önce 48 saat 20°C ± 2 k ve 58 ± %2 R.N. (relatif nem) ortamında saklanmıştır.

Bileşik ilave edilmeyen filmin su içeriğinin %40'dan daha az relatif nem ortamında azaldığı, %60'dan daha fazlasında çok arttığı saptanmıştır. Bu nedenle filmler testten önce 58 ± %2 R.N.'de bekletilerek şartlandırılmıştır. Filmlerin su içeriğindeki değişikliğin ilaçlar ve OH grubu taşıyan ilave maddelere bağımlı olduğu gözlenmiştir, özellikle gliserin konsantrasyonu arttıkça ölçülen su içeriğinde önemli değişikliğin olduğu görülmüştür.

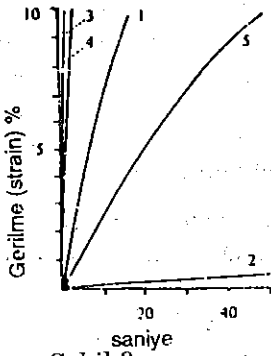
Filmlerin gerilme kuvveti tayin edilerek zamana karşı, grafiğe geçirilmiştir ve bu eğriden son süre T10 (%10 esneme süresi) tayin edilmiştir. Sonra bu filmlere hidroksil grubu içeren bileşiklerin ilavesinde gerilme kuvveti-zaman eğrisinde değişiklikler gözlenmiş ve bunun da ilave bileşiklerin kimyasal yapısına bağlı olduğu saptanmıştır (Şekil:2). Bunda hidroksil grupların sayısı ve konumu bir ölçüde rol oynamıştır. Ayrıca bu ilave bileşiklerin eterleşme derecesi filmlerin plastik özelliğini değiştirebilmiştir. Bundan başka akrilik filmlerde ilaçların olması farklı etki meydana getirmiştir (Şekil:3).

Skopakril ve eudrajid filminden nitroglicerinin salım hızı hemen hemen aynı bulunduğu (Şekil :4) halde genelde ilaçların skopakril filminden daha hızlı salındığı saptanmıştır.

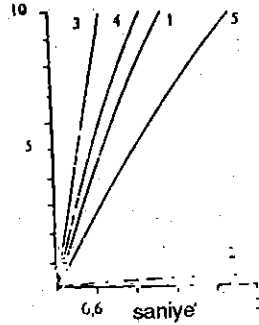


Şekil 2 Farklı ilâve bileşikler içeren skopakril filmlerin gerilme-zaman eğrileri

- | | |
|----------------------|-------------------------------------|
| 1. Glikol monoetiler | 4. Etilen glikol |
| 2. Propilen glikol | 5. Hiç bir şey ilave edilmemiş film |
| 3. Gliserin | |



Şekil 3.



Şekil 4.

0.25.10-3 mol/cm³ farklı ilaç içeren skopakril (A) ve Eudrajit (B) filmlerinin gerilme-zaman eğrileri

- | | |
|-----------------|------------------|
| 1. Polikarpin | 4. Nitrogliserin |
| 2. Streptomisin | 5. İlaçsız film |
| 3. İzosorbid | |

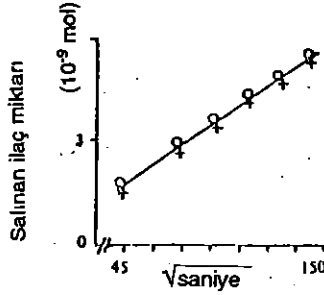
Filmlerden etken madde salımı tesbit edilerek, zamanın karaköküne karşı, grafiğin düz doğrusunun eğimi kullanılarak modifiye edilen Higuchi eşitliğinden (eşitlik: 1) görünür difüzyon kat sayısı D tayin edilmiştir (4).

$$D = \frac{a \pi}{(2C_0) A^2} \quad (\text{Eşitlik: 1})$$

C_0 = İlaç Konsantrasyonu

A = Film Alanı

a = Filmden salınan toplam etken madde miktarı



Şekil : 5. Nitrogliserinin O= Skopakril, +=Eudragit filmlerinden salımı

Sonuç olarak hesaplanan görünür difüzyon kat sayıları ile filmlerin mekanik özellikleri karşılaştırıldığında en düşük difüzyon kat sayılı film, en düşük mekanik stabilitede bulunmuştur (Tablo :1). Bu özellik etken madde-den etken maddeye değişmişse de, difüzyon katsayıları ile mekanik özellikler arasındaki ilişkide bir değişme olmamıştır.

İlaç	D^A	T_{10}	D^B	T_{10}
Nitrogliserin	0.0015	1.3	0.0014	1.0

Tablo: 1 Skopakril (A) ve eudragit (B) filmlerinin T_{10} (2.5 N/mm² de saniye) ve görünür difüzyon kat sayıları (10⁻¹² cm S⁻¹)

Metakrilat polimerlerinin sudaki çözeltisi yardımı ile kaplanan nitrogliserin mikrogranüllerinin uzatılmış salımı üzerinde de çalışılmıştır (5).

Salımı uzatılmış mikrogranüller ekseri organik çözücüde çözündürülmüş film yapıcı maddeler yardımı ile kaplanmaktadır. Bu araştırmada ise, nitrogliserin mikrogranülleri metakrilat polimerlerinin sudaki çözeltisi yardımı ile kaplanmıştır. İstenen çözünme profilini elde etmek için, gerekli polimer oranı hesaplanarak bir matematik modeli ile mikrogranüllerin formülasyonu optimize edilmiştir (5).

Kullanılan film yapıcı maddeler akrilik reçinelerin sudaki dispersiyonu

olan Eudragit E₃₀, baz ve asitlerde çözünmeyen polimetakrilatların asit esterleridir ve eudragit L₃₀ ise, akrilik veya nötr pH'da çözünen non-iyonik kopolimerizat polimetakrilik asit ve akrilik asit esterleridir.

Mikrogranüller 2 aşamada hazırlanmıştır. 1. aşamada %25 mısır nişastası, %75 sakkarozdan oluşan bir nötr destek mikrogranüller üzerine PVP içeren nitrogliserinin alkollü çözeltisi püskürtülerek etken maddenin tesbiti yapılmıştır. 2. aşamada aktif taneciklerin sulu ortamda film kaplanması yapılmıştır. Bu işlemde ilave edilen polimer yöntemine göre 3 farklı seri (A, B, C) hazırlanmıştır. Seri A: yalnız Eudragit E₃₀ D ile, Seri B: önce Eudragit E₃₀ D ile, daha sonra, Eudragit L₃₀ D ile, Seri C: önce Eudragit L₃₀ D ile, sonra, Eudragit E₃₀ D ile film kaplanmıştır. Kaplama tabakalarında olası aksamalara karşı eudragit L₃₀ D ile ince bir son kaplama yapılmıştır.

Teorik olarak kullanılan film kaplama maddesinin miktarı aşağıdaki formülden bulunmuştur:

$$Q = \frac{S (\text{mm}^2) \cdot L (\text{mg} / \text{cm}^2)}{P (\text{mg})} \quad (\text{Eşitlik: 2})$$

Bu formülde;

Q = 1 cm² lik bir alanın 1 mg kuru kaplama maddesi ile kaplandığı varsayıldığında, 100 kg bir ürünün kaplanması için, gerekli kuru madde miktarı (ağırlık cinsinden).

S = Kaplanması gereken yüzey,

P = Kaplanması gereken ağırlık,

L = Gerekli kaplama maddesi miktarı.

In vitro salım çalışmasında elde edilen sonuçlar referans olarak kullanılan yüksek dozda nitrogliserin içeren 3 ticari preparatın çözünme hızı profilleri ile karşılaştırılmıştır. Bu ticari ürünlerde kullanılan film kaplama maddeler: 1. üründe lak ve zambak, 2. üründe etil selüloz, 3. üründe lak, zambak ve laktozdur.

Brossard ve arkadaşlarına göre, uzatılmış etkili etken madde matrislerinde kullanılan polimer oranı ile, çözünme sabitesi arasında logaritmik bir ilişki vardır. Bu ilişkiden hareketle istenen çözünme profillerini elde etmek için, kullanılacak polimer oranını hesaplayarak mikrogranüllerin formülasyonunu optimize etmek mümkün olmuştur. Optimizasyon çalışmaları eudragit E₃₀ D ile (L= 3,4,5,6 ve 7 mg/cm²) ile kaplı mikrogranüle üretimine uygulanmıştır (Tablo: 2).

Q (%)	9.3	12.3	15.3	18.3	21.3
L (mg/cm ²)	3	4	5	6	7
K (Saat ⁻¹)	-0.40	-0.39	-0.26	-0.25	-0.23

Tablo 2: Eşitlik 3'e göre elde edilen Log-doğrusal çözünme hızı sabitelerinin değerlerini göstermektedir. Başka bir deyişle Eudragit E₃₀ D miktarının nitrogliserinin çözünme sabitesine etkisini göstermektedir.

Yukarıdaki eşitliklere göre hazırlanan birçok formülasyonların in vitro salım çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalara göre mide ortamına dayanıklı kolay ve çabuk uygulanan Eudragit E₃₀ D ve pH'dan bağımsız olduğu için etken madde salımında üstünlükleri olan Eudragit L₃₀ D, organik çözücüde çözünen tabii ve sentetik polimerlerle (etil selüloz) kaplanmış olanlar ile karşılaştırılabilecek sonuçlar vermişlerdir.

Metakrilik ve akrilik asit ester polimerlerinin granülasyon ve kaplama aşamasında kullanılması ile yavaş salımlı nitrogliserin içeren tabletler yapılmıştır (6).

Tabletler aşağıda belirtilen işlem sırasına göre hazırlanmıştır.

%10 nitrogliserin içeren laktöz, talk ve PVP elenerek homojen bir şekilde karıştırılmış ve %0.5 - 1.0 su içeriğine kadar kurutulmuş Eudragit E30 D'nin sulu dispersiyonu ile kaplanmıştır. Sonra granüle edilerek partikül büyüklüğü 1 mm'ye getirilmiş ve talk, kalsiyum stearat ile karıştırılarak tabletler basılmıştır. Basılan tabletler önce 40-50° C de EC, HPMC, magnezyum stearat ve PEG karışımı ile kaplanmıştır. Sonra Eudragit L₃₀ D, talk ve PEG karışımı ile bir daha kaplanmıştır (6).

Uzatılmış etkili ilaç granülleri için, 5:1 oranında polivinil pirrolidon-vinil asetat kopolimeri ve 1:5 oranında polialil sakkoroz-çapraz bağlı akrilik asit karışımından bir matriks yapılmıştır (7). Matriks 750 g Luviskol VA64 ve 750 g karbopol 934 karışımının, 150 g Luviskol VA64 ve 50 g stearinin 800 ml izopropil alkoldeki bir çözeltisi ile granüle edilerek hazırlanmıştır. Bu matriks (100 g), %10 nitrogliserin içeren 50 g laktöz, 2 g Aerosil 200, 3.2 g Mg stearat ve 4.8 g talk ile karıştırılmış ve böylece uzun etkili tabletler yapılmıştır (7).

Nitrogliserinin salımını uzatmak için, hastaya implante edilebilen ve etken madde içeren porlu silikon kauçuk hazırlanmıştır (8). Bunun için silastik 382 (dimetil silikon rubber) ve lanolin bir katalizör ile karıştırılmış sonra, bu karışım bir tabaka haline getirilerek kloroform içine daldırılmıştır. Kloroformda porlu bir silikon kauçuk elde etmek için, yaklaşık 3 saatin üzerinde bekletilmiş, nitrogliserin içeren lanolin içine sokulmuş ve yumuşak, esnek, nitrogliserin ile biyolojik olarak geçimli bir silikon elde edilmiştir.

Transdermal, ve ağız yolu kullanımı (buccal ve sublingual) için uzatılmış etkili nitrogliserin matriksleri hazırlanmıştır (9).

Bu amaçla çeşitli (44 adet) disakkaritsiz nitrogliserin içeren matriks hazırlanarak birçok formülasyon yapılmıştır. Böylece %10 nitrogliserin içeren laktözden etken maddeyi alabilmek için çeşitli organik solvanlar kul-

lanılmış, sonra etken madde çeşitli polimerlere bağlanmıştır. Bu organik solvanlar: Eter, aseton, kloroform'dur. Polimerler ise; düşük moleküllü (5000-40000 mol ağırlığında) ve kısmen hidroliz olan (%88) polivinil alkol (PVA; Mowiol 4-98) ve yüksek moleküllü (90000-150000 mol ağırlığında) ve >%98 hidroliz olan PVA (Elvanol 71-30) polivinil pirrolidon, propilen glikol (Polietilen 200), dipropilen glikol, diasetin, asetin, monamid 716 p (Mona), Monaterik LMAB, Monakuat PTL'dir.

Uzatılmış etkili nitrogliserinin (buccal) yanak içi ve dil altı (sublingual) farmasötik şekilleri için formülasyonlar hazırlanmıştır (9). Bu formülasyonlar aşağıda gösterilmiştir.

Laktozdan nitrogliserin (%10) aseton ile alınarak propilen glikol (PEG 200) ile karıştırılmış, sonra, vakum altında ısıtılarak aseton uçurulmuş, böylece disakkaritsiz nitrogliserin solventi elde edilmiştir. Bu solvan aşağıda içeriği belirtilen sabit bir dimensiyon-jeli ile (İzopropil miristatsız ve izopropil alkolsüz) karıştırılarak bir yanak içi farmasötik şekli hazırlanmıştır.

Sabit Jel Formülü:

Polivinil pirrolidon	%24.9
Polivinil alkol	%17.2
İzopropil miristat	% 4.8
İzopropil alkol	% 28.7
Su	% 17.2
Sodyum borat	% 2.3
Nitrogliserin	% 2.0

Uzatılmış etkili dil altı tablet formülleri (A.B.) aşağıda gösterildiği gibi hazırlanmıştır.

A - 100 mg örnek I^x ile hazırlanan toz (%10 nitrogliserin içermektedir).

50 mg gliserin monostearat

30 mg metil selüloz

50 mg etil selüloz

30 mg mum (fat wax)

40 mg magnezyum stearat

Örnek I^x : Laktozdan nitrogliserin eter ile ekstre edilmiş, laktoz süzüle-

rek ayrılmış ve eter PVA (mol ağır. : 10.000, % 88 hidroliz olmuş) ile oda sıcaklığında karıştırılmış. Bu karıştırma işlemi eter uçuncaya kadar devam edilmiş beyaz bir toz elde edilmiştir.

B - 4 mg örnek 1 ile hazırlanan toz

50 mg Toz edilmiş selüloz

3 mg Mağnezyum stearat

2 mg Gliserin monostearat

Selüloz eteri içeren taşıyıcı bir baz materyal kullanılarak kontrollü salım yapan uzatılmış etkili farmasötik formülasyonlar üzerinde çalışılmıştır (10). Bu nedenle taşıyıcı baz materyal etken madde karıştırılmış ve bu karışımdaki maddelerin bağlanması için yeteri kadar bekletilmiştir. Böylece elde edilen terkip, uygun bir ünit dozaj form elde etmek için şekillendirilmiş ve sıkıştırılarak basılmıştır. 10 g Hidroksipropil metil selüloz (HPMC) E-50, 50 g HPMC E-4 M, ve 10 g hidroksi-propil selüloz (HPC) 20 dakika karıştırılmıştır. Sonra bu kütleyle 120 g etken madde, konmuş ve 1 g stearik asit, 2 g siloid (syloid) lubrikant maddeleri ilave edilirken tekrar 30 dakika karıştırılmış, kütlemin kıvamlaşması (bağlanması) için oda sıcaklığında 24 saatten az bir süre bekletilmiştir. Sonra bu karışım 120 mg'lık tablet elde etmek için sıkıştırılarak basılmıştır. Elde edilen tabletler gönüllülere verilmiş ve etken maddenin kan seviyeleri ölçülmüştür. Tabletler alındıktan sonra 2 saat içinde etken maddenin en yüksek kan seviyesine ulaştığı ve sonra karakteristik salımın başladığı gözlenmiştir. Yukarda belirtilen tablet hazırlama yöntemi ile kütlemin bağlanması için, bekletilen süre dışında tekrar tabletler hazırlanarak gönüllülere verildiğinde 3 saat sonra, kan plazmasında maksimum etken madde konsantrasyonuna erişildiği gözlenmiştir. Böylece etken maddenin taşıyıcı materyallere bağlanması için, bekletme süresinin çok fazla önemli olmadığı anlaşılmıştır.

2.5 veya 5 mg nitrogliserin içeren tabletlerin %19-30 metoksi grup ve %3-12 hidroksipropoksi grup içeren hidroksipropil metil selüloz ve %44-51 etoksi grup içeren etil selüloz 27-33:35 oranında kullanılarak hazırlanan karışım ile kaplanması sonucu uzatılmış etkili tabletler elde edilmiştir (11). Kaplama maddesi tablet ağırlığının %1.7 - 2.3'ünü teşkil etmektedir. Böylece 250 g (%10 nitrogliserin içeren) laktöz, 32,4 g PVP, 13,5 g toz metakrilat polimer ve 2350 g puralaktöz yüksek devirde ve bir granülasyon aletinde karıştırılmıştır. Homojenizasyon tamamlandıktan sonra 450 k etanol ve 200 k diklormetan ilave edilerek karışım granüle edilmiş ve $\leq 45^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta kurutulmuştur. Kurutulmuş granül 54 g kalsiyum stearat ile karıştırılıp 270 mg tabletler halinde basılmıştır. Elde edilen çekirdek tabletler 24,9 g hidroksipropil metil selüloz ve 29,1 g etil selüloz 1000 ml etanol ve 40°C 'de 1000 ml diklormetan içinde akışkan yatakta (fluidizedbed) kaplanmıştır.

% 7.5-12 hidroksipropil (12), %28-30 metoksil içeren ve ortalama mol ağırlığı ≥ 50.000 olan hidroksipropil metil selüloz maddesi kullanılarak uzatılmış etkili tabletler hazırlanmıştır. Bu maddenin ağırlığı tablet ağırlığının %20-40'ını teşkil etmiştir. Hazırlanan tabletler \leq %10 gliserin ditripalmitostearat ve %10-20 mikrokristalin selüloz ve diğer farmasötik yardımcı maddelerle kullanılabilir.

Kontrollü-salan nitrogliserin kapsüllerinin formülasyon ve değerlendirilmesi rapor edilmiştir (13). Formülasyon ilaç difüzyonu için polimer membranların değerlendirilmesini, ilaç şeker boncuklarının kaplanması ve sonra bunların da hız kontrollü membran ile kaplanmalarını ve sert jelatin kapsül büyüklüğünde kapsüllenmesini içermektedir. Bu çalışmada kaplanmış boncukların yüzey durumları, büyüklüklerindeki değişiklik ve in vitro etken madde salımları değerlendirilmiştir. İlaç şeklinin gönüllü insanlarda in vivo incelemeleri yapılmıştır. Bu kapsüllerden 7 saat boyunca nitrogliserinin kontrollü bir şekilde salındığı gözlenmiştir. 50°C de %81 relatif nemde kapsüller üzerinde yapılan hızlandırılmış stabilite çalışmaları formülasyonda etken maddenin yalnız %4.7'sinin azaldığını göstermiştir. Çözünme profilinde de önemli bir değişiklik göstermediği gözlenmiştir.

Hidroksipropil metil selüloz (HPMC) ve PVP gibi suda çözünen polimerlerde farmasötik maddelerin dispersiyonu ile uzatılmış etkili yanak içi formülasyon hazırlanmıştır (14). Böylece %10 nitrogliserin HPMC ortamında hazırlanmıştır. Bu karışımın 10 g'ı 4 g HPMC ile karıştırılmış ve buna 0.3 g Si-O₂, 0.7 magnezyum stearat ilave edilmiştir. Tekrar karıştırma işlemi uygulanarak yanak için tabletler halinde basılmıştır.

Uzatılmış etkili nitrat dağıtım sistemleri konusunda son gelişmelerin farmasötik ve biyofarmasötik açıdan bir değerlendirilmesi yapılmıştır (15).

Bu kısa derlemede nitratların dağıtım sistemlerinin geliştiği ve bunun da I- Nitratlara karşı oluşan tolerans gelişiminin engellenmesindeki incelemelerde kaydedilen yeni bulgular ile, 2- Teknoloji formülasyonunda artan bilgi ile açıklanabileceği belirtilmiştir.

Uzatılmış etkili preparatların etkin olabilmesi için salım karakteristiği ve biyoyararlanım ile özel gereksinimlerin esas olduğu;

a) Salım karakteristiği ile ilgili gereksinimlerin, uygun aktif madde ve istenen etki için uygunluk, in vitro ve in vivo olarak tekrarlanabilirlik,

b) Biyoyararlanım ile ilgili gereksinimlerin, standart dozaj formları ile karşılaştırılabilecek ölçüde olması, subjeler arasında ve subjelerde düşük varyasyon olduğu belirtilmiştir.

Uzun süreli anjina profilaksisi için en cazip yolun oral ve transdermal kullanım olduğu, her iki durumda da etken maddenin salımının nasıl kontrol edilebileceğine bağlı olarak matris veya membran esaslı sistemler kullanıldığı bildirilmiştir.

Nitratların uzatılmış etkili oral, pomat farmasötik şekli ile, transdermal nitrogliserinin (TTS) tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır (16).

Şiddetli, stabil anjina pektorisli 99 hasta grubunda çift kör kontrollü bir çalışma ile, 26 hafta süre boyunca uzatılmış etkili nitrogliserin tabletleri (10.4 mg/günde) ve transdermal tedavi sisteminin: TTS 5 mg/24 saat karşılaştırılması yapılmış (17), sonuç olarak fark görülmemiştir.

SONUÇ

Araştırmalardan bir sonuç çıkarmak gerekirse, nitrogliserin uzatılmış etkili preparatlarını hazırlamak için, önce salım profili tespit edilmelidir. Sonra taşıyıcı sistemin yapısının veya özelliklerinin salım üzerine etkisi düşünülerek uygun bir taşıyıcı sistem veya sistem kombinasyonu seçilmeli ve oranı hesaplanmalıdır (Eşitlik : 1) (5) polimer oranı ile gözünme sâbitesi arasında bir logaritmik ilişki olduğundan (5) bununla ilgili matematik modelden yararlanılarak formülasyonlar hazırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Onur E. (1990) Nitrogliserin ve Katı Dozaj Şekilindeki Stabilesi I. Pharmacia-JTPA 30, (I), 35-48.
2. Ritschel W.A. (1971) Influence of Formulating Factors on Drug Safety of Timed-Release Nitrogliserin Tablets J. of Pharm., Sci. 60, 1683-1685.
3. Dittgen, M. (1984) Investigation of Pharmaceutical Containing Polyacrylate and Polymetaacrylate Films. Part 2; Effects of drugs and Carriers on Drug Diffusion From Acrylate Films. Pharmazie 39, 625-7.
4. Dittgen M. (1985) Relationship Between Film Properties and Drug release From Acrylic Films. Drug Development and Industrial Pharmacy, II, 269-279.
5. Woussidjewe D., Brossard C., Gonjen J.J. et Puisieux F., Mise au Point de Microgranules Des Trinitrine a Liberation Prolongee Par Pelliculage en Millieu Aqueux. APÇI 3 rd International Conferance on Pharmaceutical Technology, Papers on 2 june (1983) 81-89.
6. Godoviç J., Razus L., and Pechove A. (1989). Slowrelease Nitroglycerin-Containing Pharmaceutical and Method of its Preparation, Czech. CS 248, 246 (cl A 61 K31/21), 15 Jul 1988, Appl. 85/7. 096, 03 Oct 1985-Ref., CA. III, 63953 U.
7. Bezzegh D., Fekete Pal, Toth Z., Bor D., M., Fellner G. M. (1986) Matrix Granulate. Hung Teljes HU 38, 264 (Cl. A61 K 47/00), 28 May (1986)- Ref. CA., 105, 178477 K.
8. Nippon Kayaku Co., Ltd. (1985) Silicone Rubber Containing Pharmaceuticals,

- Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 60 78.920 (85 78, 920) (cl. A61 K 47/00), 04May (1985)
- Ref. C.A., 103:129061 v.
9. Keith, A.D., Sinipes, W (1983) Trinitroglycerol Sustained-Release Vehicles, PCT Int. Appl. WO 83/00093 (Cl. A 61L15/03), 20 Jan (1983). US Appl. 281, 389, 08 Jul (1981).
 10. Lowey H. (1988) Method of Preparing Controlled Lon-Acting Pharmaceutical Formulations Comprising a celulosic Ether as a Carrier Based Material, Eur.Pat. Appl. Ep 240, 351 (Cl. A 61 K9/22), 07 Oct. 1987, Us Appl. 848. 702, 04 Apr. 1986 -Ref. CA. 108, 192776a.
 11. Koblas K., Lukac J., Schauer A., and Rak J. (1989) Sustained-Release Coated Nitroglycerin tablets, Czech, CS 251, 847 (Cl. A 61-K9/22/15 Apr 1988, Appl., 85/7, 485, 19 Oct. 1985-Ref. CA.110, 29122 s.
 12. Mohar M., Kremzar L., Jerala -Struukelj Z., Urbancio -Smerkolj J., Lenardic A., Cvelbar P., Lah-Gros F., Nikolic V., Lampret M., et al. (1989). Hidroxypropyl methyl-Cellulose and Glycerol Ditripalmitostearate Sustained-Release Agents For Pharmaceutical Sustained - Release Tablet Formulations.Eur.Pat. Appl. Ep 284, 849 (Cl. A 61 K9/22). 05 Oct 1988, Yu Appl. 87/406, 11 Mar. 1987-Ref. CA. 110, 63767 r.
 13. Bhatt H.R., Gurnasinghani M.L., Dattani K.K. and Lalla J. K. (1989). Controlled Release Nitroglycerin Capsules. J. Controlled-Release 9 (1), 43-55- Ref. CA 111, 84020 c.
 14. Kurono M., Kojima A., Sato M., Sugimoto M., Kosaki T., Kawamura M. and Sawai K. (1989). Sustained release Buccal Pharmaceuticals. Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 63, 310, 817 (88, 310, 817) (Cl. A61 K9/22), 19 Dec 1988-Ref. CA. 111, 239492 J.
 15. Jonsson U.E. (1990). Development of Long-Acting Nitrate Delivery Systems. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990, 38 (Supp. 1) S 15-S19.
 16. David A., Chinoy, M.D. (1987), Comparison of Transdermal Nitroglycerin Therapy with Previous Long-Acting Oral or Ointment Nitrate Therapy. Clin. Ther. 9(5), 466-73.
 17. Karlson M.D., Henning R., (1987), Comparison of Nitroglycerin -TTS and Long-Acting nitroglycerin Tablets in the Treatment of Angina Pectoris; a Double-Blind Controlled Study. Clin. Cardiol. 10, 573-577.