

# Papaverin Hidroklorid ve Fentolamin Mesilat'ın Enjektabl Karışımlarının Stabilitesi

Vazoaktif ilaçların direkt olarak corpus cavernosum'a enjeksiyonu ile oluşan penis ereksiyonu, kesin erkek impotens tiplerinin tedavi edilebilmesinde yeni bir yaklaşımdır. Fentolamin mesilat ve papaverin hidroklorit kombinasyonunun terapötik değerinin, ereksiyon fonksiyon bozukluğunun diferansiyel teşhis ve tedavisinde papaverin hidrokloridin yalnız başına olan terapötik etkinliğinden daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçlar ayakta tedavi gören hastalar tarafından kendi kendilerine enjeksiyon yoluyla alınabilmektedir. Hal böyle olunca, bu ilaçların daha sonraki kullanımlar için, eczacılar tarafından önceden karıştırılıp hazırlanarak hastaya verilmesi daha uygun ve ekonomik olacaktır.

Papaverin hidrokloridin, 30 mg/ml papaverin hidrolid, % 0.005 adetate disodium, % 0.5 klorbutanol ve sodyum hidroksit içeren enjektabl solüsyon halinde ticari şekli mevcuttur. Fentolamin mesilat enjeksiyonluk preparatı, 5 mg fentolamin mesilat ve 25 mg mannital içeren bir liyofilize toz olarak piyasada mevcuttur. Her ne kadar papaverin hidroklorid genellikle, geniş bir zaman dilimi için solüsyonu halinde stabl ise de, fentolamin mesilat solüsyonunun taze hazırlanıp depolanması tavsiye edilmektedir. Bir enjektabl karışımındaki fentolamin mesilat ve papaverin hidrokloridin stabilitesi hakkında hiç bir bilgi mevcut değildir.

Bu çalışmanın amaçları şunlardır:

1. Papaverin hidrokloridi, fentolamin mesilatı ve bunların parçalama ürünlerini ve yardımcı (excipient) maddeleri ayırabilen High-Performance Liquid Chromatographic (HPLC) metodu ile bir stabilite testini geliştirmek,
2. Tek bir vial'de karıştırılmış olan papaverin hidroklorid ve fentolamin mesilat'ın stabilitesini gözden geçirmektir.

Metodlar:

Piyasada mevcut Papaverin Hydrochlorid Injection USP (Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, lot OMS 46A) ve iki kaynaktan (Ciba-Geigy Limited, Basle, Switzerland, lot 1000300; Ben Venue Labs, Bedford, OH, lot 32310) sağlanan fentolamin mesilat, bu çalışmada kullanılmıştır. Papaverin hidroklorid ve fentolamin mesilatın enjektabl karışımları, orijinal enjeksiyonluk papaverin hidroklorid ile taze fentolamin mesilat'ın karıştırılmasıyla hazırlanmıştır. Bu, papaverin hidroklorid enjeksiyonundan 2 ml çekilerek, bunun liyofilize fentolamin mesilat vialinin içine enjekte edilmesi ve çözülene kadar sallanmasıyla hazırlanmıştır. Bu solüsyon sonradan vialden geri çekildi ve papaverin hidroklorid vialine enjekte edildi. Fentolamin mesilat (5 mg) ve mannitol (25 mg) karışımının hacminde ölçülebilir bir değişiklik olmadı. Elde edilen karışımdaki ilaçların konsantrasyonu şöyledir: Papaverin hidroklorid 30 mg/ml ve fentolamin mesilat 0.5 mg/ml karışımlar, fentolamin mesilatın temin edildiği kaynaklara göre iki gruba bölündü.

Her grubdan alınan vialler 30 gün, 5°C ve 25°C de tutuldular. Hazırlamadan sonra derhal her vialdeki karışımlardan eş miktarda (0,5 ml) şırınga ile çekildi ve 1,2,5,10,20 ve 30 uncu günlerde, bu örnekler süratle vida kapaklı cam viallere konuldu ve 30 gün bütün örnekler toplanana kadar -20°C'de dipfreez'lerde tutuldular. Bu örneklerin toplandığı zamanlarda, solüsyonlar, presipitasyon veya renk değişikliği belirtileri bakımından dikkatle izlendi. Analizden önce, örnekler, dipfreez'den çıkartıldılar, oda ısısına getirildiler ve Vortex karıştırıcısında karıştırıldılar.

Papaverin hidroklorid ve fentolamin mesilat konsantrasyonları, bir ters faz HPLC metodu ile aynı anda üç kopya olarak tespit edildi. Kullanılan teçhizat, bir çift pistonlu (Model 6000A, Waters Associates, Milford, MA) 254 nm'de ayarlanmış bir çift UV absorban dedektör (Model 440, Waters Associates, Milford, MA) ve bir Nova-Pak C<sub>18</sub> kolonundan (5 um'luk contası ile birlikte 3,9 mmx15 cm ebadında, Waters Associates, Milford, MA) ibarettir. Mobil faz, % 30 v/v asetonitril (Fisher Scientific, Fairlaun, Nj, lot 743588) ve % 70, 0.05 M buffer fosfatın (Potasyum fosfat monobazik, Mallin ckrodt, inc, Paris, KY, lot 7100KVRJ) bir karışımı ile ve pH'sı 7,85 idi. Akış hızı 1,3 ml/min di. Her ibrilacın absorbanı, 1 cm/min hızla hareket eden bir şerit üzerine (Omniscrite, Houston Instruments) ayrı ayrı kaydedildi. Dedektörler farklı duyarlılıklara ayarlandı şöyle ki, papaverin hidroklorid ve fentolamin mesilat ayrı ayrı gözlenebildi.

Kalibrasyon amacıyla standart eğriler her gün çizildi bu eğriler için korelasyon katsayısı 0.99 dan daha büyük idi. Bir kontrol solüsyonu, HPLC işlemlerini yeniden meydana getirmek için her 10 örnekten sonra ayarlandı, standart sapmalar, papaverin için % 2' den daha az, fentolamin için % 1'den daha az idi. Bu ilaçların konsantrasyonları, harici standart solüsyonların pik yükseklikleri ile ilaçlar için oluşturulan pik yüksekliklerinin kıyaslanmasıyla tesbit edildi. Her ilacın baştaki konsantrasyonu % 100 olarak alındı, hepsinin sonraki konsantrasyonları, başlangıçtaki konsantrasyonlarının yüzdeleri olarak ifade edildi. Stabilitenin belirlenmesinde bu ölçümlerin özelliği, 90°C de, 2 veya 5 gün süreyle bir solüsyon örneğinin (fentolamin kaynağı: Ciba-Geigy) zorlu degradasyona uğramasıyla tanımlandı.

Tablo 1. 5°C de Saklanan Papaverin HCl ve Fentolamin mesilat'ın Stabilitesi

| İlaç                      | Başlangıç Kons.<br>(mg/ml) | Belirtilen günlerde başlangıç konsantrasyonundan artı kalanın yüzdesi |           |           |           |          |          |
|---------------------------|----------------------------|---|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
|                           |                            | 1   | 2         | 5         | 10        | 20       | 30       |
| <b>Grub 1<sup>b</sup></b> |                            |   |           |           |           |          |          |
| Papaverin hidroklorit     | 30±0.06                    | 99.8±0.4  | 99.9±0.6  | 100.0±0.2 | 99.1±0.2  | 99.2±0.0 | 99.0±0.0 |
| Fentolamin mesilat        | 0.5±0.003                  | 100.0±0.4   | 99.7±0.2  | 100.0±0.0 | 99.5±0.0  | 98.9±0.5 | 97.5±0.0 |
| <b>Grub 2<sup>c</sup></b> |                            |   |           |           |           |          |          |
| Papaverin hidroklorid     | 30±0.06                    | 99.4±0.0  | 99.4±0.4  | 99.5±0.2  | 100.0±0.7 | 99.7±0.2 | 99.2±0.3 |
| Fentolamin mesilat        | 0.5±0.002                  | 100.5±0.5   | 100.4±0.5 | 99.7±0.4  | 99.7±0.0  | 98.2±0.3 | 99.1±0.0 |

a : F.S.D, n=3

b : Ciba-Geigy'den alınan fentolamin mesilat

c : Ben Venue'den alınan fentolamin mesilat

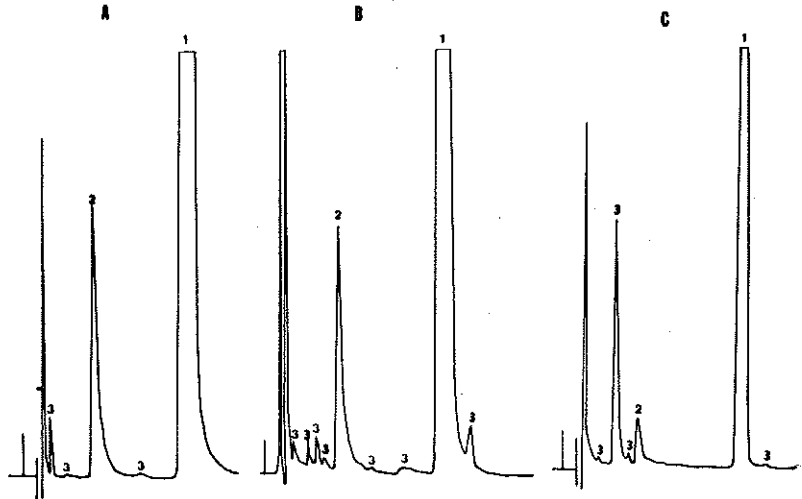
Tablo 2. 90°C de saklanan papaverin HCl ve Fentolamin mesilat'ın stabilitesi

| İlaç                      | Başlangıç Kons.<br>(mg/ml) | Belirtilen günlerde başlangıç konsantrasyonunun artı kalanın yüzdesi |           |          |          |          |           |
|---------------------------|----------------------------|--|-----------|----------|----------|----------|-----------|
|                           |                            | 1  | 2         | 5        | 10       | 20       | 30        |
| <b>Grup 1<sup>b</sup></b> |                            |  |           |          |          |          |           |
| Papaverin hidroklorid     | 30+0.00                    | 99.6+0.4   | 99.8+0.7  | 99.6+0.7 | 99.8+0.4 | 99.3+0.2 | 100.2+0.3 |
| Fentolamin mesilat        | 0.5+0.002                  | 99.8+0.2   | 99.5+0.2  | 98.1+0.3 | 98.7+0.8 | 97.1+0.3 | 96.8+0.2  |
| <b>Grup 2<sup>c</sup></b> |                            |  |           |          |          |          |           |
| Papaverin hidroklorit     | 30+0.18                    | 99.2+0.2   | 99.2+0.8  | 99.5+0.9 | 99.5+0.2 | 99.8+0.4 | 99.7+0.0  |
| Fentolamin mesilat        | 0.5+0.001                  | 100.3+0.3  | 100.0+0.4 | 99.9+0.0 | 97.2+0.2 | 96.5+0.1 | 95.2+0.5  |

a : F S.D, n = 3

b : Ciba-Geigy'den alınan fentolamin mesilat

c : Ben Venue'den alınan fentolamin mesilat



ŞEKİL 1. Degredasyon ürünlerinin ayrı ayrı elde edilmesi (yıkınması) ve ilgili pikle gözle görülebilir bir karışma olmaksızın belirlenmesi.

Papaverin hidroklorid ve fentolamin mesilat karışımlarının kromatogramı:

- A: Hazırlamadan hemen sonraki kromatogram
- B: 90°C de 2 gün tutulduktan sonraki kromatogram
- C: 90°C de 5 gün tutulduktan sonraki kromatogram
- 1 : Papaverin hidroklorid
- 2 : Fentolamin mesilat
- 3 : Degredasyon ürünleri.

Bu formülasyondaki adetate disodyum, klorbutanol, sodyum hidroksit ve mannitol içeren yardımcıları (excipient), 254 nm'de UV absorpsiyonu vermezler, böylece bu ex-

cipientlerden gelen bir karışıklık bulunmamıştır, hatta coelusion (birlikte izole edilme) ile papaverin hidroklorit ve fentolamin mesilatla birlikte bulunsa bile, papaverin hidroklorit ve fentolamin için nisbi tutulma zamanları, sırasıyla 8,5 dakika ve 3,6 dakikaydı.

#### Sonuç ve Tartışma

İlaçların başlangıç konsantrasyonları ve depolamadan sonraki farklı zamanlardaki parçalanmadan kalan ilaçların konsantrasyonlarının, başlangıç konsantrasyonunun yüzde kaçını oluşturduğu tablo 1 ve 2 de gösterilmiştir.

Saklama şartlarında herhangi bir renk değişikliği veya presipitasyon görülmedi. Her iki üreticiden alınan papaverin hidroklorid, bu karışımlarda 25°C de % 1 den daha az bir parçalanma ile en azından 30 gün dayanıklıydı. Karışımındaki fentolamin mesilatın konsantrasyonu 5°C de, 25°C den daha büyüktü; her iki derecede de konsantrasyon zamanla azaldı. 30 günlük depolama süresi içinde, 5°C de, Ciba-Geigy'nin fentolamin mesilatı aktivitesinin % 97'sini korudu ve Ben Venue'den alınan fentolamin mesilat, aktivitesinin % 99'unu korudu. 25°C de, Ciba-Geigy'den alınan fentolamin mesilat % 4 den daha az bir aktivite kaybı gösterdi ve Ben Venue'den alınan fentolamin mesilat % 5 den daha az bir aktivite kaybı gösterdi.

Fentolamin mesilatın sudaki (5 mg/10 ml) solüsyonunun ve papaverin hidroklorit enjeksiyonunun (300 mg/10 ml) pH değerleri sırasıyla, 6,9 ve 3,6 olarak tesbit edilmiştir (Mikroprocesso'lu İonalyzer, Orion-Research, Inc, Cambridge, MA, Model 901). Birbirine karıştırılmış papaverin hidroklorid ve fentolamin mesilatın pH'sı 3,6 olarak bulundu. Karışımlarda, fentolamin mesilatın stabilitesinin artışının bu 3,6 lık düşük pH ile ilişkili olduğuna inanıldı. Papaverin hidroklorit ve fentolamin mesilat'ın her ikisinin, stabilite ve pH'ları arasındaki ilişki hakkında daha detaylı çalışmalar önerilmektedir.

#### SONUÇ

Papaverin hidroklorid ve fentolamin mesilat, oda ısısında (25°C) veya buzdolabında (5°C) 30 güne kadar tek bir vialde enjektabl karışım olarak saklandıkları zaman stabildirler. Çalışmalarımız, her ne kadar karışımların bekleme sınırları içinde ilaçların stabil olduğunu gösterirse de, yine de sterilite testlerinin yapılmış olması gerekiyor.

Kaynak: Yu-Hsing Tu, Loyd V.Allen, JR., AND Da-Peng Vang  
Amerikan Journal of Hospital Pharmacy

Çeviren: Ecz. Ahmet Aydın

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Stajyer Eczacı