

# Vitaminli Preparatlarda Stabilité

*Doç. Dr. Enver IZGÜ*

*Asistan Şükran TARCAN*

Hazır ilâç sanayiinin ciddiyetle hal etmeye çalıştığı meselelerden biri de mevcut vitaminlerin hepsi veya bir kısmını bir arada ihtiva eden ve tesir kudreti etiketine uygun tıbbî preparatlar hazırlamaktır. Buna sebep bir kısım hastalıkların yalnız tek vitamin noksanlığından olmayıp muhtelif vitaminlerin müşterek yetmezliğinden ileri geldiğine inanılmaya başlanılmasıdır. Böyle preparatların hazırlanması ise uzun ve ilmi araştırmalara ihtiyaç gösteren bir keyfiyettir. Çünkü vitaminler ayrı ayrı fiziksel ve kimyasal vasıflar taşıyan kimyasal maddelerdir. Bunlar diğer kimyevi maddelerle reaksiyonlar yaptıkları gibi birbirleriyle de kolay kolay geçinememektedirler. Bu reaksiyonlar ve geçimsizlikler ise ekseriya vitaminlerin aktivitelerini kaybetmelerini mucip olur. Mayi bir vasat ise vitaminlerin birbirile ve diğer maddelerle geçimsizlik reaksiyonlarının meydana çıkması için en iyi bir ortamdır. Bundan dolayı kullanılan vitaminlerin gerek birbirlerine karşı ve gerekse diğer maddelere karşı olan durumlarının iyice bilinmesi ve hazırlanacak preparatlarda buna göre bazı tedbirler alınması icap eder. Demek oluyor ki her hususi formül için en iyi vasat ve en uygun standardizasyon şekli araştırılmak icap eder. Bu ihtiyacı ancak bir vitamin bakımından belirtmesine rağmen aşağıda tercümesini verdiğimiz makale dikkatle üzerinde durulacak bir mevzu hakkında iyi bir fikir vermektedir.

*Vitamin B<sub>12</sub> nin stabilitesi — Anörin ve Nitotinamid'in zararlı tesirinden demir tuzları vasıtasile korunması (\*)*

Saf kristal Vitamin B<sub>12</sub> solusyonları normal muhafaza şartlarında 4 - 4,5 arası bir PH da 18 aydan fazla dayandığı halde, diğer vitaminlerle karıştığında tedricen artan bir bozulma gösterdiği müşahede edilmiştir.

Bazan hususi şekilde hazırlanıp, aynı şartlarda saklanan steril vitamin B kompleksi ve karaciğer ekstresi solusyonlarının 3 ayda tamamen aktivitelerini kaybettikleri tespit edilmiştir.

Işık, oksijen, hava, sıcaklık, redüktör maddeler ve askorbik asit, karaciğer ekstreleri ve diğer farmasötik preparatlarda, vitamin B<sub>12</sub> nin bozulmasında mesul faktörler olarak gösterilebilir.

Blitz Eigen ve Gunsberg vitamin B<sub>12</sub> ihtiva eden bir çok B kompleksi preparatlarının dayanıksız olduğunu, bunlardan vitamin B<sub>1</sub> ve nikotina-

mid ihtiva eden preparatların PH 4, 25 de aktivitesini daimî surette kaybettiklerini ve bu kaypıta da oksidasyonun mühim bir faktör olmadığını ortaya koymuşlardır.

Yine bu araştırmacılar böyle preparatlarda vitamin B<sub>12</sub> kaybına tesir eden en büyük faktörün anörin ve nikotinamid konsantrasyonu olduğunu bulmuşlardır.

Başka müellifler de aynı neticeleri elde etmekle beraber vitamin B<sub>12</sub> nin anörin ve nikotinamidle beraber bulunduğu mahlûllerde vitamin B<sub>12</sub> nin parçalanmasının hararetin yükselmesi ile azami hadde vardığını bildirmişlerdir.

Bazı müellifler ise vitamin B<sub>12</sub> nin bozulmasına anörinin parçalanma mahsulleri veya bunun thiazol grubunun müessir olduğuna deliller vermişlerdir.

(\*) *J. Pharm. Pharmco.* IX. II. 1957 - S. L. Mukherjee & S.P. Sen.

Shenoy ve Ramsarma adlı müellifler tabii olarak kâfi derecede demir tuzları ihtiva etmeyen karaciğer ekstresi mahlûlleri içindeki vitamin B<sub>12</sub> nin aktivitesinin ömrünü uzatmaya bu mahlûllere muhtelif PH derecelerinde ferri kolürür ilâve ederek muvaffak olmuşlardır.

Yine diğer bir müellif ise karaciğer ekstralarında demir tuzları bulunduğu takdirde Vitamin B<sub>12</sub> üzerinde koruyucu olarak tesir gösterdiklerini bildirmiştir.

Bu tebliğin müellifleri de vitamin B<sub>12</sub> üzerinde anörin ve nikotinamidin tahripkâr tesir yaptıklarını teyid ettikleri gibi, anörin ve nikotinamid ihtiva eden B kompleksi solusyonlarında genel olarak demir tuzlarının vitamin B<sub>12</sub> nin stabilitesi üzerinde koruyucu bir tesir gösterdiğini de müşahade etmişlerdir.

B kompleksi veya karaciğer ekstresi solusyonları gibi farmasötik preparatlarda vitamin B<sub>12</sub> yi stabilize etmeğe yetecek demir tuzlarının konsantrasyonu pratik bakımdan ehemmiyetsiz denecek kadar azdır.

Ameliye, metod, teknik ve tecrübe neticeleri aşağıda bildirilmiştir.

## T E C R Ü B E

B<sub>12</sub> vitamini ile farklı maddelerin geçimsizliğini tayinde Gakenhaimer' in teklif ettiği hararet testi kullanıldı. Numuneler PH sı 4- 4,5 olan uygun bir tamponda 100° de 4 saat bırakıldı. Kullanılmadan önce küçük şişeler, kapaklar ve ayrı ayrı her bir madde ile boş geçimsizlik tecrübeleri yapıldı.

3 - 4 ml. %2 lik sodium asetat solusyonu ve tampon olarak PH sı 4-4,5 olacak şekilde 10 ml. glisial asetik asit ilâve ve PH nın bu hudut içinde kalmasına dikkat edildi.

## T A B L O I.

Buz dolabı ve oda temperaturünde saklanılan sıringalık vitamin B<sub>12</sub> kompleksi solusyonlarında vitamin B<sub>12</sub> nin dayanıklılığı.

Oda temperaturünde (27°-33°) saklanılan zaman - aylar	Vitamin B <sub>12</sub> mcg/ml.	Buz dolabında (0°-4°) saklanılan zaman 'aylar'	Vitamin B <sub>12</sub> mcg/ml.
1	5	1	5
2	2,6	2	5
3	0,5	3	5
4	Hiç	4	5

Lâstik kapaklı 10 ml. lik kaplarda: Anörin 15; Riboflavin 1,5; Pri-doksin 5; Nikotinamid 100; Panthenol 5, Cholin HCl 10 mg/ml. Vitamin B<sub>12</sub> 5 mcg/ml, Benzyl alkol %1,5.

Tecrübeler dört ay oda temperaturü (27°-33°) ve buz dolabında (0°-4°) saklayarak yapıldı.

Oda temperaturünde saklama ile 100° de 4 saat ısıtmanın vitamin B<sub>12</sub> üzerinde ayrı tesir gösterdiği tespit edildi.

Bessel ve arkadaşları, Cuthbertson ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve E. Coli Mutant M 200 ü test organismi olarak kullanan "Cup Plate" metodu ile vitamin B<sub>12</sub> nin mikrobiolojik aktivitesi tayin edildi. Bu metodun hassasiyeti ± % 10 dur. Anörin miktar tayini de U.S.P. XV in tiokrom metodu ile fluorometrik olarak yapıldı.

## NETİCELER

1 inci tablodan oda temperaturünde saklanan B kompleksi solusyo-nundaki vitamin B<sub>12</sub> aktivitesinin tedricen azaldığı, ve 3-4 ay içinde tama-men kaybolduğu, buna mukabil 0°-4° de 4 ay saklanıldığında aktivitesinin mevcut olduğu görülebilir.

Aynı preparat 100 derecede 4 saat ısıtılınca evvelâ ml. de 5 mcg. olan B<sub>12</sub> aktivitesinin kalmadığı ve ml. de 15 mg. olan Anörin muhtevasının ml. de 11 mg. a düştüğü tespit edildi.

Bir vitamin B kompleksi solusyonunda her bir maddenin tesirinin araş-tırılması için; 5 mcg vitamin B<sub>12</sub> sıra ile ml. de 15 mg. Anörin; 1,5 mg Ri-boflavin, 5 mg. Pyrdoksin, 100 mg. Nikotnamid, 5 mg. Panthenol, 5 mg. Cholin ve mg. Benzil alkol ile 100° de 4 saat ısıtıldı. Bu şartlar altında Vitamin B<sub>12</sub> nin tesirinde hiç bir değişiklik olmadığı görüldü. Ancak önce 15 mg, iken 10,6 mg. a düşen bir anörin kaybı tespit edildi.

T A B L O II.

Yüksek hararet tecrübesinde, farklı anörin ve nikotinamid konsantrasyonlarının vitamin B<sub>12</sub> stabilitesi üzerine tesiri.

Anörin mg/ ml.	N i k o t i n a m i d mg./ ml.	Testten evvel Vit. B <sub>12</sub> mcg/ ml.	Testten S. Vit. B <sub>12</sub> mcg/ ml.	% Vit. B <sub>12</sub> A k t i v i t e s i kaybı	Testten sonra Anö- rin mg/ml.
15	5	5	4	20	11.0
15	10	5	3.75	25	10.8
15	20	5	0.25	95	10.7
15	100	5	Hiç	100	10.8
7,5	100	5	Hiç	100	5.6
2	100	5	0.2	96	1.44
1	100	5	2.0	60	0.8

Ml. de 2-15 mg. anörin ve 20-100 mg \*nikotinamid % 95 ten fazla B<sub>12</sub> 12 kaybına sebep olmaktadır.

Yüksek hararet testinde demir tuzlarının koruyucu tesirini araştırmak için ayrı ayrı 8 demir tuzu: ml. de 15 mg. anörin, 100 mg. nikotinamid ve 5 mcg. B<sub>12</sub> vitamini ile ısıtılmıştır. Kullanılan tuzlar (0.5 mg/ml) demir amonium sitrat, ferro glykonat, ferri şapı, ferro şapı, ferri klorür, potasium ferro ve ferri siyanürler ve ferro sulfattır.

Testten sonra B<sub>12</sub> aktivitesinde kayıp yoktur; fakat anörin miktarı ml. de 10. 6-11 mgr. a düşmüştür.

T A B L O III.

Yüksek hararet tecrübesinde ve oda temperaturünde saklandığında sıringalık B kompleks solusyonundaki vitamin B<sub>12</sub> dayanıklılığı üzerine ferri klorür solusyonunun tesiri.

Ferri klo- rür mg/ ml.	B <sub>12</sub> aktivi- B a ş l a n g ı ç t a k i Vitamin tesisi mcg /ml.	Oda temperaturünde saklandıktan sonra vitamin B <sub>12</sub> aktivitesi mcg/ ml.				Testten sonra Vi- tamin B <sub>12</sub> aktivitesi mcg/ml.
		1 ay	2 ay	3 ay	4 ay	
0,5	5	5	5	5	5	5
0,15	5	5	5	5	5	5
0,1	5	5	5	4	3.5	4
0,05	5					3,5 e
0,02	5					0,5

Yüksek temperatur şartlarında veya oda hararetinde 4 aydan fazla bir zamanda ml. de 0.25 mg. civarında Ferri klorür solusyonu B<sub>12</sub> aktivitesini muhafaza etmektedir.

Demir tuzları ile aynı şartlar ve miktarlarda ml. de 0,5 mg. kobalt sulfat, manganes, bakır ve kurşun asetatın da koruyucu tesiri tetkik edilmiş ve vitamin B<sub>12</sub> aktivitesinin tamamen kaybolduğu görülmüştür.

### N E T İ C E

Feller ve Macek'e göre anörinin dekompozisyon mahsulleri vitamin B<sub>12</sub> nin bozulmasına sebep olmaktadır.

Bu çalışmadaki müşahedelere göre anörin yüksek temperaturde B<sub>12</sub> ile veya nikotinamid ile beraber olsun demir tuzları ihtiva etse de etmese de tesirini tamamen kaybetmektedir.

Buna mukabil B<sub>12</sub> yüksek hararete tablo II de görüldüğü gibi ancak anörin ve nikotinamidin mevcudiyetinde aktivitesini kaybetmektedir. Bundan çıkartılabilecek netice anörin ve nikotinamidin müsterek iken parçalanma mahsullerinin yalnız anörininkinden farklı olduğu kanaatidir.

Demir tuzları, anörin ve nikotinamid ile bir arada iken anörinin dekompozisyonunu önlemediği halde spesifik bir tarzda vitamin B<sub>12</sub> yi korumaktadır.

Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

(Yazarlar İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Eczacı Okulu mensuplarındandırlar.)