

ANTAZOLİN İÇEREN MİKROPELLETLERİN FORMÜLASYONU, PİLOT İMALATI VE KONTROLLU SALIMI ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

STUDIES ON FORMULATION, PILOT MANUFACTURING AND CONTROLLED RELEASE OF MICROPELLETS CONTAINING ANTAZOLINE

Kandemir CANEFE* - Cem ÖZYURT*

SUMMARY

In this study, first the pelletizing dish method was used to investigate the formulation of micropellets containing the active substance.

Antazoline was used as model substance and various pharmaceutical quality control methods were applied to micropellets manufactured with formulas showing optimal properties.

Following this procedure, the micropellets carrying the active substances were coated with acrylic resins in order to obtain controlled release.

Release properties were examined by in-vitro experiments and with different kinetic calculations. As a result, micropellet formulations showing controlled release have been developed which can be useful guides for the pharmaceutical industry of our country.

Key words: Micropellets, pelletizing dish, antazoline micropellets, controlled release

ÖZET

Bu çalışmada önce, basamaklı tabak (pelletizing dish) yöntemi kullanılarak etken madde içeren mikropelletlerin formülasyon araştırması yapılmıştır. Model etken madde olarak, antazolin kullanılmış ve optimum özellikler gösteren formülle imal edilen mikropelletlere çeşitli farmasötik kalite kontrolleri uygulanmıştır. Daha sonra, kontrollü salım elde edebilmek için, etken madde taşıyan mikropelletler, akrilik reçineler ile kaplanmıştır. Salım özellikleri, yapılan in vitro deneylerle, muhtelif kinetik hesaplamalar vasıtasıyla incelenmiştir. Sonuçta ülkemiz ilaç endüstrisine yol gösterici mahiyette, kontrollü salımlı mikropellet şeklinde ilaç formülasyonları geliştirilmiştir.

* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı,
Tandoğan/ANKARA.

GİRİŞ

Mikropelletler yuvarlanmış küre biçimli oluşumlardır. Büyüklükleri değişken olmakla birlikte genelde 0.4-1.5 mm çapındadırlar (1,2,3).

Eczacılık teknolojisinde gittikçe artan şekilde kullanılmaya başlanmış olan mikropelletler, genelde etken maddenin dayanıklılığını arttırmak, kötü tad ve koku faktörlerini ortadan kaldırmak, uygun akış özelliği kazandırmak, belli hacimlerde sabit ağırlığı tutturmak gibi teknolojik avantajlarının yanısıra, son yıllarda sürekli etkili ve kontrollü salımlı preparatlarda kullanımlarının da artması nedeniyle bir farmasötik şekil olarak önem kazanmaktadır.

Bu çalışmada, daha önceki bir çalışmamızda (4) pilot imalat teknolojileri ve formülasyon yapıları üzerinde ön araştırması yapılmış mikropelletlerin etken madde içeren formülasyonlarının, mikropellet imalatında oldukça verimli sonuç veren basamaklı tabak yöntemi ile hazırlanışını ve kontrollü salım özelliklerini araştırdık.

Bilindiği gibi H_1 grubu antihistaminiklerin oral yolla günde birkaç defa kullanılması gerekmektedir. Vücutta histamin liberasyonu, allergen madde ile temasta yoğunluğuna bağlı olarak ve ilaç alımındaki bazı kesintiler nedeni ile semptomun tedavisi uzun sürebilmektedir (5). Buna bir çare olarak uzun tesirli veya kontrollü salım ile organizmada uzun süre etkisini gösteren ilaçlar gittikçe artan sıklıkla kullanılmaktadır.

Biz de bu nedenlerden dolayı günlük kullanım sıklığı yüksek olan antazolin HCl'i model olarak seçtik (6).

MATERYAL ve YÖNTEM

Kullanılan Cihazlar

Atomizer, Hayat Aeresol ve kim.San.KB.1 tipi

Basamaklı Tabak (4)

Stereo Mikroskop, Jena, SM XX

Mikroskop, Nikon, AFM

Elek Takımı, Retsch, ASTM tipi

Elek Çalkalayıcısı, Retsch, RV

Nem Tayin Cihazı, Sauter, Inframatic

UV Spektrofotometre, Pye-Unicem, SP 8-100
pH Metre, Beckman, H 4
Elektrikli Terazı, Mettler, P 1200
Elektrikli Terazı, Microwa, 5540
Dağılma Testi Aleti, Manesty, TD 92
Draje Kazanı, Özel Yapım, 9 cm çaplı
Ufalanma Aşınma Aleti, Özel Yapım, 7.5 cm çaplı (4)
Çözünme Hızı Aleti, Erweka, DT
Cam Atomizör, İldam

Materyal

Mikropellet imalatında kullanılan maddeler, formülasyon yapıları ve kodlandırılmaları Tablo I'de verilmiştir.

Mikropellet İmalat Yöntemi

Mikropelletlerin imalatında, teknik özellikleri daha önceki bir çalışmada verilen basamak tabaklı tabak yöntemi kullanılmıştır (4). İmalatta seri usulü çalışılmıştır. İmalat parametreleri olarak; tabak eğimi 45° , bağlayıcı püskürtme mesafesi 18 ± 1 cm iken, her 10 saniyede 0.05 ml püskürtülerek aglomerasyon yapılmıştır.

Kaplama İşlemi

Elde edilen belirli büyüklükteki (0.354 - 1.25 mm) mikropelletler, draje kazanında farklı Eudragit çözeltilerini püskürtülmesiyle ve literatürde (7) verilen tekniğe göre kaplanmıştır. Bu amaçla uygun bir atomizör içindeki Eudragit çözeltisi basınçlı hava vasıtasıyla kazan içindeki mikropelletlere aralıklarla püskürtülmüş ve kaplama sırasında gerekli ısıtma ve havalandırma işlemine de devam edilmiştir.

Kaplama Çözeltileri

Kaplama materyali olarak önce Eudragit RS ve daha sonra Eudragit S, %2 oranında olmak üzere izopropil alkol ve asetonun eşit miktardaki karışımlarında çözülerek kullanılmıştır (8). Kaplama işlemine daha önce denemelerde saptanan miktar kuru kaplama materyali tüketilinceye kadar devam edilmiştir.

Tablo-I: Mikropellet imalatında kullanılan maddeler ve hazırlanan formülasyonlar
(Miktarlar gram cinsindedir)

Formülasyon	Antazolin HCl	Öğütülmüş Antazolin HCl	Laktoz	Toz Edilmiş Şeker	Talk	TiO ₂	Kolloidal Silika	Bağlayıcı Miktarı	Kurutmadan Sonraki Toplam Kütle
F18	50	-	31	5	1	10	-	% 5 PVP (13 g)	100.65
F19	50	-	31	-	1	10	-	"	100.65
F20	-	50 ¹⁾	31	5	1	10	-	"	100.65
F21	-	50 ²⁾	31	5	1	10	-	"	100.65
F22	-	70 ²⁾	13	1	5	10	1	% 10 PVP (10 g)	101.00
F23	-	70 ²⁾	12	1	5	10	2	"	101.00

1) 30 saniye öğütülmüş

2) 15 saniye öğütülmüş

Kalite Kontrol Araştırmaları

Organoleptik Kontroller

Mikropelletlerin özelliklerine (3) uygun tanecik görünümü ve yüzey düzgünlüğü stereo mikroskopla tesbit edilmiştir.

Tanecik Büyüklüğü Dağılımı

Muhtelif delik genişliğindeki standart elekler kullanılarak, titreşimli elek taşıyıcısında 10 dakika elenerek saptanmıştır.

Ufalanma-Aşınma Kontrolü

Uygunluğu başka bir çalışma (9) ile saptanmış bulunan cihaz kullanılmıştır. Bu amaçla 0.354 mm den büyük mikropelletler, 40 rpm de teste tabi tutulmuş ve süre sonunda cihazdan alınan mikropelletler elenerek 0.354 mm elek açıklığındaki eleğin altına geçen partiküllerden % ufalanma-aşınma oranı bulunmuştur.

Küme Dansitesi

İç çapı 10.6 mm toplam yüksekliği 148 mm olan 10 ml'lik mezür kullanılmıştır. Ağırlığı önceden tespit edilen v eserbrest akışla 10 ml'lik bir hacim gösteren mikropelletleri içeren mezür, 3 cm yükseklikten düzgün tahta satıha 3 defa düşürülerek hacim saptanmıştır. Ağırlığının hacme bölünmesiyle g/cm³ olarak küme dansitesi hesaplanmıştır (10).

Yığın Açısı

Huni metodu kullanılmıştır (11). Akan mikropellet kütlelerinin oluşturduğu konik yığının yarı çapı (r) tepe yüksekliğinde (h) bölünerek yığın açısı ($\tan \alpha = h/r$) hesaplanmıştır.

Nem Tayini

IR ışınları ile çalışan cihazla nem miktarı, yüzde ağırlık üzerinden hesaplanmıştır (12).

Dağılma Kontrolü

TF 1974 de verilen yöntem ve cihazla dağılma süresi, dakika cinsinden hesaplanmıştır (13).

Miktar Tayini

Kaplanmamış mikropelletlerde çözücü olarak su kullanılarak, kaplanmış mikropelletlerde, kaplamanın 2 ml etanolde çözüldürülmesinden sonra ana çözücü olarak yine su kullanılarak spektrofotometrik yöntemle 291 nm'de absorpsiyon değerleri bulunmuştur. Daha önceden kalibrasyon doğrusu için hesaplanan doğru denklemi kullanılarak miktar tayini yapılmıştır (14).

Çözünme Hızı

Hazırlanan kaplanmamış ve kaplanmış mikropelletler 0.1 N hidroklorik asit ve pH 7.4 enzimsiz barsak ortamı (15) içinde 37°C de döner sepet yöntemi (16) kullanılarak çözünme hızı deneyleri uygulanmıştır. Kaplanmış mikropelletler 1 saat, kaplanmamış mikropelletler ise, 4 saat 0.1 N hidroklorik asitli ortamda ve 6 saat yapay barsak ortamında tutularak, ayrı ayrı çözünme hızı tayinleri yapılmıştır.

Ayrıca kaplanmış mikropelletler 0.1 N hidroklorik asitli ortamda 4 saat tutulmuş ve sürenin sonunda ortam yapay barsak ortamı ile değiştirilerek deneye 6 saat daha devam edilmiştir. Bu deneyde asit ortamda son olarak elde edilen kümülatif çözünme hızı değerlerine, yapay barsak ortamında okunan değerler de eklenerek total çözünme hızı sonuçları hesaplanmıştır.

Kinetik Hesaplamalar

Elde edilen çözünme hızı sonuçları Hixson ve Crowell'in küp kök kanundaki (17,18)

$$K_4 t = W_0^{1/3} - W^{1/3} \quad (I)$$

eşitliği ile, 0. ve 1. derece kinetik denklemlerine;

$$m = m_0 - k_a t \quad (II)$$

$$\ln (m/m_0) = - k. t \quad (III)$$

uygulanarak çözünme hızı profilleri çizilmiştir.

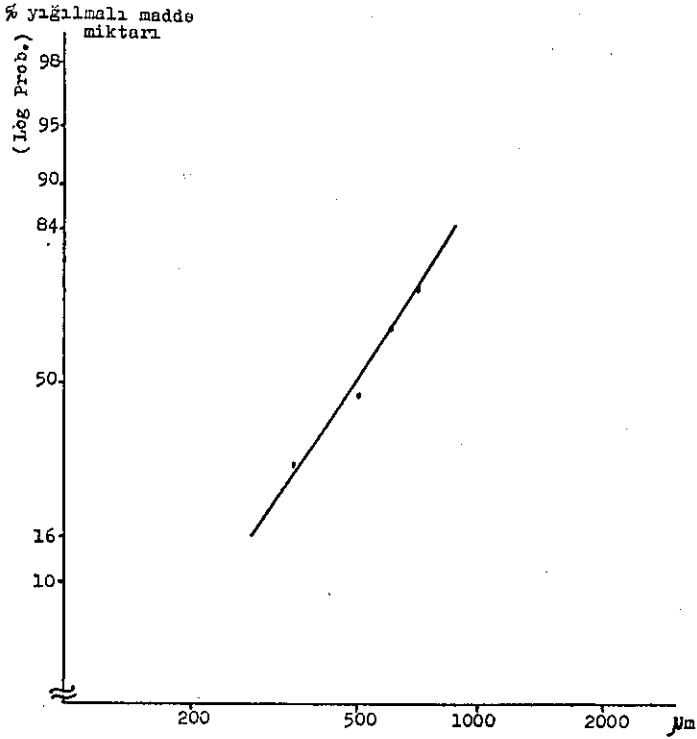
BULGULAR

1. Etken madde içeren mikropellet formülasyonlarının organoleptik olarak kontrolü sonucunda elde edilen gözlemler ve yorumlar Tablo II'de verilmiştir.

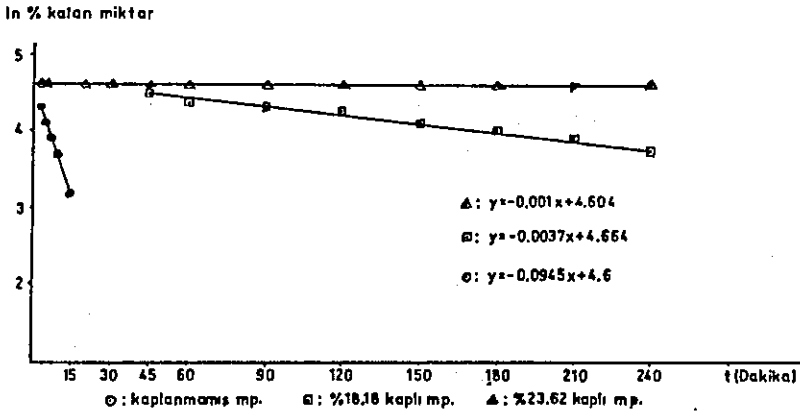
2. Mikropelletlerin tanecik büyüklüğü dağılımı sonuçları Tablo III ve Şekil I'de verilmiştir. Ortalama partikül büyüklüğü (geometrik) $500 \pm 3 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur.

Tablo-II: Mikropellet formülasyonlarının organoleptik kontrollerinde elde edilen sonuçlar

Formülasyon	Gözlem	Muhtemel Nedeni
F 18	İstenmeyen Yüzey Görünümü (Bozuk)	Etken Mad.Kristal Yapısı ve Partikül Büyüklüğü Dağılımı
F 19	İstenmeyen Yüzey Görünümü (Bozuk)	E.M.Kristal Yapısı ve Partikül Büyüklük Dağılımı
F 20	Elektrostatik Yüklenme	Öğütme İşleminde Kaynaklanmaktadır
F 21	Elektrostatik Yüklenme	Öğütme İşleminde Kaynaklanmaktadır
F 22	Elektrostatik Yüklenme	Öğütme İşleminde Kaynaklanmaktadır.
F 23	Optimum Formülasyon	-



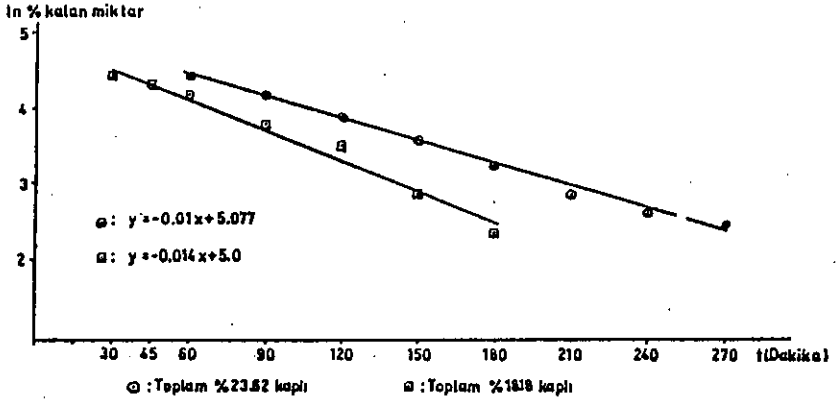
Şekil-1: F 23 Formülasyonundan hareketle hazırlanan mikropelletlerin taneçik büyüklüğü dağılımı (Log-Olasılık)



Şekil-2: F 23 Formülasyonundan hareketle elde edilen mikropelletlerin çözünme hızı profilleri (pH: 1.2 suni mide ortamı)

3. Mikropelletlerde yapılan friabilite, küme dansitesi, yığın açısı, nem ve dağılıma zamanı sonuçları Tablo IV'de verilmiştir.

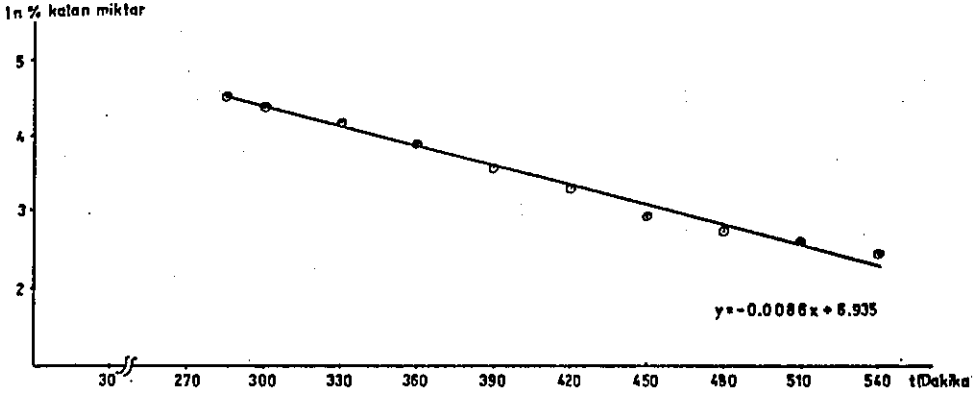
4. Kaplanan mikropelletlerle, kaplanmamış olanlarda yapılan çözünme hızı kontrolleriyle, elde edilen değerlere göre hesaplanan kinetik sonuçlar Tablo V'de verilmiştir. Bu değerlere göre determinasyon katsayısının en yüksek olduğu 1. derece kinetiğe uygun çözünme hızı profilleri Şekil 2,3 ve 4'de verilmiştir.



Şekil-3: F 23 Formülasyonundan hareketle elde edilen mikropelletlerin çözünme hızı profilleri (pH 7.4 suni barsak ortamı)

Tablo-III: F 23 formülasyonlarından hareketle elde edilen mikropelletlerin tanecik büyüklüğü dağılımı (% gram olarak)

Elek Genişliği (µm)	Elek üzerinde Kalan Madde (5 deney ortalaması olarak)	Standart Sapma
2000	1.07	± 1.51
1250	4.68	± 1.65
841	21.43	± 3.20
707	9.27	± 1.08
595	16.93	± 1.56
500	16.24	± 3.65
354	22.28	± 0.98
250	4.82	± 0.26
125	2.89	± 1.14
74	0.41	± 0.10
Taban	-	-



Şekil-4: F 23 formülasyonundan hareketle hazırlanan % 18.18 ve % 23.62 kaplı mikropelletlerin çözünme hızı profili (pH: 1.2 suni mide ve pH 7.4 suni barsak ortamında birleşik deney)

Tablo-IV: Mikropelletlerde yapılan diğer kalite kontrolleri ve sonuçları (Küme dansitesi ve yığın açısı sonuçları 10 ayrı deney, diğerleri 5 ayrı deney sonucu elde edilmiştir).

Testler	Sonuçlar (ortalama)	Standart Sapma
Friabilite (%)	7.08	± 0.60
Küme Dansitesi (g/ml)	0.43	± 0.05
Yığın Açısı (°)	25.74	± 0.08
Nem (%)	0.80	± 0.01
Dağılma zamanı (Dakika)	6.67	± 0.67

Tablo-V: Çözünme hızı deneyleri sonuçlarına göre hesaplanan kinetik değerler

Formülasyon	Çözünme Ortamı	0 Derece		1. Derece		Hixson-Crowell	
		k(%/Dk)	r ²	k(Dk ⁻¹)	r ²	K ₁ (% mg l/3 .Dak ⁻¹)	r ²
F 23 (Kaplanmamış Mikropelletler)	0.1 N HCl Çöz.	4.170	0.970	0.095	<u>0.997</u>	0.110	0.995
	0.1 N HCl Çöz.	0.233	<u>0.995</u>	0.0037	0.989	0.005	0.993
F23 (% 18.8 Kahl Mikropelletler)	7.4 pH'da Suni Barsak Ortamı	0.525	0.972	0.014	0.982	0.0153	0.997
	0.1 N HCl Çöz.	0.011	0.939	0.0001	0.933	0.0002	<u>0.985</u>
F23 (% 23.62 Kahl Mikropelletler)	7.4 pH'da Suni Barsak Ortamı	0.350	0.934	0.010	<u>0.992</u>	0.011	0.984
	0.1 N HCl + Suni Barsak Ortamı (Birleşik Test)	0.306	0.930	0.0086	<u>0.984</u>	0.0092	0.968

TARTIŞMA ve SONUÇ

Daha önce yapılmış olan çalışmada (4) elde edilen imalat parametrelerinin yardımı ile elde edilen mikropelletler çeşitli kalite kontrollerine tabi tutulmuş ve en uygun özellik gösteren F 23 nolu formülasyon imalatta kullanılmıştır. Etken maddenin neme duyarlı olduğu bilindiğinden (19) taşıyıcı olarak kullanılacak sert jelatin kapsüllerde de nem tayini yapılmıştır. Kapsül nem miktarının spesifikasyonuna uygun çıkması üzerine, kontrol amacıyla daha önce elde edilen mikropelletlerde miktar tayini yapılmış ve ortalama teorik değere göre % 98.75 ± 2.50 antazolin bulunmuştur. Buna göre preparat doz homojenliği açısından uygun kabul edilmiştir. Bundan sonra mikropelletler kaplanmış ve etki süresinde ayarlama yapıp yapılamayacağı araştırılmıştır.

Pilot imalat koşullarında az miktarda çalışılması söz konusu olduğunda, kaplamada, draje kazanı yöntemi kullanılmıştır. Özellikle 1 mm'nin altındaki büyüklükteki partiküller için bu yöntemin uygulanmasının zorluğu literatürde yer almasına

rağmen (20) kaplama çözeltisinin kullanılagelen konsantrasyonları (53,20,21) azaltılarak kaplama süresi uzatılmış ve az miktarda püskürtme yapılarak ve kurutma süresi uzatılarak, mikropelletlerin birbirine yapışması önlenmiştir.

Değişik miktarlarda kaplanan mikropelletlere çözünme hızı deneyleri uygulanmıştır. Bu deneylerin sonuçlarından elde edilen verilerle antazolin HCl içeren mikropelletlerin çözünme hızı karakteristiklerinin hangi mekanizmalarla ve eşitliklerle tanımlanabileceği araştırılmıştır. Çözünme hızı karakteristiklerinin genel olarak hem 1. derece kinetik denkleme, hem de Hixson-Crowell eşitliğine uyduğu görülmüştür. Bu eşitliklerde yüksek determinasyon katsayıları elde edilmiştir.

Genel olarak 1.derece kinetik denkleme elde edilen determinasyon katsayıları Hixson-Crowell eşitliğinde elde edilenlere oranla biraz daha yüksek değerler vermişlerdir.

Sonuç olarak, üzerinde çalıştığımız etken madde ve mikropellet formülasyonu ile etki süresini uzatıcı ve ayarlayıcı kaplama yapılmasının gerçekleştiği ve elde edilen kaplanmış mikropellet formülasyonlarını sürekli ve uzatılmış etkili ilaç formu için temel olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde henüz büyük imalatı başlamamış olan bu tür preparatların ilaç endüstrisinde kullanılmaya başlaması, elde ettiğimiz sonuçlara göre uygun ve yerinde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Rothgang, G.: *A.P.V.*, **20**, 39-56 (1974).
2. Lehmann, K.O.R., Bössler, H.M., Drocher, D.K.: *Midland Macromolecular Monograph Series Symposium*, Polymeric Delivery Systems, Midland, August 1976, 111-119.
3. Özyurt, C.: *Mikropelletlerin Pilot-İmalat Teknolojileri ve Formülasyon Yapıları Üzerinde Çalışmalar*, Yüksek Lisans Tezi, A.Ü.Ecz.Fak.Şubat 1984, 2-40.
4. Canefe, K., Özyurt, C.: *DOĞA*, **C, 10**, 1, 12-20 (1986).
5. Kayaalp, O.: *Tıbbi Farmakoloji*, Ayyıldız Matbaası, Ankara, Cilt 2, 1979, 1443-1452.
6. *Bristih Pharmacopeia 1973*: p.34, Her Majesty's Stationary Office, London, 1973.
7. Rothgang, G.: *Drug Made in Ger.* **11**, 117-120 (1968).
8. Eudragit: *Röhm Pharma Danışma Kitabı*, Darmstat.

9. Canefe,K., Özyurt,C: *47 th. International Congress of Pharmaceutical Sciences of F.I.P.*, Amsterdam, 31 August-4 September 1987; Abstract Book, p.58.
10. Ditter, L.W.Ed.: *Sprovs American Pharmacy*, 7.Baskı, J.B.Lippincott Comp., Philadelphia, 1974, 387-394.
11. Parrot, E.L., Sasaki, W.Ed.: *Experimental Pharmaceutics*, Burgess Pub. Comp. 4.Baskı. Minniapolis, 1977, 21.
12. Sauter: *Inframatic Cihazı Kullanma El Kitabı*, August Sauter K.G. Fein-und Schnell waagenfabrik, Ebingen/Württ, Germany.
13. *Türk Farmakopesi 1974*, s.177-178, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.
14. *The Pharmaceutical Codex*, p.50, The Pharmaceutical Press, London, 11.Baskı, 1979.
15. *Drugs Made in Ger.*, 20, 90-105 (1981).
16. *The United States Pharmacopoeia (USP XX)*, 20.Baskı, p.959-960, Mack Printing Co., Easton, 1980.
17. Hixson, A.W., Crowell,J.H.: *Ind.Eng.Chem.*, 23, 923-931 (1931).
18. *Ibid*, 23, 1002-1009, 1931.
19. *The Extra Pharmacopoeia Martindale*, p.1291, The Pharmaceutical Press, London, 1979.
20. Lehmann, K., Dreher,D.: *Pharm.Techn.*, 3 (3), 53-56 (1979).
21. Rothgang,G.: *Drugs Made in Ger.*, 11, 117-120 (1968).

M. Ü.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
KÜTÜPHANESİ

(Received May 12, 1987)