

FUROSEMİDİN ÇÖZÜNME HIZININ PVP İLE KATI DİSPERSİYONLARI HAZIRLANARAK ARTIRILMASI

IMPROVEMENT OF DISSOLUTION RATE OF FUROSEMİDE BY PREPARING SOLID DISPERSIONS WITH POLYVINYLPYRROLIDONE

ŞefikaORDU Nurten ÖZDEMİR

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Ankara
TÜRKİYE

ÖZET

Bu çalışmada pH 1.2 suni mide ortamında çözünürlüğü az olan furosemidin (FR) katı dispersiyonları hazırlanarak çözünürlüğünün artırılması düşünülmüş, bu amaçla polivinilpirolidon(PVP-40) kullanılarak farklı etken madde/taşıyıcı oranlarında katı dispersiyonlar, çözme yöntemi kullanılarak hazırlanmıştır. Katı dispersiyonlarda çözünme hızı deneyleri sürekli akış hücresi kullanılarak, 9ml/dak akış hızında yapılmış olup hazırlanan kompleksler X-ışını, I.R. ve DSC analizleri ile incelenmiştir.

Saf furosemide göre çözünme hızı PVP-40 kullanılarak hazırlanan katı dispersiyonlarda artmış ve en fazla etken madde çıkışı göstermesi nedeniyle 1:6 oranında hazırlanan komplekslerin ideal olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmada ayrıca hazırlanan katı dispersiyonlardan etken madde çıkış hızının partikül büyüklüğünden etkilenmediği bulunmuş olup stabilite sorunu olan FR 'nin hazırlanan katı dispersiyonlarının 9 ay boyunca stabil olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Furosemid, katı dispersiyon, polivinilpirolidon, çözünme hızı

SUMMARY

The purpose of this study is to increase the solubility of furosemide(FR) in pH 1.2. For this purpose polyvinylpyrrolidone(PVP-40) is used as soluble carrier. The solid complexes are prepared in different molar ratios of drug/ carrier by using solvent method. The rate of release of the active material from the resulting complexes are determined from dissolution studies by the use of flow through cell method with the flow rate of 9 ml/min. Inclusion complexation is confirmed by the results from the studies of X-ray diffraction, differential scanning calorimetry(DSC) and infrared spectroscopy(IR).

The dissolution rate of furosemide is increased in all of the solid dispersion systems compared to that of the pure drug. The inclusion compound prepared in the molar ratio of 1:6 is found to have the fastest dissolution profile. The particle size of complexes is found to have no effect on the release of active material. As a result of the stability studies the inclusion complex is also found to be stable after storage for a period of 9 months at room temperature.

Key words: Furosemide, solid dispersion, polyvinylpyrrolidone, dissolution rate

GİRİŞ

Etken maddeler gastrointestinal kanalda(Gİ) çözüldükten sonra absorbe olmaktadır. Etken maddenin çözünme hızı absorpsiyon hızından çok yavaş ise bu maddelerin absorpsiyonu ve biyoyararlılığı çözünme hızının bir fonksiyonu olmakta ve maddenin biyoyararlanımını geliştirmek için çözünürlüklerinin artırılması yoluna gidilmektedir.

Etken maddelerin çözünürlüklerini artırmada kullanılan katı dispersiyon hazırlama yöntemi ilk olarak 1961 yılında Sekiguchi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir(1). Katı dispersiyonlarda çözünmeyi artırmada ıslanma, polimorfik şekiller, partikül büyüklüğü ve aglomerasyonun azalması, yüksek enerjili durumun oluşumu, amorf şekle dönüşüm ve mikro çevrede çözünür kompleks oluşumu gibi birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir(2).

Katı dispersiyon hazırlamada polimerler, yüzey aktif maddeler, poliasitler ve son yıllarda siklodekstrinler ve fosfolipidler yaygın olarak kullanılmaktadır(3). Bu amaçla kullanılan taşıyıcılardan biride polivinilpirolidondur(4-6).

Çalışmamızda mide ve ince barsakların üst kısımlarından absorbe olan ancak bu ortamlarda çözünürlüğü az olduğu için biyoyararlanım problemi olan furosemidin PVP-40 ile katı dispersiyonları hazırlanarak çözünürlüğünün ve buna bağlı olarak absorpsiyon ve biyoyararlılığının artırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE YÖNTEM

Materyal

Çalışmada kullanılan Furosemid (Deva A.Ş.Türkiye), Polivinilpirolidon (Sigma Company U.S.A.)'dan alınmıştır. Kullanılan tüm maddeler analitik saflıktadır.

Yöntem

Katı Dispersiyonları Hazırlanması

Çalışmada farklı FR/PVP-40 oranlarında katı dispersiyonlar çözme yöntemi kullanılarak hazırlandı(7,8). Hesaplanan miktar FR ve PVP %95 metanol ve %5 distile su karışımı içinde çözüldü. Çözücü 60°C de su banyosu üzerinde uçuruldu. Elde edilen kütle 50°C de vakum altında 1 saat kurutulduktan sonra öğütüldü ve elenerek istenilen partikül büyüklüğüne ayrıldı. Ayrıca mukayese için hesaplı miktar FR ve PVP havan eli ile havanda çok bastırmadan 10 dak. süre ile karıştırılarak fiziksel karışımları(FK) hazırlandı.

Çözünürlük Çalışmaları

Saf etken maddenin ve etken madde/PVP-40 komplekslerinin çözünürlükleri pH 1.2 suni mide ortamında incelendi. Bu amaçla kapalı bir erlen içinde bulunan çözünme ortamına çözünebileceğinden fazla miktarda etken madde konularak 37°C de bir magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak bekletildi. Sıvı fazdan 0.45µm lik filtre ile süzülerek alınan numunelerde etken madde miktarı tayin edildi. Denge oluşumunda ölçülen değer kullanılarak etken maddenin çözünürlüğü hesaplandı.

Çözünme Hızı Çalışmaları

Çalışmada etken maddenin ortam sıvısındaki çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle sink koşulu temin edebilmek amacıyla sürekli akış yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde kullanılacak akış debisini ayarlamak amacıyla saf etken madde ortam sıvısında 3 ml/dak, 9 ml/dak ve 16 ml/dak'lık hızlarda çözünme testine tabi tutuldu. 3ml/dak'lık debilerde sink koşul sağlanmazken 9 ve 16 ml/dak'lık debilerde sink koşulunun sağlandığı tesbit edildi ve çalışma kolaylığı sağlaması nedeniyle 9 ml/dak'lık debinin kullanılmasına karar verildi. Hazırlanan katı dispersiyonlarda etken madde çıkışı sürekli akış hücresi kullanılarak 9ml/dak debide incelendi. Çözünme ortamı olarak yüzey gerilimini 45-50 mNm⁻¹ e getirmek amacıyla %0.02 polisorbata 20 içeren pepsinsiz yapay mide ortamı kullanıldı(6). Çözünme hızı deneylerinde 40 mg FR veya 40 mg FR'e eşdeğer miktarda kompleks kullanıldı. Numunelerde etken madde miktarı spektrofotometrik olarak ($\lambda = 274$ nm'de) ölçülerek, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayan 3 deneyin ortalaması alınarak değerlendirme yapıldı.

X-Işını Analizleri

Katı dispersiyonlarda X-ışını analizleri Joel JDX-8P tipi X-ışını difraktometresi ile yapıldı. Bakır katot kullanılarak 40 kilovolt, 20 miliamperde elde edilen X-ışını ile katı dispersiyonlarda kristal durumları incelendi.

I.R. Analizleri

I.R. analizleri Pye Unicam SP-1000 I.R. spektrofotometresinde potasyum bromür ile diskler hazırlanarak yapıldı.

DSC Analizleri

Termal analizler Shimadzu DT-40 diferansiyel tarama kalorimetresi kullanılarak 10°C /dak tarama hızı ile 40°C-300°C arasında yapıldı.

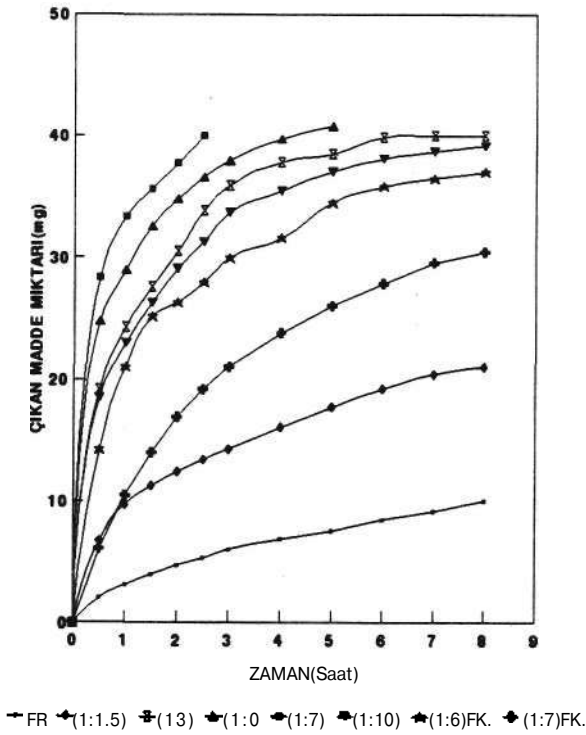
Stabilite Çalışmaları

Katı dispersiyonlar ve saf etken madde 9 ay boyunca 22°C deki nemsiz ortamdaki desikatörde karanlıkta bekletildi. 0.,3,6,9. aylarda DSC termogramları çekilerek ve çözünme hızı tayinleri yapılarak değişiklik olup olmadığı incelendi.

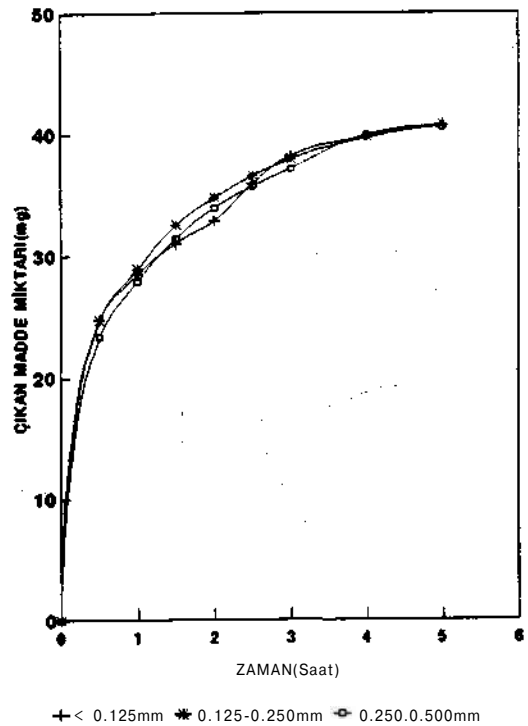
SONUÇ VE TARTIŞMA

Furosemidin PVP ile çözme yöntemi kullanılarak hazırlanan katı dispersiyonlarında çözünme profilleri incelendiğinde 1:7 ve 1:6 (FR:PVP) oranlarında en yüksek çözünme hızları elde edilmiştir(Şekill). Katı dispersiyonlar etken madde çıkış hızına göre 1:7>1:6>1:5>1:10>1:1.5 şeklinde sıralanmaktadır. Çözünen etken madde miktarı 90. dakikada 1:7 oranında 35.6 mg iken bu değer 1:6 da 32.5 mg, 1:5 de 27.5 mg, 1:10 da 26.2 mg , 1:1.5 de ise 11 mg dır. Aynı süre içinde saf furosemidden çözünen madde ise 3.9 mg dır ve belirgin bir şekilde hazırlanan katı dispersiyonlar ile maddenin çözünme hızı artırılmıştır. Etken madde çözünme hızları etken madde/taşıyıcı oram 1:10 değerine çıkana kadar artma göstermesine rağmen 1:10 etken madde/taşıyıcı oranında hazırlanmış katı dispersiyonlarda beklenmedik şekilde çözünme hızında düşme görülmüştür. Böyle bir kritik değerden soma çözünme hızının azalması PVP ile etken maddenin 2 farklı kompleks yapmış olması ihtimalini düşündürmektedir. Taşıyıcının düşük konsantrasyonlarında oluşan çözünür kompleks polimer oram artmasıyla az çözünür komplekse dönüşebilmektedir ki bu bulgularımızı El Gamed ve arkadaşlarının çalışmalarını destekler niteliktedir (9). Katı dispersiyonlarda en yüksek çözünme hızı değerlerinin elde edildiği 1:6 ve 1:7 oranlarında hazırlanan fiziksel karışımlara çözünme hızı testi uygulandığında 90. dakikada 1:7

oranında 14 mg, 1:6 oranında ise 25 mg madde açığa çıktığı saptanmış olup, etken madde çözünme hızı saf furosemide ve 1:1.5 oranında hazırlanan katı dispersiyona göre artmasına rağmen, 1:5, 1:6, 1:7, 1:10 oranında hazırlanan katı dispersiyonlardan daha düşük kalmıştır. 1:6 ve 1:7 oranında hazırlanan fiziksel karışımlarda 1:1.5 oranında hazırlanan katı dispersiyona göre daha fazla etken madde çıkışının elde edilmesinin nedeni ise PVP oranının fazlalığına bağlanmıştır. Tüm bu artışların etken maddenin PVP ile muamelesi sonucu ıslanabilirliğinin, çözünürlüğünün artmasının bir sonucu olarak düşünülmektedir. Çalışmada ayrıca çözünürlük tayini de yapılmış olup, pH 1.2 suni mide ortamında saf furosemidin çözünürlüğü 30.3 mg/ml iken FR:PVP (1:6) kompleksinde bu değer 68 mg/ml olarak bulunmuştur.



Şekil 1. Katı dispersiyonların çözünme profilleri



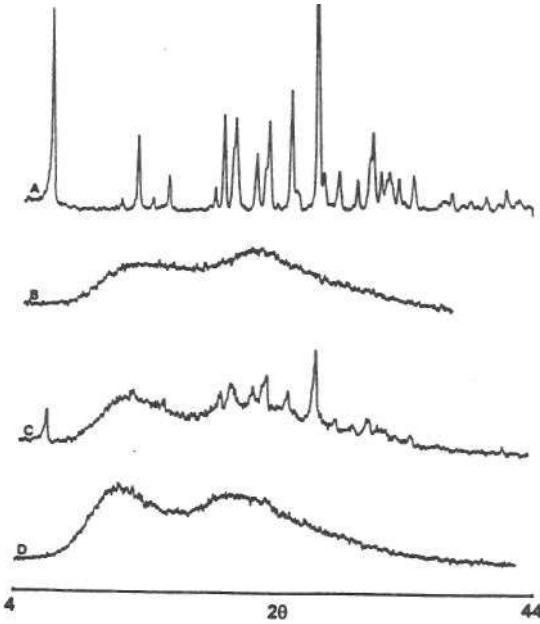
Şekil 2. Katı dispersiyonlardan etken madde salımı üzerine partikül büyüklüğünün etkisi

1:6 ve 1:7 oranlarında hazırlanan katı dispersiyonlarda birbirine yakın çıkış profili elde edilmiştir. İstatistiksel incelemeler sonucunda aralarında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir. Formülasyon çalışmalarında ilave edilecek PVP-40 miktarın daha az olması nedeniyle çalışmada 1:6 oranında hazırlanan katı dispersiyonlar kullanılmıştır.

Çalışmada ayrıca 1:6 (FR:PVP) oranında hazırlanan katı dispersiyonlarda etken madde salımına partikül büyüklüğünün etkisi incelenmiştir (Şekil 2). Partikül çapı 0.125mm den küçük, 0.125-0.250mm ve 0.250-0.500mm arasında olan partiküllerin çözünme profilleri incelendiğinde her üç partikül büyüklüğünün çözünme profilleri arasında anlamlı bir farklılık

olmadığı görülmüştür. Bu da maddenin PVP ile muamelesi sonucu ıslanabilirliğinin çok fazla artmasının bir sonucudur. Daha sonraki çalışmalarda 0.125-0.250 mm çapa sahip partiküller kullanılmıştır. Bu bulgularımız Akbuğa ve arkadaşlarının PVP 25, 30, 90 kullanarak yaptıkları çalışmalarını destekler niteliktedir(10).

Sonuç formül olarak kabul edilen vel:6 oranında hazırlanan katı dispersiyonlarda yapılan X-ışını analizleri sonucunda furosemide ait keskin piklerin tamamen kaybolduğu görülmüştür. Aynı oranda hazırlanan fiziksel karışımda ise piklerin şiddeti azalmıştır(Şekil 3). Katı dispersiyonlarda keskin piklerin kaybolması maddenin kristal yapısının amorf hale dönüştüğünü göstermektedir(10).



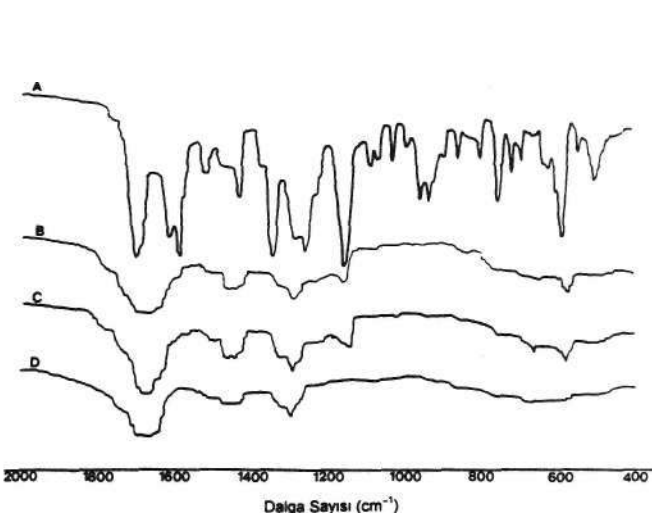
Şekil 3. Katı dispersiyonların X-ışını difraktogramları

- A: Furosemid
- B: Furosemid-PVP(1:6) katı dispersiyon
- C: Furosemid-PVP(1:6) fiziksel karışım
- D: PVP

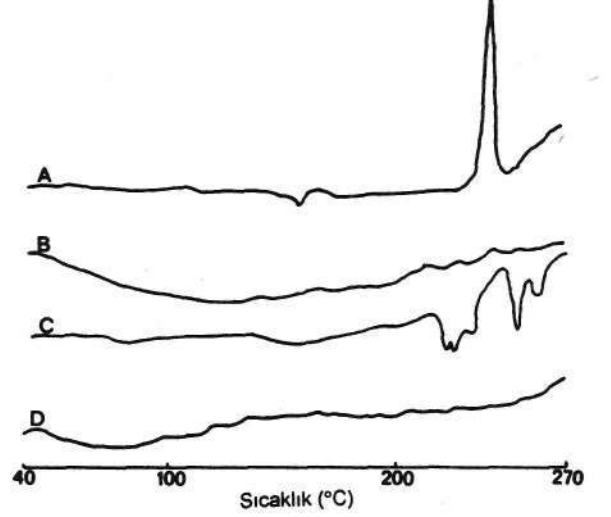
I.R. analizlerinde de aynı şekilde furosemide ait pikler hem katı dispersiyon hemde fiziksel karışımda kaybolmuştur. Sadece 600 cm^{-1} civarında Cl ait olduğu bildirilen pik şiddeti azalmış olarak görülmektedir. Özellikle 1671 cm^{-1} de görülen FR'e ait karakteristik karbonil pikinin kaybolması etken maddenin PVP ile kompleks yaptığının bir göstergesidir (Şekil 4).

DSC analizleri de elde edilen sonuçları desteklemektedir. Furosemidin PVP ile 1:6 oranında hazırlanan katı dispersiyonlarında furosemide ait 226°C deki endotermik pik tamamen kaybolurken, aynı oranda hazırlanan fiziksel karışımda pik şiddeti azalmış olarak görülmektedir (Şekil 5). Bu bulgularımız furosemidin fonksiyonel grupları ile farklı molekül ağırlıklı PVP'ler (PVP 25, 30, 90) arasında bir etkileşmenin olduğunu ve muhtemelen

hidrojen bağlan ile bağlanarak kompleksin oluştuğunu ve maddenin yüksek enerjili amorf hale dönüştüğünü belirten çalışmaları destekler özelliktedir(2,10).

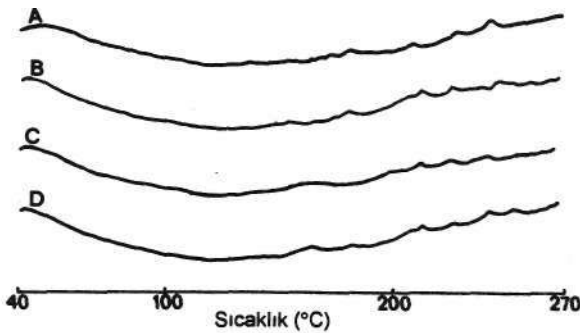


Şekil 4. Katı dispersiyonların I.R. spektrumları
A: Furosemide
B: Furosemid-PVP(1:6) katı dispersiyon
C: Furosemid-pvp(1 :6) fiziksel karışım
D:PVP



Şekil 5. Katı dispersiyonların DSC termogramları
A: Furosemid
B: Furosemid-PVP(1:6) katı dispersiyon
C: Furosemid-PVP(1 :6) fiziksel karışım
D:PVP

Katı dispersiyonlarda stabilite incelemelerinde 3., 6., 9. aylarda yapılan çözünme hızı deneylerinde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Yapılan DSC analizlerinde de endotermik veya ekzotermik bir pikin kaybolması, yeni bir pikin oluşumu veya pik başlangıcında kayma görülmeyip, hazırlanan komplekslerin 9 ay boyunca stabil olduğu sonucuna varılmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Furosemid-PVP (1:6) katı dispersiyonunun stabilite çalışmalarının sonuçları.
A: Başlangıç
B: 3. ay
C: 6. ay
D: 9. ay

Çalışmada sonuç olarak furosemidin PVP-40 ile katı dispersiyonları hazırlanarak, ıslanabilirliğinin, taşıyıcı tarafından çözünürlüğünün artırılmasının ve etken maddenin amorf

hale dönüşümünün bir sonucu olarak çözünme hızında artış elde edilmiş olup, elde edilen kompleksin saklama periyodunda stabil olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sekiguchi, K., Obi, N. "Studies on Absorption of Eutectic Mixture I. Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiozole and that of Ordinary Sulfathiozole in Men" *Chem. Pharm. Bull.*, 9, 866-871 (1961).
2. Doherty, C., York, P. "Mechanism of Dissolution of Furosemide/PVP Solid Dispersions" *Int. J. Pharm.*, 34, 197-205 (1987).
3. Corrigan, O.I. "Mechanism of Dissolution of Fast Release Solid Dispersions" *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 11, 697-724 (1985).
4. Najib, N.M., Suleiman, M., Malakh, A. "Characteristics of the In Vitro Release of Ibuprofen from Polyvinylpyrrolidone solid Dispersions" *Int. J. Pharm.* 32, 229-236 (1986).
- 5- Hilton, J.E., Summers, M.P. "The Effect of Polyvinylpyrrolidones on Intestinal Ulceration Caused by Indomethacin" *Int. J. Pharm.* 32, 13-19 (1986).
- 6- Yakou, S., Yamazaki, S., Sonobe, T., Nagai, T., Sugihara, M. "Dissolution and Bioavailability of Phenytoin in Phenytoin-Polyvinylpyrrolidone-Sodium Deoxycholate Coprecipitate" *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 3408-3414 (1986).
- 7- Şumnu, M. "Katı dispersionlar 1. Teorik İnceleme" *FABAD Farm. Bil. Der.*, 9, 231-245 (1984).
- 8- Chemtob, C. "Dispersions Solides à Base de Polyoxyethylene-Glycols Preparation" *Interet, S.T.P. Pharma*, 1(6), 531-538 (1985).
- 9- El Gamel, S., Borie, N., Hammouda, Y. "The Influence of Urea, Polyethylene Glycol 6000 and Polyvinylpyrrolidone on the Dissolution Properties of Nitrofurantoin" *Pharm. Ind.*, 40, 1373-1376 (1978).
- 10- Akbuğa, J., Gürsoy, A., Kendi, E. "The Preparation and Stability of Fast Release Furosemide-PVP Solid Dispersion" *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **14(10)**, 1439-1464 (1988).