

Türkiye İlaç Piyasasında Bulunan Değişik Aspirin Tablet Formülasyonları Üzerinde Araştırmalar

Study on Different Formulations of Aspirin Tablets Present in Turkish Drug Market

Nurten KAYNAR-ÖZDEMİR*, Güleğül DUMAN* Betül ÖZATEŞ*, Deniz Bilge BETEN* Ayşegül KARATAŞ*, Dilek ERMİŞ*, Altan YÜKSEL*

ÖZET

Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkisinden dolayı 1899 yılından beri kullanılmakta olan Aspirinin Türkiye İlaç piyasasında farklı formülasyonlarda tabletleri bulunmaktadır.

Bu çalışmada, değişik aspirin tableti formüllerinin çözünme hızı tayinleri ile çap, kalınlık, ağırlık sapması, ufalanma aşınma, sertlik, dağılma zamanı tayinleri gibi fiziksel kontrolleri yapılarak formüllerin farmakope standartlarına uygunlukları incelenmiştir. Ayrıca elde edilen çözünme hızı verileri kinetik yönden değerlendirilerek formülasyona bağlı olarak etken madde salım profilinde meydana gelen değişiklikler incelenmiştir.

SUMMARY

Due to analgesic, antipyretic and antiinflammatory effects of Aspirin, it has been used since 1899. There are aspirin tablets with different formulations in Turkish drug market.

In this work, the dissolution rate, diameter-thickness, weight deviation, friability, hardness, disintegration time characteristics were studied on the samples with different formulations. It was also investigated that whether each sample was in accordance with pharmacopeia standards or not. Furthermore, the dissolution rate results were evaluated kinetically and the effect of formulation on the release profile of active material was studied.

Redaksiyona verildiği tarih: 26.4.1989

* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Tandoğan-Ankara-Türkiye

ve aspirinin emilme hız sabitinin büyük olmasından ortamda bulunan noniyonize ilaç emilince, hızlı bir şekilde iyonize formdan noniyonize forma geçiş olmakta ve emilim devam etmektedir.

Çözünme aşamasının emilmede hız saptayan adım olduğu aspirin preparatlarında, çözünme aşamasını hızlandırmak veya gastrointestinal kanalın belirli bölgelerinden emilimi sağlamak amacıyla değişik formüller geliştirilmiştir(1).

Bu çalışmada amaç, piyasada bulunan değişik tipteki aspirin tabletlerinin kalite kontrollerinin ve in vitro çözünme hızlarının incelenmesi, bunların kinetik değerlendirilmesinin yapılması ve birbirleriyle karşılaştırılmasıdır.

DENEL KISIM

Materyal

Çalışmada Kullanılan Aspirin Tablet Formülleri

Çalışmada aşağıda kod numaraları belirtilen ve farklı firmalarca Türkiye'de üretilmekte olan aspirin tabletleri kullanılmıştır.

Çocuk aspirini (T1) Büyük aspirini (T2) Efervesan aspirin (T3)
Enterik kaplı aspirin (T4) Tamponlanmış aspirin (T5)

Metod

1- *Miktar Tayini*

Tabletlerde etken madde miktarı tayinleri 20 tablet üzerinden TF 1974'e uygun olarak titrimetrik olarak yapılmıştır(2). Çözünme hızı deney sonuçlarının değerlendirilmesinde ise ölçümler pH 1.2 ortamı ve pH 6.8 ortamı için 276.2 nm'de spektrofotometrik olarak yapılmıştır. Bunun için bu ortamlarda etken maddenin konsantre çözeltileri hazırlanarak 37°C'lik etüvde 8-10 saat süre ile tutularak değişik zaman aralıklarında spektrofotometrik olarak λ_{max} değerleri ve absorbansları incelenmiştir. Elde edilen piklerde ve absorbans değerlerinde zamanla bir değişme olmadığı bulunduktan sonra pH 1.2 ve pH 6.8 ortamlarında saptanan dalga boylarında saf aspirinin kalibrasyonları yapılarak elde edilen denklemler çözünme hızı verilerinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

2- Tabletlerde Yapılan Fiziksel Kontroller

Aşağıda verilen bütün kontroller her preparattan 10 tablet alınarak yapılmıştır.

a) Ağırlık Sapma Kontrolü: TF 1974'de verilen yönteme göre yapılmıştır(2).

b) Çap-Kalınlık Ölçümü: Mikrometre kullanılarak ölçülmüştür.

c) Sertlik Kontrolü: Strong - Cobb sertlik aleti kullanılarak ölçülmüştür(7).

d) Ufalanma-Aşınma Kontrolü: Tam olarak tartılan 10 adet tablet Roche friabilatörde 4 dak. (100 devir) çalıştırıldıktan sonra alet durdurulup tabletler tartılarak ilk ağırlıkla arasındaki fark bulunmuştur.

e) Dağılma Kontrolü: USP XXI'deki yönteme göre dağılma ortamı olarak normal tabletlerde 0.1 N HCl kullanılmıştır(8). Enterik kaplı tabletler ise önce pH 1.2 ortamında 1 saat sonra pH 7.5 barsak ortamında 2 saat süre ile teste tabi tutulmuştur.

3- Çözünme Hızı Testleri

Çözünme hızı deneyleri USP XXI'de verilen palet yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Çözünme ortamı olarak T1, T2, T3, T5 kodlu tabletler için $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ de 500 ml 0.1 N HCl ortamı kullanılırken, T3 kodlu efervesan tablet için aynı deney 15°C 'de tekrarlanmıştır (8,9). T4 kodlu enterik kaplı tabletlerde ise 1000 ml'lik 0.1 N HCl ortamında 2 saat süreyle çözünme hızı deneyi yapıldıktan sonra deneye pH 6.8 fosfat tamponu ile 120 dakika daha devam edilmiştir(8).

Deneyler; T1, T2, T3, T5 kodlu tabletler de 50 rpm'lik dönme hızında 45 dakika süre ile yapıldıktan sonra alet 150 rpm'e getirilerek 2 saat süre ile çalıştırılıp sonsuzda çözünen miktar saptanmaya çalışılmıştır. T4 kodlu enterik kaplı tablet için 50 rpm'de 165 dakikalık çözünme hızı deneyi yapılmıştır.

Deney sırasında örnek olarak alınan hacim mümkün olduğunca küçük tutularak alınan bu örnek hacmine eşit hacimdeki ortam sıvısı her seferinde sisteme ilave edilmiştir. Çözünen aspirin miktarı daha önceden hazırlanan kalibrasyon eğrisi yardımıyla ($\lambda_{\text{max}} = 276.2 \text{ nm}$, $C = A / 0.00632$, $r^2 = 0.999$) hesaplanmıştır. Kalibrasyon eğrisi yardımıyla yüzde çözünen madde miktarları hesaplanmıştır. Araların-

da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmayan 3 deneyin ortalaması alınarak elde edilen veriler kinetik yönden incelenmiştir. Bu amaçla sırasıyla birinci derece, sıfır derece, Hixson-Crowell, Kitazawa, Modifiye Hixson-Crowell RRSBVV kinetiklerine uyumlar incelenmiştir (10-15).

SONUÇ VE TARTIŞMA

1- *Tabletlerde Yapılan Miktar Tayini Sonuçları:*

Tabletlerde yapılan miktar tayini sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Çözünme hızı verilerinin değerlendirilmeleri bu elde edilen değerler üzerinde yapılmıştır.

Tablo 1. Tabletlerde aspirin miktar tayini sonuçları

Kod No	Ambalajda kayıtlı miktar (mg)	Tayin sonucu bulunan miktar (mg)	S	$S\bar{x}$	Vk %
T1	100	95	0.0	0.0	0.00
T2	500	490	11.0	3.0	2.25
T3	300	286	7.0	4.0	2.51
T4	500	500	-	-	-
T5	450	430	9.0	3.0	2.03

S: Standart sapma Sx: Standart hata Vk: Varyasyon katsayısı

Tabletlerde tayin ile bulunan aspirin miktarının TF 74'de belirtildiği gibi üzerinde kayıtlı miktarın ± 95.0 'inden az % 105'inden fazla olmaması istenmektedir. İncelenen tabletlerin bu sınırlar içinde aspirin içerdikleri tesbit edilmiştir(2).

2- *Tabletlerde Yapılan Fiziksel Kontrollere Ait Sonuçlar:*

Tabletlerde yapılan ağırlık sapması sonuçları ve sertlik kontrolüne ait bulgular Tablo 2'de verilmektedir.

Tabletlerde imalat sırasında ağırlıklarda bazı sapmalar meydana gelebilmektedir. Ancak bu sapmaların belirli sınırlar içinde olması gerekmektedir. Tablo 2'de değişik tabletlere ait saptanan ortalama ağırlıklar verilmektedir. Tek tek yapılan incelemede ortalamadan sapmanın farmakope sınırları içinde olduğu bulunmuştur(2).

Tablo 2. Tabletlerde ağırlık sapması ve sertlik kontrolüne ait bulgular

Kod No	Ortalama ağırlık (mg)	S	\bar{x}	Vk %	Ortalama sertlik (s.c.u.)	S	$S_{\bar{x}}$	Vk %
T1	280	0.0	0.0	0.00	11.8	1.3	0.9	10.84
T2	565	0.0	0.0	0.0049	11.0	1.2	0.4	10.6
T3	473	0.0	0.0	0.0280	13.1	1.4	0.5	11.1
T4	933	0.0	0.0	0.0039	11.6	1.9	0.6	16.1
T5	705	0.0	0.0	0.004	11.2	1.3	0.4	11.7

Tabletlerin özellikle ambalajlama ve nakil işlemleri sırasında aşınmalarına engel olmak üzere belirli sertlikte olmaları gerekmektedir. Ancak bu değerler için farmakopelerde verilmiş bir sınır bulunmamaktadır. Klasik tabletler için bu sertliğin en az 4 en fazla 7 kg olması istenmektedir(4). Tabletlerde sertliğin artışının aşınmayı önlemesine karşın dağılma süresi ve çözünme üzerinde olumsuz etkileri görülebilmektedir. Tablo 2'de yer alan değerler incelendiğinde tabletlerin sertliklerinin uygun olduğu görülmektedir (1 s.c.u. = 0.6 kg). Sadece efervesan özellikteki tablette sertlik değeri 7.86 kg olmaktadır. Tabletlerin suya atılır atılmaz hemen dağılıp çözüldükleri düşünülünce sertlikteki bu fazlalık önemli olmamaktadır.

Tablo 3'den görüleceği gibi tabletler de çap-kalınlık arasında büyük farklılıklar bulunmamaktadır. Çap /kalınlık oranları 1.8-4.4 arasında değişmektedir. Bu oranların değerlendirilmesi için kesin bir kural olmamakla birlikte ~4 civarında olması istenmektedir (16). Çap /kalınlık oranının önemi tabletlerin aşınmaya karşı direncinde ve

Tablo 3. Tabletlerde çap-kalınlık ölçümleri

Kod No	Çap (cm)	$S_{\bar{x}}$	Vk %	Kalınlık(cm)	Sx	Vk %	Çap /kalınlık
T1	0.906	0.002	0.73	0.384	0.010	8.48	2.36
T2	1.21	0.00	0.125	0.495	0.025	1.565	2.53
T3	1.28	0.00	0.191	0.293	0.001	2.03	4.37
T4	1.29	0.00	1.38	0.697	0.004	2.55	1.85
T5	1.38	0.00	0.90	0.39	0.00	0.08	3.54

sertliğinde önemli olabileceği düşünülürse tabletlerde bu artmadan sapmalar olmasına rağmen aşınma ve sertlik değerleri istenen sınırlarda çıkmıştır. Dağılma aşaması klasik tablet şekillerinde etkin yüzey alanı artışına neden olmasından dolayı çözünme aşamasının hızlanmasında önemli rol oynamaktadır. Aspirin tabletler için farmakopelerde verilmiş bir dağılma süresi bulunmamaktadır. Ancak tabletlerin dağılma süreleri BP 1988'de verilen 15 dakikalık süreler içinde yer almaktadır (Tablo 4) (17). Enterik kaplı tablet ise gerek USP XXI ve gerekse BP 88'de verilen standartlara uymaktadır. Efervesan tablet için ise formülasyondan dolayı bir dağılma problemi bulunmamaktadır.

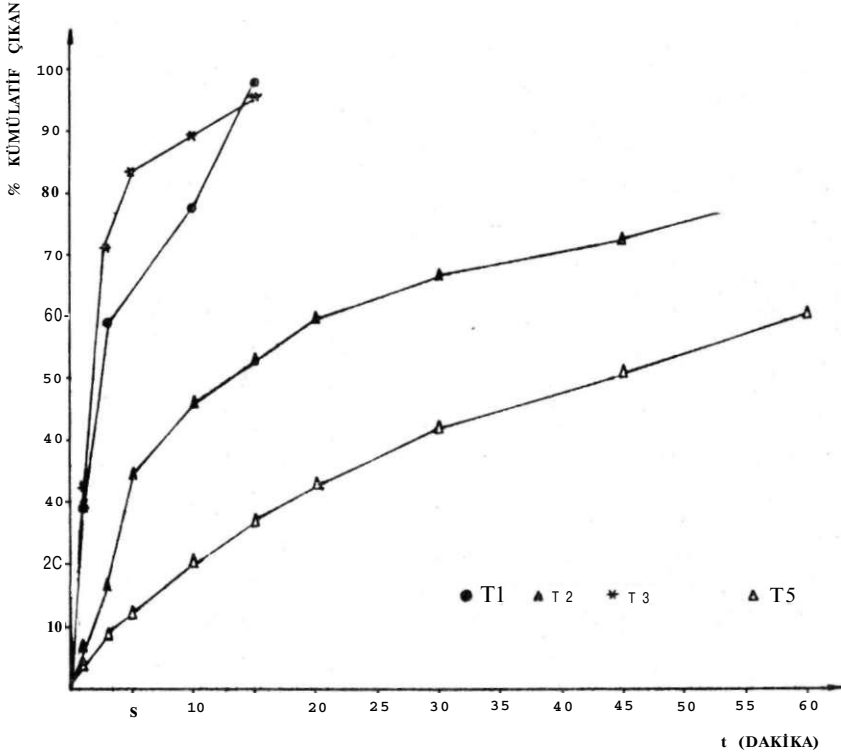
Tablo 4. Tabletlerde dağılma süresi, ufalanma aşınmaya ait sonuçlar

Kod No	Dağılma süresi (dak.)	% Ufalanma aşınma
T1	0.36	0.404
T2	1.5	0.502
T3	0.5	0.983
T4	97	0.090
T5	3	0.775

Normal tabletlerde ufalanma-aşınma değerinin kullanılan tablet ağırlığının % 0.5-1.0'i civarında olması istenmektedir(18). Bu değer küçük olması tabletlerin taşınma vb. işlemler sırasında daha az ufalanmaya uğraması demektir. Tablo 4'de verilen değerlerden de görüleceği gibi incelenen tüm tabletlerin ufalanma-aşınma değerleri istenen sınırlar içinde çıkmıştır.

3- Çözünme Hızı Verilerinin Değerlendirilmesi:

Tabletlerden etken maddelerin emilimi için gastrointestinal bölgede çözünmüş halde bulunmaları gerekmektedir (5). Hemen hemen her maddenin çözünmesini açıklayıcı bir kinetik model bulunmaktadır. Yapmış olduğumuz bu çalışmada çözünme hızı verileri değişik kinetik modellere uyumları yönünden incelenmiş, çözünme hızı verilerini en iyi tanımlayan kinetik saptanmaya çalışılmıştır. Şekil 1 ve Şekil 2'de aspirin tabletlere ait çözünme hızı profilleri görülmektedir. T4 kodlu tablete ait tüm kinetik değerlendirmeler ve çözünme hızı profilleri pH 1.2 ortamında etken madde çıkışı olmadığı için pH 6.8 ortamındaki verilere aittir.



Şekil 1. T1, T2, T3, T5 Kodlu Tabletlere Ait Çözünme Profilleri

Tablo 5'de çözünme hızı verilerinin değişik kinetiklere uyumları verilmiştir. Tablodan da görüleceği gibi, Modifiye Hixson-Crowell(13), RRSBW(14,15) ve birinci derece kinetiklerine iyi uyum görülmektedir.

Şekil 3'de Modifiye Hixson-Crowell kinetiğine uyum görülmektedir. Çözünme hızı verilerinin değerlendirilmesinde kullanılan Hixson-Crowell kinetiğinde (19) genellikle parabolik bir eğri elde edilmesi üzerine bunu doğrusallaştırmak üzere Modifiye Hixson-Crowell eşitliği kullanılabilir. Yaptığımız çalışmada da çözünme hızı verilerinin değerlendirilmesinde Hixson-Crowell kinetiğine iyi uyum elde edilmemesine rağmen Modifiye Hixson-Crowell kinetiğine oldukça iyi uyum elde edilmiştir (Tablo 5).

Şekil 4'de ise çözünme hızı verilerinin RRSBW kinetiğine uyumları görülmektedir. Bu kinetik yardımıyla etken maddenin % 63.2'si-

Tablo 5. Değişik aspirin tablet formüllerinin çözünme hızı verilerinin kinetik yönden değerlendirilmesi

Kod No		T1	T2	T3	T4	T5
Sıfır Derece	k^o	250	1.10	3.57	0.959	0.722
	r^2	0.912	0.782	0.650	0.959	0.941
Birinci Derece	r^2	7.47	0.0192	0.130	0.0139	0.0180
		0.955	0.981	0.954	0.994	0.928
Hixson-Crowell	k	9.64	0.049	0.105	0.0352	0.0320
	r^2	0.941	0.616	0.579	0.838	0.979
Modifiye Hixson-Crowell	a	0.646	0.593	0.590	0.718	2.15
	b	0.0339	3.18	1.93	4.25	11.3
	r^2	0.959	0.982	0.927	0.999	0.948
RRSBW	T*	3.78	24.6	2.87	67.7	104
	Ş.K.	0.812	0.742	0.732	0.752	2.23
	r^2	0.934	0.966	0.954	0.998	0.945

Not: T*: Maddenin % 63.2'sinin çözünmesi için geçen süre (dak.),

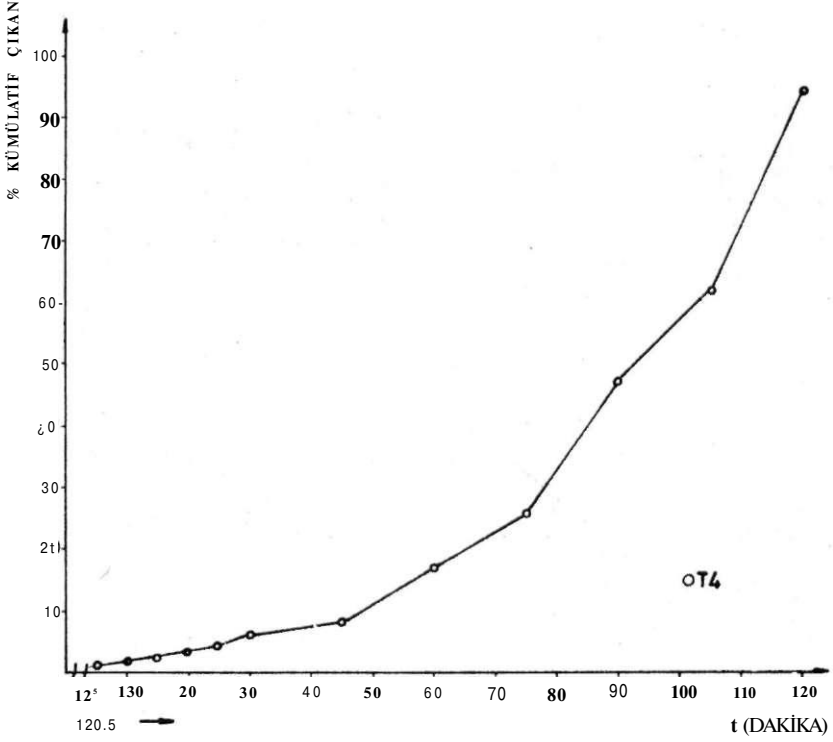
Ş.K.: Şekil katsayısı, k: Hız sabiti, a: Şekil faktörü, b: Hız sabiti
ile ilgili parametre.

nin çözünmesi için gereken süreler Tablo 5'de birbiriyle kolayca mukayese edilebilmektedir.

Çözünme hızı verileri bir birinci derece kinetik olan Kitazawa kinetiğine uyumları yönünden de incelenmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde birinci derece kinetiğe uyan, tek aşamalı bir çözünme profili elde edilmiştir. Elde edilen veriler tamamen birinci derece kinetiğe uyduğu için bu kinetik ayrıca Tablo 5'de gösterilmemiştir. Çözünme hızı verilerinin birinci derece kinetiğe iyi uyum göstermesi, klasik tabletlerin çözünme hızı verilerinin genellikle birinci derece kinetiğe uyum sağladığını gösteren çalışmaları destekler özelliktedir.

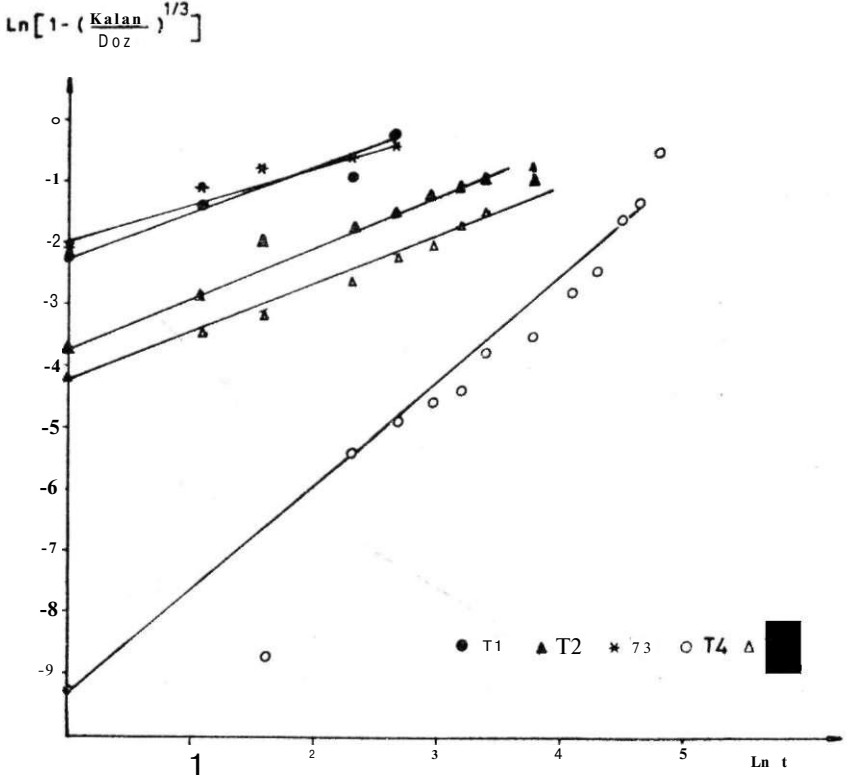
Ayrıca efervesan tablet için 10-15°C'de ve suda yapılan çözünme hızı deney sonuçları ile 0.1 N HCl'de 37°C'de yapılan çözünme hızı deney sonuçları arasında istatistiksel bir farklılık elde edilememiştir. Bu tamamen incelenen preparatın efervesan oluşundan ileri gelmektedir.

Aspirin tabletler için USP XXI'de % 80'inin 30 dakikada çözünmesi istenmektedir. Preparatların en iyi uyum gösterdikleri Modifiye Hixson-Crowell kinetiği yardımıyla etken maddenin % 80'inin çözün-



Şekil 2. T4 Kodlu Tablete Ait Çözünme Profilleri

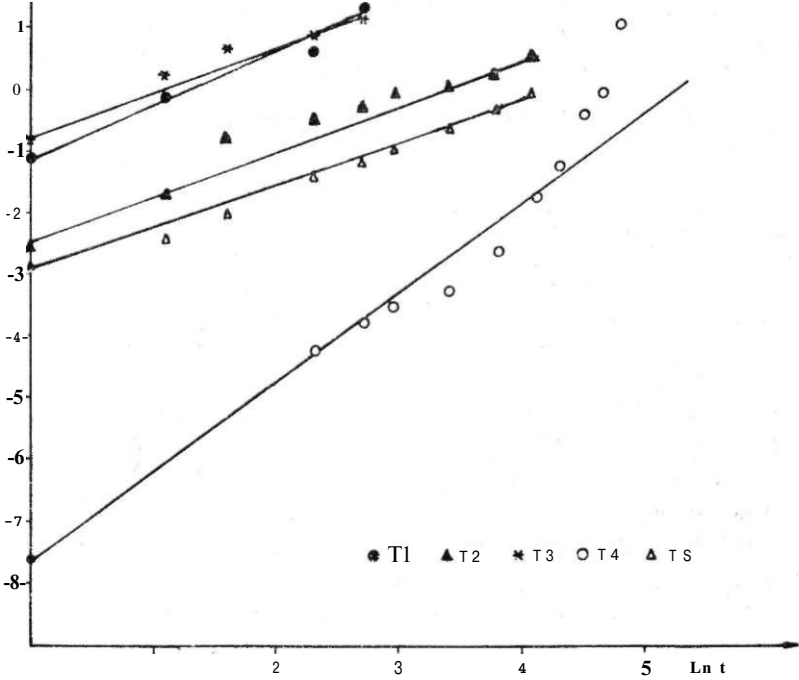
düğü süreler incelendiğinde sadece efervesan tip aspirin tabletlerinde ve çocuk aspirininde farmakope standartına uygunluk görülmektedir. Tabletler içerdikleri etken maddelerin % 80'ini çabuk salıvermeleri açısından şu sıraya uygunluk göstermişlerdir. T3 (5.89 dak) > T1 (7.56 dak) > T2 (48.6 dak) > T5 (109 dak) > T4 (124.5 dak).



Şekil 3. Aspirin Tabletlerin Modifiye Hixson-Crowell kinetiğine uyum Grafiği

Sonuç olarak incelenen tüm aspirin tabletlerinin miktar tayini sonuçlarının ve fiziksel kontrol sonuçlarının çeşitli farmakopeler tarafından ortaya konmuş standartlara uygun olduğu saptanmıştır. Çözünme aşamasında ise T1 ve T3 kodlu tabletler hariç diğer tabletlerin özellikleri farmakope standartlarına uygun bulunmamıştır.

$\ln \ln [1 / (\frac{100 - \text{Çözünen mad.}}{100})]$



Şekil 4. Aspirin Tabletlerin RRSBW Kinetiğine Uyum Grafiği

LİTERATÜR

1. Martin, B.K., The Formulation of Aspirin, Bean, H.S., Beckett, A.H., Carles, J.E. (Eds.), Advances in Pharmaceutical Sciences, Academic Press, London, vol. 3, 107-166 (1971).
2. Türk Farmakopisi. Milli Eğitim basımevi, İstanbul, 1974.
3. USP DI, Vol. i, 5 th Ed., U.S. Pharmacopeial Convention. Inc., 1105-1117 (1985).
4. Kayaalp, O., Tıbbi Farmakoloji, Nüve Matbaası, Ankara, Cilt 3, 2390-2395 (1982).
5. Wagner, J., Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, Drug Intelligence Pub. Inc., Illinois, 1-52 (1979).
6. Lee, V.H., Robinson, J.R., Methods to Achieve Sustained Drug delivery the Physical Approach: Oral paranteral Dosage Forms, Robinson, J.R. (Ed.), Sustained and Controlled release Drug delivery Systems. Marcel Dekker Inc., New York, 123-191 (1978).

7. Ercan, A., Canefe, K., Katı İlaç Şeşikillerinin ve Dayanıklılıklarının Saptanmasında Kullanılan Yöntemler, *Ank. Ecz. Od. Bul.*, 5:3, 1983.
8. The United States Pharmacopeial (U.S.P. XXI), 21 th Rev., The National Formulary (N.F. XVI) 16 the Ed., Easton, Mack Printing Comp., 1985.
9. El-Gendy, G., Terado, K., Yamamoto, K., Nakai, Y., Molecular Behavior, dissolution Characteristics and Chemical Stability of Aspirin in the Ground Mixture and in the Inclusion Complex with di - 0 - Methyl-B-Cy!clodextrin, *Int. J. Pharm.*, 31, 25-31 (1986).
10. Wagner, J.G., Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, Drug Intelligence Pub. Inc., Illinois, 148-149 (1971).
11. Hixson, A.W., Crowe[, J.H., Dependence of Reaction Velocity Upon Surface and Agitation, *Ind. Eng. Chem.*, 23, 923-931 (1931).
12. Kitazawa, S., Johno, I., Minouchi, T., et. al., Interpretation of Dissolution Rate data From In vitro Testing of Compressed Tablets, *J. Pharm. Pharmac.*, 29, 453-459 (1977).
13. Ağabeyoğlu, İ., Sürekli Etki Çözünme Kinetiğinde Yeni Bir Denklem ve Kinetik Hesapları için bir Bilgisayar Programı, Tebliğ, Ulusal Eczacılık Kongresi, İstanbul, Ekim (1981).
14. Langenbucher, F., Parametric Representation of Dissolution Rate Curves by the RR-SBW Distribution, *Pharm. Ind.*, 38, 472-477 (1976).
15. Langenbucher, F., Linerization of Dissolution Rate Curves by the Weibull Distribution, *J. Pharm. Pharmac.*, 24, 979-981 (1972).
16. Güven, C.K., Bergişadi, N., Sel, İ., Eczacılık Teknolojisi, Modern Röprodüksiyon, İstanbul, Cilt I, (1981).
17. British Pharmacopeia, London Her Majesty's Stationery Office, Vol. 2, 892-895 (1988).
18. Banker, G.S., Anderson, N.R., Tablets, Lachman, L., Lieberman, H.A., LKanig, J.L., (Eds.), The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea Febiger, Philadelphia, 29 g (1986).
19. Langenbucher, F., In Vitro Assesment of Dissolution Kinetics: Description and Evaluation of a Column - Type Method, *J. Pharm. Sci.*, 58,1265-1272 (1969).