

Türkiye'de Üretilen Veteriner Tabletlerin Ağırlık Sapması ve Dezentegrasyon (Dağılma) Zamanı Yönünden İncelenmesi

Süleyman ŞENER*
Özay SALİHOĞLU*

ÖZET

Kaplanmamış tablet şeklinde hazırlanan dokuz veteriner preparatına ait, eczanelerden sağlanan örnekler ağırlık sapması ve dezentegrasyon zamanı yönünden incelendi. Örneklerin ağırlık sapması ve dezentegrasyon zamanı yönünden European Pharmacopoeia ile Türk Farmakopesinde öngörülen koşullara uygun olduğu sonucuna varıldı.

SUMMARY

**Studies on the Weight Variations and Disintegration Times of the Tablets
Produced in Turkey and Used in the Field of Veterinary Medicine**

Nine uncoated tablet samples obtained from a pharmacy were studied from the standpoints of weight variation tolerance and disintegration time. It is concluded that the results are in agreement with those reported by European Pharmacopoeia and Turkish Pharmacopoeia (1974).

Key words: Anthelmintic tablets, disintegration time.

GİRİŞ

İlaçlar, hastalara kolaylıkla verilebilmesi ya da uygulanabilmeleri ve beklenen farmakolojik etkiyi oluşturabilmeleri için farklı şekillerde hazırlanırlar. Fiziksel karakterlerine göre katı, yarı-katı ve sıvı ilaçlar olmak üzere üç grupta incelenen farmasötik şekillerden oral yolla en çok kullanılanı tabletlerdir.

* İ.Ü. Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ve Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul — TÜRKİYE

Türk Farmakopesi'ne¹⁵ göre, bir veya birkaç madde karışımına yardımcı maddeler ilavesiyle (dağıtıcı, kaydırıcı, absorban, ıslatıcı, yapıştırıcı vb.) veya bu maddeler olmadan basılarak hazırlanmış, düz veya iki tarafı konveks, umumiyetle yuvarlak, katı disklerle tablet adı verilir. European Pharmacopoeia'de⁸ ise tabletler, partiküllerin eşit miktarlarına basınç uygulanarak hazırlanan ve bir veya daha çok etken maddenin birim dozunu içeren katı preparasyonlar şeklinde tanımlanmaktadır; kompres yapılacak partiküller etken madde veya etken maddelere ek olarak yardımcı maddeleri de (diluant, bağlayıcı, dezentege edici, yağlayıcı, tat ve renk düzeltener) içerebilir. Eğer partiküller tablet için uygun fiziksel özelliklere sahip değilse, ön işlem olarak granülasyon uygulanır.

Tabletler genelde oral yolla* ve doğrudan kullanılmak üzere hazırlanırlar; kaplanmamış tabletler, kaplanmış tabletler ve enterik kaplı tabletler gibi... Su içinde gaz çıkararak kolaylıkla dağılabilme yeteneğinde olan efervesan tabletler suda çözdürülerek, pastil tabletler ise ağızda eritilerek kullanılırlar. Bu sonuncuların veteriner hekimlikte uygulama alanı yok gibidir.

Tabletlerin eşit düzeyde etken madde içermesi, kolaylıkla parçalanmaması, etkinliğini uzun süre koruması ve alındıktan sonra kolaylıkla dağılması istenir.

Tabletlerin ağırlığı ile içerdiği etken madde arasında yakın bir ilişki vardır. Genelde tablet ağırlıkları homojen olduğu ölçüde etken madde düzeyleri de eşdeğer bir dağılım gösterir. Kaplanmamış tablet şeklinde formüle edilen ilaçların genel etkisini gösterebilmesi için tabletin kolaylıkla dağılarak emilebilir karakter kazanması zorunludur. Bu nedenlerle farmakopeler, tabletlerin ağırlık sapması ve fizyolojik özelliklere benzer in vitro koşullarda dezenteegrasyon zamanı yönünden denetimini öngörmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kaplanmamış tablet şeklinde formüle edilen ve eczanelerden sağlanan tablet örnekleri (9 preparata ait) ağırlık sapması ve dezenteegrasyon zamanı yönünden incelendi:

1- Her preparata ait gelişigüzel seçilen 20 tablet ayrı ayrı tartıldı. Ortalama ağırlık ve ağırlık sapmaları hesaplandı¹².

2- Dezenteegrasyon testi Türk Farmakopesi ve European Pharmacopoeia'de⁷ tanımlanan özellikte olan ve yerli bir firma tarafından üretilen aygıtta gerçekleştirildi. Isı $37 \pm 1^\circ\text{C}$, pH 6.0, hareket ise dakikada 1.8'e ayarlandı. Test başlangıcından silindirlerde tel kafesle diskler arasında tablete ait hiç bir parça kalmayana kadar geçen süre kaydedildi. Her preparata ait, gelişigüzel seçilmiş, 18 tablete (3x6) test uygulandı.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Etken madde olarak albendazol, heksaklorofen, meniklofolan, niklozamid, oksiklozanid ve tetramizol'den bir ya da ikisini içeren preparatlara ait tablet örnek-

* Oral yolla kullanılmayan implantasyon (pellet) çözelti (antiseptik etkinlikte) ve vaginal tabletler de vardır. Bunlar kendilerine özgü formülasyon ve yöntemlerle hazırlanırlar.

lerinin ağırlık ve dezentegrasyon zamanı ile ilgili bulgular Çizelge 1'de görülmektedir.

Çizelge: 1
Tablet Örneklerinin Ağırlık ve Dezentegrasyon Bulguları

	Tablet Ağırlığı (g) n = 20		Dezentegrasyon Zamanı (dakika) n = 18
	x	s (%)	
1	0.634	0.73	(x)
2	1.458	0.95	10.40 ± 2.6
3	1.795	1.78	2.30 ± 0.4
4	0.638	1.60	2.31 ± 1.78
5	0.897	1.05	6.30 ± 2.4
6	1.817	0.98	3.22 ± 0.24
7	0.374	1.44	6.81 ± 0.75
8	1.237	0.81	2.01 ± 0.28
9	2.561	1.52	6.00 ± 2.49

(x) Çok kısa sürede dağıldığı için değerlendirme dışı bırakıldı.

Türk Farmakopesi'ne göre tabletlerde ağırlık sapması, yüzde olarak, ortalama ağırlığı (20 tablet) 80 mg veya daha az olanlarda ± 15 , 80-250 mg olanlarda ± 12.5 ve 250 mg'dan fazla olanlarda ise ± 10 sınırını aşmamalıdır. European Pharmacopoeia'de⁷ bu sınırlar sırasıyla, yine yüzde olarak, ± 10 , 7.5 ve 5 şeklinde belirlenmiştir.

Çizelgeden anlaşılacağı üzere incelenen tablet örneklerinin ağırlık sapmaları farmakopelerde izin verilen sınırların altındadır. Bunda kuşkusuz ilaç fabrikasyonu alanındaki son teknolojik gelişmelerin etkisi vardır.

İlaçların farmakolojik etkisi, etken maddenin fizikokimyasal özellikleri (granülometri, polimorfizm vb), galenik şekil, primer (excipient) veya sekonder (adjuvants) taşıt, fabrikasyon koşulları, ambalaj türü, saklama koşulları, kullanış yolu, hastanın durumu (fizyolojik ve fizyopatolojik durum) ve diğer ilaçlar ya da besinlerle etkileşme gibi faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir^{1-9,10}.

Kaplanmamış tabletlerde etken maddenin rezorpsiyon hızı tabletin dağılma zamanı ile yakından ilgilidir. Tablet in kısa bir sürede dezentegre olması, etken maddenin gastro-intestinal kanaldan tam olarak absorpsiyonu için kesin bir garanti olmamakla birlikte, yeter düzeyde bir biyodisponibilite için çabuk bir dezentegrasyon zorunludur^{4,14}. Bununla birlikte etken maddenin sindirim kanalında liberasyon hızına dezentegrasyon zamanı yanında formülasyon ve fabrikasyonla ilgili bazı parametreler de etkir^{4,5,13}.

Türk Farmakopesine göre, bir preparata ait 18 tablettin 16'sının 15 dakika içerisinde (insan için uygun olan in vitro koşullarda) dezentegre olması gerekmektedir. Bu konuda veteriner tabletlerle ilgili bir kayıt yoktur. Oysa, hayvanlarda sindirim sistemi tür ve yaşa göre, anatomik ve fizyolojik yünden, önemli değişiklikler gösterir.

İncelenen tabletlerin çoğunun ruminantlarda kullanılmak üzere hazırlanmış

olması nedeniyle dezentegrasyon testi ruminantların fizyolojik özelliklerine benzer koşullarda yapıldı. Çizelgede görüleceği gibi, anılan koşullarda, tabletlerin dağılıma zamanları Farmakope'de öngörülen süreden daha kısadır. Ancak bu durum, Farmakope'nin aksine, uygulama için her koşulda aranan bir özellik niteliğinde değildir.

Ruminantlarda, sistemik etki için, oral yolla ilaç kullanımında karşılaşılan ilk sorun, retikulo-rumen (R - R) içeriği hacminin vücut ağırlığına oranla çok büyük olmasıdır. Bu durum, ilacın yüksek düzeyde dilüsyona uğramasına neden olur. Ergin ruminantlarda oral yolla kullanılan ilaçların ilk uğrak yeri olan R - R gerçekte bir fermentasyon kabıdır; ilaç emilimi için uygun bir bölme değildir. R - R'de yağda yeterince çözünebilen ilaçlar, sınırlı olarak, pasif veya non-iyonik diffüzyonla emilir. Bu sınırlı emilim de mukozal kan akış hızı, pupil hareketleri, ozmotik veriler, rumantasyon ve salivasyona bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Normal koşullarda içeriğin R - R'den boşalma zamanı 5-7 saattir. Ancak açlık, selüloz yönünden zengin yemler ve farklı nedenlerle oluşan barsak hareketlerinin inhibisyonu bu sürenin uzamasına önder olur^{2,6}. Öte yandan, ilaçların R - R'de dağılımı, farmasötik şekile bağlı olarak değişkenlik gösterir. Sıvı ilaçlar genelde retikulum veya rumenin retikuluma yakın olan bölgelerinde yoğunluk kazanır ve rumende parçalanmaya uğramadan emilim bölgelerine ulaşır¹¹.

Omasumda, kapasitesinin sınırlı olması nedeniyle, R - R'den abomasuma geçen maddelerin kalış süresi azdır. Bu kompartmanda besinler daha küçük partiküllere ayrılır; su ve küçük iyonlu besinler, ksenobiyotikler kısmen absorbe edilir.

Abomasum HCl ve pepsin salgılar. Bu bölme besinlerin parçalanma ve emilim yeridir. Tekmidelilerden farklı olarak barsaklara olan içerik akışı süreklidir. Abomasum ve incebarsaklarda emilim tekmidelilere benzer: Asidik ortam (abomasumda pH 2.5'tur) zayıf asit karakterde olan ilaçların; pH değeri nötre yakın olan barsaklar ise zayıf bazik karakterli ilaçların emilimi için uygun bir ortamdır.

Genç ruminantlarda (süt emenler) ise durum farklıdır: Gelişmiş durumda olan retiküler geçit (özofagus oluşu) refleksi nedeniyle oral yolla kullanılan ilaçların farmakokinetiği tekmidelilerdekine benzerlik gösterir. Bu refleks ergin ruminantlarda da vardır. Ancak, uyumsuz olarak çalışır.

Bu verilere göre, evcil hayvanlarda tür ve yaşa göre, anatomik ve fizyolojik yönden önemli farklılıklar bulunması nedeniyle veteriner ilaçların kontrolünde yürürlükte bulunan Türk Farmakopesi yetersiz kalmaktadır. Bunun da nedeni, kanımızca, Farmakope Komisyonunda veteriner hekim üyenin bulunmamasıdır.

Çalışma konumuzu oluşturan tabletlerin etken maddeleri olan antelmantik ilaçların çoğu parazitleri, larvalarını ve yumurtalarını öldürücü özellikte değildir; sadece vücuttan atılmalarını sağlarlar. Bu durum ise, otlakların parazitler reinfestasyonunun başlıca kaynağıdır. Bu nedenle, son yıllarda, söz konusu ilaçların etken maddeyi yavaş libere edecek şekilde formülasyonları üzerindeki çalışmalar yoğunluk kazanmıştır.

KAYNAKLAR

1. AICHE, J.M.: Influence des regimes alimentaires sur l'absorption des medicaments. Pharm. Acta Helv., 7-8, 2-11 (1980).

2. BACKER, P., BOGAERT, M.G.: Drug bioavailability in the developing ruminant. *Veterinary Pharmacol. and Toxicol.*, MTP Press Limited, England, 133-140 (1982).
3. BRITISH VETERINARY CODEX: University Press, Cambridge, 657-674 (1965).
4. COLOMBO, P. et All.: Force de delimitement des comprimés. *II Farmaco, Edirione Pratica*, XXXV (8), 391-402 (1980).
5. COUVREUR, P. et All.: Incidence de la penetration aqueuse sur la desintegration de comprimés a base d'agents amylaces. *Ann. Pharmaceutiques Françaises*, 33 (12), 683-692 (1975).
6. DUNLOP, R.H.: Ruminant influences on drug action. *Veterinary Pharmacol. and Toxicol.*, MTP Press Limited, England, 165-181 (1983).
7. EUROPEAN PHARMACOPOEIA: Volume III, Maisonneuve S.A., 57-Sainte-Ruffine-France, 92-97 (1975).
8. EUROPEAN PHARMACOPOEIA: Supplement to Volume III, Maisonneuve S.A., 57, Sainte-Ruffine-France, 92-97 (1977).
9. GÜRTUNCA, Ş.: Sindirim dizgesi mikroflorası ve ilaçların metabolizmasındaki önemi. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.*, XXIII (1-2), 175-185 (1976).
10. JAMINET, Fr.: Biodisponibilité des médicaments et equivalence generique. *J. Pharm. Belg.*, 32 (4), 325-346 (1977).
11. KORITZ, G.D.: Influence of ruminant gastrointestinal physiology on the pharmacokinetics of drugs in dosage forms administered orally. *Veterinary Pharmacol. and Toxicol.*, MTP Press Limited, England, 151-163 (1983).
12. PHILIPPE, J.: Les methodes statistiques en pharmacie et en chimie (applications a la recherche, a la production et au controle). Masson et CIE, Editeurs, Paris (1967).
13. SALOMON, J. - L., DOELKER, E.: Formulation des comprimés a liberation prolongee. I. Matrices inertes. *Pharm. Acta Helv.*, 55 (6), 174-182 (1980).
14. STAMM, A.: Les excipients leur role dans la liberation des principes actifs interet de l'etude de leur structure moleculaire. *Labo-Pharma-Problemes et Techniques*, No 306, 81-89 (1981).
15. TÜRK FARMAKOPESİ: T.C. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, Sayı: 435, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul (1974).