

FABAD Farm. Bil. Der.
16, 209 - 214, 1991

FABAD J. Pharm. Sci.
16, 209 - 214, 1991

OKSOLAMİN SİTRAT İLE TABLET YARDIMCI MADDELERİ ARASINDAKİ GEÇİMSİZLİĞİN DİFERANSİYEL TARAMA KALORİMETRESİ İLE ARAŞTIRILMASI

Pınar BULUT (*)

Figen DİNÇOL (*)

Özet: Bu çalışmada oksolamin sitratın tablet yardımcı maddeleri ile geçimsizliği diferansiyel termal analiz ile incelenmiştir. Sonuçta oksolamin sitrat ile laktoz ve magnezyum stearat arasında etkileşme görülmüş, nişasta, PVP ve talk ile oksolamin sitratın geçimli olduğu anlaşılmıştır.

Ayrıca 55 °C de 3 hafta bekletilmiş fiziksel karışımların termogramlarında başlangıç termogramlarına nazaran değişiklik görülmemiştir.

COMPATIBILITY STUDY BETWEEN OXOLAMINE CITRATE AND TABLET EXCIPIENTS USING DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY

Summary: In this study, differential scanning calorimetry (DSC) was used to investigate the compatibility between oxolamine citrate and various tablet excipients. Interactions of oxolamine citrate with lactose and magnesium stearate were observed. Oxolamine citrate was found to be compatible with starch, PVP and talc.

In addition, the physical mixtures have been stored at 55 °C for three weeks and recorded their thermograms. No difference has been observed among the thermograms recorded before and after storage.

Key words : *Oxolamine citrate, Incompatibility, Differential Thermal Analysis.*

Başvuru Tarihi : 9.4.1991

Kabul Tarihi : 25.9.1991

(*) Refik Saydam Hıfzısıssıhha Merkezi Başkanlığı, İlaç ve Kozmetik Araştırma Müdürlüğü - Ankara, TÜRKİYE.

GİRİŞ

Oksolamin sitrat şurup ve tablet formunda antitussiv olarak kullanılan bir etken maddedir. Şurup formu üzerinde yapılan stabilite araştırmalarında oksolamin sitrat ve fosfatın stabilitesi üzerinde pH'nın etkin olduğu gösterilmiştir (1, 2). Ayrıca oksolamin sitratın etil sellüloz ile mikrokapsülleri hazırlanmış ve mikrokapsüllerden basılan tablet ile sert jelatin kapsüllere doldurulmuş mikrokapsüllerin, piyasada bulunan konvansiyonel bir tabletle birlikte salınım kinetikleri incelenmiş ve sürekli etki açısından mikrokapsüllerden hazırlanmış tabletin uygunluğu gösterilmiştir (3).

Bu çalışmada, oksolamin sitrat ile tablet yardımcı maddeleri arasında geçimsizlik olup olmadığının incelenmesi için diferansiyel termal analiz yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem, çeşitli maddelerin geçimsizlik tayinlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (4-12). Böylece, preformülasyonda yardımcı maddelerin seçimi oldukça erken aşamada yapılmakta ve sonradan çıkabilecek stabilite sorunlarının önceden saptanması mümkün olmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM:

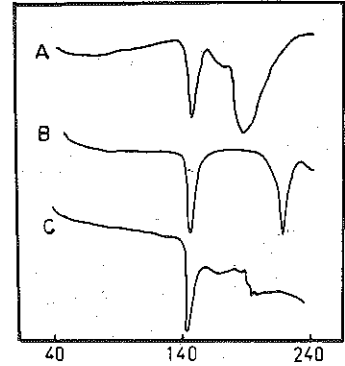
Çalışmada kullanılan Diferansiyel Termal Analiz cihazı Shimadzu DT-40 model olup, SC-40 model DSC dedektörü, FC-40 model gaz akış ayar ünitesi, SCC-40 model ısıtma hücresi ve R-122 TP model yazıcısı vardır. Kullanılan kimyasal maddeler ise farmasötik kalitededir.

İşlemede oksolamin sitrat tablet yardımcı maddeleri ile havanda karıştırılarak hem 1:1, hem de yardımcı maddelerin tablet formülasyonunda kul-

lanılan klasik oranlarına uygun olarak 1'den daha küçük oranlarda fiziksel karışımları hazırlanmış ve termogramları alınmıştır. İşlemede uygulanan sıcaklık hızı 15 °C ve yükseltme kademesi (amplifier range) 50 mJ/s olarak seçilmiş, azot gazı akışı 30 ml/dakika olarak ayarlanmıştır.

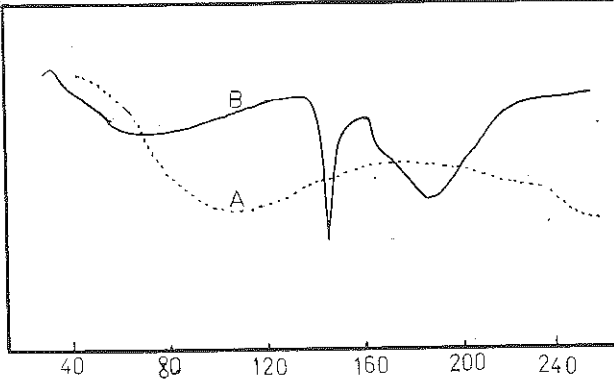
BULGULAR

Oksolamin sitratın DSC termogramında başlangıcı 138 °C ve maksimumu 144 °C olan keskin bir endotermik pik ile 156-214 °C arasında geniş bir endotermik pik görülmüştür (Şekil 1). Laktozun DSC termogramında ise başlangıçları 142 ve 210 °C, maksimumları 148 ve 218 °C olan 2 endotermik görülmüş, laktoz ile oksolamin sitratın 1:1 fiziksel karışımında ise oksolamin sitratın 156-214 °C arasındaki pikini ile laktozun 218 °C deki pikini kaybolmuştur (Şekil 1).



Şekil 1 - Oksolamin sitrat (A), Laktoz (B) ve Oksolamin sitrat-Laktoz (1:1) fiziksel karışımının (C) termogramları

Nişastanın termogramında absorbe ettiği suyun buharlaşmasına bağlı olan 100 °C civarında çok geniş bir pik bulunmaktadır (Şekil 2). Oksolamin sitrat-



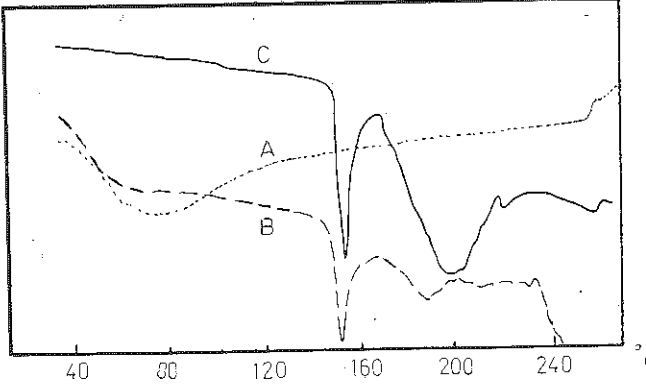
Şekil 2 - Nişasta (A) ve Oksolamin sitrat-Nişasta (1:1) fiziksel karışımının (B) termogramları

nişasta karışımının termogramında ise etkileşme gösterecek değişiklik yoktur.

PVP nin termogramında gene absorbe edilen suya bağlı olan geniş bir endoterm bulunmaktadır (Şekil 3). Oksolamin sitratla olan karışımlarının termogramlarında ise belirgin bir değişiklik görülmemektedir.

geniş endotermik pik vermiş, oksolamin sitrat ile hem 1:1 hem de 1: 0.05 oranındaki karışımlarında değişiklik görülmemiştir (Şekil 4).

Mg stearat 80, 104 ve 120 °C de küçük endotermik pikler vermiştir. Oksolamin, sitrat ile 1:1 fiziksel karışımında ise oksolamin sitratın 156-214 °C arasındaki pikinin kaybolduğu görülmüştür (Şekil 5).

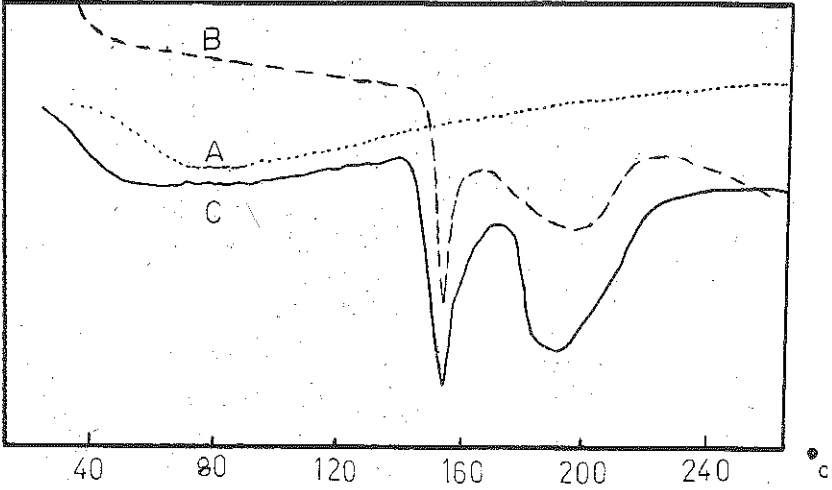


Şekil 3 - PVP (A), Oksolamin sitrat-PVP (1:1) (B) ve oksolamin sitrat-PVP (1:0.08) (C) fiziksel karışımın termogramları

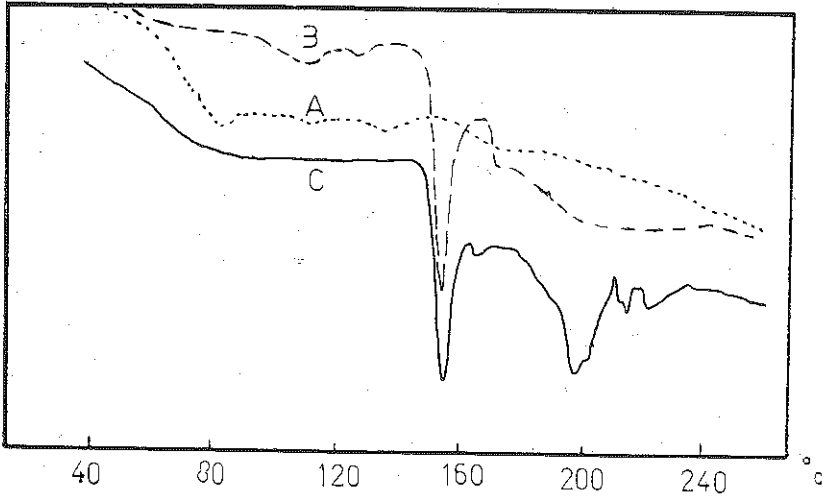
Talk, absorbe ettiği suyun buharlaşmasına bağlı olarak 100 °C civarında

TARTIŞMA VE SONUÇ:

Termal analizde endotermik veya ekzotermik bir pikin kaybolması veya yeni



Şekil 4 - Talk (A), Oksolamin sitrat-Talk (1:1) (B) ve Oksolamin sitrat-Talk (1:0.05) (C) fiziksel karışımının termogramları



Şekil 5 - Mg Stearat (A), Oksolamin sitrat-Mg Stearat (1:1) (B) ve Oksolamin sitrat-Mg Stearat (1:0.05) (C) fiziksel karışımının termogramları

bir pik ortaya çıkması etkileşme ve geçimsizlik olarak değerlendirilir. Ayrıca pikin biçiminde, başlangıç veya maksimum sıcaklık derecesinde görülen değişiklikler geçimsizlik göstergesi olabilir. Keza erime entalpilerinin karşılaştırılması aynı amaçla uygulanan bir diğer değerlendirme ölçütüdür (13). Oksolamin sitrat ve tablet yardımcı maddelerinin termogramlarının incelenmesinde ise etkileşme gösteren en belirgin değişiklik laktoz ile 1:1 oranındaki fiziksel karışımında hem laktoza ait 218 °C'deki, hem de oksolamin sitrata ait 156-214 °C arasındaki geniş pikin kaybolması olmuştur. Bir diğer değişiklik ise oksolamin sitrat-magnezyum stearat 1:1 fiziksel karışımında aynı geniş pikin kaybolmasıdır. Ancak bu bulgu oksolamin sitrat ile magnezyum stearatın 1:0.05 oranındaki karışımında ortaya çıkmamıştır. Buna göre karışımındaki maddelerden bir tanesinin oranının küçük olması muhtemel geçimsizliği gizleyebilecektir; 1:1 oranında hazırlanan fiziksel karışımlarda ise küçük oranda farkedilemeyen geçimsizlikler ortaya çıkabilecektir.

Ayrıca oksolamin sitratın laktoz ve nişasta ile 1:1, diğer maddeler ile küçük oranda hazırlanmış fiziksel karışımları 55 °C de 3 hafta bekletilerek ortaya çıkabilecek geçimsizliklerin hızlandırılmasına çalışılmıştır. Sürenin sonunda alınan termogramlar ilk termogramlar ile karşılaştırıldığında ikisi arasında herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

KAYNAKLAR:

1. Yalçındağ, O.N., Türel, A., Dinçol, F., "Oksolamin Sitrat ve

Oksolamin Fosfatın bir Şurup Terkinde pH ya bağlı Stabilité Sorununun İncelenmesi", *Türk Hijyen Den. Biol. Der.*, 43, 97, 1986.

2. Kırılmaz, L., Güneri, T., "The Effects of Temperature on the Stability of Oxolamine Phosphate and Oxolamine Citrate Syrups", 5 th International Pharmaceutical Technology Symposium, pg. 87, H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Ankara, 1990.
3. Kırılmaz, L., Kendirci A., Güneri, T., "Preparation and in vitro Release Kinetics of Oxolamine Citrate Microcapsules", Poster 5 th International Pharmaceutical Technology Symposium, H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Ankara, 1990.
4. Jacobson, H., Reier, G., "Application of Thermal Analysis to Compatibility and Stability Problems in Penicillin-Stearic Acid Mixtures", *J. Pharm. Sci.* 58, 631, 1969.
5. Chrzanowski, F.A., Ulissi, L.A., Fegely, B.J., "Preformulation Excipient Compatibility Testing Application of DSC Method versus a Wet Granulation Simulating Stress Method", *Drug Develop. Indust. Pharm.* 12, 783, 1986.
6. Botha, S.A., Preez, J.L.D., "DSC Screening for Drug-Drug and Drug-Excipient Interactions in Polypharmaceuticals Intended for the Alleviation of the Symptoms of Cold and Fluents" *a.g.e.* 12, 811, 1986.
7. Vadas, E.B., "Drug-Excipient Interaction Study of Enalapril Maleate using Thermal Analysis and Scan-

- ning Electron Microscopy" *Int. J. Pharm.*, 40, 129, 1987.
8. El-Shattawy, H.H., Peck, G.E., Kildsig, D.O., "Aspartame-Direct Compression Excipients: Preformulation Stability Screening using Differential Scanning Calorimetry", *Drug Develop. Indust. Pharm.* 7, 605, 1981.
 9. Law, S.L., "Compatibility Study of Propoxyphene Hydrochloride Solid Mixtures using Differential Scanning Calorimetry", *a.g.e.*, 14, 1465, 1988.
 10. Botha, S.A., Lötter, A.P., "Compatibility Study Between Naproxen and Tablet Excipients using Differential Scanning Calorimetry", *a.g.e.*, 16, 673, 1990.
 11. Botha, S.A., Lötter, A.P., "Compatibility Study Between Atenolol and Tablet Excipients using Differential Scanning Calorimetry", *a.g.e.*, 16, 1945, 1990.
 12. Van Tonder, E.C., Lötter, A.P., Botha, S.A. "Compatibility Study Between Doxylamine Succinate with Other Drugs and Excipients using Differential Scanning Calorimetry", *a.g.e.*, 16, 2125, 1990.
 13. Ford, J.L., Timmins P.; "Pharmaceutical Thermal Analysis" pg. 238 "Application of Thermal Analysis to Compatibility Studies for Solid Dosage Forms"; Jon Wiley and Sons, N.Y. 1989.

Lüzumsuz söz, yanan ateş gibidir;
onu ağzından çıkarmamalısın,
sonra kendin yanarsın.

Şadi