

FABAD Farm. Bil. Der.  
17,1 - 10, 1992

FABAD J. Pharm. Sci.  
17, 1 - 10, 1992

## TÜRK İLAÇ PİYASASINDA BULUNAN DİPİRİDAMOL İÇEREN PREPARATLARA İLİŞKİN KONTROLLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sibel ÇEPIK (\*)

Murat ŞUMNU (\*)

A. Atilla HINCAL (\*)

**Özet:** Bu çalışmada, Türk İlaç Piyasasında bulunan Dipiridamol preparatları üzerinde fiziksel kontroller ve in vitro yararlılık çalışmaları yapılmıştır. Çözünme hızı sonuçları Higuchi, Hixson Crowell ve 1. Derece eşitliklerine uygulanmış ve Higuchi eşitliğine en iyi uyum sağlandığı bulunmuştur. Fiziksel kontroller sonucunda da incelenen 8 preparattan sadece 2 tanesinin farmakope standartlarına uyduğu bulunmuştur.

## THE EVALUATION OF THE CONTROLS OF DIPYRIDAMOLE PREPARATIONS IN TURKISH DRUG MARKET

**Summary:** In this study, Dipyrindamole preparations available in Turkish Drug Market have been investigated and physical controls were realised. In order to evaluate the dissolution rates, First Order, Hixson Crowell and Higuchi equations have been studied and the best fitting equation was found to be the Higuchi equation. It is found that most of the preparations are in accordance with the Pharmacopeia standarts.

**Key words :** *Dipyrindamole, In vitro availability, Physical controls*

Başvuru Tarihi : 19.2.1991

Kabul Tarihi : 25.10.1991

(\*) Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD,  
06100 - ANKARA

## GİRİŞ

Dipiridamol 2,2', 2", 2''' - (4, 8 - Dipiperidinopyrimido (5,4 -d) pyrimidine 2,6 - diyl) dinitrilo) tetraethanol yapısında bir maddedir. Acı lezzette, kokusuz, sarı renkte, kristalize tozdur (1-3). Molekül ağırlığı 504.62'dir. pKa değeri 6.4 olan zayıf bazik bir madde olup, suda çok az çözünür (4). pH 2'nin üzerinde çözünürlük ve çözünme hızının belirgin derecede azaldığı belirtilmiştir (1,5).

Dipiridamol antitrombosit ajan olarak kullanılan bir vazodilatördür (6,7). Damar düz kaslarından başka diğer düz kasları da gevşetebilir. Kan basıncını düşürür (8). FDA, dipiridamolu, kronik anjina pektorisinde uzun süreli tedavide kullanılan bir ilaç olarak tanımlamıştır (9). Ancak literatürde dipiridamol preparatlarının absorpsiyon ve biyoyararlanım sorunları olduğu kayıtlıdır (10). Bu nedenle yurdumuzda üretilen ve etken madde olarak dipiridamol içeren kapsül ve drajelerin in vitro yararlılıklarının incelenmesine ve karşılaştırılmasına karar verilmiştir. Böylece yurdumuzda pazarlanan dipiridamol preparatlarının in vitro yararlılıkları hakkında fikir sahibi olunabilecektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Dipiridamol, TEK ilaç San. A.Ş.'den (Seri No B. 85520 - 475) temin edilmiş ve saflandırılmaksızın çalışmada kullanılmıştır. Dağılma testi cihazı (Manesty TDTU Mk IV), çözünme hızı tayin aygıtı (Prolabo - Dissolutest) spektrofotometreden (Hitachi 220 S) yararlanılmıştır. Kullanılan çözücüler Merck kaynaklıdır ve herhangi bir saflandırma yapılmaksızın kullanılmıştır. İncelenen kapsül ve drajeler piyasadan toplanmıştır (Tablo 1).

**Ağırlık Sapması Kontrolü :**  
T.F. 1974 (11) ve USP XXI'e (12) göre yapılmıştır. Birinci aşamada farmakopelere uygunluk araştırılmış, daha sonra istatistiksel analizlere geçilmiştir.

**Dağılma Zamanı Kontrolü :**  
Dağılma testi cihazı (Manesty TDTU Mk IV) kullanılarak, T. F. 1974 (11) ve USP XXI'de (12) kayıtlı yöntemle göre yapılmıştır.

### Çözünme Hızı Tayini :

Çözünme hızı tayin deneyleri USP XXI'de (12) dipiridamol için öneriler palet yöntemi uygulanarak yapılmıştır. Sistemin sıcaklığı  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 'ye, paletlerin dönme hızı 50 devir /dakika'ya ayarlanmıştır. Karıştırma ortamı olarak da 0.1 N HCl kullanılmıştır.

**Tablo 1.** Çalışılan dipiridamol piyasa preparatlarının seri numaraları ve etken madde içerikleri

KODU	ETKEN MADDE	SERİ NO
A	75 mg	80 3740
B	75 mg	8 A 7003
C	75 mg	80 2023
D	75 mg	70 7583
E	75 mg	8801
F	75 mg	037
G	75 mg	18 111
H	75 mg	710 00D

### Miktar Tayini :

Dipiridamolün miktar tayini için literatürde çeşitli yöntemler kayıtlıdır (13 - 21). Ayrıca vücut sıvılarından dipiridamol miktar tayini için spektrofotometrik (7,13, 22,23) ve HPLC (5, 13,24,25) ile yapılmış miktar tayini yöntemleri bildirmiştir.

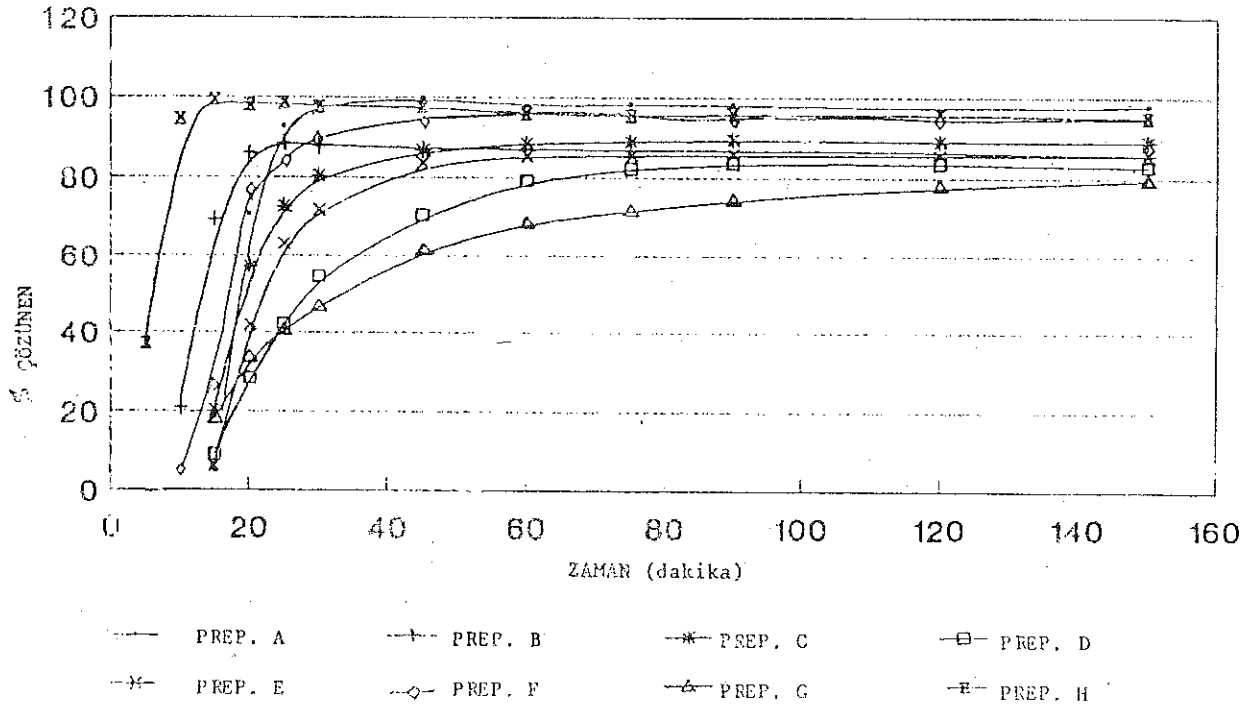
Diğer yöntemlere göre kolay olduğu ve tekrarlanabilir sonuç verdiği için çalışmamızda spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Bu amaçla ezilen 10 adet draje veya kapsül içeriği üzerine 50 ml 0.1 HCl konulup 5 dak. ultrasonik banyoda tutulmuştur. Elde edilen karışıma 5 ml. etanol ilave edilmiş 5 dak. daha karıştırıldıktan sonra 0.1 N HCl ile 500 ml'ye tamamlanmıştır. Çözelti süzüldükten sonra 5 ml'si alınıp 0.1 N HCl ile 100 ml'ye tamamlanmış ve absorbansı 283 nm'de okunmuştur. Kalibrasyon denklemi yardımıyla kapsül ve drajelerdeki etken madde miktarı hesaplanmıştır (7,10). Çözünme hızı bulgularının birinci derece, Hixson - Crowell ve Higuchi Kinetik modellerine uygunluğu araştırılmıştır.

### SONUÇ ve TARTIŞMA

Türk ilaç Piyasasında satılmakta olan 75 mg dipiridamol içeren preparatlar üzerinde yapılan içerik kontrolleri sonuçların ortalaması, ortalamanın standart sapması, standart hatası ve varyasyon katsayıları Tablo 2'de verilmiştir. USP XXI'e göre dipiridamol preparatlarında dipiridamolün etiketinde bildirilen dozun % 90 - % 110 limitleri arasında bulunması gerekir (6). Görüldüğü gibi piyasa preparatları içindeki dipiridamol miktarının sapması % 2'den daha azdır ve USP XXI limitlerine uymaktadır.

Ağırlık sapması sonuçları ise Tablo 3'te verilmiştir. B, C, E ve F kodlu preparatlarda ağırlık sapması USP ve TF'de kayıtlı ağırlık sapması limitleri dışına taşmaktadır. Bu preparatların içerik kontrolü sonuçları uygun bulunduğu halde ağırlık sapması sonuçlarının farmakopeye uygun bulunmaması bu preparatların hazırlanmasında gerekli teknolojinin uygulanmadığını ve hazırlanan preparatların kalite kontrolünün amaca uygun şekilde yapılmadığını düşündürmektedir. Dağılıma zamanı sonuçları Tablo 4'teki gibidir. Bulunan sonuçlar USP XXI'de kaplı tabletler (en geç 30 dak. da suni mide ortamında dağılmalı) ve kapsüller (etken maddenin monografında herhangi bir kayıt yoksa kaplanmamış tabletler gibi en geç 15 dak. dağılmalı) için verilen normlara uymaktadır.

Dipiridamol içeren piyasa preparatları üzerinde yapılan çözünme hızı tayinleri sonucunda bulunan çözünme hızı profili Şekil 1'de verilmiş ve 6 deneyin ortalaması olarak zamana karşı % çözünen dipiridamol miktarları Tablo 5'te gösterilmiştir. USP XXI'de 30 dakikada dipiridamolün en az % 70'inin çözünmesi gerektiği kayıtlıdır. Yani etkin kan konsantrasyonunun sağlanması için mide sıvısında etken maddenin % 70'inin 30 dakikada çözünmesi gerekmektedir. D ve G kodlu preparatlara ait bulgularımız bu koşula uymaktadırlar. D kodlu preparatın % 70'inin çözünmesi için 45, G kodlu preparatın çözünmesi için ise 75 dakika gereklidir. Kinetik değerlendirmeler sonucunda en fazla uyum gösteren modele göre değerlendirme yapılarak hızlar tespit edilmiştir. Bu iki preparatın dağılıma zamanları diğer preparatlara oranla bir miktar uzun bulunmasına rağmen fark belirgin



Şekil 1. Dipiridamol içeren piyasa preparatlarının çözünme hızı profilleri

**Tablo 2.** 75 mg etken madde taşıyan piyasa preparatlarında miktar tayini sonuçları (n = 10)

PREPARAT	$\bar{X}$ (mg)	SS	SH	VK
DRAJE A	75.98	0.288	0.091	0.379
DRAJE B	75.21	0.354	0.112	0.471
DRAJE C	74.81	0.984	0.311	1.31
DRAJE D	75.25	0.556	0.176	0.738
DARAJE E	74.57	1.210	0.383	1.620
DRAJE F	73.55	3.500	1.110	4.760
DRAJE G	75.20	0.454	0.144	0.604
KAPSÜL H	75.12	0.149	0.047	0.199

$\bar{X}$ : ortalama; SS: Standart sapma; SH: Standart hata; VK: Varyasyon katsayısı

**Tablo 3.** Dipiridamol içeren piyasa preparatlarının ağırlık sapması bulguları (n = 20)

PREPARAT	$\bar{X}$	SS	SH	VK
DRAJE A	0.380	$6.45 \times 10^{-3}$	$1.44 \times 10^{-3}$	1.97
DRAJE B	0.380	$16.6 \times 10^{-3}$	$3.71 \times 10^{-3}$	4.38
DRAJE C	0.388	$17.3 \times 10^{-3}$	$3.88 \times 10^{-3}$	4.49
DRAJE D	0.233	$7.63 \times 10^{-3}$	$1.71 \times 10^{-3}$	3.30
DARAJE E	0.447	$20.3 \times 10^{-3}$	$4.59 \times 10^{-3}$	4.61
DRAJE F	0.279	$12.7 \times 10^{-3}$	$2.84 \times 10^{-3}$	4.55
DRAJE G	0.254	$8.11 \times 10^{-3}$	$1.81 \times 10^{-3}$	3.20
KAPSÜL H	0.249	$5.03 \times 10^{-3}$	$1.12 \times 10^{-3}$	2.04

**Tablo 4.** Dipiridamol içeren piyasa preparatlarının dağılıma zamanı bulguları (n = 6)

PREPARAT	$\bar{X}$ (dak.)	SS	SH	VK
DRAJE A	15.6	0.376	0.154	2.42
DRAJE B	14.5	0.447	0.183	3.08
DRAJE C	17.2	0.817	0.333	4.76
DRAJE D	16.8	1.290	0.527	7.67
DARAJE E	15.8	0.935	0.382	5.94
DRAJE F	15.1	0.801	0.327	5.31
DRAJE G	17.1	0.970	0.396	5.68
KAPSÜL H	5.25	0.258	0.105	4.84

**Tablo 5.** Türk ilaç piyasasında bulunan dipiridamol preparatlarına ait çözünme hız sonuçları (n = 6) (\*)

Zaman (dk)	Droje A	Droje B	Droje C	Droje D	Droje E	Droje F	Droje G	Kapsül H
5	-	-	-	-	-	0.92±0.23	-	37.1±4.12
10	-	27.8±3.45	-	-	-	5.19±0.85	7.80±2.66	94.4±2.77
15	6.59±3.56	69.4±9.52	25.5±8.86	8.90±2.18	7.60±1.54	27.6±1.21	21.7±9.80	99.5±1.63
20	70.9±4.62	85.9±2.49	71.4±8.87	28.2±2.79	41.7±5.06	76.3±1.68	33.1±11.1	98.8±1.24
25	92.8±1.95	88.6±0.68	86.8±4.32	41.9±3.40	62.9±3.57	85.0±1.00	40.2±10.7	89.7±1.09
30	98.5±1.24	88.0±0.57	91.7±2.38	54.6±2.61	71.7±1.94	90.7±1.31	46.7±10.5	97.8±0.97
45	99.9±0.46	87.2±0.55	93.2±1.52	70.7±1.73	83.2±1.90	94.9±1.33	60.0±8.92	97.6±0.98
60	97.8±0.69	87.1±0.40	93.7±1.23	79.0±1.62	85.3±1.97	97.9±0.91	68.4±7.65	96.1±1.18
75	98.3±0.91	86.9±0.95	93.5±1.42	82.4±1.57	85.4±2.64	94.7±1.60	71.7±6.92	95.5±0.91
90	98.2±1.06	86.6±0.60	93.1±1.49	83.4±0.93	85.9±1.60	95.0±1.11	74.4±5.95	95.7±0.85
120	97.1±0.67	86.6±1.10	91.1±1.64	83.6±0.73	85.3±1.02	94.1±1.58	77.8±4.19	95.7±0.91
150	98.0±0.71	85.6±0.96	91.1±1.57	82.8±0.16	85.5±0.86	95.0±1.72	79.0±3.10	95.2±0.88

(\*) ortalama % çözünen etken madde miktarları ± standart hata

**Tablo 6.** 75 mg dipiridamol içeren piyasa preparatları üzerinde yapılan çözünme hızı deneyine ait kinetik veriler (n = 6)

PREPARAT	HIGUCHI		HIXON-CROWELL		1. DEREJE	
	k	r <sup>2</sup>	k	r <sup>2</sup>	k	r <sup>2</sup>
DRAJE A	29.1	0.618	7.29.10 <sup>-2</sup>	0.450	7.20	0.413
DRAJE B	36.8	0.865	0.108	0.761	9.04x10 <sup>-2</sup>	0.734
DRAJE C	10.4	0.472	1.71x10 <sup>-2</sup>	0.337	0.014	0.315
DRAJE D	14.4	0.822	2.94x10 <sup>-2</sup>	0.588	2.69x10 <sup>-2</sup>	0.503
DRAJE E	11.3	0.666	2.13x10 <sup>-2</sup>	0.435	1.99x10 <sup>-2</sup>	0.368
DRAJE F	20.4	0.796	6.05x10 <sup>-2</sup>	0.591	6.98x10 <sup>-2</sup>	0.512
DRAJE G	7.98	0.821	1.26x10 <sup>-2</sup>	0.547	1.15x10 <sup>-2</sup>	0.453
KAPSUL H	39.3	0.864	0.129	0.794	9.87x10 <sup>-2</sup>	0.788

değildir ve bu preparatların çözünme hızlarının yavaş olması tek başına dağılma zamanına bağlanamaz. Yapılan tayinlerin sonuçlarına bağlı olarak çözünme hızları arasındaki bu farkların nereden kaynaklandığının söylenmesi mümkün değildir. Ancak bu preparatların aynı seri numarasını taşıyan ürünleri üzerinde yapılan çözünme deneylerinde standart hata ve varyasyon katsayısının oldukça büyük bulunması, bu preparatların imalinde aynı kalite düzeyine sahip etken madde ve yardımcı maddelerin ve uygun teknolojilerin kullanılmadığı, ya da kullanıldığı varsayıldığında da üretimde tasarım kalitesinin yönlendirilmesinin uygun olarak yapılmadığını göstermektedir. Çözünme hızı tayin sonuçlarının 1. derece ve Hixson - Crowell çözünme hızı kinetiklerine uygunlukları araştırılmış. Bu amaçla regresyon analizi uygulanmıştır. Ancak regresyon analizi sonuçları deneysel bulguların her iki kinetik modelede uymadığını göstermiştir. Bu sonuçlar üzerine sürekli salım sağlayan preparatlarda kullanılan bir kinetik model olan Higuchi modeli çözünme hızı tayin sonuçlarına uygulanmış ve determinasyon katsayılarını yanısıra artıkların grafiğide incelenerek en iyi uyumun Higuchi modeli ile elde edildiği bulunmuştur (Tablo 6). Ancak, Higuchi kinetiğine uyumun görülmesinin nedeni ise etken maddenin çözünürlüğünün az olmasının bir sonucu olarak düşünülmektedir.

Sonuç olarak Türk İlaç Piyasasında satılmakta olan D ve G kodu preparatların in vitro çözünme hızlarının USP XXI'de verilen normlara uymadığı söylenebilir. Diğer taraftan B, C, E ve F kodları preparatların ağırlık sapsması kontrol sonuçlarının USP XXI ve TF 1974'te kayıtlı li-

mitlerin dışına çıkmış olması, istenen kalite düzeyinin sağlanamadığını göstermektedir. Bu da dozaj şeklinin tasarımında, üretim sırasında ve sonrasında yapılan kontrollerde gerekli titizliğin gösterilmediğini kanıtlamaktadır.

İncelenen 8 preparattan sadece 2 tanesi (A ve H kodlu preparatlar) çözünme hızı, içerik kontrolü, ağırlık sapsması ve dağılma zamanı açısından USP XXI ve TF 1974'te kayıtlı normlara uygun bulunmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. Kataoka, K., Oishi, M., Kanamori, N., Sugiyama, H., Yamaji, A., Hiraoka, E., "Effects of pH on dissolution of dipyridamole tablets", *Yaku-zaiqaku*, 45, 327 - 331, 1985.
2. *The Merck Index*, 9. Başkı Merck and Co. Inc., Rahway, 448 1976.
3. Martindale "*The Extra Pharmacopeia*" 28. baskı, The Pharmaceutical Press, Londra, 1618, 1982.
4. Clark, E.G., G., *Isolation and Identification of Durgs*, The Pharmaceutical Press, London, 562 - 563, 1986
5. Haugawa, A., Kawamura, R., Nakagawa, H., Sugimoto, I., "Application of Solid dispersions with enteric coating agents to overcome some pharmaceutical problems", *Chem, Pharm. Bull.* 34, 2183 - 2190, 1986.
6. Rivey, M.P., Alexander, M.R., Taylor, J.W., "Dipyridamole: A critical evaluation", *Drug Intel. Clin. Pharm.*, 8, 869 - 880, 1984.
7. Terhaog, B., Donalht, F., Le Petit, G., Keller, K., "The absoluta and relative bioavailability of dipyridamole



- from different preparation and the in vivo - in vitro comparison", *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.*, 24, 298 - 302, 1986.
8. Kayaalp, O., *Tıbbi Farmakoloji*, Cilt II, 3. Baskı, Ulucan Matbaası, Ankara, 885 - 886, 1985.
  9. *Drug Information for The Health Care Provides*, The United States Pharmacopeial Convention Inc., Printed by Mack Printing Company, Easton Pennsylvania 18042, Vol. II, 791,795,1987.
  10. Williams, I.C., Mayer, P.R., Kildsiq, D. O., "Dissolution profiles of two tablet formulations of dipyridamole and their bioavailability", *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, 4, 74 - 76, 1983.
  11. Türk Farmakopesi (T.F. 1974), Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.
  12. The United States Pharmacopeia (USP XXI) 21. Baskı, Mack Printing Comp., Easton, 345 -346, 1987.
  13. Yalçındağ, O.N., Onur, E., "Bir Pyrimido - Pyrimidine türevinin mikrokristaloskopik ve kimyevi olarak tanınması (persantin)", *Türk Hijyen Tecrübi Biyol. Der.*, 26, 163 - 169, 1966.
  14. Viala, A., Estadiou, M., Scricber, E., Cano, J.P., "Sur le dosage du dipyridamole dans le sang", *Trav. Soc. Pharm. Montpellier*, 38, 21 -29, 1978.
  15. Steyn, J.M., "Spectrofluorometric determination of dipyridamole in serum : A comparison of two methods", *J. Chromatoqr.*, 164, 487 - 497, 1979.
  16. Lopez, F.J.M., Crovetto, L., Crovetto, G., Thomas, J., "Estudio de un derivado pirimidopirimidinico en formas farmaceuticas por polargrafia convencional and oscilografico", *Cien and Ind. Farm.*, 10, 354 - 360, 1978.
  17. Jiayuan, H., Hua, S., Yiyi, X., "Ultraviolet spectrophotometric analysis of persantin", *CA* : 106,131037X, 1987.
  18. Sane, R.T., Nayak, V.G., Naik, N.R., Gupte, D. D., "Spectrophotometric determination of methdylazine hydrochloride and dipyridamole from pharmaceutical formulations", *CA*: 99, 28101b, 1983.
  19. Wasilewska, L., Wikzyriska - Wojtulewicz, I., "Methods for investigation of dipyridamole and evaluation of their usability to examination of decomposed preparations", *Acta. Polon. Pharm.*, 35, 215-220, 1978.
  20. Wasilewska, L., "Studies of stability and combinations of dipyridamole", *Acta. Polon. Pharm.*, 33,211-216, 1976.
  21. Boneva, A.S., Loginova, N.F., Mushckenko, V.V., Starostina, A.K., Nino, N., Mairanouskii, V.G., "Polarography of drugs. III. Loxapine, dipyridamole, lonetil and menilon", *Khim, Farm. Zh.*, 19,741 - 750, 1985.

22. Shozek, T., Krowcyriski, L., "Bioverfügbarkeit von dipyridamole in form von liposomes", *Pharmazie*, 41, 645-647, 1986.
23. Decourt, S., Hazard, M.C., Beyne, P., Paris, J., Fayard, J.M., Flouvat, B., "Influence de l'association aspirine - dipyridamole chez l'homme et chez l'animal, sur leur cinétique sanguine respective", *Thérapie*, 38, 255-263, 1983.
24. Lehman, C.R., Locke, K., Shaffer, P.J., Hall, W., "Persantin bioavailability problems", *Clinical Pharmacy*, 3, 14-15, 1984.
25. Schmid, J., Beschke, K., Roth, W., Bozler, G., Koss, F.W., "Rapid sensitive determination of dipyridamole in human plasma by HPLC", *J.Chromatogr.*, 163, 239 - 243, 1979.