

Fenasetinin Mikronizasyonunun Antistatik Etkili Yardımcı Maddeler İlavesiyle Eniyileştirilmesi

Tamer BAYKARA(*)

Özet : Katı ilaç şekillerinin tedavideki yararlılıkları için partiküllerinin küçültülmesi gerekmektedir. Bu amaçla katı etken maddeler, çoğu kez mikronize edilirler. Fakat her katı madde kendi yapısal özelliğine göre, partiküllerinin küçültülmesi sırasında artan yüzey enerjisi nedeniyle statik elektriklerle yüklenmekte, bu da mikronizasyon işlemini, olumsuz yönde etkilemektedir. Mikronizasyonda ortaya çıkabilecek bu olumsuz etkiye karşı çeşitli önlemler önerilmişse de; bunların içinde en uygun olanı, mikronize edilecek madde içine belirli oranda antistatik etkili yardımcı maddelerin katılmasıdır.

Bu çalışmada, fenasetinin mikronizasyonunda oluşan statik elektriklenmeden, antistatik etkili yardımcı maddelerin kullanılmasıyla nasıl korunabileceği üzerinde durulmuştur. Fenasetinin mikronizasyonu için jet - değirmen kullanılmıştır. Antistatik etkili yardımcı madde olarak da, Sodyumlaünil sülfat (SLS) % 1-2, Magnezyum stearat - Talk (MgS + T) (1 : 9) % 1-2, Aerosil - 200 (A - 200) % 1-2 derişkenliklerinde kullanılmışlardır.

Mikronize edilen herbir örneğin partikül büyüklüğü, önce mikroskop ile partikül çapı ölçülmesi, sonra da BET yöntemine göre yüzey alanlarının saptanması ile incelenmiştir. Kullanılan antistatik etkili yardımcı maddelerin içinde en iyi sonucu, A - 200 vermiştir.

VERBESSERUNG VON MIKRONISIERUNG DES PHENACETINS DURCH EINSATZ VON ANTISTATIK WIRKENDEN HILFSSTOFFEN

Zusammenfassung : Aus therapeutischen Gründen wird die Teilchengrösse von Pulvern möglichst klein gehalten, damit der grösseren Oberfläche eines Wirkstoffes eine leichtere Resorption und eine schnellere Wirkung zu erwarten ist. Die Mikronisierung von praktisch unlöslichen Stoffen ist wichtig. Andererseits vergrössern sich mit abnehmender Korngrösse die Oberflächeenergie und elektrostatische Aufladung, die die technologische Verarbeitung erheblich erschweren

(*) A.Ü. Ecz. Fak. Farmasötik Teknoloji Kürsüsü Asistanı, Tandoğan - Ankara.

können. Vermeidung, Aufhebung, Bzw. Beseitigung der elektrostatischen Aufladung grundsatzlich gibt es verschiedene Möglichkeiten. Unter Diesen, die geeignetste Möglichkeit für uns ist der Zusatz von Antistatika, deren Wirkung beruht entweder auf einer Erhöhung der Leitfähigkeit, Separierung der einzelnen elektrostatisch - Aufgeladenen Teilchen oder auf einer Verringerung der Reibung.

Beim Vermahlen von Phenacetin mit Luftstrahlmühle versetzten wir jeweils als Antistatika, Natriumlauryl sulfat (NSL) % 1-2, Magnesiumstearat - Talcum (MgS + T) (1 : 9) % 1-2, und Aerosil - 200 (A - 200) % 1-2. Für Bestimmung von Partikelgrösse verwendeten wir mikroskopisches Verfahren und danach bestimmten wir die Oberflächenaenderung jeder vermahlenden Proben mittels BET Verfahren. Die Teilchengrößen - bestimmungsergebnisse hat uns gezeigt, dass die beste Resultat von A - 200 erhalten wurde.

GİRİŞ

Tedavi amacı ile, hidrofobik özellikteki etken maddelerin partikül büyüklüklerinin mümkün olduğunca küçük seçilmesi, biyoyararlılık problemlerinin çözümü için ilk baş vurulan yol olmuştur (1,2). Böylece küçülen partikül etken maddenin toplam yüzey alanının büyümesine neden olacak, bunun sonucu olarak kısa zamanda çözünme, dolayısıyla kolay ve hızlı bir absorpsiyon gerçekleşmiş olacaktır (3).

Pratik olarak çözünmeyen veya zor çözünen etken maddelerin mikronizasyonu sırasında artan yüzey alanına bağlı olarak artan yüzey enerjisi, adsorpsiyon kuvveti, aglomerasyona meyil ve elektrostatik yüklenmeler mikronizasyonu olumsuz yönde etkilemektedir. Katı maddelerin mikronizasyonu sırasında, sürtünme ve parçalanmalar, elektrostatik yüklenmeler neden olmaktadır. Eğer iki yüzey birbirine sürtünürse, bu yüzeylerden biri üzerindeki elektronun diğeri tarafından çekilmesi olasıdır. Bu durumda eğer yüzeyler arasında ansızın bir ayrılma olursa,

çekilen bu elektron ait olmadığı yüzeye yapışık olarak kalmaktadır. Böylece bu fazla yük dengeyi bozmakta ve sistemi elektriksel olarak yüklemektedir (4,5).

Statik elektriklenme, yalnız mikronizasyonda ortaya çıkan bir olgu değildir. Aynı zamanda katı maddeyi sürtünmeye zorlayan (Tozların karıştırılmasında, tablet basımında, toz veya granüle kütlelerinin mühre (matriks) boşluğuna dolması sırasında, tabletlerin kaplanması ve sert jelatin kapsüllerin doldurulmasında) diğer durumlarda da ortaya çıkabilir. Bu şekilde oluşabilecek bir statik elektriklenmeye karşı, çeşitli önlemler alınmaktadır: 1 — Kristal ve partikül şeklinin modifikasyonu, 2 — İyonize ışınların etkisine maruz bırakmak, 3 — Tozun nemlendirilmesi, 4 — Antistatik etkili yardımcı maddelerin katılması. Bunların içinde ilk ikisi pahalı ve uygulanması güç yöntemlerdir. Tozun nemlendirilmesi, hernekadar tablet yapımında en basit yöntem olarak görünmekteyse de, stabilite ve teknolojideki istenmeyen yönleri nedeniyle kullanılması çok kısıtlıdır. En yaygın olarak kullanılan yön-

tem, antistatik etkili yardımcı maddeleri, ya çok ince dağılımı temin edecek biçimde toz olarak katmak yada uygun bir organik çözücüde çözüp, sonra toz veya granüle üzerine püskürtmektedir (6, 7, 8).

GEREÇ VE YÖNTEM

Kristal fenasetinin^a mikronizasyon işlemi, jet - değirmen^b ile yapılmıştır. Antistatik etkili yardımcı madde olarak, Sodyum lauril sülfat^c (SLS) % 1-2, Magnezyum Stearat^d ve Talkin^e (MgS+T) (1:9) oranındaki karışımı, % 1-2 ile Aerosil^f - 200 (A-200) % 1-2 de-rişkenliklerinde kullanılmıştır.

Mikronizasyon işlemi, herbir örneğin 7 atü lük basınçlı hava ile çalışan ve öğütme odacığında hava hızı, 1200-2400 km/saate erişen jet - değirmenden bir kez geçirilmesiyle gerçekleştirilmiştir. Ayrıca aynı örneğin, birbiri ardından değirmenden geçirilmesiyle partiküllerde yineleme sayısına paralel bir küçülme veya yüzey alanlarında aynı oranda artma olup olmayacağını saptayabilmek için, bir ayrıcalık olarak, katkısız fenasetin ve % 1-2 A-200 katkılı fenasetin aynı öğütücüden arka arkaya 4 kez geçirilmiştir.

Mikronize etme işlemi sona erince, bir test eleği^g kullanılarak, herbir türün 40 µm nin altındaki fraksiyonları ayrılmıştır^h.

Fartikül büyüklüğü ve yüzey alanını belirlemek için, 1- Partikül

- a. Hoechst, Frankfurt a.M., Batı Almanya
- b. Luftstrahl-Mühle, Alpine, Augsburg, Batı Almanya
- c, d, e, f. Farmasötik kalite
- g. Prüfsiebe, Fritsch Pulverisette, Idar - Oberstein, Batı Almanya.

büyüklüğünü saptamak için mikroskopta sayma yöntemi kullanılmıştır (9). Herbir örneğin 40 µm den küçük olan fraksiyonundan 1g alınıp, 100 ml % 0.1 lik SLS sulu çözeltisi ile dispersiyonu yapılmışⁱ bu dispersiyondan lam üzerine bir damla alınıp, mikroskopta incelenmiştir. 2 — Örneklerin yüzey alanları, sıvı azot yardımı ile BET yöntemine göre Areametre^j ile ölçülmüştür. Örneklerin herbiri, 60° ± 0.5 C de vakumlu etüde kurutulduktan sonra yeterli miktarda (5-10 g) tam olarak tartılıp, aletin kendi termostatlı sisteminde, yine 60° ± 0.5C de 800 Torr a kadar vakuma tabi tutulmuş ve daha sonra da 30 dakika süre ile içlerinden devamlı olarak azot gazı geçirilmiştir. Kap ve tozun içindeki havanın tamamen boşalmasını sağlamak için, bu işlem, 10 kez yinelenmiştir. Ölçüm kapları, teker teker, içlerinden geçen azot akımı kesilmeksizin ısıtıcı termostattan çıkartılıp, basınç farkını ölçecek asıl alete, Areametre ye takılmıştır. Ölçüm kabının içindeki tozun sıcaklığının, oda sıcaklığının altına düşmesi için, 20 dakika kadar, kap soğuk suya batırılmıştır. Ölçüm kabının dış cidarındaki ıslaklık, kurulandıktan sonra, içinde sıvı azot bulunan hava ce- ketli (Devar Gefaess) kaba şahidi (boş) ile birlikte daldırılmıştır. 15 dakikalık bir bekleme süresi sonunda okunan basınç farkına ve aletin tarifnamesine göre yapılan hesaplarla, örneklerin yüzey alanları bulunmuştur.

- h. Eleğin titreşim süresi 30 dakika kadır. Genliği 3 ve eleme
- i. Ultra - Turrax, Janke und Kungel KG, Staufen i, Breisgau, Batı Almanya.
- j. Ströhlein, Fabrik Chem, Apparate, Düsseldorf, Batı Almanya.

BULGULAR

Deneysel kısımda belirtilen, mikronizasyondan sonra ayırma, partikül büyüklüğü ve yüzey alanı saptanmasına göre elde edilen bulgulardan; Tablo 1'de mikroskobda her bir örneğin 1 cm² lik alan içindeki partikül sayısı bulunmuştur. Buna göre, 350 adet partikül, antistatik içermeyen fenasetinden elde edilirken, bu değer A-200 ün katkısıyla 461, 494 e yükselmiştir. SLS katkılı

örnekde hemen hiçbir değişiklik görülmemesine karşın, MgS+T karışımında, kısmen 390, 401 gibi olumlu sayılabilecek bir sonuç elde edilmiştir.

Tablo 2'de ise mikroskobun görüş sahası içinde, 3 μm - 8 μm - 12 μm aralıklarına veya dışına rastlayan farklı büyüklükteki^k partiküllerin % dağılımları görülmektedir (10). Tablo 2'nin sonuçlarına göre, 3 μm ve daha küçük partikü-

Tablo 1. Mikroskobun Görüş Alanı İçindeki Partiküllerin Sayısı

Madde	Antistatik Madde	Katkı Oran %	Partikül sayısı/cm ² X ^a ± OSH ^b _{0,05} , n-1
Fenasetin	—	—	350 ± 7.06
»	SLS	1	310 ± 5.82
»	SLS	2	330 ± 5.73
»	MgS+T	1	390 ± 36.59
»	MgS+T	2	401 ± 17.53
»	A-200	1	461 ± 7.57
»	A-200	2	494 ± 6.14

a. n : 4.

b. Ortalamanın standart hatası.

Tablo 2. Mikroskobun Görüş Sahası İçindeki Partiküllerin, < 3 μm - 8 μm - 12 μm < lik Bölgelere Göre % Dağılımı

Madde	Antistatik madde	Katkı oranı %	% Miktar		
			% Ortalama ^a ± OSH ^b _{0,05} , n-1	< 3 μm	8 μm
Fenasetin	—	—	47.25 ± 1.52	46.25 ± 2.00	6.50 ± 0.92
»	SLS	1	40.75 ± 0.79	45.25 ± 1.52	14.00 ± 1.30
»	SLS	2	43.75 ± 1.52	49.50 ± 2.05	7.00 ± 1.28
»	MgS+T	1	48.75 ± 3.53	43.50 ± 4.21	7.75 ± 0.79
»	MgS+T	2	52.50 ± 2.05	38.00 ± 1.29	9.25 ± 0.81
»	A-200	1	65.75 ± 2.72	29.50 ± 2.08	4.75 ± 0.69
»	A-200	2	70.50 ± 0.92	25.00 ± 1.29	4.50 ± 0.92

a. n : 4

b. Ortalamanın standart hatası.

k. Partikülün kapladığı alana eşdeğer alandaki dairenin çapı, partikül çapı olarak alınmıştır.

lerin % dağılımları, antistatik etkili yardımcı madde katılmamış fenasetinde % 47.25 iken bu değer A-200 ün katkısıyla % 66.75 ve % 70.50 ye varan bir yükselme göstermiştir. Her partikül büyüklüğü sınıfına, $< 3 \mu\text{m} - 8 \mu\text{m} - 12 \mu\text{m} <$ bir göz atıldığında, aralıklara rastlayan partikül sayısının devamlı olarak küçüldüğü, buna karşın $3 \mu\text{m}$ ve daha küçük partiküllerin toplandığı bölgede ise devamlı olarak arttığı izlenmektedir.

Tablo 3 de ise; örneklerin BET yöntemine göre ölçülen yüzey alan-

ları yer almaktadır. Yine A - 200 ün işleme olumlu yöndeki katkısı aynı tablo değerlerinde de izlenmektedir.

Tablo 4 de ise; kristal fenasetinin antistatik katılmamış şekliyle, %1-2 derişkenlikte A - 200 katılmış şeklinin ayrı ayrı ve arka arkaya 4 kez jet - değirmenden geçirilerek mikronize edildikten sonra, yüzey alanları ölçüldüğünde, yüzey alanının ancak $2.05 \text{ m}^2/\text{g}$ a erişdiği görülmüştür. Buna karşın, A - 200 katılmadan mikronize edilen fenasetinde ise, bu değeri; $1.416 \text{ m}^2/\text{g}$ olarak saptanmıştır.

Tablo 3. Örneklerin BET Yöntemine Göre Ölçülmüř Yüzey Alanları

Madde	Antistatik madde	Katkı oranı %	Yüzey Alanı (m^2/g)	
			$\bar{x}^a \pm \text{OSH}^b \cdot t_{0.05, n-1}$	
			Mikronize edilmemiş	Mikronize edilmiş
Fenasetin	—	—	0.787 ± 0.014	1.103 ± 0.029
»	SLS	1	0.733 ± 0.143	0.902 ± 0.039
»	SLS	2	0.785 ± 0.008	0.923 ± 0.019
»	MgS+T	1	0.801 ± 0.041	0.981 ± 0.014
»	MgS+T	2	0.839 ± 0.103	1.043 ± 0.013
»	A-200	1	0.971 ± 0.037	1.704 ± 0.023
»	A-200	2	1.100 ± 0.049	1.877 ± 0.043

a. $n : 3$.

b. Ortalamanın standart hatası.

Tablo 4. Jet - Değirmenden Arka Arkaya 4 Kez Geçirilerek Mikronize Edilmiş Örneklerin, BET Yöntemine Göre Yüzey Alanları

Madde	Antistatik madde	Katkı oranı %	Yüzey alanı (m^2/g)	
			$\bar{x}^a \pm \text{OSH}^b \cdot t_{0.05, n-1}$	
Fenasetin	—	—	1.416 ± 0.063	
»	A-200	1	1.890 ± 0.075	
»	A-200	2	2.050 ± 0.174	

a. $n : 3$

b. Ortalamanın standart hatası.

TARTIŞMA

Çalışmanın bulguları göstermiştir ki; fenasetinin jet değirmen ile yapılan mikronizasyonunda, antistatik etkili yardımcı madde katmaksızın, belli bir sınırdan öteye gidilememektedir. Antistatik etkili maddelerin katılmasıyla bu sınır kısmen de olsa aşılabılmıştır. Katılan yardımcı maddelerin içinde SLS'in olumlu denilebilecek bir etkisi görülmemiştir. SLS in polar yapıda bir madde olması, alınan bu yetersiz sonucun bir açıklaması olabileceği inancını uyandırmıştır (11). Tablo 1, 2, 3, de açık olarak görüldüğü gibi, mikronizasyon işleminden sonra ölçülen partikül çapı, partikül büyüklüklerine göre % sınıflandırmalar ve yüzey alanı ölçümü sonuçlarına göre, 3 µm nin altındaki partiküllerin % miktarı, antistatik etkili madde katılmadan mikronize edilmiş fenasetinde %47.25±1.52 iken bu değer, A-200 katılarak mikronize edilende ise; % 70.50±0.92 ye çıkmıştır.

Aynı örneğin jet, değirmende 4 kez arka arkaya mikronize edilmesine rağmen, yüzey alanlarında belirgin bir büyüme izlenemeyişi şu şekilde açıklanabilir; A-200 çok hafif ve ince partiküllere sahip olması nedeniyle, jet - değirmenin öğütme odacığından geçtikten sonra aletin toz toplama kabında mikronize olmuş toz ile birlikte toplanacağı yerde, basınçlı hava ile sürüklenerek hava torbasının iç yüzeyine yapışıp kalmakta ve böylece birbirini takip eden diğer mikronizasyonlarda etkinlik gösterebilecek yeterli derişkenliği sağlayamamaktadır. Bu nedenle bu gibi durumlarda A-200 ün yeterli miktarda, her mikronizasyondan önce tekrar ilave edilmesi olumlu sonuç alınması doğrultusunda bir öneri olabilir.

TEŞEKKÜR :

Bu çalışma, Frankfurt Johann-Wolfgang Goethe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Galenik Farmasi Enstitüsünde yapılmıştır. Enstitü olanaklarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. K. Thoma'ya minnettarlığımı sonsuzdur.

(Geliş Tarihi : 23.11.1981)

KAYNAKLAR

1. Orzechowski, G., «Die Bedeutung der Teilchengröße in der Arzneitherapie und die Problematik der Resorption», *Ther. d. Gegenw.*, 104, 36 - 43, 1965.
2. Finhold, P., «Influence of Formulation on Dissolution Rate», Leeson, L.J. (ed) and Carstensen, J.T. (ed), «**Dissolution Technology**», Washington, Industr. Pharm. Technol. Section of Academy of Pharmaceutical Science, S. 106, 1974.
3. Canefe, K., «Biyofarmasinin Gelişimindeki Etken Faktörlerden Çözünürlük Hızının Evrimi», *Doğa*, 1, 248 - 255, 1977.
4. Ritschel, W.A., «Über die Einsatz von Antistatika bei Aufwerken in der pharmazeutischen Verfahrenstechnik», *Pharm. Technologie*, 23, 689 - 694, 1966.
5. Güven, K.C., «**İlaç Endüstrisi Teknolojisi**», İstanbul, Hüsni-tabiat Matbaası, Vol. II, S. 11, 1979.
6. Ritschel, W.A., «**Die Tablette**», Aulendorf i. Württ., Editio Cantor KG. S. 136, 1966.
7. İzgü, E., «**Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji II**», Ankara, A.Ü. Matbaası, Genişletilmiş 3. baskı (henüz baskıda)

8. Speiser, P., Sucker, H. und Fuchs, P. «Pharmazeutische Technologie», Fuchs, P., Jentsch, D., «5. Kapitel, Feste Orale und perorale Arzneiformen», Stuttgart, Georg Thieme Verlag, S. 364, 1978.
9. Gstirner, F., «Einführung in die Verfahrenstechnik der Arzneiformung», Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MbH., S. 135, 5. Baski, 1973.
10. Batel, W., «Einführung in die Korngrößenmesstechnik». Heidelberg, Springer - Verlag, S. 61, 3. Baski, 1971.
11. List, P-H., «Arzneiformenlehre», Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MbH., S. 475, 1976.