

700711

A K A D E M I A M E D Y C Z N A

im. Mikołaja Kopernika

WYDZIAŁ FARMACJI

STUDIA NAD WYTWARZANIEM I OCENA STALYCH ROZPROSZEŃ
TRUDNO ROZPUSZCZALNYCH SUBSTANCJI LECZNICZYCH

P R A C A D O K T O R S K A

Renata Jachowicz

Promotor

Prof. dr hab. Leszek Krówczyński

Bibl. Medyczna CM UJ



1816096685

Kraków 1983

4984

**Panu Prof.dr hab. Leszkowi Krówozyńskiemu
serdecznie dziękuję za podjęcie się
obowiązków Promotora, opiekę w trakcie
wykonywania pracy oraz cenne wskazówki
i rady przy opracowywaniu wyników**

Renata Jachowicz

S P I S T R E Ś C I

S t r o n a

1.	Wstęp	4
2.	Cel pracy	14
3.	Część doświadczalna	15
3.1.	Substancje i odczynniki	15
3.2.	Aparatura	17
3.3.	Metodyka badań	19
3.3.1.	Metody oznaczania	19
3.3.1.1.	Metoda oznaczania prednizolonu i triamcinolonu	19
3.3.1.2.	Metoda oznaczania fenytoiny	19
3.3.2.	Metoda badania procesów rozpuszczania	20
3.3.3.	Metoda badania rozpuszczalności	21
3.3.4.	Metoda badania właściwości fizycznych	21
3.3.4.1.	Oznaczanie temperatury topnienia	21
3.3.4.2.	Oznaczanie napięcia powierzchniowego	21
3.3.4.3.	Termiczna analiza różnicowa	22
3.3.4.4.	Badania rentgenograficzne	22
3.4.	Sporządzanie preparatów do badań	23
3.4.1.	Sporządzanie stałych rozprożeń	23
3.4.2.	Sporządzanie mieszanin fizycznych	24
3.5.	Badanie stabilności substancji w układach stałych rozprożeń	25
3.5.1.	Chromatografia cienkowarstwowa prednizolonu i triamcinolonu	25
3.5.2.	Chromatografia cienkowarstwowa fenytoiny	26
3.6.	Wyniki badań właściwości fizycznych	27

3.6.1.	Temperatura topnienia	27
3.6.2.	Napięcie powierzchniowe	28
3.6.3.	Termiczna analiza różnicowa	29
3.6.4.	Badania rentgenograficzne	35
3.7.	Wyniki badań rozpuszczalności prednizolonu, triamcinolonu i fenytoiny	40
3.8.	Wyniki badań procesów rozpuszczania substancji leczniczych	49
3.8.1.	Wpływ ilości nośnika na szybkość rozpuszczania substancji leczniczych	49
3.8.2.	Wpływ rodzaju nośnika na przebieg rozpuszczania substancji leczniczych	57
3.8.3.	Wpływ tabletkowania na szybkość uwalniania substancji leczniczych	82
3.8.4.	Wpływ Odczynu środowiska na szybkość uwalniania substancji leczniczych z tabletek	90
3.9.	Trwałość stałych rozproszeń	99
3.9.1.	Trwałość substancji leczniczych	100
3.9.2.	Oznaczanie substancji leczniczych w tabletkach po przechowywaniu	107
4.	Omówienie wyników	109
5.	Wnioski	114
6.	Piśmiennictwo	116
7.	Streszczenie	123

1. W S T Ę P

Szybkość rozpuszczania substancji leczniczej ze stałej postaci leku po podaniu doustnym stanowi wypadkową wielu czynników. Zależy od charakteru fizykochemicznego samej substancji leczniczej, od rodzaju i ilości substancji pomocniczych jak i technologii wytwarzania stałej postaci leku. Chemicznie ta sama substancja może się różnić znacznie rozpuszczalnością zależnie od układu krystalograficznego, odmiany polimorficznej w jakiej występuje jak i stopnia rozdrobnienia. Poprawę szybkości rozpuszczania można uzyskać : przeprowadzając trudno rozpuszczalną substancję leczniczą w łatwo rozpuszczalną sól, stosując różnego rodzaju modyfikacje chemiczne, zmiany właściwości fizykochemicznych i stopnia rozdrobnienia, gdyż szybkość rozpuszczania jest zawsze proporcjonalna do efektywnej powierzchni cząsteczek substancji leczniczych, bezpośrednio stykającej się z rozpuszczalnikiem. Wśród metod pozwalających na uzyskanie zmniejszenia wielkości cząstek Levy /85/ wyróżnia : mikronizację substancji leczniczej, a także wytrącanie substancji w warunkach fizjologicznych w formie subtelnie rozdrobnionych cząstek. Skauen /105/ proponuje również mikronizację substancji leczniczej poprzez zastosowanie ultradźwięków, zaś Kornblum /81/ poprzez suszenie rozpyłowe.

W 1961 r. Sekiguchi i Obi /100/ zaproponowali nową technikę - wytwarzanie stałych rozproszeń w celu poprawienia szybkości rozpuszczania substancji trudno rozpuszczalnych w wodzie, uzyskując niemal cząsteczkowe jej rozproszenie. Układy stałych rozproszeń tworzą : substancja lecznicza trudno rozpuszczalna w wodzie i nośnik łatwo rozpuszczalny, farmakologicznie obojętny.

Chiou i Riegelman /11/ dokonali klasyfikacji stałych rozproszeń, wyróżniając 5 zasadniczych grup :

- proste mieszaniny eutektyczne - charakteryzujące się całkowitą mieszalnością składników w fazie ciekłej i niemieszalnością w fazie stałej
- stałe roztwory - jako systemy o ograniczonej i nieograniczonej mieszalności w fazie stałej
- szkliste roztwory i zawiesiny
- bezpostaciowe precypitaty substancji leczniczej w krystalicznym nośniku
- związki lub kompleksy pomiędzy substancją leczniczą a obojętnym nośnikiem, powstałe podczas wytwarzania stałych rozproszeń.

Autorzy zwracają uwagę, że wytworzone stałe rozproszenia trudno jest czasem zakwalifikować do jednej z grup, gdyż stanowią one mieszaninę kilku form.

W piśmiennictwie opisano trzy metody otrzymywania stałych rozproszeń : metodę stapiania, odparowania i trzecią będącą połączeniem obydwu metod.

Metoda stapiania zaproponowana przez Sekiguchi i Obi polega na ogrzewaniu substancji leczniczej i nośnika do całkowitego stopienia mieszaniny, a następnie na odpowiednim schładzaniu jej do zestalenia się. Metoda ta jakkolwiek prosta w wykonaniu ogranicza się tylko do substancji leczniczych, które nie ulegają rozkładowi podczas stapiania. Z powodzeniem stosowano ją sporządzając stałe rozproszenia gryzeofulwiny /14, 17/, hydrochlorotiazyny /5/, indometacyny /3, 52, 53, 55/, fenacetyny w PEG /28/.

Metoda odparowania polega na rozpuszczaniu substancji leczniczej i nośnika w lotnym rozpuszczalniku, w którym obydwa składniki są rozpuszczalne a następnie na całkowitym odparowaniu rozpuszczalnika. Metodę tę stosuje się przede wszystkim w przypadku nośników o wysokiej temperaturze topnienia jak np. poliwinylepyrolidon /7, 68, 86, 89, 95, 109/, gdyż stapianie ich z substancjami leczniczymi mogłoby powodować rozkład.

Trzecia z podanych metod polega na rozpuszczeniu substancji leczniczej w rozpuszczalniku organicznym w ilości 5 - 10 % całego układu i inkorporowaniu tak otrzymanego roztworu do stopionego polietylenoglikolu bez odparowania rozpuszczalnika. Z uwagi na niewielką ilość rozpuszczalnika jaki może być inkorporowany do PEG bez zmiany jego stanu skupienia, metoda ta może być stosowana tylko dla substancji o niskiej terapeutycznej dawce np. spironolakton /62/.

Spośród nośników najczęściej stosowanych do wytwarzania stałych rozproszeń wymienia się PEG 6000. Wykorzystano go do formowania stałych rozproszeń z gryzeofulwiną /14/, digitoksyną, octanem hydrokortyzonu, 17-metylotestosteronem /13/, nirofurantoniną /42/, etotoiną, kumaryną /60/, betametazonem /69/, chloramfenikolem /75/. Z pozostałych nośników należy wymienić : poliwinylepirolidon /6, 7, 83, 91, 94, 102-104, 107, 108/, α - tokoferol /21/, kwas bursztynowy /16, 66/, kwas cytrynowy /46/, mannitol /49, 62, 63/, mocznik /12, 15, 22, 35-39, 48, 64, 65, 67, 96/.

W przeprowadzonych badaniach układów stałych rozproszeń autorzy wskazują znaczną poprawę szybkości rozpuszczania trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych, spośród których należy

tu wymienić : tolbutamid /34, 77-79/, kelin /27/, fenobarbital /36, 84/, fenyllobutazon /41, 43, 58, 92/, chlorpropamid /50, 54, 56, 112/, papawerynę /44/, indometacyna /88/, hydrokortizon, prednizon /2, 87/, fenycetynę /28/, diazepam /62/, cinnarizynę /6/, morfina /10/, hydroflumetiazyd /24-26, 40, 76/, medazepam /114/. Przykładowo w obecności PVP szybkość rozpuszczania fenyllobutazonu ze stałego rozproszenia była 15-krotnie większa niż dla samej substancji leczniczej /89/, cinnarizyny 40-krotnie większa /6/, papaweryny 26-krotnie większa /45/, w badaniach stałych rozproszeń $17-\beta$ - estradiolu w PVP 40 000 Resetarits /95/ wykazuje, że czas połowicznego rozpuszczenia jest aż 750-krotnie krótszy dla koprecypitatu niż dla samej substancji.

W oparciu o zebrane dane z piśmiennictwa wynika, że szybkość rozpuszczania substancji leczniczej jest tym większa im mniejsza jest jej zawartość w stałym rozproszeniu. Tę zależność podaje Chiou i Riegelman /17/ dla stałego rozproszenia gryzeofulwiny w PEG, El - Gindy /44/ dla papaweryny w PVP, Collet /22/ dla kwasu salicylowego w moczniku, Daabis /27/ dla keliny w moczniku, Nortada /89/ dla fenyllobutazonu w moczniku i PVP. Resetarits /95/ natomiast stwierdza poprawę szybkości rozpuszczania $17-\beta$ - estradiolu, gdy jego zawartość w koprecypitacie w stosunku do PVP wynosi 1 : 9. Dalsze zwiększenie ilości PVP w układzie /1 : 49/ powoduje wydłużenie czasu połowicznego rozpuszczenia, co tłumaczy zwiększeniem lepkości warstwy dyfuzyjnej wokół cząsteczek substancji leczniczej. Ford /52/ badając stałe rozproszenia indometacyny w PEG 6000 wskazuje, że ilość rozpuszczonej indometacyny zwiększa się wraz ze wzrostem zawartości PEG w układzie do

granicznej wartości 85 %, powyżej której szybkość rozpuszczania maleje. Natomiast El-Gamal, Borie, Hammouda /42/ w badaniach dotyczących wpływu nośników na profil rozpuszczania nitrofurantoiny z koprecypitatów stwierdzają, że szybkość rozpuszczania nitrofurantoiny zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia nośnika do granicznej wartości 30 %, powyżej której szybkość rozpuszczania nitrofurantoiny maleje. Fakt ten autorzy tłumaczą tworzeniem się dwóch form kompleksów. Przypuszcza się, że kompleks rozpuszczalny powstaje przy niższych stężeniach mocznika i PVP /od 10 % do 30 %/, a kompleks trudno rozpuszczalny powyżej stężenia 30 % nośnika w układzie. Związana substancja może być usuwana z powierzchni polimeru na zasadzie oddziaływania z rozpuszczalnikiem, a proces ten poprzedza przejście polimeru do roztworu; albo też kompleks rozpuszcza się w całości, po czym już w roztworze następuje dysocjacja kompleksu polimeru z lekiem.

Wyniki badań *in vivo* dowiodły, słuszności założenia, że wraz ze wzrostem szybkości rozpuszczania substancji leczniczej z form stałego rozproszenia wzrośnie również szybkość jej wchłaniania. Założenie to znalazło potwierdzenie w wynikach jakie uzyskano dla stałych rozproszeń gryzeofulwiny w PEG /18, 19/, chloromfenikolu w moczniku /20/ oraz sulfatiazolu w moczniku /100/. Chiou i Riegelman prowadząc początkowo badania na psach a potem na ludziach określali sumaryczne wydalanie z moczem 6-demetylogryzeofulwiny po doustnym podaniu stałego rozproszenia gryzeofulwiny w PEG. W badaniach na ludziach stwierdzają, że ilość wchłoniętej gryzeofulwiny ze stałego rozproszenia jest dwukrotnie wyższa niż po podaniu zmikronizowanej substancji.

Autorzy sugerują obniżenie dawki substancji leczniczej podanej w formie stałego rozproszenia w celu uzyskania takiego samego efektu farmakologicznego jak po doustnym podaniu substancji zmikronizowanej.

Nie wszyscy autorzy wspomnianych uprzednio prac tłumaczą, jakiemu mechanizmowi należy przypisać poprawę szybkości rozpuszczania trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych. Próby wyjaśnienia tego zjawiska podają między innymi Sekiguchi i Obi, którzy na przykładzie stałego rozproszenia sulfatiazolu w moczniku stwierdzają, że szybkość rozpuszczania sulfatiazolu wzrasta poprzez wytworzenie łatwiej rozpuszczalnej formy - mieszaniny eutektycznej ^{x/} z mocznikiem. Goldberg i in. /67/ tłumaczą mechanizm zwiększenia szybkości rozpuszczania poprzez tworzenie się w temperaturze eutektycznej stałych roztworów ^{xx/}, co udowodniono na przykładzie stałego rozproszenia chloramfenikolu w moczniku i gryzeofulwiny w kwasie bursztynowym. Według Goldberga substancja lecznicza ze stałego roztworu łatwiej przechodzi do rozpuszczalnika, gdyż w tej formie cząsteczki są molekularnie rozproszone; a ponadto substancja lecznicza rozpuszcza się już w matrycy nośnika w stanie stałym, przed przejściem jej do roztworu. Chieu i Riegelman wyróżniają interstycyj-

x/ Mieszaniny eutektyczne są to układy niejednorodne chemicznie, charakteryzujące się tym, że w określonych warunkach stężenia i temperatury substancje tworzące układ krystalizują obok siebie.

xx/ Roztwory stałe zwane inaczej kryształami mieszanymi są to jednorodne chemicznie mieszaniny dwóch lub więcej substancji znajdujące się w stałym stanie skupienia, każdej ze składowych substancji odpowiada określony wzór chemiczny, natomiast wzajemny stosunek molowy może zmieniać się w dowolnych granicach.

ne i substytucyjne stałe roztwory. Interstycyjne, czyli międzywęzłowe stałe roztwory określają jako układy, w których cząsteczki substancji leczniczej są tak małe, że mieszczą się w przestrzeniach międzywęzłowych nośnika. Natomiast substytucyjne stałe roztwory tworzą substancje, których cząsteczki są podobnej wielkości, przez co wzajemnie mogą się zastępować w sieci przestrzennej układu. Różnice w średnicy cząsteczek substancji leczniczej i nośnika nie powinny przekraczać 15 %.

Ponadto wspomniani autorzy zwracają uwagę na fakt, że poprzez tworzenie stałych rozprośnień zmniejsza się możliwość aglomeracji cząsteczek hydrofobowej substancji leczniczej, co ułatwia im kontakt z rozpuszczalnikiem.

Goldberg i inni /65/ tłumaczą ułatwione rozpuszczanie acetaminofenonu ze stałego rozproszenia z mocznikiem solubilizującym wpływem nośnika. W początkowej fazie rozpuszczania nośnik zostaje całkowicie rozpuszczony, a wokół cząsteczek substancji leczniczej wytwarza się warstwa nasyconego roztworu nośnika, która ułatwia ich zwilżalność i rozpuszczanie.

Resettarits /95/ zwiększenie szybkości rozpuszczania stałego rozproszenia 17- β -estradiolu w PVP przypisuje powstawaniu formy o termodynamicznie wysokiej aktywności. Podobne wyjaśnienie podaje Scheffter /101/ dodając, że substancja lecznicza występuje w siatce krystalicznej nośnika w formie mikrokryształicznego rozproszenia. Chiou /14/ badając fizykochemiczne właściwości stałego rozproszenia gryzeofulwiny w PEG stwierdza, że poprawa szybkości rozpuszczania spowodowana jest przede wszystkim znacznym zmniejszeniem wielkości kryształów substancji leczniczej. Uważa, że inne czynniki, jak brak agregatów cząsteczek substancji, solubilizujący wpływ nośnika, czy też tworzenie się

metastabilnych odmian polimorficznych, jakkolwiek wpływają również na szybkość rozpuszczania, to mają jednak mniejsze znaczenie. Geneidi i Humacher /61,62/ tłumaczą znaczne zwiększenie szybkości rozpuszczania tworzeniem się rozpuszczalnych kompleksów diazepamu i spironolaktonu z PEG w stałych rozproszeniach.

W identyfikacji poszczególnych form powstałych przy wytwarzaniu stałych rozproszeń bardzo pomocnymi okazały się metody analizy termicznej jak i rentgenograficznej /9,23, 33, 40, 45, 96, 101, 109, 113/. Z metod termicznych na szczególną uwagę zasługują metoda termomikroskopowa i różnicowa analiza termiczna. Obie te metody znalazły zastosowanie do sporządzania diagramów fazowych. Różnicowa analiza termiczna umożliwia wykrywanie efektów cieplnych towarzyszących przemianom fizycznym lub chemicznym, a także wykrywaniu reakcji chemicznych przebiegających w fazie ciekłej i stałej, jak również reakcji rozkładu termicznego. W czasie ogrzewania i oziębiania układów wieloskładnikowych mogą występować przemiany fazowe pierwszego rodzaju jak : przemiany polimorficzne, topienie, krzepnięcie, parowanie, sublimacja, a także zjawiska typowe dla układów wieloskładnikowych np. tworzenie się faz mieszanych lub powstawanie albo rozkład poszczególnych związków.

W piśmiennictwie znaleziono szereg prac, w których w opracowaniu o wyznaczone temperatury przemian zachodzących w układach dwuskładnikowych w zależności od składu konstruowano diagramy fazowe. El-Bana /36/ określił w ten sposób skład mieszaniny eutektycznej fenobarbitalu i mocznika, a ponadto stwierdził obecność stałego roztworu mocznika w fenobarbitalu o zawartości

10 % mocznika. Chlou i Niazi /15/ prowadzili tego rodzaju badania dla stałych rozproszeń sulfatiazolu z mocznikiem. Określili skład mieszaniny eutektycznej jak również stałych roztworów. Chlou /20/ w oparciu o badania DTA wskazuje na nieprawidłowości twierdzenia Sekiguchiego i Goldberga, że w układach chloramfenikol - mocznik tworzą się stałe roztwory. Autor udowadnia, że jeżeli jakiś składnik układu nie tworzy mieszaniny eutektycznej, to wówczas jego temperatura topnienia jest wyższa od temperatury topnienia mieszaniny eutektycznej, czego nie zaobserwowano w omawianym stałym rozproszeniu.

Oprócz wspomnianych metod termicznych jako istotne dla wyjaśnienia fizycznego charakteru badanych stałych rozproszeń Chlou /11/ wymienia badania rentgenograficzne. Umożliwiają one przede wszystkim stwierdzenie w jakiej formie : krystalicznej czy bezpostaciowej występuje substancja lecznicza w badanych układach. Chlou wykazał obecność identycznych pików dyfrakcyjnych dla chloramfenikolu na dyfraktogramie stałego rozproszenia w moczniku. Świadczyć to może o występowaniu chloramfenikolu w stałym rozproszeniu w formie krystalicznej. W niesproszkowanym stopie gryzeofulwiny w PEG stwierdził brak na dyfraktogramie charakterystycznych pików dyfrakcyjnych dla gryzeofulwiny, które ujawniają się dopiero po sproszkowaniu stałego rozproszenia. Świadczyć to może o przejściu bezpostaciowej formy gryzeofulwiny w krystaliczną po roztarciu /14/. El-Shattawy i współpracownicy /49/ określają układ aspartam-mannitol jako mieszaninę eutektyczną, w której substancja lecznicza występuje w formie krystalicznej rozproszonej

w krystalicznym łożysku mannitolu. Podobne badania przeprowadzono dla stałych rozproszeń acetoheksamidu w PVP /68/ kwasu salicylowego w moczniku /23/.

Stosunkowo niewiele prac w piśmiennictwie dotyczy tak istotnego problemu, jakim jest stabilność stałych rozproszeń. Chlou i Riegelman /17/, Ford /50, 51/, El-Banna/37/, Frömming /59/ ocenę stabilności badanych układów dokonali w oparciu o wyniki analizy chromatograficznej, spektroskopowej, w podczerwieni lub fluorymetrycznej. Stwierdzono trwałość stałego rozproszenia gryzeofulwiny w PEG, w pentaerytrytolu i octanie pentaerytrytolu. Natomiast wykazano częściowy rozkład gryzeofulwiny w obecności kwasu cytrynowego. Badając stałe rozproszenia chlorpropamidu w moczniku stwierdzono brak stabilności układu w temperaturze bliskiej mieszaninie eutektycznej. Brak stabilności aspiryny w stałym rozproszeniu w PVP i moczniku tłumaczy El-Banna dużą higroskopijnością nośników. Frömming w oparciu o badania rentgenograficzne nie stwierdził w przypadku stałych rozproszeń fenyllobutazonu i gryzeofulwiny w PEG zmian podczas przechowywania.

2. C E L P R A C Y

Celem podjętych badań była próba odpowiedzi na pytanie czy i jak dalece charakter chemiczny nośnika oraz jego ilość wpływają na szybkość rozpuszczania bardzo trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych z układów stałych rozproszeń. Jednocześnie badania miały wyjaśnić w jakim stopniu nośniki odgrywają rolę solubilizatorów, oraz czy sam sposób wytworzenia stałych rozproszeń zmienia strukturę krystalograficzną substancji leczniczych.

3. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

3.1. Substancje i odczynniki

Do badań nad zwiększeniem szybkości rozpuszczania substancji trudno rozpuszczalnych w wodzie wybrano jako substancje modelowe : prednizolon, triamcinolon, fenytoinę określone przez Farmakopeę jako substancje bardzo trudno rozpuszczalne.

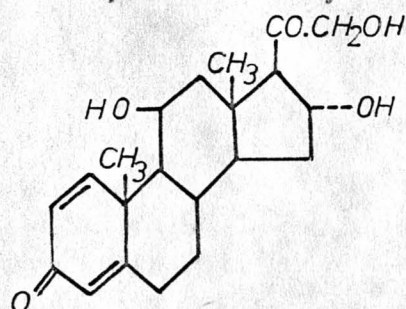
Prednizolon - $C_{21}H_{28}O_5$

11 β , 17 α , 21 - trihydroxy - 1,4 pregnadieno - 3,20 dion.

[prod. Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne "Polfarm" seria 10279]

M. mol. 360,4

T. top. 229°C



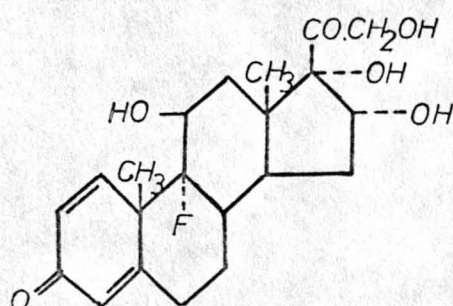
Triamcinolon [Polcortolon] - $C_{21}H_{27}FO_6$

9 - α fluoro - 11 β , 16 α , 17 α , 21 - tetrahydroxy - 1,4 pregnadieno - 3,20 dion

[prod. Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne "Polfarm" seria 10773]

M. mol. 394,4

T. top. 266°C

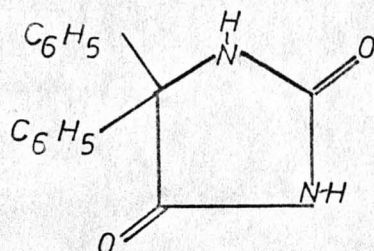


Fenytoina - Diphenylhydantoin - $C_{15}H_{12}N_2O_2$

[prod. Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" seria :
7702/1000]

M. mol. 252,33

T. top. 294 - 297°C



Nośniki użyte do wytwarzania stałych rozproszeń

Glikol polietylenowy 6000 - PEG 6000 - Laborchemikalien Carl
Roth OHG 75 Karlsruhe West

Poliwinylopyrolidon 40 000 - PVP 40 000 - Bruxelles r.c.b.,
85078 Belgia

Mocznik - Zakłady Azotowe Kędzierzyn

Mannitol - Polskie Odczynniki Chemiczne Gliwice

Sorbitol - Reachim

Cremophor - Badische Anilin und Sodafabrik

Kwas cytrynowy - wg PP IV

Substancje pomocnicze używane do tabletkowania

Laktoza, skrobia ziemniaczana, chlorek sodowy odpowiadające
wymaganiom PP IV

Odczynniki do chromatografii cienkowarstwowej

Kieselgel G Merck, Kieselgel GF 254 Merck - Darmstadt RFN

Benzen, aceton, chloroform, metanol, eter, octan etylu,

cykloheksan, azotan rtęciawy, błękit tetrazoliowy, wodoro-

tlenek sodowy - wszystkie odczynniki były stopnia czystości

cz.d.a.

Pozostałe odczynniki

Bufor o $\text{pH} = 9,2$ do oznaczania fenytoiny.

Skład : 50 ml 0,1 mol/l roztworu Trisu + 5,7 ml 0,1 mol/l HCL

Przygotowanie : odważono 12,114 g Trisu do kolby miarowej pojemności 1 l i uzupełniono wodą do kreski. Otrzymaną objętość zmieszano z 114 ml 0,1 mol/l HCL.

Sztuczny sok żołądkowy :

7 ml 36 % kwasu solnego rozpuszczono w wodzie i uzupełniono wodą do 1000 ml $[\text{pH} = 1,2]$.

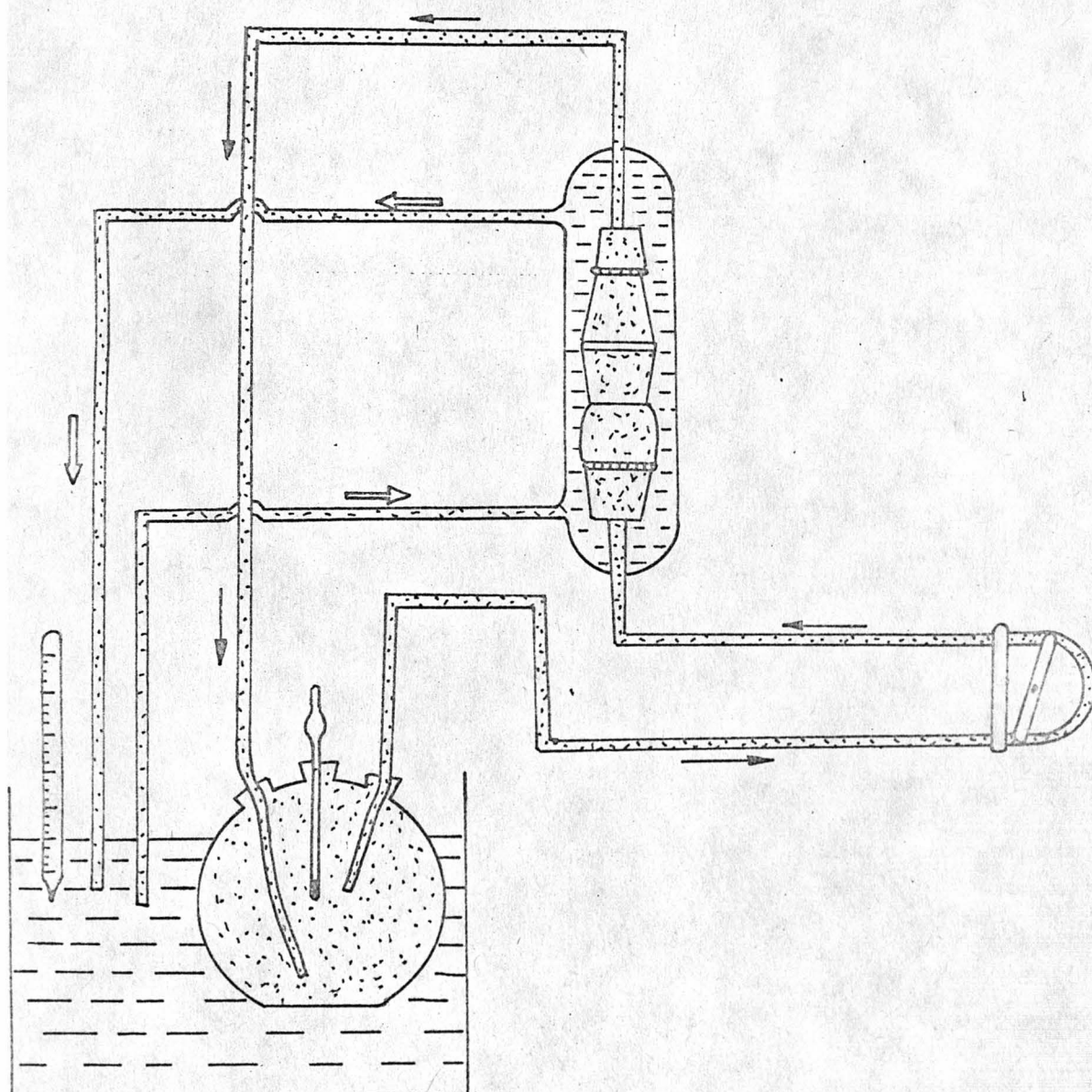
Sztuczny sok jelitowy :

6,8 g dwuwodorofosforanu potasowego rozpuszczono w 250 ml wody, dodano 190 ml 0,2 mol/l wodorotlenku sodowego i uzupełniono wodą do 1000 ml $[\text{pH} = 7,4]$.

3.2. A p a r a t u r a

1. Zestaw do badania szybkości rozpuszczania i uwalniania substancji leczniczych tabletek metodą przepływową.

Zestaw ten składał się z komory rozpuszczania połączonej z płaszczem wodnym utrzymującym stałą temperaturę 37°C w komorze, pompy perystaltycznej wymuszającej przepływ cieczy wzdłuż polietylenowej rurki oraz kolby okrągłodennej pojemności 500 ml umieszczonej w termostacie / ryc. 1/ . Przepływ roztworu następował wzdłuż przewodów polietylenowych z kolby poprzez pompę perystaltyczną do komory rozpuszczania i ponownie do kolby. Ustalona szybkość przepływu wynosiła 40 ml/min. Komora rozpuszczania o wymiarach 18 x 55 mm składała się z dwóch części połączonych szlifem z wtopionymi spiekami szklanymi, zapobiegającymi przechodzeniu cząsteczek substancji do odbieralnika.



Ryc. 1. Schemat aparatu do badania procesu rozpuszczenia.

2. Spektrofotometr UNICAM SP 500 z 1 cm kuwetami kwarcowymi
3. Aparat Boëtiusa do oznaczania temperatury topnienia
4. Tensjometr Fishera model 20
5. Termoeanalizator TA-2 firmy Metler
6. Dyfraktometr proszkowy DRON-2,0 firmy Burevestnik z licznikiem scyntylacyjnym
7. Wyparka rotacyjna typ 350 W
8. Wytrząsarka typ 327
9. Tabletkarka uderzeniowa Korsch
10. Mikroskop projekeyjny MP-3
11. Pompa perystaltyczna typ 304
12. Termostat
13. Wirówka WE 2
14. Pehametr typ LBS-66

3.3. M e t o d y k a b a d a Ń

3.3.1. Metody oznaczania

3.3.1.1. Metoda oznaczania prednizolonu i triamcinolonu

Do ilościowego oznaczania prednizolonu i triamcinolonu zastosowano metodę spektrofotometryczną, wykorzystując fakt, że związki te posiadają charakterystyczne widma w ultrafiolecie z maksimum absorpcji przy długości fali $\lambda = 246$ nm dla prednizolonu i $\lambda = 240$ nm dla triamcinolonu. Pomiary wykonywano w roztworach wodnych.

3.3.1.2. Metoda oznaczania fenytoiny

Spośród opisanych metod oznaczania fenytoiny [1, 4, 31, 71, 72, 98] wybrano metodę spektrofotometryczną wykonując pomiary przy dłu-

gości fali $\lambda = 232$ nm w środowisku alkalicznym o pH = 9,2. Jakkolwiek nie jest to analityczna długość fali, to jednak w środowisku o pH = 9,2 uzyskuje się proporcjonalny, zgodny z prawem Lamberta-Beera przebieg zależności absorbancji od stężenia w granicach od 10 $\mu\text{g/ml}$ - 50 $\mu\text{g/ml}$. Fenytoina w roztworze etanolowym wykazuje maksimum absorbancji przy długości fali $\lambda = 260$ nm, lecz dopiero w zakresie stężeń od 80 $\mu\text{g/ml}$ do 600 $\mu\text{g/ml}$.

3.3.2. Metoda badania procesów rozpuszczania

Badania szybkości rozpuszczania i uwalniania substancji leczniczych z tabletek prowadzono metodą przepływową w aparacie opisanym w pkt. 3.2. Odważki substancji w ilości 100 mg lub 10 tabletek umieszczano w naczyniu ze spiekem /ryc. 1/. Próbkę pobierano z kolby zawierającej 350 ml roztworu w ustalonych odstępach czasu w ilości 5 ml i uzupełniano rozpuszczalnikiem do pierwotnej objętości. Po odpowiednim rozcieńczeniu oznaczano spektrofotometrycznie ilość substancji rozpuszczonej.

W badaniach dotyczących wpływu pH rozpuszczalnika na szybkość uwalniania substancji leczniczych z tabletek zastosowano metodę połowicznej wymiany. Po każdej godzinie pobierano połowę objętości roztworu /175 ml/ i uzupełniano cieczą do pierwotnej objętości /350 ml/ sztucznym sokiem jelitowym ogrzanym do temperatury 37°C. Z pobranych co godzinę roztworów odmierzano pipetą określoną objętość roztworu i oznaczano zawartość substancji leczniczych zgodnie z opisaną poprzednio metodą oznaczania.

3.3.3. Metoda badania rozpuszczalności substancji leczniczych /wg USP XIX/

Zatopione ampulki pojemności 20 ml zawierające odważki substancji od 3 mg do 500 mg oraz 15 ml wody umieszczano w termostатовanej łaźni wodnej o temperaturze 37°C i wytrząsano przez 24 godziny. Okres ten wystarczał dla ustalenia równowagi między substancją rozpuszczoną a jej roztworem nasyconym. Po upływie tego czasu zawiesinę substancji sączono przez sączek ze spiekim szklanym C-4 i po odpowiednim rozcieńczeniu pobranych próbek oznaczano zawartość substancji leczniczych w przesączu. W celu uniknięcia krystalizacji triamcinolonu z roztworu nasyconego po oziębieniu do temperatury pokojowej, sączenie prowadzono na ciepło do kolbek pojemności 25 ml zawierających po 5 ml etanolu, rozcieńczano wodą i oznaczano spektrofotometrycznie.

3.3.4. Metody badania właściwości fizycznych

3.3.4.1. Oznaczanie temperatury topnienia

Temperaturę topnienia oznaczano dla substancji leczniczych, nośników i układów stałych rozproszonych z nich sporządzonych. Pomiarów dokonano przy użyciu aparatu Boëtiusa. Temperatury topnienia przebadanych substancji zestawiono w tabeli 1 /pkt.3.6.1./.

3.3.4.2. Oznaczanie napięcia powierzchniowego

Napięcie powierzchniowe wodnych roztworów nośników oznaczano przy użyciu pierścieniowego tensjometru Fishera w temperaturze 20°C . Wartości napięcia powierzchniowego roztworów nośników

zobrano w tabeli 2, przyjmując średnie z trzech pomiarów /pkt.3.6.2./.

3.3.4.3. Termiczna analiza różnicowa

Termiczną analizę różnicową przeprowadzono dla prednizolonu, triamcinolonu, fenytoiny, ich stałych rozproszeń : prednizolonu w PEG, moczniku, PVP, triamcinolonu i fenytoiny w PEG. Badania prowadzono w termoanalyzerze TA-2. Odważki w ilości 100 mg umieszczano w pojemnikach i ogrzewano ze stałą szybkością $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Odnosnik stanowił Al_2O_3 . Rejestrację krzywych prowadzono w zakresie temperatur od 25°C - 350°C . Wyniki badań zebrano w tabeli 3 oraz przedstawiono na ryc.2 - 5 /pkt.3.6.3/.

3.3.4.4. Badania rentgenograficzne

Badania rentgenograficzne przeprowadzono dla prednizolonu, fenytoiny, nośników i układów stałych rozproszeń z nich sporządzonych. Do badań użyto aparatu typu DRON-2. Stosowano monochromatyczne promieniowanie miedziowe $\text{Cu} - \text{K}\alpha$. Obraz dyfrakcyjny rejestrowano w zakresie kątów 2θ od 6 do 60° dla próbek umieszczonych w płaskich kuwetach szklanych na goniometrze aparatu. Parametry określające pracę dyfraktometru były następujące : napięcie w lampie rentgenowskiej 30 kV, natężenie prądu anodowego 20 mA, szybkość zliczeń 4000 impulsów/sekundę, stała czasowa $\tau = 1$ w skali urządzenia. Wyniki badań przedstawiono na rycinach 6 - 9 /pkt. 3.6.4./

3.4. Sporządzanie preparatów do badań

3.4.1. Sporządzanie stałych rozproszeń

Formę stałych rozproszeń uzyskano wykorzystując technikę stapiania i odparowania.

a/ Technika stapiania

Mieszaninę fizyczną substancji leczniczej z nośnikiem ogrzewano na łaźni wodnej przy ciągłym mieszaniu do całkowitego stopienia, ochładzano i przechowywano w eksykatorze przez 24 godziny do zestalenia. Tak uzyskaną masę rozdrabniano, proszkowano, ujednolicając wielkość cząstek przez przesiewanie /sito 0,49mm/. Technikę stapiania zastosowano dla układów zawierających jako nośniki : PEG 6000, sorbitol, mannitol, cremophor, mocznik oraz kwas cytrynowy.

b/ Technika odparowania

Mieszaninę substancji leczniczej z nośnikiem rozpuszczano w jak najmniejszej ilości etanolu, a następnie rozpuszczalnik odparowywano pod próżnią w wyparce rotacyjnej. Wysuszoną masę proszkowano i przesiewano przez sito 0,49 mm. Technikę tę zastosowano do układów zawierających jako nośnik PVP 40 000.

Do badań sporządzono układy stałych rozproszeń o zawartości 10 % substancji leczniczej i 90 % nośnika. Tylko do badań dotyczących wpływu ilości nośnika na szybkość rozpuszczania substancji formowano układy o zawartości od 2,5 % do 50 % substancji leczniczej.

3.4.2. Sporządzanie mieszanin fizycznych

Mieszaniny fizyczne otrzymano przez dokładne roztarcie i wymieszanie 10 cz. substancji leczniczej i 90 cz. nośnika. Wielkość cząstek ujednolicono przesiewając mieszaninę substancji przez sito 0,49 mm.

3.4.3. Sporządzanie tabletek

Sporządzono tabletki formułacji A z substancją leczniczą, formułacji B z mieszaniną fizyczną substancji leczniczej i nośnika, oraz formułacji C zawierające stałe rozproszenie.

Skład masy tabletkowej formułacji B i C na 100 tabletek :

Substancja lecznicza	1,0 g
Nośnik	9,0 g
Skrobia ziemniaczana	0,7 g
Laktoza	0,3 g

Dla tabletek formułacji A użyto zamiast nośnika chlorek sodowy. Wszystkie tabletki sporządzono metodą bezpośredniego tabletkowania. Tłoczono płaskie tabletki o średnicy 6 mm i masie 0,110g. W tabletkach określono : średnią masę pojedynczej tabletki, zawartość substancji leczniczej w tabletkce i czas rozpadu. Wyniki badań zebrano w tabelach 24 i 25 /pkt. 3.8/.

3.5. Badanie stabilności substancji w układach stałych rozproszonych

W piśmiennictwie nie natrafiono na opis chromatograficznych metod wykrywania produktów rozkładu badanych substancji modelowych. Spośród wielu prac dotyczących analizy chromatograficznej fenytoiny, większość dotyczy jej rozdzielenia od innych substancji, między innymi barbituranów /80-90/. Podobnie prace dotyczące analizy metodą chromatografii cienkowarstwowej kortykosteroidów poświęcone są wykrywaniu ich w preparatach farmaceutycznych /29, 30, 106, 110, 111 /.

W niniejszej pracy metodą chromatografii cienkowarstwowej badano układy stałych rozproszeń prednizolonu, triamcinolonu, oraz fenytoiny z nośnikami, a także tabletki z nich sporządzone formuacji A i C, przechowywane przez okres 1 miesiąca w temperaturze 50°C przy 100 % wilgotności względnej. W tych warunkach tabletki chłonięły wodę zwiększając swój ciężar, co uwzględniano przy przeliczaniu ilości substancji nanoszonej na płytki chromatograficzne. Wybrane układy sprawdzono pod względem możliwości wykrycia plam produktów rozkładu rozwijając chromatogramy substancji rozłożonych w drastycznych warunkach.

3.5.1. Chromatografia cienkowarstwowa prednizolonu i triamcinolonu

Na płytki pokryte żelem krzemionkowym GF₂₅₄ Merck'a nanoszono roztwory etanolowe badanych stałych rozproszeń w ilości 50 µg w 50 µl w przeliczeniu na czystą substancję. Wzorzec

stanowiła sama substancja lecznicza oraz rozłożona przez stopienie z ługiem sodowym. Chromatogramy rozwijano w temperaturze pokojowej do wysokości 12 cm w następujących układach rozpuszczalników : I. benzen - aceton /1 : 1/, II. chlorek metylenowy - eter etylowy - metanol - woda /77:15:8:12/, III. chloroform - eter naftowy - alkohol izobutylový - czterochlorek węgla /4 : 2 : 2/, IV. cykloheksan - octan etylu - woda /25 : 75 : 1/ - tylko dla prednizolonu. Jako wywoływacza użyto 0,1 % roztworu błękitu tetrazoliowego zmieszanego z 2 mol/l etanolowym roztworem NaOH w stosunku 1 : 1, dającego po wywołaniu fioletowe zabarwienie plam. Reakcja ta zachodzi dzięki redukującemu działaniu kortykosteroidów na sole tetrazoliowe z wytworzeniem formazonów. Stosując jako fazę ruchomą III układ rozpuszczalników plamy badanych substancji lokalizowano na chromatogramie tylko w świetle UV. Wyniki badań zebrano w tabelach 35, 36, 38, 39. /pkt. 3.9.1/.

3.5.2. Chromatografia cienkowarstwowa fenytoiny

Analizę prowadzono na płytkach pokrytych żelem krzemionkowym G. Merck'a. Płytki aktywowano w temperaturze 100°C przez 1 godzinę. Na punkty startowe наносzono roztwory substancji wzorcowej i badanych układów w ilości 50 µg w 10 µl w przeliczeniu na samą substancję oraz roztwory rozłożonej fenytoiny. Chromatogramy rozwijano w następujących układach rozpuszczalników : I. chloroform - aceton /9 : 1/, II. benzen - eter /1 : 1/ III. aceton - n-butanol - amoniak 25% /45 : 45 : 10/. Plamy substancji wywoływano 1 % roztworem azotanu rtęciowego. Wyniki badań zebrano w tabelach 37 i 40 /pkt. 3.9.1/.

3.6. Wyniki badań właściwości fizycznych

3.6.1. Temperatura topnienia

Tabela 1 Temperatury topnienia badanych substancji [°C]

Nośnik		Stale rozproszenie 1 : 10		
		Prednizolon	Triamcino- lon	Fenytolina
PEG 6000	57-58	56-58	55-57	54-55
PVP 40000	230	230	-	230
Mocznik	132-135	132-135	130	133
Mannitol	166	160-164	-	-
Sorbitol	92-95	88-92	-	-
Cremophor	43-45	42-45	-	-
Kwas cytrynowy	149-153	143-145	-	-
-	-	220-234	232-268	294-297

Uwaga : Topnienie triamcynolonu następowało częściowo w temperaturze 232°C - 238°C oraz reszta w temperaturze 260°C - 268°C.

Stale rozproszenia prednizolonu z nośnikami wykazują obniżenie jego temperatury topnienia z wyjątkiem PVP, gdzie temperatura topnienia obu składników jest taka sama tj. 230°C. Tylko układy

z kwasem cytrynowym i sorbitolem wykazują obniżenie temperatury topnienia poniżej wartości dla samych nośników, w pozostałych układach ich temperatury topnienia są równe temperaturze topnienia użytych nośników. Obserwacje temperatury topnienia układów z PVP wskazują, że proces ten ma inny przebieg niż w przypadku samego nośnika. W temperaturze 155°C stałe rozproszenie zaczyna pęcznieć i rozplýwać, w temperaturze 205°C przechodzi w formę krystaliczną i ulega całkowitemu stopieniu w temperaturze 230°C zmieniając zabarwienie. Natomiast sam nośnik topi się dopiero w temperaturze 230°C .

3.6.2. Napięcie powierzchniowe

Tabela 2 Napięcia powierzchniowe 0,25 % wodnych roztworów nośników /woda = 72,75 dyna/cm /.

Lp.	Nośniki	Napięcie powierzchniowe [dyna / cm]
1	PEG 6000	62,0
2	PVP 40 000	59,9
3	Mocznik	51,8
4	Sorbitol	42,5
5	Mannitol	50,7
6	Cremophor	61,8
7	Kwas cytrynowy	54,0

3.6.3 Termiczna analiza różnicowa

Badania przeprowadzono dla świeżo sporządzonych układów stałych rozproszeń i przechowywanych przez okres 2 lat w temperaturze pokojowej. Otrzymano termogramy różnicowe przedstawiające efekty termiczne zachodzące w badanych próbkach ogrzewanych do temperatury 350°C . Wskazania aparatu rejestrowane były automatycznie w formie krzywych obrazujących zależność różnicy temperatur próbki badanej i porównawczej od temperatury próbki badanej. Równolegle prowadzono ciągłą rejestrację masy próbki jako funkcję temperatury, oznaczoną na termogramach jako TG_1 i TG_2 . Na tej podstawie określono stabilność termiczną badanych substancji. Wyniki zebrano w tabeli 3. Termogramy dla stałych rozproszeń prednizolonu przedstawiono na rycinach 4 i 5, dla samego prednizolonu i PEG 6000 na rycinach 2 i 3.

Do oceny stabilności przyjęto trzy zakresy temperatur. W zakresach tych określano ubytek na masie dla poszczególnych próbek. Stwierdzono zadowalającą trwałość termiczną prednizolonu, triamcinolonu i fenytoiny, a także PEG 6000 i mocznika w zakresie temperatur do 200°C . W oparciu o wyniki analizy wszystkich badanych układów : stałych rozproszeń i mieszanin fizycznych prednizolonu, triamcinolonu i fenytoiny w PEG należy stwierdzić, że układy te są stabilne termicznie w zakresie temperatur od 25°C do 200°C . Powyżej tej temperatury widoczny jest ubytek na masie, a na krzywych DTA zaznaczają się piki endotermiczne wskazujące na zachodzące reakcje rozkładu. Stałe rozproszenia i mieszaniny fizyczne z PVP 40 000 i mocznikiem wykazały zadowalającą stabilność termiczną w zakresie temperatur od 25°C do 100°C . Powyżej tej temperatury na krzywych DTA widocznych jest 6 wyraźnych pików endotermicznych,

Tabela 3 Ubytek masy [%] badanych substancji

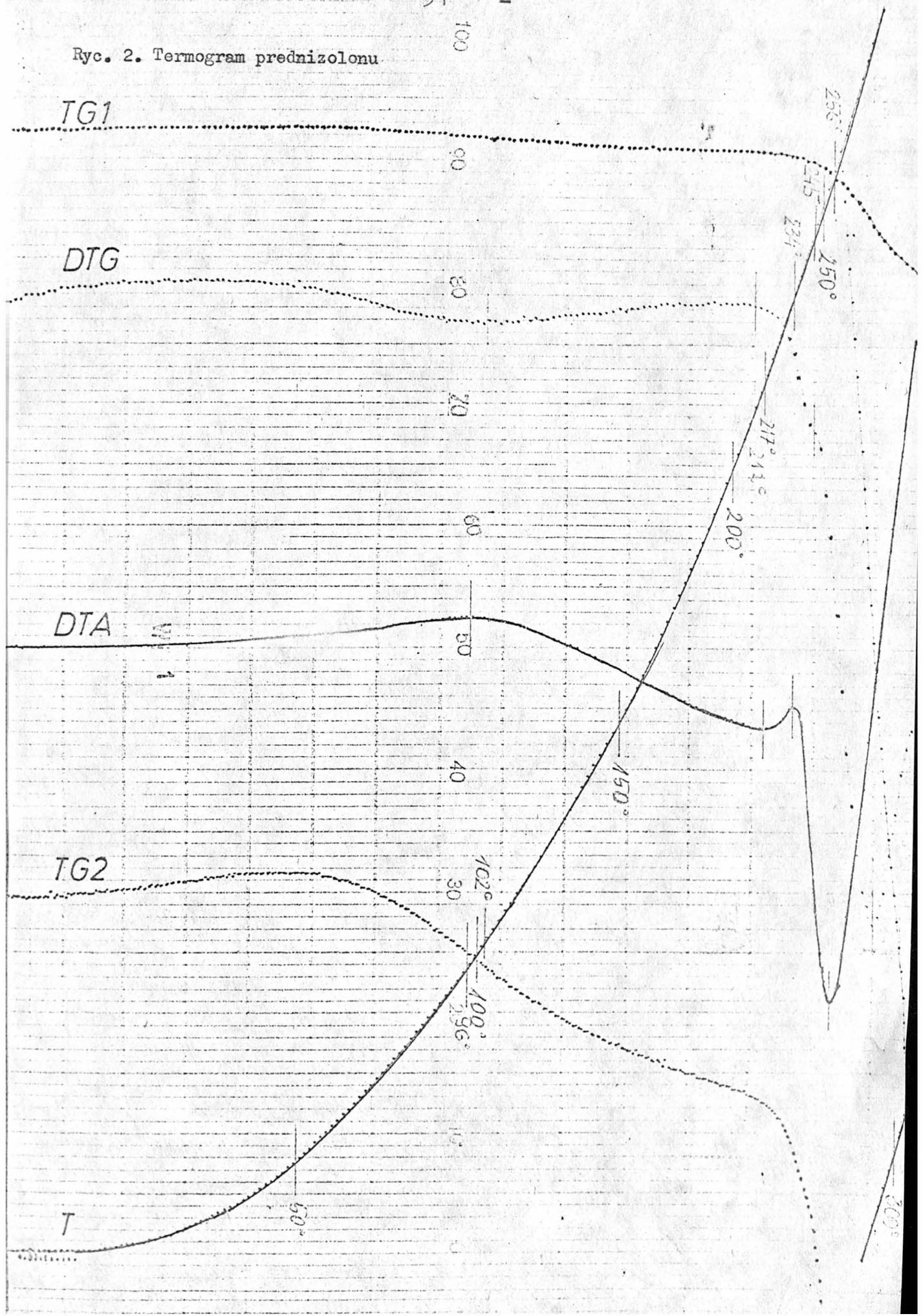
1 - bezpośrednio po sporządzeniu

2 - po 2 latach przechowywania

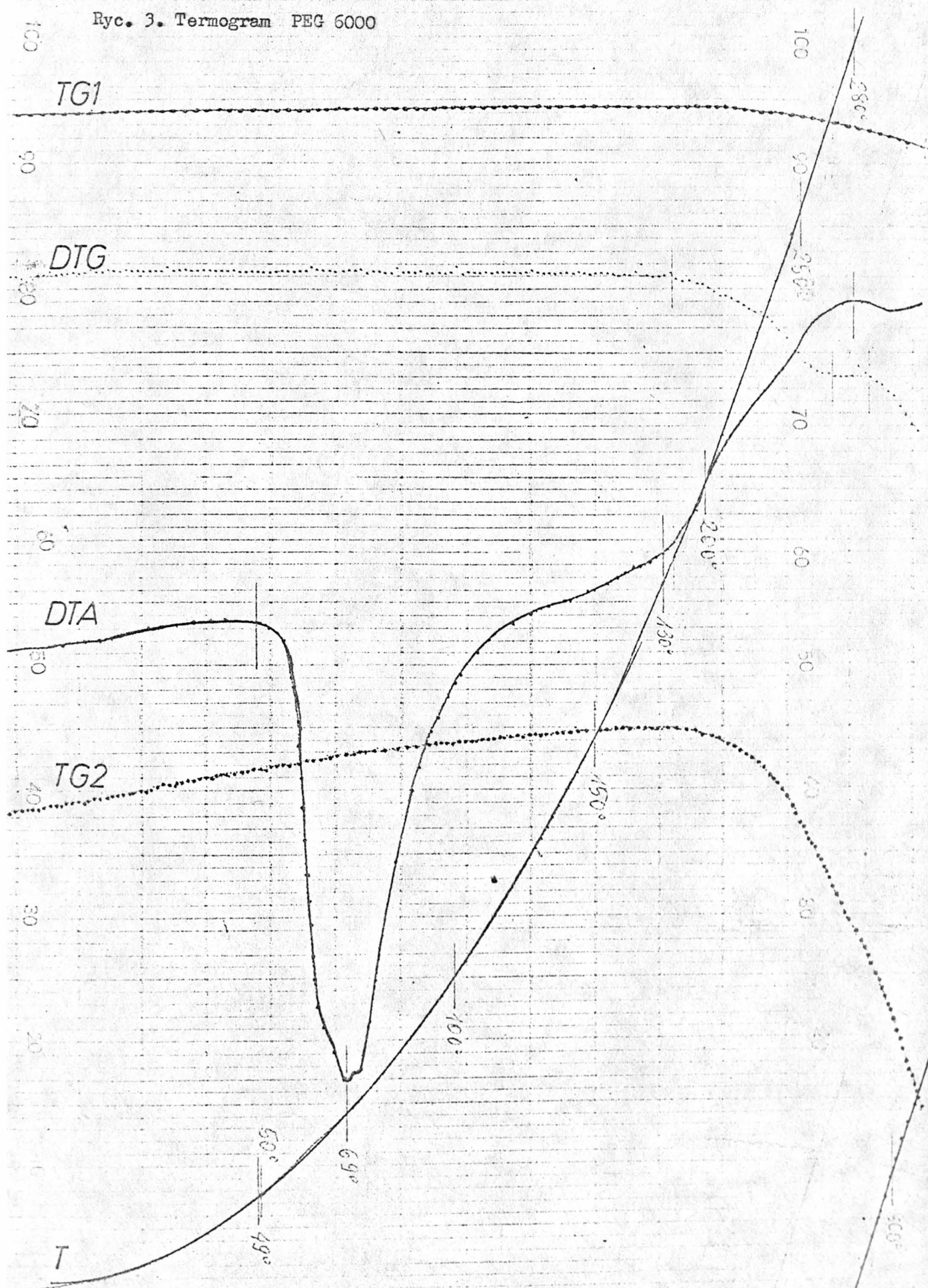
w temperaturze pokojowej

Substancje	1			2		
	25 - 100°C	100°C -200°C	200°C	25°C - 100°C	100°C - 200°C	200°C
Prednizolon	0	1	11,5	-	-	-
PEG 6000	-	2,5	7	-	-	-
PVP 40000	5	14	15	-	-	-
Mocznik	-	5	45,5	-	-	-
Prednizolon - PEG M.f.	-	1	6	-	-	-
Prednizolon - PEG S.R.	-	-	2	0,5	3	3
Prednizolon - PVP M.f.	2	9,5	11,5	-	-	-
Prednizolon - PVP S.R.	3	20,5	22	4	28,5	30
Prednizolon-Mocznik M.f.	-	10	50	-	-	-
Prednizolon-Mocznik S.R.	0,5	8	51	2	20	65
Triamcinolon	-	0,5	11,5	-	-	-
Triamcinolon - PEG M.f.	-	-	3	-	-	-
Triamcinolon - PEG S.R.	1	2,5	5,5	-	2,5	6
Fenytolina	-	-	1	-	-	-
Fenytolina - PEG M.f.	-	-	5	-	-	-
Fenytolina - PEG S.R.	-	1	9	-	1	10

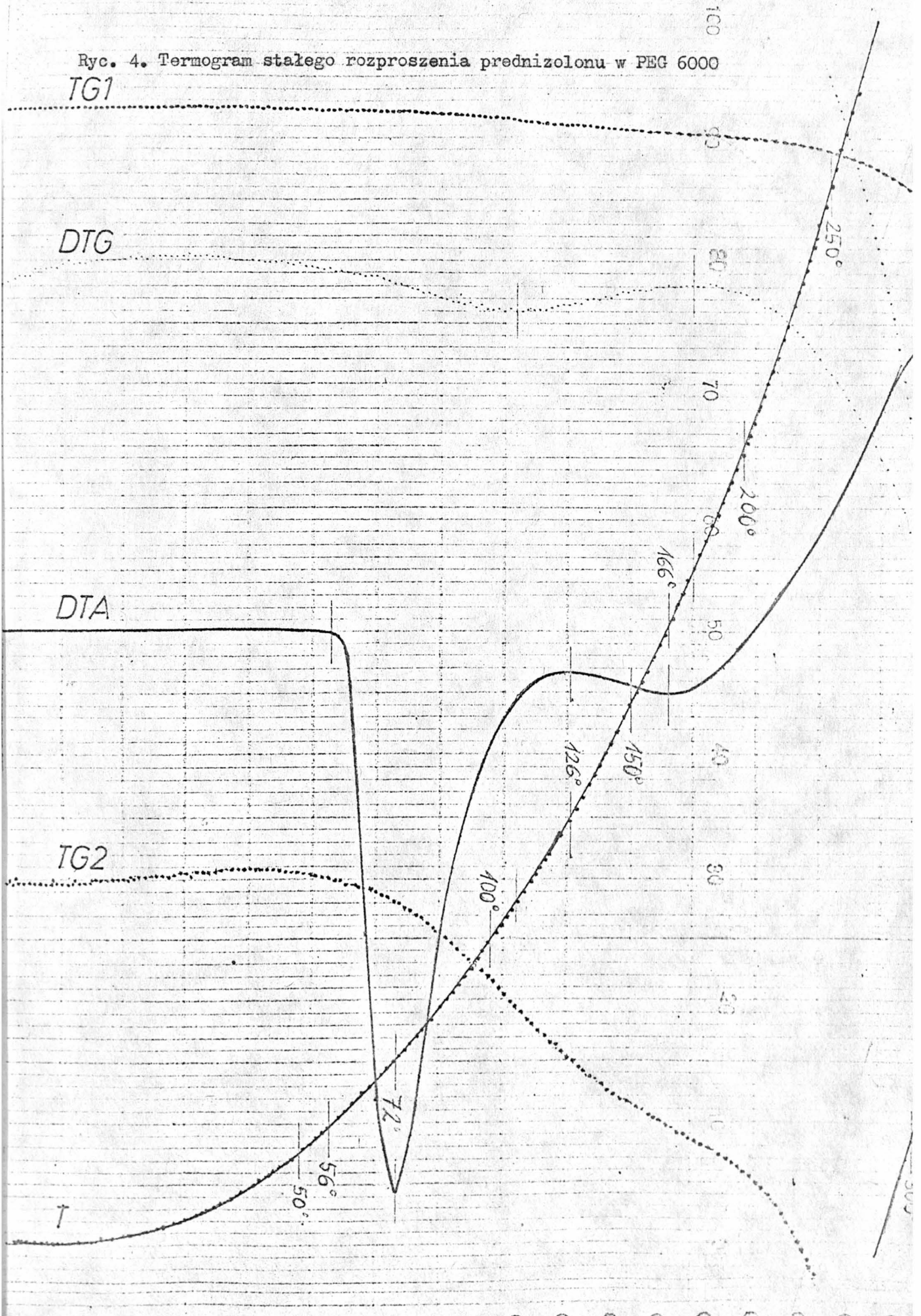
Ryc. 2. Termogram prednizolonu



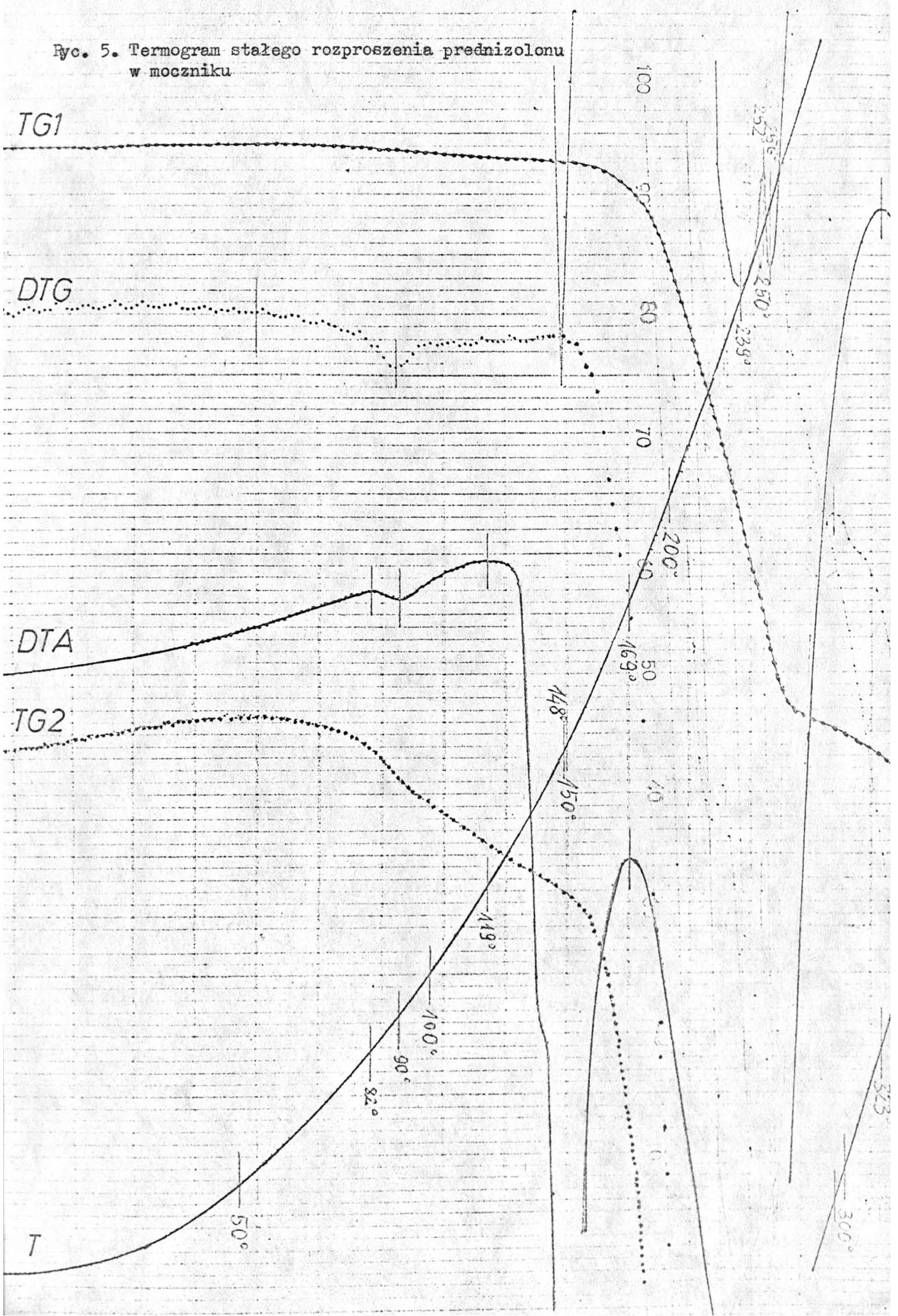
Ryc. 3. Termogram PEG 6000



Ryc. 4. Termogram stałego rozproszenia prednizolonu w PEG 6000
TG1



Ryc. 5. Termogram stałego rozproszenia prednizolonu w moczniku

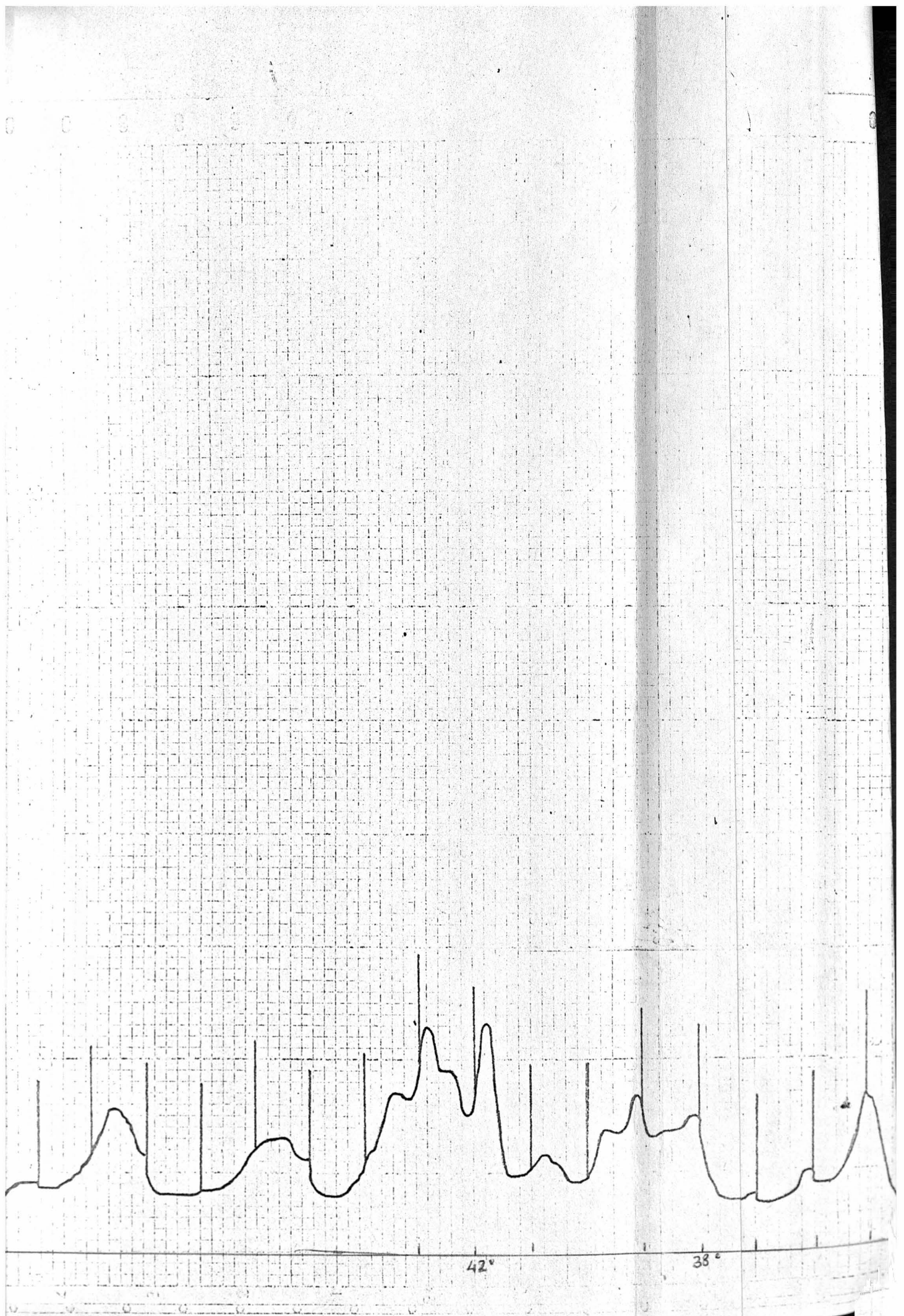


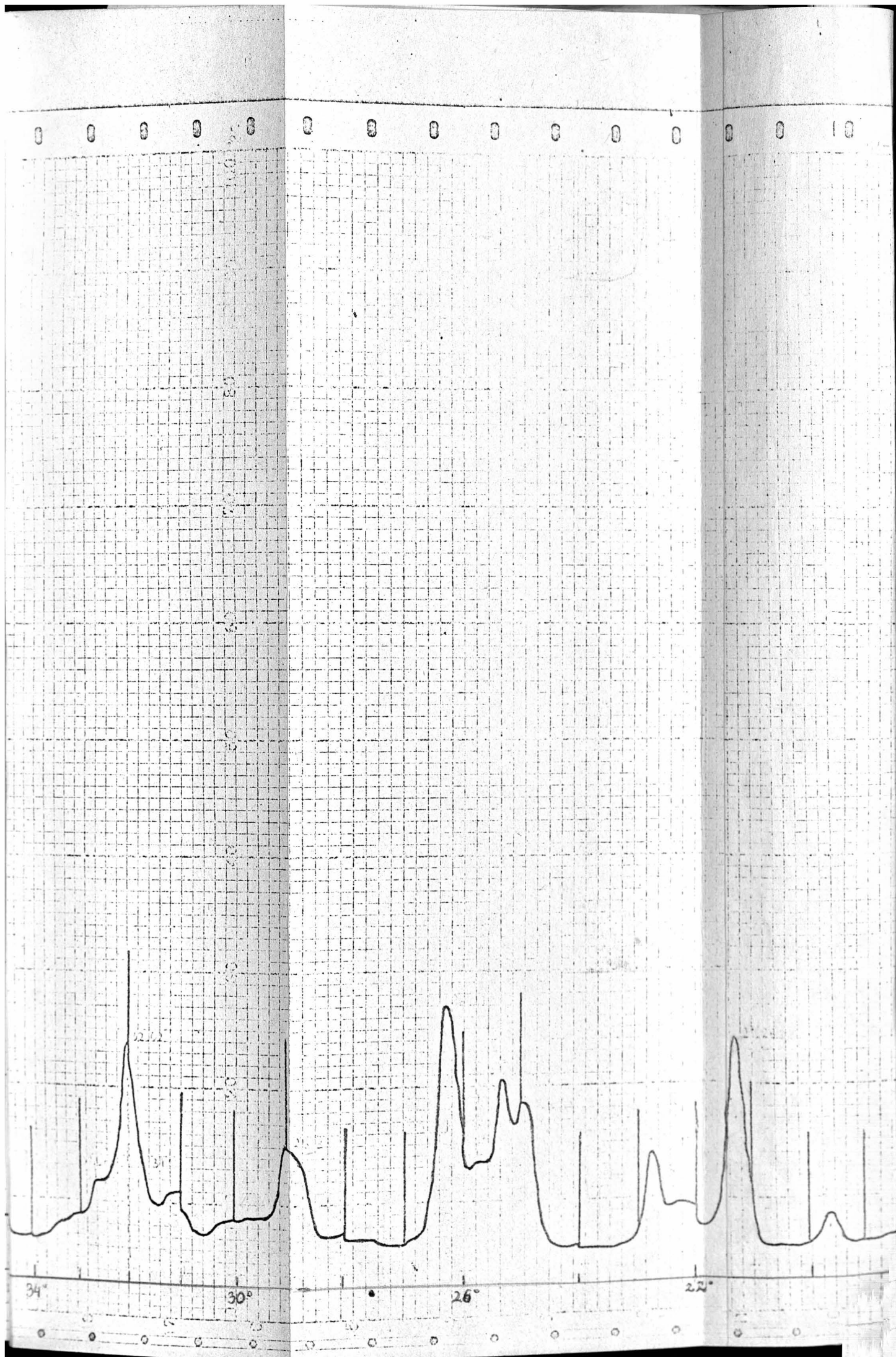
obecnych również na termogramie samego mocznika. Można przypuszczać, że rozkładowi ulega przede wszystkim mocznik. Podobną zależność stwierdzono dla układów prednizolonu z PVP 40 000. Na krzywych DTA dla PVP i badanych układów rejestrowane są 2 piki endotermiczne.

Różnicowa analiza termiczna wykonana dla stałych rozproszeń przechowywanych przez 2 lata wykazała zadowalającą stabilność termiczną dla układów z PEG 6000. Natomiast z mocznikiem obserwujemy w zakresie temperatur powyżej 100°C ubytek na masie o 12 % w porównaniu do próbek świeżo sporządzonych. Dla stałych rozproszeń z PVP różnica ta wynosi 8 %.

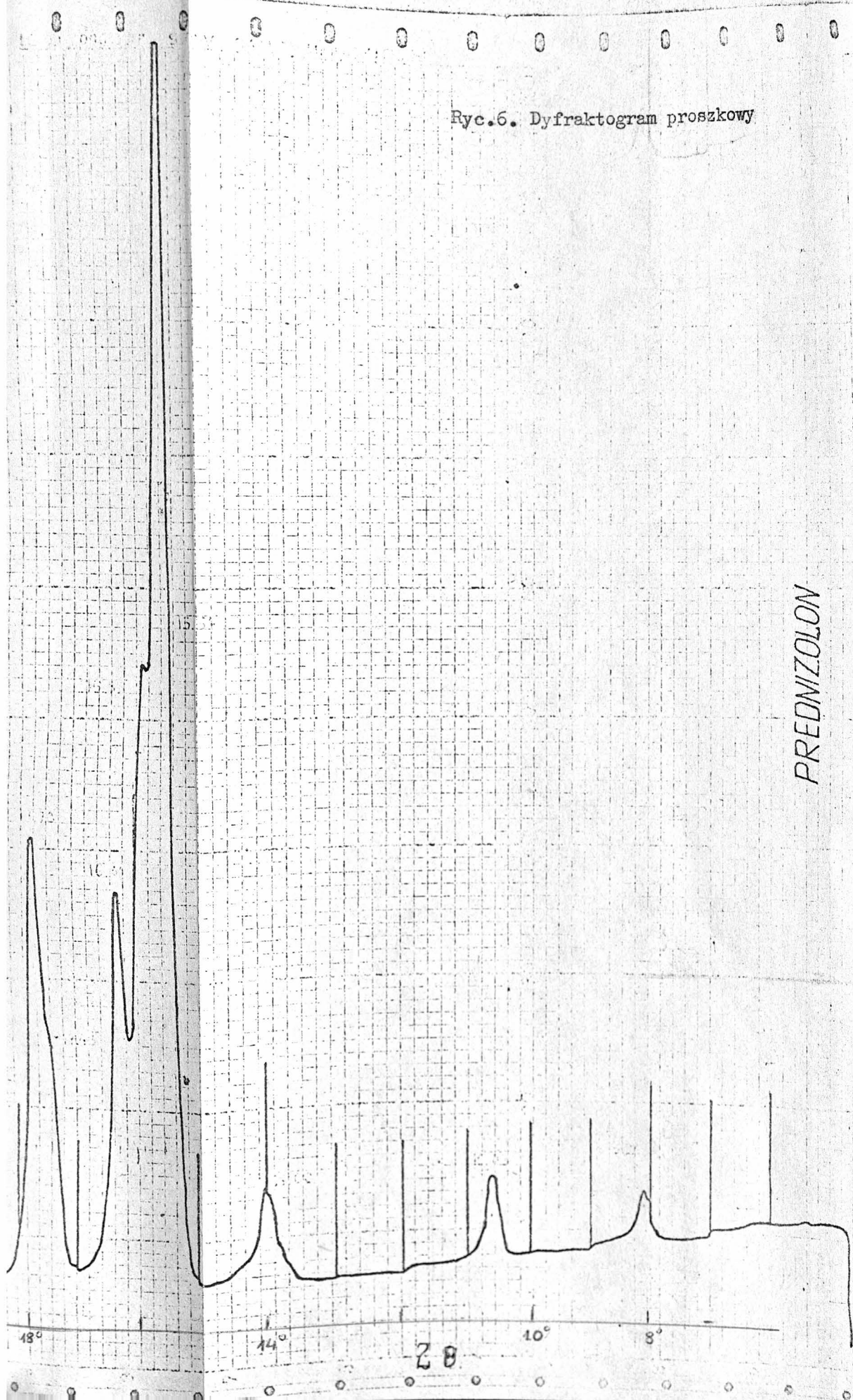
3.6.4. Badania rentgenograficzne

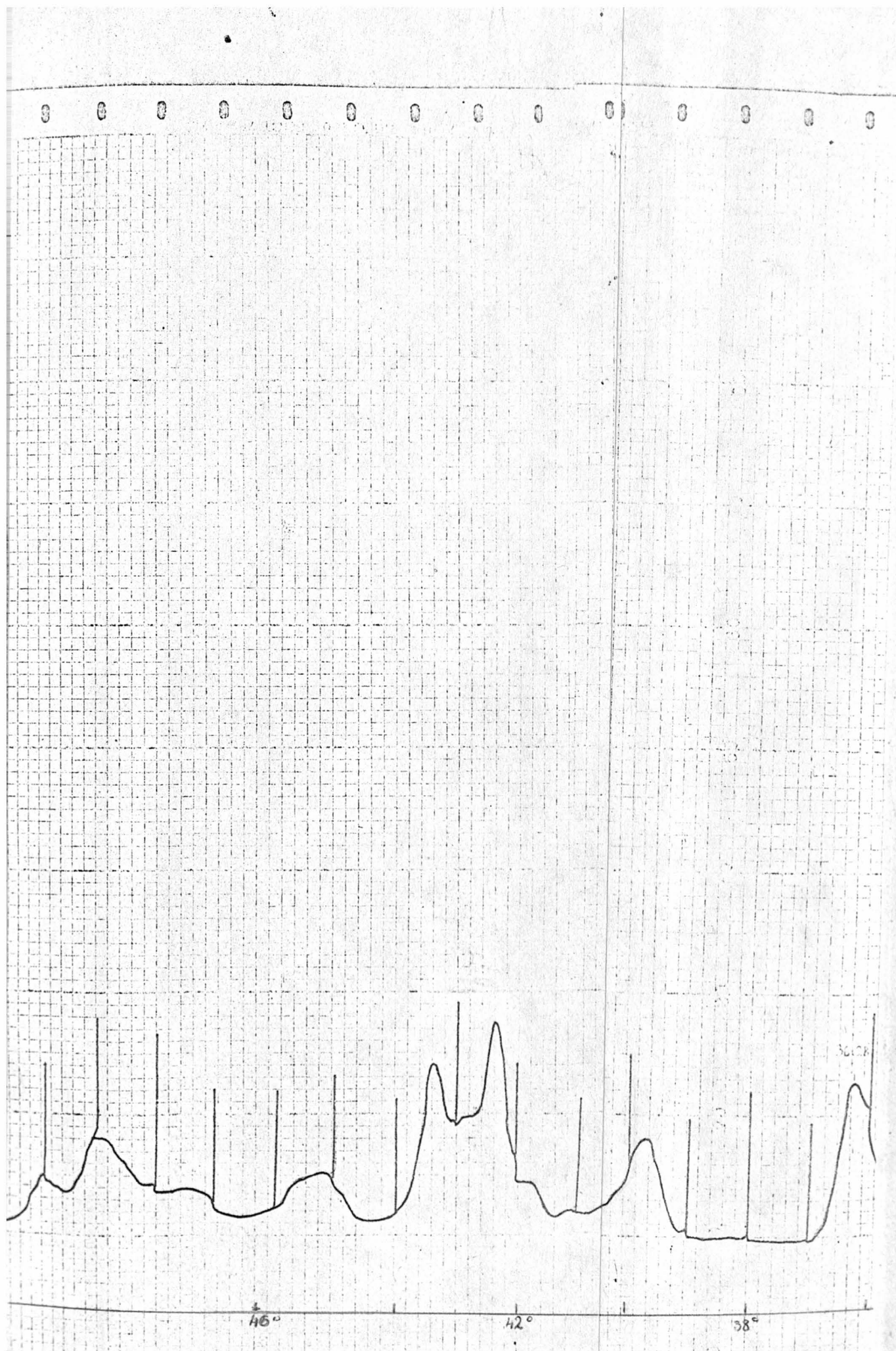
Na podstawie analizy refleksów ukształtowanego obrazu dyfrakcyjnego stwierdzono, że tylko w stałym rozproszeniu z PVP fenytoina występuje w formie bezpostaciowej. Brak symetrii i uporządkowania właściwego ciałom krystalicznym powoduje, że substancje występujące w formie bezpostaciowej nie mają ostro zaznaczonej temperatury topnienia i mięknięć przed właściwym stopnieniem wykazują zdolność do rozciągania i odkształcania. Ich dyfraktogramy nie dają ostro zaznaczonych linii dyfrakcyjnych, ale rozmyte linie. Dla badanego układu na dyfraktogramie widoczny jest charakterystyczny wał amorficzny /ryc.9/. Dla wszystkich pozostałych układów stałych rozproszeń stwierdzono obecność pików dyfrakcyjnych, charakterystycznych dla poszczególnych substancji leczniczych. Na rycinie 6-8 przedstawiono przykładowo dyfraktogramy prednizolonu, polietylenoglikolu i stałego rozproszenia prednizolonu w PEG.

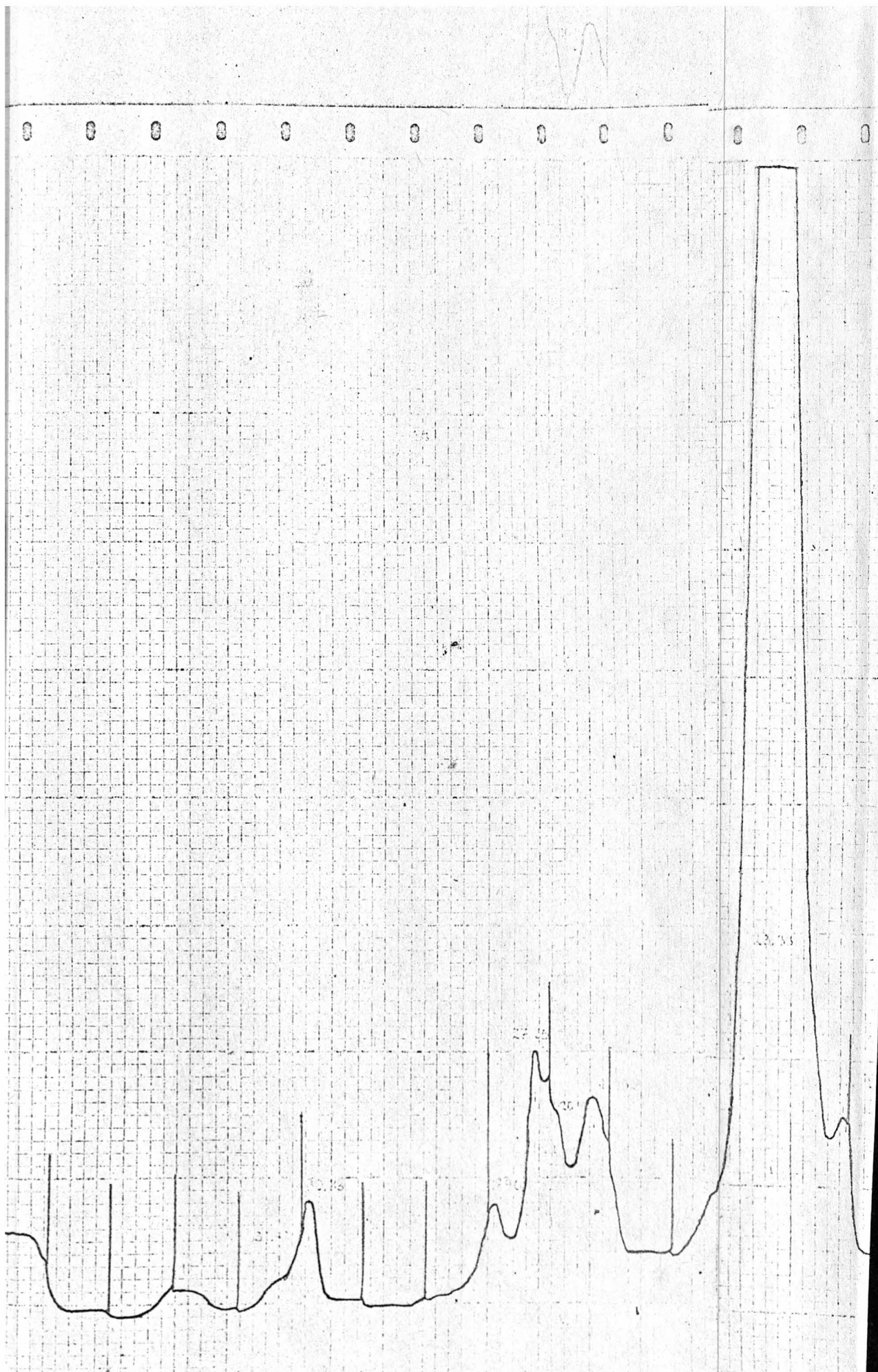




Ryc. 6. Dyfraktogram proszkowy

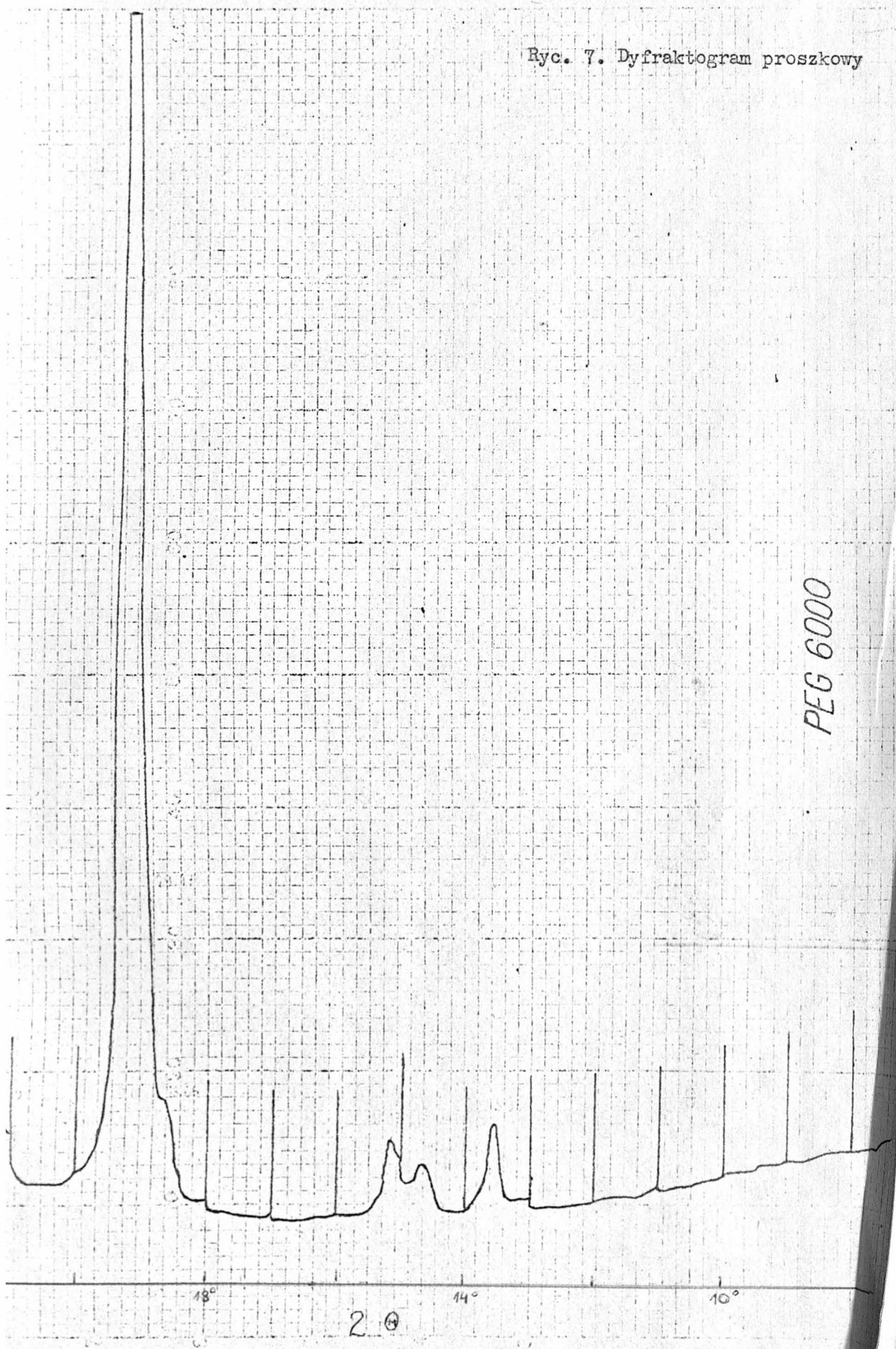


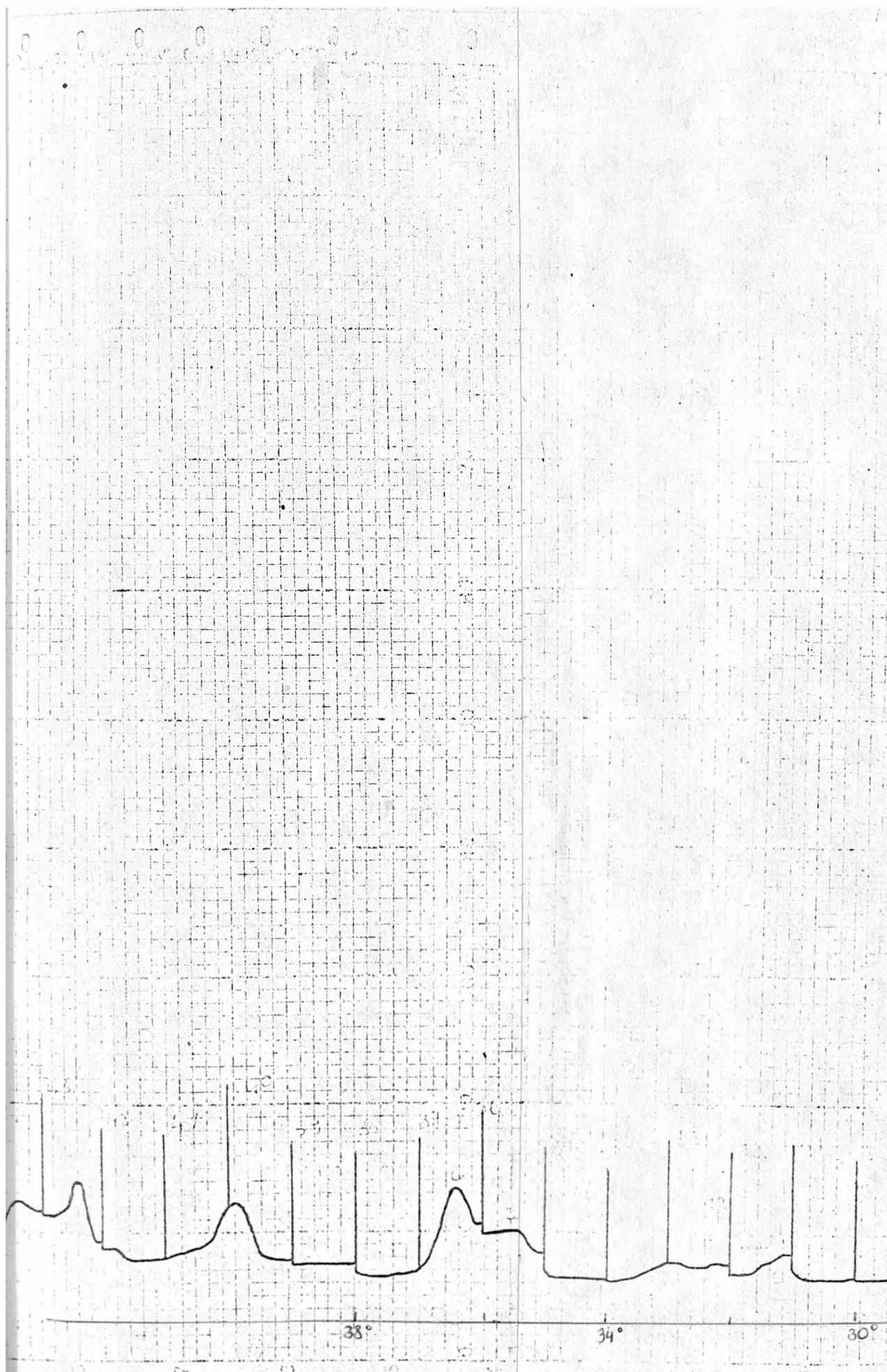




Ryc. 7. Dyfraktogram proszkowy

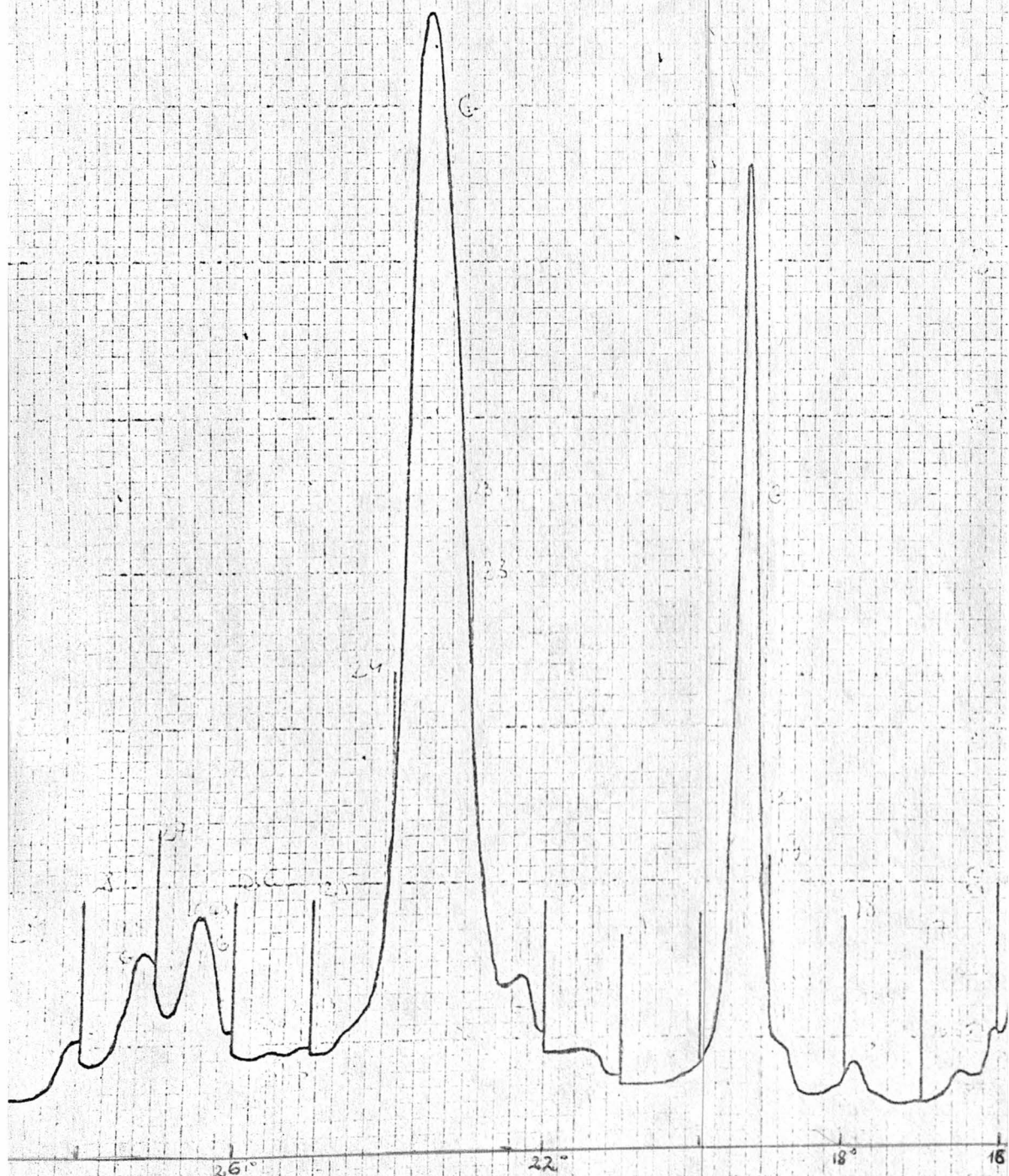
PEG 6000





G = PEG-6000

P = PREDNIZOLON

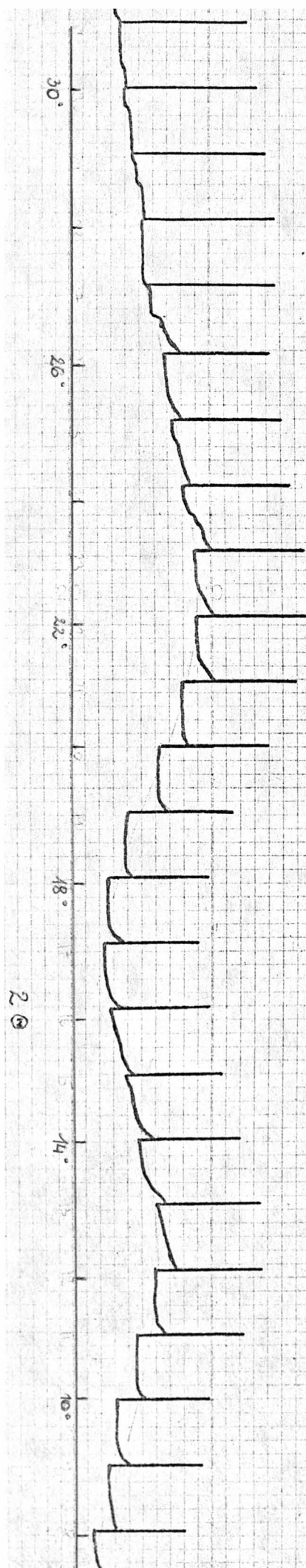


Ryc. 8. Dyfraktogram proszkowy



PREDNIZOLON-PEG 6000 state rozproszenie

Ryc.9. Dyfraktogram proszkowy



FENYTOINA - PVP 40000

W oparciu o uzyskane dane dokonano analizy ilościowej badanych układów. Wszystkie wykazały zawartość zgodną z ilością deklarowaną, z wyjątkiem stałego rozproszenia prednizolonu w kwasie cytrynowym, w którym stwierdzono obecność tylko 55 % kwasu cytrynowego i brak jakichkolwiek pików dyfrakcyjnych charakterystycznych dla prednizolonu. Analiza ilościowa stałych rozprożeń prednizolonu przechowywanych 2 lata w temperaturze pokojowej nie wykazała zmian zawartości substancji leczniczej w badanych układach z PEG 6000 i PVP 40000. W stałym rozproszeniu prednizolonu w moczniku oznaczono 8,5 %, co stanowi o 1,5 % mniejszą ilość substancji leczniczej w porównaniu z deklarowaną ilością.

3.7. Wyniki badań rozpuszczalności : prednizolonu, triamcinolonu i fenytoiny

Wyniki stanowiące średnią z pięciu równolegle przeprowadzonych oznaczeń zebrano w tabelach 4 - 6 oraz przedstawiono w formie krzywych rozpuszczalności/ryc.10-14/. Na wykresach rozpuszczalności prednizolonu i fenytoiny/ryc.10,13,14/ punkt przegięcia jest punktem nasycenia roztworu, powyżej którego dalszy dodatek substancji nie przechodzi do roztworu. Ekstrapolowanie poziomego odcinka krzywej do osi rzędnych pozwala określić rozpuszczalność badanej substancji. Stwierdzono, że w temperaturze 37°C rozpuszczalność prednizolonu wynosi 1 : 2000, a rozpuszczalność jego stałego rozproszenia z PEG 6000 1 : 550. Rozpuszczalność fenytoiny w temperaturze 37°C wynosi 1 : 31000, natomiast w układach stałych

Tabela 4. Badanie rozpuszczalności prednizolonu

Odważono ^{x/} [mg / 15 ml]	Znaleziono [mg / 15 ml]	
	Substancja	Stale rozproszenie w PEG 6000
5	1,50	1,95
10	2,32	3,37
15	4,10	4,65
20	4,60	6,12
30	7,20	7,45
50	7,35	14,80
100	7,50	28,10
200	7,55	28,20
300	-	28,35
400	-	28,50
500	-	28,80

x/ W przypadku stałego rozproszenia w przeliczeniu na samą substancję

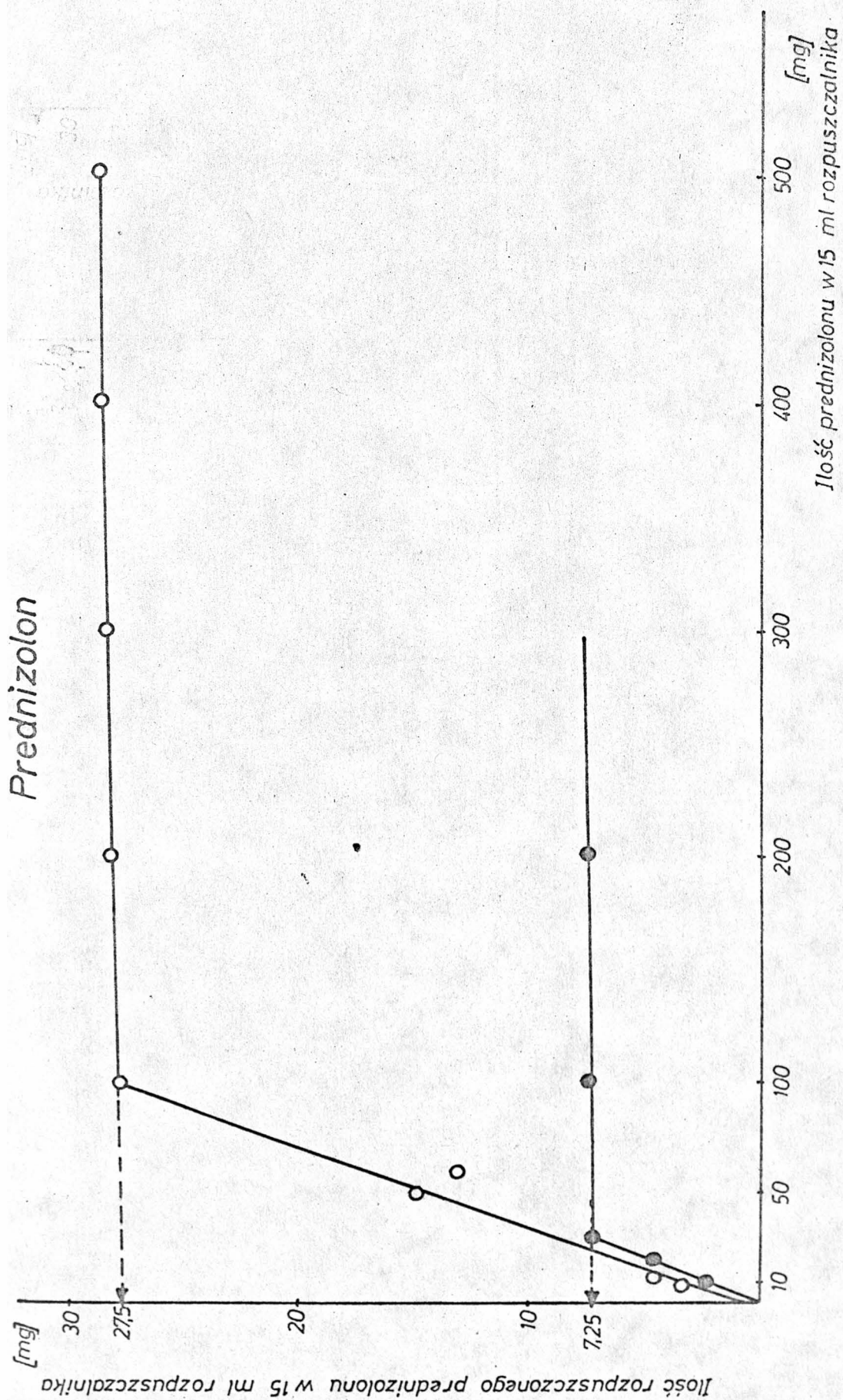
Tabela 5 Badanie rozpuszczalności triamcinolonu

Odwazono x/ [mg / 15 ml]	Znaleziono [mg / 15 ml]	
	Substancja	Stale rozproszenie w PEG 6000
3	0,68	0,95
5	1,12	1,30
10	2,40	1,65
15	2,62	4,00
20	2,70	5,28
30	2,72	6,15
50	2,75	7,86
75	2,78	9,90
100	2,80	11,90
200	2,80	12,15
300	-	12,15
500	-	12,20

x/ W przypadku stałego rozproszenia w przeliczeniu na samą substancję

Tabela 5 Badanie rozpuszczalności fenytoiny w różnych układach stałych rozprosz

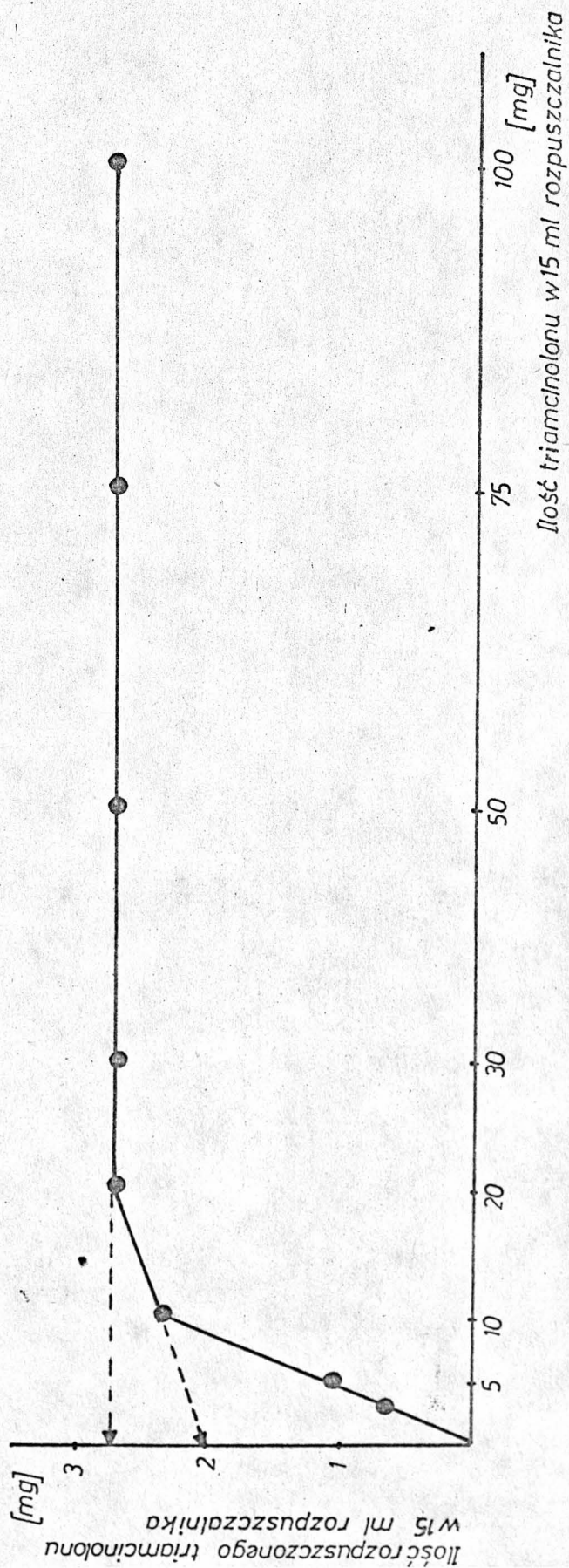
Odważono ^{x/} [mg / 15 ml]	Substancja	Znaleziono [mg / 15 ml]		
		Stale rozproszenie		
		PEG 6000	PVP 40 000	Mocznik
5,0	0,38	0,48	3,38	0,49
10,0	0,40	-	-	-
15,0	0,42	-	-	-
20,0	0,45	-	-	-
30,0	0,47	0,70	-	0,55
50,0	-	0,76	8,73	0,77
100,0	0,48	1,63	14,32	1,60
200,0	0,48	2,25	-	3,38
300,0	-	3,61	40,72	3,96
400,0	0,48	4,90	-	5,31
500,0	0,475	4,92	59,55	5,80
600,0	-	4,95	64,55	5,78
700,0	-	-	69,90	-
800,0	-	-	70,70	-



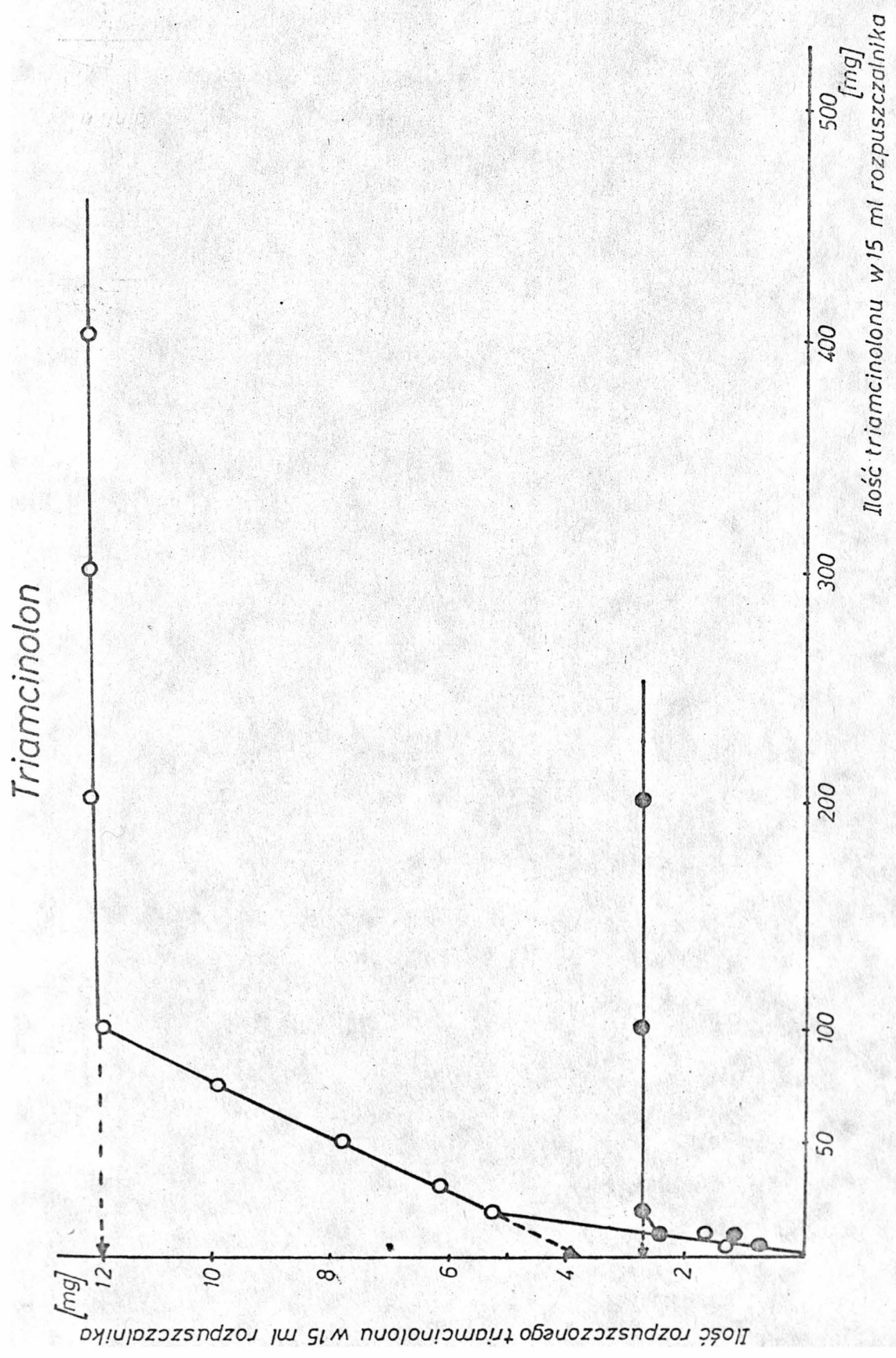
Ryc. 10. Rozpuszczalność prednizolonu.

● prednizolon, ○ stałe rozproszenie prednizolonu w PEG 6000.

Triamcinolon

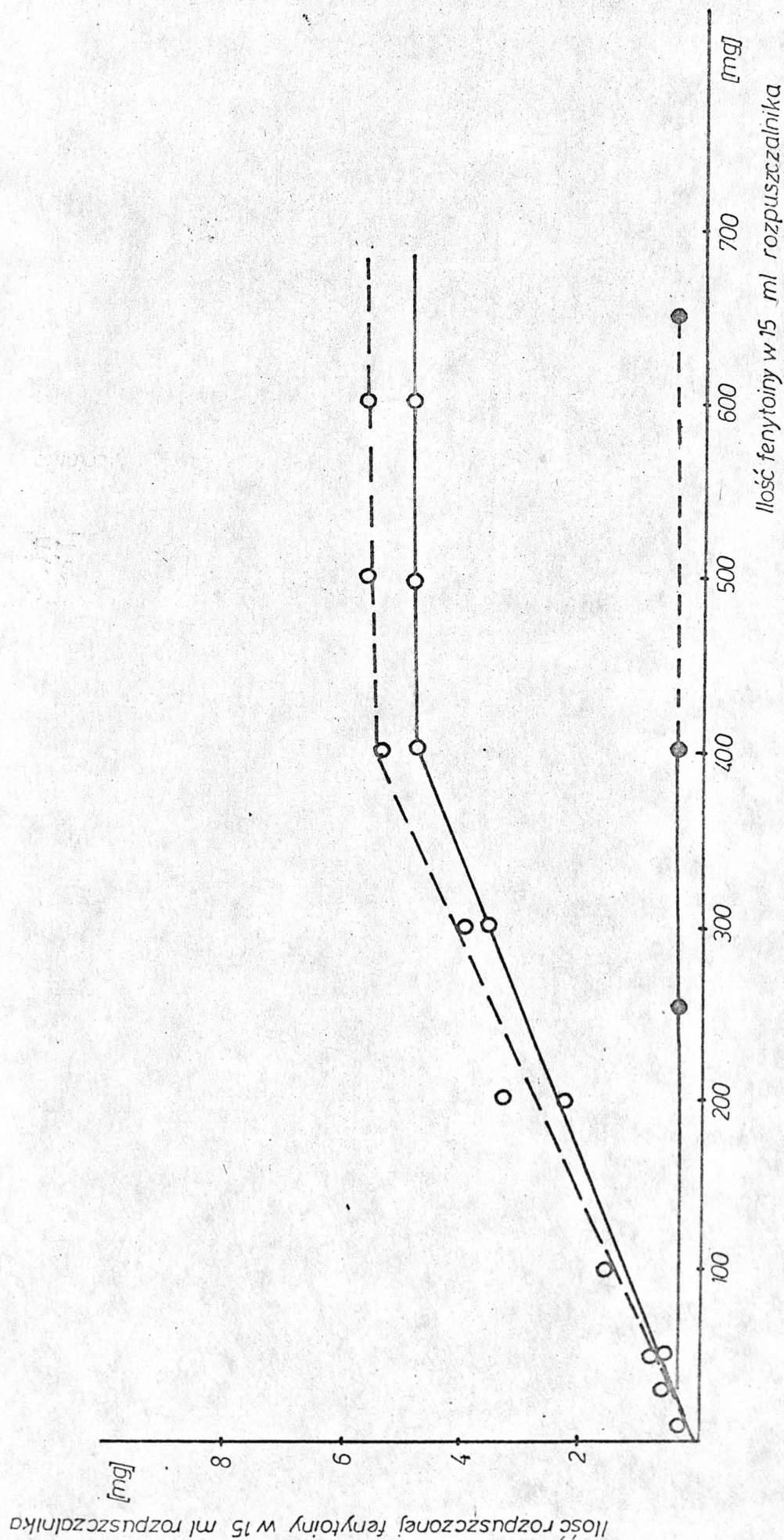


Ryc. 11. Rozpuszczalność triamcinolonu.



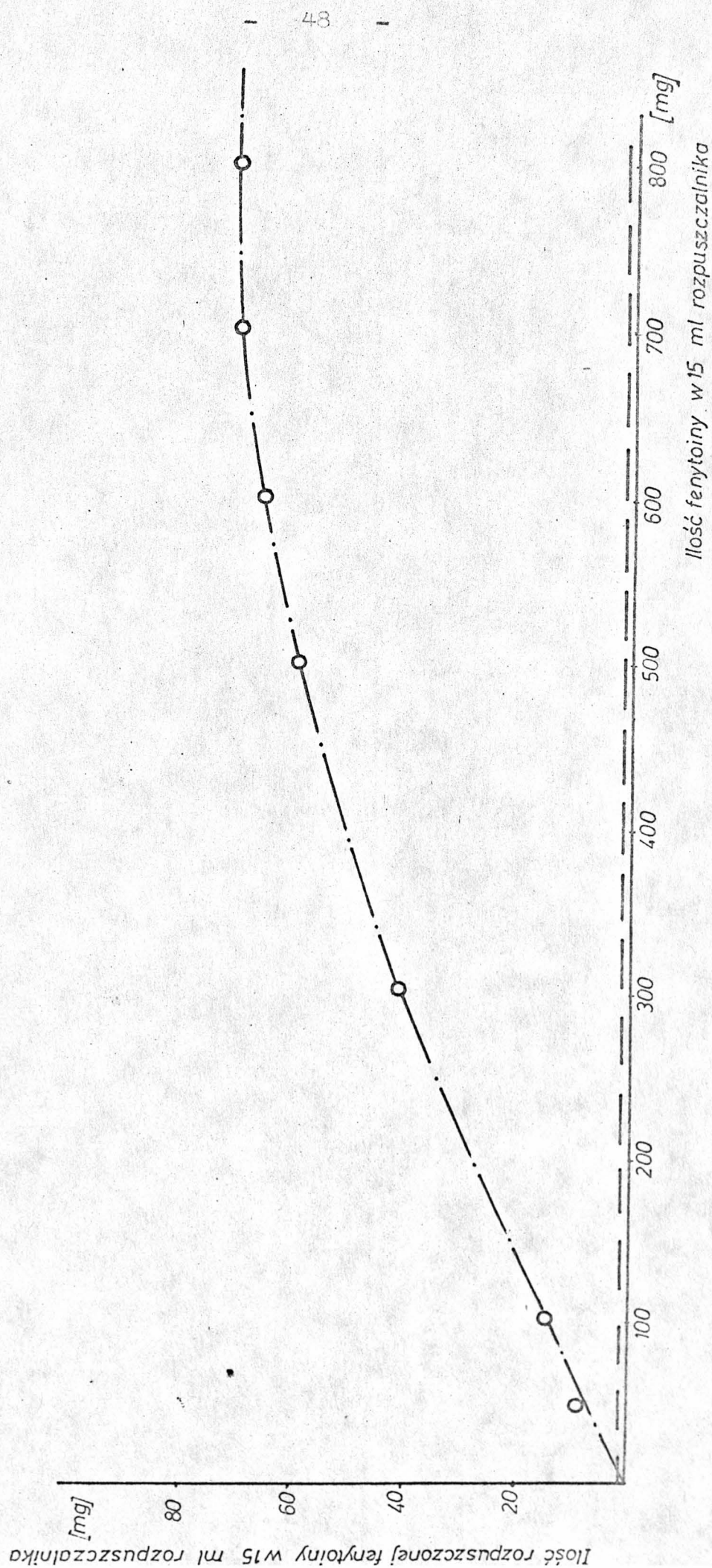
Ryc.12. Rozpuszczalność triamcinolonu.
● —● triamcinolon, ○ —○ stałe rozproszenie triamcinolonu w PEG 6000.

Fenytolina



Ryc. 13. Rozpuszczalność fenytoliny.

Fenytolina-PVP stałe rozproszenie



Ryc. 14. Rozpuszczalność fenytoiny.

rozproszeń z PEG 6000 1 : 3000, z mocznikiem 1 : 2500,
z DVP 40 000 1 : 200.

Krzywe rozpuszczalności triamcinolonu ryc.11,12 charakteryzują się dwoma punktami przegięcia. W pierwszym z nich forma trudniej rozpuszczalna osiąga granicę swej rozpuszczalności, tak że przy dalszym wzroście ilości triamcinolonu, tylko druga forma rozpuszcza się aż do momentu nasycenia roztworu /drugi punkt przegięcia/. Ekstrapolując poziomy odcinek krzywej do osi rzędnych można określić wspólną rozpuszczalność obu form. Takie przebieg krzywych świadczyć może o obecności dwóch form polimorficznych triamcinolonu. Rozpuszczalność jednej z nich wynosi 1 : 7100, natomiast mieszaniny obu form 1 : 5450. W układach stałych rozproszeń z PEG 6000 rozpuszczalność jednej z form wynosi 1 : 4050; zaś wspólna rozpuszczalność 1 : 1200.

3.8. Wyniki badań procesów rozpuszczania substancji leczniczych

3.8.1. Wpływ ilości nośnika na szybkość rozpuszczania substancji leczniczych

Przeprowadzono badania szybkości rozpuszczania prednizolonu, triamcinolonu i fenytoiny z form stałego rozproszenia i ich mieszanin fizycznych z PEG 6000 i mocznikiem w zakresie stężeń od 2,5 % do 50 % w/w. Uzyskane wyniki zebrano w tabelach 7 - 9 i na rycinach 15-17.

Tabela 7 Ilość prednizolonu [%] rozpuszczonego po upływie 7 godzin z badanych układów

Zawartość prednizolonu	2,5 %	5 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %
PEC 6000							
Stale rozproszenie	86,00	87,90	92,65	84,10	76,20	65,00	57,90
Mieszanka fizyczna	64,80	64,72	64,10	60,10	52,40	47,80	41,50
Mocznik							
Stale rozproszenie	77,90	82,05	88,95	81,10	77,20	69,80	62,75
Mieszanka fizyczna	59,20	59,48	59,40	53,30	48,10	42,25	38,50

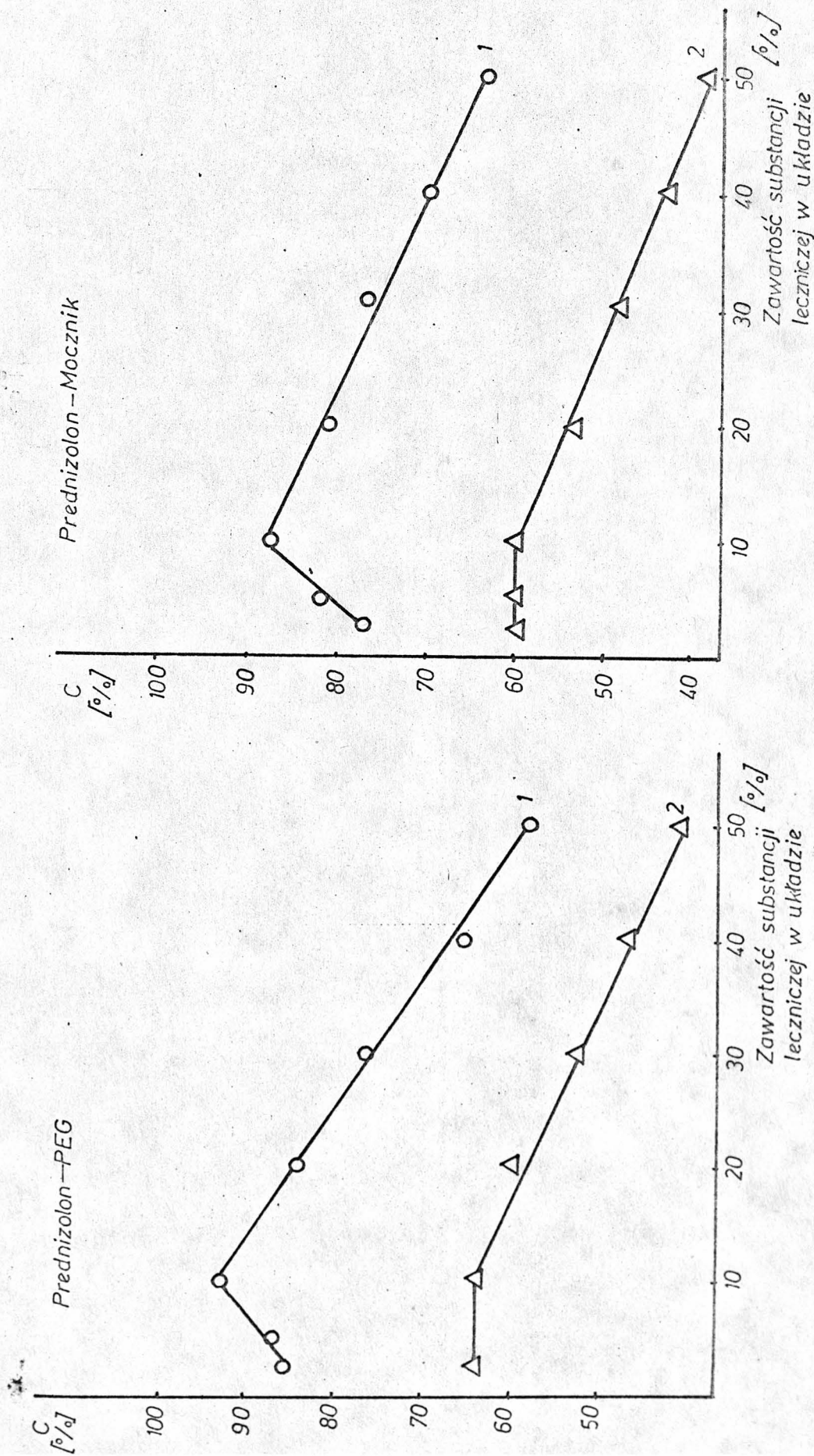
Tabela 3 Ilość triamcinolonu [%] rozpuszczonego po upływie 7 godzin z badanych układów

Zawartość Triamcinolonu	2,5 %	5 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %
	PEG 6000						
Stale rozproszenie	49,95	51,00	53,50	46,70	41,80	36,30	33,20
Mieszanka fizyczna	36,55	36,70	36,90	35,00	33,10	31,80	29,00
	Mocznik						
Stale rozproszenie	37,80	38,90	40,50	38,20	35,50	32,20	29,60
Mieszanka fizyczna	33,60	33,80	34,00	31,50	29,70	27,50	26,30

Tabela 9 Ilość fenytoiny [%] rozpuszczonej po upływie 7 godzin
z badanych układów

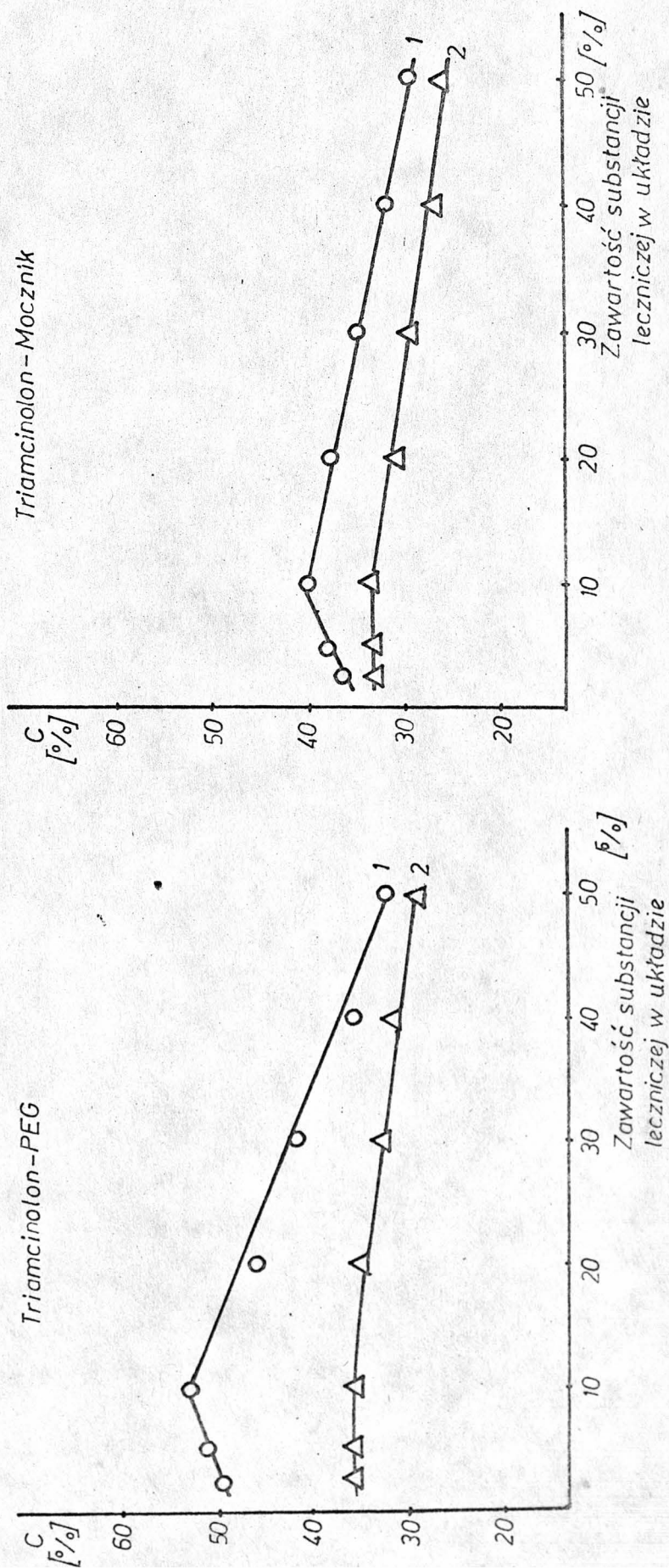
Zawartość fenytoiny	2,5 %	5 %	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %
	PEG 6000						
Stale rozproszenie	24,50	25,50	26,03	20,00	17,70	16,60	16,00
Mieszanka fizyczna	8,10	8,40	8,50	7,50	6,80	6,40	6,10
	Mocznik						
Stale rozproszenie	9,10	9,50	10,70	9,20	8,45	8,10	7,80
Mieszanka fizyczna	6,70	6,70	6,90	6,12	5,50	5,35	5,10

- 1 State rozproszenie
- 2 Mieszanina fizyczna



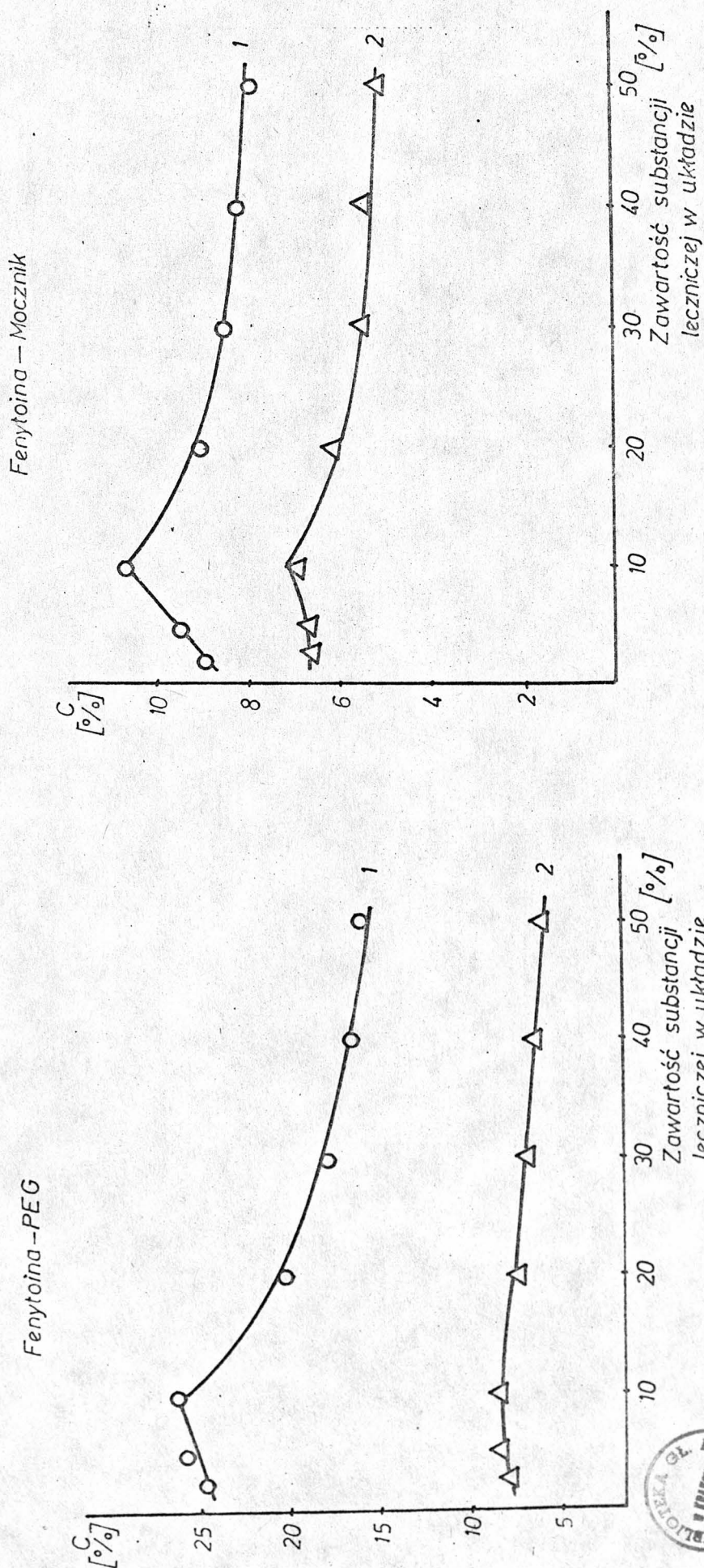
Ryc. 15. Ilość prednizolonu rozpuszczonego po 7 godzinach jako funkcja zawartości substancji leczniczej w układzie.

- 1 State. rozproszenie
2 Mieszanina fizyczna



Ryc. 15. Ilość triamcinolonu rozpuszczonego po 7 godzinach jako funkcja zawartości substancji leczniczej w układzie.

1. Stałe rozproszenie
2. Mieszanka fizyczna



Ryc. 17. Ilość fenytoiny rozpuszczonej po 7 godzinach jako funkcja zawartości substancji leczniczej w układzie.



Przedstawiając ilość substancji rozpuszczonej po 7 godzinach jako funkcję zawartości substancji leczniczej w badanych układach w zakresie od 10 % do 50 % uzyskano dla prednizolonu i triamcinolonu wykresy prostoliniowe, zaś w przypadku fenytoiny krzywą opadającą. Z faktu tego wynika, że im mniejsza jest procentowa zawartość substancji leczniczej, tym większa jest szybkość rozpuszczania prednizolonu, triamcinolonu i fenytoiny. Zależność ta znajduje potwierdzenie dla układów stałych rozproszeń zawierających zarówno PEG 6000 jak i mocznik. Stężenie 10 % substancji leczniczej jest wartością optymalną, poniżej której szybkość rozpuszczania ponownie maleje. Szczególnie wyraźnie widać to w przypadku stałych rozproszeń prednizolonu z mocznikiem. Ilość rozpuszczonego prednizolonu z układu 2,5 % jest prawie taka sama jaką uzyskano dla 30 % układu. Porównując ilości triamcinolonu rozpuszczonego po 7 godzinach ze stałych rozproszeń w PEG 6000 o zawartości 2,5 % oraz 10 % substancji leczniczej obserwuje się różnicę wielkości około 3 %. W przypadku fenytoiny różnica ta wynosi około 2 % /tabele 8,9/.

W układach stałych rozproszeń tworzyć się mogą kompleksy lek-nośnik o różnych właściwościach zależnie od stężenia nośnika. Prawdopodobnie przy jego stężeniu 90 %, gdzie ilość rozpuszczonej substancji leczniczej jest największa powstaje łatwo rozpuszczalny kompleks. Ponieważ przy wyższym stężeniu nośnika rozpuszcza się mniej substancji leczniczej można przypuszczać, że powstanie tego rodzaju kompleksu zależy od wzajemnego ilościowego stosunku substancja lecznicza - nośnik.

Przeprowadzono analogiczne badania z mieszaninami fizycznymi badanych substancji. Jednoznacznie z nich wynika, iż zwiększenie zawartości nośnika w mieszaninie powyżej 90 % nie ma

istotnego wpływu na ilość rozpuszczonej substancji leczniczej. Oznacza to, że ilość rozpuszczonego prednizolonu, triamcynolonu i fenytoiny z mieszaniny fizycznej zawierającej 2,5 %, 5 % czy 10 % substancji leczniczej jest taka sama. W zakresie stężeń od 10 % do 50 % substancji leczniczej stwierdzono jak, w przypadku stałych rozproszeń, iż zwiększenie ilości rozpuszczonego prednizolonu i fenytoiny następuje wraz ze wzrostem ilości nośnika w mieszaninie.

3.8.2. Wpływ rodzaju nośnika na przebieg rozpuszczania substancji leczniczych

Do badań wybrano nośniki o różnej budowie chemicznej : PEG 6000, PVP 40 000, mocznik, mannitol, sorbitol, cremophor i kwas cytrynowy. Najszerzej przebieg procesu rozpuszczania obserwowano na przykładzie stałych rozproszeń prednizolonu z wszystkimi wymienionymi nośnikami : Po 7 godzinach z układów zawierających PEG, PVP, mocznik, sorbitol, cremophor przeszło do roztworu od 92-100 % prednizolonu /tabele 10-13, ryc.18/. Wyjątek stanowi tu kwas cytrynowy /33 % rozpuszczonego prednizolonu/. Faktu tego nie można tłumaczyć ewentualnym estryfikowaniem prednizolonu z wytworzeniem cytrynianu o gorszej rozpuszczalności, gdyż temperatura topnienia stałego rozproszenia wykazuje podobne obniżenie w stosunku do temperatury topnienia nośnika, jak w przypadku innych stałych rozproszeń. Ponadto w badaniach chromatografii cienkowarstwowej nie wykazano dodatkowej plamy w stałym rozproszeniu. Najlepszym nośnikiem okazał się sorbitol, gdyż z układu stałego rozproszenia już po 2 godzinach przeszło do roztworu około 98 % substancji leczniczej. Kolejne dobre wyniki uzyskano z PVP 40000, PEG 6000, mocznikiem.

Tabela 10 Ilość rozpuszczonego prednizolonu [%] z mieszanin fizycznych [M.f.] i stałych rozprożeń [S.R.] w stosunku 1 : 10 w zależności od czasu

Czas [h]	Prednizolon		PTG 6000			Mocznik		
	[%]	S _{rel} [%]	M.f.		S.R.	M.f.		S.R.
			[%]	S _{rel} [%]		[%]	S _{rel} [%]	
0,25	14,53	3,38	34,99	2,95	57,07	28,83	3,45	48,52
0,50	18,79	2,35	44,58	1,28	65,37	40,18	2,34	59,49
0,75	-	-	52,83	1,86	74,39	49,70	1,99	69,87
1,00	28,18	3,33	57,75	1,23	81,85	51,52	2,00	80,66
2,00	33,53	1,26	59,74	0,89	85,97	53,56	2,43	83,89
3,00	37,76	0,48	61,28	0,18	88,93	55,22	2,61	87,29
4,00	40,12	0,49	62,70	0,49	91,32	56,75	1,95	89,27
5,00	41,58	1,34	64,07	0,84	93,00	58,31	1,82	90,33
6,00	42,61	0,74	65,31	0,62	94,22	59,21	0,45	91,46
7,00	43,46	0,69	66,49	2,48	95,58	59,88	0,16	92,25

Tabela 11 Ilość rozpuszczonego prednizolonu [%] z mieszanin fizycznych [M.f.] i stałych rozprożeń [S.R.] w stosunku 1 : 10 w zależności od czasu

Czas [h]	PVP 40 000						Mannitol					
	M.f.			S.R.			M.f.			S.R.		
	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]
0,25	14,53	3,38	57,73	2,88	64,43	1,64	40,11	4,74	44,11	5,32		
0,50	18,79	2,35	62,14	3,36	75,58	1,13	45,30	3,44	49,07	6,14		
0,70	-	-	66,66	3,82	82,00	0,63	48,13	3,55	52,81	6,11		
1,00	28,18	3,33	70,37	5,33	87,97	0,30	50,93	3,81	57,41	4,28		
2,00	33,53	1,26	74,86	2,92	91,84	0,42	53,35	2,97	60,82	3,27		
3,00	37,76	0,48	77,54	2,13	94,15	0,65	56,11	2,97	63,17	2,12		
4,00	40,12	0,49	79,57	2,10	95,02	1,23	58,08	3,70	65,53	1,05		
5,00	41,58	1,34	80,63	1,06	95,58	0,09	61,72	5,30	67,81	0,16		
6,00	42,61	0,74	81,49	0,52	96,45	1,50	63,24	4,59	69,81	0,14		
7,00	43,42	0,69	82,42	0,22	96,50	1,80	64,40	4,43	71,74	0,09		

Tabela 12 Ilość rozpuszczonego prednizolonu [%] z mieszanin fizycznych [M.f.]
i stałych rozprożeń [S.R.] w stosunku 1 : 10 w zależności od czasu

Czas [h]	prednizolon		Kwas cytrynowy		Sorbitol	
	[%]	S _{rel} [%]	M.f.	S _{rel} [%]	M.f.	S _{rel} [%]
0,08	-	-	-	15,71	-	76,87
0,16	-	-	-	20,30	-	83,29
0,25	14,53	3,38	2,06	24,64	6,80	86,37
0,33	-	-	-	28,66	-	90,24
0,50	18,79	2,35	14,37	30,21	14,21	92,78
0,75	-	-	2,83	31,66	13,95	95,44
1,00	28,18	3,33	0,57	32,69	11,47	97,92
2,00	33,53	1,26	0,33	33,22	10,04	99,58
3,00	37,76	0,48	0,51	-	7,54	100,00
4,00	40,12	0,49	0,59	-	5,33	-
5,00	41,58	1,34	0,35	-	3,92	-
6,00	42,61	0,74	0,13	-	3,99	-
7,00	43,42	0,69	0,32	-	4,87	-

Tabela 13 Ilość rozpuszczonego prednizolonu w % z mieszaniny fizycznej [M.f.]

i stałego rozproszenia [S.R.] w stosunku 1:10 w zależności od

czasu

Czas [h]	Prednizolon		Cremophor		
	[%]	S _{rel} [%]	M. f. [%]	S. R. [%]	S _{rel} [%]
0,25	14,53	3,38	66,12	24,45	1,16
0,50	18,79	2,35	70,54	20,25	0,42
0,75	-	-	76,32	6,20	0,90
1,00	28,18	3,33	80,26	3,90	0,84
2,00	35,53	1,26	84,64	5,78	0,41
3,00	37,76	0,48	88,48	1,94	0,32
4,00	40,12	0,49	91,05	0,66	0,15
5,00	41,58	1,34	92,10	0,40	1,67
6,00	42,61	0,74	92,70	1,20	0,75
7,00	43,46	0,69	93,05	1,70	0,10

Stable rozproszenia Prednizolonu

1-P-Sorbitol

2-P-PVP

3-P-PEG

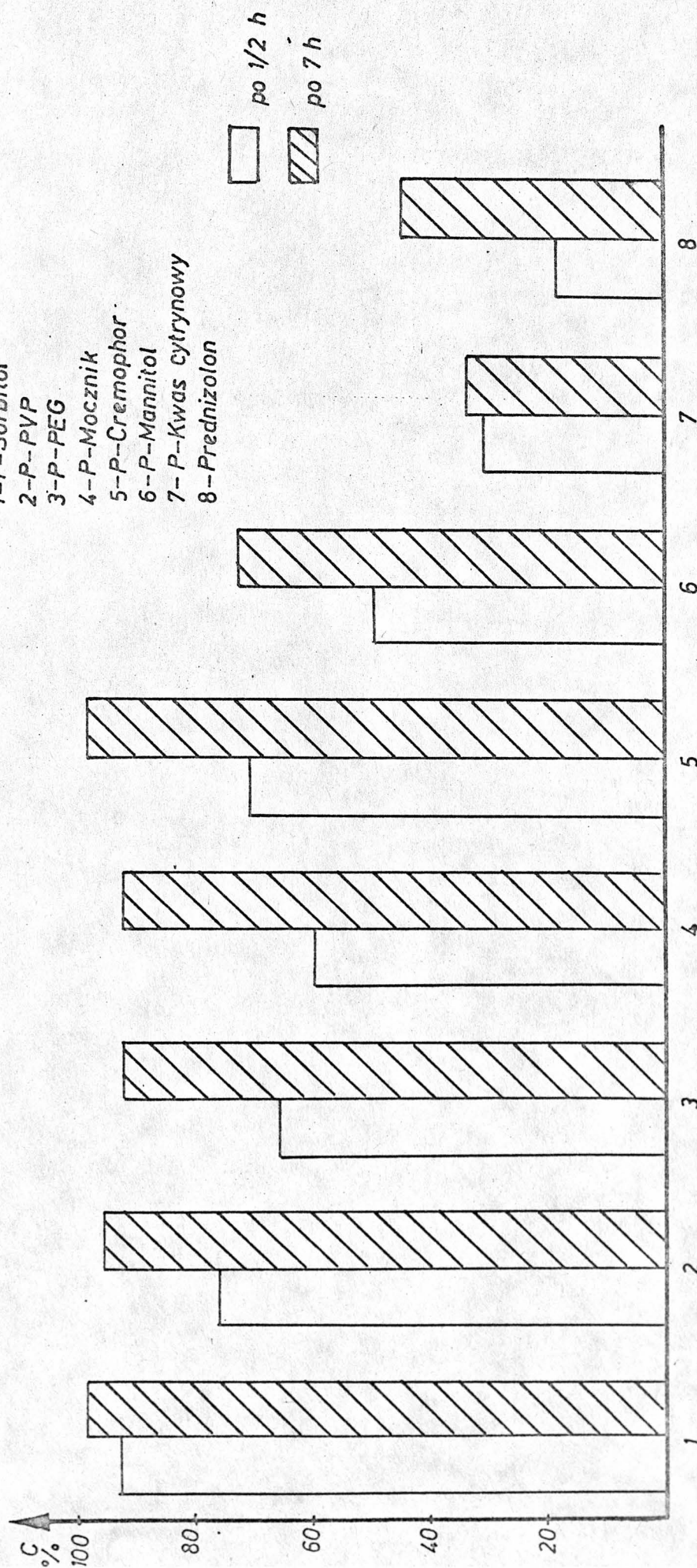
4-P-Mocznik

5-P-Cremophor

6-P-Mannitol

7-P-Kwas cytrynowy

8-Prednizolon



Ryc. 13. Ilość rozpuszczonego prednizolonu z badanych układów po czasie.

We wszystkich przypadkach mieszanin fizycznych uzyskuje się niższe wartości ilości prednizolonu, który przeszedł do roztworu, aniżeli z układów stałych rozproszeń. Nie dotyczy to tylko kwasu cytrynowego, o czym była mowa poprzednio. W przypadku użycia jako nośnika cremophoru, uzyskane ilości substancji rozpuszczonej z układu stałego rozproszenia i mieszaniny fizycznej były podobne i wynosiły po 7 godzinach 97 % i 93 % /tabela 13/. Dodatkowo przeprowadzone badania szybkości rozpuszczania prednizolonu w roztworach nośników wskazują, że już same zwiększają rozpuszczalność prednizolonu /tabela 14/. O ile prednizolon rozpuszczał się po 7 godzinach w wodzie w ilości 43,46 %, to ilości rozpuszczone w roztworach nośników wynosiły od 46,9 % /mannitol/ do 90 % /cremophor/. Porównując te dane z ilościami rozpuszczonymi z mieszanin fizycznych uwidacznia się fakt, że ilości rozpuszczone z tych ostatnich są większe, co dowodziłoby, że odgrywa tu rolę nie tylko sam solubilizujący wpływ nośnika. Przypuszczalnie rozproszenie cząstek prednizolonu pomiędzy łatwej rozpuszczalne cząsteczki nośnika przyspiesza proces rozpuszczania. Jeszcze bardziej widoczny jest ten wpływ rozproszenia, gdy porównamy rozpuszczone po 7 godzinach ilości z mieszanin fizycznych i stałych rozproszeń. Za wyjątkiem wspomnianego już stałego rozproszenia prednizolonu w kwasie cytrynowym, we wszystkich pozostałych przypadkach ilości rozpuszczone ze stałych rozproszeń są znacznie wyższe aniżeli z mieszanin fizycznych. Jak widać z rycin 19-25 solubilizujący wpływ poszczególnych nośników jest zróżnicowany w zależności od ich struktury chemicznej. Różnica między ilością rozpuszczoną w roztworze nośnika a z mieszanin fizycznych jest niewielka w przypadku PEG, cremophoru, a także mocznika. Natomiast wpływ solubilizujący jest niewielki w przypadku mannitolu oraz

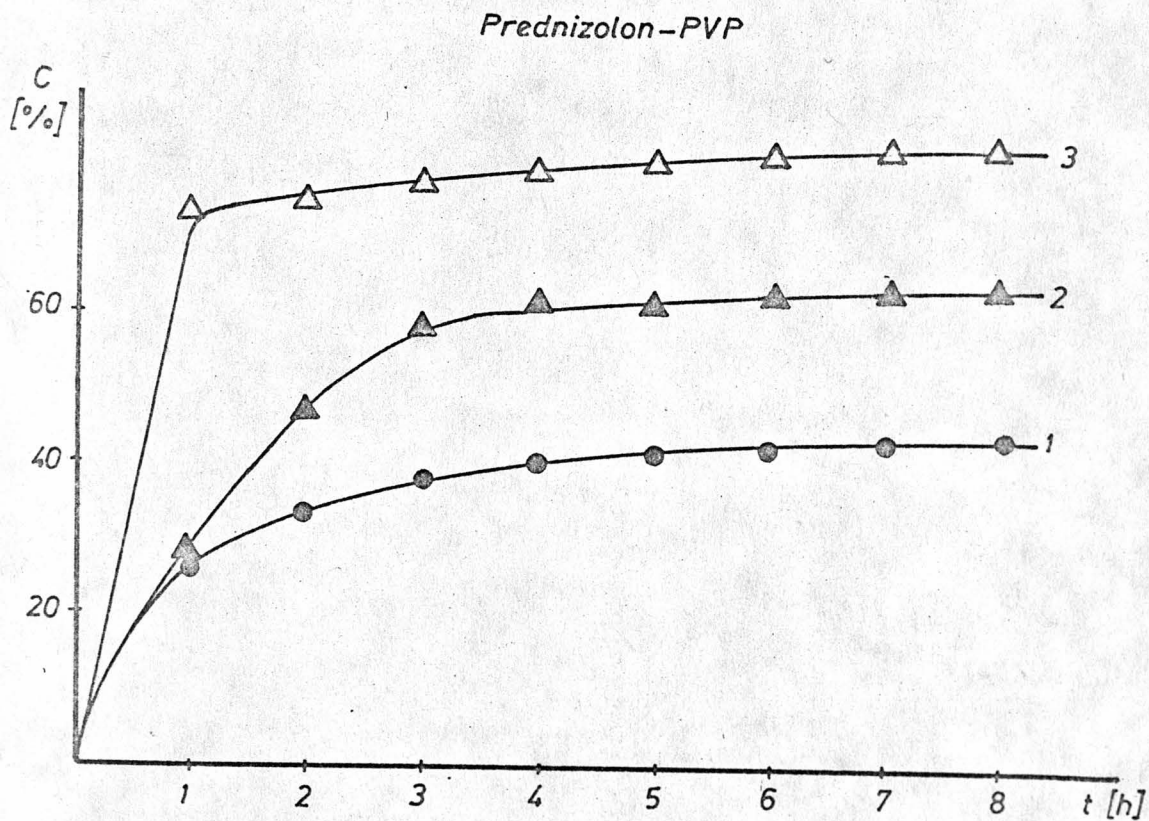
Tabela 14 Ilość prednizolonu [%] rozpuszczonego po 7 godzinach w roztworach
nośników w porównaniu do ilości rozpuszczonej w wodzie z mieszanin
fizycznych i stałych rozproszeń

Lp.	Nośniki	Prednizolon w roztworach nośników x/ 1:10	Mieszaniny fizyczne 1:10	Stale rozproszenia 1:10
1	PEG 6000	65,10	67,20	95,59
2	PVP 40 000	64,00	82,42	96,50
3	Cremophor	90,00	93,05	97,15
4	Sorbitol	54,20	80,90	100,00
5	Mannitol	46,90	64,40	71,74
6	Mocznik	56,00	59,90	92,25
7	Kwas cytrynowy	51,20	87,77	33,20

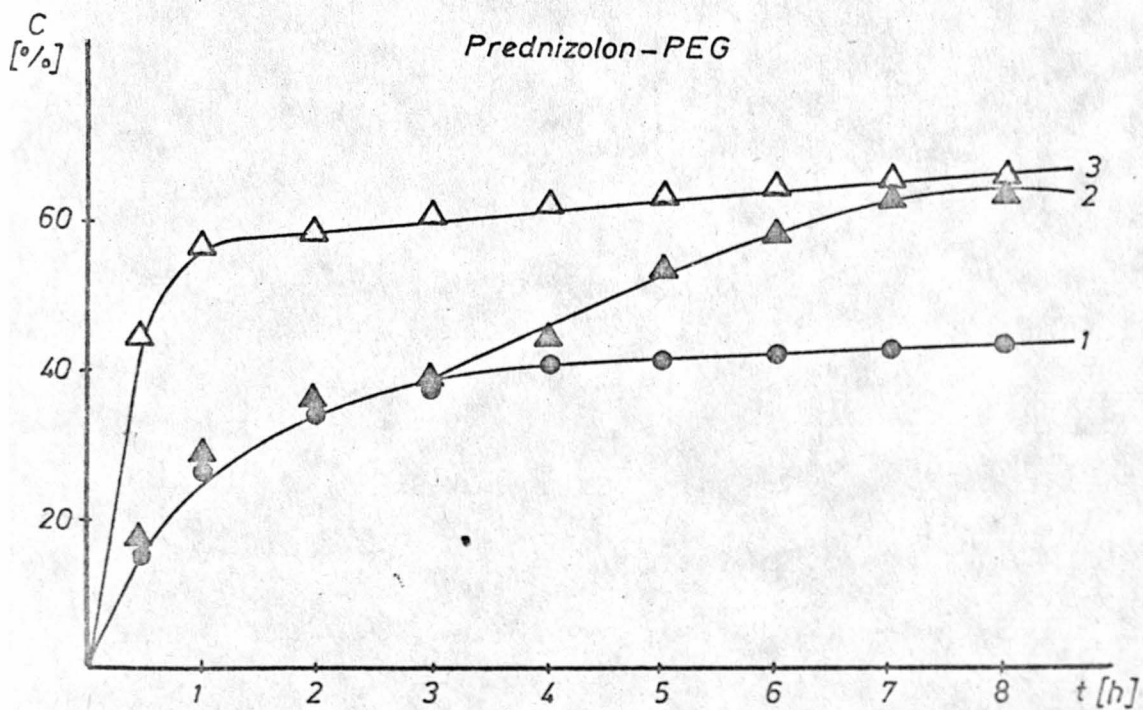
x/ Stężenie nośnika w roztworze odpowiadało jego ilości zawartej w próbce użytej
do badania rozpuszczania z mieszaniny fizycznej i stałego rozproszenia

[90 ml / 350ml wody]

1 - Prednizolon
2 - Prednizolon w roztworze nośników
3 - Mieszanina fizyczna

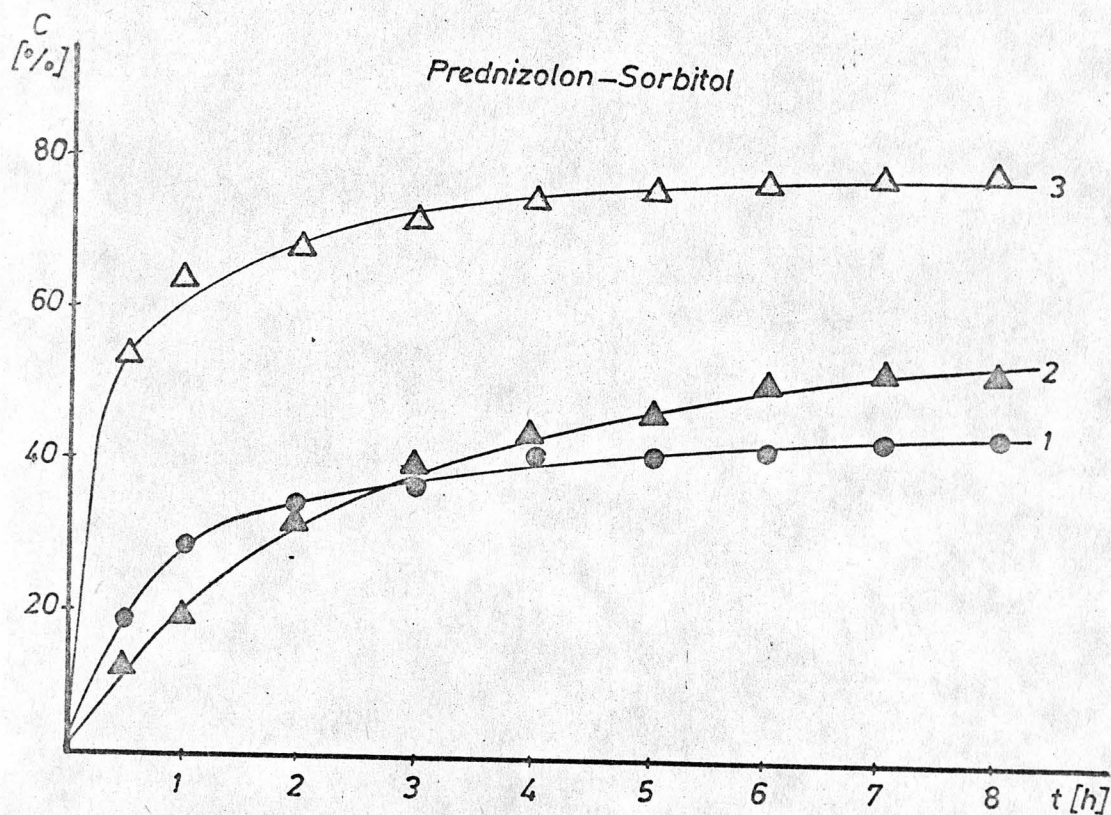


Ryc. 19. Przebieg rozpuszczania prednizolonu.

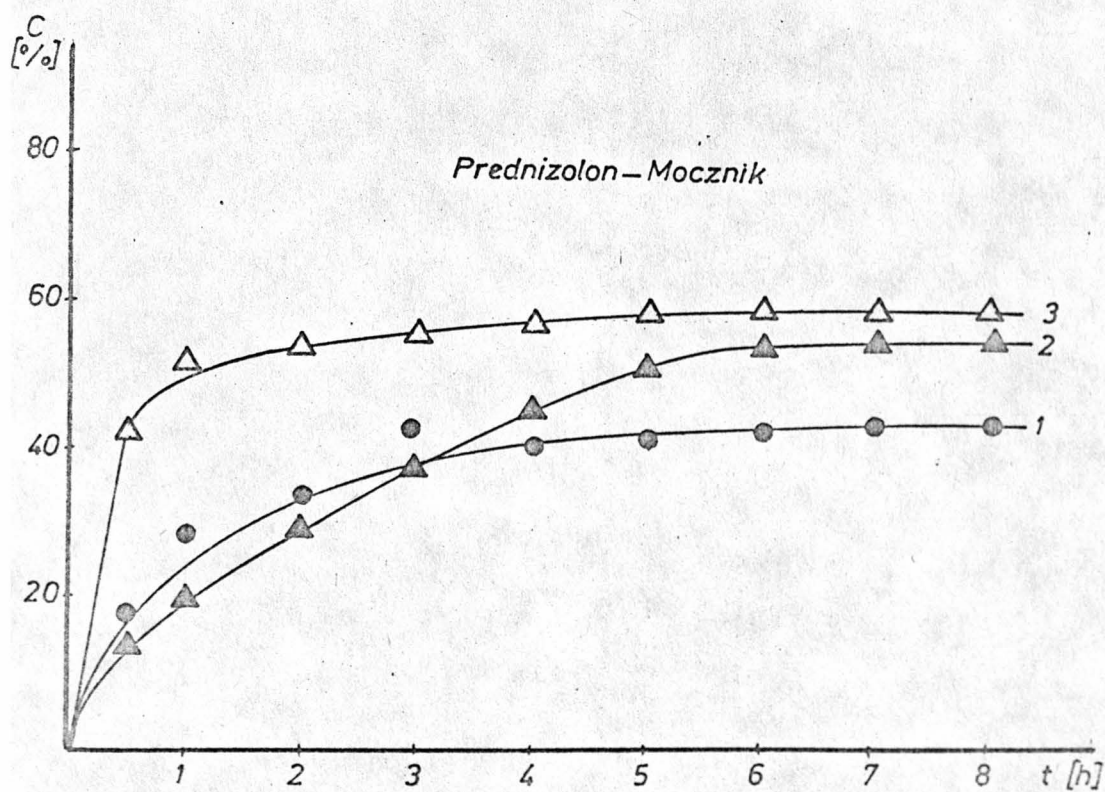


Ryc. 20. Przebieg rozpuszczania prednizolonu.

- 1—Prednizolon
2—Prednizolon w roztworze nośnika
3—Mieszanka fizyczna

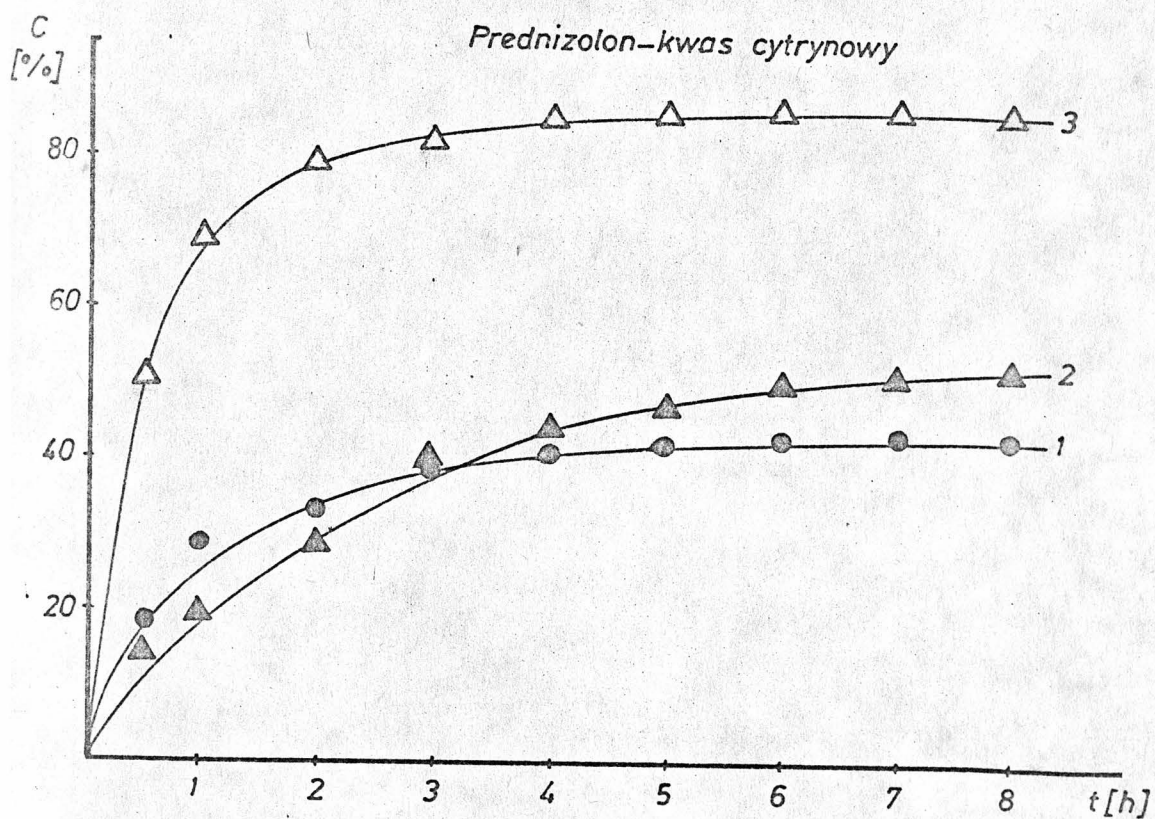


Ryc. 21. Przebieg rozpuszczania prednizolonu.

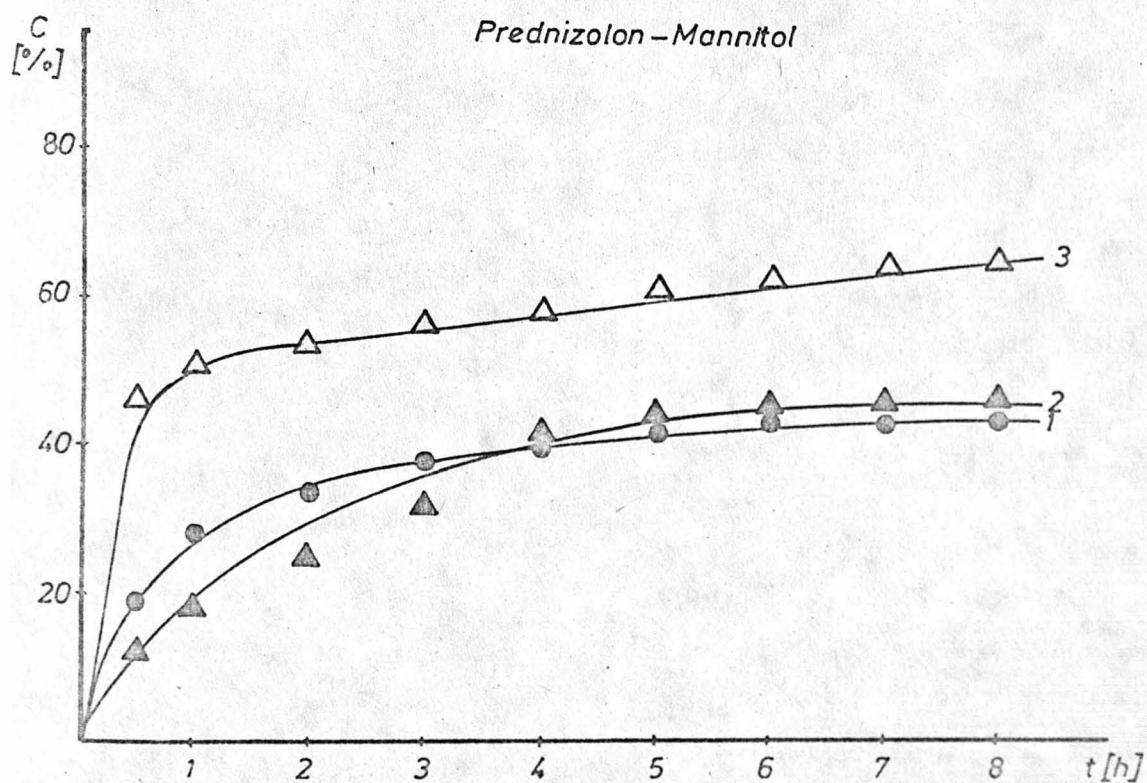


Ryc. 22. Przebieg rozpuszczania prednizolonu.

- 1-Prednizolon
- 2-Prednizolon w roztworze nośnika
- 3-Mieszanina fizyczna



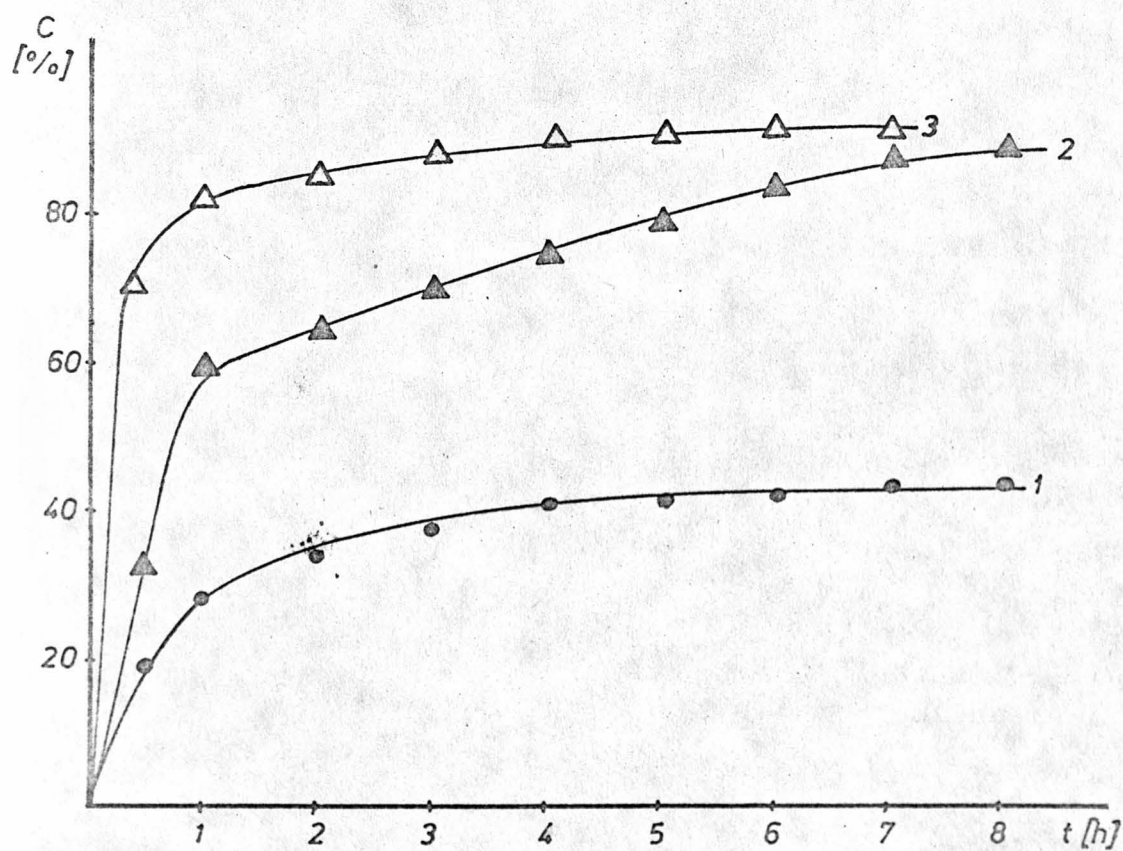
Ryc. 23. Przebieg rozpuszczania prednizolonu.



Ryc. 24. Przebieg rozpuszczania prednizolonu.

- 1-Prednizolon
2-Prednizolon w roztworze nośnika
3-Mieszanina fizyczna

Prednizolon-Cremophor



Ryc. 25. Przebieg rozpuszczania prednizolonu.

oraz sorbitolu. Odmienne od pozostałych zachował się w tym przypadku PVP, dając pośrednie wartości ilości rozpuszczonej w roztworze w odniesieniu do ilości rozpuszczonej w wodzie i z mieszaniny fizycznej.

Na szybkość rozpuszczania może mieć wpływ również zdolność zwilżania powierzchni substancji rozpuszczonej, co powinno wiązać się ze zmianą napięcia powierzchniowego. Z danych w tabeli 2 wynika, że najsilniej obniżały napięcie powierzchniowe z badanych nośników sorbitol i mannitol. Nie wykazały one wyraźnego solubilizującego wpływu /tabela 14/ na prednizolon, jak również w wyraźnie różny sposób zachowały się w przypadku badania rozpuszczania prednizolonu z mieszanin fizycznych i stałych rozproszeń. O ile sorbitol wyraźnie korzystnie wpływał na ilość rozpuszczonego prednizolonu, brak tego wpływu obserwujemy dla mannitolu, co szczególnie widoczne jest dla stałych rozproszeń. Z drugiej strony cremophor i PEG o podobnym słabym obniżeniu napięcia powierzchniowego przy różnym zachowaniu się w odniesieniu do mieszanin fizycznych podobnie korzystnie oddziaływały na uwalnianie ze stałego rozproszenia. Na tej podstawie można postawić hipotezę, że zmiany napięcia powierzchniowego nie mają istotnego wpływu na rozpuszczanie się prednizolonu.

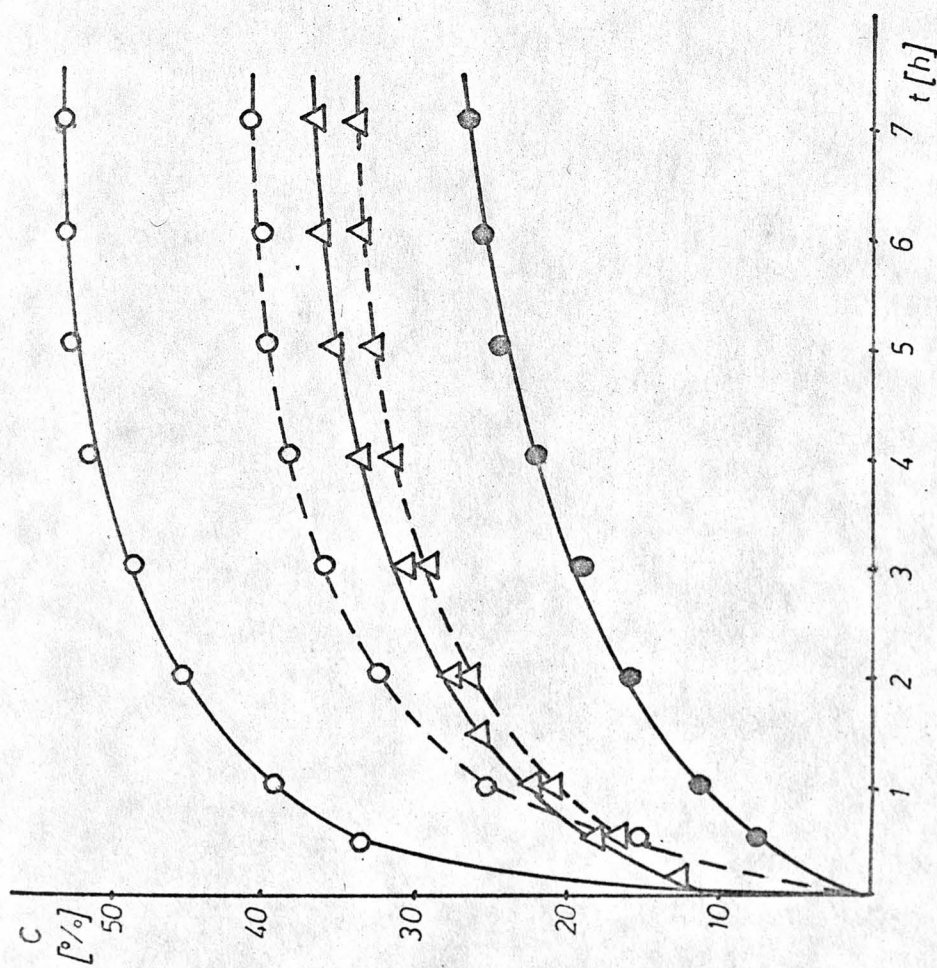
Przedstawione wyniki wskazują na zdecydowany wpływ wytwarzania układów stałych rozproszeń na szybkość rozpuszczania w porównaniu do mieszanin fizycznych. Ponadto dowodzą, że rozpuszczanie substancji ze stałego rozproszenia odbywa się niezależnie od mechanizmu ułatwiania rozpuszczania poprzez lepsze zwilżanie i solubilizację, jak to ma miejsce w przypadku tenzydów. Przez termin solubilizacja rozumie się tu-

taj zarówno solubilizację micelną, jak również ułatwienie rozpuszczania dzięki tworzeniu się połączeń przez mostki wodorowe z solubilizatorem nie mającym właściwości tenzydu. Przykładem może być mocznik. Natomiast cremophor wykazuje największe działanie solubilizujące, ponieważ ilości rozpuszczonego prednizolonu uzyskane w jego roztworze /90 % /, z mieszaniny fizycznej /93,05 %/ i ze stałego rozproszenia /97,15 %/ są zbliżone.

W badaniach szybkości rozpuszczenia fenytoiny zastosowano jako nośniki stałych rozproszeń PEG 6000, PVP 40 000 i mocznik, zaś w badaniach triamcinolonu PEG 6000 i mocznik. Na podstawie uzyskanych wyników można jednoznacznie stwierdzić, iż szybkość rozpuszczania i ilość rozpuszczonej substancji zarówno triamcinolonu jak i fenytoiny jest znacznie większa z układów stałych rozproszeń. Dzięki wytworzeniu stałego rozproszenia triamcinolonu w PEG dwukrotnie, zaś w moczniku 1,5-krotnie zwiększa się w porównaniu do samej substancji ilość jaka przeszła do roztworu po 7 godzinach /tabela 15, ryc.26/. Po 7 godzinach do roztworu przeszło około 26 % substancji ze stałego rozproszenia zawierającego PEG, podczas gdy z mieszaniny fizycznej tylko 8,33 %. Dla układów zawierających mocznik wartości te wynoszą odpowiednio 10,67% i 6,95%. Znacznie lepsze wyniki uzyskano dla układów zawierających PVP 40 000, gdyż około 42,46 % fenytoiny przeszło do roztworu ze stałego rozproszenia, a 24,40 % z mieszaniny fizycznej. Po tym samym czasie w porównaniu z samą fenytoiną przechodzi do roztworu 4,8-krotnie większa ilość ze stałego rozproszenia w PEG, około 2-krotnie ze stałego rozproszenia w moczniku i 7,7-krotnie ze stałego rozproszenia w PVP /tabela 16, ryc.27/.

Tabela 15 Ilość rozpuszczonego triamcinolonu [%] z mieszanek fizycznych i stałych rozproszeń [S.R.] w stosunku 1:10 w zależności od czasu

Czas [h]		Triamcinolon		PDG 6000				Mocznik			
				M.f.		S.R.		M.f.		S.R.	
				[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]
0,25				6,10	5,60	24,85	6,00	25,20	3,90	7,50	5,20
0,50	7,77	4,10		18,27	2,34	33,66	2,15	15,50	4,20	16,00	4,60
1,00	11,50	2,20		22,08	2,50	39,95	1,98	22,85	2,60	25,30	3,20
2,00	15,80	1,25		27,40	1,80	45,74	1,30	27,20	1,55	32,80	1,75
3,00	19,40	2,30		30,50	0,70	48,17	0,40	29,80	0,40	35,90	1,42
4,00	22,30	1,10		32,96	0,86	52,10	0,50	31,50	1,80	38,40	1,90
5,00	24,80	0,70		35,46	1,12	53,16	0,90	32,30	1,20	39,90	0,50
6,00	25,90	1,00		36,17	0,50	53,20	1,45	33,10	0,60	40,50	0,50
7,00	26,90	0,60		36,70	1,54	53,30	0,60	33,90	1,10	40,35	0,80

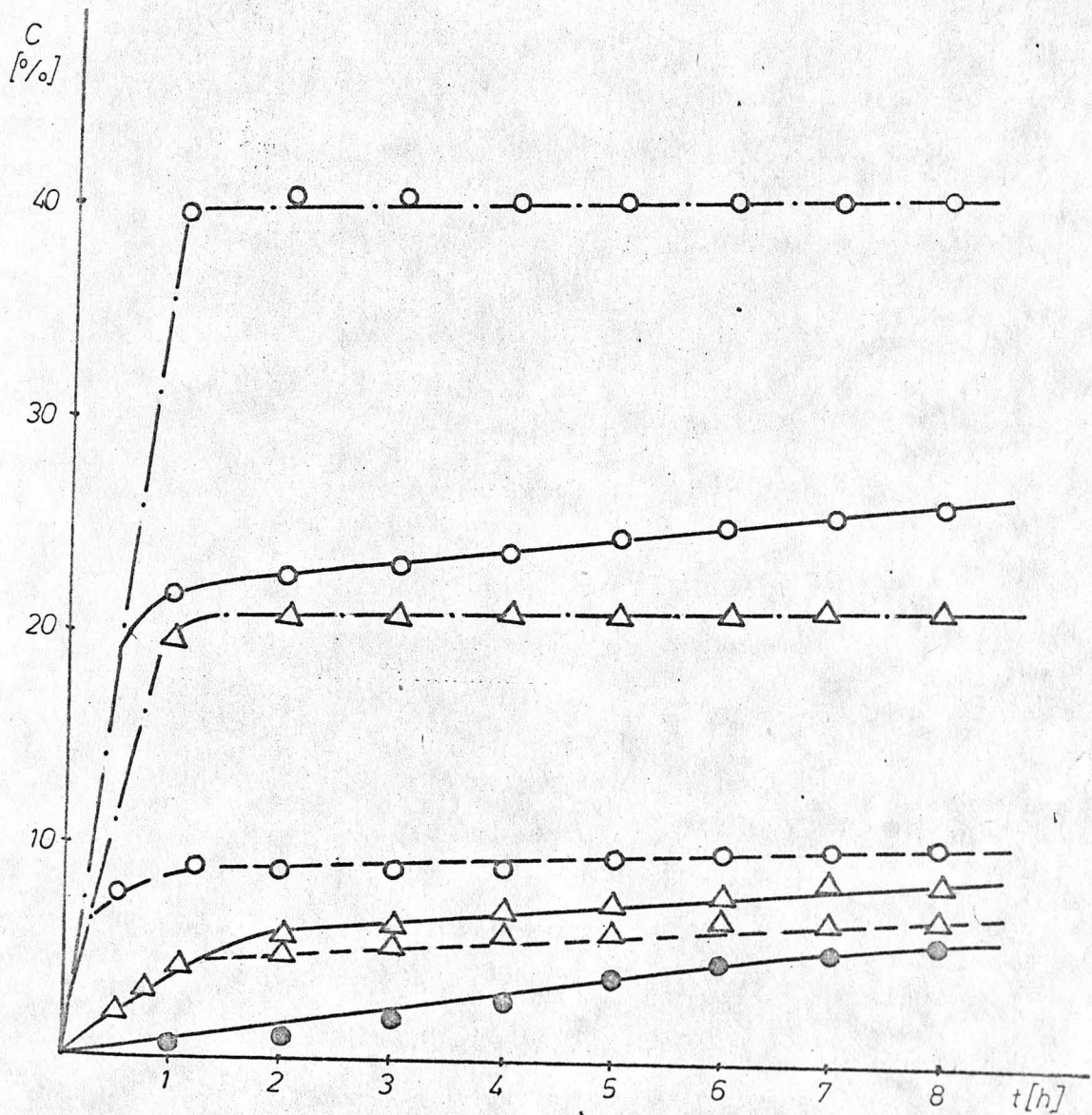


Ryc. 26. Przebieg rozpuszczenia triamcinolonu.

●— triamcinolon, Δ — triamcinolon-PEG mieszanina fizyczna,
 ○— triamcinolon-PEG stale rozproszenie, Δ — triamcinolon-mocznik
 mieszanina fizyczna, ○— triamcinolon-mocznik stale rozproszenie.

Tabela 16 Ilość rozpuszczonej fenytoliny [%] z mieszanin fizycznych [M.f.] i stałych rozprożeń [S.R.] w stosunku 1 : 10, w zależności od czasu

Czas [h]	Fenytolina	PVP 40 000				PEG 6000				Nocznik			
		M.f.		S.R.		M.f.		S.R.		M.f.		S.R.	
		[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]
0,25	-	-	7,03	5,40	10,64	7,04	1,28	16,02	8,96	2,00	1,41	16,08	5,88
0,50	-	-	12,82	2,61	21,43	1,96	1,90	6,10	20,04	3,31	2,44	9,73	7,56
0,75	-	-	18,06	2,81	35,60	1,96	2,62	5,43	21,16	1,43	3,45	6,51	8,34
1,00	0,57	0,09	21,57	2,72	39,64	3,44	4,42	5,24	21,80	0,60	4,18	4,28	8,72
2,00	1,30	3,32	22,35	4,63	40,36	0,55	5,70	6,38	22,48	0,31	4,71	5,24	9,13
3,00	2,20	2,39	23,05	2,86	40,80	0,70	6,41	6,25	23,34	1,04	5,31	5,82	9,54
4,00	2,87	0,98	23,42	2,42	41,05	0,65	7,09	3,05	24,08	2,07	5,87	2,25	9,86
5,00	4,00	0,79	23,77	1,97	41,48	1,14	7,78	1,00	24,90	1,42	6,27	2,61	10,17
6,00	5,07	1,26	24,13	1,66	41,93	0,62	8,09	1,44	25,84	2,19	6,70	1,34	10,46
7,00	5,48	1,03	24,40	1,08	42,46	0,56	8,33	3,15	26,26	0,46	6,95	1,38	10,67



Ryc. 27. Przebieg rozpuszczania fenytoiny.

●—● fenytoina, △—△ fenytoina-PEG mieszanina fizyczna, ○—○ fenytoina-PEG stałe rozproszenie, △--△ fenytoina-mocznik mieszanina fizyczna, ○--○ fenytoina-mocznik stałe rozproszenie, △-·-△ fenytoina-PVP mieszanina fizyczna, ○-·-○ fenytoina-PVP stałe rozproszenie.

Dla zobiektywizowania wpływu wytwarzania stego rozproszenia, oraz rodzaju nośnika wprowadzono pojęcie względnej rozpuszczalności. Względna rozpuszczalność jest to iloraz ilości substancji rozpuszczonej z danego układu R i ilości samej substancji rozpuszczonej w tym samym czasie R_0 . Graficzne przedstawienie wartości R/R_0 w czasie wykazuje, że są one najwyższe dla stałych rozprożeń w ciągu pierwszej godziny rozpuszczania, maleją one z czasem, aby po trzech godzinach pozostać na niezmiennym poziomie. Wartości względnej rozpuszczalności w każdym przypadku są wyższe dla układów stałych rozprożeń aniżeli mieszanin fizycznych z tym samym nośnikiem / za wyjątkiem kwasu cytrynowego/. Dowodzi to, że zwiększenie szybkości rozproszenia substancji leczniczej jest nie tylko wynikiem działania solubilizującego nośnika, lecz rozproszenia substancji leczniczej na poziomie molekularnym /tabele 17 - 20/. Porównując wartości względnej rozpuszczalności prednizolonu z mieszaniny fizycznej z PEG 6000, mocznikiem i mannitołem obserwuje się podobny efekt solubilizujący powyższych nośników. Taką samą zależność wykazano dla mieszaniny fizycznej triamcinolonu z PEG 6000 i mocznikiem. Stwierdzono jednocześnie zbieżność wartości względnej rozpuszczalności dla mieszanin fizycznych z prednizolonem i triamcinolonem /tabele 17, 19/.

W tabelach 21 - 23 podano wartości tzw. ilorazu względnej rozpuszczalności, który wyliczono ze wzoru :

$$I_R = \frac{R/R_0 \text{ po 7 godzinach}}{R/R_0 \text{ po 1 godzinie}}$$

Tabela 17 Względna rozpuszczalność prednizolonu w czasie $\left[\frac{R}{R_0} \right]$

Czas [h]	PEG 6000		Mecznik		PVP 40 000		Mannitol		Cremophor	
	M.f.	S.R.	M.f.	S.R.	M.f.	S.R.	M.f.	S.R.	M.f.	S.R.
1,0	2,04	2,90	1,82	2,86	2,49	3,12	1,80	2,03	2,84	3,01
2,0	1,78	2,56	1,59	2,50	2,23	2,73	1,59	1,81	2,52	2,68
3,0	1,62	2,35	1,46	2,31	2,05	2,49	1,48	1,67	2,26	2,45
4,0	1,56	2,27	1,41	2,22	1,98	2,36	1,44	1,63	-	2,34
5,0	1,54	2,23	1,40	2,17	1,93	2,29	1,48	1,63	-	2,28
6,0	1,53	2,21	1,38	2,14	1,91	1,89	1,48	1,63	-	2,25
7,0	1,52	2,19	1,37	2,12	1,91	1,82	1,48	1,63	-	2,23

Tabela 18 Względna rozpuszczalność prednizolonu w czasie $\left[\frac{R}{R_0} \right]$

Czas [h]	Sorbitol		Kwas cytrynowy	
	M.f.	S.R.	M.f.	S.R.
1,0	2,27	3,47	2,46	1,16
2,0	2,04	2,96	2,36	1,00
3,0	1,91	2,64	2,19	-
4,0	1,86	-	2,11	-
5,0	1,85	-	2,06	-
6,0	1,83	-	2,04	-
7,0	1,86	-	2,01	-

Tabela 49 Względna rozpuszczalność triamcinolonu w czasie $\left[\frac{R}{R_0} \right]$

Czas [h]	PEG 6000		Mocznik	
	M.f.	S.R.	M.f.	S.R.
1,0	2,33	3,47	1,90	2,20
2,0	1,73	2,83	1,72	2,07
3,0	1,57	2,48	1,54	1,85
4,0	1,47	2,33	1,41	1,72
5,0	1,43	2,14	1,30	1,61
6,0	1,39	2,05	1,27	1,54
7,0	1,36	1,98	1,26	1,50

Tabela 20 Względna rozpuszczalność fenytoiny w czasie $\left[\frac{R}{R_0} \right]$

Czas [h]	PVP 40000		PEG 6000		Mocznik	
	M.f.	S.R.	M.f.	S.R.	M.f.	S.R.
1,0	37,84	69,54	7,75	38,25	7,34	15,30
2,0	17,19	31,05	4,38	17,29	3,62	7,02
3,0	10,47	18,54	2,91	10,61	3,41	4,33
4,0	8,16	14,30	2,47	8,39	2,05	3,43
5,0	5,94	10,37	1,94	6,22	1,56	2,54
6,0	4,75	8,27	1,59	5,09	1,32	2,06
7,0	4,45	7,75	1,52	4,80	1,28	1,95

Tabela 21 Iloraz względnej rozpuszczalności $[I_R]$
badanych układów

Substancja lecznicza - nośnik	Czas [h]	Mieszanina fizyczna		Stale rozproszenie	
		R/R_0	I_R	R/R_0	I_R
Prednizolon - PEG 6000	1	2,04	1,34	2,90	1,32
	7	1,52		2,19	
Prednizolon - Mocznik	1	1,82	1,32	2,86	1,34
	7	1,37		2,12	
Prednizolon - PVP 40 000	1	2,49	1,30	3,12	1,71
	7	1,91		1,82	

Tabela 22 Iloraz względnej rozpuszczalności $[I_R]$
badanych układów

Substancja lecznicza - nośnik	Czas [h]	Mieszanina fizyczna		Stale rozproszenie	
		R/R_0	I_R	R/R_0	I_R
Triamcinolon - PEG 6000	1	2,33	1,71	3,47	1,75
	7	1,36		1,98	
Triamcinolon - Mocznik	1	1,90	1,50	2,20	1,46
	7	1,26		1,50	

Tabela 23 Iloraz względnej rozpuszczalności $\left[\frac{I_R}{R/R_0} \right]$
badanych układów

Substancja lecnicza - nośnik	Czas [h]	Mieszanina fizyczna		Stale rozproszenie	
		R/R_0	I_R	R/R_0	I_R
Fenytolna PEG 6000	1	7,75	5,10	38,25	7,98
	7	1,52		4,80	
Fenytolna Nocznik	1	7,34	5,73	15,30	7,84
	7	1,28		1,95	
Fenytolna PVP 40 000	1	37,84	8,50	69,54	8,93
	7	4,45		7,75	

Charakterystyczna jest zbliżność ilorazu względnej rozpuszczalności po 1 i po 7 godzinie prowadzenia eksperymentu dla prednizolonu i triamcinolonu, co wskazywałoby na podobny przebieg spowalniania procesu rozpuszczania z upływem czasu. Jedynie w przypadku fenytoiny wartości te różnią się znacznie od kortykosteroidów, przy czym dane dla stałych rozproszeń różnią się od danych dla mieszanin fizycznych. Świadczy to o odmiennym mechanizmie poprawy szybkości rozpuszczania i rozpuszczalności uzależnionym od charakteru chemicznego substancji.

3.8.3. Wpływ tabletkowania na szybkość uwalniania substancji leczniczych

Spośród przebadanych nośników do badań szybkości uwalniania prednizolonu, triamcinolonu i fenytoiny z tabletek wybrano trzy nośniki. O wyborze zdecydowały wyniki uzyskane w badaniach procesów rozpuszczania oraz analizy chromatograficznej /rozdz.3.8.2 i 3.9.1/. Tabletki z fenytoiną sporządzono z uwzględnieniem jako nośników PEG 6000, PVP 40 000 i mocznika. Tabletki z prednizolonem i triamcinolonem wyłącznie z PEG 6000. Charakterystykę badanych tabletek z uwzględnieniem średniej masy zawartości substancji leczniczej i czasu rozpadu zamieszczono w tabelach /24 i 25/. Wyniki badań szybkości uwalniania modelowych substancji leczniczych z tabletek potwierdziły wcześniejsze stwierdzenie dokonane na produktach sproszkowanych szybszego uwalniania ze stałych rozproszeń /tabele 26 - 29/. Zastosowanie PVP 40 000 jako nośnika stałych rozproszeń i w tym przypadku dało najlepsze rezultaty.

Tabela 24 Średni ciężar oraz zawartość substancji
leczniczej :

1. bezpośrednio po sporządzeniu
2. po 2 latach przechowywania w temperaturze pokojowej

T a b l e t k i	Średni ciężar tabletek [mg]	Zawartość substancji [mg]	
		1	2
Prednizolon	110,16	10,02	9,95
Prednizolon - PEG M.f.	110,50	10,06	10,00
Prednizolon - PEG S.R.	110,00	10,02	9,90
Triamcinolon	110,30	10,05	9,95
Triamcinolon - PEG M.f.	109,80	9,85	9,70
Triamcinolon - PEG S.R.	110,10	10,04	10,00
Fenytoina	110,10	10,00	9,90
Fenytoina - PEG M.f.	110,50	10,05	9,85
Fenytoina - PEG S.R.	110,25	10,10	9,95
Fenytoina - PVP M.f.	111,00	9,90	9,70
Fenytoina - PVP S.R.	110,70	10,10	9,80
Fenytoina-Mocznik M.f.	110,60	9,80	9,40
Fenytoina-Mocznik S.R.	109,80	10,10	9,80

Tabela 25 Czas rozpadu badanych tabletek w wodzie
w temperaturze 37°C [wg PP IV metoda A]

1 - bezpośrednio po sporządzeniu

2 - po 2 latach przechowywania
w temperaturze pokojowej

T a b l e t k i	Czas rozpadu [min]	
	1	2
Prednizolon	5,0	5,0
Prednizolon - PEG M.f.	5,5	6,0
Prednizolon - PEG S.R.	6,0	7,0
Triamcinolon	5,0	5,0
Triamcinolon - PEG M.f.	6,0	7,0
Triamcinolon - PEG S.R.	6,5	7,5
Fenytoina	4,0	4,5
Fenytoina - PEG M.f.	5,5	6,0
Fenytoina - PEG S.R.	6,5	7,0
Fenytoina - PVP M.f.	7,0	7,5
Fenytoina - PVP S.R.	8,0	10,0
Fenytoina - Mocznik M.f.	5,5	6,0
Fenytoina - Mocznik S.R.	6,0	7,0

Tabela 26

Wpływ przechowywania tabletek na uwalnianie prednizolonu

1. bezpośrednio po sporządzeniu

2. po 2 latach przechowywania w temperaturze pokojowej

P E G 6 0 0 0													
Czas [h]	Formulacja A				Formulacja B				Formulacja C				
	1		2		1		2		1		2		
	S_{rel} [%]	S_{rel} [%]	S_{rel} [%]	S_{rel} [%]	S_{rel} [%]	S_{rel} [%]	S_{rel} [%]	S_{rel} [%]	S_{rel} [%]	S_{rel} [%]	S_{rel} [%]	S_{rel} [%]	
0,5	14,51	1,07	14,05	2,50	23,99	1,45	22,90	1,10	64,70	2,70	58,40	3,50	
1,0	19,69	1,02	19,48	2,10	42,38	2,60	41,50	1,90	81,80	1,47	76,51	2,40	
2,0	24,51	0,83	24,11	1,50	44,90	0,32	44,00	2,05	85,05	0,71	80,08	1,16	
3,0	29,85	0,75	29,21	1,70	48,12	0,76	47,10	2,40	88,80	1,04	82,99	1,20	
4,0	34,83	0,59	33,69	0,40	51,03	1,94	49,95	0,60	90,44	2,34	86,14	0,68	
5,0	38,42	0,72	37,12	0,92	53,20	2,00	51,70	0,52	92,30	1,00	88,55	0,50	
6,0	39,56	0,77	38,87	0,76	55,90	0,10	53,40	0,43	93,16	1,45	90,57	0,43	
7,0	40,51	0,18	40,03	1,05	58,30	0,68	56,80	0,90	94,20	1,21	92,60	1,10	

Tabela 27 Wpływ przechowywania tabletek na uwalnianie triamcinolonu

1. bezpośrednio po sporządzeniu

2. po 2 latach przechowywania w temperaturze pokojowej

Czas [h]	P E C 6 0 0 0									
	Formulacja A				Formulacja B				Formulacja C	
	1		2		1		2		1	2
	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	S _{rel} [%]	S _{rel} [%]
0,5	3,18	2,04	2,42	9,91	7,40	1,90	6,80	2,30	24,05	21,59
1,0	6,34	1,80	5,75	2,60	14,24	3,40	13,50	2,15	38,62	33,60
2,0	11,18	3,60	10,26	2,33	25,88	1,95	25,05	1,08	44,45	44,39
3,0	15,67	0,82	14,57	1,55	29,44	1,80	28,80	1,40	48,35	46,78
4,0	19,82	1,20	19,21	1,51	32,98	2,40	32,10	1,50	50,00	49,02
5,0	20,69	1,35	20,75	1,73	33,80	1,65	32,50	1,80	50,90	50,83
6,0	23,80	0,60	21,66	1,15	34,90	0,90	32,90	0,70	51,90	51,19
7,0	24,00	0,50	22,50	0,93	35,80	0,70	34,80	0,40	52,10	51,30

1. bezpośrednio po sporządzeniu
2. po 2 latach przechowywania w temperaturze pokojowej

Czas [h]	Formulacja A				Formulacja B				Formulacja C			
	1		2		1		2		1		2	
	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]
0,25	0,86	0,20	0,75	1,60	5,02	2,79	4,50	2,80	12,31	6,45	10,90	2,05
0,50	1,23	5,72	1,15	2,40	9,06	6,60	8,70	3,26	16,53	7,30	16,00	1,80
1,00	1,52	2,28	1,46	3,90	16,95	1,10	16,50	1,57	24,87	0,81	26,90	0,70
2,00	2,15	7,91	2,08	4,05	17,80	0,49	17,50	1,43	28,37	0,14	28,05	0,42
3,00	2,77	6,71	2,60	1,75	18,39	0,38	18,00	0,49	30,05	2,70	29,10	0,50
4,00	3,53	2,54	3,40	1,42	18,98	1,06	18,45	0,17	31,98	0,40	30,30	3,50
5,00	4,13	1,85	4,00	1,18	19,50	0,87	19,02	0,45	33,12	0,09	31,00	2,40
6,00	4,67	2,12	4,10	0,70	19,94	0,40	19,30	0,50	34,23	0,20	31,45	2,52
7,00	4,79	1,76	4,20	0,50	20,32	0,38	19,50	1,20	35,85	1,05	31,80	1,72

Tabela 29 Wpływ przechowywania tabletek na uwalnianie fenytoliny

1. bezpośrednio po sporządzeniu
2. po 2 latach przechowywania w temperaturze pokojowej

		M o c z n i k												P E G 6 0 0 0					
Czas [h]	Formulacja B				Formulacja C				Formulacja B				Formulacja C						
	1		2		1		2		1		2		1		2				
	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]			
0,25	1,05	15,90	1,10	3,92	5,65	2,07	4,30	3,40	1,08	6,95	1,00	1,70	7,06	1,07	6,90	6,42			
0,50	2,09	3,60	2,00	0,43	6,91	1,89	7,10	0,20	1,76	1,65	1,50	0,80	10,21	1,48	11,10	1,85			
1,00	3,55	1,40	3,50	5,07	8,33	0,68	8,15	1,48	3,18	3,63	3,10	0,42	11,28	0,73	11,20	2,70			
2,00	4,06	0,50	3,90	6,10	8,63	1,12	8,40	1,67	4,78	2,73	4,20	1,60	11,48	1,43	11,50	3,45			
3,00	4,68	1,04	4,48	6,20	8,97	0,99	8,75	2,08	5,52	1,47	5,50	3,25	11,76	1,08	11,62	1,40			
4,00	5,30	0,92	5,00	1,50	9,07	1,23	8,90	4,30	6,32	0,94	6,20	4,15	11,93	0,38	11,80	1,60			
5,00	5,78	0,12	5,50	1,72	9,15	3,50	9,00	0,26	7,17	0,87	6,85	1,90	12,10	0,20	11,90	2,20			
6,00	5,99	0,10	5,70	1,43	9,25	3,57	9,05	0,35	7,47	1,04	6,95	0,60	12,14	0,10	12,02	0,90			
7,00	6,19	0,75	5,80	0,80	9,56	2,52	9,10	0,70	7,63	0,10	7,05	0,20	12,60	0,20	12,10	1,05			

Do 7 godzinach do roztworu przeszło 35,85 % fenytoiny co stanowi prawie trzykrotnie większą ilość uwalnionej substancji w porównaniu z tabletkami zawierającymi układy stałych rozproszeń z PEG 6000 i mocznikiem a siedmiokrotnie większą ilość w porównaniu z tabletkami fenytoiny formulacji A. Zastosowanie PEG 6000 jako nośnika stałych rozproszeń prednizolonu i triamcinolonu również poprawiło ich szybkość uwalniania z tabletek. Maksymalna ilość uwolnionych substancji leczniczych była ponad dwukrotnie większa niż z tabletek formulacji A /tabele 26, 27/.

Badania ujawniły różnice przebiegu uwalniania, zarówno w zależności od substancji leczniczej jak i sposobu jej wprowadzenia do tabletki. Obserwuje się zasadniczo dwuetapowy przebieg procesu uwalniania substancji z tabletek formulacji B i C. W pierwszym etapie /do 2 godzin/ do roztworu przechodzi znaczna część substancji leczniczej uwolnionej z postaci leku, w drugim etapie wzrost ilości rozpuszczonej substancji leczniczej jest już niewielki i równomierny w ustalonych przedziałach czasu. Znaczne przyspieszenie szybkości uwalniania w początkowym etapie, szczególnie wyraźnie dla tabletek zawierających układy stałych rozproszeń wszystkich badanych substancji potwierdza wcześniej obserwowany wpływ zwiększenia stopnia rozproszenia substancji leczniczej. Ponadto cząsteczki dobrze rozpuszczalnego nośnika otaczające cząsteczki substancji leczniczej po rozpuszczeniu ułatwiają ich bezpośredni kontakt z wodą. Należy ponadto zwrócić uwagę na fakt, że tabletkowanie badanych substancji leczniczych, ich mieszanie fizycznych z nośnikami oraz stałych rozproszeń spowodowało nieznaczne zwolnienie procesu uwalniania. Ilości uwolnione z tabletek lub rozpuszczone

z produktów sypkich po 7 godzinach różnią się w granicach od 0,69 % do 8,19 % z wyjątkiem tabletek fenytoiny formułacji C. Z tabletek formułacji A zarówno prednizolonu jak i triamcinolonu przeszło do roztworu o około 3 % mniej substancji. Dla tabletek formułacji C zawierających stałe rozproszenie z PEG 6000 różnice te wynoszą dla obu badanych substancji leczniczych ponad 1 %, a dla tabletek z mieszaniną fizyczną triamcinolonu z PEG 6000 poniżej 1 %. Tylko w przypadku tabletek z mieszaniną fizyczną prednizolonu z PEG 6000 różnica ta wynosi ponad 8 % /tabele 10, 26/. Podobne zależności stwierdzono dla tabletek fenytoiny wyjątek stanowiły tabletki formułacji C z PEG 6000, gdyż ilość uwolnionej fenytoiny była dwukrotnie mniejsza od stałego rozproszenia w formie sproszkowanej /tabele 16, 29/.

3.8.4. Wpływ odczynu środowiska na szybkość uwalniania substancji leczniczych z tabletek

Poprzednie badania uwalniania prowadzone były do wody i nie uwzględniały odczynu środowiska z jakimi tabletki spotkać się mogą w przewodzie pokarmowym. Zastosowano metodę połowicznej wymiany, w której stopniowo zmienia się odczyn w zakresie pH od 1,2 do 7,4 przez kolejne zastępowanie części soku żołądkowego sokiem jelitowym. Pobieranie próbek w godzinnych odstępach czasu umożliwiło śledzenie wpływu pH na proces rozpuszczania badanych substancji. Porównywano wyniki uzyskane metodą połowicznej wymiany z wynikami badań uwalniania substancji leczniczej do wody zachowując tę samą technikę pobierania próbek. Otrzymano zbliżone wartości ilości uwolnio-

negu prednizolonu i triamcinolonu z tabletek zawierających samą substancję leczniczą jak i stałe rozproszenie z PEG 6000. Dla tabletek z prednizolonem różnica ta wynosi po 8 godzinach rozpuszczania 0,5 %, z triamcinolonem 0,6 % dla tabletek zawierających stałe rozproszenie prednizolonu 0,4 %, triamcinolonu 0,8 % /tabela 30, 31/. Powyższe wyniki wskazywałyby, że zmiana pH roztworu nie wpływa na profil uwalniania obu omawianych substancji leczniczych.

Większe różnice stwierdzono w przebiegu krzywych uwalniania fenytoiny z badanych tabletek w obydwu środowiskach. Przedstawiając krzywe te w skali półlogarytmicznej jako zależność logarytmu stężenia ilości substancji leczniczej pozostającej w tabletkce od czasu, otrzymano linie proste /ryc. 28, 29/. Wskazuje to, że proces uwalniania przebiega zgodnie z reakcją I rzędu /czego nie stwierdzono dla prednizolonu i triamcinolonu/. Pozwoliło to na obliczenie czasu połowicznego rozpuszczenia $t_{50\%}$ i stałych szybkości procesu k /tabela 34/. Zastanawiającym jest fakt, że z tabletek formułacji A do wody uwolniło się więcej substancji leczniczej /4,4 %/ w porównaniu z metodą połowicznej wymiany /3,4 %/, zaś w przypadku tabletek zawierających stałe rozproszenie stwierdzono odwrotną zależność. Ilość uwolnionej fenytoiny w wodzie wynosiła 11,2 %, natomiast w metodzie połowicznej wymiany 13,4% /tabela 32, 33/. Stąd też różne wartości czasu połowicznego rozpuszczenia i stałej szybkości procesu.

Z przeprowadzonych badań wynika, że niezależnie od środowiska, do którego następuje uwalnianie fenytoina lepiej się rozpuszcza z form stałego rozproszenia. Wyliczony czas poło-

Tabela 30 Uwalnianie prednizolonu [%] z tabletek metodą polowicznej wymiany [I]
oraz do wody [II]

Czas [h]	Formulacja A				Formulacja B			Formulacja C			
	I		II		I		S_{rel} [%]	I		II	
	[%]	S_{rel} [%]	[%]	S_{rel} [%]	[%]	S_{rel} [%]		[%]	S_{rel} [%]	[%]	S_{rel} [%]
1	27,10	2,45	22,90	2,90	32,00	2,50		65,40	3,10	59,60	1,70
2	31,90	3,50	30,20	3,40	35,20	3,20		72,50	1,60	70,40	2,40
3	36,80	1,70	36,50	1,50	38,80	0,50		79,20	0,80	81,00	3,20
4	39,10	2,60	38,20	0,60	42,20	0,40		82,40	0,50	83,10	1,50
5	41,30	1,20	39,70	1,20	45,50	1,25		86,35	0,90	85,40	0,75
6	43,20	0,90	41,10	1,70	48,30	1,50		89,60	1,70	87,80	0,90
7	45,60	1,10	42,50	0,90	51,20	0,90		92,30	2,40	90,10	0,85
8	46,00	0,70	45,50	1,10	55,00	0,90		92,50	1,10	91,90	1,05

Tabela 31 Uwalnianie triamcinolonu [%] z tabletek metodą połowicznej wymiany [I],
oraz do wody [II]

Czas [h]	Formulacja A				Formulacja B				Formulacja C			
	I		II		I		II		I		II	
	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]
1	9,90	2,90	6,80	3,10	10,50	3,00	15,60	2,40	20,50	2,40	15,60	2,90
2	14,20	3,60	13,10	0,70	16,10	2,25	23,20	1,50	25,20	1,50	23,20	3,40
3	17,40	1,90	19,90	1,20	21,70	1,50	36,80	0,90	35,60	0,90	36,80	1,50
4	20,40	0,45	21,80	1,80	24,90	1,80	43,30	1,30	44,00	1,30	43,30	2,20
5	22,80	1,20	24,70	1,90	28,20	0,70	49,60	1,10	51,10	1,10	49,60	1,70
6	25,20	0,70	27,10	1,10	31,30	0,80	55,10	0,50	57,40	0,50	55,10	0,90
7	27,40	0,65	28,00	0,70	34,10	0,50	59,60	0,70	63,20	0,70	59,60	0,50
8	29,60	0,90	29,00	0,60	39,00	1,10	63,20	0,60	64,00	0,60	63,20	0,80

Tabela 32 Uwalnianie fenytoiny [%] z tabletek metodą połowicznej wymiany

Czas [h]	Formulacja A		Formulacja B		Formulacja C		Tabletki "Polfa"	
	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]
1	0,30	7,60	0,50	9,20	1,84	4,50	1,00	3,20
2	0,80	9,10	1,05	6,42	3,90	2,30	1,70	4,10
3	1,42	3,50	2,10	2,70	5,50	1,85	3,06	0,95
4	1,92	2,40	2,90	3,45	6,89	1,64	3,84	1,20
5	2,30	3,20	3,70	2,20	9,06	1,10	4,70	1,80
6	2,68	0,70	4,20	1,50	10,40	0,70	5,16	1,50
7	3,10	1,50	5,05	0,90	12,96	0,30	6,50	1,15
8	3,40	0,90	5,50	1,20	13,40	0,85	6,80	1,30

Tabela 33 Uwalnianie fenytolny [%] z tabletek do wody

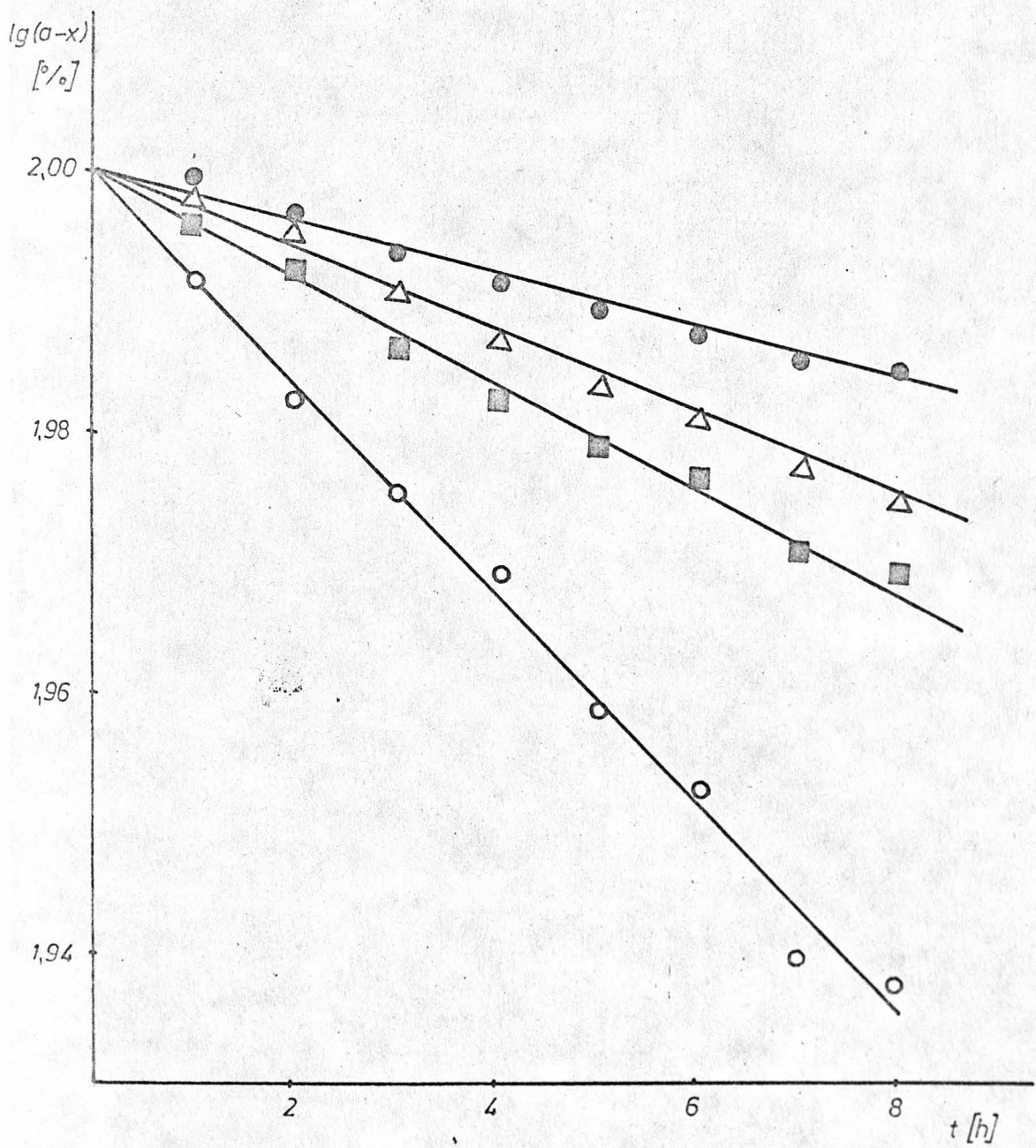
Czas [h]	Formulacja A		Formulacja B		Formulacja C		Tabletki "Polfa"	
	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]	[%]	S _{rel} [%]
1	0,70	2,64	0,60	4,50	1,86	3,50	0,80	3,20
2	1,10	3,05	1,00	3,45	2,90	2,70	1,50	3,10
3	1,60	1,10	1,85	2,60	4,50	2,45	1,80	2,15
4	2,40	1,80	2,50	1,10	6,40	2,60	2,76	1,40
5	2,70	1,90	3,30	1,80	7,30	1,90	3,60	1,80
6	2,80	0,70	3,90	0,50	8,90	1,70	4,00	1,00
7	3,90	0,40	4,50	0,80	10,90	1,50	5,05	0,60
8	4,40	0,60	5,00	1,20	11,20	1,40	5,40	0,40

Tabela 34 Czas połowicznego rozpuszczenia $[t_{50\%}]$ oraz stałe szybkości procesu uwalniania $[k]$ w zależności od zastosowanej metody badania :

I, metody połowicznej wymiany,

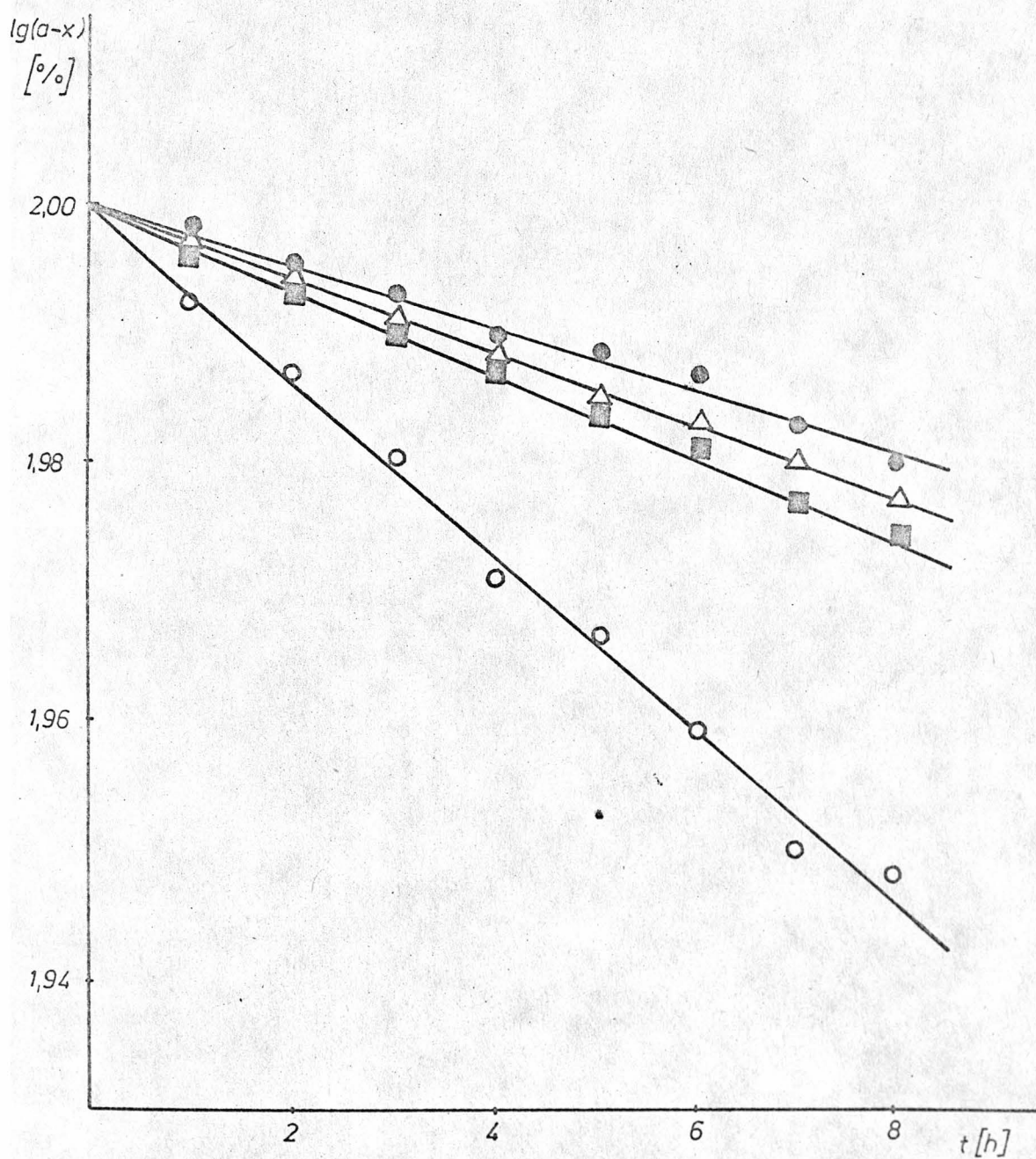
II, uwalniania do wody

Tabletki	$t_{50\%}$ [h]		$k \times 10^{-3}$ [h ⁻¹]	
	I	II	I	II
Fenytolna	160,41	121,57	4,32	5,70
Fenytolna - PEG M.F.	102,81	114,92	6,74	6,03
Fenytolna "Polfa"	73,88	94,02	9,38	7,37
Fenytolna - PEG S.R.	36,66	43,55	18,90	15,91



Ryc. 28. Uwalnianie fenytoiny z tabletek metodą połowicznej wymiany.

●—● fenytoina, △—△ fenytoina-PEG mieszanina fizyczna,
○—○ fenytoina-PEG stałe rozproszenie, ■—■ fenytoina "Polfa".



Ryc. 29. Uwalnianie fenytoiny z tabletek do wody.

●—● fenytoina, △—△ fenytoina-PEG miesz. fizyczna,
○—○ fenytoina-PEG staż. rozproszenie, ■—■ fenytoina "Polfa".

wiecznego rozpuszczenia tabletek zawierających stałe rozproszenie w metodzie połowicznej wymiany jest ponad ozerokrotnie krótszy aniżeli dla samej fenytoiny. Różnice pomiędzy wartością $t_{50\%}$ określoną uwalnianiem do wody lub metodą połowicznej wymiany dla tabletek z samą fenytoiną są znacznie większe aniżeli dla tabletek ze stałym rozproszeniem /tabela 34/.

W celach porównawczych określono obydwoma metodami przebieg uwalniania z handlowych tabletek Phenytoin "Polfa" zawierających formę kwasową fenytoiny /tabele 32, 33/. Przyczyny tego zjawiska dopatrywać się można w technologii wytwarzania tabletek, która pozostaje tajemnicą producenta.

3.9. Trwałość stałych rozproszeń

Trwałość postaci leku w dużym stopniu uzależniona jest od właściwości samej substancji leczniczej, wzajemnego oddziaływania składników, procesu technologicznego oraz oddziaływania czynników zewnętrznych podczas przechowywania. Wynikiem tych oddziaływań mogą być zmiany prowadzące do zmniejszenia się pierwotnej aktywności substancji leczniczej jak również wzrostu jej toksyczności. Zmiany te mogą być wynikiem zachodzących^w postaci leku zjawisk fizycznych, reakcji chemicznych, względnie procesów biologicznych.

Celem przeprowadzonych badań było stwierdzenie czy wytwarzanie układów stałych rozproszeń wpływa na trwałość badanych substancji leczniczych oraz jak trwałe są stałe rozproszenia. Aby się o tym przekonać sporządzone tabletki przechowywano przez okres dwóch lat w temperaturze pokojowej, a następnie oznaczono w nich zawartość substancji leczniczych, badano

uwalnianie substancji leczniczych, oraz poszukiwano ewentualnych produktów rozkładu metodą analizy chromatograficznej. Metodą chromatografii cienkowarstwowej badano również stabilność substancji leczniczych w trakcie wytwarzania stałych rozproszeń.

3.9.1. Trwałość substancji leczniczych

W oparciu o uzyskane wyniki analizy chromatograficznej nie stwierdzono destruktywnego wpływu technologii sporządzania stałych rozproszeń na badane substancje lecznicze. Wyraża się to zbliżonymi wartościami R_f badanych substancji leczniczych w porównaniu z wzorcami prednizolonu, triamcinolonu czy fenytoiny we wszystkich przebadanych układach rozwijających. Wyjątek stanowi jedynie stałe rozproszenie prednizolonu z sorbitolem. Stosując jako fazę ruchomą benzen - aceton /1 : 1/ wykazano obecność dwóch plam. Wartość R_f jednej z nich odpowiada wzorcowi, drugiej zaś wynosi 0,92. Podobnie stosując IV układ rozpuszczalników w świetle UV stwierdzono również obecność drugiej plamy o wartości $R_f = 0,3$ /tabela 35/, co może wskazywać na rozkład substancji leczniczej. Wprawdzie plama ta nie pokrywa się z plamami produktów rozkładu prednizolonu /stapianie z lugiem/, fakt jednak obecności dodatkowej plamy zdecydował o wykluczeniu tego nośnika z dalszych badań.

Brak produktów rozkładu wykazano również podczas analizy chromatograficznej tabletek. Dotyczy to tabletek przechowywanych przez 1 miesiąc w temperaturze 50°C przy 100 % wilgotności względnej, oraz 2 lata w temperaturze pokojowej. Stosując różne układy faz ruchomych stwierdzono zgodność wartości R_f

Tabela 35 Wartości R_f plam prednizolonu [P], mieszanio fizycznych [M.f.] i stalych rozprosen [S.R.] dla faz ruchomych I, II, III, IV

Rodzaj preparatu i substancji rozpraszajacej	Faza ruchoma			
	I	II	III	IV
Substancja wzorcowa - P				
M.f. - PEG	0,60	0,36	0,15	0,40
S.R.* - PEG	0,60	0,36	0,15	0,40
M.f. - PVP	0,60	0,36	0,15	0,40
S.R. - PVP	0,61	0,35	0,15	0,40
M.f. - Moczniak	0,61	0,35	0,16	0,40
S.R. - Moczniak	0,60	0,35	0,16	0,41
M.f. - Mannitol	0,60	0,35	0,15	0,41
S.R. - Mannitol	0,60	0,36	0,16	0,40
M.f. - Sorbitol	0,60	0,36	0,16	0,40
S.R. - Sorbitol	0,60	0,36	0,15	0,40
M.f. - Kw.cyttrynowy	0,60	0,36	0,16	0,40
S.R. - Kw.cyttrynowy	0,92	0,30	0,30	0,40
Substancja rozlozona przez stapianie	0,60	0,36	0,15	0,41
	0,59	0,36	0,15	0,41
	plama na starcie	plama na starcie	0,25	0,40
	0,83	0,60	0,30	0,60
				0,80

Tabela 36 Wartości R_f plam triamcinolonu [T] z mieszanin fizycznych [M.f.] i stałych rozprożeń [S.R.] dla faz ruchomych I, II, III

Rodzaj preparatu i substancji rozpraszającej	Faza ruchoma		
	I	II	III
Substancja wzorcowa - T	0,40	0,30	0,06
M.f. - PEG	0,40	0,30	0,06
S.R. - PEG	0,40	0,31	0,06
M.f. - Mocznik	0,39	0,30	0,055
S.R. - Mocznik	0,40	0,32	0,06
Substancja rozłożona przez stopienie	0,40	0,40	0,08
	0,78	0,86	0,16
	0,92		

Tabela 37 Wartości R_f fenytoiny z mieszanin fizycznych [M.f.]
i statycznych rozprożeń [S.R.] dla faz ruchomych I, II, III

Rodzaj preparatu i substancji rozpraszającej	Faza ruchoma		
	I	II	III
Substancja wzorcowa	0,36	0,53	0,83
M.f. - PEG	0,36	0,53	0,83
S.R. - PEG	0,36	0,53	0,83
M.f. - PVP	0,36	0,53	0,84
S.R. - PVP	0,365	0,53	0,84
M.f. - Mocznik	0,36	0,54	0,83
S.R. - Mocznik	0,37	0,54	0,84
Substancja rozłożona przez stopienie	0,45	0,28	0,30
	0,60	0,50	0,92

Tabela 38 Wartości R_f plam prednizolonu z tabletek formułacji A i C dla faz ruchomych o różnym składzie

1. tabletki bezpośrednio po sporządzeniu
2. tabletki po miesiącu przechowywania w temperaturze 50°C przy 100 % wilgotności względnej
3. tabletki przechowywane 2 lata w temperaturze pokojowej

Formulacja	Faza ruchoma			
	I	II	III	IV
Substancja wzorcowa	0,60	0,36	0,15	0,40
A - 1	0,60	0,35	0,15	0,40
A - 2	0,61	0,35	0,16	0,41
A - 3	0,60	0,36	0,15	0,41
C - 1	0,60	0,35	0,15	0,41
C - 2	0,61	0,35	0,16	0,41
C - 3	0,61	0,35	0,16	0,40
Substancja rozłożona przez stopienie	plama na starcie	plama na starcie	0,25	0,42
	0,83	cie 0,60	0,30	0,60 0,80

Tabela 39 Wartości R_f plam triamcinolonu i tabletek formułacji A i C dla faz ruchomych I, II

1. tabletki bezpośrednio po sporządzeniu
2. tabletki po 1 miesiącu przechowywania w temperaturze 50°C
przy 100 % wilgotności względnej
3. tabletki przechowywane 2 lata w temperaturze pokojowej

Formulacja	Faza ruchoma	
	I	II
Substancja wzorcowa	0,40	0,30
A - 1	0,40	0,30
A - 2	0,39	0,31
A - 3	0,39	0,30
C - 1	0,40	0,30
C - 2	0,39	0,31
C - 3	0,40	0,31
Substancja rozłożona przez stopienie	0,40	0,40
	0,78	0,86
	0,92	

Tabela 40 Wartości R_f plam fenytoiny z tabletek formulacji A i C dla faz ruchomych o różnym składzie

1. tabletki bezpośrednio po sporządzeniu
2. tabletki po 1 miesiącu przechowywania w temperaturze

50° C przy 100 % wilgotności względnej

3. tabletki przechowywane 2 lata w temperaturze pokojowej

Formulacja	Faza ruchoma		
	I	II	III
Substancja wzorcowa			
A - 1	0,36	0,53	0,83
A - 2	0,36	0,52	0,83
A - 3	0,37	0,53	0,83
C - PEG - 1	0,37	0,53	0,84
C - PEG - 2	0,36	0,52	0,83
C - PEG - 3	0,36	0,52	0,83
C - PVP - 1	0,36	0,52	0,82
C - PVP - 2	0,36	0,52	0,83
C - PVP - 3	0,37	0,53	0,84
C - Mocznik - 1	0,36	0,53	0,84
C - Mocznik - 2	0,37	0,54	0,84
C - Mocznik - 3	0,39	0,53	0,84
Substancja rozłożona przez stopienie	0,45 0,60	0,28 0,50	0,30 0,92

substancji leczniczej z wszystkich badanych tabletek z wartościami R_f jak również wielkościami plam wzorca /tabela 38 - 40/. Należy nadmienić, że w przypadku tabletek zawierających stałe rozproszenie fenytoiny w moczniku, przechowywanych w ostrych warunkach przez 1 miesiąc stwierdzono jedynie podwyższenie wartości $R_f = 0,39$, w porównaniu z wzorcem $/R_f = 0,36/$. Przesunięcie to wykazano tylko w przypadku zastosowania układu rozpuszczalników : chloroform - aceton /9 : 1/ jako fazy rozwijającej /tabela 40/.

Nie stwierdzono / za wyjątkiem stałego rozproszenia prednizolonu w sorbitolu/ zmian zarówno w trakcie wytwarzania stałych rozproszeń, jak również przechowywania sporządzonych z nich tabletek.

3.9.2. Oznaczenie prednizolonu, triamcinolonu, fenytoiny w tabletkach po przechowywaniu

W tabletkach prednizolonu, triamcinolonu i fenytoiny wszystkich 3 formuacji A, B, C przechowywanych przez okres 2 lat oznaczono zawartość substancji leczniczej oraz szybkość jej uwalniania. Zestawione w tabeli 24 wyniki badań zawartości substancji leczniczej w tabletkach przechowywanych przez 2 lata w porównaniu ze świeżo sporządzonymi uległy obniżeniu w niewielkim stopniu od 0,5 - 3 %. Najmniejsze różnice stwierdzono w przypadku tabletek formuacji A, jak i zawierających stałe rozproszenie w PEG 6000 /formulacja C/. Porównując wyniki badań procesu uwalniania substancji leczniczych z tabletek formuacji A, B, C bezpośrednio po sporządzeniu z wynikami badań tych samych tabletek przechowywanych przez 2 lata należy stwierdzić, iż uwalnianie z tabletek przechowywanych

przebiega nieco wolniej, szczególnie w jego początkowym etapie, lecz różnice w ilości uwolnionej substancji są niewielkie. Najmniejsze różnice stwierdzono w układach stałych rozproszeń w PEG 6000 /tabele 26 - 28/. Wynoszą one w przypadku prednizolonu - 1,6 %, triamcynolonu - 0,8 %, fenytoiny - 0,5 %. Największą różnicę w ilości uwolnionej substancji po 7 godzinach stwierdzono dla tabletek zawierających stałe rozproszenie fenytoiny w PVP 40 000 - 4,05 %.

Według założeń Schou trwałość preparatów farmaceutycznych wyraża się okresem, w którym zawartość lub aktywność farmakologiczna substancji leczniczych zmniejszy się o nie więcej niż 10 % / 99 / . Znalezione różnice zawartości oraz ilości uwolnionych po 7 godzinach substancji leczniczych z preparatów przechowywanych przez 2 lata nie przekraczają 5 % i dlatego też w świetle powyższych kryteriów można je uważać za trwałe w badanych układach.

4. OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wyniki przeprowadzonych badań jednoznacznie wskazują, że trudno rozpuszczalne w wodzie substancje lecznicze wykazują zwiększoną szybkość rozpuszczania z postaci stałych rozproszeń, niezależnie od ich budowy chemicznej. Ilość rozpuszczonego prednizolonu, triamcinolonu czy fenytoiny jest znacznie większa z układów stałych rozproszeń niż z mieszanin fizycznych. Jeszcze wyraźniej zaznaczają się te różnice w porównaniu do samych substancji leczniczych /tabele 10 - 16/. Nie znaleziono jednak żadnej zależności między poprawą szybkości rozpuszczania, a budową chemiczną nośników. Nie można również przewidzieć w jakim stopniu ilościowo dany nośnik poprawi szybkość rozpuszczania i rozpuszczalność substancji leczniczej poprzez formowanie stałych rozproszeń. Z badanych nośników : sorbitol i mannitol o podobnej budowie chemicznej w różny sposób oddziaływały na szybkość rozpuszczania prednizolonu ze stałych rozproszeń. Bardzo dobre wyniki uzyskano dla sorbitolu, gdyż po 3 godzinach 100 % substancji przeszło do roztworu, zaś w przypadku mannitolu zaledwie 63,17 %. Dopiero po 7 godzinach ilość ta wzrosła do 74,64 %. Natomiast stosując nośniki o tak różnej budowie chemicznej jak PEG 6000, PVP 40 000 i mocznik uzyskano w rezultacie bardzo zbliżone wyniki /tabele 10-11/. Po 7 godzinach stwierdzono dwukrotny wzrost ilości rozpuszczonego prednizolonu ze stałych rozproszeń w porównaniu do samej substancji leczniczej. Jednakże dla stałych rozproszeń fenytoiny w PEG 6000, PVP 40 000 i moczniku uzyskano wyraźnie zróżnicowane wyniki /tabela 16/. Siedmiokrotny wzrost ilości rozpuszczonej

fenytoiny z układów z PVP, 4,5-krotny z PEG i 1,7-krotny z mocznikiem. Jedynie w przypadku użycia mocznika jako nośnika stałych rozproszeń można mówić o podobieństwie w oddziaływaniu na szybkość rozpuszczania, gdyż zarówno w przypadku prednizolonu, triamcinolonu jak i fenytoiny wykazano 1,5 do 2-krotnie większą ilość rozpuszczonych substancji leczniczych ze stałych rozproszeń, niż po tym samym czasie dla samych substancji. Tak różne wyniki uzyskane w przeprowadzonych badaniach świadczą, że dla uzyskania jak najlepszej poprawy szybkości rozpuszczania wybranej substancji leczniczej powinien mieć miejsce indywidualny dobór rodzaju i ilości nośnika.

Analizując zależność pomiędzy zawartością substancji leczniczej w stałych rozproszeniach i mieszaninach fizycznych, a jej szybkością rozpuszczania ustalono, że 10 % stężenie substancji leczniczej jest wartością optymalną zarówno dla prednizolonu, triamcinolonu jak i fenytoiny, w układach z PEG 6000 i mocznikiem /tabele 7-9, ryc. 15-17/.

Trudno rozpuszczalne substancje wykazując w postaci stałych rozproszeń zwiększoną rozpuszczalność. Wpływ wytworzenia układów stałych rozproszeń na poprawę rozpuszczalności badanych substancji leczniczych wyraźniej zaznaczył się w odniesieniu do substancji o gorszej rozpuszczalności. Poprzez formowanie stałych rozproszeń w PEG 6000 uzyskano 10-krotną poprawę rozpuszczalności fenytoiny, 4,5-krotną triamcinolonu, 3,7-krotną prednizolonu /rozpuszczalność samych substancji w wodzie wynosiła odpowiednio 1:31 000, 1 : 5450, 1 : 2000/.

Ustalenie mechanizmu tak znacznej poprawy szybkości rozpuszczania i rozpuszczalności substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych w wodzie poprzez formowanie stałych rozproszeń jest

jest problemem złożonym. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że nie można pominąć lepszej zwilżalności substancji leczniczej poprzez obecność nośników w stałym rozproszeniu jak i ich właściwości solubilizujących. Jednakże zasadnicze znaczenie ma przede wszystkim molekularne rozproszenie cząsteczek substancji leczniczej w obojętnym nośniku, a także zmiany w układzie krystalograficznym substancji leczniczych podczas wytwarzania stałych rozproszeń. Badania rentgenograficzne dowiodły obecność formy bezpostaciowej fenytoiny w stałym rozproszeniu w PVP 40 000 /ryc.9/, dla której uzyskano najlepsze wyniki. Rozpuszczalność fenytoiny z tego układu wzrosła aż 200-krotnie. Dla pozostałych badanych układów stwierdzono obecność subtelnie rozproszonych cząsteczek substancji leczniczych w formie krystalicznej w siatce przestrzennej nośnika.

Badania szybkości uwalniania substancji leczniczych z tabletek zawierających prednizolon, triamcinolon, fenytoinę oraz ich mieszaniny fizyczne i stałe rozproszenia z wybranymi nośnikami potwierdziły omówione poprzednio wyniki badań na produktach sproszkowanych. Stwierdzono jedynie, że tabletkowanie wytworzonych form spowodowało nieznaczne zwolnienie procesu uwalniania. Uzyskane *in vitro* wyniki zwiększonej dostępności farmaceutycznej wymagają potwierdzenia w badaniach *in vivo* polepszenia dostępności biologicznej. Szereg doniesień z piśmiennictwa /12, 18, 19/ jak również badania własne przeprowadzone z fenylobutazolem /82/ wskazuje na istnienie takiej zależności. Możliwość praktycznego wykorzystania wytwarzania stałych rozproszeń dla poprawy doustnej formy trudno rozpuszczalnych substancji ograniczona jest wielkością jednorazowej

dawki leku. Jak wykazałam w swojej pracy dla uzyskania optymalnego efektu w przypadku badanych substancji niezbędne jest 10-krotne zwiększenie masy tabletki. Próby tabletkowania stałych rozproszeń wykazały, że zależnie od użytego nośnika może on całkowicie lub tylko częściowo zastąpić normalnie stosowane do wytwarzania tabletek substancje pomocnicze. W zasadzie otrzymane tabletki stałych rozproszeń nie budziły zastrzeżeń odnośnie czasu rozpadu, jednakże tego typu nośnik jak PEG 6000 utrudniał prawidłowy przebieg tabletkowania. Zarówno konieczność zwiększenia masy, jak i ewentualny ujemny wpływ na przebieg tabletkowania stanowią ograniczenie praktycznego wykorzystania stałych rozproszeń. W przypadku substancji, których dawkowanie nie przekracza jednorazowo 10 mg trudności te są łatwe do przezwyciężenia. Natomiast w przypadku fenytoiny /jednorazowa dawka 100 mg/ wykorzystanie stałych rozproszeń uwarunkowane jest możliwością zmniejszenia dawki dzięki poprawie dostępności biologicznej, co wymagać będzie potwierdzenia badaniami farmakologicznymi.

Stabilność substancji w wytworzonych układach stałych rozproszeń oceniono w oparciu o badania analizy chromatograficznej, rentgenograficznej, termicznej analizy różnicowej i szybkości uwalniania substancji leczniczych z tabletek przechowywanych przez okres 2 lat w temperaturze pokojowej. Nie stwierdzono /z wyjątkiem stałych rozproszeń prednizolonu w sorbitolu/ zmian zarówno w trakcie wytwarzania stałych rozproszeń jak i również przechowywania sporządzonych z nich tabletek. Zmiany w ilości uwolnionych substancji leczniczych z tabletek przechowywanych nie przekraczały 5 % /tabele 26-29/. Zmiany

w zawartości substancji leczniczych stwierdzono jedynie w sta-
łych rozproszeniach prednizolonu i fenytoiny w moczniku prze-
chowywanych przez okres 2 lat. W badaniach rentgenograficznych
wykazano obniżenie deklarowanej ich ilości odpowiednio o 1,5 %
i 1 %. Również w oparciu o wyniki termicznej analizy różnico-
wej stwierdzono termiczną trwałość wszystkich wytworzonych
układów, gdyż w zakresie temperatur od 25^o do 100^oC ubytek
na masie substancji leczniczej wynosił zaledwie 0,5 - 4 %.

5. W N I O S K I

Uzyskane w przeprowadzonych badaniach wyniki pozwalają na wyciągnięcie następujących wniosków :

1. Wytworzenie układów stałych rozproszeń prednizolonu, triamcinolonu i fenytoiny z nośnikami w znacznym stopniu zwiększa ich szybkość rozpuszczania.
2. Zwiększenie szybkości rozpuszczania badanych substancji leczniczych w stałych rozproszeniach w porównaniu z mieszaninami fizycznymi należy tłumaczyć subtelnym rozproszeniem krystalicznych cząsteczek substancji leczniczej w siatce przestrzennej nośnika, a także możliwością zmian jej budowy krystalograficznej /forma bezpostaciowa fenytoiny w PVP 40 000/.
3. Efekt przyspieszenia szybkości rozpuszczania zależy jest od indywidualnego doboru charakteru chemicznego nośnika od właściwości fizykochemicznych substancji leczniczych.
4. Spośród użytych nośników do wytwarzania stałych rozproszeń najbardziej skutecznymi okazały się : PVP 40 000, PEG 6000 i mocznik.
5. Szybkość rozpuszczania substancji leczniczych ze stałych rozproszeń zależy jest od wzajemnej ilości substancji leczniczej i nośnika w badanych układach. 10 % układy stałych rozproszeń zapewniają największą rozpuszczoną ilość badanych substancji.

6. Wpływ nośników na szybkość rozpuszczania prednizolonu, triamcinolonu i fenytoiny w stałych rozproszeniach i tabletkach z nich sporządzonych jest podobny, jednakże bezwzględne wartości ilości rozpuszczonych substancji leczniczych są w tabletkach niższe.
7. Układy stałych rozproszeń wykazały zadowalającą chemiczną stabilność substancji bezpośrednio po ich sporządzeniu, z wyjątkiem układu prednizolon - sorbitol. Po 2-letnim okresie przechowywania stwierdzono zmiany w zawartości prednizolonu i fenytoiny tylko w stałych rozproszeniach w moczniku.
8. Uwalnianie prednizolonu, triamcinolonu i fenytoiny z tabletek przechowywanych 2 lata przebiega wolniej, jakkolwiek różnice w ilości uwolnionych substancji leczniczych nie są statycznie znamienne.

6. P I S M I E N N I C T V O

1. Agarwal S.P., Blake M.J. ; J.Pharm. Sci. 57, 1434, 1968
2. Allen L.V., Levison R.S. De Martono ; J.Pharm. Sci. 67, 979, 1978
3. Allen L.V., Yanchick V.A., Maness D.D. ; J.Pharm. Sci. 66, 494, 1977
4. Bauman J.L., Siepler J.K., Fitzloff J.; Drug Intel. Clin. Pharm. 11, 646, 1977
5. Blach D.W., El-Egehy M.A. ; Acta Pharm. Techn. 28, 177, 1982.
6. Bogdanova S., Lambov N., Minkov E. ; Pharmazie 36, 445, 1981
7. Bogdanova S., Lambov N., Minkov E. ; Pharm. Ind. 43, 679, 1981.
8. Carmine F.; Pharm. Ztg. 21, 941, 1978.
9. Chakrabarti S., Belpaire E., Moerman E.; Pharmazie 35, 627, 1980
10. Chang K.S., Jarowski C.L.; J. Pharm. Sci. 69, 466, 1980
11. Chiou W.L. Riegelman S. ; J.Pharm. Sci. 60, 1281, 1971
12. Chiou W.L.; J.Pharm. Sci. 60, 1406, 1971
13. Chiou W.L. ; J.Pharm. Sci. 60, 1569, 1971
14. Chiou W.L. ; J.Pharm. Sci. 66, 989, 1977
15. Chiou W.L., Niazi S.; J.Pharm. Sci. 60, 1333, 1971
16. Chiou W.L., Niazi S. ; J.Pharm. Sci. 65, 1212, 1976
17. Chiou W.L., Riegelman S. ; J.Pharm. Sci. 58, 1505, 1969
18. Chiou W.L., Riegelman S. ; J.Pharm. Sci.⁵⁹ 937, 1970
19. Chiou W.L., Riegelman S. ; J.Pharm. Sci. 60, 1376, 1971

20. Chlou W.L., Riegelman S. ; J.Pharm. Sci. 60, 1406, 1971
21. Chlou W.L., Smith L.D. ; J.Pharm. Sci. 60, 125, 1971
22. Collet J.H., Flood B.L. ; J.Pharm. Pharmac. 28, 206, 1976
23. Collet J.H., Flood B.L., Sale F.R. ; J.Pharm. Pharmac. 28, 305, 1976.
24. Corrigan O.I., Timoney R. ; Pharm. Acta Helv. 51, 268, 1976
25. Corrigan O.I. ; Inter. J.Pharm. 4, 67, 1979
26. Corrigan O.I. ; Pharm. Ztg. 122, 2000, 1977
27. Daabis N.A., Abd-Elfattah S., El-Banna H.M.; Pharmazie 29, 400, 1974
28. Daabis N.A., Mortada L.M.; Sci. Pharm. 48, 16, 1980
29. Deptula S., Myszkowska K.; Biuletyn Inst. Leków 4, 449, 1975
30. Deptula S., Szepletowska B.; Biuletyn Inst. Leków 2, 256, 1976
31. Dill W.A., Kazenko A., Wolf L.M., Glazko A.J. ; J.Pharm. Exp. Ther. 118, 270, 1956
32. Duchene D., Henry S., Legendre B., Solueau C., Puisieux F.; Symposium on Tablet Technology - Abstracts , s.103
33. El-Banna H.M., Abd-Elfattah S., Daabis N.; Pharmazie 29, 396, 1974
34. El-Banna H.M., Daabis N.A., Mortada L.M., Abd-Elfattah S.; Pharmazie 30, 788, 1975
35. El-Banna H.M., Eshera A.G., Hammouda Y.; Pharmazie 32, 511, 1977
36. El-Banna H.M., Abd-Elfattah S., Daabis N.A. ; Pharm. Ind. 39, 84, 1977

37. El-Banna H.M., Dawabih N.S., Abd-Elfattah S. ; J.Pharm. Sci. 67, 1631, 1978
38. El-Banna H.M. ; J.Pharm. Sci. 67,1109, 1978
39. El-Banna H.M., Khalil S.A., Gouda M.W. ; J.Pharm. Sci. 67, 1112, 1978
40. El-Banna H.M.
Pharm. Acta Helv. 55, 244, 1980
41. El-Banna H.M. ; Pharm. Acta Helv. 55, 256, 1980
42. El-Camal S., Borie N., Hammouda Y.; Pharm. Ind. 40, 1373, 1978
43. El-Camal S., Naggat V.F.B.; Sci Pharm. 49, 20, 1981
44. El-Gindy N.A., Karara A.H., Abd- El-Khalek M.M.;
Sci. Pharm. 44, 283, 1976
45. El-Gindy N.A., Karara A.H., Abd El-Khalek M.M.;
Sci Pharm. 44, 315, 1976
46. El-Gindy N.A., El-Khawas F.; Pharm. Ind. 39, 84, 1977
47. El-Gindy N.A., Karara A.H., Abd El-Khalek MM. ;
Sci Pharm. 48, 229, 1980
48. El-Khawas F., El-Gindy N.A.; Pharm. Ind. 39, 1019, 1977
49. El-Shattaway H.M., Kildsig D.O., Peck G.; FIP - Abstracts 1983 s.175
50. Ford J.L., Rubinstein M.H.; J.Pharm. Pharmac. 29, 209, 1977
51. Ford J.L., Rubinstein M.H.; J.Pharm. Pharmac. 29, 688, 1977
52. Ford J.L., Rubinstein M.H. ; Pharm. Acta Helv. 53, 327, 1978
53. Ford J.L.; Pharm. Acta Helv. 54, 353, 1979
54. Ford J.L., Stewart A.F., Rubinstein M.H.;JPharm. Pharmac. 31, 726, 1979

55. Ford J.L., Rubinstein H.N.; Pharm. Acta Helv. 55, 1, 1980
56. Ford J.L., Rubinstein H.N.; Inter. J. Pharm. 8, 311, 1981
57. Frömming K.H., Vetter G.; Pharm. Ind. 38, 643, 1976
58. Frömming K.H., Simons B., Haase J., Hosemann R.; Pharm. Ind. 40, 967, 1978
59. Frömming K.H., Kreuschner H., Hosemann R., Haase J.; Acta Pharm. Techn. 26, 69, 1980
60. Geneidi A.S., Ali A.A., Salama R.B; J. Pharm. Sci. 67, 114, 1978
61. Geneidi A.S., Hamacher H.; Pharm. Ind. 42, 315, 1980
62. Geneidi A.S., Hamacher H.; Pharm. Ind. 42, 401, 1980
63. Ghanem A., Meshali M., Ibraheem Y.; J. Pharm. Pharmac. 32, 675, 1980
64. Goldberg A.H., Gibaldi M., Kanig J.L.; J. Pharm. Sci. 54, 1145, 1965
65. Goldberg A.H., Gibaldi M., Kanig J.L.; J. Pharm. Sci. 55, 55, 482, 1966
66. Golberg A.H., Gibaldi M., Kanig J.L; J. Pharm. Sci. 55, 487, 1966
67. Goldberg A.H., Gibaldi M., Kanig J.L. Mayersohn M.; J. Pharm. Sci. 55, 581, 1966
68. Graf E., Beyer C., Abdallah O.; Acta Pharm. Techn. 28, 131, 1982
69. Hargreaves B.J., Pearson J.P., Connor P.; J. Pharm. Pharmac. 31, 47 P, 1979
70. Jacobson H., Reier G.; J. Pharm. Sci. 58, 631, 1969

71. Johansen H.E.; Wiese C.F.; Arch.Pharmac. Chem. 77, 24
1970
72. Johansen H.E.; Arch.Pharmac. Chem. 79, 209, 1972
73. Juninger H.; Pharm. Ind. 36, 333, 1974
74. Juninger H.; Pharm. Ind. 38, 461, 1976
75. Kassen A.A., Zaki S.A., Mursi N.N., Tayel S.A.;
Pharm. Ind. 41, 1220, 1979
76. Kassen A.A., Salama H.A., Ammarand H.O., El-Ridy M.S.
Pharm. Ind. 44, 1186, 1982
77. Kaur R., Grant D.J.W., Eaves T., Manor W., Keynes M.;
J.Pharm. Pharmac. 31, 48 p, 1979
78. Kaur R., Grant D.J.W., Eaves T.; J.Pharm. Sci. 69,
1317, 1980
79. Kaur R., Grant D.J.W., Eaves T.; J.Pharm.Sci. 69,
1321, 1980
80. Klos J.; Biuletyn Inst. Leków 17, 227, 1970
81. Kornblum S.S., Hirschorn J.O.; J.Pharm. Sci. 59, 606,
1970
82. Krówczyński L., Jachowicz R.; Folia Med. Cracoviensia
21, 141, 1979
83. Lambov N.; Pharm. Ind. 43, 489, 1981
84. Leucuta S., Neamtu M.; Ann. pharm. franc 38, 411, 1980
85. Levy G.; Lancet 2, 723, 1962
86. Mayersohn M., Gibaldi M.; J.Pharm. Sci. 55, 1323, 1966
87. Merkle H.P.; Acta Pharm. Techn. 27, 193, 1981
88. Mohamed M.S., Ghazy F.S., Mahdy M.A.; FIP Abstracts
1983 s 130
89. Motada L.M.; Sci.Pharm. 48, 235, 1980
90. Mule S.J.; J.Chromatog. 55, 251, 1971

91. Murat M. Summu ; FIP Abstracts 1983, s.185
92. Naggar V.F.B., El-Gamal S., Shams-Eldeen M.A.; Sci Pharm.
48, 335, 1980
93. Paulus W., Goenechea S., Buttler R.; Arzneimittel-Forsch.
19, 338, 1969
94. Popovici I., Grafitanu E., Stefanescu E. ; Revista Chem.
32, 1059, 1981
95. Resetarits D.E., Cheng K.C., Bolton B.A., Prasad P.N., Shefter E.,
Bates T.R. ; Inter. J. Pharm. 2, 113, 1979
96. Rogers J.A., Anderson A.J. ; Pharm. Acta Helv. 57, 276, 1982
97. Salib N.N., Ebian R.R., Pharm. Ind. 40, 262, 1978
98. Saitoh Y., Nishihava K., Nakagawa F., Suzuki T., J. Pharm.
Sci. 62, 206, 1973
99. Schou S.A.; Pharm. Acta Helv. 34, 326, 1959
100. Sekiguchi K., Obi N.; Chem. Pharm. Bull. 9, 866, 1961
101. Shefter E., Cheng H.C.; Inter. J. Pharm. 6, 179, 1980
102. Simonneli A.P., Mehta S.C. Higuchi W.I.; J.Pharm. Sci.
58, 538, 1969
103. Simonneli A.P., Mehta S.C., Higuchi W.I.; J.Pharm. Sci.
59, 633, 1970
104. Simonneli A.P., Mehta S.C., Higuchi W.I. ; J.Pharm. Sci.
65, 335, 1976
105. Skauen D.M.; J.Pharm. Sci. 56, 1373, 1967
106. Sonanini D., Hofsteffer R., Anker L., Muhlemann H.; Pharm.
Acta Helv. 40, 302, 1965
107. Stevens L.A., Padfield J.M.; Deutsche Apotheker-Ztg. 117,
1035, 1977

108. Sugimoto I. ; Chem. Pharm. Bull. 29, 1715, 1981
109. Thakkar A.D., Hirsch C.A. Page J.G. ; J.Pharm. Pharmac.
29, 783, 1977
110. Vaedtke J., Gajewska A.; J.Chromatog. 9, 345, 1962
111. Vescei P., Kemeny v , Gorgenyi A.; J.Chromatog. 14, 506,
1964
112. Wells J.I., Rubinstein M.H., Walters V.; J.Pharm. Pharmac.
27, 56 P, 1975
113. Yamamoto K., Nakano M., Arita T., Takayama Y., Nakai Y.;
J.Pharm. Sci. 65, 1484, 1976
114. Zessin G., Kala H., Bitterschl G.; Pharmazie 31, 676, 1976

Streszczenie

Badano wpływ nośników o różnej budowie chemicznej na szybkość rozpuszczania i uwalniania bardzo trudno rozpuszczalnych w wodzie substancji leczniczych / prednizolon, triamcinolon, fenytoina / z układów stałych rozproszeń.

Temat ten rozwinięto poprzez :

- Oznaczanie właściwości fizycznych nośników, substancji leczniczych i stałych rozproszeń z nich sporządzonych.
- Badania rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania substancji leczniczych w stałych rozproszeniach w porównaniu do samych substancji i mieszanin fizycznych z nośnikami.
- Badania uwalniania substancji leczniczych w postaci stałych rozproszeń z tabletek.
- Badania trwałości sporządzonych układów.

Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że wytworzenie układów stałych rozproszeń prednizolonu, triamcinolonu i fenytoiny z nośnikami w znacznym stopniu zwiększa ich rozpuszczalność i szybkość rozpuszczania. Efekt przyspieszenia szybkości rozpuszczania zależy jest od charakteru chemicznego nośników, właściwości fizykochemicznych substancji leczniczych oraz od wzajemnej ilości substancji leczniczej i nośnika w badanych układach. Tłumaczyć to można zbliżonym do molekularnego rozproszeniem krystalicznych cząsteczek substancji leczniczej w siatce przestrzennej nośnika jak i możliwością zmian jej budowy krystalograficznej / powstawanie formy bezpostaciowej /. Badania trwałości wykazały zadowalającą stabilność sporządzonych stałych rozproszeń za wyjątkiem układu prednizolon - sorbitol.

