
Zakład Farmacji Stosowanej. Instytut Analizy i Technologii Farmaceutycznej.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr Henryk Nerlo

Henryk NERLO, Anna KOSIOR

Uwalnianie fenobarbitalu z czopków doodbytniczych (badanie *in vitro*)

Освобождение фенобарбитала из ректальных суппозиторий
(исследование *in vitro*)

Dissolution of Phenobarbital from Anal Suppositories (Investigations *in vitro*)

Czynnikiem decydującym o sile działania leków zawartych w czopkach jest szybkość ich uwalniania oraz stopień resorpcji do krwiobiegu. Na szybkość uwalniania i wchłaniania środka leczniczego z czopka wpływ mają między innymi jego właściwości fizykochemiczne, stężenie, stopień mikronizacji, rodzaj podłoża oraz dodatek różnych substancji pomocniczych (1—5). Badania *in vivo* resorpcji leków do krwiobiegu są kłopotliwe, a duży wpływ na uzyskane wyniki mają właściwości osobnicze ludzi i zwierząt (2, 3). W związku z tym prowadzi się te badania metodami *in vitro*, za pomocą których nie określa się resorpcji, lecz oznacza stopień uwalniania środków leczniczych. Szybkość uwalniania się leków z czopków określa się najczęściej opierając się na zjawisku dializy poprzez błony półprzepuszczalne. Na zasadzie tej skonstruowane są urządzenia Neuenchwandera i Mühlemanna (2), Grzesiczaka (6), Piaszeckiej i Zakrzewskiego (7). Jako płynu dializacyjnego używa się wody (2, 4, 6—8), a niekiedy tylko roztworu chlorku sodowego (9).

METODYKA BADAŃ

Wykonano 4 serie czopków doodbytniczych z fenobarbitemem à 0,05 g, co odpowiadało zawartości tej substancji w czopkach handlowych. Czopki wytłaczano w prasie, a jako podłoża użyto oleju kakaowego. Fenobarbital wchodzący w skład czopków mikronizowano przez 5-minutowe rozcieranie w moździerzu bez dodatku

środków pomocniczych oraz z parafiną płynną i glikolem propylenowym, które stosowano w takich ilościach, aby mikronizowana substancja uległa zwilżeniu. Ponadto fenobarbital rozpuszczano na ciepło w etanolu 95°. Wytrącające się po oziębieniu kryształy rozcierano aż do całkowitego usunięcia rozpuszczalnika. Sporządzone czopki poddano analizie fizykochemicznej. Badania fizykochemiczne obejmowały: oznaczanie ciężaru i czasu topnienia czopków oraz określanie wielkości cząstek i zawartości substancji czynnej.

Ciężar oraz czas topnienia czopków oznaczano metodami FP IV (10). Oznaczanie czasu topnienia przeprowadzono w wodzie oraz w roztworze buforowym ze względu na prowadzone w toku dalszej pracy badania porównawcze dotyczące uwalniania fenobarbitalu z czopków do wody i do roztworu buforowego o składzie zbliżonym do sztucznego soku jelitowego. Użyty do badania bufor miał pH 7,6, a składał się z 25 cm³ 0,2 M roztworu KH_2PO_4 oraz 21,4 cm³ 0,2 M roztworu $NaOH$, uzupełnionych wodą destylowaną do 100 cm³. Od sztucznego soku jelitowego różnił się jedynie brakiem pankreatyny.

Stopień rozdrobnienia substancji czynnej w czopkach określono metodą Farmakopei Szwajcarskiej VI (11). Oznaczanie zawartości fenobarbitalu w czopkach przeprowadzono metodą Farmakopei NRD-owskiej VII (12) w modyfikacji Koziejowskiej (13). Czopek wrzucano do erlenmeyerki zawierającej 50 cm³ buforu ze względu na lepszą rozpuszczalność fenobarbitalu w buforze w porównaniu z wodą. W celu wytrawienia fenobarbitalu z oleju kakaowego zawartość erlenmeyerki wytrząsano w ciągu kilku minut, po czym do próbki o objętości 10 cm³ — pobranej z roztworu uzyskanego po wytrząsaniu czopka z buforem — dodano 30 cm³ 5% roztworu Na_2CO_3 i miareczkowano ją 0,01n roztworem $AgNO_3$ do chwili wystąpienia żółtawej opalescencji. Zawartość fenobarbitalu w badanych próbkach odczytano z krzywej wzorcowej dla fenobarbitalu rozpuszczonego w buforze. Krzywą tę wykreślono na podstawie wyników uzyskanych przez miareczkowanie 10 stężeń fenobarbitalu, wynoszących odpowiednio 0,1—1 mg substancji.

W analogiczny sposób sporządzono krzywą wzorcową dla fenobarbitalu w wodzie. Krzywa ta była potrzebna w toku dalszej pracy do oznaczania ilości fenobarbitalu uwolnionego z czopków do wody. Badanie uwalniania fenobarbitalu z czopków przeprowadzono metodą dializy przez błonę półprzepuszczalną, stosując urządzenie składające się z rurki szklanej o średnicy wewnętrznej 30 mm i długości 150 mm, zamkniętej od dołu folią celofanową moczoną przed wykonaniem próby przez 1 godz. w wodzie destylowanej. Rurkę zawieszano za pomocą wkładki tekturowej w zlewce szklanej o pojemności 250 cm³, do której wlewano uprzednio 50 cm³ wody destylowanej lub roztworu buforowego. Całość umieszczano w termostacie o temp. 37°C. Z chwilą wyrównania się temperatur do rurki wrzucano czopek. Pomiarzy przeprowadzono wg Krówczyńskiego (2) tzw. systemem pojedynczych prób, tzn. w ciągu 3 godz. w odstępach 20-minutowych wyjmowano z termostatu zlewkę z jednym czopkiem. Następnie dolną część rurki oraz folię spłukiwano wodą lub roztworem buforowym, po czym w uzyskanych roztworach oznaczano uwolnioną substancję czynną. Sumując uzyskane wyniki obliczano stopień uwalniania leku z danej serii czopków. Oznaczając czas uwalniania substancji czynnej z czopków przeprowadzono po 5 pomiarów dla każdej serii, a ponadto dla każdej pobranej frakcji wykonano równolegle po 3 oznaczenia.

WYNIKI

Wyniki analizy fizykochemicznej wykonanych czopków przedstawiono w tab. 1. Dane dotyczące uwalniania luminalu z poszczególnych serii czopków zebrano w tab. 2 oraz przedstawiono graficznie na ryc. 1.

Tab. 1. Własności fizykochemiczne czopków z fenobarbitem
Physical and chemical properties of suppositories with phenobarbital

Seria	Czopki zawierające fenobarbital mikronizowany	Ciężar w g	Czas topnienia		Zawartość substancji czynnej w g	Wielkość cząstek substancji czynnej w μm
			w wodzie	w buforze		
1.	bez dodatku środków pomocniczych	2,003	6' 06"	7' 15"	0,0550	5—50
2.	z dodatkiem parafiny płynnej	2,005	5' 41"	7' 02"	0,0495	15—60
3.	z dodatkiem glikolu propylenowego	2,002	5' 50"	7' 14"	0,0530	15—60
4.	z dodatkiem etanolu 95°	2,007	5' 53"	7' 10"	0,0500	4—20

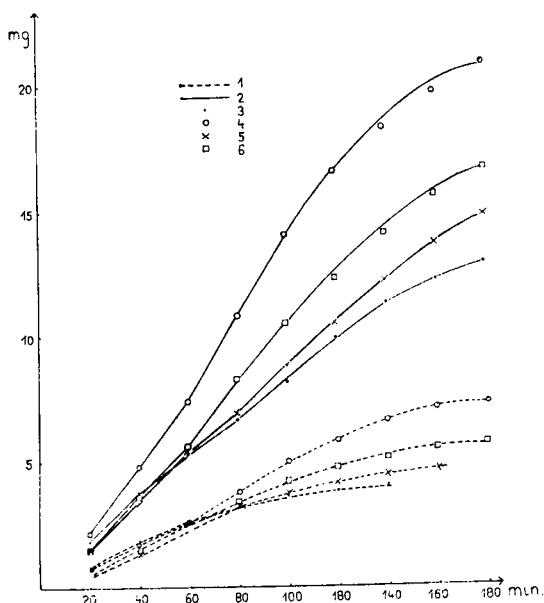
Tab. 2. Uwalnianie fenobarbitalu z czopków
Dissolution of phenobarbital from the suppositories

Czas uwalniania w min.	Ilość mg fenobarbitalu uwolnionego z czopków zawierających substancję czynną mikronizowaną:							
	bez środków pomocniczych		z parafiną płynną		z glikolem propylenowym		z etanolem 95°	
	woda	bufor	woda	bufor	woda	bufor	woda	bufor
20	0,80	1,85	0,80	2,15	0,50	1,50	0,60	1,50
40	1,00	1,90	0,90	2,65	0,80	1,85	0,90	2,05
60	0,80	1,50	0,90	2,65	1,00	2,05	0,90	2,05
80	0,50	1,40	1,25	3,40	0,90	1,50	1,00	2,65
100	0,50	1,50	1,15	3,20	0,50	1,90	0,80	2,25
120	0,20	1,75	0,80	2,50	0,40	1,70	0,50	1,75
140	0,20	1,40	0,80	1,75	0,30	1,70	0,40	1,85
160	—*	0,90	0,50	1,40	0,20	1,50	0,40	1,50
180	—	0,75	0,20	1,15	—	1,15	0,20	1,05
Ilość uwolnionego fenobarbitalu w %	7,27	23,54	14,74	42,12	8,68	28,01	11,40	33,30

* Za pomocą zastosowanej metody nie można było oznaczyć zawartości fenobarbitalu w danej frakcji.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Z uzyskanych danych wynika, że ciężar, czas topnienia czopków oraz stopień rozdrobnienia zawartego w nich fenobarbitalu były zgodne z wymaganiami FP IV, wg której czopki doodbytnicze powinny ważyć 1—3 g, topić się w przypadku podłoż tłuszczowych w ciągu 15 min. oraz posiadać cząstki substancji czynnej nie większe niż 80 μm . Zawartość substancji czynnej w czopkach odpowiadała ilości deklarowanej, a otrzymane odchylenia mieściły się w granicach błędu analitycznego. Na szybkość uwalniania fenobarbitalu z czopków istotny wpływ posiada sposób ich przygotowania oraz środowisko, do którego uwalnia się ta substancja. Najkorzystniej na uwalnianie fenobarbitalu z czopków wpływa dodatek parafiny płynnej podczas jego mikronizacji. Słabiej uwalniał się fenobarbital z czopków zawierających substancję czynną mikronizowaną z etanolem i glikolem propylenowym. Najślabiej uwalniał się z czopków fenobarbital mikronizowany bez dodatku środków pomocniczych. Lepsze uwalnianie substancji czynnej do roztworu buforowego o składzie zbliżonym do



Ryc. 1. Szybkość dializy fenobarbitalu z czopków; 1 — uwalnianie fenobarbitalu do wody, 2 — do roztworu buforowego, 3 — fenobarbital mikronizowany bez substancji pomocniczych, 4 — mikronizowany z parafiną płynną, 5 — z glikolem propylenowym, 6 — z etanolem 95°

Rate of phenobarbital dialysis from the suppositories; 1 — the dissolution of phenobarbital into water, 2 — the dissolution into buffer solution, 3 — micronized phenobarbital without subsidiary substances, 4 — micronized with liquid paraffin, 5 — with propylen glycol, 6 — with ethyl alcohol 95°

sztucznego soku jelitowego wskazuje na to, że płyn ten powinien być stosowany zamiast wody przy badaniu uwalniania się substancji czynnych z czopków. Użycie tego płynu pozwala na przybliżenie badań prowadzonych *in vitro* do warunków fizjologicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Krówczyński L.: Technologia postaci leków. PZWL, Warszawa 1969, 311—330.
2. Krówczyński L.: Acta Pol. Pharm. **20**, 127—140, 1962.
3. Krówczyński L., Bartkowicz S., Nowacki G., Świerczek J.: Farm. Pol. **32**, 99—103, 1976.
4. Bartkowicz S., Kolarski K., Luty K.: Farm. Pol. **24**, 5—9, 1968.
5. Zwolińska Z.: Biul. Inform. Inst. Farm. **19**, 825—833, 1971.
6. Grzesiczak A.: Farm. Pol. **29**, 973—978, 1973.
7. Piasecka H., Zakrzewski Z.: Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy. **28**, 199—203, 1976.
8. Gross H. M., Becker Ch. H.: Journal of the American Pharmaceutical Association. **42**, 96—100, 498—501, 1953.
9. Peterson Ch. F., Guida A. J.: Journal of the American Pharmaceutical Association. **42**, 537—540, 1953.
10. Farmakopea Polska IV. t. II. PZWL, Warszawa 1970, 452—453.
11. Pharmacopea Helvetica. Editio sexta. Bd. III, Bern 1971, 565—566.
12. Deutsches Arzneibuch. 7 Ausg., Akademie Verlag. Bd. IV. Berlin 1964.
13. Koziejowska K.: Praca nie opublikowana. Zakład Farmacji Stosowanej. AM w Lublinie.

Otrzymano 20 XII 1976.

РЕЗЮМЕ

Приготовлено ректальные суппозитория из фенобарбитала микронизованного разными методами. Изготовленные суппозитория поддано физико-химическому анализу, а также исследовано степень освобождения из них активного вещества методом диализа.

SUMMARY

Anal suppositories with micronized phenobarbital were prepared according to different methods. The suppositories were subjected to physical and chemical analysis and the degree of active substance dissolution was investigated.

