

**1,2**  
**двоброј**  
**1991**

# **БИЛТЕН**

**НА СОЈУЗОТ НА ЗДРУЖЕНИЈАТА  
НА ФАРМАЦЕВТИТЕ  
И  
ФАРМАЦЕВТСКИТЕ ТЕХНИЧАРИ  
НА СР МАКЕДОНИЈА**

**YU ISSN-0897**

М. Илиевска, Б. Панзова, Б. Богданов, Тестот - брзина на ослободување на активната компонента - современо испитување за потврда на квалитетот на цврстите фармацевтски облици

Алкалоид – Скопје, Институт за хемија – ПМФ Скопје

**ТЕСТОТ – БРЗИНА НА ОСЛОБОДУВАЊЕ НА АКТИВНАТА  
КОМПОНЕНТА – СОВРЕМЕНО ИСПИТУВАЊЕ ЗА  
ПОТВРДА НА КВАЛИТЕТОТ НА ЦВРСТИТЕ  
ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИЦИ**

**М. Илиевска, Б. Панзова, Б. Богданов**

Изложен е Dissolution Test (DT), односно тестот за брзина на ослободување на активната компонента од цврсти фармацевтски облици. За Ранитидин таблети направена е серија на DT испитувања, во повеќе медиуми со различни рН вредности, со примена на методот на корпа и весло. Констатирано е дека резултатите за DT зависат од правилниот избор на условите за неговата изведба – медиум, апаратура и време.

**УВОД**

Прегледот на најновите изданија на светските фармакопеи покажуваат дека тестот на брзина на ослободување на активната компонента, популарно наречен Dissolution Test (DT), е се почесто застапен. Имајќи ги предвид барањата на лицензорите, кои се според GMP и GLP нормите, во лабораторијата на одделението за контрола на лекови при Алкалоид, веќе подолго време се работи DT како рутинска анализа на контрола на квалитет применета на секоја произведена серија. Ова испитување стана незаменливо при избор на технолошките параметри за изработка на цврсти фармацевтски облици и секако е важна претходница на фармаколошките испитувања. Разбирливо е дека условите при кои се изведува тестот на брзина на ослободување на активната компонента треба да бидат што поблиску до *in vivo* условите.

Ослободувањето на активната компонента од обликуваните фармацевтски облици се изразува со пропишано време за кое активната компонента треба во пропишан процент да се ослободи од препаратот и да се раствори во пропишаниот медиум. Ова испитување е карактеристично за цврсти фармацевтски производи, неопходно е при контрола на препаратите со активен принцип, со ограничена растворливост во вода односно водени раствори. DT е исто многу важен параметар кај активните супстанции во чиста

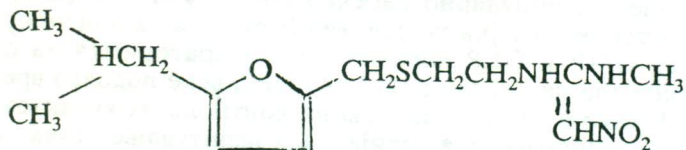
форма и тоа посебно кај оние кои се јавуваат во повеќе модификации, како што е примерот на Prazosin кој се јавува во  $\alpha$   $\beta$  и  $\gamma$  форма, при што  $\alpha$  формата е фармаколошки најактивна и со најдобра растворливост. Во текот на технолошкиот процес може да дојде до поминување на дел од  $\alpha$  формата во  $\beta$  и  $\gamma$ , со што значително ќе се намали процентот на ослободениот Prazosin. Во зависност од тоа како е пропишано во монографијата на препаратот, тестот се изведува воедна или повеќе фази. Кај повеќефазното испитување, кое обично се однесува на ретард препарати, на истиот примерок во неколку временски интервали се одредува процентот на ослободениот активен принцип.

За препарати кај кои ресорпцијата главно се врши во цревата, DT се изведува со промена на медиумот; прво во кисела средина не треба да се ослободи активната компонента повеќе од 1%, додека, потоа, во слабо алкална средина се следи динамиакта на ослободувањето.

Во USP, BP и Европската фармакопеа [1 – 3] најчесто е пропишан апаратот од типот ERWEKA – DT. Апаратот се состои од 1 до 6 работни места, термостат и уред за програмирање на одреден број на вртежи во минута. Може да се употреби на два начина: со корпа или со весло

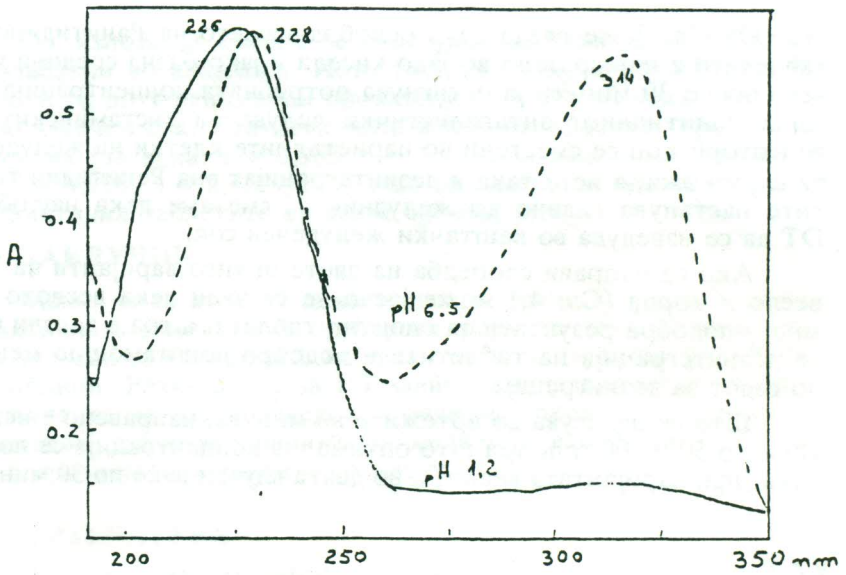
## РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Тестот за брзина на ослободување на активната компонента ќе го примениме на примерот на Ранитидин таблети. Ранитидинот е антиулкусен лек и е претставник на втората генерација на блокатори на хистаминските  $H_2$  рецептори. Тој претставува супституиран aminoalkil фуран, и спротивно на циметидинот не содржи имидазолска група, за која се сметало дека е неопходна за блокада на хистаминските  $H_2$  рецептори.

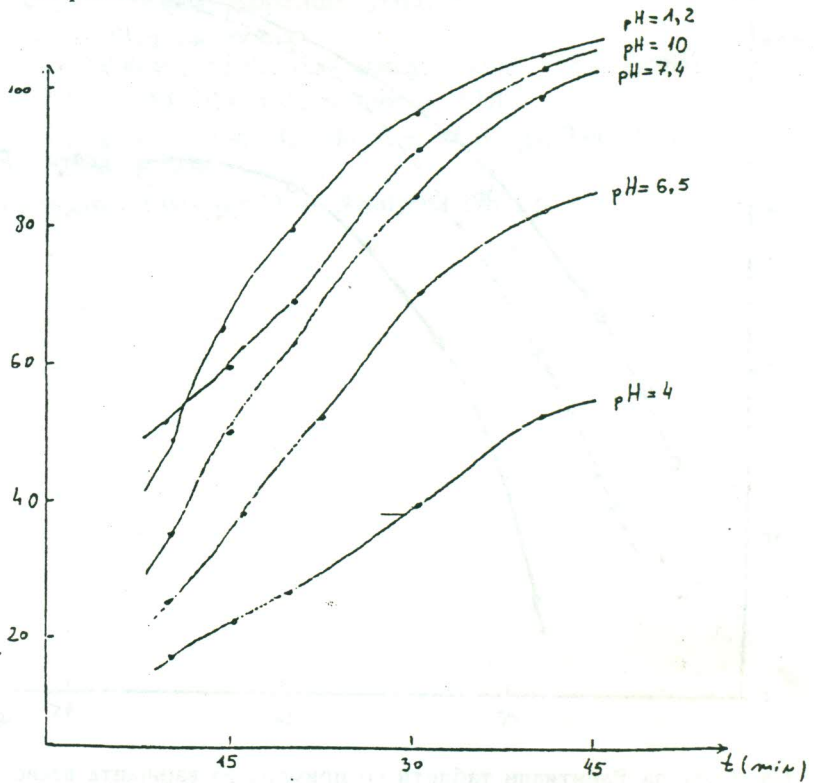


Сл. 1. Структурна формула на Ранитидин

Одредувањето на процентот на ослободениот од таблети Ранитидин е вршено со помош на UV-спектрофотометрија [4 – 6]. На Сл. 2. се прикажани спектрите на Ранитидин снимени при  $pH = 1,2$  и  $pH = 6,5$ . Во првиот раствор Ранитидинот има максимум на 226 nm, а во вториот два – 228 nm и 314 nm. Крајна мерна концентрација изнесува 10  $\mu g/ml$ . И при други  $pH$  вредности Ранитидинот има слични спектри. Работен е DT во медиуми со различни  $pH$  вредности: пуфер  $pH = 4$ ; пуфер  $pH = 7,4$ ; пуфер  $pH = 10$ ; вода со  $pH = 6,5$  и вештачки желудечен сок со  $pH = 1,2$ . Добиените резултати се прикажани на сл. 3..



Сл. 2. UV-спектар на Ранитедин во раствор со рН 1,2 и во воден раствор со рН 6,5

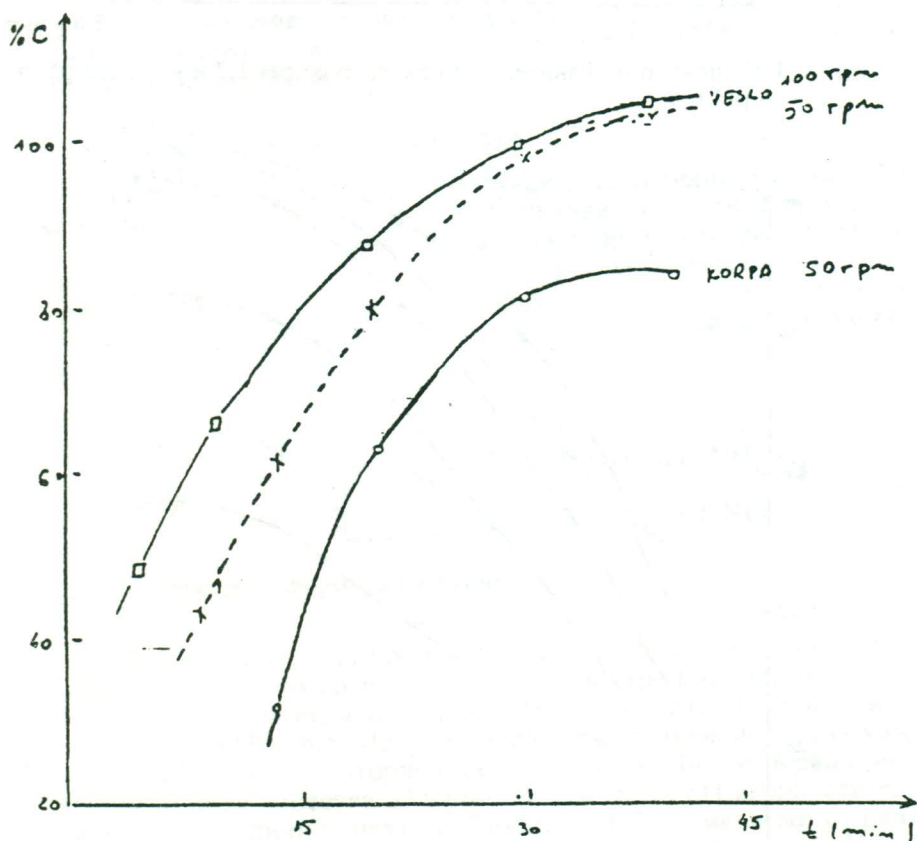


Сл. 3. ДТ за Ранитидин таблети при различни рН вредности

Од Сл. 3. се гледа дека ослободувањето на Ранитидинот од таблетите е најизразено во јако кисела и јако базна средина и тоа веќе после 30 минути ја остигнува потребната концентрација. Бидејќи Ранитидниот антагонистички делува на хистаминските  $H_2$  рецептори кои се сместени во париеталните клетки на желудечната слузокожа, а исто така и дезинтеграцијат ана Ренитидин таблетите настанува главно во желудникот, сметаме дека најдобро е DT да се изведува во вештачки желудечен сок.

Ако се направи споредба на двете *in vitro* варијанти на DT – весло и корпа (Сл. 4.) може јасно да се види дека веслото дава многу подобри резултати за овој тип таблети, а тоа е заради брзата дезинтеграција на таблетите и подобро понатамошно мешање во садот за дезинтеграција.

Што се однесува до вртежите во минута, направено е испитување со 50 и 100 грм при што оптимална концентрација се постигнува (при варијантата весло) и во двата случаи веќе по 30 минути.



Сл. 4 DT за Ранитидин таблети со примена на варијанта весло и корпа при различен број ротации во минута.

DT изложени погоре се однесуваа на Ранитидин таблетите произведени во алкалоид. Исто така анализирани беа Ранитидин таблети од друг реномиран производител и тоа во вода и вештачки желудечен сок. Статистичките податоци за двете серии на испитувања (за вода:  $r = 0,983$ ;  $s = 5,76$  и за вештачки желудечен сок  $r = 0,996$ ;  $s = 2,46$ ) укажуваат на вијсок степен на квалитет на Ранитидин таблетите од двата производители.

### **ЗАКЛУЧОК**

Може да се заклучи дека тестот за брзина на ослободување на активната компонента од цврсти фармацевтски облици е мошне значаен за контролата на квалитетот на цврстите фармацевтски облици. Резултатите за DT зависат од правилниот избор на условите за неговата изведба – медиум, апаратура и време. За Ранитидин таблетите најпогоден медиум е вештачки желудечен сок и примена на варијанта со весло.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. USP XXII, 1990, Dissolution, p. 1578
2. British Pharmacopoeia 1988, Volume II, Dissolution Test for Tablets and Capsules, Appendix XIID, A 143
3. European Pharmacopoeia, Dissolution test for solid oral dosage forms, V.5.4. (1986)
4. USP XXII, 1990, Ranitidine tabl, p. 1210
5. Clarke's isolation and identification of drugs, The Pharmaceutical Press, 1986, p. 956
6. Instrumental Data for Drug Analysis, 1987, p. 2032