

ИСПИТУВАЊЕ НА СТАБИЛНОСТ НА КОПРЕЦИПИТАТИ СО КОНТРОЛИРАНО ОСЛОБОДУВАЊЕ НА VERAPAMIL.HCl

Горачинова К.¹, Клисарова Л.², Симов А.¹, Фредро-Кумбараџи Е.¹
¹Институт за фармацевтска технологија, Фармацевтски факултет, Скопје
²Институт за органска хемија, Природно-математички факултет, Скопје

Припремата на копреципитатите со метод на растварање/вакуум отпарување вклучува неколку фактори (растварање, диспергирање, температурен фактор, временски фактор) кои влијаат на формирањето на карактеристичната надмолекуларна структура на копреципитатите. Таа настанува како резултат на ориентацијата на полимерите со различен хемиски состав и заробувањето на Verapamil.HCl, диспергиран до најфини честички во структурата на копреципитатите. При тоа може да дојде до промена на физичките својства на активната супстанција (големина на честички, кристална структура) а зависно од хемиската структура на употребените полимери и лековитата супстанција може да се очекуваат различни видови на интеракции лек/полимер (1-3). Стабилноста на овие препарати и одржувањето на постигнатиот ефект (подобро растварање, контролирано ослободување) е доста дискутабилна поради можната преципитација на лековитата супстанција во структурата на полимерот. Бидејќи постигнатиот ефект на подобро растварање, контролирано ослободување и сл. се должи на промената на физичките својства на активната супстанција како и заробувањето на лековитата супстанција во полимерната мрежа или одредени интеракции лек/полимер, преципитацијата на активната супстанција во структурата на полимерите би довела до губење на постигнатите ефекти поради нарушувањето на структурата на припремените копреципитати.

ЦЕЛ НА ТРУДОТ:

Целта на овој труд беше да се испита стабилноста на припремените копреципитати во тек на 24 месеци преку пратење на промените во квантитативниот состав на активната супстанција, брзината на ослободување и промените на физичките карактеристики на припремените дозажни форми.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ:

Испитувањата на стабилност на копреципитатите изградени од етилцелулоза, хидроксипропил целулоза, хидроксипропил метилцелулоза и Verapamil.HCl, припремени според методот на растварање-вакуум отпарување (4), беа изведени во тек на 24 месеци под нормални услови за втора клима зона (25°C и 65% релативна влажност, Kottermann chamber) со употреба на следните методи и техники: HPTLC техника (Camag applicator, Camag scanner II, v 3.14, плочи Silika Gel 60 F254, смеша за развивање циклохексан:диетиламин), тестови на дисолуција кои беа изведени со употреба на 1000 ml пуферски раствори, според методот на полуизмена, како и во pH 1.5 и 6.8 (Erweka DZT, 100rpm, метод со ротациона корпа), DTA методата (алуминиумски лончиња, загревање на температура до 270°C), дифракција со X-зраци (Jeol diffractometer, модел JDX-7E, гониометер DX-60-F), трансмисиона поларизациона техника (микроскоп Leitz Orthoplan, Germany), IR спектроскопија (Perkin Elmer, KBr таблети).

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА:

После 24 месеци испитувања на собна температура и влажност можеше да се исклучи можноста за разградба на лековитата супстанција т.е. промени во квантитативниот состав за време на испитувањата на стабилност, бидејќи не беше забележана промена на пиковите или појава на нови пикови при HPTLC испитувањата. Тестовите на дисолуција според методот полуизмена како и испитувањата во pH 1.5 и 6.8 покажаа дека не постојат значајни разлики во брзината на ослободување на лековитата супстанција (t-тест) од испитуваните формулации во текот на испитувањата на стабилност. Изостанувањето на ендотермниот DTA ефект кој потекнува од топењето на Verapamil.HCl во термограмите на копреципитатите, непосредно после изработката како и во тек на испитувањата

на стабилност, зборува дека лековитата супстанција е преципитирана во аморфна форма на честичите од полимерите, без промени на аморфната состојба и диспергираноста низ полимерната мрежа во тек на 24 месеци. Аморфноста на копреципитатите и стабилноста на аморфната состојба на лековитата супстанција во тек на испитувањата на стабилност беше потврдена и со дифракцијата со X-зраци. Мрежестата структура на копреципитатите во која беше диспергирана лековитата супстанција во аморфен облик беше без промени во тек на 24 месеци испитувања на стабилност. Не беа забележани промени во IR спектрите на копреципитатите, што е уште една потврда дека молекулите на лековитата супстанција се преплетени со полимерните молекули и заробени во копреципитатите без промени во тек на испитувањата на стабилност.

ЗАКЛУЧОК:

После 24 месеци испитувања на стабилноста на собна температура и влажност, за втора клима зона, не беа забележани промени во квантитативниот состав, брзината на ослободување, структурата и аморфната состојба на лековитата супстанција во копреципитатите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yuasa, H., Ozeki, T., Kanaya, Y., Oishi, K., Oyake, T., Chem. Pharm. Bull. 39, 465(1991)
2. Kislalioglu, M.S., Khan, M.A., Blount, C., Goettsch, R. W., Bolton, C., J. Pharm. Sci. 80, 9(1991)
3. Chiou, W.L., Riegelman, S., J. Pharm. Sci., 60, 1281(1971)
4. K. Goracinova, Lj. Klisarova, A. Simov, Drug Dev. Ind. Pharm. 21, 383(1995)

SUMMARY

Stability of Verapamil.HCl coprecipitates was evaluated during 24 months real time studies. HPTLC studies, IR studies, physical characterization by DTA, X-ray diffraction method and dissolution tests at pH 1.5, pH 6.8 and half-change method were used as methods for stability evaluation. There were no changes in the IR spectra, dissolution rate studies and polarization microscopy studies, showing that drug molecules remain interlaced with polymer molecules and enslaved in coprecipitates. Also no changes in DTA and X-ray studies were noticed which confirm the stability of X-ray amorphous drug phase.