

# Wpływ podłoża na dostępność farmaceutyczną aminofiliny z czopków doodbytniczych

Anna Kodym, Łukasz Pałkowski, Jolanta Pęczkowska

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Adres do korespondencji: Łukasz Pałkowski, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku CM UMK, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, e-mail: lukaszpalkowski@cm.umk.pl

## Wstęp

Badania uwalniania substancji leczniczej z postaci leku są bardzo ważnym narzędziem wykorzystywanym w początkowej fazie projektowania leku, umożliwiając przewidywanie dostępności biologicznej i ocenę biorównoważności preparatów różnych producentów, a także rutynową kontrolę jakości leków.

Stosowanych jest kilka metod badania dostępności farmaceutycznej z czopków. Do niedawna żadna z nich nie była rekomendowana jako metoda standardowa. Obecnie Ph. Eur. 6 i FP VIII do badania uwalniania substancji leczniczej z czopków na podłożu lipofilowym zalecają aparat przepływowy. Nie obowiązują jednak żadne normy dotyczące ilości substancji leczniczej uwalnianej z czopków.

Dobór właściwego podłoża warunkuje dostępność farmaceutyczną i jednocześnie skuteczność działania leków podawanych w postaci czopków. Badania dostępności farmaceutycznej czopków różnych producentów, zawierających tę samą substancję leczniczą, w tej samej dawce często prowadzą do uzyskania różnych profili uwalniania substancji leczniczej *in vitro*. Wykazano także, że profil uwalniania substancji leczniczej z czopków zależy od zastosowanej metody badania.

Celem niniejszej pracy było wykazanie wpływu podłoża na dostępność farmaceutyczną aminofiliny z czopków doodbytniczych. Aminofilina została wybrana jako lek modelowy, ze względu na jej dobrą rozpuszczalność w wodzie.

## Materiały i metody

Do badań wykorzystano czopki z aminofiliną (6 formułacji) sporządzone we własnym zakresie oraz preparat handlowy – czopki pediatryczne zawierające

## Influence of different suppository bases on dissolution of aminophylline from rectal suppositories

The aim of this study was to investigate the influence of suppository bases on aminophylline dissolution. The research material composed of 6 formulations of suppositories each containing 100 milligrams of aminophylline. Prepared batches were evaluated with regard to appearance, uniformity of dosage units, uniformity of content, disintegration and softening time (of lipohilic suppositories). All batches met pharmacopoeial requirements and underwent dissolution tests. Commercially available aminophylline suppositories underwent this test too. It was demonstrated that suppositories made on polyoxyethylene glycol base had the highest dissolution rate (88 percent in 2 hours). Dissolution rates for the others formulations were: 13 and 18 percent for cocoa butter base and cocoa butter with addition of Tween 80 respectively; 65 percent for Witepsol H-15 base, 7 and 14 percent for Witepsol H-15 with addition of 2 or 1 percent of aluminum tristearate, respectively. In confrontation dissolution rate for commercially available suppositories was 10 percent.

**Keywords:** rectal suppositories, dissolution test, aminophylline.

© Farm Pol, 2010, 66(6): 389-392

100 mg aminofiliny. Skład poszczególnych formułacji przedstawiono w **tabeli 1**.

Zestawione w **tabeli 1** formułacje czopków zostały wykonane metodą wytłaczania w prasie (czopkarce – formułacje 1 i 2) oraz metodą wylewania do form metalowych (formułacje 3–6), które wcześniej poddano standaryzacji. Odważoną ilość aminofiliny ucierano w moździerzu porcelanowym. Następnie w parownicy topiono na łaźni wodnej, kontrolując temperaturę podłoża. Aminofilinę łączono ze stopionym podłożem i mieszano do momentu, kiedy masa zaczynała gęstnieć. Tak przygotowaną masę wylewano do

**Tabela 1.** Składy recepturowe czopków z aminofiliną

Skład [g] w przeliczeniu na 1 czopek	Formulacja					
	1	2	3	4	5	6
Aminofilina	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Masto kakaowe	1,99	1,937	–	–	–	–
Witepsol H15	–	–	1,814	1,846	1,892	–
PEG 1500	–	–	–	–	–	2,253
PEG 400	–	–	–	–	–	0,119
Stearnian glinu	–	–	–	0,038	0,019	–
Tween 80	–	0,04	–	–	–	–

form. W przypadku formulacji 2, 4 i 5 do stopione-  
go podłoża dodawano także odpowiednie substan-  
cje pomocnicze.

Przygotowane w ten sposób czopki zostały kolejno poddane badaniom: organoleptycznym, jednolitości masy, zawartości substancji leczniczej, czasu całkowitej deformacji lub rozpuszczania czopków, a następnie badaniom dostępności farmaceutycznej.

Badanie zawartości substancji leczniczej prowadzono metodą spektrofotometryczną ( $\lambda_{\max}=275$  nm,  $R^2=0,9999$ ). Metoda została zwalidowana – wykazano, że cechuje się odpowiednią dokładnością i precyzją oraz liniowością w badanym zakresie stężeń, a także jest specyficzna dla aminofiliny (**rycina 1**).

Badanie czasu całkowitej deformacji lub rozpuszczania czopków przeprowadzono przy użyciu aparatu Erweka D – 63150 typ PM 30 (aparat A wg FP VII). W łaźni wodnej aparatu umieszczano 3 szklane probówki

zawierające po 5 ml (dla czopków na podłożu lipo-  
filowym) lub 10 ml (dla czopków na podłożu hydro-  
filowym) wody destylowanej i doprowadzono do  
temperatury  $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ . Do każdej z probówek wpro-  
wadzono czopek zaostrozonym końcem do dołu, a na-  
stępnie obciążono go metalowym prętem. Mierzono  
czas, jaki upłynie do momentu, kiedy pręt osiągnie  
położenie zerowe.

Analizę dostępności farmaceutycznej aminofiliny w czopkach prowadzono w aparacie Erweka DT 600 metodą koszyczkową. Do zlewek aparatu o pojemności 1000 ml odmierzone po 450 ml buforu fosforanowego o  $\text{pH}=7,4$  (skład wg FP VII). Temperaturę roztworu buforowego doprowadzono do  $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ . Czopki, zawinięte w sączki bibułowe, umieszczono w koszyczkach i zanurzono w zlewkach z buforem. Szybkość obrotów koszyczka nastawiono na 25 obrotów/minutę, a czas badania na 3 godziny. W odstępach 20-minutowych przez pierwsze 2 godziny i 30-minutowych w trzeciej godzinie badania pobierano po 5 ml eluatu. Pobrane próby przenoszono do kolb miarowych o pojemności 50 ml i uzupełniano do kreski 0,01 mol/l NaOH. Mierzono absorbancję uzyskanych roztworów przy długości fali 275 nm. Po pobraniu prób każdorazowo uzupełniano objętość płynu w zbiorniku do 450 ml [1, 2].

## Wyniki i dyskusja

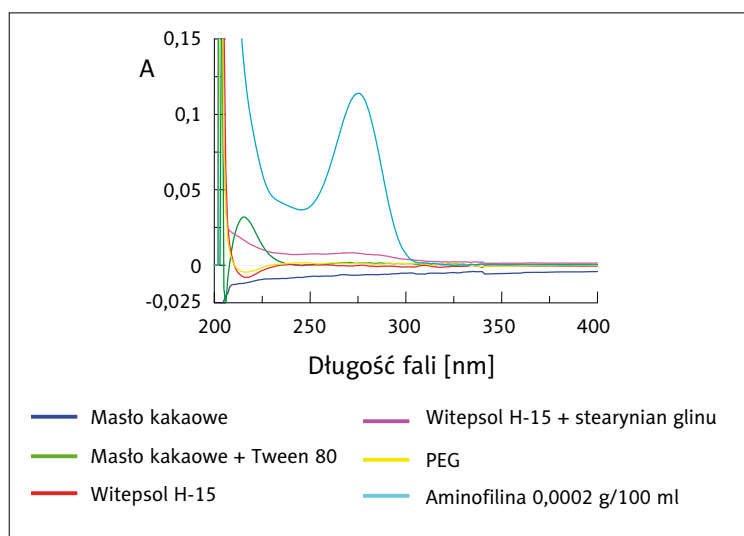
Wszystkie sporządzone formulacje czopków odpowiadały wymaganiom farmakopelany pod względem jednolitości masy. Odchylenie standardowe od średniej masy czopka nie przekraczało w żadnym wypadku 1%. Badanie czasu całkowitej deformacji lub rozpuszczania czopków, którego wyniki przedstawiono w **tabeli 2**, wykazało także zgodność z normą farmakopealną. Czopki na podłożu polioksyetylenowym uległy rozpuszczeniu w wymaganym przez FP VIII czasie, natomiast pozostałe czopki uległy całkowitej deformacji w czasie nie przekraczającym 15 minut. Był on najkrótszy dla czopków sporządzonych na maśle kakaowym. Dodatek Tweenu 80 nie wpłynął na wartość tego parametru. Ponad dwukrotnie dłuższym czasem całkowitej deformacji charakteryzowały się czopki sporządzone z użyciem Witepsolu H-15 (jednego z najbardziej rozpowszechnionych w przemyśle farmaceutycznym podłoży czopkowych). Porównywalną wartość uzyskano dla masła kakaowego z dodatkiem stearynianu glinu, niezależnie od użytej ilości tej substancji pomocniczej.

W wyniku badania zawartości substancji leczniczej w sporządzanych czopkach udowodniono, że wszystkie przygotowane serie czopków odpowiadają wymaganiom farmakopealnym.

Za jedno z najważniejszych kryteriów oceny biofarmaceutycznej sporządzanych czopków przyjęto badanie dostępności farmaceutycznej aminofiliny.

Stosowanych jest kilka metod badania dostępności farmaceutycznej z czopków.

Do niedawna żadna z nich nie była rekomendowana jako metoda standardowa. Obecnie Ph. Eur. 6 i FP VIII do badania uwalniania substancji leczniczej z czopków na podłożu lipofilowym zalecają aparat przepływowy. Nie obowiązują jednak żadne normy dotyczące ilości substancji leczniczej uwalnianej z czopków.



**Rycina 1.** Widmo UV roztworów wykonanych z czopków placebo w 0,01 mol/l NaOH oraz roztworu aminofiliny

W trakcie badań zauważono, że czopki sporządzone z użyciem podłoża lipofilowych uwalniają substancję leczniczą bardzo wolno. Badania prowadzone w ciągu 180 minut wykazały, że w tym czasie z tej grupy podłoża najwięcej uwolniły czopki sporządzone z zastosowaniem Witepsolu H-15 (ponad 65%). Co interesujące, czopki handlowe wyprodukowane zgodnie z deklaracją producenta, z użyciem tego samego podłoża, uwolniły w tym czasie niecałe 10% substancji leczniczej. Zjawisko to może być związane z reakcją zachodzącą między etylenodiaminą a kwasami tłuszczowymi i triglicerydami pochodzącymi z podłoża czopkowego w trakcie przechowywania [3, 4].

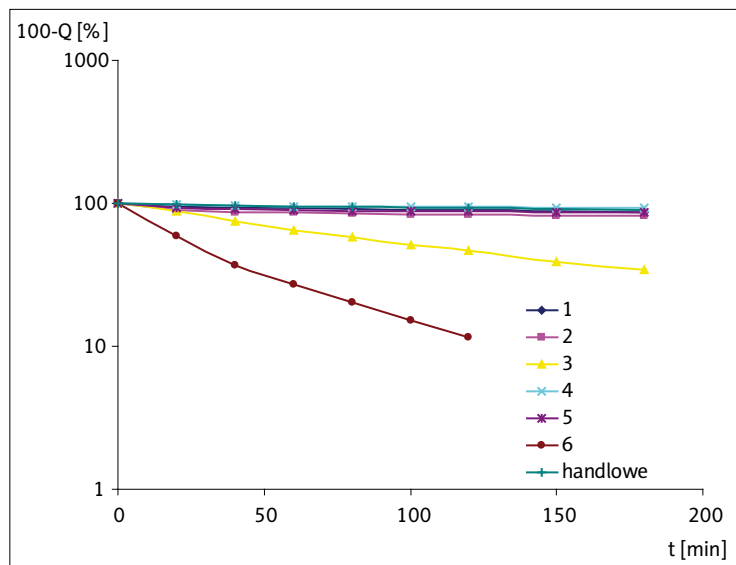
Zastosowanie masła kakaowego, jako podłoża tradycyjnie stosowanego w recepturze aptecznej, zapewniło uwolnienie tylko około 13% substancji czynnej w trakcie badania. Zdecydowano więc o dodatku Tweenu 80 i zbadano jego wpływ na wartość tego parametru. Wykazano, że ta substancja pomocnicza przyczyniła się do wzrostu ilości uwolnionej aminofiliny do ponad 18% w warunkach prowadzonych badań.

Ze względu na stosowaną metodę wytwarzania czopków (wylewanie do form) w przypadku formuacji z Witepsolem H-15 zdecydowano o użyciu substancji pomocniczej zapobiegającej sedymentacji cząstek substancji leczniczej zawieszonych w podłożu przez zwiększenie jego lepkości. Wytypowano w tym celu stearynian glinu. Użyto go w ilości odpowiednio 1 lub 2% masy czopkowej. W badaniu dostępności farmaceutycznej wykazano istotny wpływ tego dodatku na parametry biofarmaceutyczne. Użycie 1% tej substancji pomocniczej spowodowało obniżenie ilości uwolnionej aminofiliny z 65 do około 14%, natomiast dodatek 2% stearynianu glinu spowodował spadek ilości uwolnionej substancji leczniczej aż do około 7%.

W tabeli 3 przedstawiono analizę porównawczą ilości uwolnionej aminofiliny oraz parametrów charakteryzujących szybkość z jaką zachodzi ten proces – czasu połowicznego uwalniania oraz stałej szybkości uwalniania dla wszystkich sporządzonych formuacji oraz dla czopków handlowych. Wykazano, że uwalnianie aminofiliny przebiegało zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu (rycyna 2).

### Wnioski

1. W pracy wykazano istotny wpływ zastosowanego podłoża na uwalnianie aminofiliny. Najwyższą dostępnością farmaceutyczną charakteryzowały się



Rycyna 2. Charakterystyka szybkości uwalniania aminofiliny z czopków doodbytniczych (skala półlogarytmiczna)

czopki sporządzone na podłożu polioksyetylenoglikolowym, gdyż uwolniły ponad 88% aminofiliny po czasie 120 minut. Z kolei czopki sporządzone na maśle kakaowym, maśle kakaowym z 2% dodatkiem Tweenu 80, Witepsolu H15, Witepsolu H15 z 2% i 1% dodatkiem stearynianu glinu uwolniły odpowiednio: 12,87%, 18,45%, 65,52%, 6,68%, 13,96% po czasie 180 minut.

2. W badaniach zaobserwowano, że dodanie do masła kakaowego Tweenu 80 w stężeniu 2% spowodowało wzrost uwalniania aminofiliny

Tabela 2. Wyniki badania czasu całkowitej deformacji lub rozpuszczania czopków

Formulacja	Średni czas deformacji lub rozpuszczania (n = 3)	Parametry statystyczne
1	4 min 19 s = 259 s	SD = 22,03 W <sub>z</sub> = 8,52%
2	4 min 54 s = 294 s	SD = 1,41 W <sub>z</sub> = 0,48%
3	9 min 12 s = 552 s	SD = 10,02 W <sub>z</sub> = 1,81%
4	10 min 12 s = 612 s	SD = 52,05 W <sub>z</sub> = 8,5%
5	10 min 18 s = 618 s	SD = 19,09 W <sub>z</sub> = 3,09%
6	48 min 18 s = 2898 s	SD = 241,29 W <sub>z</sub> = 8,33%

SD – odchylenie standardowe [s]  
W<sub>z</sub> – współczynnik zmienności

Tabela 3. Parametry biofarmaceutyczne dostępności farmaceutycznej aminofiliny z różnych podłoży czopkowych

Formulacja	1	2	3	4	5	6	Czopki handlowe
Ilość uwolnionej aminofiliny [%]	12,87	18,44	65,52	6,68	13,96	88,46	9,84
Stala szybkości uwalniania k [s <sup>-1</sup> ]	1,2396 × 10 <sup>-5</sup>	1,2856 × 10 <sup>-5</sup>	1,2155 × 10 <sup>-4</sup>	6,03 × 10 <sup>-6</sup>	9,88 × 10 <sup>-6</sup>	1,78 × 10 <sup>-4</sup>	5,86 × 10 <sup>-6</sup>
Okres połowicznego uwalniania t <sub>0,5</sub> [h]	15,53	14,97	1,58	31,92	19,49	1,08	32,88

z 12,87% do 18,45% po czasie 180 minut. Wynika to z właściwości powierzchniowo-czynnych Tweenu 80, który obniżając napięcie powierzchniowe na granicy stopionego masła kakaowego i buforu fosforanowego, ułatwia uwalnianie aminofiliny.

3. Dodatek do Witepsolu H-15 stearynianu glinu w stężeniu 2% i 1% powoduje znaczne obniżenie dostępności farmaceutycznej (z 65,52% do odpowiednio 6,68% i 13,96%). Jest to spowodowane zwiększeniem lepkości podłoża przez dodatek stearynianu glinu, co utrudnia jego kontakt z płynem akceptorowym.
4. Porównanie uwalniania aminofiliny z preparatu handlowego (9,85%) z uwalnianiem aminofiliny z czopków formulacji 3 (65,52%) sugeruje konieczność wprowadzenia przez odpowiednie farmakopee jednolitego wymogu oznaczania dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej z czopków.

*Praca została przedstawiona na konferencji pt. „Wpływ czynników technologicznych na wchłanianie substancji leczniczej z postaci leku” 18 listopada 2009 r. w Warszawie. Organizator: Komisja Postaci leku, Farmakokinetyki i Farmacji Klinicznej PAN, Wydział VI Nauk Medycznych PAN, Zakład Farmacji Stosowanej Wydziału Farmaceutycznego WUM.*

Otrzymano: 2010.01.19 · Zaakceptowano: 2010.02.01

### **Piśmiennictwo**

1. Azarmi S., Roac W., Löbenberg R.: Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms, *Int J Pharm.* 2006, 328: 12–21.
2. Juwono M., Indrayanto G.: Validation of Chromatographic Methods of Analysis, Profiles of drug substances excipients and related methodology. Elsevier 2005, 32, electronic version.
3. Lund W.: The Pharmaceutical Codex: principles and practice of pharmaceuticals. The Pharmaceutical Press, London 1994.
4. Siewert M., Dressman J., Brown C., Shah V.: FIP/AAPS guidelines for dissolution/ *in vitro* release testing of novel/ special dosage forms. *Dissolution Technologies* 2, 2003: 6–15.