

ΕΚΛΕΚΤΙΚΑ ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΑ ΙΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΑΜΕΣΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΕΛΕΥΘΕ-
ΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟΥ ΣΕ ΜΕΛΕΤΕΣ ΔΙΑΛΥΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΤΕΡΕΩΝ
ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ. ΑΥΤΟΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΑΕΡΟΔΙΑ-
ΧΩΡΙΖΟΜΕΝΗΣ ΡΟΗΣ

Α.Μητσανά-Παπάζογλου ,Θ.Κ.Χριστόπουλος ,Ε.Φ.Λιαμαντής και
Μ.Α.Κουππάρης

Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών

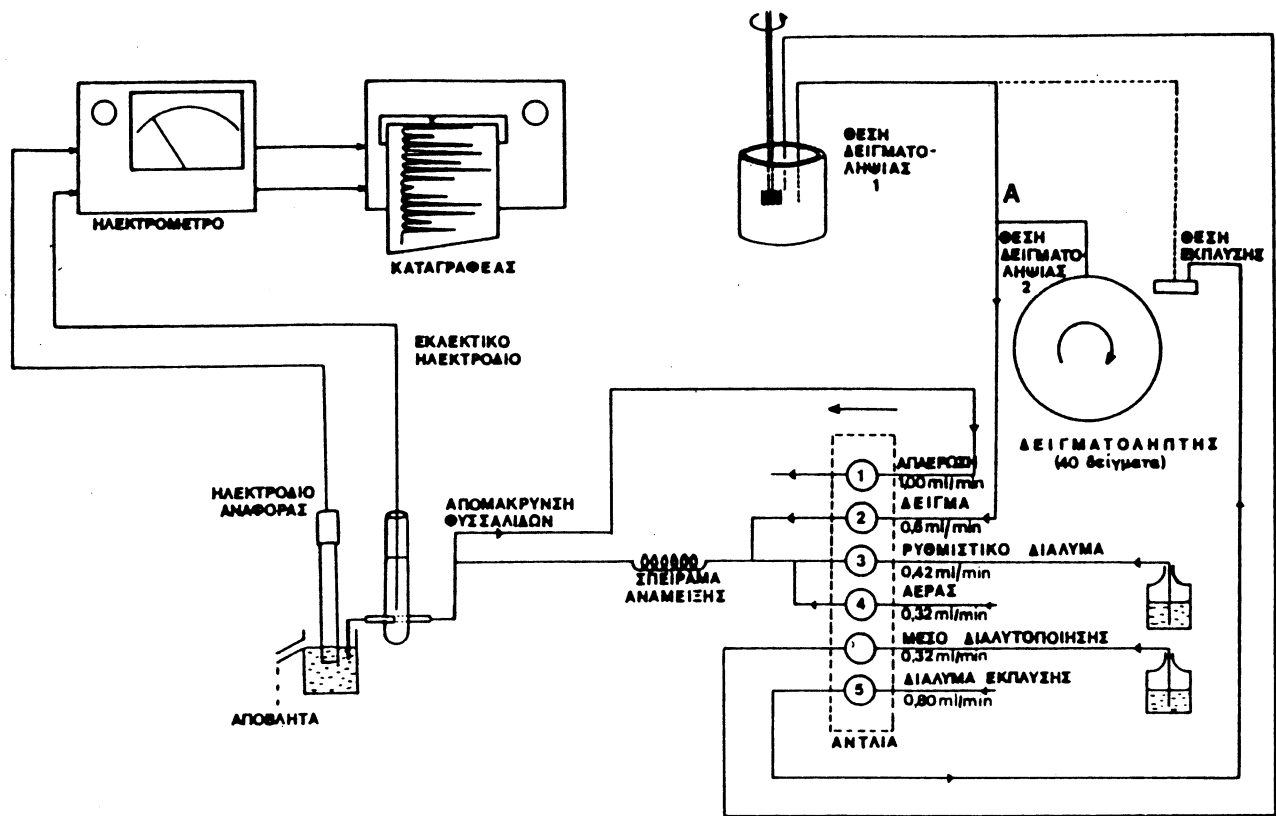
Τα εκλεκτικά ηλεκτρόδια ιόντων (Ε.Η.Ι.) μπορούν να χρησιμοποιη-
θούν για μελέτες διαλυτοποίησης φαρμακευτικών σκευασμάτων, εφ' όσον
αποκρίνονται εκλεκτικά σ' ένα ανιόν ή κατιόν που απελευθερώνεται από
το σκεύασμα. Οι εφαρμογές των εκλεκτικών ηλεκτροδίων στον τομέα της
διαλυτοποίησης είναι, μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένες (1).

Στην εργασία αυτή περιγράφεται η χρησιμοποίηση νέων ηλεκτροδίων,
εκλεκτικών στις κατιονικές μορφές των φαρμάκων χλωροπρομαζίνη, αμιτρι-
πτυλίνη, ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη και στο τεταρτοταγές άλας του αμμωνίου
προπανθελίνη (2) για την παρακολούθηση της διαλυτοποίησης φαρμακο-
τεχνικών μορφών που περιέχουν τα φάρμακα αυτά. Η μέθοδος είναι αυτο-
ματοποιημένη με το σύστημα αεροδιαχωριζόμενης συνεχούς ροής και απλο-
ποιεί το στάδιο της δειγματοληψίας και ανάλυσης (3).

Για τις μελέτες διαλυτοποίησης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του πε-
ριστρεφόμενου καλαθιού (ΘΣΠ, ΧΧΙ). Τα πειράματα έγιναν σε δύο τιμές pH,
σε μια προσπάθεια απομίμησης των συνθηκών οξύτητας του στομάχου και
του εντέρου. Το πλήρες σύστημα μελέτης διαλυτοποίησης δισκίων που χρη-
σιμοποιήθηκε και φαίνεται στο σχήμα 1 περιλαμβάνει τη συσκευή διαλυ-
τοποίησης, τον αναλυτή συνεχούς αεροδιαχωριζόμενης ροής και το ζεύγος
του εκλεκτικού ηλεκτροδίου και του ηλεκτροδίου αναφοράς.

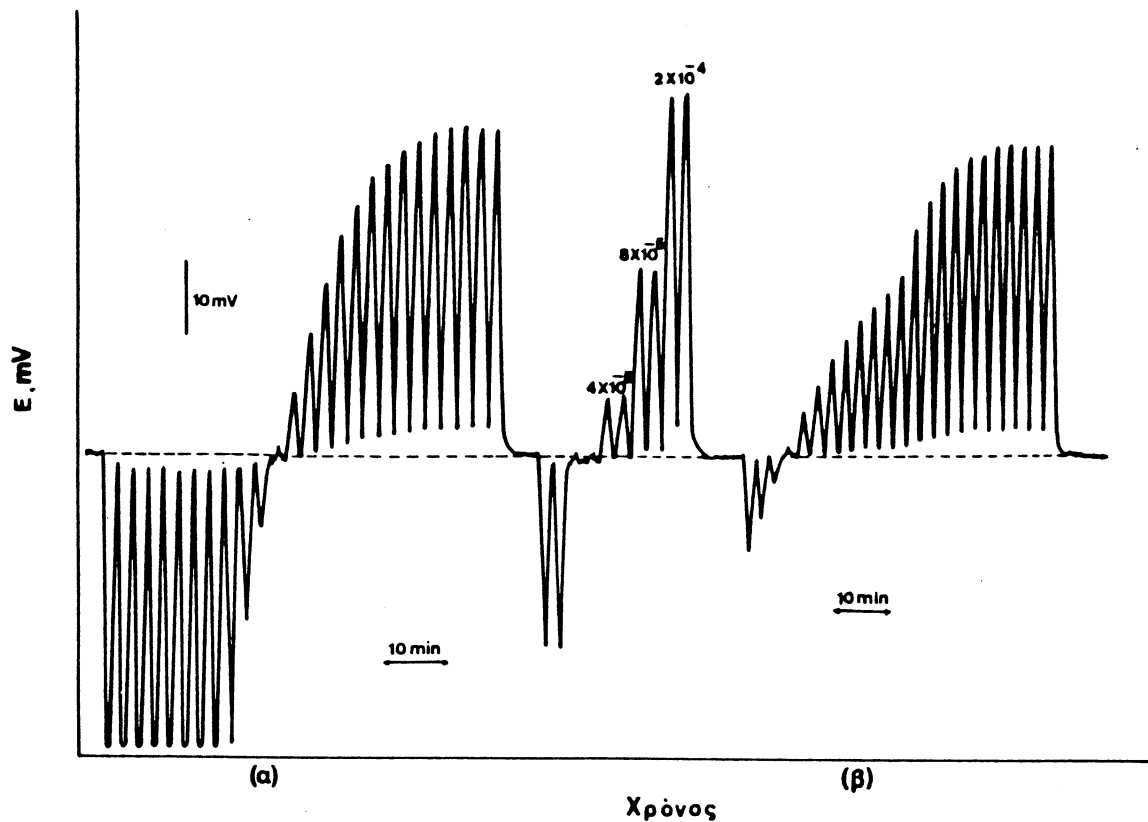
Τα εκλεκτικά ηλεκτρόδια που χρησιμοποιήθηκαν διαμορφώθηκαν σε
ηλεκτρόδια τύπου PVC εσωτερικής ροής (3,4).

Η λεπτομερής τεχνική της μελέτης περιγράφεται στην παραπομπή 3.
Ο δειγματολήπτης του αναλυτή κινείται μεταξύ δύο θέσεων: της θέσης
έκπλυσης, για τη λήψη γραμμής βάσης και της θέσης δειγματοληψίας
που στα πειράματα διαλυτοποίησης είναι η κυψελίδα διαλυτοποίησης.



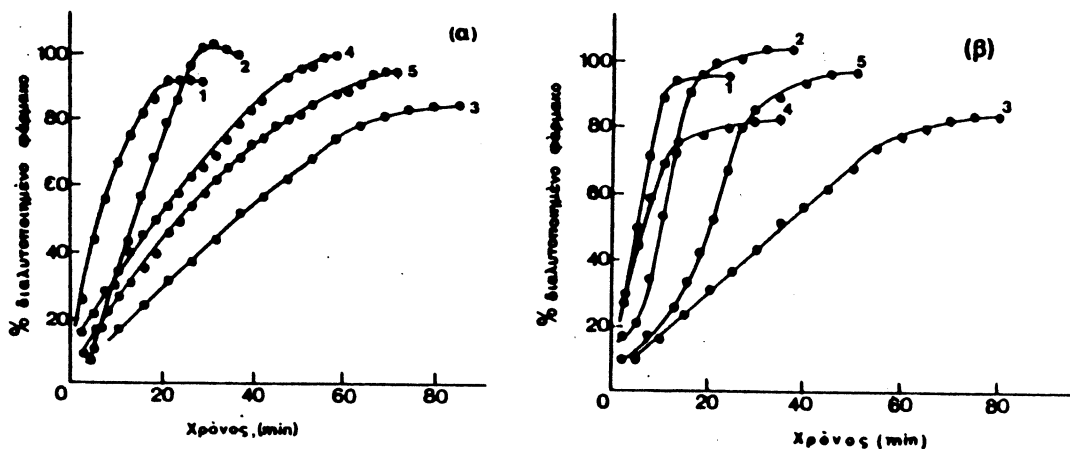
Σχήμα 1 Πειραματική διάταξη αυτοματοποιημένου συστήματος μελέτης διαλυτοποίησης με ανιχνευτή εκλεκτικό ηλεκτρόδιο ιόντων.

Τα αντιδραστήρια και το δείγμα ωθούνται προς το ζεύγος των ηλεκτροδίων και το δυναμικό καταγράφεται υπό μορφή κορυφών που κινούνται πάνω ή κάτω από τη γραμμή βάσης. Χαρακτηριστικά καταγραφόμενα διαλυτοποίησης φαρμακευτικών σκευασμάτων με τα κατά περίπτωση αναγκαία καταγραφόμενα λήψης καμπύλης αναφοράς φαίνονται στο σχήμα 2. Η συγκέντρωση του φαρμάκου που αντιστοιχεί σε κάθε κορυφή του καταγραφόμενου υπολογίζεται από την καμπύλη αναφοράς που κατασκευάζεται από πρότυπα διαλύματα φαρμάκου στο μέσο διαλυτοποίησης. Τα ποσοστά διαλυτοποίησης ορισμένων σκευασμάτων που μελετήθηκαν, σε συνάρτηση με το χρόνο παρουσιάζονται στο σχήμα 3. Για τον έλεγχο της επαναληπτικότητας της μεθόδου έγιναν πειράματα εις τριπλούν με δισκία της ίδιας παρτίδας, οπότε υπολογίσθηκε ο χρόνος που απαιτείται για τη διαλυτοποίηση ποσοστού 50% του φαρμάκου ($t_{50\%}$). Οι τιμές $t_{50\%}$ για όλα τα σκευάσματα που μελετήθηκαν παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Σέ όλες τις περιπτώσεις παρακολουθείται άμεσα η συγκέντρωση του δραστικού συστατικού του δισκίου με ειδικό για κάθε περίπτωση ηλεκ-



Σχήμα 2 Καταγραφήματα λήψης καμπύλης αναφοράς και διαλυτοποίησης δισκίων προπανθελίνης σε HCl 0,1 M. (α) Proprantherline with Dartalan, (β) Flogoprenin. Οι αρχικές συγκεντρώσεις των προτύπων διαλυμάτων φαίνονται στο σχήμα.

τρόδιο. Η μέθοδος συνδυάζει τα πλεονεκτήματα των εκλεκτικών ηλεκτροδίων και του αυτοματισμού, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα νέο χρήσιμο σύστημα της μελέτης της διαλυτοποίησης φαρμακευτικών σκευασμάτων.



Σχήμα 3. Καμπύλες διαλυτοποίησης σκευασμάτων χλωροπρωμαζίνης (α) σε pH = 1 και (β) pH = 6,5.

Πίνακας 1 Χρόνοι διαλυτοποίησης ποσοστού 50% των φαρμάκων: (1) χλωροπρομαζίνη, (2) αμιτριπτυλίνη (3) προπανθελίνη (4) ρανιτιδίνη και (5) σιμετιδίνη σε pH = 1 και pH = 7,2 (ή pH=6,5 για πειράματα χλωροπρομαζίνης και αμιτριπτυλίνης)

(1) ΧΛΩΡΟΠΡΟΜΑΖΙΝΗ			(2) ΑΜΙΤΡΙΠΤΥΛΙΝΗ		
Σκεύασμα	t _{50%} (min) ± SD(n=3)		Σκεύασμα	t _{50%} (min) ± SD(n=3)	
	pH=1	pH =6,5		pH =1	pH =6,5
Ancholaetil	6,3±0,3	5,6± 0,3	Amitriptyline	<2	5,1±0,5
Solidon	14,2±1,3	10,3± 0,1	Stelminal	4,1±0,4	3,2±0,2)
Largactil	41,4(7,2) ^α	18,0(1,2) ^α	Minitran	58,9±4,9	----
Zuledin	21,6±2,3	5,9± 0,8	Somnium	5,7±0,9	8,9(0,2) ^α
Antistress	27,3±3,9	21,1± 1,0	Limbitrol	<2	<2
			Saroten dragees	24,6(2,6) ^α	40,6(3,8) ^α
			Saroten retard	108±8	----

(3) ΠΡΟΠΑΝΘΕΛΙΝΗ			(4) ΡΑΝΙΤΙΔΙΝΗ		
Σκεύασμα	t _{50%} (min) ±SD(n=3)		Σκεύασμα	t _{50%} (min) ±SD(n=3)	
	pH =1	pH = 7, 2		pH = 1	pH = 7, 2
Pro-Banthine	3,2±0,3	3,2±0,8	Zantac	13,0±3,0	11,7±1,0
Pro-Banthine with Dartalan	41,4±6,0	41,4±1,2	Baroxal	10,8±0,2	13,2±1,8
Fleoponevrin	97,6±8,3	80,7±6,0			

(5) ΣΙΜΕΤΙΔΙΝΗ		
Σκεύασμα	t _{50%} (min) ±SD(n=3)	
	pH =1	pH =7,2
Tagamet	4,3±1,1	3,7±0,6

α εύρος δύο τιμών

Βιβλιογραφία

1. S.T.Chen, R.C.Thompson and R.I.Poust, J.Pharm.Sci., 1981, 70, 11, 1288.
2. M.Mitsana-Papazoglou, Th.K.Christopoulos, E.P.Diamandis and T.P. Hadjiioannou, Analyst, 1985, 110, 1091.
3. Α.Μητσανά-Παπάζογλου, "Διδακτορική διατριβή", Αθήνα 1986.
4. M.E.Meyerhoff and P.M.Kovach, J.Chem.Education, 1983, 60, 766.