

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

Anna KOSIOR

**Uwalnianie aminofenazonu z czopków doodbytniczych  
z zastosowaniem metody *in vitro***

Освобождение аминифеназона из ректальных суппозиторий с применением  
метода *in vitro*

Dissolution of Aminophenazon from Anal Suppositories — Investigated *in vitro*

Badaniami wchłaniania i uwalniania się aminofenazonu z czopków przygotowanych na oleju kakaowym, Witepsolu H-15 i podłożu glicerydowym GT zajmowali się Krówczyński, Bartkiewicz, Nowacki i Świerczek (1). Zadaniem ich było porównanie przebiegu uwalniania i dostępności biologicznej aminofenazonu z zastosowanych podłoży oraz ustalenie zależności pomiędzy badaniami *in vivo* a *in vitro*. Z przebadanych podłoży najodpowiedniejszym dla aminofenazonu okazał się Witepsol H-15.

Zagadnieniem uwalniania się aminofenazonu z czopków zajmowali się również Piasecka i Zakrzewski (2), którzy prowadzili badania wyłącznie za pomocą metody *in vitro*. Jako podłoża czopkowe — oprócz oleju kakaowego i Witepsolu H-15 zastosowali dodatkowo Massupol, Imhausen, masę czopkową SB i glikol polioksyetylenowy 1500. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że aminofenazon uwalnia się najlepiej z podłoża Imhausen.

Celem niniejszej pracy było przebadanie za pomocą metody *in vitro* przebiegu uwalniania się aminofenazonu z różnych czopków przygotowanych na oleju kakaowym.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Przygotowano 4 serie czopków z aminofenazonem à 0,3 g, co odpowiadało stężeniu tej substancji w czopkach specyfikowych. Aminofenazon wchodzący w skład czopków mikronizowano przez 15-minutowe ucieranie w moździerzu bez środków pomocniczych oraz 10-minutowe rozcieranie z parafiną płynną lub glikolem propylenowym, które dodawano w takich ilościach, aby mikronizowana substancja uległa zwilżeniu. Ponadto aminofenazon rozpuszczano na ciepło w etanolu 95°, po czym

powstały roztwór rozcierano aż do całkowitego wyparowania rozpuszczalnika. Czopki przygotowano przez wytłaczanie w prasie, a jako podłoża użyto oleju kakaowego.

Sporządzone czopki poddano analizie fizykochemicznej, tzn. oznaczono ich ciężar, czas topnienia oraz określono wielkość cząstek i ilość zawartej w nich substancji czynnej. Ciężar oraz czas topnienia czopków oznaczono metodami FP IV (3), jednak oznaczanie czasu topnienia przeprowadzono w buforze o pH 7,6 (skład buforu: 25 cm<sup>3</sup> 0,2 M roztworu KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> oraz 21,4 cm<sup>3</sup> 0,2 M roztworu NaOH, uzupełnionych do 100 cm<sup>3</sup> wodą destylowaną), który używany był również do badania oddawalności aminofenazonu z czopków.

Stopień mikronizacji aminofenazonu w czopkach określono metodą Farmakopei Szwajcarskiej VI (4), a jego zawartość metodą Swinczuka (5). Oznaczając zawartość aminofenazonu czopki wrzucano do erlenmeyerki zawierającej 50 cm<sup>3</sup> buforu. Dla wytrawienia aminofenazonu z oleju kakaowego zawartość erlenmeyerki wytrząsano w ciągu kilku minut. Próbkę o objętości 0,1 cm<sup>3</sup>, pobraną z roztworu uzyskanego po oddzieleniu oleju, uzupełniano do 2 cm<sup>3</sup> roztworem buforowym. Następnie dodano do niej 0,5 cm<sup>3</sup> 10% roztworu amoniaku, 1 cm<sup>3</sup> 5% roztworu fenolu i 1 cm<sup>3</sup> 2% roztworu żelazicyjanku potasowego. Otrzymaną mieszaninę dokładnie wstrząsano, po czym dodawano do niej 2 cm<sup>3</sup> acetonu, wkraplając go przez ok. 3 min. Całość uzupełniano buforem do objętości 10 cm<sup>3</sup>.

Ekstynkcję mierzono w fotokolorymetrze Specol, przy długości fali 490 nm. Zawartość substancji czynnej w poszczególnych próbach odczytywano z krzywej wzorcowej dla aminofenazonu rozpuszczonego w buforze. Krzywą tę sporządzono na podstawie wartości ekstynkcji dla steżeń aminofenazonu wynoszących 0,1—1,4 mg.

Badanie uwalniania aminofenazonu z czopków przeprowadzono metodą dializy (6—9) przez błony półprzepuszczalne, takie jak folia celofanowa lub wąż do dializy firmy Kalle (Kal.: 70).

Przy oznaczaniu czasu uwalniania substancji czynnej przeprowadzono po 5 pomiarów dla każdej serii czopków, przy czym dla każdej pobranej frakcji wykonano równoległe po 3 oznaczenia.

Ilość aminofenazonu w każdej frakcji oznaczono metodą podaną przy oznaczaniu zawartości tej substancji w czopkach.

Wyniki analizy fizykochemicznej wykonanych czopków zebrano w tab. 1. Dane dotyczące uwalniania aminofenazonu z poszczególnych serii czopków zestawiono w tab. 2.

Tab. 1. Właściwości fizykochemiczne czopków z aminofenazonem  
Physical and chemical properties of suppositories with aminophenazon

| Seria | Czopki zawierające:                                 | Ciężar<br>w g | Czas<br>topnienia | Zawartość<br>substancji<br>czynnej<br>w g | Wielkość<br>cząstek<br>substancji<br>czynnej<br>w μm |
|-------|---|---------------|-------------------|---|--|
| 1.    | aminofenazon mikronizowany bez środków pomocniczych | 2,03          | 7'07"             | 0,298                                     | 6,5—60   |
| 2.    | aminofenazon mikronizowany z parafiną płynną        | 2,06          | 7'31"             | 0,298                                     | 20—70  |
| 3.    | aminofenazon mikronizowany z glikolem propylenowym  | 2,03          | 7'40"             | 0,299                                     | 6,5—60   |
| 4.    | aminofenazon mikronizowany z etanolem 95°           | 2,02          | 7'15"             | 0,300                                     | 9—40   |

Tab. 2. Uwalnianie aminofenazonu z czopków  
Dissolution of aminophenazon from the suppositories

| Czas uwalniania<br>w min.              | Ilość mg aminofenazonu uwolnionego z czopków zawierających substancję czynną<br>mikronizowaną |       |                   |       |                            |       |                |       |   |   |
|--|---|-------|-------------------|-------|----------------------------|-------|----------------|-------|---|---|
|  | bez środków<br>pomocniczych   |       | z parafiną płynną |       | z glikolem<br>propylenowym |       | z etanolem 95° |       |   |   |
|  | a   | b     | a                 | b     | a                          | b     | a              | b     | a | b |
| 20                                     | 1,60  | 3,75  | 1,77              | 2,75  | 4,00                       | 6,25  | 5,00           | 7,75  |   |   |
| 40                                     | 4,50  | 6,00  | 5,50              | 7,25  | 12,00                      | 15,75 | 17,00          | 22,50 |   |   |
| 60                                     | 7,20  | 13,00 | 11,00             | 15,00 | 24,50                      | 27,50 | 26,00          | 33,00 |   |   |
| 80                                     | 16,00   | 21,00 | 19,00             | 24,00 | 30,00                      | 40,00 | 32,00          | 40,00 |   |   |
| 100                                    | 25,00   | 31,75 | 28,00             | 31,25 | 44,00                      | 45,50 | 45,50          | 45,50 |   |   |
| 120                                    | 34,00   | 42,75 | 43,00             | 52,50 | 46,00                      | 55,50 | 49,00          | 64,00 |   |   |
| 140                                    | 49,50   | 67,50 | 47,00             | 65,00 | 47,50                      | 61,00 | 52,50          | 70,00 |   |   |
| 160                                    | 60,00   | 78,52 | 50,00             | 77,50 | 49,00                      | 68,75 | 55,00          | 77,50 |   |   |
| 180                                    | 68,00   | 87,00 | 52,50             | 80,00 | 50,50                      | 75,00 | 58,00          | 82,50 |   |   |
| Ilość uwolnionego<br>aminofenazonu w % | 22,82   | 29,19 | 17,62             | 26,84 | 16,89                      | 25,10 | 19,33          | 27,50 |   |   |

Objaśnienia: a — jako błonę półprzepuszczalną użyto folii celofanowej, b — jako błonę półprzepuszczalną użyto węża do dializy.

Explanation: a — cellophane foil was used as a semi-permeable membrane, b — a dialysis tube was used as a semi-permeable membrane.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW

Stwierdzono, że ciężar, czas topnienia czopków oraz stopień mikronizacji zawartego w nich aminofenazonu były zgodne z wymaganiami FP IV. Zawartość aminofenazonu w czopkach odpowiadała ilości deklarowanej, a otrzymane odchylenia mieściły się w granicach błędu analitycznego.

Na stopień uwalniania aminofenazonu z czopków wywiera wpływ rodzaj zastosowanego do dializy materiału półprzepuszczalnego — w przypadku użycia węża dializacyjnego uzyskano wyższe wyniki w porównaniu z folią celofanową.

Różnice te dla czopków nie zawierających środków pomocniczych wynoszą 6,37%, dla czopków z substancją czynną mikronizowaną z dodatkiem parafiny płynnej — 9,22%, a dla czopków, w których aminofenazon mikronizowano z glikolem propylenowym i etanolem odpowiednio: 8,21% i 8,17%.

Sposób mikronizacji aminofenazonu posiada mniejszy wpływ na stopień jego uwalniania z czopków. Przy zastosowaniu węża dializacyjnego — z czopków z aminofenazonem mikronizowanym bez środków pomocniczych po 3-godzinnej dializie uwolniło się 29,19% substancji czynnej. Dla czopków, w których aminofenazon mikronizowano z parafiną płynną, glikolem propylenowym i etanolem wartości te wynoszą 26,84%, 25,10% oraz 27,50%. W przypadku zastosowania do dializy folii celofanowej uwolniło się z poszczególnych czopków odpowiednio 22,82% oraz 17,62%, 16,89% i 19,33% substancji.

## PIŚMIENNICTWO

1. Krówczyński L., Bartkowiec S., Nowacki G., Świerczek J.: *Farm. Pol.* **32**, 99—103, 1976.
2. Pisecka H., Zakrzewski Z.: *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy.* **28**, 199—203, 1976.
3. *Farmakopea Polska IV. T. II, PZWL, Warszawa 1970*, 452—453.
4. *Pharmacopea Helvetica. Editio sexta. Band III, Bern 1971*, 565—566.
5. Swinczuk W. S.: *Farm. Radz.* **21**, 75—77, 1972.
6. Krówczyński L.: *Acta Pol. Pharm.* **20**, 127—140, 1962.
7. Tiencowa A. I., Andrierson A. A., Gładkich S. P., Lebiedienko W. J., Libierman S. F.: *Farmacija* **26**, 5—8, 1977.
8. Tiencowa A. I., Siergiejew W. W., Garbuzowa A. P., Halimow A.: *Farmacija* **26**, 12—15, 1977.
9. Nerlo H., Kosior A.: *Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D* **33**, 255—259, 1978.

Otrzymano 24 VIII 1978.

## РЕЗЮМЕ

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

## SUMMARY

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

