

Gyógyszerhatóanyag kioldódás vizsgálata

A szabályozott hatóanyag-leadás

A hatóanyag kioldódási kinetika a szilárd gyógyszerkészítmények fontos sajátja. Egyes készítmények esetében célszerű minél nagyobb kioldódási sebességet biztosítani. Más esetekben cél a tartós hatást biztosító lassú kioldódás, azaz célszerű a hatóanyag kioldódását késleltetni.

A fentiek miatt nagyon fontos a gyógyszerek hatóanyagkioldódási sebességének ismerete.

Az oldódásvizsgálatok automatizálása terén végzett kutató-fejlesztő munka eredményeképpen napjainkban számos automatikus mérőrendszerrel találkozhatunk. Ezek felépítéséről a mellékelt közleményben olvashatunk¹.

A mérés elve

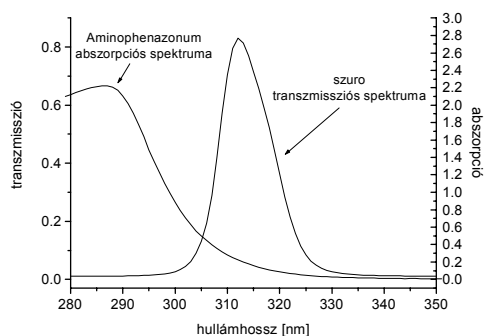
A mérés során feladatunk az oldódényben a gyógyszerkészítményből kioldódó hatóanyag koncentrációjának mérése az idő függvényében. A koncentrációt fotometriás módszerrel határozzuk meg. A Lambert-Beer összefüggés alapján ismert, hogy egy oldaton áthaladó fény intenzitáscsökkenésének logaritmus arányos a koncentrációval:

$$\lg \frac{I_0}{I} = \varepsilon \cdot c \cdot d$$

ahol I_0 a megvilágító, I a d vastagságú rétegen áthaladt fény intenzitása, ε az adott anyagra jellemző állandó (extinkció), c a koncentráció.

Ha a mérőfény hullámhosszát úgy választjuk meg, hogy az a hatóanyag abszorpciós spektrumába essen és ezen a hullámhosszon a gyógyszerkészítményben előforduló vivőanyagok fényelnyelése zérus, vagy elhanyagolhatóan kicsi, akkor a fotometriás módszerrel a hatóanyag koncentráció a Lambert-Beer összefüggés felhasználásával meghatározható.

A gyakorlat során a koncentráció mérésére Hg spektrállámpa 313nm-es vonalát használjuk oly módon, hogy a lámpa más hullámhosszakon kibocsátott vonalait interferenciás szűrő segítségével kiszűrjük (ld.ábra).



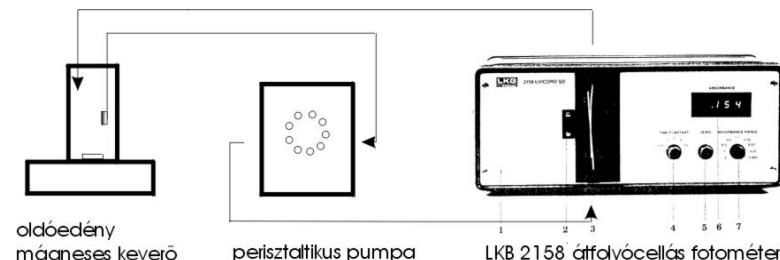
Több lehetséges vegyület közül a gyógyszerként általánosan használt ún. hőcsökkentő-fájdalomcsillapítók csoportjába tartozó amidazofen [4-(dimetilamino)-1-fenil-2,3-dimetilpirazon; Aminophenazonum (Ph)] (Demalgon) használjuk.

¹ Fehér Zsófia, Kolbe Ilona, Lindner Ernő, Tóth Klára, Horvai György, Nagy Géza, Sárkány Péter, Pungor Ernő: Automata mérőrendszer gyógyszerkészítmények hatóanyagkioldódási tulajdonságainak vizsgálatára, *Ki gyógyszerészet*, 34 (1990) 189-195.

A mérőberendezés felépítése

A mérőberendezésünk három fő egységből áll:

1. oldóegység (főzőpohár + mágneses keverő)
2. mintavévi egység (perisztaltikus pumpa szűrővel)
3. detektor egység (LKB 2158 UV átfolyócellás spektrofotométer)



A mérőberendezés a folyamatos mintavételt megvalósító eszközök csoportjába tartozik, melyekben a detektor recirkulációs körben kerül elhelyezésre, azaz az oldóedényből folyamatosan kiszívott minta elemzés után visszakerül az oldóedénybe.

A mérés menete

Első lépésként kapcsolja be a mérőegységet (LKB 2158 műszer, a műszer hátsó oldalán balra). A pontos méréshez 30 perc várakozási idő szükséges. Ez idő alatt állítsa össze a berendezést az alábbiak szerint :

Ellenőrizze az LKB 2158 műszer kezelőszerveinek következő állásait: 4-es gomb (time constant)=2, 7-es gomb (absorbance range)=0.1. A perisztaltikus pumpa jobb oldalán levő cső végére helyezze a szűrőegységet (akváriumi levegőztető), a perisztaltikus pumpán a bal csővéget pedig csatlakoztassa a mérőműszerben elhelyezett átfolyós cella alsó bevezető csővéhez. A mérőműszer átfolyó cellájának felső kivezető csővét hosszabbítsa meg egy másik csővel. Ezt a csővéget a másik, szűrővel ellátott csővéggel együtt helyezze egy 200 ml-es főzőpohárba. Ez utóbbi lesz az oldóedény. Az oldóedénybe helyezzen egy keverőmágnes, töltsön bele desztillált vizet és helyezze a mágneses keverőt közepes keverési sebességgel. A szűrőt olyan magasságba helyezze, hogy a mágneses keverő szabadon foroghasson, ugyanakkor a szűrő teljesen elmerüljön. A visszafolyó vezetéket a folyadékszint fölött a főzőpohár belső oldalához helyezze, ily módon az oldat folyamatos áramlását ellenőrizni tudja. Kapcsolja be a perisztaltikus pumpát. A pumpa kétirányú működésű, a bal oldalán levő kapcsoló alsó állásában az óramutató járásával ellentétes irányú a forgás, most ezt használja. Mintegy tíz perc elteltével a mérőrendszer buborékmentesen feltöltődik desztillált vízzel.

(*)Állítsa le a pumpát, majd az oldóedénybe mérjen 200g desztillált vizet. Helyezze vissza a mágneses keverőre, majd tegye vissza a szűrőt és a visszafolyó vezetéket a fent leírtak szerint. Indítsa el a perisztaltikus pumpát. Mintegy öt perc múlva az 5-ös gomb segítségével nullázza a műszert. Készítsen elő egy stoppert és jegyzetfüzetet. Mérje meg és jegyezze le az oldat hőmérsékletét !

A stopper elindításával egyidejűleg dobjon egy db DEMALGON tablettát az oldóedénybe. Ezt követően 20 másodpercenként olvassa le és jegyezze fel a műszer által mutatott

abszorbancia értéket 20 percen keresztül. Amennyiben a leolvasott értékek 20 perc múlva még mindig változnak, folytassa a mérést.

Tisztítsa ki a mérőrendszert a következők szerint: Állítsa le a pumpát, töltsön az oldóedénybe desztillált vizet, öblítse le deszt. vízzel a szűrőt és a csővégeket, helyezze őket a folyadékba, majd indítsa el a pumpát és működtesse 5 percig. Ezt még egyszer ismételje meg. Így a mérőrendszert kétszer átöblítette, a műszer közelítőleg 0-t mutat. (*)-tól kezdődően ismételje a mérést. Összesen három adatsort vegyen fel a desztillált vizes sorozatból 1-1 DEMALGON tableta felhasználásával.

Ugyanezen mérést egyszer ismételje meg 2 liter 0.1 mol/dm^3 koncentrációjú sósavdattal. A fotométerben az optikai szűrőt a megfelelőre (275 nm) cserélni kell. Az optikai szűrő cseréjéhez kérjen segítséget a laborvezetőtől.

Megjegyzések

A gyakorlat alatt ne változtassa a mágneses keverő keverési sebességét, valamint a perisztaltikus pumpa beállításait !

Az LKB 2158 műszer a bekapcsolás pillanatában 1-et mutat, majd mintegy másfél perc elteltével, a lámpa beindulása után csökkenő számokat jelez. Amennyiben ez nem következik be (folyamatosan 1-es érték látható, még 5 perc múlva is) ez azt jelenti, hogy a lámpa begyújtása nem sikerült. Kapcsolja ki, majd néhány másodperc múlva kapcsolja ismét be a műszert !

A mérés során az oldatnak a mérőedényből az átfolyós küvetta történő eljuttásához meghatározott időre van szükség. Ezzel az idővel az időskálát korrigálni kell. Ezen idő méréséhez végezze el a következőt:

Állítsa össze a berendezést a fenti módon, kb. 100 ml desztillált vízzel. Kapcsolja be a pumpát, nullázza a műszert. A stopper indításával egyidejűleg töltsön az oldóedénybe levő vízhez mintegy 100 ml olyan gyógyszeroldatot, melyben az oldódási folyamat már befejeződött (valamelyik korábbi mérés során tegye félre). 2 másodpercenként olvassa le a műszert, az értékeket jegyezze le. A jel egy idő múlva hirtelen emelkedni kezd, majd stabilizálódik. Ekkor állítsa le a pumpát és ismételje meg a mérést kétszer. A mért értékeket ábrázolja. A maximális érték feléhez tartozó időket olvassa le. A három méréshez tartozó félérték-időket átlagolja és ezzel korrigálja az oldódási időskálát.

A mérés során figyelembe kell venni a mérőcellában, valamint a csövekben lévő oldat tömegét és ezzel korrigálni kell az oldószer tömegét. Ennek meghatározásához a következőképpen járjon el: Mérje meg egy 100 ml-es főzőpohár tömegét. Vegye le a csővégről a szűrőt. Tölts fel a rendszert desztillált vízzel. A pumpa ellentétes (az óramutató járásával megegyező) irányú működtetésével őrítse a mérőcellát és a csöveket a 100 ml-es főzőpohárba. Ismét tölts fel a rendszert, majd őrítse a 100 ml-es főzőpohárba. Ismételje ezt ötször, majd mérje meg a víz tömegét. Értelemszerűen ennek a tömegnek az ötödrésze lesz a mérőrendszer által tartalmazott oldószer tömege.

A DEMALGON tableta 270 mg aminophenazonum-ot tartalmaz. Számítsa át a mért abszorpció értékeket koncentrációra $/(mg \text{ hatóanyag})/(100g \text{ oldószer})$ egységben/

A gyakorlat végén mindig tisztítsa ki a mérőrendszert, végül hagyja deszt. vízzel feltöltött állapotban.

Beadandó

Koncentráció – idő görbék és táblázatok, hőmérséklet adatokkal.
A korrekciós idő, a mérőcella + csövek oldószertartalmának adatai.

Eszközök

Mágneses keverő
Perisztaltikus pumpa
LKB 2158 átfolyóküvetta fotométer (optikai szűrők 310nm és 275nm)
Összekötő csövek
Stopper
1 db 250 ml-es főzőpohár (oldóedény)
1 db 100 ml-es főzőpohár
desztillált víz
2 0.1 mol/dm^3 koncentrációjú sósav

Felkészülés: Atkins II. Spektroszkópia-2 Elektronátmenetek