

WYKORZYSTANIE ZDOLNOŚCI SOLUBILIZACYJNYCH PRODUKTÓW OKSYETYLENOWANIA ALKOHOLI TŁUSZCZOWYCH TYPU BRIJ W STOSUNKU DO SIMASTATYNY

Paweł Marek Ginter, Marian Mikołaj Zgoda

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Instytut Technologii i Chemii Leków
Zakład Farmacji Stosowanej

Streszczenie

Odkrycie inhibitorów 3-hydroxy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A, czyli statyn, zrewolucjonizowało leczenie dyslipidemii: obecnie są to najczęściej przepisywane leki hipolipemizujące na świecie. Na podstawie randomizowanych badań klinicznych udowodniono, że prawdopodobnie właśnie dzięki złożonemu działaniu farmakologicznemu, statyny wywołują pożądane efekty kliniczne, do których należy zaliczyć przede wszystkim zmniejszenie zachorowań i zgonów, spowodowanych chorobami naczyniowymi o podłożu miażdżycowym. Udowodnione jest także korzystne działanie statyn w pierwotnej i wtórnej profilaktyce choroby niedokrwiennej serca, udarze niedokrwiennym mózgu u osób ze stwierdzonymi zmianami naczyniowymi. Ponadto udowodniono klinicznie przydatność statyn w zapobieganiu zmianom osteoporotycznym kości. [4]

Celem prowadzonych badań preformulacyjnych było zbadanie zdolności solubilizacyjnych produktów oksyetylenowania alkoholi tłuszczowych typu Brij w stosunku do simwastatyny. Prześledzenie dostępności farmaceutycznej simwastatyny z modelowej postaci leku umożliwiło określenie wpływu substancji pomocniczych na proces równowagowej solubilizacji substancji biologicznie czynnej w płynie recepturowym - 0,1n HCl.

Słowa kluczowe: statyny, simwastatyna, surfaktanty niejonowe, polioksyetylenowany glikol, alkohol tłuszczowy (Brij)

WPROWADZENIE

Współczesna technologia postaci stałych doustnych środków farmaceutycznych wymaga, aby substancja biologicznie czynna po rozpadzie leku znajdowała się w stanie rozproszenia

molekularnego [1]. Rozproszenie to zapewniają rozpuszczalne w wodzie i płynach ustrojowych górnego odcinka przewodu pokarmowego niejonowe związki powierzchniowo czynne eterów glikoli polioksyetylenowych i alkoholi tłuszczowych ('Brij'), które w technologii postaci leków pełnią funkcję biodegradowalnych emulgatorów i solubilizatorów (pośredników rozpuszczalności) [1]. Efektywność terapeutyczna jest w istotny sposób wspomagana wówczas, gdy substancje pomocnicze równocześnie odgrywają rolę emulgatorów poprawiających indeks litogenolityczny żółci A (zdolność do emulgowania i solubilizacji leków w dwunastnicy [5, 6]. Kompatybilne związki powierzchniowo czynne w stężeniu przekraczającym krytyczne stężenie micelarne (c_{mc}), $c_{exp} \geq c_{mc}$, powinny micelarnie solubilizować aktywne biologicznie leki z ugrupowaniem estrowym lub amidowym o niskim poziomie równowagi hydrofilowo-lipofilowej ($HLB_G \leq 10$), zwiększając tym samym ich dostępność farmaceutyczną. [1]

Lipofilowa struktura badanej substancji biologicznie czynnej czyni ją nierozpuszczalną w podstawowych płynach receptorowych. Stąd też podjęte badania przy całej złożoności zagadnienia miały charakter wstępny, których celem technologicznym było wytworzenie modelowej formy leku z inkorporowanym solubilizatorem. Przez zbadanie dostępności farmaceutycznej simwastatyny z modelowej postaci leku oceniono wpływ substancji pomocniczych na proces równowagowej solubilizacji substancji biologicznie czynnej w płynie receptorowym - 0,1 nHCl.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

MATERIAŁY

Simwastatyna (producent: Pol-Nil Sp.200). Jako wzorcowe niejonowe związki powierzchniowo czynne wykorzystano produkty firmy „Fluka AG”:

- Brij 30, 35 - eter monolaurynowy glikolu polioksyetylenowego,
- Brij 52, 56, 58 - eter monocetylowy glikolu polioksyetylenowego,
- Brij 78 - eter oktaacylowy glikolu polioksyetylenowego,
- Brij 96 - eter oleinowy glikolu polioksyetylenowego.

Tabela 1. Wielkości charakteryzujące aktywność powierzchniową wybranych polioksyetylenoli na granicy faz w układzie wodnym [2]

Table 1. Quantities characterising the surface activity of selected polioxyethylenols at the interface in the aqueous system [2]

ZPC	M_w	n_{TE}	$cmc, g \cdot 100$ cm^{-3}	$cmc, mol \cdot$ dm^{-3}	HLB_{cmc}	$\Delta G_m^0 kJ \cdot$ mol^{-1}	$\sigma_{cmc}^{25} mJ \cdot$ m^{-2}
Brij 30	362	4	0,0526	$1,4522 \cdot 10^{-4}$	22,62	-20,06	31,36
Brij 35	1198	23	0,0651	$5,4331 \cdot 10^{-5}$	16,25	-22,29	44,25
Brij 52	330	2	0,0063	$1,9067 \cdot 10^{-5}$	9,22	-24,66	50,33
Brij 56	682	10	0,1243	$1,8215 \cdot 10^{-4}$	24,11	-19,54	40,58
Brij 58	1122	20	0,1274	$1,1351 \cdot 10^{-4}$	20,99	-20,68	42,33
Brij 78	1150	20	0,0828	$7,1987 \cdot 10^{-5}$	17,99	-21,65	47,32
Brij 96	708	10	0,0868	$1,2551 \cdot 10^{-4}$	21,49	-20,45	40,20

Tabela 2. Substancje pomocnicze użyte do wytworzenia modelowej postaci leku
Table 2. Supportive substances used for the model shape of drug

Stałe składowe Constant components	Dawka terapeutyczna Therapeutical dose of simvastatin 10 mg	Dawka terapeutyczna Therapeutical dose of simvastatin 40 mg
BHA	+	+
Poltabloza	+	+
Kwas askorbinowy – Ascorbid acid	+	+
Kwas cytrynowy – Citric acid	+	+
Avicel PH 101	+	+
H.E.S.	+	+
Mg – stearynian - Stearate	+	+
Kabosil TS - 610	+	+
*Micelarny surfaktant Micellar surfaktant	+	+

Masa tabletki \cong 104 mg

Masa tabletki \cong 416 mg

Ze względu na łatwiejsze odczytanie ilościowego uwalniania substancji biologicznie czynnej, faktyczna masa tabletki była większa od masy podanej w tabeli (1 i 2).

WYZNACZANIE KRZYWEJ KALIBRACYJNEJ DLA METANOŁOWYCH ROZTWORÓW SIMWASTATYNY

Przygotowano wzorcowy roztwór substancji biologicznie czynnej simwastatyny o stężeniu wyjściowym $c = 1,00 \text{ g}/100\text{cm}^3$. Z roztworu tego wykonano szereg rozcieńczeń (ryc. 3).

Tabela 3. Wartość absorbancji charakterystycznej dla analizowanej substancji (simwastatyny) przy długości fali ($\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$).

Table 3. Absorbance value characterising the analysed substance (simvastatin), with the wavelength of $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ nm}$

Lp.	C	A	Typ wzoru korelacyjnego Typ of correlation model	1. $a \pm da$ 2. $b \pm db$
1	0,05 mg	0,68	$y = a + bx$ $r = 0,9995$	1. $3,2134 \cdot 10^{-2} \pm 3,3467 \cdot 10^{-2}$ 2. $12,9634 \pm 0,6996$
2	0,04 mg	0,55		
3	0,03 mg	0,42		
4	0,02 mg	0,30		
5	0,01 mg	0,22		

Uzyskane wartości aproksymacji zostały zaproksymowane przy pomocy programu „Aproksy 2” i uzyskały najwyższe wartości współczynnika korelacji przy zależności liniowej $y = a + bx$. Powyższe równanie po przekształceniu do postaci:

$$c = \frac{A - 12,9634}{3,2134 \cdot 10^{-2}}$$

umożliwiło ilościowe oznaczenie zsolubilizowanej równowagowo simwastatyny przez wodne roztwory Brij.

WYKONANIE SOLUBILIZACJI W UKŁADZIE RÓWNOWAGOWYM SIMWASTATYNY PRZEZ WODNE ROZTWORY NIEJONOWYCH SURFAKTANTÓW TYPU BRIJ

Przygotowano serie rozcieńczeń wodnych surfaktantów typu Brij w stężeniach zbliżonych do cmc. Następnie wprowadzono dawkę terapeutyczną simwastatyny - 0,040 g. Po upływie 24 godzin odsączono substancję, która nie uległa rozpuszczeniu. Otrzymany roztwór badano spektrofotometrycznie w zakresie długości fali 220 - 300 nm.

Otrzymane wyniki badań umożliwiły prześledzenie zależności między efektywnym stężeniem solubilizatora a oznaczoną ilością zsolubilizowanej simwastatyny - $S_{(rz)}$. Przebieg zestawionych w tabeli równań korelacyjnych umożliwił wyliczenie tzw. S_{app} - pozornej rozpuszczalności simwastatyny w wodzie. Zestawione w tabeli rezultaty oznaczeń ilościowych umożliwiły zależności:

$$K_w^m = \frac{S_{(rz)} - S_{app}}{S_{app}}$$

wyliczenie micelnego współczynnika podziału, którego liczbowe wartości zestawiono w tabeli. Obliczono również index $i_{(s)d}$, który umożliwia ocenę ilościową zdolności solubilizacyjnych badanych surfaktantów w stosunku do rynkowej formy preparatu (np.: „SIMREDIN”), który zawiera 40,0 mg substancji biologicznie czynnej (simwastatyny).

Uzyskane rezultaty, a przede wszystkim liczbowe wartości S_{app} rozpuszczalności pozornej i indeksu $i_{(d)}$ stanowią podstawę do oszacowania niezbędnej ilości solubilizatora do wytworzenia modelowej postaci leku o pełnym przeniesieniu na sposób micelarny substancji biologicznie czynnej do roztworu rzeczywistego. Dokumentację graficzną efektywności procesu solubilizacji simwastatyny przedstawiono jako przebieg zależności między współczynnikiem podziału, indeksem $i_{(s)d}$ w funkcji stężenia ekspozycyjnego surfaktanta

$$S_{(rz)} = f(c_{exp})$$

OCENA DOSTĘPNOŚCI FARMACEUTYCZNEJ MICELARNIE ZSOLUBILIZOWANEJ SIMWASTATYNY Z MODELOWEJ STAŁEJ DOUSTNEJ POSTACI LEKU (DOSTĘPNOŚĆ FARMACEUTYCZNA)

Tabletki z simwastatyną i odpowiednim solubilizatorem, spełniające normy technologiczne (określona masa, jednolitość zawartej substancji leczniczej, wytrzymałość mechaniczna, itp.), poddano badaniom dostępności farmaceutycznej. Zgodnie z wymogami farmakopealnymi (FP V) oznaczenie tej wielkości przeprowadzono metodą łopatkową.

Aby warunki przeprowadzonych badań przybliżyć w jak największym stopniu do warunków panujących w organizmie człowieka, jako medium pomiarowego użyto 0,1 molowego kwasu solnego (HCl), który stanowi odniesienie do sztucznego soku żołądkowego pozbawionego enzymów. Proces uwalniania simwastatyny z wytworzonych modelowych tabletek prowadzono w temperaturze 37°C ($\pm 1^\circ\text{C}$).

Z uwagi na właściwości analizowanej postaci leku, co 10 min pobierano 20 ml roztworu, następnie próbki filtrowano celem oddzielenia nierozpuszczalnych składowych formulacyjnych i w końcowej fazie oznaczono ilość simwastatyny metodą spektrofotometryczną przy długości fali $\lambda = 238 \text{ nm}$ (maksimum absorpcji simwastatyny). Każdorazowe pobranie 10 ml próbki z naczynia pomiarowego, uzupełniane było taką samą ilością płynu receptorowego (tab. 4).

Tabela 4. Procent dawki uwolnionej simwastatyny z wytworzonych modelowych tabletek po 100 minutowej ekspozycji

Table 4. Dose percentage of simvastatin liberated from the produced model tablets after 100-min exposure

Rodzaj surfaktanta wprowadzonego do modelowej stałej doustnej postaci leku Type of surfactant introduced into Model solid oral form of drug	% uwolnionej dawki % of liberated dose
Brij 30	17,9 %
Brij 35	16,72 %
Brij 52	14,7 %
Brij 56	16,8 %
Brij 58	17,4 %
Brij 78	18,7 %
Brij 96	14,7 %
Tabletka z simwastatyną niezawierająca w składzie badanego surfaktanta A table with simvastatin not Containing the examined surfactant	15,2 %

OMÓWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKI

W wyniku przeprowadzonej w warunkach równowagowych solubilizacji simwastatyny w środowisku wodnych roztworów surfaktanta typu Brij, wyznaczono rozpuszczalność rzeczywistą $S_{(rz)}$, która stanowiła podstawę do rozwiązania równania Noyesa-Whitneya. Z przebiegu zależności $S_{(rz)} = f(c_{exp})$ wyznaczono tak zwaną rozpuszczalność pozorną simwastatyny przy $c_{exp} = cmc$. Umożliwia ona wyliczenie niezbędnej ilości surfaktanta - solubilizatora do przeprowadzenia w roztwór rzeczywisty populacyjnej dawki simwastatyny, zawartej w rynkowej formie preparatu - 0,040 g.

Interesujący jest fakt, iż wyznaczona rozpuszczalność rzeczywista simwastatyny w wodzie charakteryzuje się daleko idącą zbieżnością wartości liczbowej, tj. od $1,1392 \cdot 10^{-5}$ g/100cm³ do $2,0000 \cdot 10^{-5}$ g/100 cm³. Wyznaczona pozorna rozpuszczalność simwastatyny w wodzie stanowiła podstawę do wyliczenia micelnego współczynnika podziału K_w^m . Analizując liczbowe wartości K_w^m , można stwierdzić, że najbardziej efektywnym solubilizatorem dla simwastatyny jest Brij 58, Brij 96, Brij 35, Brij 30. Przy przyjętym kryterium niskimi zdolnościami solubilizacyjnymi charakteryzuje się surfaktant typu Brij 52, Brij 56, Brij 78.

W aspekcie aplikacyjnym wprowadzono wielkość indeksu solubilizacyjnego $i_{(sol)}$, którego wartość jest ilorazem między rzeczywistą rozpuszczalnością simwastatyny a średnio stosowaną dawką w formie leku - 0,040 g. Zestawione w tabeli 5 liczbowe wartości $i_{(sol)}$, umożliwiają wiarygodne wyliczenie niezbędnej ilości solubilizatora do zsolubilizowania 0,040 g simwastatyny w modelowej doustnej postaci leku.

Ze względu na sorpcję simwastatyny na substancjach pomocniczych, które umożliwiły wytworzenie modelowej tabletki, dla potrzeb solubilizacji wprowadzono taką ilość solubilizatora, aby można było uzyskać micelarny roztwór środka leczniczego części dawki.

Przeprowadzone badania nad dostępnością farmaceutyczną, umożliwiły oszacowanie szybkości solubilizacji simwastatyny przez niejonowy surfaktant, w obecności składowych formulacyjnych modelowej postaci leku.

Prześledzenie zależności pomiędzy ilością zsolubilizowanej simwastatyny w funkcji czasu opisano równaniami, z których wynika, że do 40 minuty ekspozycji tabletki w płynie recepturowym ustala się równowagowy układ między zsolubilizowaną micelarnie simwastatyną, która wraz z substancjami pomocniczymi pozostaje w formie pierwotnej dyspersji w płynie receptorowym. Na uwagę zasługuje fakt, iż na rządowość procesu solubilizacji niebagatelny wpływ ma ilość solubilizatora, który został wprowadzony do jednej modelowej tabletki.

O powyższym świadczą równania korelacyjne opisujące przebieg procesu w funkcji $C_0 - C_t = f(t, min)$. Uzyskane wyniki wskazują na Brije jako na klasę substancji pomocniczych, która może być wykorzystywana do formulacji modelowej doustnej postaci leku, w której podczas dezintegracji zachodzi efektywna micelarna solubilizacja środka leczniczego.

Uzyskane wyniki mają charakter preformulacyjny, stąd też wytwarzanie efektywnej stałej doustnej postaci leku wymaga jeszcze uzupełniających badań z zakresu granulometrii i oszacowania dostępności farmaceutycznej, w modelowych płynach receptorowych w układzie LADME.

LITERATURA

- [1] Zgoda M.M., Hreczuch W., Woskowicz M., Nachajski M., Kołodziejczyk M.: Równowaga hydrofilowo-lipofilowa (HLB) i parametr rozpuszczalności a typ aktywności powierzchniowej produktów oksyetylenowania estrów metylowych kwasów tłuszczowych oleju rzepakowego. *Polimery* (2003, 48, 5, 365-370.
- [2] Zgoda M.M., Kołodziejczyk M., Redliński A.: Rozpuszczalność idealna i parametr rozpuszczalności a aktywność powierzchniowa produktów addycji tlenu etylenu do kwasu stearynowego i oleju rycynowego. *Polimery* (1998) 43, 10, 612-618.
- [3] Kołodziejczyk M., A. Redliński, Zgoda M.M.: Strukturalny poziom równowagi hydrofilowo-lipofilowej a typ aktywności powierzchniowej produktów oksyetylenowania alkoholu laurwego i alkoholu oleinowego szeregu $R-[OCH_2CH_2]_n-OH$. *Polimery* (1998) 43, 5, 307-313.
- [4] Kaliszan R., Janicki S.: *Farmacja Polska*, (2001) 57, 456.
- [5] Zgoda M.M., Karczewski T.: *Diagnostyka Laboratoryjna* (1993), 29, 163.
- [6] Zgoda M.M., Karczewski T.: *Acta Polonie Pharmaceutica - Drug Research* (1990) 47, 61.

Adres autorów:

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Instytut Technologii i Chemii Leków
Zakład Farmacji Stosowanej
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

Tabela 5. Podstawowe wielkości fizykochemiczne opisujące proces równowagowej solubilizacji simvastatyny przez wodne roztwory surfaktantów typu Brij

Table 5. Basic physicochemical data characterising the process of equilibrial solubility of simvastatin through water solutions of Brij surfactants

Brij	Stężenie ekspozycyjne C_{exp}	Absorbancja A^*	Ilość substancji zsolubilizowanej S/R	Rozpuszczalność rzeczywista $S_{(R)} = S_{poz} + K(C_{exp})$	Micelarny współczynnik podziału K^m_w
30	$8,40 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	0,14	$8,20 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	$8,580 \cdot 10^{-4}$	42,15
	$1,31 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,20	$1,29 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$1,328 \cdot 10^{-3}$	66,89
	$1,69 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,25	$1,67 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$1,708 \cdot 10^{-3}$	86,89
	$2,85 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,40	$2,83 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$2,868 \cdot 10^{-3}$	147,94
	$3,78 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,52	$3,76 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$3,798 \cdot 10^{-3}$	196,89
	$4,55 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,62	$4,53 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$4,568 \cdot 10^{-3}$	237,42
	$5,40 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,73	$5,38 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$5,418 \cdot 10^{-3}$	282,15
35	$1,69 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,14	$1,67 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$1,708 \cdot 10^{-3}$	86,89
	$8,79 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,60	$8,77 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$8,808 \cdot 10^{-3}$	460,57
	$8,95 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,61	$8,93 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$8,968 \cdot 10^{-3}$	469,00
	$9,56 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,65	$9,54 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$9,578 \cdot 10^{-3}$	501,10
	$9,72 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,66	$9,70 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$9,738 \cdot 10^{-3}$	509,52
	$1,03 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,70	$1,01 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$1,048 \cdot 10^{-3}$	52,15
52	$1,92 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	0,28	$1,76 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	$2,08 \cdot 10^{-4}$	10,00
	$2,23 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	0,32	$2,07 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	$2,39 \cdot 10^{-4}$	11,93
	$2,93 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	0,41	$2,77 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	$3,09 \cdot 10^{-4}$	16,31
	$3,93 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	0,47	$3,23 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	$3,55 \cdot 10^{-4}$	19,18
	$3,93 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	0,54	$3,77 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	$4,09 \cdot 10^{-4}$	22,56
	$4,16 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	0,57	$4,00 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	$4,32 \cdot 10^{-4}$	24,00
56	$1,54 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	0,23	$1,38 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	$1,70 \cdot 10^{-4}$	7,62
	$1,62 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	0,24	$1,46 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	$1,78 \cdot 10^{-4}$	8,12
	$7,56 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	1,01	$7,40 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	$7,72 \cdot 10^{-4}$	45,25

Brij	Stężenie ekspozycyjne C_{exp}	Absorbancja A^*	Ilość substancji zsolubilizowanej S/R	Rozpuszczalność rzeczywista $S_{(R)} = S_{poz} + K(C_{exp})$	Micelarny współczynnik podziału K^m_w	s
58	$2,300 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,18	$2,28 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$2,32 \cdot 10^{-3}$	113	5
	$2,400 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,19	$2,38 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$2,42 \cdot 10^{-3}$	118	5
	$1,064 \cdot 10^{-2} \text{ g/100cm}^3$	0,72	$1,062 \cdot 10^{-2} \text{ g/100cm}^3$	$1,066 \cdot 10^{-2}$	530	2
	$1,172 \cdot 10^{-2} \text{ g/100cm}^3$	0,79	$1,170 \cdot 10^{-2} \text{ g/100cm}^3$	$1,174 \cdot 10^{-2}$	584	2
	$1,480 \cdot 10^{-2} \text{ g/100cm}^3$	0,88	$1,478 \cdot 10^{-2} \text{ g/100cm}^3$	$1,482 \cdot 10^{-2}$	738	3
	$1,310 \cdot 10^{-2} \text{ g/100cm}^3$	0,99	$1,308 \cdot 10^{-2} \text{ g/100cm}^3$	$1,312 \cdot 10^{-2}$	653	3
78	$4,60 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	0,09	$4,40 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	$4,789 \cdot 10^{-4}$	22,15	1
	$1,23 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,19	$1,21 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$1,248 \cdot 10^{-3}$	62,68	3
	$1,54 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,23	$1,52 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$1,558 \cdot 10^{-3}$	79,00	3
	$1,62 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,24	$1,60 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$1,638 \cdot 10^{-3}$	83,21	4
	$1,69 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,25	$1,67 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$1,708 \cdot 10^{-3}$	86,89	4
96	$4,60 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	0,09	$4,40 \cdot 10^{-4} \text{ g/100cm}^3$	$4,68 \cdot 10^{-4}$	39,00	1
	$2,93 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,41	$2,91 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$2,922 \cdot 10^{-3}$	263,54	7
	$4,93 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,67	$4,91 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$4,909 \cdot 10^{-3}$	445,36	1
	$6,32 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	0,85	$6,30 \cdot 10^{-3} \text{ g/100cm}^3$	$6,290 \cdot 10^{-3}$	571,72	1
	$6,90 \cdot 10^{-5} \text{ g/100cm}^3$	0,12	$5,30 \cdot 10^{-5} \text{ g/100cm}^3$	$7,90 \cdot 10^{-5}$	3,81	1
	$8,40 \cdot 10^{-5} \text{ g/100cm}^3$	0,14	$6,80 \cdot 10^{-5} \text{ g/100cm}^3$	$9,40 \cdot 10^{-5}$	5,18	1
	$1,15 \cdot 10^{-5} \text{ g/100cm}^3$	0,18	$9,90 \cdot 10^{-5} \text{ g/100cm}^3$	$2,20 \cdot 10^{-5}$	8,00	2

APPLICATION OF SOLUBILIZING PROPERTIES OF THE PRODUCTS OF OXYETHYLENATED FATTY ALCOHOLS OF THE 'BRIJ' TYPE IN THE RELATION TO SIMVASTATIN

Paweł Marek Ginter, Marian Mikołaj Zgoda

Institute Technology and Chemistry Pharmaceutical,
Department of Dispensing Pharmacy, Medical University of Lodz

Summary

Investigation of 3-hydroxy-3-methyl-glutaril-coenzyme A inhibitors (statins) has influenced considerably the process of treatment of dislipidemy; now they belong to the most frequently prescribed hypolipemizing medicines. As it has been proved through randomized clinical examination, it is believed to be related to their complex pharmacological action that statins cause certain clinical effects such as a decrease in the morbidity and mortality rate resulted from vessel diseases referred to arteriosclerotic changes. It has been also proved the statine's beneficial influence during the primary and secondary preventive treatment for ischaemic heart disease, ischaemic stroke in the case of patients with diagnosed changes in the vascular system. Moreover, it has been proved the clinical usability in the preventive treatment for osteoporotic changes in bones. [4]

The aim of the preformulary examination is to determine solubilizing properties of oxyethylenated fatty alcohols of the 'Brij' type in the relation to simvastatin. Estimation of pharmaceutical accessibility of simvastatin in model form of drug made it possible to establish the influence of supportive substances on the process of equilibrium solubilization of biologically active substance in the recipe liquid - 0,1n HCl.

Key words: statins, simvastatin, non-ionic surfactants, polyoxyethylene glycol, fatty alcohol (Brij)

INTRODUCTION

According to the requirements of the modern technology of solid oral shape of pharmaceutical agents, after the disintegration of a medicine, biologically active substance should be in a state of molecular scattering [1]. Such molecular scattering is determined by soluble in water and in fluid in the upper part of the alimentary canal non-ionic surfactants of the polyoxyethylene glycol ethers and fatty alcohol (Brij), functioning as biodegradable emulsifiers and solubilizers (mediators of solubility). [1] Therapeutic efficiency is aided significantly when supportive

substances concurrently play role of emulsifiers that improve litogenolitic index of bile A (capacity to emulsify and solubilize drugs in duodenum). [5, 6]

Compatible surfactants in the concentration that exceeds the critical micelle concentration (c_{mc}), $c_{exp} \geq c_{mc}$, are expected to solubilize micellary biologically active substances of the ester and amid series of a low level of hydrophylic-lipophylic equilibrium ($HLB_G \leq 10$), increasing at the same time their pharmaceutical accessibility. [1]

Thanks to its lipophilic structure, the investigated biologically active substance is insoluble in basic recipe fluids. For that reason the investigation may be described as preparatory and aims mainly at producing a model form of a drug with incorporated solubilizer. The investigation of pharmaceutical accessibility of simvastatin from the model form of a drug makes it possible to estimate the influence of supportive substances on the process of equilibrial solubilization of biologically active substance in recipe fluid - 0,1n HCl.

EXPERIMENTAL SECTION

MATERIALS

Simvastatin (prod. by: Pol-Nil Sp.200). As model non-ionic surfactants there have been used the products of „Fluka AG” firm:

- Brij 30, 35 - monolauryl ether of polioxyethylene glycol,
- Brij 52, 56, 58 - monocetyl ether of polioxyethylene glycol,
- Brij 78 - octadecyl ether of polioxyethylene glycol,
- Brij 96 - olein ether of polioxyethylene glycol.

For the easier readout of quantitative release of biologically active substance, the actual mass of a tablet was bigger than the mass presented in the table above (tab 1 and 2).

DETERMINATION OF THE CALIBRATION CURVE FOR THE METHANOL SOLUTIONS OF SIMVASTATIN

It was prepared a model solution of biologically active substance of simvastatin with the initial concentration of $c = 1,00 \text{ g}/100\text{cm}^3$. The solution became a base for dilution (tab. 3).

The achieved values of approximation were approximated by means of the programme ‘Aproksy 2’, and reached the highest values of correlation coefficient with the linear dependence $y = a + bx$. The above equation, transformed in the following way:

$$c = \frac{A - 12,9634}{3,2134 \cdot 10^{-2}}$$

made possible the quantitative determination of equilibrially solubilised simvastatin through the water solutions of Brijs.

CARRYING OUT OF THE SOLUBILISATION IN THE EQUILIBRIAL SYSTEM OF SIMVASTATIN THROUGH THE WATER SOLUTIONS OF NON-IONIC BRIJ SURFACTANTS

There were prepared the series of water dilutions of Brij surfactants with the concentration close to cmc. Then it was introduced the therapeutic dose of simvastatin - 0,040 g. After 24 hours, not dissolved substance was filtered off. The received solution was subject to spectrophotometric analysis in the wavelength range of 220 - 300 nm.

Results of the examination made it possible to investigate the relationship between the effective concentration of the solubilizer and determined quantity of solubilized simvastatin - $S_{(rz)}$. Carrying out of the correlation equations presented in the table made it possible to estimate so called S_{app} - apparent water solubility of simvastatin. The results of the quantitative determination made it possible for the dependence

$$K_w^m = \frac{S_{(rz)} - S_{app}}{S_{app}}$$

to estimate the micellar partition coefficient. It has been also estimated index $i_{(s)d}$, which affords possibilities for quantitative assessment of solubilizing power of the examined surfactants in the relation to the marketable form of the preparation (e.g. SIMREDIN), which contains 40,0 mg of biologically active substance (simvastatin).

The obtained results, first of all numerical values S_{app} of apparent solubility and index $i_{(d)}$, are the base for estimating the quantity of solubilizer indispensable for producing a model shape of drug with the full transposition, in a micellar way, of the biologically active substance to non-ideal solution. Graphical documentation of the effectiveness of the process of the simvastatin solubilization has been presented as carrying out of the relationship between partition coefficient, index $i_{(s)d}$ in the function of surfactant exposure concentration

$$S_{(rz)} = f(c_{exp})$$

ASSESSMENT OF PHARMACEUTICAL ACCESSIBILITY OF MICELLARY SOLUBILIZED SIMVASTATIN FROM THE MODEL SOLID ORAL FORM OF DRUG (PHARMACEUTICAL ACCESSIBILITY)

Tablets with simvastatin and appropriate solubilizer, which fulfil technological standards (appropriate mass, uniformity of therapeutic substance contained, mechanical strength etc.), were subject to examination of pharmaceutical accessibility. According to the pharmacopoeia standards (FPV), determination of the parameter was carried out with the 'spatula' method.

In order to close as much as possible the circumstances of the carried out examination to those in the human organism, as a measurement medium it was used 0,1-molar hydrochloric acid (HCl), which refers to artificial enzyme-free gastric juice.

Process of liberation of simvastatin from the produced model tablets was carried out in the temperature of 37°C ($\pm 1^\circ\text{C}$).

Taking into consideration characteristic features of the analysed drug, every 10 min there were drawn 20 ml of the solution, and then the samples were filtered in order to separate insoluble recipe components and finally the quantity of simvastatin was determined with the

spectrophotometric method with the wavelength $\lambda = 238$ nm (maximum of simvastatin absorption). Every sampling of 10 ml from the measurement vessel was refilled with the same amount of recipe liquid (tab.4).

ANALYSIS OF THE RESULTS AND CONCLUSION

As a result of simvastatin solubilization in the water solutions of Brij surfactant, carried out in the equilibrium condition, it has been determined non-ideal solubility $S_{(rz)}$, which became the base for solving the Noyes-Whitney equation. Analysis of the dependence $S_{(rz)} = f(c_{exp})$ made it possible to determine so called apparent solubility of simvastatin with $c_{exp} = cmc$, which allows us to estimate the amount of surfactant - solubilizer indispensable for transferring to non-ideal solution the population dose of simvastatin contained in the marketable form of the preparation - 0,040 g.

What is interesting, characteristic feature of the determined non-ideal water solubility of simvastatin is convergence of numerical values from $1,1392 \cdot 10^{-5}$ g/100cm³ to $2,0000 \cdot 10^{-5}$ g/100 cm³.

The determined apparent water solubility of simvastatin was the base for estimation of the micellar partition coefficient K^m_w . While analysing the numerical values K^m_w , it can be observed that the most effective solubilizers for simvastatin are Brij 58, Brij 96, Brij 35, Brij 30. According to our criteria, Brij 52, Brij 56, Brij 78 belong to the surfactants with low solubilizing abilities.

In the appliqué aspect it has been introduced the parameter of solubilizing index $i_{(sol)}$ which value can be described as a quotient between non-ideal solubility of simvastatin and applied average dose in the form of drug - 0,040 g. Presented in the table 5 numerical values $i_{(sol)}$ make it possible to estimate the quantity of solubilizer indispensable for solubilizing 0,040 g of simvastatin in the model oral form of drug.

Taking into consideration sorption of simvastatin in relation of supportive substances, which made it possible to produce a model tablet, for solubilization it has been introduced the quantity of solubilizer enough to achieve micellar solution of therapeutic substance of the part of the dose.

The examination of pharmaceutical accessibility made possible determination of simvastatin solubilization rate through non-ionic surfactant in the presence of recipe components of the model form of drug.

Dependence between the quantity of solubilized simvastatin in the time function has been presented with equations, which prove that during the first 40 min of the tablet exposition in the recipe fluid it is being established the equilibrium relationship between micellary solubilized simvastatin, which stays with supportive substances in the form of primary dispersion in the recipe liquid.

It is worth mentioning that the order of the process of solubilization is considerably influenced by the quantity of solubilizer introduced into a model tablet. This fact can be observed in the correlation equations describing the carrying out of the process in the function $C_o - C_t = f(t, min)$. The results present Brij's as a class of supportive substances that can be used in formulation of the model oral form of drug, subject to effective micellar solubilization of the therapeutic substance during the disintegration process.

Since the results may be described as preformulary, the process of producing the effective solid oral form of drug must be complemented with research on granulometry and estimation of pharmaceutical accessibility in model recipe liquids in the system of LADME.

