

## Bibliografie

1. Andrew J. Hutt Stereochemistry and biological activity.-Departement of Pharmacy.- King's College.- London.-2003
2. Andrew J. Hutt, Valentava J. The chiral switch: the development of single enantiomer drugs from racemates.- Department of Pharmacy.- King's College.-London, Department of Chemical Theory of Drugs.- Faculty of Pharmacy.- Comenius University.-Bratislava.-2003
3. Chandra Sahajwalla Regulatory considerations in drug development of stereoisomers.-Food and Drug Administration.- Rockville.-Marylan.-USA.-2004
4. Chimie.- Revista trimestrială pentru elevi.- Nr.2, martie.- București.-2003
5. Jonathan McConathy, Michael J. Owens Stereochemistry in drug action.- Department of Psychiatry and Behavior Science.- Emory University School of Medicine.- Atlanta.-2003
6. Philip W. Salbutamol enantiomers: early clinical evidence in humans.- Division of Respiratory Medicine.-London.-2008
7. В.В. Алексеев Оптическая изомерия и фармацевтическая активность лекарственных препаратов.- Химия.- Сорский образовательный журнал.-№ 1.-1998

## DETERMINAREA SPECTROFOTOMETRICĂ A COEFICIENTULUI DE DISTRIBUȚIE AL NITRATULUI DE PROPICONAZOL ÎN SISTEMUL BINAR OCTANOL – APĂ LA VALORI DIFERITE ALE pH-ului FAZEI APOASE

Ghenadie Nisteanu<sup>1</sup>, Petru Grosu<sup>2</sup>

1. Catedra Tehnologia medicamentelor,
2. Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică

### Abstract

#### *The spectrophotometric determination of distribution coefficient of propiconazole nitrate in the binary system octanol-water at different pH values of aqueous phase*

In this paper is proposed and tested an UV spectrophotometric method for determination of constant distribution of propiconazole nitrate between an aqueous buffer phase with different pH value and a lipid phase(octanol). In the case of propiconazole nitrate incorporation in simple or multiple pharmaceutical emulsions systems is needed to know the octanol/water partition coefficient of this substance because their liberation from this system is a result of the partitioning phenomena between aqueous and lipid phase. This method can be applied also for other active substances incorporated in various immiscible binary systems.

### Rezumat

În această lucrare se propune și se testează o metodă spectrofotometrică în UV în vederea determinării coeficientului de partiție a nitratului de propiconazol între o fază apoasă tamponată la valori diferite de pH și o fază lipidică (octanol). Cunoașterea coeficientului de partiție al nitratului de propiconazol în sistemul binar menționat este necesară în cazul încorporării acestuia în sisteme farmaceutice emulsionate (simple sau multiple) pentru că cedarea sa se realizează în urma fenomenelor de partiție între faza apoasă și cea lipidică. Metoda prezentată în lucrare se poate aplica și pentru alte substanțe active încorporate în diverse sisteme binare nemiscibile.

### Actualitatea temei

Din punct de vedere chimic, nitratul de propiconazol este (4-propil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-metil)-2-(2,4-diclorfenil)-1,3-dioxolan nitrato). Se prezintă ca o pulbere cristalină albă sau alb cu nuanță gălbuie fără miros; este ușor solubil în dimetilsulfoxid, ușor solubil în acid nitric diluat, solubil în alcool etilic, foarte puțin solubil în apă și cloroform, practic insolubil în hexan, ciclohexan și tetraclorură de carbon [2]. Cunoașterea coeficientului de distribuție al nitratului de

propiconazol în sistemul lipid/apă este importantă în cazul prezicerii transportului prin membrane biologice la nivelul tractului gastro-intestinal[1,3,4,5].

Scopul lucrării a fost de a determina coeficientul de distribuție octanol/apă a nitraturului de propiconazol la valori diferite ale pH-ului fazei apoase.

## **Materiale și metode**

### **Prepararea soluției saturate**

Se cântăresc 1,5 g nitrat de propiconazol și se aduc într-un balon conic în care se adaugă apoi 200 ml octanol. Dispersia are loc la temperatura camerei, agitând continuu timp de 6 ore. Amestecul se filtrează, iar soluția transparentă obținută se păstrează într-un recipient închis, ferit de lumină.

### **Prepararea amestecurilor binare**

Se prepară 4 amestecuri binare, în baloane cotate cu capacitatea de 50 ml, prevăzute cu dop. În fiecare recipient se introduc 5 ml soluție saturată de nitrat de propiconazol în octanol și următoarele volume de fază apoasă: 5,0 ml, 10,0 ml, 15,0 ml, și 20,0 ml. Recipientele se închid, se agită timp de 48 de ore. După încetarea agitării și separarea fazelor, se prelevează probele de fază organică și după diluțiile corespunzătoare se măsoară absorbanta la lungimea de undă de 263 nm, la spectrofotometrul Agilent, utilizând cuve de cuarț cu grosimea de 1 cm, iar în calitate de soluție de compensare se utilizează octanolul(Ph.Eur.).

### **Rezultate și discuții**

După separarea fazelor și prelevarea probelor din faza organică spectrofotometric se determină concentrațiile de nitrat de propiconazol în faza organică.

Concentrațiile de echilibru ale nitraturului de propiconazol în aceste probe sunt

$$[c]_{\text{oct}(1)}, [c]_{\text{oct}(2)}, [c]_{\text{oct}(3)}, \dots, [c]_{\text{oct}(i)}, \dots, [c]_{\text{oct}(N)}$$

iar în fazele apoase corespunzătoare

$$[c]_{\text{ap}(1)}, [c]_{\text{ap}(2)}, [c]_{\text{ap}(3)}, \dots, [c]_{\text{ap}(i)}, \dots, [c]_{\text{ap}(N)}$$

Masa (m) de propiconazol, introdusă în baloane (aceeași masă, având în vedere faptul că s-a introdus același volum de soluție stoc în fiecare balon), se poate exprima după cum urmează:

$$m_{\text{tot}} = m_{\text{oct}(i)} + m_{\text{ap}(i)}$$

$$m = [c]_{\text{oct}(i)} \cdot V_{\text{oct}(i)} \cdot M_{\text{propic}} + [c]_{\text{ap}(i)} \cdot V_{\text{ap}(i)} \cdot M_{\text{propic}} \quad (1)$$

în relația (1) volumul fazei organice  $V_{\text{oct}}$  este același pentru toate amestecurile seriei.

Coeficientul de distribuție se poate exprima, în funcție de concentrațiile stabilite în cele două faze din balonul nr. "i", după cum urmează:

$$D = \frac{[c]_{\text{oct}(i)}}{[c]_{\text{ap}(i)}} \quad (2)$$

Dacă se exprimă concentrația de echilibru  $[c]_{\text{oct}(i)}$  din relația (2) și se substituie în relația (1), rezultă:

$$m_{\text{tot}} = m_{\text{oct}(i)} + m_{\text{ap}(i)}$$

$$m = [c]_{\text{oct}(i)} M \left( \frac{V_{\text{ap}(i)}}{D} + V_{\text{oct}(i)} \right) \quad (3)$$

m – masa totală a nitraturului de propiconazol din amestecul binar;

$[c]_{\text{oct}(i)}$  – concentrația nitraturului de propiconazol din amestecul binar;

$V_{\text{ap}(i)}$  – volumul fazei apoase luat pentru prepararea amestecului binar;

$V_{\text{oct}(i)}$  – volumul fazei organice luat pentru prepararea amestecului binar;

D – coeficientul de partiție;

M – masa molară a nitraturului de propiconazol;

Relația (3) este echivalentă cu relația (4), care are forma ecuației unei drepte dacă se reprezintă grafic valoarea reciprocă a absorbanțelor în funcție de volumele fazei apoase pentru toate cele n soluții ale seriei.

$$\frac{1}{[c]_{\text{oct}(i)}} = \frac{M}{m D} (V_{\text{ap}(i)}) + \frac{M}{m} (V_{\text{oct}(i)}) \quad (4)$$

prezentarea grafică a datelor menționate se determină panta (a) și ordonata la origine (b) a dreptei (5).

$$\frac{1}{[c]_{\text{oct}(i)}} = a(V_{\text{ap}(i)}) + b \quad (5)$$

unde;

$$a = \frac{M}{m D}; \quad b = \frac{M}{m} (V_{\text{oct}(i)})$$

Raportul dintre mărimile b și a este proporțional cu constanta de distribuție D.

$$\frac{b}{a} = D V_{\text{oct}(i)} \quad (6)$$

Cunoscând mărimile a, b și  $V_{\text{oct}(i)}$ , relația (6) permite calcularea constantei de distribuție D [2,4,6].

### Rezultate și discuții

În tabelul 1 sunt prezentate valorile cantităților de nitrat de propiconazol nitrat determinate în faza uleioasă, pentru 5 valori de pH ale fazei apoase împreună cu valorile lor reciproce și cu mărimile calculate conform celor prezentate mai sus.

Tabelul 1

Rezultatele obținute pentru 5 serii de determinări efectuate la 5 valori diferite ale pH-ului ale fazei apoase

$V_{\text{ap}(i)}$	pH=3,5		pH=5		pH=6		pH=7		pH=8	
	$[c]_{\text{oct}(i)}$	$\frac{1}{[c]_{\text{oct}(i)}}$	$[c]_{\text{oct}(i)}$	$\frac{1}{[c]_{\text{oct}(i)}}$	$[c]_{\text{oct}(i)}$	$\frac{1}{[c]_{\text{oct}(i)}}$	$[c]_{\text{oct}(i)}$	$\frac{1}{[c]_{\text{oct}(i)}}$	$[c]_{\text{oct}(i)}$	$\frac{1}{[c]_{\text{oct}(i)}}$
0	0,506	0,506	0,506	0,506	1,975	1,975	1,975	1,975	1,975	1,975
5	0,500	0,500	0,500	0,500	1,999	1,999	1,999	1,999	1,999	1,999
10	0,492	0,492	0,492	0,492	2,033	2,033	2,033	2,033	2,033	2,033
15	0,485	0,485	0,485	0,485	2,064	2,064	2,064	2,064	2,064	2,064
20	0,487	0,487	0,487	0,487	2,054	2,054	2,054	2,054	2,054	2,054
a	14,62		14,35		14,74		15,26		14,91	
b	76,92									
D	26,3		26,8		26,1		25,2		25,8	

Figura 1 redă reprezentările grafice ale datelor în forma liniarizată la pH=5.

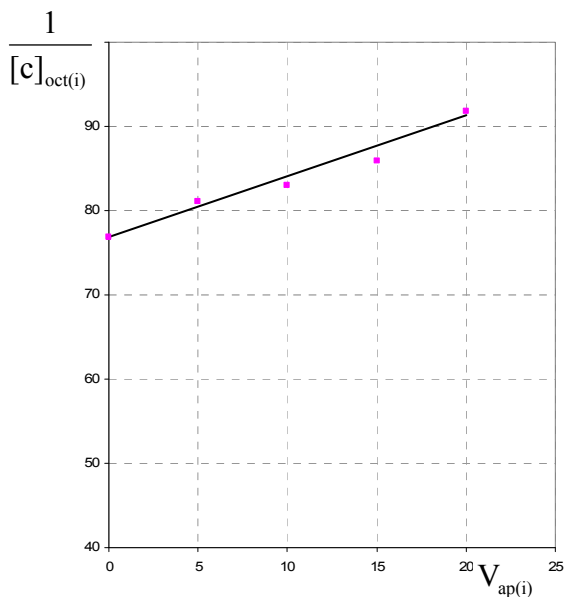
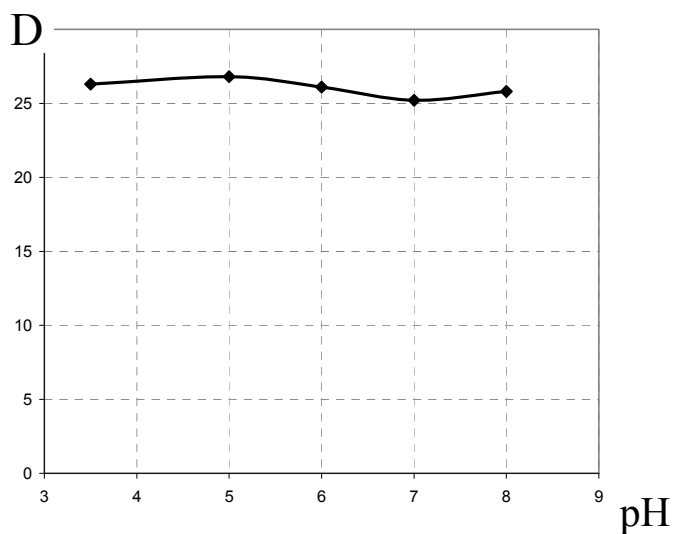


figura 1  
reprezentarea grafică a variației valorilor cantităților determinate de propiconazol nitrat în funcție de volumul fazei apoase (pH= 5.0)

Dependența valorilor D de pH-ul fazei apoase este redată în figura 2.



Modul de lucru propus, aplicabil și în cazul altor sisteme ternare de tipul celui prezentat, posedă câteva avantaje, după cum urmează:

- chiar dacă în fazele apoase, având pH-uri diferite, nitratul de propiconazol poate exista în diferite forme ionizate, forme pentru care absorbțiunile molare au valori diferite, aplicabilitatea metodei nu este afectată, având în vedere faptul că măsurătorile se execută numai în faza organică, în care nitratul de propiconazol este în aceeași formă moleculară, indiferent de pH-ul fazei apoase.

- nu este necesară cunoașterea explicită a valorii absorbțiunii molare e a nitrului de propiconazol în faza organică.

- nu este necesară cunoașterea explicită a concentrației nitrului de propiconazol în soluția stoc. Prin urmare, nu este necesară cunoașterea explicită a solubilității nitrului de propiconazol în cele două faze. Singura restricție la prepararea soluției stoc este aceea de a se limita la

concentrații suficient de mici pentru a asigura un comportament cvasi-ideal al sistemului. Reușita liniarizării datelor conform relației (4) constituie confirmarea respectării acestei restricții.

- la început substanța de interes se dizolvă în faza organică; în consecință se poate utiliza aceeași soluție stoc în cazul în care se execută determinări la pH-uri diferite ale fazei apoase sau la temperaturi diferite, deoarece nu este hotărâtoare concentrația soluției stoc.

- posibilitatea alegerii convenabile a volumului fazei organice (Vu) și a volumelor de fază apoasă (VAi), oferă acestei metode flexibilitatea necesară pentru acoperirea unei game extinse de valori ale coeficientului de partiție D.

- în unele sisteme faza organică poate dizolva, într-o oarecare măsură, apa din faza apoasă. Efectul acestui fenomen se poate compensa prin saturarea în prealabil a fazei organice cu apă la temperatura de lucru și prin utilizarea fazei organice saturată cu apă drept referință la măsurarea absorbantelor.

### **Concluzii**

Reprezentând grafic valoarea reciprocă a absorbantei în funcție de volumele fazei apoase în formă liniarizată, atestă relația liniară preconizată între aceste date precum și comportamentul cvasiideal al sistemului octanol – nitrat de propiconazol - apă.

Din analiza valorilor coeficientului de partiție al nitrului de propiconazol în sistemul binar octanol - apă, obținute pentru cele 5 valori de pH diferite ale fazei apoase, se poate concluziona că echilibrul de distribuție al substanței medicamentoase nu poate fi deplasat spre faza apoasă sau spre cea lipidică prin modificarea pH-ului fazei polare.

Metoda de lucru propusă poate fi aplicată și în cazul altor sisteme de tipul celui prezentat datorită avantajelor pe care le posedă și care au fost menționate anterior.

### **Bibliografie**

1. Beetge E., du Plessis J., Müller D.G., Goosen C, Rensburg F.J. - The influence of the physicochemical characteristics and pharmacokinetic properties of selected NSAID's on their transdermal absorption, *International Journal of Pharmaceutics*, 2000, 193, 261-264.
2. Dănilă Gh. - Chimie farmaceutică, vol.1, Ed. AII, București, 1996.
3. Dross Karl P., Mannhold Raimund, Rekker Roelof F. - Drug lipophilicity in QSAR practice: II. Aspects of RM - Determinations; critics of RM - corrections; interrelations with partition coefficients, *Quant. Struct.-Act. Reiat*, 1992, 11, 36 - 44.
4. Goosen C., du Plessis J., Müller D.G., Janse van Rensburg L.F. -Correlation between physicochemical characteristics, pharmacokinetic properties and transdermal absorption of NSAID's, *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, 163, 203 - 209.
5. Grassi M., Coceani N., Magarotto L. - Modelling partitioning of sparingly soluble drugs in a two-phase liquid system, *International Journal of Pharmaceutics*, 2002, 239, 157 - 169.

## **STUDIUL METODELOR DE DEZAGREGARE A COMPRIMATELOR ORODISPERSABILE CU SPIRONOLACTONĂ**

**Allaa M. Fathi Baroud**

Catedra Tehnologia medicamentelor

### **Summary**

#### ***Study of the disintegration methods of orally disintegrating spironolactone tablets***

An alternative disintegration method for orally orodispersable tablets has been proposed. This test is the nearest to in vivo conditions. The respective apparatus was proposed for this investigation.