

DIE INVLOED VAN FARMASEUTIESE EN FISIES-CHEMIESE FAKTORE VAN GENEESMIDDELS OP DIE UITSLAG VAN KLINIESE TOETSE: CHLOORAMFENIKOLPALMITAAT

M. C. B. VAN OUDTSHOORN, F. J. POTGIETER EN H. A. KOELEMAN, *Departement Farmaseutika, Potchefstroomse Universiteit, Potchefstroom, Tvl.* EN L. D. PANTONOWITZ, *Petersen Beperk, Kaapstad*

Ten spyte van die feit dat dit uit die literatuur bekend is dat die fisiese, chemiese en farmaseutiese eienskappe van 'n geneesmiddel sy uitwerking kan beïnvloed, is daar nog min aandag geskenk aan 'n kwantitatiewe benadering van hierdie eienskappe. Kliniese toetse met verskeie vorms van dieselfde geneesmiddel kan in baie gevalle slegs die resultate wat op grond van bepaalde eienskappe verkry kan word, soos oplosbaarheid, deeltjiegrootte, tipe van sout, kristalvorm, ens., bevestig.

Indien dit aangeneem word dat die aktiwiteit van 'n geneesmiddel met sy konsentrasie in die distribusievloei-stowwe van die liggaam in verband staan, en verder, dat die organisme in staat is om die geneesmiddel deur bio-transformasie of uitskeiding te verwyder, dan is dit denkbaar dat die tempo waarteen die geneesmiddel beskikbaar gestel word noodsaaklikerwys die aktiwiteit moet beïnvloed. Die absorpsiesnelheid is die netto effek van twee prosesse, nl. (i) die oplossingsproses, d.w.s. die proses waar die geneesmiddel oplos in die liggaamsvloeistowwe by die absorpsieplekke (wanneer dit nie in oplossing toegedien is nie) en (ii) die absorpsieproses self, waar die geneesmiddel in oplossing die membraan deurdring en die algemene sirkulasie bereik. Aangesien die oplossingsproses die werklike absorpsie voorafgaan, sal enige faktore wat die oplossingsnelheid beïnvloed ook die absorpsiesnelheid beïnvloed en 'n invloed uitoefen op die konsentrasie-tyd verhouding *in vivo*.

Dit is reeds deur verskeie navorsers aangetoon dat fisiese eienskappe, soos deeltjiegrootte, oplosbaarheid, dissolusiesnelheid, aggreegasie van deeltjies en benatbaarheid van poeiers die absorpsie en terapeutiese doeltreffendheid van relatief onoplosbare geneesmiddels kan beïnvloed.¹⁻⁵ In die geval van chlooramfenikolpalmitaat is ook reeds aangetoon dat die kristal-polimorfe toestand van die geneesmiddel 'n belangrike faktor in die biologiese beskikbaarheid van die geneesmiddel kan wees.⁶⁻¹⁰

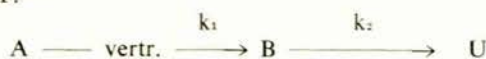
Chlooramfenikolpalmitaat is gesintetiseer as 'n smaaklose derivaat van chlooramfenikol. Glazko *et al.*^{11,12} het aangetoon dat die ester swak uit die spysverteringskanaal geabsorbeer word en eers in die dunderm deur die esterase gehidroliseer moet word voordat enige werklike absorpsie plaasvind. Die hidrolisesnelheid word egter bepaal deur die oplossingsnelheid van die ester, wat weer afhanklik is van faktore soos die aggreegasietoestand van primêre deeltjies, deeltjiegrootte en, belangriker, die kristal-polimorfe vorm waarin chlooramfenikolpalmitaat in die suspensie voorkom.

Hierdie ondersoek was daarop gerig om vas te stel in hoe 'n mate 'n wiskundige model gebruik kon word om die absorpsie en uitskeiding van chlooramfenikol afkomstig uit chlooramfenikolpalmitaat te beskryf. Ten einde verskillende farmaseutiese preparate met mekaar te vergelyk, is die oppervlak onder die konsentrasie-tyd kurwe ook bepaal.

Die ontwikkeling van wiskundige modelle om die absorpsie, metabolisme en uitskeiding van 'n geneesmiddel en sy metaboliete te beskryf is reeds deur verskeie ondersoekers behandel, waaronder Dost,¹³ Nelson,¹⁴ Wagner¹⁵ en Krüger-Thiemer¹⁶ die belangrikste is. Vir maksimum doeltreffendheid van sulke modelle is die gebruik van plasmagehaltes van die geneesmiddel wenslik.

MODEL

Die volgende model word voorgestel om die kinetika van absorpsie en uitskeiding van chlooramfenikol na orale toediening van chlooramfenikolpalmitaat by die mens te beskryf:*



Die volgende differensiaalvergelings kan gegee word om die model te beskryf:

$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} &= -k_1 A & 1. \\ \frac{dB}{dt} &= k_1 A - k_2 B & 2. \end{aligned}$$

EKSPERIMENTELE METODES

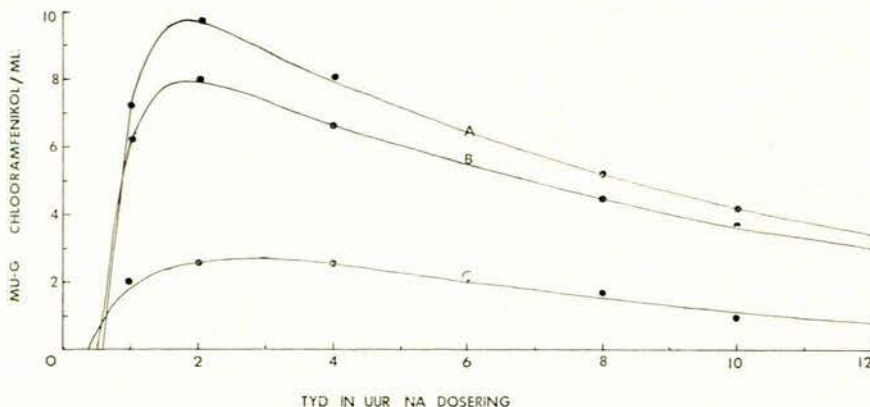
Ten einde verskillende chlooramfenikolpalmitaat-preparate met mekaar te vergelyk is gebruik gemaak van preparate waarvan die hoeveelheid polimorf A in die preparate bepaal is.¹⁰ Preparat A en B het minder as 10% bevat terwyl preparat C meer as 40% polimorf A bevat het. Op grond van die gegewens kon voorspel word dat preparat C die swakste preparat sou wees. Vir die studie van elke produk is 6 volwasse manlike proefpersone gebruik. 'n Dosis ekwivalent van 500 mg. chlooramfenikol is mondelings ingeneem. Bloedmonsters is na 1, 2, 4, 8 en 10 uur geneem. Die gehalte van chlooramfenikol in die plasma is volgens die metode van Glazko¹¹ bepaal. Die eksperimentele waardes wat in Afb. 1 aangegee word, is die gemiddelde waarde vir proefpersone.

RESULTATE EN BESPREKING

In Afb. 1 kan gesien word dat die ooreenstemming tussen die eksperimentele waardes en die berekende waardes (die kurwe) 'n aanduiding is dat die model wat voorgestel word 'n goeie beskrywing gee van die absorpsie en eliminatie van chlooramfenikol na toediening van chlooramfenikolpalmitaat.

In Tabel I word die verskillende konstantes en ook die biologiese halfleeftyd vir chlooramfenikol aangegee. Die oppervlak onder die kurwe wat ook in die tabel aangegee word, toon aan dat dit 'n bruikbare waarde is vir die beoordeling van verskillende preparate van dieselfde geneesmiddel; hieruit kan ook gesien word dat preparat

*A = chlooramfenikolpalmitaat in spysverteringskanaal; B = konsentrasie chlooramfenikol in plasma; vertr. = vertragingstyd; k_1 = absorpsie-konstante van chlooramfenikol; k_2 = eliminatiekonstante van chlooramfenikol; U = konsentrasie chlooramfenikol en metaboliete in urien; t_{50} = skynbare biologiese halfleeftyd vir chlooramfenikol.



Afb. 1. Chlooramfenikol plasmagehaltes verkry met drie verskillende chlooramfenikolpalmitaat suspensies (preparate A, B en C; soliede lyn is waardes verkry deur berekening; punte verteenwoordig eksperimentele waardes).

TABEL I. KINETIESE PARAMETERS WAT BETREKKING HET OP DIE ABSORPSIE EN ELIMINASIE VAN CHLOORAMFENIKOL UIT CHLOORAMFENIKOLPALMITAAT

Parameter	Preparaat		
	A	B	C
k_1 (uur ⁻¹)	2.9877	2.7824	0.6375
k_2 (uur ⁻¹)	0.1088	0.1026	0.1747
t_{50} (uur)	6.37	6.76	3.97
Vertragingstyd (uur)	0.63	0.56	0.42
Oppervlak onder kurwe tot 24 uur	92.89	79.95	24.30

C van 'n swakker gehalte is, soos voorspel kon word uit die fisiese toetse wat uitgevoer is.

Indien aanvaar sou word dat 'n konsentrasie van 5 µg. chlooramfenikol/ml. plasma 'n effektiewe konsentrasie daarstel, dan blyk dit duidelik uit Afb. 1 dat preparaat C nooit hierdie konsentrasie bereik het nie. Dit is veral belangrik aangesien chlooramfenikol-preparate vandag slegs gebruik word wanneer dit absoluut noodsaaklik is.

Die resultate beklemtoon die belangrike invloed wat die metode van vervaardiging op die doeltreffendheid van 'n bepaalde geneesmiddel kan uitoefen. Met chlooramfenikol-palmitaat kon reeds aangetoon word dat 'n verkeerde vervaardigingsmetode kan lei tot die vorming van 'n polimorf (polimorf A) wat bykans onoplosbaar is. Die Britse Farmaseutiese Kodeks van 1968 stel dus nou die vereiste dat daar nie meer as 10% polimorf A in chlooramfenikol-palmitaat suspensies aanwesig mag wees nie.

Die wiskundige model asook die rekenaarprogram wat

in die ondersoek gebruik is, is baie geskik vir die vinnige verwerking van die groot aantal gegewens wat nodig is vir die verkryging van die verskillende konstantes.

SUMMARY

In an investigation which made use of chloramphenicol plasma levels it was possible to prove that physicochemical and pharmacological factors have an important effect on the biological availability of chloramphenicol derived from chloramphenicol palmitate. The use of a mathematical model to describe the absorption and excretion of chloramphenicol is illustrated.

Ons wil graag ons dank uitspreek teenoor dr. H. D. Brandt vir hulp met die ondersoek verleen; ook aan prof. J. H. Venter vir die opstel van die rekenaarprogram; en die verskillende proefpersone wat deelgeneem het aan die ondersoek. Ons wens ons erkentlikheid uit te spreek teenoor South African Druggists en hul filiaal Synthetico (Edms.) Bpk. vir finansiële steun.

VERWYSINGS

- Reinhold, J. G., Phillips, F., Flipper, H. Y. en Pollack, L. (1945): *Amer. J. Med. Sci.*, **210**, 141.
- Boyd, E. M. en Dingwall, R. W. (1947): *Ibid.*, **213**, 549.
- Atkinson, R. M., Bedford, D., Child, K. J. en Tomichi, E. G. (1962): *Antibiot. and Chemother.*, **12**, 232.
- Kraml, M., Dubuc, J. en Gaudry, R. (1962): *Ibid.*, **12**, 239.
- Nelson, E. (1957): *J. Amer. Pharm. Assoc.*, **46**, 607.
- Tamura, G. en Kuwano, H. (1961): *J. Pharm. Soc. Japan*, **81**, 755.
- Menachemoff, E. (1964): *Harokoach haivri*, **10**, 300.
- Aguiar, A. J., Krc, J., Kinkel, A. W. en Samyn, J. C. (1967): *J. Pharm. Sci.*, **56**, 847.
- Van Oudtshoorn, M. C. B. en Potgieter, F. J. (1968): *S. Afr. T. Geneesk.*, **42**, 1213.
- Van Oudtshoorn, M. C. B., Potgieter, F. J. en Pantowitz, L. D. (1969): *S. Afr. T. Apteekw.*, **35**, 33.
- Glazko, A. J., Wolf, L. M. en Dill, W. A. (1949): *Arch. Biochem.*, **23**, 411.
- Glazko, A. J., Edgerton, W., Dill, W. en Lenz, W. (1952): *Antibiot. and Chemother.*, **2**, 234.
- Dost, F. H. (1953): *Der Blutspiegel*, Leipzig: Thieme.
- Nelson, E. (1961): *J. Pharm. Sci.*, **50**, 181.
- Wagner, J. G. (1961): *Ibid.*, **50**, 539.
- Krüger-Thiemer, E. (1966): *J. Theor. Biol.*, **13**, 212.