

DIE INVLOED VAN ENKELE FAKTORE OP DIE TERUGDIFFUSIE
VAN GENEESMIDDELS IN 'N MEMBRAAN IN,

CHRISITA ACKERMANN

B.PHARM.

VERHANDELING VOORGELEË TER GEDEELTELIKE VOLDOENING
AAN DIE VEREISTES VIR DIE GRAAD M.Sc. FARMASEUTIKA
EN FARMASEUTIESE CHEMIE AAN DIE POTCHEFSTROOMSE
UNIVERSITEIT VIR CHRISTELIKE HOËR ONDERWYS.

POTCHEFSTROOM
DESEMBER 1979

INHOUD

INLEIDING -----	1
-----------------	---

HOOFSTUK 1 GENEESMIDDELOORDRAG DEUR MEMBRANE

1.1 Inleiding -----	5
1.2 Die Modelbenadering -----	12
1.3 Terugdiffusie -----	17
1.4 Enkele faktore wat diffusie van geneesmiddels deur 'n membraan beïnvloed -----	19
1.4.1 Eienskappe van die geneesmiddel -	19
1.4.1.1 Oplosbaarheid -----	19
1.4.1.2 Verdelingskoëffisiënt -----	20
1.4.1.3 Molmassa, grootte en vorm van die molekules -----	22
1.4.1.4 Termodinamiese aktiwiteit -----	23
1.4.2 Eienskappe van verskillende tipes membrane -----	24
1.4.2.1 Die vel -----	24
1.4.2.2 Ander biologiese membrane -----	28
1.4.2.3 Sintetiese membrane -----	29
1.4.3 Draerstowwe -----	32
1.4.4 Stasionêre diffusielae -----	33
1.4.5 pH -----	35
1.4.6 Temperatuur -----	36
1.4.7 Konsentrasie -----	38
1.5 Metodes om geneesmiddeloordrag deur membrane te beskryf -----	39
1.6 Samevatting -----	40

HOOFSTUK 2 DIE VOORONDERSOEK

2.1 Eksperimenteel -----	41
2.1.1 Inleiding -----	41
2.1.2 Membraan -----	42
2.1.3 Geneesmiddels en grondstowwe ---	43
2.1.4 Apparaat -----	45
2.1.5 Eksperimentele metode -----	49
2.1.5.1 Faktore wat tot wysigings in die metode gelei het -----	49
2.1.5.2 Montering van diediffusie- selle -----	50
2.1.5.3 Monsternemingsprosedure -----	51
2.1.5.4 Algemene tegnieke en prose- dures wat gevolg is -----	52
2.1.6 Opruiming -----	54
2.2 Resultate -----	54
2.2.1 Uiteensetting en verwerking van die resultate -----	54
2.2.2 Samevatting van die resultate --	62
2.2.3 Bespreking en evaluering -----	65

HOOFSTUK 3 DIE KINETIESE ONDERSOEK

3.1 Eksperimenteel -----	68
3.1.1 Inleiding -----	68
3.1.2 Eksperimentele metode -----	68
3.1.2.1 Montering van die diffusie- selle -----	68
3.1.2.2 Monsternemingsprosedure -----	69

3.2 Resultate -----	70
3.2.1 Uiteensetting en verwerking van die resultate -----	70
3.2.2 Samevatting van die resultate -	85
3.2.3 Bespreking en evaluering -----	88

HOOFSTUK 4 OPSOMMING EN VERGELYKING VAN DIE RESULTATE WAT MET DIE HELE ONDERSOEK VERKRY IS

4.1 Inleiding -----	91
4.2 Permeabiliteitsbepaling volgens Fick se wet, met inagneming van 'n variërende konsentrasiegradiënt -	95
4.2.1 Permeabiliteitsbepaling met behulp van resultate uit die vooronderzoek -----	95
4.2.2 Permeabiliteitsbepaling met behulp van resultate uit die kinetiese ondersoek -----	97
4.3 Bespreking en evaluering -----	98

GEVOLGTREKKING -----	102
OPSOMMING -----	107
SUMMARY -----	109
BEDANKINGS -----	111
BIBLIOGRAFIE -----	113
BYLAAG I - TERMELYS -----	123
BYLAAG II- PEKENAARPROGRAM -----	124

INLEIDING

Die basiese beginsels van die diffusieproses is in die meeste toegepaste natuurwetenskappe ter sprake. Alhoewel baie daaroor geskryf is, word die doelstellings, tegnieke en veranderlike faktore ten opsigte van die diffusiemechanisme baie uiteenlopend in die literatuur behandel (Idson, 1975). Resultate en gevolgtrekkings van verskillende navorsers kan dus moeilik met mekaar vergelyk word en vooruitgang in sekere aspekte van biofarmaseutika word beperk as gevolg van 'n gebrek aan kennis oor die diffusieprosesse, wat absorpsie en bioverspreiding beheer (Flynn & Yalkowsky, 1972). Bogenoemde dra daartoe by dat daar relatief min bruikbare inligting tot 'n navorser se beskikking is oor geneesmiddeloordrag deur die vel (Foreman et al., 1977).

'n Foutlose biofisiese model, wat die presiese diffusiemechanisme van geneesmiddels deur die vel beskryf, sal 'n ideale grondslag vir alle navorsing oor geneesmiddeloordrag deur die vel vorm. Verskeie navorsers het al gepoog om 'n biofisiese model te ontwerp, wat sekere aspekte van geneesmiddeloordrag deur membrane beskryf (Poulsen, 1970; Roseman & Higuchi, 1970; Flynn et al., 1972; Yotsuyanagi et al., 1973; Ayres & Lindstrom, 1977; Bottari et al., 1977; Winne, 1978; Albery & Hadgraft, 1979).

Dürrheim (1977) het met die ontwikkeling van so 'n model, wat alle aspekte van geneesmiddeloordrag deur die vel beskryf, begin. Alhoewel met dié fisiese model die permeabiliteitskoëffisiënte van die laer alkohole (metanol

tot n-heksanol) deur haarlose muisvel baie goed voor-
spel kon word, het die eksperimenteelbepaalde permea-
bilitetskoeffisiënte van die hoër alkohole (n-oktanol
tot n-dekanol) 'n afname, wat nie deur die model voor-
spel word nie, vertoon (kyk figuur 1). 'n Moontlike
verklaring vir die afwyking is dat die hoër alkohole
onder dié eksperimentele toestande in die membraan her-
geabsorbeer word, wat tot 'n afname in die permeabili-
teitskoeffisiënt lei (Dürrheim, 1977).

Wanneer die herabsorpsieverskynsel (terugdiffusie) ge-
kwantifiseer kan word en in ag geneem word by die be-
skrywing van die diffusieproses, behoort die eksperi-
menteelbepaalde permeabiliteitskoeffisiënte bogenoemde
model te pas. Na aanleiding van bogenoemde probleem-
stelling, was die doel van hierdie ondersoek om nader
te kom aan die oplossing van die terugdiffusieprobleem
en die volgende spesifieke doelstellings is ten opsig-
te van hierdie ondersoek gestel:

- Om terugdiffusie van geneesmiddels onder sekere
eksperimentele toestande te bevestig.
- Om indien terugdiffusie bevestig kan word, te poog
om 'n geskikte metode, wat doeltreffend en ekono-
mies ten opsigte van tyd en reagentie is, te vind
waarmee die oorsaak en faktore wat terugdiffusie
beïnvloed, ondersoek kan word.
- Om enkele faktore wat terugdiffusie beïnvloed te
ondersoek.

Omdat die omvang van die terugdiffusieprobleem eers begryp kan word nadat 'n ondersoek soos hierdie afgehandel is, kan dit nie ten doel gestel word om die hele probleem in een ondersoek uit te stryk nie, alhoewel dit die ideaal sal wees. Die doel wat dus in hoofsaak met hierdie ondersoek bereik wil word, is om 'n bydrae te lewer tot die oplossing van die probleme wat ondervind word met die beskrywing van geneesmiddeloordrag deur membrane.

HOOFSTUK 1 GENEESMIDDELOORDRAG DEUR MEMBRANE

1.1 Inleiding

Membrane en versperringslae van farmaseutiese belang kan as volg gegroepeer word (Flynn et al., 1974):

1. Membrane en versperringslae van biologiese oorsprong:
 - sellulêre membrane (van soogdier en bakteriële oorsprong);
 - slymvliesversperrings,
 - gastro-intestinaal,
 - bukkaal,
 - vaginaal ens.;
 - vel (epidermis en dermis);
 - kornea;
 - weefsel.
2. Versperringslae en bedekkingslae wat met bepaalde doseringsvorme geassosieer word:
 - films en bedekkingslae;
 - polimeriese houers, seëls en proppe;
 - gelamineerde verpakkings en films.
3. Versperringslae wat van die tyd en omstandighede afhanklik is:
 - vloeibare diffusielae;
 - grenslae wat van die doseringsvorm afhanklik is.

Geneesmiddels beweeg deur middel van passiewe diffusie deur dun versperringslae (Flynn & Smith, 1972). Die geneesmiddel beweeg aanhoudend, skynbaar sonder enige voorkeurrigting, as gevolg van Brown se beweging. Indien die molekules nie as individuele molekules beskou

word nie, maar as die totale hoeveelheid geneesmiddel, is daar 'n duidelike beweging van 'n hoë konsentrasiegebied na 'n lae konsentrasiegebied (Flynn et al., 1974).

Die oordrag van 'n geneesmiddel deur 'n membraan kan in verskeie stappe verdeel word: die geneesmiddel beweeg uit die draerstof, waarin dit op die membraan aangebring is, uit, in die oppervlakte van die membraan in, waarna dit dan deur die membraan diffundeer (Flynn & Smith, 1972). Gedurende laasgenoemde diffusieproses kan twee fases onderskei word, naamlik die proses om 'n eenvormige geneesmiddelkonsentrasie in die hele membraan te bereik en 'n daaropvolgende fase wat as die konstante oordragperiode ("steady-state") of die stasionêre toestand bekend staan (Scheuplein, 1972).

Fick (1855) het sy diffusiewette geformuleer na aanleiding van 'n postulaat wat deur Bertholot (1803) gemaak is, naamlik dat diffusietempo direk eweredig is aan die konsentrasiegradiënt van die diffunderende stof deur die gebied wat ondersoek word en na aanleiding van 'n vergelyking, wat deur Fourier (1822) vir hittegeleiding afgelei is.

Fick (1855) kwantifiseer diffusie met die volgende vergelyking:

$$J = -D\left(\frac{dc}{dx}\right) \text{ ----- (1)}$$

waar $J = \frac{dq}{dt}$ = hoeveelheid geneesmiddel wat per tyds-eenheid deur 'n eenheidsoppervlakte oorge-dra word.

D = diffusiekoëffisiënt

$\frac{dC}{dx}$ = konsentrasiegradiënt

In sommige gevalle, byvoorbeeld diffusie in verdunde oplossings, kan die diffusiekoëffisiënt as 'n konstante beskou word. In ander gevalle weer, byvoorbeeld diffusie in polimere, wat hoofsaaklik van konsentrasie afhanklik is, kan die diffusiekoëffisiënt nie as 'n konstante geneem word nie. Vergelyking (1) kan ook net algemeen toegepas word op isotropiese media, waar die membraanstruktuur en diffusie-eienskappe in die omgewing van enige punt in die membraan, dieselfde is in alle rigtings (Crank, 1957).

In 'n anisotropiese medium sal die diffusie-eienskappe afhang van die rigting waarin dit gemeet word (Crank, 1957). In J is selfs meer as een veranderlike vervat (kyk vergelyking 1). In die meeste deurlaatbaarheidsprobleme kan Fick se eerste wet nie direk toegepas word nie (Flynn et al., 1974).

Die aantal veranderlikes word verminder tot een veranderlike in Fick se tweede wet, wat die basiese wiskundige beskrywing van diffusie is en gebruik kan word om die meeste diffusieprobleme op te los. Wanneer die diffusiekoëffisiënt (D) onafhanklik van die diffusiepadlengte (x) is, kan Fick se tweede wet maklik uit vergelyking (1) afgelei word (Flynn et al., 1974), wat algemeen kan word tot

$$\frac{dC}{dt} = D \left(\frac{d^2C}{dx^2} + \frac{d^2C}{dy^2} + \frac{d^2C}{dz^2} \right) \text{ ----- (2)}$$

waar $\frac{dC}{dt}$ = die verandering in konsentrasie in 'n tyds-eenheid

D = diffusiekoëffisiënt = konstante

$\frac{d^2C}{dx^2}$ = 'n maatstaf vir die konsentrasieverskil oor 'n lengte-eenheid in die koördinaatvlak van x (netso: $\frac{d^2C}{dy^2}$ en $\frac{d^2C}{dz^2}$ vir koördinate y en z.)

sodat diffusie in alle rigtings in die drie koördinaatvlakke beskryf word (Crank, 1957).

Fick se wet geld vir eksperimentele toestande waar daar 'n eenvormige konsentrasiegradiënt bestaan, dit wil sê gedurende die stasionêre toestand ("steady-state"). Barrer (1939) het na aanleiding van wiskundige analyses van Daynes (1920), 'n geskikte metode gevind om deur-laatbaarheid, diffusie en verdelingskoëffisiënte te bepaal. Deur 'n membraan in 'n diffusiesel te monteer, kon die oordragsnelheid gedurende die stasionêre fase, sowel as die snelheid waarmee die fase ingetree het, bepaal word. Die konsentrasie aan die een kant van die membraan (skenkerkant) was konstant en altyd baie groter as die konsentrasie aan die ander kant (ontvangerkant) van die membraan.

Die hoeveelheid geheesmiddel wat deur die membraan dif-fundeer, word dan as funksie van tyd op 'n grafiek uit-

gesit (kyk bladsy 60, figuur 9). Oor die algemeen is gevind dat die kromme vanaf die x-as met 'n baie klein helling begin, wat na 'n tyd 'n groter konstante waarde aanneem (stasionêre fase). Die stasionêre fase tree eers na 'n sekere tyd in omdat die geneesmiddel aanvanklik hoofsaaklik in die membraan geabsorbeer word, voordat dit deurgelaat word. Omdat Fick se wet gedurende die stasionêre of konstante oordragperiode van toepassing is, word die afsnit (L) van die stasionêre fase op die x-as deur vergelyking (3) gegee (Aguilar & Weiner, 1969).

$$L = \frac{h^2}{D(C_1 - C_2)} \left(\frac{C_1}{6} + \frac{C_2}{3} + \frac{C_0}{2} \right) \quad \text{-----} \quad (3)$$

waar L = vertragingstyd

h = dikte van die membraan

C₁ = geneesmiddelkonsentrasie aan die skenkerkant van die membraan

C₂ = geneesmiddelkonsentrasie aan die ontvangerkant van die membraan

C₀ = die aanvanklike konsentrasie van die geneesmiddel in die membraan.

Indien C₀ = 0, C₁ >> C₂ en die diffusiekoëffisiënt is onafhanklik van die geneesmiddelkonsentrasie in die membraan, dan kan vergelyking (3) soos volg geskryf word:

$$L = \frac{h^2}{6D} \quad \text{-----} \quad (4)$$

L en h is eksperimenteel meetbaar en deur van vergelyking (4) gebruik te maak kan die diffusiekoëffisiënt (D) bereken word. Die permeabiliteitskoëffisiënt (P)

kan bereken word deur die helling van die lyn (genees-
middelkonsentrasie as funksie van tyd) te gebruik.

Deur van die volgende verband,

$$P = -DK \text{ ----- (5)}$$

gebruik te maak, kan die oplosbaarheids- of verdelings-
koëffisiënt (K) bereken word.

Omdat dit moeilik is om die dikte van 'n biologiese
membraan te bepaal, word vergelyking (1) soos volg aan-
gepas (Aguiar & Weiner, 1969):

$$\frac{dq}{dt} = - \frac{ADK(C_1 - C_2)}{60h} \text{ ----- (6)}$$

waar $\frac{dq}{dt}$ = snelheid van deurbeweging van die genees-
middel (mg uur⁻¹)

A = oppervlakte van die membraan (cm²)

K = verdelingskoëffisiënt

D = diffusiekoëffisiënt

C₁ = konsentrasie geneesmiddel aan die skenkerkant
van die membraan

C₂ = konsentrasie geneesmiddel aan die ontvanger-
kant van die membraan

Deur -DK met P uit vergelyking (5) in vergelyking (6)
te vervang, word vergelyking (7) verkry:

$$\frac{dq}{dt} = \frac{AP(C_1 - C_2)}{60h} \text{ ----- (7)}$$

Indien die dikte (h) konstant is, kan dit met die permeabiliteitskoëffisiënt gekombineer word om 'n nuwe permeabiliteitskoëffisiënt, P_1 , te gee, waar P_1 die skynbare permeabiliteitskoëffisiënt is. Vergelyking (7) kan dus soos volg geskryf word:

$$\frac{dq}{dt} = \frac{P_1 A (C_1 - C_2)}{60} \text{ ----- (8)}$$

Indien $C_1 \gg C_2$ word vergelyking (8):

$$\frac{dq}{dt} = \frac{P_1 A C_1}{60} \text{ ----- (9)}$$

Indien die oordrag volgens Fick se wet plaasvind, behoort die grafiek van kumulatiewe hoeveelheid geneesmiddel oorgedra, as funksie van tyd, nadat die vertragsperiode oorkom is, liniêr te wees (kyk bladsy 60, figuur 9). Die helling van die lyn is $\frac{dq}{dt}$. Die ander waardes kan eksperimenteel gemeet word en sodoende kan die skynbare permeabiliteitskoëffisiënt (P_1) bepaal word.

1.2 Die modelbenadering

"From the first days ... the study of membranes ... has been confused by the misuse of theories. It would be so much better if we called most of them models rather than theories. Then we would not have to defend their truth, but only their usefulness." (Scatchard, 1956)

'n Model wat die versperringseienskappe van komplekse membrane beskryf, sal van elke fase en subfase waaruit die membraan bestaan, asook die ruimtelike samestelling en fase-interaksies en interaksies met die diffunderende stof in die membraan, afhang (Flynn et al., 1974).

Om bogenoemde model te ontwerp, moet tegnieke, wat alle verwantskappe verteenwoordig, ontwikkel word. Die verwantskappe, wat in 'n gegewe situasie belangrik en toepasbaar is, kan dan uitgesoek word (Flynn et al., 1974).

Die sistematiese soeke na die ideale model lei noodwendig tot die ontwikkeling van voorlopige modelle. Die resultaat van so 'n modelbenadering is gewoonlik 'n beter insig in die meganisme van die oordragproses (Flynn et al., 1974). Vanselfsprekend word van die eenvoudige na die komplekse beweeg in bogenoemde benadering. Uit die oordrag van eenvoudige of klein genesmideelmolekules deur 'n homogene membraan, kan die basiese model ontwikkel word. Die model kan dan uit-

gebrei word om ook die oordrag van komplekse geneesmiddelmolekules deur heterogene membrane te beskryf.

Dürrheim (1977) het die volgende model ontwikkel om die oordrag van die n-homoloë reeks alkohole deur haarlose muisvel te beskryf. Dié model is analoog aan die geleiding van 'n elektriese stroom deur 'n suspensie, soos deur Fricke & Curtis (1936) beskryf.

$$\frac{\bar{K}_1^{-1}}{\bar{K}_1^{+2}} = \rho \frac{\bar{K}_2^{-1}}{\bar{K}_1^{+2}} \text{ ----- (10)}$$

met

$$\bar{K}_2 = K_3 \frac{(2K_3 + K_2)(a+t)^3 - 2(K_3 - K_2)a^3}{(2K_3 + K_2)(a+t)^3 + (K_3 - K_2)a^3} \text{ --- (11)}$$

en $K \Rightarrow$ die diffusiekoëffisiënt van die geneesmiddel deur die membraan

K_1 = die diffusiekoëffisiënt van die geneesmiddel deur die intersellulêre vloeistof

ρ = die volume konsentrasie van die suspensie

$\bar{K}_2$ = die diffusiekoëffisiënt van die geneesmiddel deur die selle

K_2 = die diffusiekoëffisiënt van die intrasellulêre vloeistof.

a = straal van die selle

t = dikte van die selle

$K_3 = K_3^0 \times 10^{\pi n}$

$$K_3^O = 1 \times 10^{-10} \text{ cm s}^{-1}$$

n = die homoloë kettinglengte van die alkohol
(geneesmiddel)

π = die helling van die grafiek van die logaritme
van die verdelingskoëffisiënt as 'n funksie van
(n).

Verder geld dat (Ho et al., 1972)

$$P_1 = \frac{1}{\frac{1}{P_W} + \frac{1}{P_M}} \quad \text{-----} \quad (12)$$

waar P_1 = skynbare permeabiliteitskoëffisiënt

P_W = permeabiliteitskoëffisiënt deur die waterfase

P_M = permeabiliteitskoëffisiënt deur die membraan

en $P_W = \frac{D}{h_W} \quad \text{-----} \quad (13)$

$$P_M = \frac{K}{h_M} \quad \text{-----} \quad (14)$$

waar D = diffusiekoëffisiënt van die geneesmiddel in
in water

h_W = die dikte van die waterige stasionêre diffusie-
laag

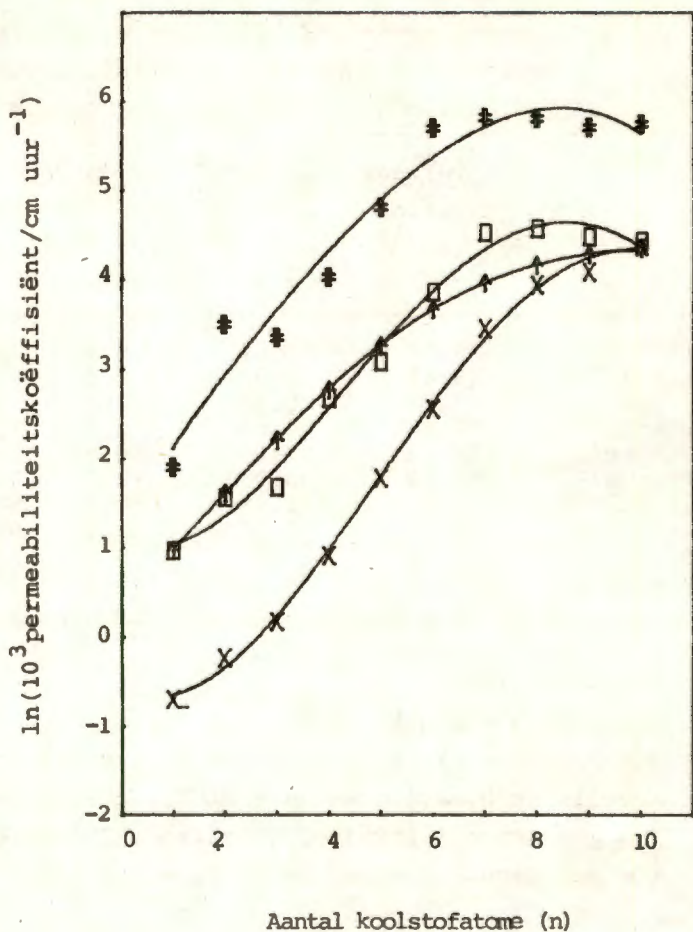
h_M = dikte van die membraan

Dürrheim (1977) se eksperimentele resultate het met
die algemene voorspelling van die fisiese model oor-
eengestem (kyk tabel 1 en figuur 1).

Tabel 1 Permeabiliteitskoëffisiënte van die n-homoloë reeks alkohole deur verskillende membrane en soos deur die fisiese model vir haarlose muisvel bepaal (Dürrheim, 1977).

Alkohol	10^3 Permeabiliteitskoëffisiënt/cm uur ⁻¹ •••			
	Polidimetiel-siloksaan [•] 37°C	Haarlose muisvel [•] 37°C	Menslike epidermis ^{••} 25°C	Fisiese model [•] -
Metanol	6,76	2,64	0,5	2,67
Etanol	33,49	4,82	0,8	5,03
n-Propanol	28,82	5,40	1,2	9,19
n-Butanol	56,63	14,64	2,5	16,10
n-Pentanol	123,24	22,05	6,0	26,39
n-Heksanol	300,75	48,05	13,0	39,47
n-Heptanol	339,17	92,85	32,0	53,13
n-Oktanol	335,27	97,20	52,0	64,76
n-Nonanol	303,26	88,85	60,0	73,05
n-Dekanol	314,66	84,46	80,0	78,25

- Dürrheim, 1977
- Scheuplein & Blank, 1973.
- Die korrekte skryfwyse van die SI-stelsel in tabelle en by grafieke (kyk JAMES, A.M. & PRICHARD, F.E., Practical Physical Chemistry, Third Edition, Longman Group Limited, 1974, p. v, 16-18).



Figuur 1

Die permeabiliteitskoeffisiënte van poli-
dimetiëlsiloksaanmembraan -----* ; haarlo-
se muisvel -----□ ; menslike epidermis
-----X en die fisiese model -----↑ as
funksie van die aantal koolstofatome (n)
(Dürrheim, 1977).

1.3 Terugdiffusie

Terugdiffusie is 'n verskynsel wat in die verlede nie van kwantitatiewe belang by die bestudering van geneesmiddeloordrag deur die vel geag is nie. Tog is dit duidelik uit die voorafgaande probleemstelling dat die diffusieprobleem opgelos moet word voordat die fisiese model (Dürrheim, 1977) ten opsigte van ander geneesmiddels verder ontwikkel kan word en voordat perkutaneiese ondersoeke voortgesit kan word.

'n Moontlike verklaring vir die terugdiffusieverskynsel wat Dürrheim (1977) waargeneem het, is dat die geneesmiddel vanaf daardie kant van die membraan waar sinktoestande behoort te heers, herabsorbeer word. 'n Logiese gevolgtrekking is dat volkome sinktoestande nie in daardie gebied heers nie.

Terugdiffusie is waargeneem nadat 'n oneindige hoë konsentrasie geneesmiddel aan die een kant van die membraan geplaas is (skenkersel) en 'n "sinktoestand" aan die ander kant van die membraan (ontvangersel) gehandhaaf is. Wanneer die twee selle gelyktydig ten opsigte van konsentrasie gemonitor word, blyk dit dat selfs tydens die stasionêre toestand nie 'n massa-ewewig bestaan nie (Dürrheim, 1977).

Alhoewel terugdiffusie 'n verskynsel is wat in feitlik alle studies ten opsigte van geneesmiddeloordrag deur membrane behoort voor te kom, is dit opvallend dat die

verskynsel nie as 'n beduidende faktor in die literatuur wat bestudeer is, beskryf word nie. Omdat die meeste navorsers van 'n baie kleiner verhouding van selvolume tot membraanoppervlakte as Dürrheim (1977) gebruik gemaak het, behoort hierdie verskynsel nog groter te wees as wat Dürrheim (1977) gevind het.

In 'n ondersoek van Foreman et al. (1978) word wel die opmerking gemaak dat dit nie duidelik is waarom slegs 'n fraksie van die dosis wat op die vel aangewend word deur die vel diffundeer nie. Die outeurs skryf dit toe aan die moontlikheid dat die stratum corneum 'n deel van die dosis "onomekeerbaar" bind. Die lewende epidermis en dermis bind ook 'n deel van die totale geneesmiddel en daarom word die verskynsel verklaar volgens die huidige begrip van die rol van die stratum corneum, naamlik dat dit 'n sogenaamde "reservoir" effek op geneesmiddeloordrag het (Vickers, 1972).

Faucher & Goddard (1978) maak melding van 'n stadige terugdiffusie van water uit die ontvangersel in 'n membraan in, waarin natriumlaurielsulfaat geadsorbeer is.

Uit Dürrheim (1977) se ondersoek het die belangrike feit dat massa-ewewig tussen die skenker- en ontvangerselle nie bereik word nie, al is die diffusieproses 99 persent voltooi en die stasionêre toestand lankal bereik, duidelik na vore gekom.

Omdat terugdiffusie 'n diffusieproses is, kan verwag

word dat baie faktore wat 'n invloed op diffusie het, ook terugdiffusie sal beïnvloed. Aangesien terugdiffusie, nêrens in die literatuur wat bestudeer is, spesifiek genoem of beskryf word nie, moet die faktore wat dit beïnvloed en die kwantitatiewe effek daarvan op die hele diffusieproses nog eksperimenteel vasgestel word.

Indien terugdiffusie 'n kwantitatiewe rol speel by die bepaling van byvoorbeeld permeabiliteitskoëffisiënte van geneesmiddels ten opsigte van membrane, byvoorbeeld die vel, is navorsing op hierdie gebied baie belangrik vir die korrekte evaluering van permeabiliteitsdata.

1.4 Enkele faktore wat diffusie van geneesmiddels deur 'n membraan beïnvloed.

1.4.1 Eienskappe van die geneesmiddel

1.4.1.1 Oplosbaarheid

Die lipied/water-oplosbaarheid van die geneesmiddel en die effek daarvan op die absorpsie[•] van die geneesmiddel in biologiese membrane in, is al aan die begin van die twintigste eeu deur die Meyer-Overtonteorie beskryf. Die teorie is gegrond op die voorstelling dat die epidermale selmembraan uit 'n mosaïekpatroon van lipied- en proteïenmolekules bestaan. Die lipied-

[•] Kyk Termelys - Bylaag I

oplosbare geneesmiddelmolekules diffundeer dan deur die lipiedgedeelte van die membraan en die wateroplosbare molekules diffundeer deur die membraan nadat die proteïenmolekules wat in die membraan voorkom, gehidreer is. (Idson, 1975).

Die wateroplosbaarheid van 'n geneesmiddel neem af en die lipiedoplosbaarheid neem toe in die membraan, met 'n toename in die molmassa van die geneesmiddel (Blank & Scheuplein, 1965).

Die verdelingskoëffisiënt van 'n geneesmiddel hang nou saam met die oplosbaarheidseienskappe daarvan en alhoewel die oplosbaarheid van 'n geneesmiddel belangrik is, moet die bepaalde membraan-draerstof verdelingskoëffisiënt van die geneesmiddel bekend wees voordat oplosbaarheid van die geneesmiddel aan die diffusietempo daarvan gekoppel kan word (Blank & Scheuplein, 1965).

1.4.1.2 Verdelingskoëffisiënt

'n Geneesmiddel verdeel tussen die water- en lipied-fases in 'n oordragsisteem, afhangend van die oplosbaarheid van die geneesmiddel in die fases. Daar word dikwels van eter/water of olie/water-sisteme gebruik gemaak om die lipied-water verdelingskoëffisiënt van 'n geneesmiddel te ondersoek. Treherne (1956) het die permeabiliteitskoëffisiënte van 'n hele reeks stowwe ten opsigte van menslike vel vergelyk met hulle eter/water-verdelingskoëffisiënte. Daaruit het hy afgelei dat 'n verdelingskoëffisiënt van groter of gelyk aan een

'n goeie aanduiding van effektiewe velabsorpsie kan wees. Die belangrikheid van die eter/water verdelingskoëffisiënt is al ten opsigte van 'n verskeidenheid geneesmiddelgroepe bewys (Vickers, 1966).

Die effek van hidrasie op die perkutaniese diffusietempo van verskeie salisilaatesters toon 'n verband met die olie/water-verdelingskoëffisiënt en die wateroplosbaarheid van dié verbindings (Wurster & Kramer, 1961). Die effektiewe perkutaniese absorpsie van 'n geneesmiddel kan 'n funksie wees van die produk van die verdelingskoëffisiënt en die vierkantswortel van die wateroplosbaarheid van die geneesmiddel (Katz & Shaikh, 1965). Die resultate kom met die teoretiese voorspellings van Higuchi (1960) ooreen.

Die permeabiliteitskoëffisiënte van die n-homoloë reeks alkohole, metanol tot n-oktanol, is direk eweredig aan die verdelingskoëffisiënte van die alkohole (Blank & Scheuplein, 1965). In 'n molekulêre reeks[•] (met 'n konstante diffusiekoëffisiënt) is die fluksie van die stasionêre fase en die permeabiliteitskoëffisiënt van die geneesmiddel direk eweredig aan die relatiewe oplosbaarheid van die geneesmiddel in die vel, soos uitgedruk deur die membraan/oplosmiddel verdelingskoëffisiënt (Scheuplein et al., 1969).

Scheuplein (1965) en Blank (1969) beskryf metodes om die verdelingskoëffisiënt van die geneesmiddel ten opsigte van die oplosmiddel of draerstof en die membraan

[•] Kyk Termelys - Bylaag I

te bepaal.

Die wateroplosbaarheid van 'n geneesmiddel bepaal hoofsaaklik die hoeveelheid geneesmiddel wat beskikbaar is vir absorpsie en die verdelingskoëffisiënt van die geneesmiddel beïnvloed hoofsaaklik die diffusietempo oor die membraan (Idson, 1975).

1.4.1.3 Molekulêre massa, grootte en vorm van molekules.

'n Omgekeerde eweredigheid bestaan tussen absorpsietempo en molekulêre massa (Blank & Scheuplein, 1965). Na diffusie van lae molmassa alkohole deur gehidreerde stratum corneum is die diffusiekonstantes van al dié alkohole dieselfde gevind (Scheuplein et al., 1969).

Feldman & Maibach (1970) het gevind dat verskillende geneesmiddels met ongeveer dieselfde molmassa (ongeveer 200) baie verskil ten opsigte van perkutaniese absorpsietempo's en die totale hoeveelheid geneesmiddel wat geabsorbeer word.

Hoër molmassa stowwe, byvoorbeeld serumalbumien, polivinilpirolidoon en dekstraan, vertoon ook afwykings ten opsigte van absorpsietempo (Tregear, 1966).

Die invloed wat geneesmiddeleienskappe op die absorpsieproses het, word verder gekompliseer deur die feit dat die effek van molekulêre vorm en grootte op absorpsie slegs bepaal kan word indien dit apart van die oplosbaarheidseienskappe van die geneesmiddel beskou kan word. (Idson, 1975).

1.4.1.4 Termodinamiese aktiwiteit

Die termodinamiese aktiwiteit van 'n geneesmiddel is die produk van die konsentrasie van die geneesmiddel en die geneesmiddel se aktiwiteitskoëffisiënt[•] in die draerstof (Idson, 1975).

Oplossings met dieselfde termodinamiese aktiwiteit vertoon na ongeveer dieselfde tydsverloop 'n waarneembare terapeutiese effek in perkutaniese ondersoeke (Hadgraft et al., 1973).

Die dryfkrag vir geneesmiddeloordrag deur 'n membraan is die verskil in termodinamiese potensiaal[•] tussen die draerstof en die verste punt vanaf die membraan aan die ontvangerkant van die membraan (Kiguchi, 1960).

Wanneer termodinamiese faktore in ag geneem word, kan die variasie wat in die resultate verkry is ten opsigte van salisielsuur (Stolar et al., 1960) en sulfanilamied (Plein & Plein, 1957), verklaar word (Wagner, 1961).

Baie navorsers konsentreer sō op die belangrikheid van geneesmiddelkonsentrasie in plaaslike aanwendings, maar min dui die moontlikhede om die aktiwiteitskoëffisiënt te verander, aan. 'n Verhoging in geneesmiddelkonsentrasie kan selfs beteken dat die termodinamiese aktiwiteit verlaag word, omdat die formuleerder nie van die effek van pH en ander faktore bewus is nie (Idson, 1975).

[•] Kyk Termelys - Bylaag I

1.4.2 Eienskappe van verskillende tipes membrane

1.4.2.1 Die vel

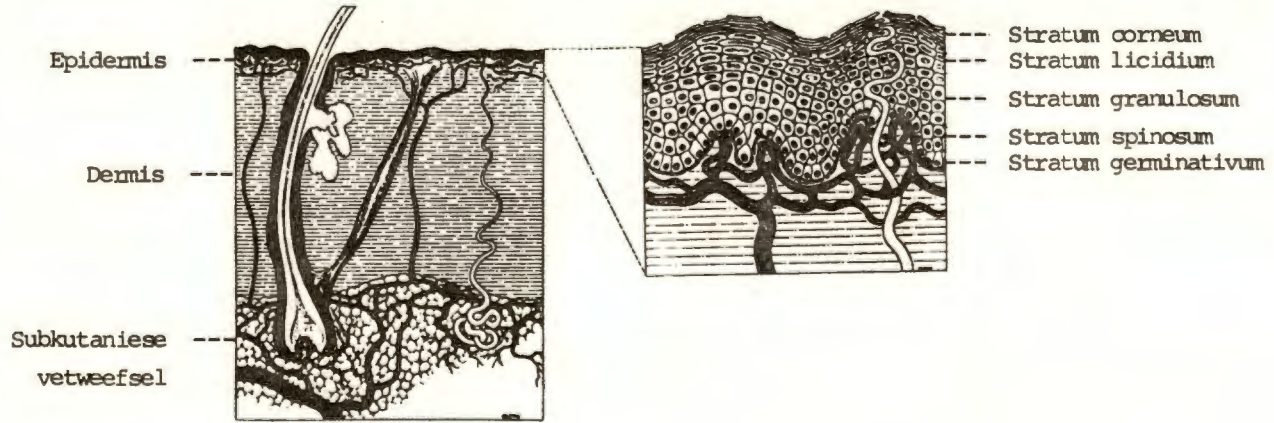
Die vel besit unieke eienskappe (kyk tabel 2) en is een van die mees heterogene organe van die liggaam (kyk tabel 3 en figuur 2).

Tabel 2 Unieke eienskappe van die vel (Katz & Poulsen, 1971).

-
1. Selfherstellende laag wat al die liggaamsfunksies beskerm.
 2. Dra by tot die stabilisering van die liggaamstemperatuur en bloeddruk.
 3. Gevoelsorgaan vir druk, pyn, hitte en koue.
 4. Uitdrukkings soos bloos, bleekheid en sweet word daardeur weerspieël.
 5. Identiteitsorgaan wat aan 'n sekere haartekstuur, geure en skakerings van die kleurkenmerke van die mens oorsprong gee.
-

Tabel 3 Komponente van die vel (Katz & Poulsen, 1971).

-
1. Die epidermis wat vyf selvariasies het.
 2. Die dermis wat vier soorte aanhangsels het.
 3. 'n Spesifieke bloedvat en limfatiëse patroon.
 4. 'n Unieke perifere senubaanvoorsiening.
 5. Bindweefsel van fibrille, selle en grondstof, wat sô in hul rangskikking gespesialiseer is, dat besering of beskadiging in drie verskillende lae voorkom of beperk kan word.
-



Figuur 2 Diagrammatiese voorstelling van 'n dwarsdeursnit deur die vel (Dürrheim, 1979[•]).

[•] Verkry van DÜRRHEIM, H.H., P.U. vir C.H.O., Potchefstroom, 1979.

Die deurgang van geneesmiddels en ander mikromolekules deur intakte menslike vel is 'n proses van dissolusie en molekulêre diffusie deur baie lae van 'n saamgestelde, heterogene membraan, terwyl die primêre versperringslaag in die stratum corneum geleë is (Michaels et al., 1975).

Indien die aard en oorsprong van die versperringseienskappe van die vel en die fisies-chemiese eienskappe wat die deurgang van geneesmiddels en ander chemikalieë deur die vel bepaal, volkome verstaan en bepaal kan word, sal dié kennis baie nuttig in 'n hele spektrum van vakgebiede aangewend kan word (Michaels et al., 1975).

Die vel is 'n komplekse heterogene versperringslaag wat uit verskeie sellae met verskillende funksies bestaan (kyk §1.2). Die resultate wat deur Dürheim (1977) verkry is, is ook in ooreenstemming met die beginsel dat die beskermingslaag (stratum corneum) uit 'n lipied- of nie-polêre fase, wat 'n hoë diffusieweerstand besit, bestaan en dié fase is in serie met 'n waterige fase of fases. Die nie-polêre laag beheer die deurgang van die alkohole met kort koolstofkettings en die verskil in permeabiliteit van verbinding tot verbinding weerspieël die verdeling van die alkohol in die snelheidsbeperkende fase. Indien permeabiliteitsgegevens ten opsigte van dieselfde alkohol vir menslike epidermis en haarlose muisvel vergelyk word, toon dit dat menslike epidermis minder polêr as die epidermis van haarlose muisvel is.

As gevolg van die struktuur van die membraan neem die veragtingsperiode van 'n n-homoloë reeks alkohole af namate die aantal koolstofatome toeneem (Dürrheim, 1977).

Die aanvaarding dat die dermis 'n lewende metaboliserende membraan in die vel is wat 'n metaboliese versperringslaag kan wees ten opsigte van die biobeskikbaarheid van 'n geneesmiddel, is lank oorskadu deur die klem wat geval het op die passiewe diffusie-eienskappe van die stratum corneum. Die lewende epidermis is metabolies meer aktief as die dermis. Suurstofverbruik in die epidermis was 5,4 keer groter as in die dermis van haarlose muisvel (Laerum, 1969) terwyl die aktiwiteit van kate-sjol-O-metieltransferase 8,3 keer groter was in die epidermis as die dermis van mensvel (Bamshad, 1969).

Omdat die vel so 'n komplekse struktuur is, het verskeie navorsers al die roete van diffusie van sekere geneesmiddels deur die vel probeer vasstel. Albery & Hadgraft (1979) het aangetoon dat metielnikotinaat deur die interstisiële kanale in die epidermis, en nie deur die gekeratiniseerde selle nie, beweeg. Die geneesmiddel sal die interstisiële roete volg, onafhanklik van die draerstof waarin dit op die vel aangewend is (Barrett et al., 1964).

Die aanwending van natriumlaurielsulfaat op die vel, kan die struktuur van die stratum corneum beïnvloed. Dit is die verklaring wat Faucher & Goddard (1978) vir hulle resultate gee, waar natriumlaurielsulfaat 'n baie vinniger diffusietempo in die stratum corneum van neonatale rotte toon as wat met 'n kationiese of nie-

ioniese oppervlakaktiewe stof die geval is. (Natriumlaurielsulfaat is 'n anioniese oppervlakaktiewe stof.) Dié outeurs vind ook dat tot 50 persent van die natriumlaurielsulfaat in die membraan geadsorbeer word.

'n Uitgebreide literatuuroorsig oor sekere fisiologiese faktore wat geneesmiddeloordrag deur die vel kan beïnvloed, is deur Katz & Poulsen (1971), Idson (1975) en Dürreheim (1977) gegee ten opsigte van die toestand van die vel, toename en afname in bloedvloei, gebied waar aanwending plaasvind en die invloed van spesieverskille.

1.4.2.2 Ander biologiese membrane

Chemiese analise van geïsoleerde selmembrane het getoon dat alle biomembrane uit 'n lipiedfase en 'n proteienfase bestaan, alhoewel daar 'n groot verskil in die verhouding van proteien tot lipied voorkom, byvoorbeeld van 0,25 vir miëlien tot 3,0 vir bakteriële membrane (Korn, 1968). Ondanks die skynbare ooreenkoms tussen alle membraanstrukture soos met behulp van die elektronmikroskoop bestudeer, is dit duidelik dat membrane baie ten opsigte van strukturele en funksionele eienskappe kan verskil, afhangend van waar dit in die liggaam aangetref word (Salton, 1970).

Veral in fisiologiese, mikrobiologiese en biochemiese literatuur word baie studies oor oordragprosesse van chemiese stowwe beskryf (Villanueva & Ponz, 1970).

Die absorpsie van onvertakte alifatiese alkohole in die konynvagina is met behulp van perfusie-studies bestudeer (Hwang et al., 1976). Radio-iostopmerkertegnieke is gebruik om die absorpsie van sestien nie-elektroliete deur drie tipes epiteelmembrane te bepaal (Wright & Pietras, 1974). Winne (1978) stel 'n model voor wat die invloed van bloedvloeï op gastro-intestinale absorpsie aandui.

1.4.2.3 Sintetiese membrane

Alle plastieke en rubber is tot 'n mate deurlaatbaar (Lebovits, 1966). Hierdie polimeriese verbindings is maklik hanteerbaar en word oor 'n wye gebied in verpakkingsmateriale en geneesmiddelinplanterings gebruik en daarom is dit belangrik dat die membraaneienskappe daarvan bestudeer sal word.

Zwolinsky et al. (1949) het 'n basiese benadering voorgestel waarvolgens die verskillende versperringslae in 'n sintetiese membraan geïdentifiseer kan word.

Wanneer onafhanklike diffusieweë, byvoorbeeld kanale en porieë, parallel optree in 'n membraan, is die totale diffusietempo deur die membraan net die som van die indiwiduele vloei tempo's deur die verskillende diffusieweë (Sheuplein, 1966).

Vulstowwe word dikwels in polimeermembrane geïnkorporeer om sekere eienskappe daaraan te gee. Inerte vulstowwe kan diffusie op twee maniere beïnvloed, naamlik

(1) die diffunderende stof word verplig om om die vulstof te vloei en sodoende word die diffusiepad verleng en (2) die vulstof se volume in die membraan veroorsaak dat die diffusiegebied verklein. Ander vulstowwe veroorsaak ad- of absorpsie van die diffunderende stof. Die nie-konstante oordragperiode is direk eweredig aan die vierkantswortel van die kronkelingsfaktor, die vulstofvolumefraksie en die vulstof-adsorpsiekapasiteit. Absorpsie van die diffunderende stof deur die vulstof veroorsaak 'n aansienlike vloei van diffunderende stof in die vulstof, wat die bepaling van die konstante en nie-konstante oordragsperiodes beïnvloed en berekenings baie bemoeilik (Flynn et al., 1974).

Garrett & Chemburkar (1968) het die deurlaatbaarheid van nege verskillende sintetiese membrane ten opsigte van 'n verskeidenheid geneesmiddels ondersoek. Polidimetielsiloksaanmembrane het die beste deurlaatbaarheid getoon. Nakano (1971) het gevind dat chloorpromasien sestig keer vinniger deur 'n polidimetielsiloksaanmembraan as deur 'n nylonmembraan diffundeer. Die hoë diffundeerbaarheid kan toegeskryf word aan die eienskappe van die siloksaanpolimeerkettings waaruit die membraan opgebou is (Dennis & Larson, 197-). Omdat dié membrane maklik vir eksperimente voorberei kan word, 'n hidrofobe karakter het en ook oor 'n hoë diffundeerbaarheid beskik, is hulle besonder geskik vir die simulering van geneesmiddeloordrag deur natuurlike membrane (Flynn & Smith, 1972). Bogenoemde eienskappe van polidimetielsiloksaanmembrane het aanleiding daartoe gegee dat dié stof in hierdie ondersoek gebruik is.

'n Groot aantal in vitro-ondersoeke beskryf geneesmiddeloordrag deur polidimetielsiloksaanmembrane. Hier word by wyse van 'n paar voorbeelde daarna verwys (kyk tabel 4).

Tabel 4 In vitro-ondersoeke wat geneesmiddeloordrag deur polidimetielsiloksaanmembrane beskryf.

1. Diffusie van p-amino-asetofenoon nadat dit uit binêre oplossings vrygestel is (Flynn & Smith, 1972).
 2. Effek van molekulêre kettinglengte op die diffusie van alkiel-p-aminobensoate (Flynn & Smith, 1972).
 3. Diffusie van p-aminobenzoaatesters deur die membraan in vryvloeiende vloeistof in (Flanagan & Yalkowsky, 1977).
 4. Diffusie van bensokaïen deur die membraan, nadat dit uit waterige jelle vrygestel is (Bottari et al., 1977).
 5. Diffusiesnelhede van prostaglandiene E en F deur die membraan (Roseman, 1979).
-

Die meeste diffusiebeskrywings is hoogs gespesialiseerd of uitsluitlik op 'n spesifieke membraanoordragprobleem gerig. Die ontwikkeling van 'n basiese grondslag waarvolgens geneesmiddeloordrag deur membrane ondersoek kan word, word as gevolg daarvan bemoeilik (Flynn et al., 1974).

1.4.3 Draerstowwe

Daar is nog relatief min navorsing gedoen op die effek wat die draerstof, waarin die geneesmiddel geïnkorporeer is, op die diffundeerbaarheid van die geneesmiddel het. Die klem val in die algemeen meer op die verenigbaarheid, stabiliteit en kosmetiese aanvaarbaarheid van die draerstof, as op die invloed wat die verskillende komponente van die draerstof op die versnelling of vertraging van die diffusie van die geneesmiddel deur die membraan kan hê (Aguiar & Weiner, 1969).

Verder is die literatuur ten opsigte van die invloed van draerstowwe op perkutaniese absorpsie verwarrend en soms weersprekend. Volgens Idson (1975) kan dit aan die volgende redes toegeskryf word: 'n verskeidenheid proefdiere is gebruik; baie verskillende metodes is gebruik om perkutaniese absorpsie te meet; daar is 'n leemte wat kennis oor moontlike geneesmiddel-draerstof-interaksies en die funksies van verskillende draerstowwe betref; die termodinamiese prosesse, wat betrokke is, is nie in ag geneem by die vertolking van die resultate nie (Higuchi, 1960; Higuchi, 1961; Wagner, 1961; Barrett et al., 1964 en Barrett, 1969).

Baie onlangs is daar eers eksperimentele en kliniese bewyse gevind, wat aandui dat die draerstof 'n definitiewe effek op geneesmiddeloordrag deur die vel uitoeffen (Katz & Shaikh, 1965; Poulsen et al., 1968; Coldman et al., 1969; Dempski et al., 1969; Poulsen, 1973; Ayres & Lindstrom, 1977; Bottari et al., 1977; Wepierre & Marty, 1979).

Die meerderheid data in verband met die invloed wat die draerstof op die oordrag van die geneesmiddel het is ten opsigte van kortikosteroïede verkry. Die interaksie tussen die geneesmiddel, die draerstof en die vel is ondersoek, met die doel om 'n doseringsvorm te ontwikkel wat nie net goeie fisiese stabiliteit en kosmetiese aanvaarbaarheid vertoon nie, maar ook die optimum omgewing vir die geneesmiddel bied om uit die draerstof deur die vel geabsorbeer te kan word (Sarkany et al., 1965; Poulsen et al., 1968; Coldman et al., 1969; Katz & Poulsen, 1972; Wepierre & Marty, 1979).

Die belangrikste faktore, wat 'n rol speel in die fisies- chemiese verenigbaarheid van die geneesmiddel en draerstof is: die oplosbaarheid van die geneesmiddel in die draerstof of komponente van die draerstof ('n verkleining in die deeltjiegrootte van fluokinoloonasetonied het die absorpsie daarvan versnel (Barrett et al., 1965)); die diffusietempo van die geneesmiddel in die draerstof; die vrystellingstempo van die geneesmiddel uit die draerstof en die moontlikheid dat die geneesmiddel, gesolubiliseer in een van die komponente van die draerstof, vrygestel kan word vir absorpsie deur 'n membraan (Idson, 1975).

1.4.4 Stasionêre diffusielaag

'n Stasionêre diffusielaag kan gedefinieer word as 'n dun stasionêre laag oplosmiddel wat teenaan die membraan, aan die skenker- sowel as die ontvangerkant van die membraan voorkom. Wanneer die membraan 'n baie

klein weerstand in verhouding tot die weerstand van die diffusielaes ten opsigte van geneesmiddeloordrag het, word die diffusieproses deur die stasionêre diffusielaes beheer (Flynn et al., 1972).

'n Diagrammatiese voorstelling van die fisiese situasie wanneer diffusie deur die membraan deur die stasionêre diffusielaes beheer word en vergelykings wat die proses beskryf, word deur Flynn et al. (1972) voorgestel.

Die rol wat stasionêre diffusielaes by die oordrag van stowwe deur versperringslaes speel, word al belangriker (Flynn & Yalkowsky, 1972). Onder sekere toestande word die diffusietempo deur die stasionêre diffusielaes beheer (Dainty & House, 1966; Stehle & Higuchi, 1967).

Die effek van stasionêre diffusielaes op die diffusieproses is in die verlede deur baie navorsers oor die hoof gesien. Dit het onder andere gelei tot die postulering van 'n adsorpsiemeganisme wat nie geldig is nie, foutiewe vertolking van hellings wat verkry is met diffusiestudies en soms weersprekende resultate van feitlik identiese eksperimente wat in verskillende laboratoria uitgevoer is. In baie van hierdie gevalle sou die gebruik van 'n oplosbaarheidsbeperkende membraan- en stasionêre-diffusielaag-kontrole-model gelei het tot die korrekte vertolking van eksperimentele data, wat die navorsers tot ander gevolgtrekkings sou laat kom het (Flynn & Yalkowsky, 1972).

1.4.5 pH

Wanneer polêre groepe aan 'n diffunderende geneesmiddel-molekule geheg word, word die affiniteit van hierdie groepe vir die polêre gebiede in die membraan groter en die diffundeerbaarheid van die geneesmiddel-molekule deur die membraan neem af (Blank, 1969). Die polariteit van die geneesmiddel word ook beïnvloed deur die pH van die oplosmiddel, omdat die pH die graad van ionisasie van die geneesmiddel kan bepaal. Die beste oordrag van geneesmiddel deur 'n membraan vind plaas wanneer die konsentrasie nie-polêre geneesmiddel-molekules die hoogste is. 'n Ioniseerbare geneesmiddel se oordrag word dus direk deur die pH van die oplosmiddel, wat as draerstof optree, beïnvloed (Barrett, 1969).

Die terapieëse effektiwiteit van 'n swak suur of swak basiese geneesmiddel kan verander word deur slegs die pH van die draerstowwe, waarvan die waterfase die kontinue fase is, te verander. Die aktiwiteitskoëffisiënt van die molekulêre vorm van die geneesmiddel (daar word aangeneem dat dit die molekulêre of ongeïoniseerde vorm van die geneesmiddel is, wat geabsorbeer word) is 'n vinnig veranderende funksie van die pH vir pH-waardes groter as die pK_a vir suur geneesmiddels en kleiner as die $pK_w - pK_b$ vir swak basiese geneesmiddels. Die aktiwiteit van die molekulêre spesie van 'n swak suur geneesmiddel sal hoog wees by lae pH-waardes en omgekeerd vir swak basiese geneesmiddels (Higuchi, 1960). As 'n swak suur geneesmiddel gebuffer is by 'n lae pH-gebied, sal dit 'n hoër aktiwiteit as by 'n alkaliese pH vertoon en die vrystel-

ling van die geneesmiddel uit die draerstof word dramaties verhoog soos die molekulêre aktiwiteit verhoog. Die omgekeerde is ook waar vir swak basiese geneesmiddels (Barrett, 1969).

Allenby et al (1969) het aangetoon dat die stratum corneum onomkeerbare veranderinge ondergaan wanneer dit by 'n pH kleiner as 3 of 'n pH groter as 9 geïnkubeer word.

Dürrheim (1977) het permeabiliteitsgegevens vir n-butanol, wat in isotoniese buffers by pH 3, pH 6 en pH 8 opgelos is, verkry. Daaruit kon afgelei word dat die pH oor 'n wye gebied geen noemenswaardige invloed op die permeabiliteit van n-butanol ten opsigte van die membraan gehad het nie. Bogenoemde resultaat is te verstane omdat n-butanol 'n moeilik ioniseerbare verbinding is.

1.4.6 Temperatuur

Relatief min aandag word in ondersoeke gegee aan die effek van temperatuur by perkutaniese absorpsie. Onder gewone in vivo-toestande varieer die temperatuur relatief min en kliniese variasies in temperatuur kom slegs as gevolg van okklusie voor. Met in vitro-eksperimente kan die temperatuur na willekeur verander word (Idson, 1975).

Blank & Sheuplein (1964) het die diffusietempo van etanol en 1-pentanol oor 'n temperatuurgebied van 0-55°C

ondersoek. Daar is gevind dat die diffusietempo 'n eksponensiële funksie van die temperatuur was.

Die eienskappe van die vel se versperringslaag toon geen verandering nadat dit vir 'n aantal ure aan temperatuur tot 60°C blootgestel is nie (Blank & Sheuplein, 1964). Die stratum corneum ondergaan egter onomkeerbare veranderinge wanneer dit bo 65°C verhit word (Allenby et al., 1969).

Garret & Chemburkar (1968) het gevind dat die diffunderbaarheid van 4'-aminopropiolenon deur polidimetiel-siloksaanmembraan liniër afneem met afname in temperatuur.

Dürrheim (1977) het gevind dat die temperatuurafhanklikheid ten opsigte van die oordrag van geneesmiddels deur menslike epidermis en haarlose muisvel tot 'n groot mate ooreenstem alhoewel muisvel effens meer temperatuurgevoelig is.

Die verdragingsperiode van 'n geneesmiddel word korter namate die temperatuur toeneem. Dit is in ooreenstemming met die verhoogde diffusiwiteit van die geneesmiddel by verhoogde temperatuur (Dürrheim, 1977).

Die effek van temperatuur op diffusie in homogene vloeistowwe is 'n kombinasie van verskeie faktore. Met verhoging in temperatuur verhoog die beweeglikheid van die diffunderende stof. 'n Belangriker effek van temperatuurverandering is die gepaardgaande verandering

in oplosmiddelviskositeit. 'n Toename in temperatuur kan ook 'n direkte effek op diffundeerbaarheid hê as gevolg van die komplekse en miselstrukture wat daardeur verander kan word en die temperatuureffek op molekulêre aktiwiteitskoëffisiënte (Flynn et al., 1974).

'n Verandering in temperatuur kan dus 'n invloed uitoefen op die eienskappe van die membraan, die fisies-chemiese eienskappe van die draerstof en geneesmiddel en dus op hul interaksie met mekaar. Die totale effek van temperatuur word gewoonlik in die verandering van die diffusietempo van die geneesmiddel waargeneem.

1.4.7 Konsentrasie

Die hoeveelheid geneesmiddel wat perkutanies geabsorbeer word, neem toe as die geneesmiddelkonsentrasie in die draerstof verhoog word (Idson, 1975). Indien die konsentrasie geneesmiddel tot bo 'n sekere waarde verhoog word, plato die hoeveelheid absorpsie of neem selfs af (Blank, 1964; Skog & Wahlberg, 1964; Blank & Scheuplein, 1965).

Daar is egter ondersoeke gedoen wat bogenoemde resultate weerspreek, byvoorbeeld deur Strakosch & Clark (1943) en Laug et al. (1947), wat gevind het dat konsentrasie geen invloed op perkutaniese absorpsie het nie.

Die diffusie van dimetielsulfoksied deur die vel is uiters konsentrasie-afhanklik. Lae konsentrasies word feitlik glad nie geabsorbeer nie, maar wanneer die kon-

sentrasie verhoog word, is daar 'n skielike vinnige toename in perkutaniese absorpsie (Elfbaum & Laden, 1968).

By sommige geneesmiddels verlaag die absorpsie met verhoging in die konsentrasie, byvoorbeeld fenol en watersulfiëdigas (Schmid 1939 en Macht, 1938).

Tregear (1964) het aangetoon dat die permeabiliteitskonstante van tioglikoolsuur van die konsentrasie afhanklik is, terwyl Idson (1975) beweer het dat die diffusie van die geneesmiddel gedurende die stasionêre toestand onafhanklik van konsentrasie is.

Dit blyk dus uit bogenoemde dat die invloed van konsentrasie op diffusietempo nie 'n konstante voorspelbare veranderlike vir alle geneesmiddels is nie en vir elke geneesmiddel moet die effek van konsentrasie nog afsonderlik bepaal word.

1.5 Metodes om geneesmiddeloordrag deur membrane te ondersoek.

Geneesmiddeloordrag deur membrane kan op verskeie maniere ondersoek word (Malkinson, 1956; Treherne, 1956; Ainsworth, 1960; Wurster & Dempski, 1961; Blank, 1960; Marzulli, et al., 1969; Flynn & Roseman, 1971; Foreman et al., 1977; Roberts et al., 1978 en Roseman, 1979). Die navorsers maak egter van so 'n verskeidenheid tegniese gebruik dat die gegewens moeilik kwantitatief met mekaar vergelyk kan word.

Die metodes om geneesmiddeloordrag deur membrane te ondersoek word in twee groepe verdeel naamlik, in vitro en in vivo-metodes. 'n Uitgebreide oorsig oor die voor- en nadele van die in vitro- en in vivo-metodes en van die tegnieke wat daarby betrokke is, kan in publikasies deur Ainsworth (1960), Katz & Poulsen (1971), Idson (1971) en Dürrheim (1977) gevind word.

1.6 Samevatting

Uit die voorafgaande literatuurstudie blyk dit dat geneesmiddeloordrag deur membrane 'n wyd bestudeerde onderwerp is waarvan die hoofpunte soos volg saamgevat kan word:

Die modelbenadering ten opsigte van geneesmiddeloordrag probleme lei gewoonlik tot 'n beter insig in die meganisme van die oordragproses. Alle ondersoeke word egter nie op dieselfde modelbenadering gebaseer nie en die resultate kan dus moeilik met mekaar vergelyk word. Uit die modelbenadering wat deur Dürrheim (1977) gevolg is en die resultate wat vir 'n n-homoloë reeks alkohole deur hom verkry is, blyk dit dat die probleem van terugdiffusie opgelos moet word voordat die model in verdere ondersoeke gebruik kan word.

Die faktore wat diffusie van geneesmiddels deur membrane beïnvloed, is al met 'n verskeidenheid geneesmiddels en tipes apparaat onder verskillende eksperimentele toestande ondersoek. Omdat die meeste ondersoeke op 'n besondere geneesmiddel of geneesmiddelgroep of 'n sekere membraan of oordragprobleem gerig is, is dit

moeilik om die verskillende resultate kwantitatief met mekaar te vergelyk of om 'n kwalitatiewe uitspraak daaroor te lewer.

Uit die literatuurstudie blyk dit duidelik dat die bestudering van geneesmiddeloordrag deur membrane en veral die vel op 'n vaste grondslag geplaas behoort te word. Met hierdie ondersoek sal gepoog word om 'n bydrae tot die verwesenliking van so 'n ideaal te lewer.

HOOFSTUK 2 DIE VOORONDERSOEK

2.1 Eksperimenteel

2.1.1 Inleiding

Die eksperimentele metodes en apparaat wat tydens hierdie ondersoek gebruik is, is hoofsaaklik dieselfde as wat Dürrheim (1977) in sy permeabiliteitsondersoek gebruik het (kyk figure 3, 4 en 5). Sodoende kan die resultate van hierdie ondersoek ten opsigte van die te rugdiffusieprobleem maklik met Dürrheim (1977) se resultate vergelyk word.

Hierdie eksperimentele metodes en apparaat is deur Dürrheim (1977) ontwikkel om aan sekere vereistes te voldoen. Een van hierdie vereistes was dat daar 'n sinktoestand[•] in die ontvangersel van die diffusiemodel

• Kyk Termelys, Bylaag I.

behoort te heers. Dit blyk uit sy resultate dat hierdie sinktoestand nie altyd bestaan het nie en as gevolg daarvan het 'n skynbare terugdiffusie ontstaan. Om hierdie verskynsel te bevestig, is daar gedurende die vooronderzoek gepoog om 'n metode te vind om nader aan 'n sinktoestand te beweeg. Indien 'n volkome sinktoestand in die ontvangersel heers, behoort daar geen terugdiffusie te wees nie (Dürrheim, 1977). In die vooronderzoek is dus gepoog om deur middel van die gereelde uitspoel van die ontvangersel nader aan 'n volkome sinktoestand te beweeg om sodoende die probleem van terugdiffusie te laat verklein of selfs uit te skakel.

2.1.2 Membraan

In al die eksperimente is van 'n polidimetiëlsiloksaanmembraan (Silastic[•]) met 'n dikte van 0,508 mm gebruik gemaak.

Vanweë die besondere eienskappe van polidimetiëlsiloksaanmembrane (kyk bladsy 30, paragraaf 1.4.2.3) word dit dikwels by die inplantering van geneesmiddels gebruik (Dennis & Larson, 197-).

Alhoewel polidimetiëlsiloksaanmembraan net 'n nabootsing van die vel gee, het dit die groot voordeel dat sekere basiese, praktiese en teoretiese probleme met

• Dow Corning Corporation, Midland, Michigan 48640, U.S.A.

behulp daarvan opgelos kan word voordat na 'n meer komplekse membraan soos die vel oorgegaan word.

2.1.3 Geneesmiddels en grondstowwe

Die n-homoloë reeks alkohole is as geneesmiddels gebruik en het ingesluit:

Etanol (1-¹⁴C)•
n-Butanol (1-³H)•
n-Heksanol (1-¹⁴C)•
n-Oktanol (1-¹⁴C)•
n-Dekanol (1-¹⁴C)•

Die alkohole is nie verder gesuiwer nie, aangesien die vervaardiger die gehalte as 98 persent suiwer aangegee het en geen gehaltebepaling is op die stowwe gedoen nie, omdat dit in baie klein hoeveelhede ontvang is.

Die geneesmiddels is met 0,9 persent natriumchloried-oplossing, wat by pH 6 gebuffer is om voorsorg teen pH verandering tydens eksperimentele toestande te tref, tot die verlangde konsentrasie verdun (kyk bladsy 65, tabel 10).

Die gebufferde natriumchloriedoplossing is self berei en het die volgende samestelling gehad: $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 13,8 g; 1N NaOH 16. ml; NaCl 3,2 g; H_2O tot 1000 ml. Die oplossing is met behulp van 'n 0,2 μm membraan-

• International Chemical and Nuclear Corporation,
Irvine, California 92664, U.S.A.

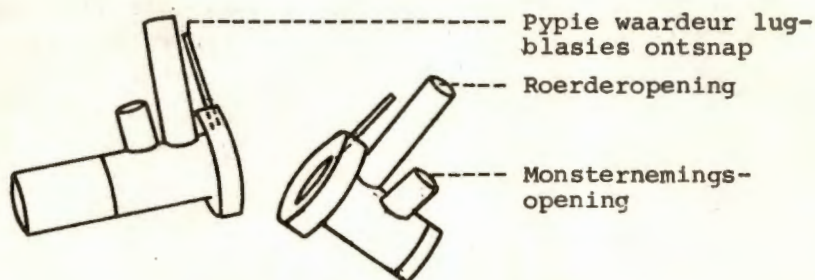
filter[•] en filterhouer^{••} gefiltreer en voor gebruik
geoutoklaveer^{•••}.

Aquagel^{••••} is as sintilator gebruik.

-
- 0,2 μ m Tipe GSWP Millipore Membraanfilter, AHSC
(S.A. Bpk.), Johannesburg, R.S.A.
 - Sartorius 142 mm vlekvrystaal filterhouer, Optical
Instruments, Johannesburg, R.S.A.
 - Butterworths Vrystaande Outoklaaf, Protea Dental
& Surgical, Johannesburg, R.S.A.
 - Chemlab, Pinegowrie 2123, R.S.A.

2.1.4 Apparaat

Die apparaat het uit twee silindervormige halfselle wat van Lexan gemaak is, bestaan (kyk figuur 3).

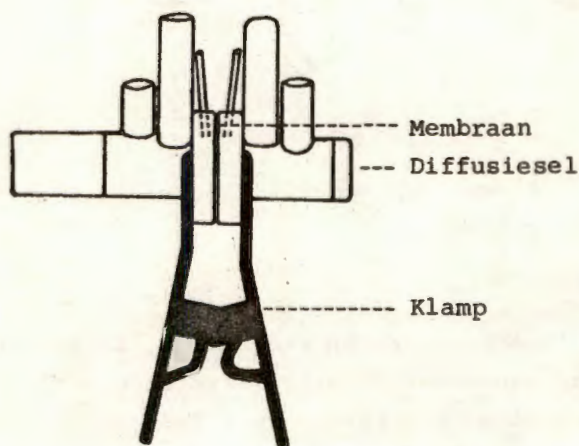


Figuur 3 Skematiese voorstelling van die diffusieselle.

Die selle, 'n ontvanger- en skenkersel, is met behulp van 'n klamp aanmekaar gekoppel (kyk figuur 4). Die klamp se drukking is versterk deur twee ander klampe weerskante aan te sit.

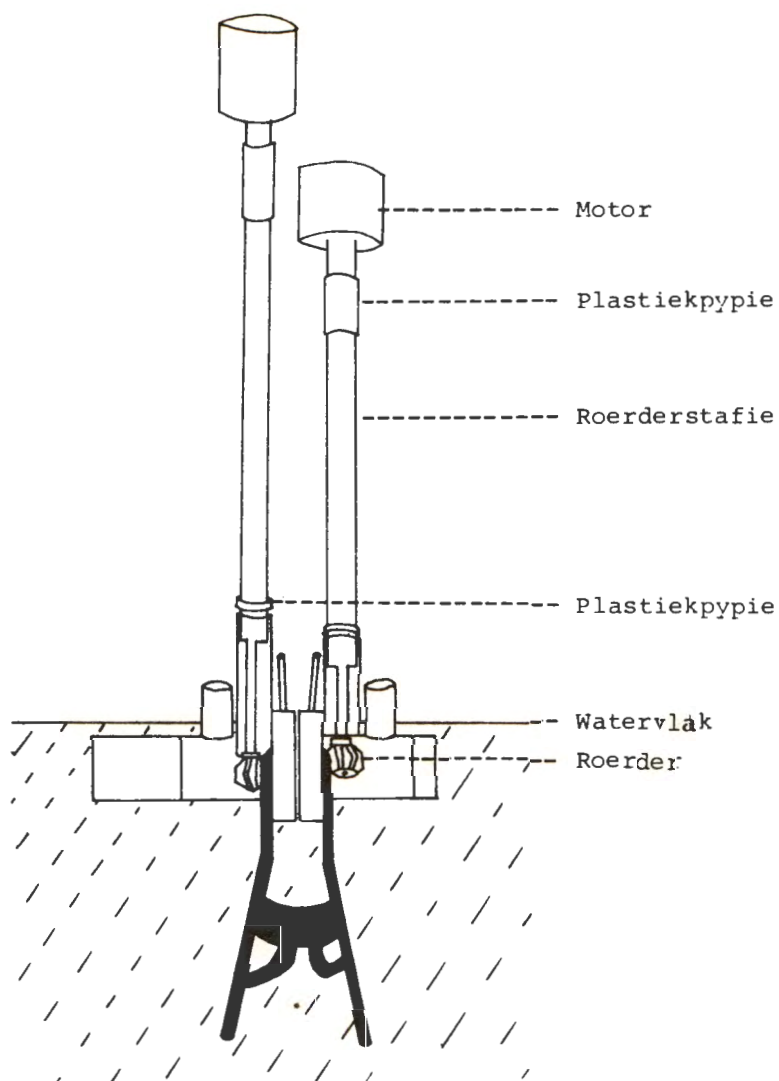
-
- 'n Polikarbonaat vervaardig deur General Electric, Pittsfield, Mass., C12C1, U.S.A.

Die volume van elke sel is 1,5 ml. Elke sel het drie openinge, een vir die roerder, een vir monsteronttrekking en een om die vorming van lugblasies teen die membraan te voorkom. Die binnedeursnee van die silinder-vormige selle was 0,9525 cm wat 'n membraanoppervlak van $0,7128 \text{ cm}^2$ toegelaat het. Hurst CA-115[•] roerders is gebruik om die selinhoud te vermeng. Die roersnelheid was 120 omwentelinge per minuut. Die hele eenheid is in 'n waterbad by 37°C geplaas (kyk figuur 5).



Figuur 4 Skematiese voorstelling van diffusieselle met klampe.

• Hurst, Princetown, Indiana, U.S.A.



Figuur 5 Schematiese voorstelling van die diffusie-selle in die waterbad.

Die diffusieselle is deur Dürrhein (1977) ontwerp om aan die volgende vereistes te voldoen:

- (1) geen adsorpsie van die geneesmiddel moet aan die selle plaasvind nie;
- (2) die grootste moontlike membraanoppervlak moet beskikbaar wees;
- (3) die volume van die ontvangersel moet so klein moontlik wees, terwyl (2) van toepassing bly;
- (4) die volume van die skenkersel moet so groot moontlik wees, sonder dat daar gebiede is waar nie goeie vermenging plaasvind nie. Die volume moet ook nie te groot wees sodat die eksperiment ekonomies onuitvoerbaar is nie;
- (5) voldoende vermenging moet binne 'n kort tyd (nie meer as 5 minute nie) in albei selle plaasvind om homogeniteit te verseker en
- (6) die apparaat moet maklik en doeltreffend hanteerbaar wees om beskadiging van die membraan tydens montering te voorkom.

Om die vorming van lugblasies teen die membraan tydens vulling van die sel te voorkom, is daar in elke sel 'n pypie ingesit (kyk figuur 4) waardeur die lug kan ontsnap. Lugblasies teen die membraan veroorsaak 'n wisselende membraanoppervlak wat onaanvaarbaar vir die korrekte verwerking van die resultate is.

2.1.5 Eksperimentele metode

2.1.5.1 Faktore wat tot wysigings in die metode gelei het:

- (1) 'n Relatief oneindig hoë konsentrasie geneesmiddel moet aan die skenkerkant van die membraan gehandhaaf word, daarom is aanvanklik 20 μ l monsters uit die skenkersel onttrek om die verdunningsfaktor so laag as moontlik te hou. Met die korrelasie van die monstertellings van die laer alkohole (etanol tot butanol) is egter probleme ondervind vanweë die groot eksperimentele fout wat met so 'n klein monstertrekking gemaak word. 50 μ l monsters is toe onttrek wat die resultate heelwat verbeter het.
- (2) Die geneesmiddel moet tot 37°C verhit word voordat dit in die skenkersel geplaas word. Aansienlike verdamping van die alkohole vind egter plaas indien die hele hoeveelheid wat tydens die eksperiment gebruik gaan word vir die volle duur van die eksperiment (360 minute) in 'n houer by 37°C gehou word.

Indien die geneesmiddel in 1,5 ml fraksies wat in 2 ml ampulle geplaas word, verdeel word, kan die inhoud van elke ampul kort voor gebruik verhit word, terwyl die res van die ampulle in die yskas gehou word. Sodoende word verdamping baie beperk.

2.1.5.2 Montering van die diffusieselle

Die temperatuurgereguleerde waterbad word tydens die hele eksperimentele prosedure by $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ gehou. 'n Roerder word in elke sel gemonteer. Die regte grootte polidimetielsiloksaanmembraan word met behulp van 'n skêr uitgeknip en tussen die twee selle vasgeklamp. Die selle en roerders word dan in die waterbad gemon-
teer (kyk figuur 5). Die roerders word verbind met hul motors. Die aksie van die roerders moet nie veroorsaak dat daar teen die openinge van die selle geskuur word of dat die klamp se hou vermoë op die selle onder druk geplaas word nie (Dürrheim, 1977).

Die selle met die draaiende roerders word vir vyf minute leeg in die waterbad gelaat om te verseker dat daar geen lekkasie vanuit die waterbad in die selle in is nie.

Die ontvangersel word met 1,5 ml 0,9 persent gebufferde natriumchloriedoplossing, wat by 37°C gehou is, gevul en twee minute so gelaat om te verseker dat die membraan intakt is. Dan word die skenkersel met 0,9 persent gebufferde natriumchloriedoplossing gevul.

Die membraan word vir 30 minute gelaat om te week. Die skenker- en ontvangerselle word elk twee maal met 0,9 persent gebufferde natriumchloriedoplossing gespoel en weer met 1,5 ml van dieselfde oplossing gevul. Na twee minute word 'n 50 μl monster uit die ontvangersel geneem. Hierdie monster is die blankomonster waarmee

verseker kan word dat geen geneesmiddel in die ontvangersel teenwoordig is nie.

2.1.5.3 Monsternemingsprosedure

Die radio-aktiefgemerkte geneesmiddel word in die skenkersel geplaas. Na 2 minute is die geneesmiddel homogeen deur die skenkersel versprei (Dürrheim, 1977). Dan word 'n 50 μ l monster uit die skenkersel geneem en as die geneesmiddelaanvangskonsentrasie gebruik. Vyf minute nadat die geneesmiddel in die skenkersel geplaas is, word 50 μ l monsters onderskeidelik uit die ontvanger- en skenkersel geneem. Indien die eksperimentele fout ten opsigte van monsterneming klein is, sal die tweeminuut en vyfminuut monsters uit die skenkersel ooreenkom.

Na 20 minute word 50 μ l monsters, onderskeidelik uit die ontvanger- en skenkersel, geneem. Die ontvangerselinhoud word uitgesuig en die sel word twee maal met 0,9 persent gebufferde natriumchloriedoplossing gespoel. Die ontvangersel word gevul met 1,5 ml 0,9 persent gebufferde natriumchloriedoplossing. Die skenkerselinhoud word uitgesuig maar die skenkersel word nie soos die ontvangersel gespoel nie sodat die konsentrasie geneesmiddel in die skenkersel so hoog moontlik gehou word. Daar word dadelik weer 1,5 ml van die vars (verhit tot 37°C) geneesmiddeloplossing in die skenkersel geplaas.

Twee minute nadat die ontvangerselinhoud vervang is, word 'n 50 μ l monster uit die ontvangersel geneem, wat as geneesmiddelaanvangskonsentrasie aan die ontvangerkant gebruik word. Twee minute nadat die skenkersel-

inhoud vervang is, word die metode, soos reeds beskryf, vanaf paragraaf 2.1.5.3 herhaal.

Die prosedure word elke 20 minute tot by 360 minute herhaal.

2.1.5.4 Algemene tegnieke en prosedures wat gevolg is

Die monsters is met behulp van 'n Eppendorf[•] mikroliter-pipet onttrek.

Die monsters met die gemerkte geneesmiddel is in 10 ml Aquagel in 'n sintilatorflessie opgelos. Die geneesmiddelkonsentrasie is met behulp van 'n vloeistof-sintillasieteller^{••} bepaal.

Die spoel van die selle en uitsuig van die lugblasies teen die membraan is met behulp van 10 ml wegdoenbare spuit^{•••} en naalde^{••••} gedoen.

Die gemerkte geneesmiddeloplossing is tot kort voor gebruik in twee milliliter ampulle bewaar.

-
- Brinkman Instruments Inc., Westbury, N.Y 11590 U.S.A.
 - Tri-Carb Model 3390, Packard Instruments Co., Inc, Downers Grove, Ill., U.S.A.
 - Terumo Corporation, Tokyo, Japan.
 - Terumo 20Gx1½" & Welstone 18Gx1½", Tokyo, Japan.

Nadat die aantal ampulle wat benodig word vir een eksperiment, bereken is, is ongeveer 1,7 ml van die geneesmiddeloplossing in elk van die ampulle geplaas. Aluminiumfoeliedoppies is op die ampulle geplaas om te verhoed dat die geneesmiddels verdamp. Die ampulle is in die yskas geplaas. Ongeveer 10 minute voordat die skenkersel gevul moet word, word een van die ampulle uit die yskas gehaal en in die waterbad gemonteer sodat die inhoud van die ampul tot 37°C verhit kan word voordat 1,5 ml daarvan in die skenkersel geplaas word. Die 1,5 ml geneesmiddeloplossing word met behulp van 'n 500 µl Eppendorf-pipet in die skenkersel geplaas.

Die reste van die geneesmiddel wat in die ampulle oor is, word uitgesuig en saam met die reste wat uit die skenkersel gesuig is, in 'n houer geplaas waaruit dit weer gebruik kan word. Met die reste van die ontvanger-sel word weggedoen op die wyse wat deur die Raad op Atoomkrag voorgeskryf word.

Verdamping uit die selle word tot die minimum beperk deur aluminiumfoeliedoppies op die twee monstertrekkings-openinge te plaas. Met behulp van 'n stukkie plastiekpypie wat om die roerderstafie getrek word, word die opening tussen die roerderstafie en die roerderstafie-opening van die sel toegemaak (kyk figuur 5).

2.1.6 Opruiming

Na afloop van elke eksperiment word alle apparaat en wegdoenbare materiaal wat in aanraking met radio-aktiewe materiaal was, respektiewelik skoongemaak en verwyder ooreenkomstig die regulasies van die Raad op Atoomkrag (kyk Voorwaardes in verband met die besit en verkryging van, beskikking oor, gebruik en vervoer van radio-aktiewe nukliede, Staatskoerant nommer 2184, Staatsdrukker, 4 Oktober 1968).

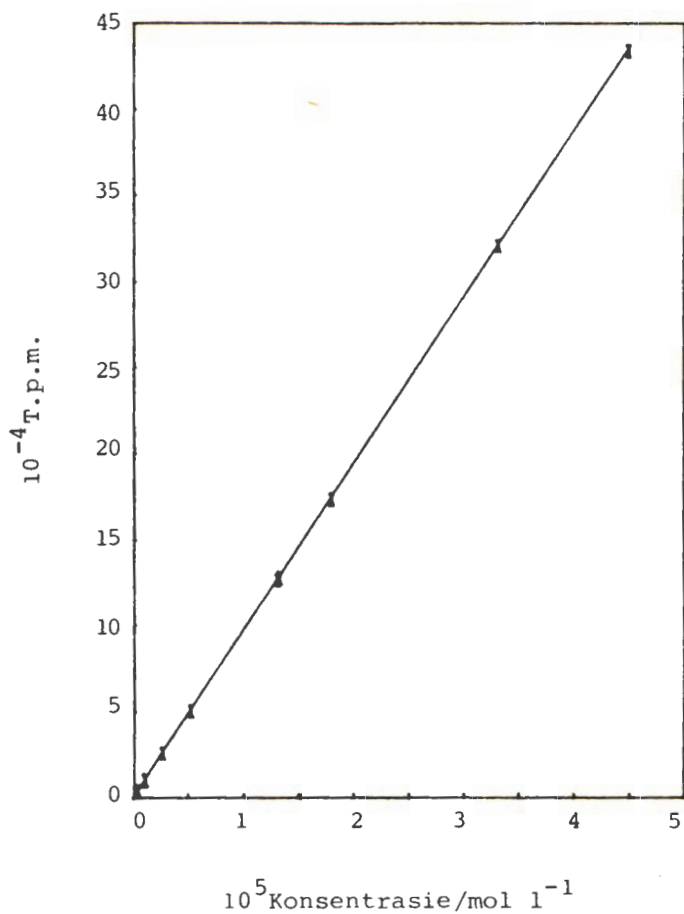
2.2 Resultate

2.2.1 Uiteensetting en verwerking van die resultate

Die tellings per minuut (t.p.m.), wat met behulp van die vloeistofsintillasiesteller bepaal is, is 'n liniêre funksie van die konsentrasie van die geneesmiddel oor die konsentrasiegebied wat in hierdie ondersoek gebruik is. Dié verband is vir al die geneesmiddels gevind en n-butanol se gegewens word hier as voorbeeld gebruik. (kyk tabel 5 en figuur 6).

Tabel 5 Die tellings per minuut wat ooreenstem met die konsentrasie n-butanol.

10^5 Konsentrasie/mol l^{-1}	10^{-4} T.p.m.
0,0412	0,3937
0,1031	0,9885
0,1072	1,0348
0,2680	2,5934
0,5246	5,0641
1,3115	12,6863
1,3252	12,7925
1,7967	17,3437
3,3130	32,0567
4,4917	43,4196



Figuur 6 Tellings per minuut as funksie van die konsentrasie van n-butanol.

Tabel o. Uitsenstelling van eksperimentele resultate soos vir 'n tipiese eksperiment met n-oktanol verkry.

Monster nommer	Monster		Gekorrigeerde ⁸⁸		Ontvanger		t
	Type	Tyd (min)	t.p.m.		O _x min - O ₂ min		
			O	S	t.p.m.		
1	O	0	0				
2	S	2		154 842			
3	S	4		137 090			
4	O	5	45				
5	O	20	4449		4 404		4 404
6	S	20		96 858			
7	O	2	1889				
8	S	2		160 766			
9	O	40	13 395		11 506		15 910
10	S	40		117 755			
11	O	2	3 667				
12	S	2		171 405			
13	O	60	20 249		16 582		32 492
14	S	60		127 480			
15	O	2	4 802				
16	S	2		159 367			
17	O	80	26 025		21 223		53 715
18	S	80		107 540			
19	O	2	5 181				
20	S	2		160 900			
21	O	100	26 446		21 265		74 980
22	S	100		126 567			
23	O	2	5 793				
24	S	2		167 555			
25	O	120	28 243		22 450		97 430
26	S	120		134 130			
27	O	2	5 759				
28	S	2		167 745			
29	O	140	30 086		24 336		121 766
30	S	140		136 650			
31	O	2	6 652				
32	S	2		170 567			
33	O	160	29 839		23 187		144 953
34	S	150		134 937			
35	O	2	5 799				
36	S	2		168 980			
37	O	180	30 329		24 530		169 483
38	S	180		131 402			
39	O	2	6 438				
40	S	2		166 202			
41	O	200	31 278		24 840		194 323
42	S	200		129 492			
43	O	2	5 788				
44	S	2		161 982			
45	O	220	29 958		24 170		218 493
46	S	220		134 252			
47	O	2	5 959				
48	S	2		165 717			
49	O	240	30 662		24 703		243 196
50	S	240		132 757			
51	O	2	6 266				
52	S	2		157 800			
53	O	260	29 888		23 622		266 818
54	S	260		132 392			
55	O	2	6 783				
56	S	2		160 987			
57	O	280	30 140		23 357		290 175
58	S	280		127 947			
59	O	2	6 284				
60	S	2		159 002			
61	O	300	30 087		23 803		313 978
62	S	300		125 492			
63	O	2	5 947				
64	S	2		159 357			
65	O	320	30 378		24 431		338 409
66	S	320		128 522			
67	O	2	6 080				
68	S	2		157 355			
69	O	340	29 541		23 461		361 870
70	S	340		127 965			
71	O	2	6 505				
72	S	2		156 195			
73	O	360	30 516		24 011		385 881
74	S	360		126 522			

o Monster uit akenkessel = s

Monster uit ontvangerseel = o

oo Gekorrineer ten opsigte van agtergrondlesing (t.p.m.)

ooo O₂ min waar x = 20, 40, 60 360 minute

Omdat daar deurgaans in hierdie ondersoek van tellings per minuut in plaas van konsentrasie gebruik gemaak is, word die konsentrasie van al die geneesmiddels, wat in hierdie ondersoek gebruik is, wat ooreenstem met 150 000 tellings per minuut, in tabel 7 aangegee.

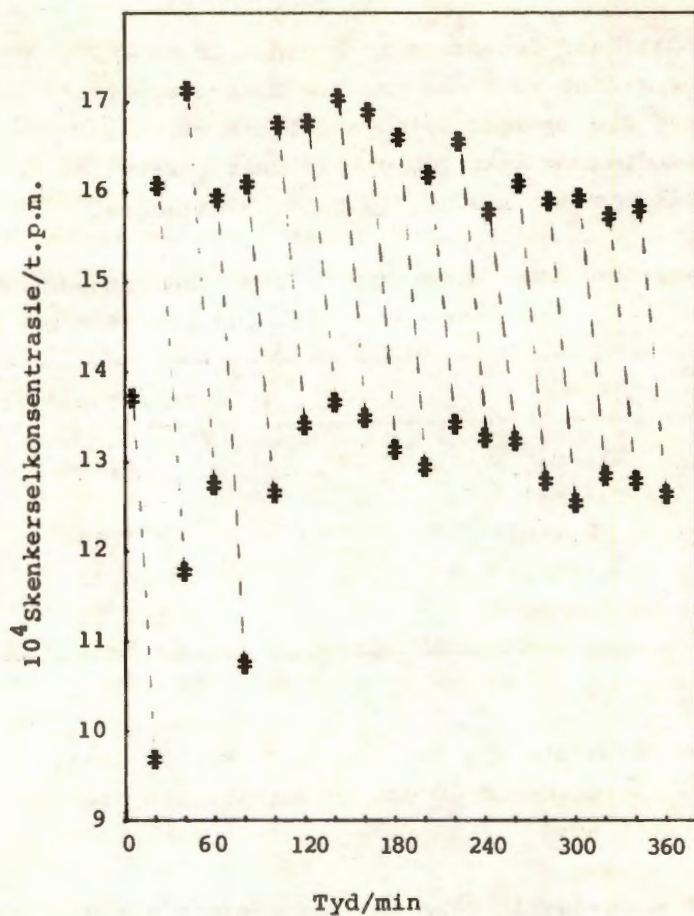
Tabel 7 Die konsentrasie van elke geneesmiddel wat ooreenstem met 150 000 tellings per minuut

Alkohol	10^5 Konsentrasie/mol l^{-1}
Etanol	99,25
n-Butanol	1,55
n-Heksanol	27,58
n-Oktanol	36,80
n-Dekanol	144,23

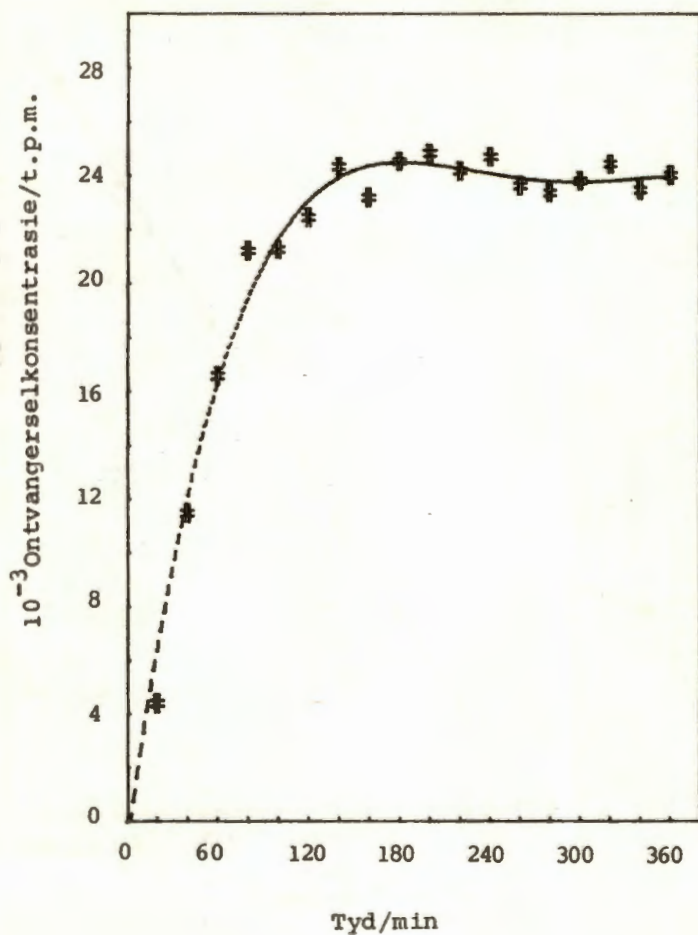
Die resultate wat met n-oktanol verkry is (kyk tabel 6) sal as voorbeeld in die verwerking van die resultate gebruik word.

Die gegewens in tabel 6 ten opsigte van die skenker-selkonsentrasie op bepaalde tye word in figuur 7 grafies voorgestel.

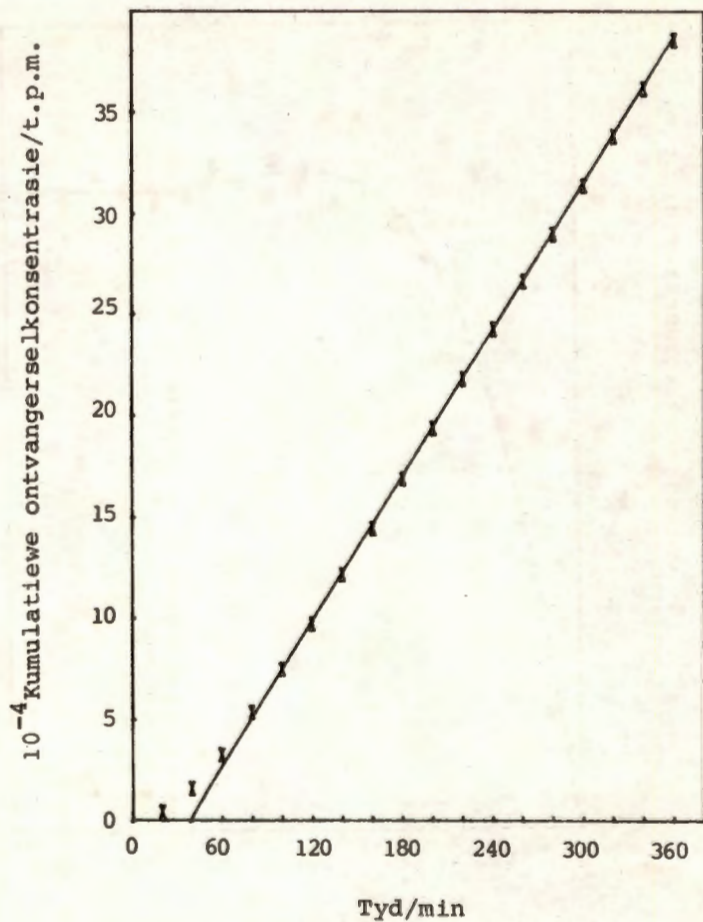
Die konsentrasie geneesmiddel in die ontvangersel, volgens tabel 6, is grafies teenoor tyd in figuur 8 uitgesit.



Figuur 7 Die skenkerselkonsentrasie as 'n funksie van tyd vir n-oktanol.



Figuur 8 Ontvangerselkonsentrasie as 'n funksie van tyd vir n-oktanol.



Figuur 9 Kumulatiewe ontvangerselkonsentrasie as funksie van tyd vir n-oktanol.

Die kumulatiewe konsentrasie geneesmiddel in die ontvangersel, volgens tabel 6, is as 'n funksie van tyd in figuur 9 uitgesit.

Die permeabiliteitskoëffisiënt vir 'n bepaalde eksperiment is bereken na aanleiding van die volgende vergelykings. Met vereenvoudiging van vergelyking 9 (kyk bladsy 11) word vergelyking 15 verkry:

$$J_T = P.A.\Delta C \quad \text{-----} \quad (15)$$

waar J_T = die totale fluksie, wat deur die helling van die grafiek van hoeveelheid geneesmiddel deurbeweeg teenoor tyd voorgestel word (t.p.m. min^{-1}).

P = permeabiliteitskoëffisiënt (cm uur^{-1}).

A = die membraanoppervlakte beskikbaar vir diffusie (cm^2).

ΔC = die konsentrasieverskil oor die membraan, wat geneem is as die gemiddelde aanvanklike skenkonselkonsentrasie ($C_{2\text{-minute}}/\text{t.p.m.}$).

Die konsentrasies is in terme van tellings per minuut, wat verkry is met 'n 50 μl monster, gemeet. Die permeabiliteitskoëffisiënt kan dus bereken word uit:

$$P = \frac{J_T}{A.\Delta C} \quad \text{-----} \quad (16)$$

en omdat $J_T = \frac{dM}{dt} = V\left(\frac{dC}{dt}\right) \quad \text{-----} \quad (17)$

$$P = \frac{V\left(\frac{dC}{dt}\right)}{A.\Delta C} \quad \text{-----} \quad (18)$$

waar V = die volume van die ontvangersel (cm^3).

$\frac{dC}{dt}$ = die verandering in konsentrasie met verandering in tyd (t.p.m. min^{-1}).

Die ontvangerselvolumen was deurgaans $1,5 \text{ cm}^3$ en die membraanoppervlakte was deurgaans $0,71256 \text{ cm}^2$. Die permeabiliteitskoëffisiënt word met 60 vermenigvuldig om die eenheid in cm uur^{-1} te kry.

2.2.2 Samevatting van die resultate

Vergelyking 18 is gebruik vir die berekening van die permeabiliteitskoëffisiënte van al die geneesmiddels wat in die ondersoek gebruik is. (kyk tabel 8). Die resultate van hierdie ondersoek word met dié van Dürrheim (1977) vergelyk (kyk tabel 9 en figuur 10).

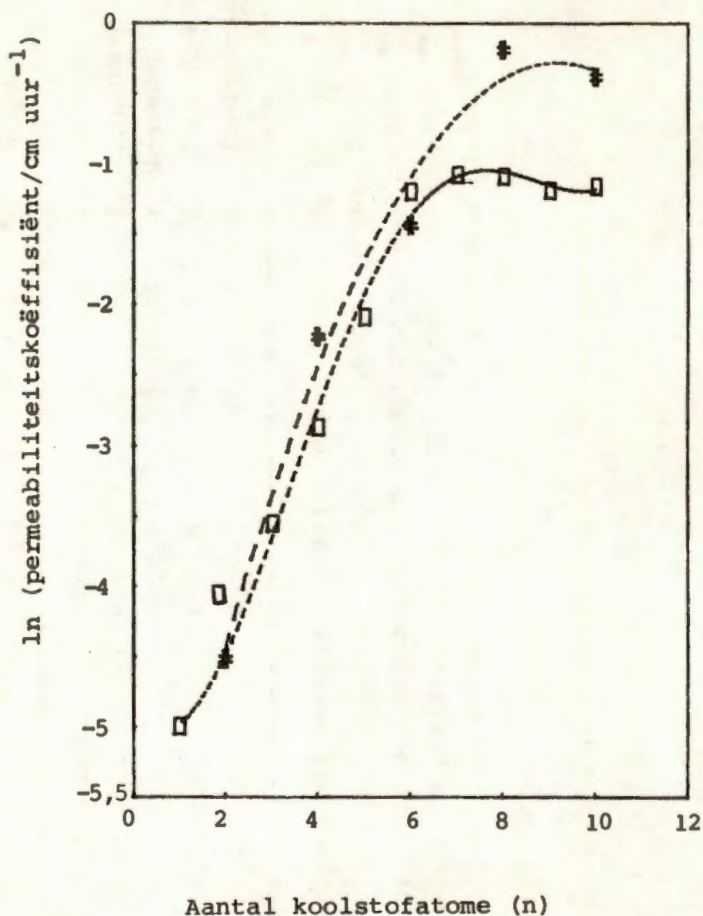
Tabel 9 Permeabiliteitskoëffisiënte soos vir polidimetiëlsiloksaanmembraan in hierdie ondersoek en deur Dürrheim (1977) verkry.

Alkohol	10^3 Permeabiliteitskoëffisiënt/ cm uur^{-1}		
	Hierdie ondersoek		Dürrheim (1977)
	(SA)		
Metanol	-	-	6,76
Etanol	10,9	(0,5)	33,49
n-Propanol	-	-	28,82
n-Butanol	107,0	(3,0)	56,63
n-Pentanol	-	-	123,24
n-Heksanol	238,0	(0,3)	300,75
n-Heptanol	-	-	339,17
n-Oktanol	831,0	(40,0)	335,27
n-Nonanol	-	-	303,26
n-Dekanol	686,0	(-)	314,66

Tabel 8 Resultate soos verkry met die geneesmiddels wat in hierdie ondersoek gebruik is. 3

Alkohol	n [•]	Helling ^{••} met (SF) ^{•••}	Korrelasie- koëffisiënt ^{••••}	10^{-4}C gemiddeld skenkensel/tpm (SA) ^{•••}	10^3P gemiddeld/ cm uur ⁻¹ (SA)
Etanol	3	10,9 (0,1)	0,9992	12,1 (1,0)	10,9 (0,5)
n-Butanol	2	315 (1,0)	0,9999	37,1 (2,0)	107,0 (3,0)
n-Heksanol	3	269 (2,0)	0,9999	13,3 (0,5)	237,9 (0,3)
n-Oktanol	3	1129 (3,0)	0,9999	15,8 (0,6)	831,0 (40,0)
n-Dekanol	1	528 (2,0)	0,9999	9,7 (1,0)	686,0 (-)

- (n) dui die aantal eksperimente aan waarvan die gemiddelde waardes in die tabel aangegee word.
- Helling = dC/dt wat tydens die stasionêre toestand verkry word.
- (SF)=standaardfout en (SA)=standaardafwyking, kyk Bylaag I, Termelys.
- Korrelasiekoëffisiënt van die punte wat gebruik is in die bepaling van die helling (kyk^{••}).



Figuur 10 Die permeabiliteitskoëffisiënte van die n-alkohole vir polidimetielsiloksaanmembraan as 'n funksie van die aantal koolstofatome (n) by 37°C, soos in hierdie ondersoek verkry ----- * en soos deur Dürrheim (1977) verkry ----- □ .

Om die resultate van hierdie ondersoek beter met die ondersoek van Dürrheim (1977) te kan vergelyk, word die konsentrasies van die geneesmiddels soos gebruik in die twee ondersoeke in tabel 10 aangegee.

Tabel 10 Konsentrasie geneesmiddel soos in hierdie
 ondersoek gebruik en konsentrasie soos deur
 Dürrheim (1977) gebruik.

Alkohol	Konsentrasie/mol l ⁻¹	
	Hierdie ondersoek	Dürrheim (1977)
Metanol	2,9642 x 10 ⁻⁵	7,3260 x 10 ⁻⁴
Etanol	8,7368 x 10 ⁻⁴	5,0011 x 10 ⁻⁵
n-Butanol	5,1186 x 10 ⁻⁵	7,6780 x 10 ⁻⁶
n-Heksanol	4,0000 x 10 ⁻⁴	2,2980 x 10 ⁻⁴
n-Oktanol	4,0000 x 10 ⁻⁴	2,0830 x 10 ⁻⁴
n-Dekanol	2,0000 x 10 ⁻⁴	2,2779 x 10 ⁻⁴

2.2.3 Bespreking en evaluering

In tabel 9 en figuur 10 kan gesien word dat nie een van die permeabiliteitskoëffisiënte, wat in hierdie ondersoek verkry is, ooreenstem met dié wat deur Dürrheim (1977) verkry is nie.

Omdat daar in hierdie ondersoek 'n beter sinktoestand in die ontvangersel gehandhaaf is, as wat in Dürrheim (1977) se ondersoek die geval was, kan verwag word dat

'n hoër permeabiliteitskoëffisiënt in hierdie ondersoek verkry sou word.

Die permeabiliteitskoëffisiënte van etanol en n-heksanol is egter laer as dié wat deur Dürrheim (1977) verkry is. Dié verskynsel kan moontlik toegeskryf word aan die kwaliteit van die grondstof. Die vervaardiger van die twee grondstowwe het die kwaliteit as 98 persent suiwer aangegee en aangesien die hoeveelheid geneesmiddelgrondstof wat ontvang word te min is om verdere kwaliteitsversekering daarop toe te pas, is die vervaardiger se versekering aanvaar. Dit blyk egter uit die resultate dat die geneesmiddels moontlik nie so suiwer was as wat aangeneem is nie.

Wat egter opvallend is, is die verhoogde permeabiliteit wat by n-butanol, n-oktanol en n-dekanol voorkom. Hierdie verskynsel kan aan die beter sinktoestande in die ontvangersel toegeskryf word. Dié resultaat kom baie goed ooreen met wat deur Dürrheim (1977) voorspel is, nadat hy gevind het dat die permeabiliteit van n-oktanol tot n-dekanol, onder die eksperimentele toestande in sy ondersoek, ongewoon laag was.

Dit bevestig ook dat die terugdiffusie, wat plaasvind wanneer sinktoestande nie heers nie, kan veroorsaak dat die permeabiliteit van n-oktanol en n-dekanol en waarskynlik geneesmiddels in die algemeen, verkeerd beoordeel kan word.

Die volgende aktuele vrae kan na aanleiding van die resultate gestel word:

- Onder watter eksperimentele toestande word 'n volkome sinktoestand in die ontvangersel gehandhaaf?
- Is dit van belang om met 'n in vitro metode waarmee in vivo toestande gesimuleer wil word, 'n volkome sinktoestand te probeer skep, terwyl daar dalk nie 'n volkome sinktoestand in die vel heers nie?
- Op watter wyse kan die kwantitatiewe effek van terugdiffusie op permeabiliteit bepaal word?
- Wat is die meganisme van terugdiffusie?
- Hoe kan die basiese model van Dürreheim (1977) aangepas word om ook terugdiffusie as 'n veranderlike in te sluit?

Om bogenoemde vrae te beantwoord is dit nodig dat die faktore wat terugdiffusie beïnvloed, sistematies nagevors moet word en daarom is daar besluit om in die tweede deel van die ondersoek 'n metode te probeer vind wat 'n aanduiding van die diffusiemeganisme gee en wat terugdiffusie kwantifiseer.

HOOFSTUK 3 DIE KINETIESE ONDERSOEK

3.1 Eksperimenteel

3.1.1 Inleiding

Die membraan, grondstowwe en apparaat wat in hierdie ondersoek gebruik is, is dieselfde as wat in die voor-ondersoek gebruik is. Wat die geneesmiddels betref, is slegs n-oktanol in hierdie ondersoek gebruik, omdat die teruggediffusieverskynsel by die oordrag van n-oktanol deur 'n polidimetielsiloksaanmembraan duidelik voorkom (dit is in die voconderzoek bevestig).

3.1.2 Eksperimentele metode

Die eksperimentele metode wat in die kinetiese ondersoek gevolg is, is voorgestel deur Van Eldik (1979)*.

3.1.2.1 Montering van die diffusieselle

Die selle en membraan is op presies dieselfde wyse as in die metode wat in paragraaf 2.1.5.2 beskryf is, voorberei.

* Persoonlike mededeling - Professor R. van Eldik, P.U. vir C.H.O., Potchefstroom.

3.1.2.2 Monsternemingsprosedure

Presies 1,5 ml 0,9 persent gebufferde natriumchloried-oplossing word in die ontvangersel geplaas. 'n 50 μ l blankomonster word uit die ontvangersel geneem en 50 μ l van die 0,9 persent gebufferde natriumchloriedoplossing word in die ontvangersel teruggeplaas.

Presies 1,5 ml van die vooraf verhitte (37°C) geneesmiddeloplossing word in die skenkersel geplaas. Na twee minute word 'n 20 μ l monster uit die skenkersel geneem, waarmee die aanvangskonsentrasie in die skenkersel bepaal word. 20 μ l van die 0,9 persent gebufferde natriumchloriedoplossing word in die skenkersel teruggeplaas.

Op bogenoemde wyse word monsters op voorafbepaalde tye uit die ontvanger- en skenkerselle geneem totdat die proses ongeveer 99 persent verby is, dit wil sê totdat daar 'n konsentrasie-ewewig tussen die skenker- en ontvangerselle ingestel is.

Die inhoud van die skenkersel word vinnig verwyder, die sel vinnig met 10 ml 0,9 persent gebufferde natriumchloriedoplossing gespoel en met presies 1,5 ml 0,9 persent gebufferde natriumchloriedoplossing gevul. Monsters word net soos voorheen op voorafbepaalde tye uit die twee selle geneem (50 μ l monsters). Die sel wat eers die skenkersel was, vervul nou die rol van ontvangersel en omgekeerd.

Die selkonsentrasies word weer gemonitor tot ongeveer 99 persent van die terugproses verloop het.

Die opruiming geskied net soos in die vooronderzoek (kyk paragraaf 2.1.6).

3.2 Resultate

3.2.1 Uiteensetting en verwerking van die resultate

In hierdie deel van die ondersoek is die effek van geneesmiddelkonsentrasie op die diffusieproses deur 'n polidimetieelsiloksaanmembraan bepaal, 'n diffusietempo-konstante bereken en die terugdiffusieverskynsel verklaar ten opsigte van n-oktanol.

Die oordragproses van n-oktanol deur die membraan is in vier kinetiese diffusieprosesse verdeel, naamlik: VS, VO, TS en TO waar

VS = die proses waar die geneesmiddel uit die skenkersel uit in die membraan in diffundeer (vorentoe-skenkerproses).

VO = die proses waar die geneesmiddel uit die membraan uit in die ontvangersel in diffundeer as gevolg van die VS proses (vorentoe-ontvangerproses).

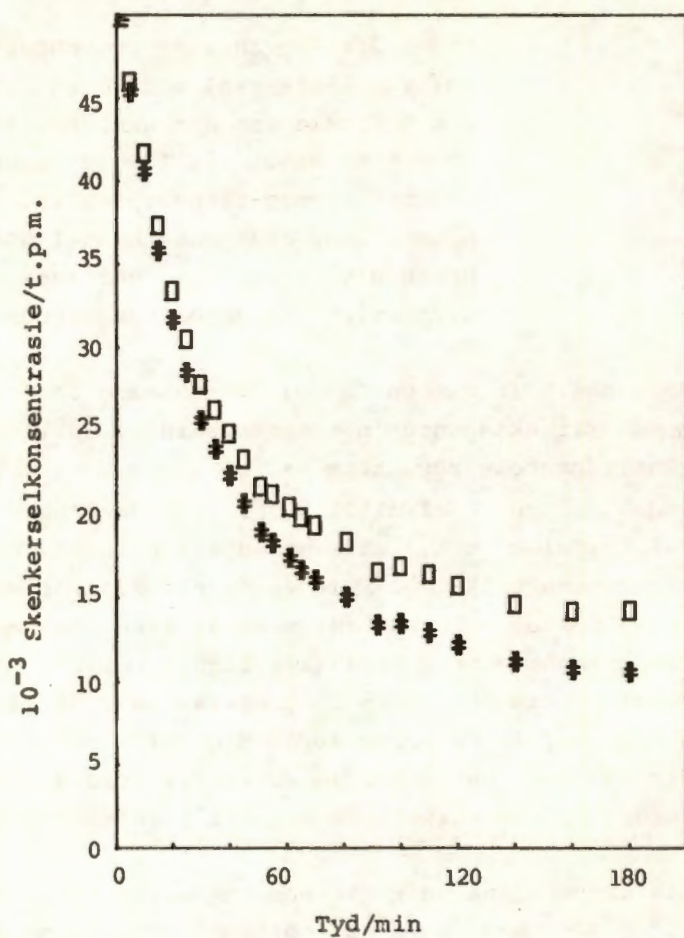
TS = Wanneer die VS en VO prosesse tot ongeveer 99 persent volledig verloop het, word die skenkerselinhoud met 1,5 ml 0,9 persent gebufferde natriumchloriedoplossing gevul

sodat die aanvanklike ontvangersel die rol van skenkersel vervul en die TS proses die diffusie van die geneesmiddel uit die nuwe skenkersel uit in die membraan in beskryf (terug-skenkerproses).

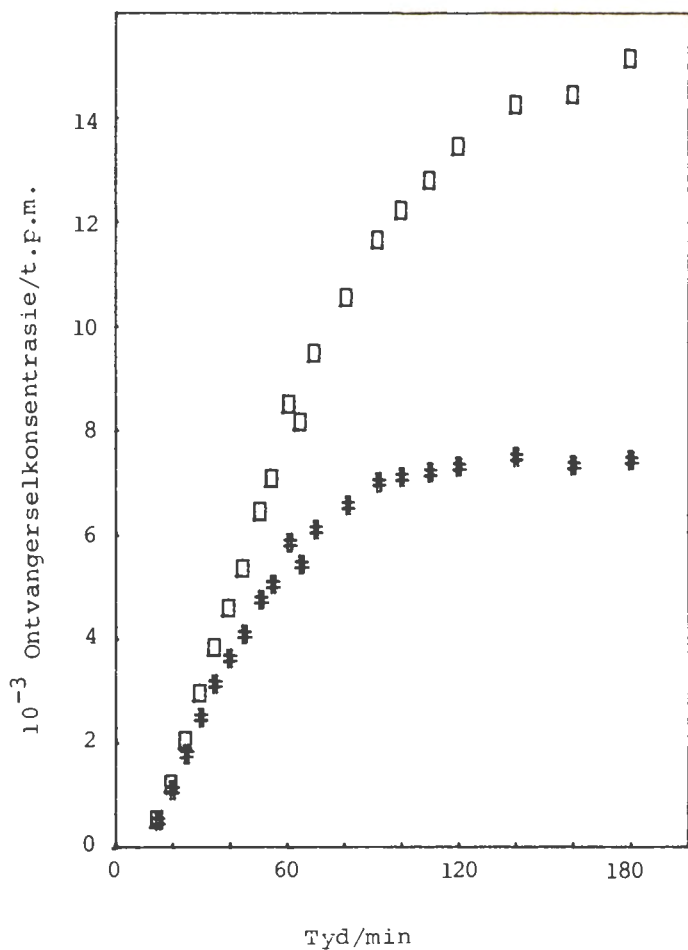
TO = proses waar die geneesmiddel uit die membraan uit in die nuwe ontvangersel in diffundeer (terug-ontvangerproses).

Aanvanklik is gemeen dat die verdunning as gevolg van monstertrekking nie 'n noemenswaardige invloed op die eksperimentele resultate sal hê nie. Monstertrekkings van 50 μ l en 20 μ l uit 1500 μ l (die selinhoud) gee onderskeidelik 'n 3,3 persent en 1,3 persent verdunning per monstertrekking. Die verdunningsfaktor moet egter in ag geneem word wanneer meer as tien monsters per eksperiment getrek word (kyk figure 10, 11, 12 en 13). Veral by die VO, TO en TS prosesse waar 50 μ l monsters getrek is, is 'n groot verdunningseffek waargeneem. die waardes, wat gekorrigeer is vir verdunning, is verder by die verwerking van die resultate gebruik.

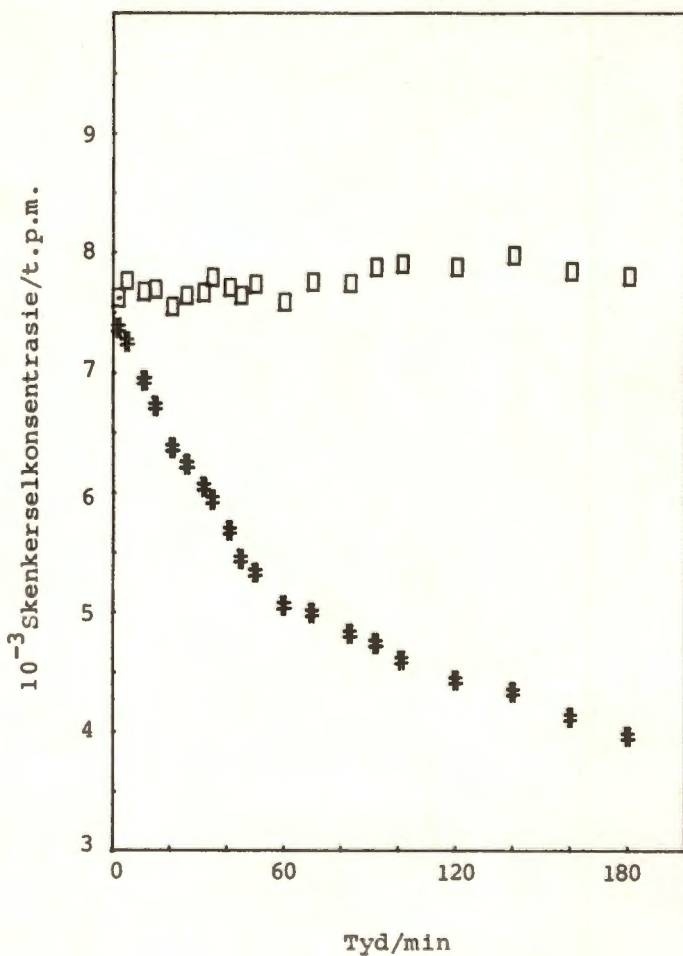
Die eksperiment waar die aanvangskonsentrasie $4,98 \times 10^4$ t.p.m. was, word as voorbeeld gebruik om die verwerking van die resultate te verduidelik (kyk bladsy 86, tabel 12, eksperiment nommer 6).



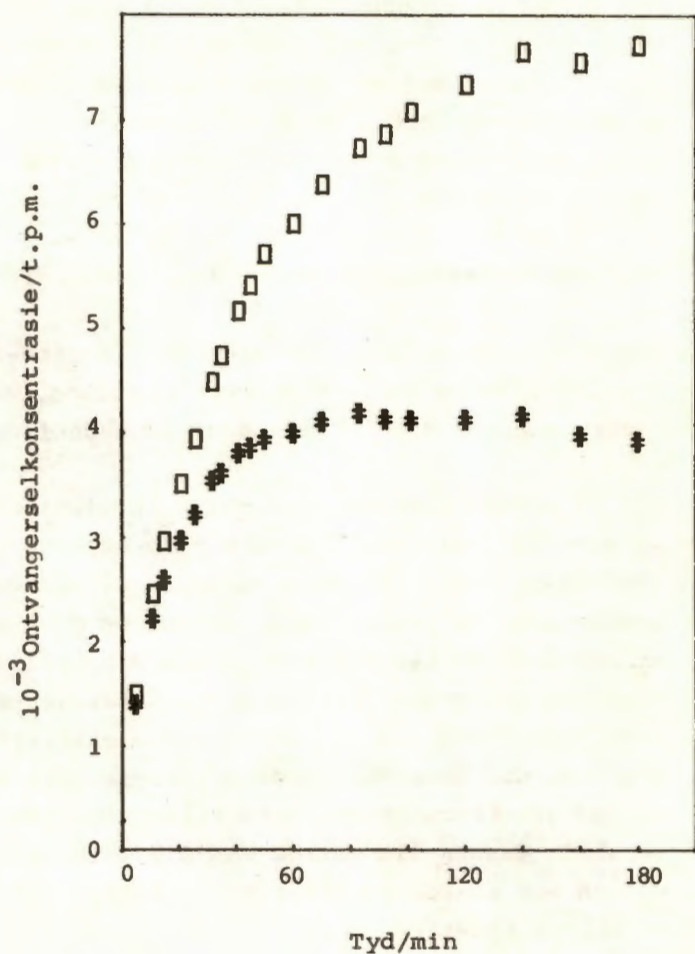
Figuur 10 Eksperimenteelbepaalde skenkerselkonsentrasie ---* en teoretiese skenkerselkonsentrasie nadat vir verdunning gekorrigeer is ---□ (vorentoeproses) as 'n funksie van tyd vir n-oktanol.



Figuur 11 Eksperimenteelbepaalde ontvangerselkonsentrasie ---# en teoretiese ontvangerselkonsentrasie nadat vir verdunning gekorrigeer is ---□ (vorentoeproses) as 'n funksie van tyd vir n-oktanol.



Figuur 12 Eksperimenteelbepaalde skenkerselkonsentrasie ---*, en teoretiese skenkerselkonsentrasie nadat vir verdunning gekorrigeer is ---□ (terugproses) as funksie van tyd vir n-oktanol.



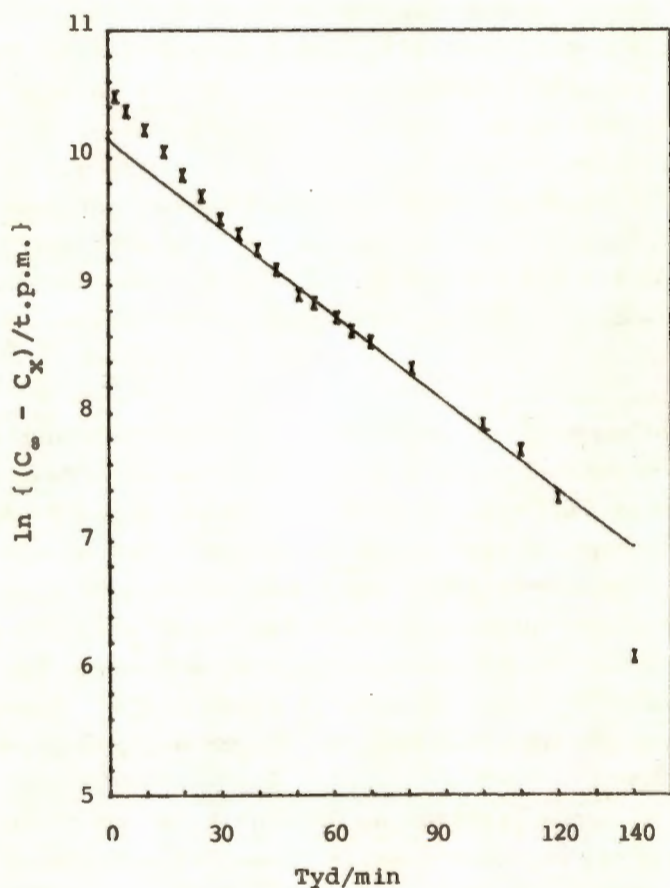
Figuur 13 Eksperimenteelbepaalde ontvangerselkonsentrasie ---# en teoretiese ontvangerselkonsentrasie nadat vir verdunning gekorrigeer is ---□ (terugproses) as funksie van tyd vir n-oktanol.

Met behulp van figure 10, 11 en 13 word 'n oneindigheidswaarde gekies ten opsigte van die geneesmiddel-konsentrasie, wat na ongeveer sewe halfleeftyte van die oordragproses bereik word. Die verskil tussen die oneindigheidswaarde, C_{∞} , en die konsentrasie n-oktanol op elke bepaalde tydstip, C_x , word bepaal. Die natuurlike logaritme ($\ln$) van hierdie syfer word as funksie van tyd uitgesit (kyk figure 14, 15 en 16).

Die TO proses vertoon 'n baie goeie eerste-orde reaksie passing (figuur 16). Die tempokonstante, k , word verkry wanneer die helling deur 60 gedeel word.

Die VS proses vertoon aanvanklik 'n vinniger proses wanneer dit volgens 'n eerste orde-reaksie gepas word (kyk figuur 14). Hierdie vinniger proses word die aanvanklike VS proses (AVS) genoem en die tempokonstante daarvan kan met behulp van die helling van 'n verdere passingslyn bepaal word. Hierdie passingslyn word verkry met behulp van 'n terug-ekstrapolasie van die lyn, wat deur die verdere liniêre deel van die kromme getrek is en die natuurlike logaritme van die verskil tussen die waarde van die aanvanklike proses, C_A , en die waarde op die teruggeëkstrapoleerde lyn, C_E , op sekere tydstippe word as funksie van tyd uitgesit (kyk figuur 17).

Die VO proses vertoon ten opsigte van die eerste-orde reaksie passing aanvanklik 'n stadiger verloop (kyk figuur 15). Die "vinniger" en "stadiger" prosesse kan verklaar word omdat die membraan aanvanklik baie geneesmiddel ab- en/of adsorbeer, wat nie in die ont-



Figuur 14 Die verskil tussen die oneindigheidskonsentrasie en tydstipkonsentrasie as funksie van tyd vir die VS proses vir n-oktanol.

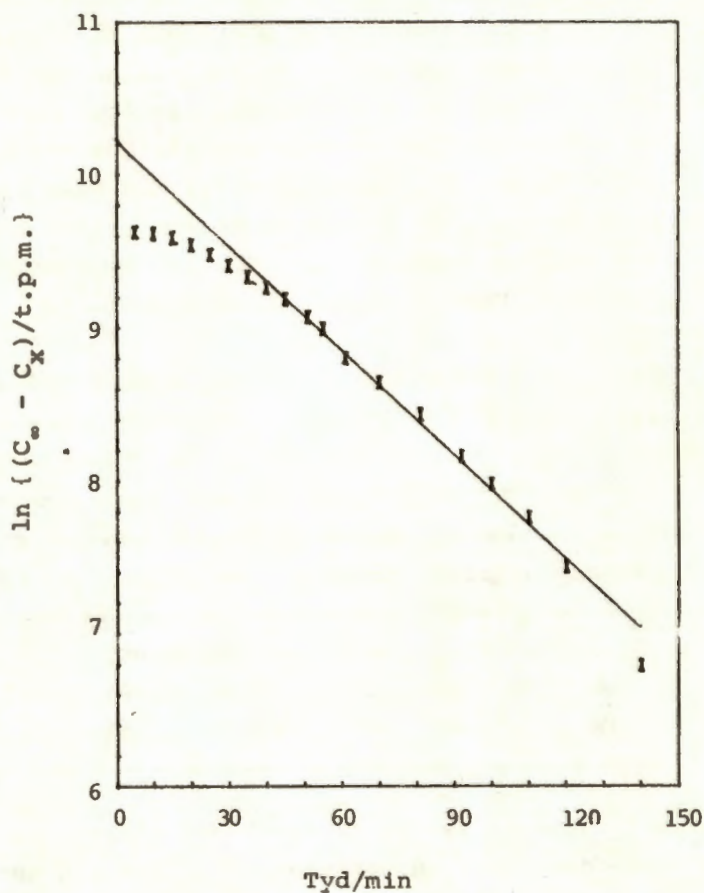
vangersel opgemerk word nie. Die membraandikte is 0,0508 cm en die membraanoppervlakte is $0,71256 \text{ cm}^2$, wat die membraanvolume op $0,0362 \text{ cm}^3$ te staan bring. Die verdelingskoëffisiënt van n-oktanol tussen die polidimetielsiloksaanmembraan en 'n 0,9 persent natriumchloriedoplossing is 57,6998 (Dürrheim, 1977). Die effektiewe volume van die membraan word dus relatief tot die skenker- en ontvangerselvolumes vergroot wanneer die verdelingskoëffisiënt van die membraan in ag geneem word. Die verhouding van die volumes kan dan beskou word as: Skenkersel:membraan:ontvangersel = 1,5: 2,09: 1,5.

Volgens figuur 12 is daar geen diffusie uit die terugskenkensel uit nie. Teoreties behoort daar egter na 'n baie lang tyd, wanneer 'n volkome geneesmiddelkonsentrasie-ewewig tussen die terugskenkensel en die terugontvangersel ingestel is, 'n afname van 29,4 persent in die konsentrasie van die terugskenkensel te wees, as gevolg van die relatiewe volumeverhouding ten opsigte van die verdeling van die geneesmiddel tussen die 0,9 persent gebufferde natriumchloriedoplossing en die membraan (Flynn,[•] 1979).

Die beste passing van 'n reguit lyn deur die punte van die eerste-orde reaksie kromme is met behulp van 'n rekenaar en rekenaarstipper^{••} verkry (kyk Rekenaarpro-

• Persoonlike mededeling - Professor G.L. Flynn, V.S.A.

•• Hewlett Packard Model 9825A en Model 9862, Hewlett-Packard Calculator Products Division, Loveland, Colorado 80537, U.S.A.



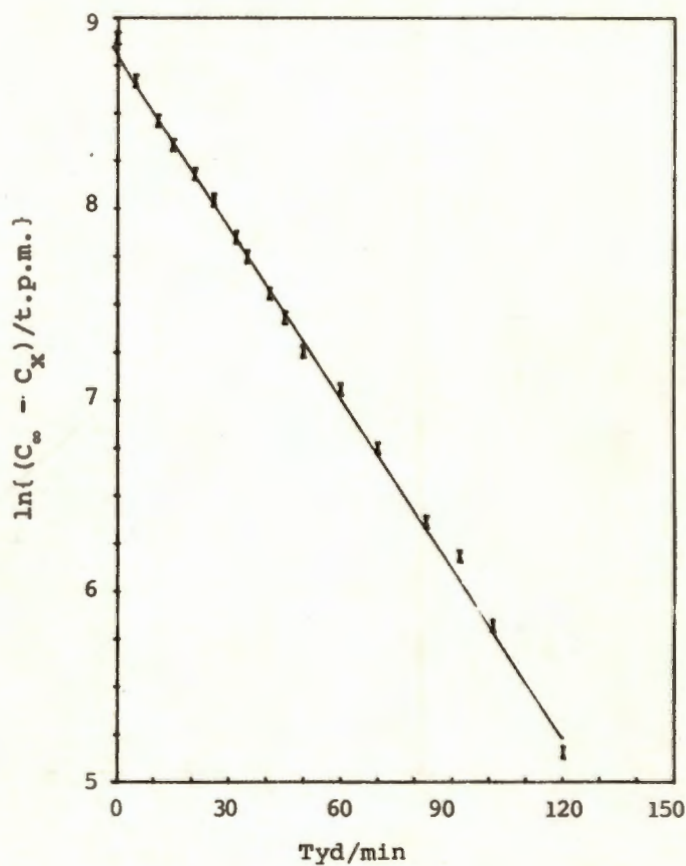
Figuur 15 Die verskil tussen die oneindigheidskonsentrasie en tydstipkonsentrasie as funksie van tyd vir die VO proses vir n-oktanol.

gram - Bylaag II). Die passing van 'n lyn op die VS en VO krommes is baie afhanklik van watter punte gekies word vir die pas van die lyn. 'n Aantal lyne is getrek deur verskillende reekse punte van elke kromme en dan is die beste lyn gekies na aanleiding van die korrelasiekoëffisiënt van die punte, die fout op die helling en oordeelkundige visuele beoordeling van die verskillende lyne. In figure 18 en 19 kan twee verskillende regressielyne op dieselfde kromme gesien word. Die statistiese gegewens van dié twee lyne en die lyn in figuur 15 word in tabel 11 weergegee.

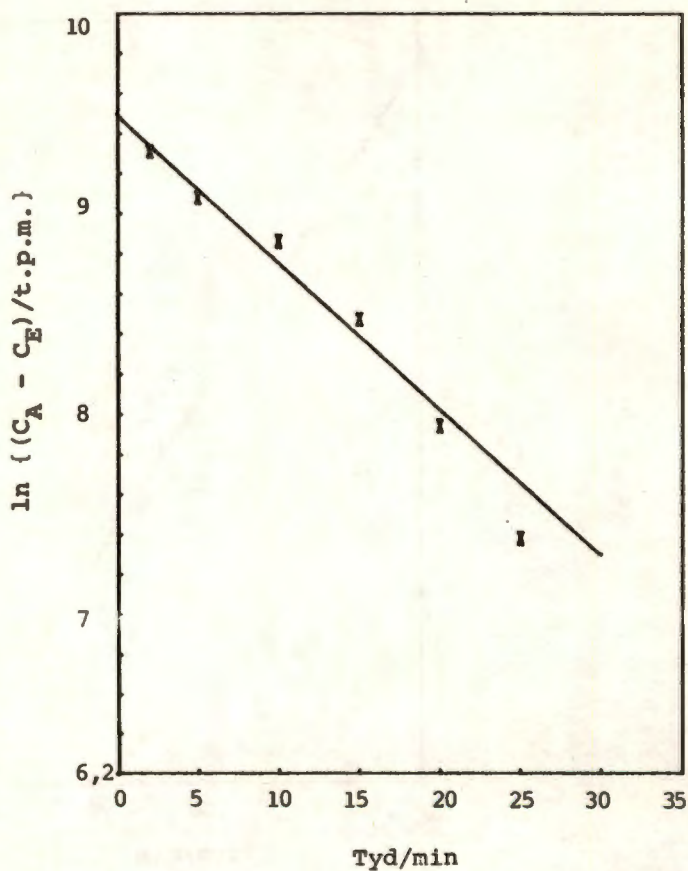
Tabel 11 Vergelyking van die statistiese gegewens van drie regressielyne op dieselfde kromme ten opsigte van 'n VO proses van n-oktanol.

Figuur	Punte gebruik	Aantal punte	10^2 Helling/min ⁻¹ met (SF)	Korrelasie-koëffisiënt
15	8 - 17	10	-2,18 (0,03)	0,9992
18	11 - 19	9	-2,48 (0,10)	0,9946
19	9 - 18	10	-2,27 (0,05)	0,9983

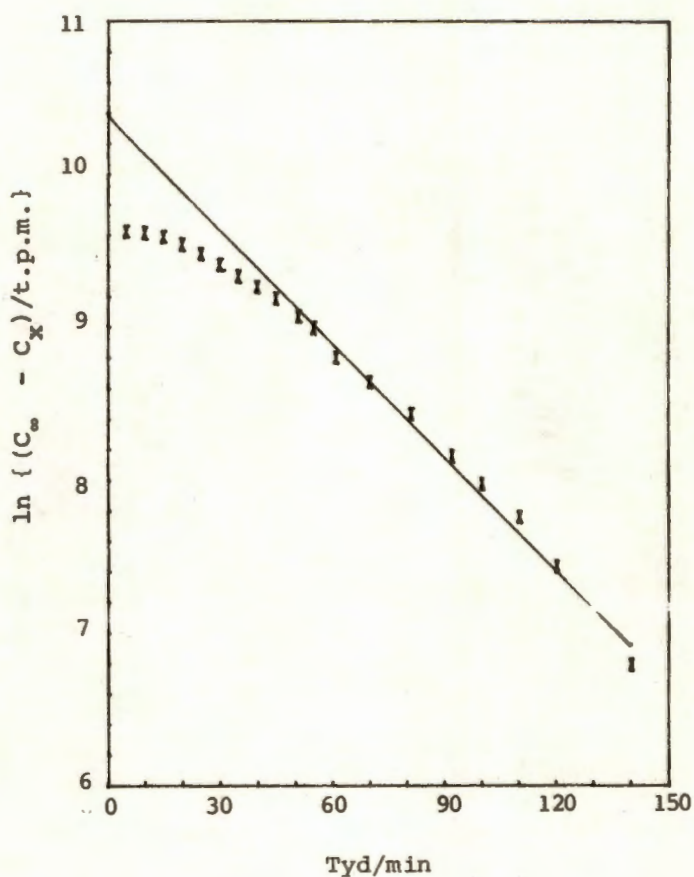
Uit tabel 11 is dit duidelik dat die lyn in figuur 15 die beste passing verteenwoordig met die hoogste korrelasiekoëffisiënt en kleinste fout op die helling.



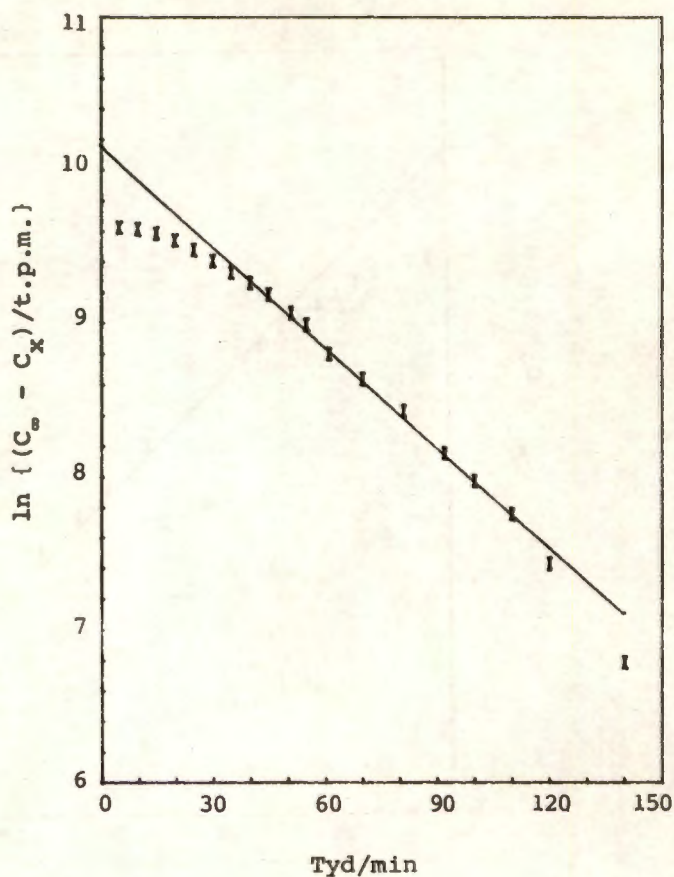
Figuur 16 Die verskil tussen die oneindigheidskonsentrasie en tydstopkonsentrasie as funksie van tyd vir die TO proses vir n-oktanol.



Figuur 17 Die verskil tussen die tydstipkonsentrasie en die konsentrasie op die geëkstrapoleerde lyn as funksie van tyd vir die AVS proses vir n-oktanol.



Figuur 18 'n Regressielyn van die verskil tussen die oneindigheidskonsentrasie en tydstipkonsentrasie as funksie van tyd vir die VO proses vir n-oktanol.



Figuur 19 'n Regressielyn van die verskil tussen die oneindigheidskonsentrasie en tydstipkonsentrasie as funksie van tyd vir die VO proses vir n-oktanol.

3.2.2 Samevatting van die resultate

Die resultate word gegee ten opsigte van die beginkonsentrasie, C_0 , die eindkonsentrasie, C_∞ , die diffusietempokonstante, k en die korrelasiekoëffisiënt van die regressielyn, wat gebruik is om k te bereken. Bogenoemde resultate word gegee ten opsigte van die AVS proses (tabel 12), die VS proses (tabel 13), die VO proses (tabel 14) en die TO proses (tabel 15).

Tabel 12 Resultate van die aanvanklike vorentoeskenkerproses (AVS).

Eksperiment nommer	$10^{-4}C_O/t.p.m.$	$10^3 k/s^{-1}$ met (SF)	Korrelasie- koëffisiënt
1	11,72	1,38 (0,01)	1,0000
2	11,12	1,67 (0,03)	0,9998
3	8,52	1,69 (0,03)	0,9998
4	8,20	1,28 (0,12)	0,9956
5	5,11	1,58 (0,03)	0,9990
6	4,99	1,20 (0,01)	0,9961
7	2,01	1,90 (0,10)	0,9957
8	1,14	2,51 (0,15)	0,9946

Tabel 13 Resultate van die vorentoeskenkerproses (VS).

Eksperiment nommer	$10^{-4}C_O/t.p.m.$	$10^4 k/s^{-1}$ met (SF)	Korrelasie- koëffisiënt
1	11,72	3,22 (0,10)	0,9963
2	11,12	4,37 (0,06)	0,9988
3	8,52	3,29 (0,10)	0,9983
4	8,20	3,54 (0,04)	0,9998
5	5,11	2,96 (0,11)	0,9979
6	4,99	3,81 (0,09)	0,9973
7	2,01	4,11 (0,17)	0,9973
8	1,14	5,20 (0,14)	0,9979

Tabel 14 Resultate van die vorentoe-ontvangerproses (VO).

Eksperiment nommer	$10^{-4}C_{\infty}/t.p.m.$	$10^4k/s^{-1}$ met (SF)	Korrelasie- koëffisiënt
1	3,36	3,53(0,06)	0,9992
2	3,53	4,45(0,10)	0,9983
3	2,02	4,48(0,10)	0,9982
4	2,11	4,28(0,08)	0,9992
5	1,20	4,16(0,09)	0,9991
6	1,52	3,62(0,05)	0,9992
7	4,23	3,76(0,06)	0,9998
8	2,29	3,77(0,18)	0,9966

Tabel 15 Resultate van die terugontvangerproses (TO).

Eksperiment nommer	$10^{-4}C_{\infty}/t.p.m.$	$10^4k/s^{-1}$ met (SF)	Korrelasie- koëffisiënt
1	1,67	4,49(0,10)	0,9987
2	1,62	3,46(0,07)	0,9965
3	0,89	5,31(0,17)	0,9957
4	1,10	5,53(0,06)	0,9995
5	0,50	6,67(0,13)	0,9989
6	0,75	3,97(0,05)	0,9989
7	0,22	5,80(0,21)	0,9974
8	0,15	2,60(0,08)	0,9987

3:2:3 Bespreking en evaluering

Ten opsigte van die AVS proses kan daar nie 'n tendens in die k-waardes afgelei word wat dui op 'n konsentrasie afhanklikheid nie. Die diffusietempokonstante, k , wissel van $1,20 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ tot $2,51 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

'n Variasie in die k-waardes kan verwag word as gevolg van: (1) eksperimentele variasie, byvoorbeeld klein temperatuurverskille tydens die eksperiment wat die diffusietempo effens versnel of vertraag, en (2) die bepaling van die oneindigheidswaarde by die verwerking van die resultate wat 'n invloed op die helling van die regressielyn kan hê. Die gemiddelde k-waarde van die AVS proses is $(1,65 \pm 0,42) \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$. Indien slegs die k-waardes, wat binne eksperimentele fout aanvaarbaar is, gebruik word, is die gemiddelde k-waarde $(1,58 \pm 0,22) \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$. Uit die k-waardes in tabel 12 is dit duidelik dat die k-waarde van eksperiment 8 buitengewoon hoog is. Aangesien dié eksperiment met 'n baie lae konsentrasie geneesmiddel gedoen is, is dit moontlik dat ander faktore soos nie-homogeniteit van die oplossing in die diffusiesel en op die membraanoppervlakte 'n rol begin speel by baie lae konsentrasies.

Die foutgrens by al die prosesse ten opsigte van die k-waarde is nie baie hoog, indien die groot konsentrasiegebied waaroor gewerk is, in aanmerking geneem word nie.

By die VS proses wissel die k-waarde van $2,96 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ tot $5,20 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. Geen tendens ten opsigte van kon-

sentrasie kan uit die verspreiding van die waardes afgelei word nie. Die gemiddelde k-waarde van die VS proses is $(3,8 \pm 0,7) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. Wanneer slegs dié waardes wat binne eksperimentele fout aanvaarbaar is in berekening gebring word, is die gemiddelde k-waarde $(3,7 \pm 0,5) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. Dit is 'n variasie wat verwag kan word in hierdie tipe eksperimente.

By die VO proses kom ook geen verband tussen konsentrasie en die diffusietempokonstante, k, voor nie. Wat wel interessant is, is dat die k-waardes van die VS en VO prosesse baie goed ooreenkom. Die gemiddelde k-waarde van die VO proses is $(4,0 \pm 0,4) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. Wanneer net waardes wat binne eksperimentele fout aanvaarbaar is, geneem word, is die gemiddelde k-waarde $(4,0 \pm 0,3) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

By die TO proses is daar ook geen verband tussen die konsentrasie en diffusietempokonstante nie. Die k-waarde wissel van $2,6 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ tot $6,67 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ en die gemiddeld is $(5,0 \pm 1,0) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. Indien slegs dié waardes, wat binne eksperimentele fout aanvaarbaar is, geneem word, is die gemiddelde k-waarde $(4,8 \pm 0,9) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

Die AVS proses verteenwoordig die aanvanklike absorpsie van geneesmiddel in die membraan in, terwyl die VS en VO prosesse die passiewe diffusie van die geneesmiddel deur die membraan verteenwoordig, nadat die geneesmiddel in 'n konstante stroom deur die membraan begin beweeg. Die TO proses dui op die diffusie van die geneesmiddel

uit die membraan in die ontvangersel in, wat 'n maatstaf vir die terugdiffusiepotensiaal van die geneesmiddel uit die membraan uit is.

By die evaluering van bogenoemde resultate moet onthou word dat hierdie oordrag die resultaat van meer as een proses is, byvoorbeeld die AVS proses dui op die absorpsie van geneesmiddel in die membraan in, maar terwyl die meerderheid geneesmiddelmolekules 'n bewegingsrigting in die membraan in het, is daar 'n klein hoeveelheid geneesmiddel wat uit die membraan in die skenkersel in beweeg en daar is ook 'n klein hoeveelheid geneesmiddel wat deur die membraan tot in die ontvangersel diffundeer. Die diffusietempokonstante gee dus die som van die prosesse, oftewel die totale oordragproses weer.

Die grootte van die k-waarde het nie by een van die prosesse, AVS, VS, VO of TO 'n ooreenkoms met die verskillende konsentrasies vertoon nie. Die variasie in die k-waarde is dus verwaarloosbaar klein as dit met die groot orde verskil in konsentrasie vergelyk word.

Hierdie gevolgtrekking kom ooreen met die gevolgtrekking wat ander navorsers uit hulle ondersoeke gemaak het (Blank, 1964; Skog & Wahlberg, 1964; Blank & Scheuplein, 1965 en Idson, 1975).

HOOFSTUK 4 OPSOMMING EN VERGELYKING VAN DIE RESULTATE WAT MET DIE HELE ONDERSOEK VERKRY IS.

4.1 Inleiding

Die verskil tussen die eksperimentele metodes van die vooronderzoek en kinetiese ondersoek is dat in die vooronderzoek 'n konstante konsentrasiegradiënt, C , oor die membraan verkry word tydens die stasionêre fase, terwyl met die kinetiese ondersoek die konsentrasiegradiënt voortdurend verander en verlaag tydens die eksperimentele verloop. Aangesien die kinetiese metode sekere voordele ten opsigte van die besparing van tyd en reagentse inhoud, is gepoog om die permeabiliteitskoëffisiënt van n -oktanol uit die resultate van die kinetiese ondersoek te bereken.

Deur van Fick se wet gebruik te maak, is die volgende vergelykings afgelei (Van der Watt, 1979[•]), waarmee die permeabiliteitskoëffisiënt, met inagneming van die variërende konsentrasiegradiënt, bereken kan word.

$$J_T = \frac{dN_A}{dA} = -D \frac{\Delta C}{\Delta x} \quad \text{-----} \quad (19)$$

waar J_T = fluksie (mole tyd^{-1} oppervlakte $^{-1}$)

N_A = hoeveelheid geneesmiddel wat per tyd
diffundeer (massa tyd^{-1})

D = diffusiwiteit

[•] Persoonlike mededeling - Dr. J.G. van der Watt, P.U.
vir C.H.O, Potchefstroom.

$$\frac{\Delta C}{\Delta x} = \text{konsentrasiegradiënt oor die membraan met dikte } x \text{ (t.p.m. lengte}^{-1}\text{)}$$

Omdat die permeabiliteitskoëffisiënt bepaal wil word vir 'n oordragproses waar ΔC nie konstant is nie, is die verband tussen N_A en ΔC bepaal (kyk figuur 20). Uit figuur 20 is dit duidelik dat daar 'n eenvoudige verband tussen ΔC en dN_A is (korrelasiekoëffisiënt van die punte op die kromme is 0,9984). Die volgende vergelyking geld dus:

$$\frac{d(\Delta C)}{dN_A} = \frac{-(\Delta C_o - \Delta C_t)}{(N_A)_t} \text{ ----- (20)}$$

waar t = tyd (minute)

ΔC_o = konsentrasiegradiënt by $t = 0$

ΔC_t = konsentrasiegradiënt by $t = t$

$(N_A)_t$ = hoeveelheid geneesmiddel wat van $t = 0$ tot $t = t$ deur die membraan beweeg het per eenheid tyd.

Fick se wet kan dus verder vereenvoudig word deur vergelyking (20) met vergelyking (19) te kombineer.

Uit vergelyking (20) is:

$$dN_A = - \frac{d(\Delta C) (N_A)_t}{\Delta C_o - \Delta C_t} \text{ ----- (21)}$$

en vervanging van vergelyking (21) in vergelyking (19) gee:

$$\frac{d(\Delta C) (N_A)_t}{dA(\Delta C_0 - \Delta C_t)} = -D \frac{\Delta C}{\Delta x} \quad \text{-----} \quad (22)$$

waar $x = h$ = membraandikte

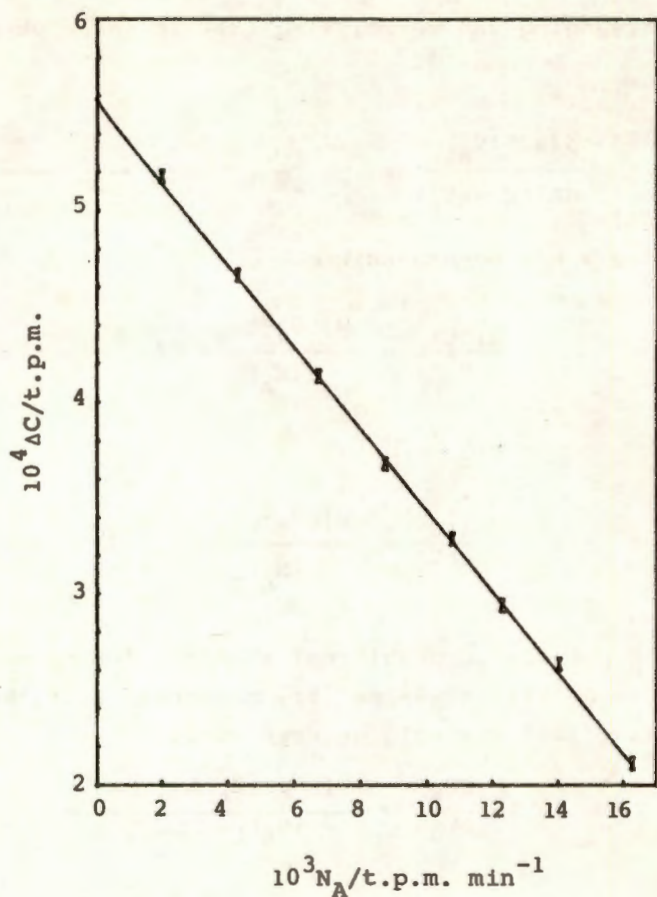
$$\text{dus} \quad \frac{d(\Delta C)}{\Delta C} = \frac{D(\Delta C_0 - \Delta C_t)}{h(N_A)_t} dA \quad \text{-----} \quad (23)$$

$$\text{en dus} \quad \int_{C_0}^{C_t} \frac{d(\Delta C)}{\Delta C} = \frac{D(\Delta C_0 - \Delta C_t)}{h(N_A)_t} \int_0^A dA \quad \text{---} \quad (24)$$

Deur $\frac{D}{h}$ met die permeabiliteitskoeffisiënt te vervang (kyk vergelykings (4) en (5), paragraaf 1.1), kan vergelyking (24) soos volg geskryf word:

$$\ln \frac{\Delta C_t}{\Delta C_0} = \frac{P(\Delta C_0 - \Delta C_t) A}{(N_A)_t} \quad \text{-----} \quad (25)$$

$$\text{en} \quad P = \frac{(N_A)_t \ln \frac{\Delta C_t}{\Delta C_0}}{(\Delta C_t - \Delta C_0) A} \quad \text{-----} \quad (26)$$



Figuur 20 Die gemiddelde konsentrasiegradiënt as 'n funksie van die hoeveelheid n-oktanol wat per tydseenheid deur die membraan diffundeer tydens die stasionêre fase, soos bepaal vir eksperiment 6.

Vergelyking (26) kan dan gebruik word om die permeabiliteit te bereken uit eksperimentele waardes van $(N_A)_t$, ΔC_t en ΔC_0 waar ΔC dus nie konstant is nie, wat die geval is met die resultate van die kinetiese ondersoek.

Die eenhede van die permeabiliteitskoëffisiënt, P , is cm uur^{-1} . In die berekening van P in hierdie ondersoek is vergelyking (26) met 60 vermenigvuldig omdat die eenhede van P andersins cm min^{-1} sou wees.

4.2 Permeabiliteitsbepaling volgens Fick se wet met inagneming van 'n variërende konsentrasiegradiënt.

4.2.1 Permeabiliteitsbepaling met behulp van die resultate van die vooronderzoek.

In die vooronderzoek is aangeneem dat die konsentrasiegradiënt, ΔC , baie groot en konstant was. Maar omdat daar tog 'n afname in konsentrasie in die eksperimenteel-bepaalde skenkersel-waardes voorkom, kan bogenoemde tipe permeabiliteitsbepaling ook op die resultate van die vooronderzoek toegepas word.

Die konsentrasiegradiënte, ΔC_0 en ΔC_t , die hoeveelheid geneesmiddel wat per minuut deurbeweeg het, $(N_A)_t$ en die persentasie geneesmiddel, geab- of geadsorbeer in die membraan, word vir al die tydsintervalle van die eksperiment bepaal (kyk tabel 16). In elke interval word die permeabiliteitskoëffisiënt bereken volgens vergelyking (26). Die permeabiliteitskoëffisiënte wat voorkom by punte waar die ab- of adsorpsie van ge-

Tabel 16 Verwerking van die resultate van 'n eksperiment van n-oktanol uit die vooronderzoek.

Tyd/ min	C ₀ / t.p.m.	C _t / t.p.m.	(N _A) _t / t.p.m. min ⁻¹	P/cm uur ⁻¹	% gead- of geabsorbeer
2	151 613				
20		95 189	185,3	0,1284	95,07
2	160 778				
40		119 783	599,7	0,2580	71,33
2	162 320				
60		111 158	892,3	0,5580	64,15
2	155 036				
80		108 666	1076,9	0,6948	45,74
2	158 233				
100		108 940	1170,3	0,7500	42,94
2	158 874				
120		104 079	1186,5	0,7740	51,11
2	151 177				
140		102 852	1256,6	0,8430	33,20
2	144 198				
160		97 001	1365,4	0,9660	19,21
2	143 710				
180		96 943	1417,8	1,0050	16,60
2	146 166				
200		98 042	1450,5	1,0130	12,65
2	144 908				
220		99 847	1439,3	1,0020	3,58
2	150 759				
240		99 804	1339,9	0,9130	32,92
2	144 582				
260		100 201	1414,3	0,9830	5,44
2	145 720				
300		97 686	1385,9	0,9710	18,81
2	144 732				
320		99 425	1449,5	1,0140	5,31
2	146 870				
340		99 138	1278,1	0,8880	40,02
2	145 257				
360		101 039	1365,9	0,9420	12,40

P_{gemiddeld} = 0,986 cm uur⁻¹ vir bg. eksperiment.

neesmiddel minder as 20 persent is, dit wil sê waar passiewe diffusie 80 persent of meer van die proses wat gemeet word, verteenwoordig, word gebruik om die gemiddelde permeabiliteitskoëffisiënt van die geneesmiddel vir die betrokke eksperiment te bereken.

4.2.2 Permeabiliteitsbepaling met behulp van die resultate van die kinetiese ondersoek.

Die verwerking van die resultate is op dieselfde wyse soos in paragraaf 4.2.1 vir al die eksperimente, wat begin is met verskillende konsentrasies n-oktanol, gedoen. Vir 'n samevatting van die resultate, kyk tabel 17.

Tabel 17 Samevatting van die permeabiliteitskoëffisiënte, bereken volgens Fick se wet uit die resultate van die kinetiese ondersoek.

Eksperiment nommer	$10^{-4}C_0/t.p.m.$	P/cm uur ⁻¹ met (SA)
1	11,72	1,01(0,09)
2	11,12	1,05(0,15)
3	8,52	0,94(0,18)
4	8,20	0,82(0,04)
5	5,11	0,71(0,10)
6	4,99	1,15(0,26)
7	2,01	0,69(0,13)
8	1,14	0,68(0,13)

Vir die drie eksperimente, wat met n-oktanol in die vooronderzoek gedoen is, is die gemiddelde permeabiliteitskoëffisiënte onderskeidelik $1,05 \text{ cm uur}^{-1}$, $1,02 \text{ cm uur}^{-1}$ en $0,99 \text{ cm uur}^{-1}$ (kyk tabel 16 vir laasgenoemde waarde). Die gemiddelde P-waarde van n-oktanol, soos bepaal met behulp van bogenoemde drie eksperimente, is $1,02 \text{ cm uur}^{-1}$.

Die gemiddelde P-waarde van $0,88 \text{ cm uur}^{-1}$, wat met behulp van die kinetiese ondersoek se resultate bereken is, stem binne eksperimentele fout ooreen met bogenoemde P-waarde van $1,02 \text{ cm uur}^{-1}$, wat uit die vooronderzoek verkry is.

4.3 Bespreking en evaluering

Die permeabiliteitskoëffisiënt van n-oktanol soos dit in die vooronderzoek bereken is, volgens Fick se wet op die voorwaarde dat die konsentrasiegradiënt konstant is, is $0,83 \text{ cm uur}^{-1}$ en die permeabiliteitskoëffisiënte wat bereken is volgens Fick se wet met inagneming van 'n variërende konsentrasiegradiënt, is uit die vooronderzoek se resultate en die kinetiese ondersoek se resultate onderskeidelik $1,02 \text{ cm uur}^{-1}$ en $0,88 \text{ cm uur}^{-1}$. Die permeabiliteitskoëffisiënte kom dus baie goed ooreen alhoewel verskillende verwerkingsmetodes gebruik is vir die berekening.

Daar kan verwag word dat die verwerking, waar die variërende konsentrasiegradiënt in ag geneem word, 'n

hoër permeabiliteitskoëffisiënt tot gevolg sal hê, omdat die konsentrasiegradiënt, ΔC , as sulks in die berekening gebruik word, terwyl in die vooronderzoek aangeneem is dat $\Delta C = C_0$ waar C_0 = die gemiddelde aanvangskonsentrasie in die skenkersel tydens die stasionêre fase omdat die konsentrasie in die ontvangersel oneindig klein is in verhouding tot die skenkerselkonsentrasie ($C_t \approx C_0$). Uit die permeabiliteitskoëffisiënte kan gesien word dat die metode wat die variërende konsentrasie in ag neem, wel aanleiding gee tot 'n hoër permeabiliteitskoëffisiënt. Dit is 'n aanduiding dat indien die permeabiliteitskoëffisiënt soos in die vooronderzoek bereken wil word, die konsentrasiegradiënt as $\Delta C = C_0 - C_t$ geneem moet word, waar C_t = gemiddelde geneesmiddelkonsentrasie in die ontvangersel na tyd, t , tydens die stasionêre fase. Indien $\Delta C = C_0 - C_t$ in plaas van $\Delta C = C_0$ in die berekening van P in die vooronderzoek gebruik word, word 'n gemiddelde permeabiliteitskoëffisiënt van $1,05 \text{ cm uur}^{-1}$ verkry.

By die berekening van P in die vooronderzoek is die helling van die lyn, waar die punte 20 minute uitmekaar lê, bepaal. Daarmee is aangeneem dat die konsentrasiegradiënt oor 20 minuut periodes bepaal is, terwyl dit eintlik, nadat tyd wat verlore gaan tydens die eksperimentele prosedures in ag geneem is, as 'n konsentrasiegradiënt vir ongeveer 15 minuut intervalle beskou moet word. In laasgenoemde geval sal 'n groter helling, $\frac{dC}{dt}$, verkry word as in eersgenoemde geval, wat weer eens beteken dat die huidige berekende P -waarde te laag is. Die P -waarde word dus beïnvloed deur die tyd wat geneem word om die ontvangersel uit te spoel.

Indien die P-waardes uit die resultate van die kinetiese ondersoek vir die verskillende skenkerselaanvangskonsentrasies beskou word, is dit opvallend dat die P-waardes afneem met 'n afname in die skenkerselaanvangskonsentrasie (kyk tabel 17). Alhoewel hierdie afname relatief baie klein is in vergelyking met die orde-afname in konsentrasie, kan die afname in P tog teoreties ver wag word wanneer die konsentrasie geneesmiddel in die skenkersel onder dié waarde daal, wat nodig is om die membraan met geneesmiddel te versadig. Voordat die membraan versadig is met geneesmiddel, word die ab- en adsorpsie sowel as die diffusieproses gelyktydig waargeneem. Wanneer die membraan versadig is, word slegs die diffusieproses deur die membraan waargeneem en dit is eers gedurende hierdie stadium dat die oordragproses se stasionêre fase waargeneem word en die werklike permeabiliteitskoëffisiënt bereken kan word.

Wat n-oktanol betref is 'n werklike stasionêre fase in bogenoemde sin van die woord egter nie in een van die eksperimente tydens die voorondersoek of kinetiese ondersoek bereik nie. Die oorsaak daarvan is nie heeltemal duidelik nie. Dit mag wees dat geneesmiddel-molekules aanhoudend deur die membraan geab- of geadsorbeer word, of dat die radio-aktief gemerkte gedeelte van die molekule of die hele geneesmiddelmolekule een of ander chemiese of fisiese verandering in die membraan ondergaan as gevolg van reaksies of kompleksering.

Meer eksperimentele data sal verkry moet word, voordat bogenoemde verskynsel verklaar kan word. Dit beteken egter dat al die permeabiliteitskoëffisiënte, wat in hierdie ondersoek bereken is, nie die werklike waarde is nie.

Die P-waardes, wat uit die resultate van die vooronderzoek bereken is, vertoon 'n kleiner variasie as die P-waardes, wat uit die resultate van die kinetiese ondersoek bereken is. Die eksperimentele metode van die kinetiese ondersoek is egter baie meer ekonomies wat tyd en reagentie betref.

Indien sekere faktore, byvoorbeeld die konsentrasiegradiënt oor die membraan goed beheer kan word in die kinetiese ondersoek, sal die gemiddelde permeabiliteitskoëffisiënt standaardafwyking verklein. Die kinetiese ondersoek metode kan dan baie doeltreffend gebruik word om die effek van sekere faktore op die oordrag van geneesmiddels deur membrane te ondersoek.

GEVOLGTREKKING

In die vooronderzoek is die voorspelling van Dürrhein (1977) bevestig, naamlik dat indien daar nader aan 'n sinktoestand in die ontvangersel beweeg word, die permeabiliteitskoëffisiënt van n-oktanol sal verhoog, wat beteken dat die terugdiffusie-effek op die oordrag-proses verklein.

Uit die resultate van die kinetiese ondersoek blyk dit egter dat die diffusietempokonstantes van die VS en VO prosesse dieselfde is, wat dui op 'n stasionêre fase in die oordragproses nadat die AVS proses (die ab- of adsorpsie deur die membraan) plaasgevind het. Wanneer 'n permeabiliteitskoëffisiënt volgens Fick se wet, met inagneming van die variërende konsentrasiegradiënt uit die data van die VO proses bereken word, word 'n waarde van $1,02 \text{ cm uur}^{-1}$ verkry en die waarde wat in die vooronderzoek verkry is, is $0,83 \text{ cm uur}^{-1}$. Ten spyte van die feit dat geen sinktoestande tydens die kinetiese ondersoek in die ontvangersel gehandhaaf is nie, is daar tog 'n permeabiliteitskoëffisiënt verkry wat effens hoër is as dié wat in die vooronderzoek verkry is. 'n Sinktoestand in die ontvangersel is dus nie die enigste bepalende faktor wat kan lei tot 'n verhoogde permeabiliteitskoëffisiënt nie.

Uit die resultate van die kinetiese ondersoek blyk dit ook dat twee prosesse tydens die oordragproses waargeneem word, naamlik 'n ab- of adsorpsie in die membraan

en 'n passiewe diffusie van geneesmiddel, van die skenker- na die ontvangersel deur die membraan. Die AVS proses verteenwoordig hoofsaaklik die ab- of adsorpsie en die VS en VO prosesse die passiewe diffusie van 'n hoë na 'n lae konsentrasie geneesmiddel.

Die verdeling van die geneesmiddel tussen die membraan en die oplosmiddel sal bepaal hoeveel geneesmiddel deur die membraan geabsorbeer sal word. Die oordragproses kan eers 'n werklike stasionêre fase bereik indien die membraan versadig is met geneesmiddel, dit wil sê geen ab- of adsorpsie in die membraan nie, maar slegs passiewe diffusie deur die membraan vind plaas. In die geval van 'n lipofiele geneesmiddel soos n-oktanol, wat 'n groot verdelingskoëffisiënt (57,70 volgens Dürreheim, 1977), ten gunste van die lipofiele membraan, polidimetiel siloksaan, het wanneer die geneesmiddel in 0,9 persent gebufferde natriumchloriedoplossing opgelos is, word die geneesmiddel tot 'n groot mate in die membraan geab- of geadsorbeer. Met n-oktanol is dit dus moeilik om die werklike stasionêre fase van die oordragproses eksperimenteel te bereik. Trouens, in nie een van die eksperimente van die vooronderzoek of kinetiese ondersoek is die werklike stasionêre fase van die oordragproses van n-oktanol bereik nie (kyk tabel 16 ten opsigte van ab- of adsorpsie wat tydens 'n vooronderzoek eksperiment plaasgevind het). Die permeabiliteitskoëffisiënt sal dus verskil van die waardes wat in hierdie ondersoek bereken is wanneer die permeabiliteitskoëffisiënt tydens 'n werklike stasionêre fase bereken kan word.

Wanneer die membraan versadig is met geneesmiddel en daar 'n genoegsame konsentrasiegradiënt oor die membraan is om 'n waarneembare diffusië van geneesmiddel deur die membraan te veroorsaak, sal die werklike permeabiliteitskoëffisiënt dus bepaal kan word sonder dat daar 'n sinktoestand in die ontvangersel heers. 'n Nadeel verbonde aan die skep van 'n sinktoestand deur die spoel van die ontvangersel, is dat daar telkens ook geneesmiddel uit die membraan gespoel word. Wanneer die oordragproses gemeet word, word die hoeveelheid geneesmiddel wat weer in die membraan absorbeer, om dié te vervang wat uitgespoel is, ook gemeet. Indien daar geneesmiddel uit die ontvangersel deur die membraan geab- of geadsorbeer word, word dit telkens gedeeltelik of heeltemal uit en/of af van die membraan gespoel, sodat geen kwantitatiewe of meganistiese afleiding uit die resultate van die vooronderzoek ten opsigte van terugdiffusie gemaak kan word nie. Uit die diffusiemeganisme van die kinetiese ondersoek lyk die diffusie van geneesmiddel van 'n lae na 'n hoë konsentrasie (ontvangersel na membraan) onwaarskynlik (kyk TO en TS prosesse, paragraaf 3.2.3).

Alhoewel die geneesmiddelkonsentrasie nie 'n invloed op die diffusietempokonstante gehad het nie, blyk dit egter of die permeabiliteitskoëffisiënt beïnvloed word deur die geneesmiddelkonsentrasie in die skenkersel (kyk tabel 17). Daar is egter nie 'n liniêre verband tussen die aanvangskonsentrasie, C_0 en die permeabiliteitskoëffisiënt, P , nie en die afname in P is baie kleiner as die orde-afname in C_0 . Dit is teoreties

moontlik dat die oordragproses by 'n geneesmiddelkonsentrasie wat te laag is om die membraan te versadig, nooit 'n werklike stasionêre fase sal bereik nie en 'n te lae permeabiliteitskoëffisiënt sal by so 'n konsentrasie bereken word omdat die absorpsie deur die membraan voortdurend saam met die diffusie gemeet word.

Alhoewel die data van hierdie ondersoek nog onvoldoende is om die korrekte P-waardes vir n-oktanol te bepaal, is dit tog duidelik dat indien die eksperimentele metode aangepas word sodat 'n werklike stasionêre fase tydens geneesmiddeloordrag waargeneem word, die eintlike P-waarde bepaal sal kan word en die terugdiffusieprobleem sal dan gekwantifiseer kan word.

Dit is duidelik uit die ondersoek dat die volgende faktore 'n invloed op die bepaling van die terugdiffusieverskynsel het:

- Die verdelingskoëffisiënt van die geneesmiddel, wat die hoeveelheid geneesmiddel wat deur die membraan geab- en geadsorbeer word, bepaal.
- Geneesmiddelkonsentrasies laer as die konsentrasie wat die membraan kan versadig.
- Die konsentrasiegradiënt oor die membraan.
- Die fisies-chemiese interaksies tussen die membraan en die diffunderende geneesmiddel.

Die metode waarvolgens die resultate verwerk word.

Uit die resultate van hierdie ondersoek kan 'n nuwe eksperimentele metode ontwikkel word, wat ongewenste veranderlikes soos herhaalbaarheid, noukeurigheid en menslike foute tot 'n nog groter mate beperk as die metodes wat in hierdie ondersoek gebruik is. 'n Eenvoudige, maar akkurate metode van verwerking van die resultate van hierdie ondersoekmetode kan dan ontwikkel word. Hierdie metode van verwerking behoort meganistiese sowel as kwantitatiewe eienskappe van die geneesmiddeloordragproses te beskryf.

Wanneer bogenoemde doelwitte bereik is, is die implikasies duidelik: geneesmiddeloordrag deur membrane kan dan ten opsigte van verskillende veranderlike faktore ondersoek word. Hierdie data kan gebruik word om die fisiese model (Dürrheim, 1977) te ontwikkel sodat die oordrag van alle geneesmiddels deur membrane daardeur beskryf kan word en dat navorsing oor hierdie onderwerp, met spesifieke verwysing na geneesmiddeloordrag deur die vel, op 'n vaste grondslag geplaas kan word.

OPSOMMING

Die doel van hierdie ondersoek was om 'n bydrae te lewer tot die oplossing van probleme wat ondervind word met die beskrywing van geneesmiddeloordrag deur membrane, met spesifieke verwysing na die terugdiffusieprobleem wat deur Dürrheim (1977) in sy ondersoek oor geneesmiddeloordrag deur die vel ondervind is.

Die terugdiffusieprobleem ten opsigte van die n-homoloë reeks alkohole (etanol tot n-dekanol) is bevestig. Deur 'n beter sinktoestand in die ontvangersel te handhaaf (as wat die geval in Dürrheim, 1977 se eksperimente was), is hoër permeabiliteitskoëffisiënte vir die geneesmiddels verkry, veral by die hoër alkohole (n-oktanol en n-dekanol) waar die terugdiffusieprobleem baie opvallend is. Uit die resultate van hierdie eksperimente kon die meganisme en faktore wat 'n kwantitatiewe effek op terugdiffusie het, egter nie afgelei word nie.

Daar is gepoog om 'n metode te vind waarmee bogenoemde probleem die hoof gebied kon word. 'n Kinetiese benadering is toe gevolg om die terugdiffusie van n-oktanol te ondersoek. Uit die resultate is afgelei dat die diffusieproses volgens twee onderskeibare prosesse plaasvind, naamlik 'n ab- en/of adsorpsie in en/of op die membraan en 'n passiewe diffusieproses van die n-oktanol deur die membraan. Die terugdiffusieverskynsel is egter nog te kompleks om uit hierdie resultate verklaar

te kan word.

Alhoewel geen sinktoestande in die kinetiese ondersoek gehandhaaf is nie, kon 'n permeabiliteitskoëffisiënt met dieselfde grootte as dié van die voorondersoek uit die resultate bereken word. Sinktoestande in die ontvangersel is dus nie 'n voorvereiste vir die bepaling van 'n korrekte permeabiliteitskoëffisiënt nie. Hierdie permeabiliteitskoëffisiënt is met behulp van Fick se wet, met inagneming van 'n variërende konsentrasiegradiënt bereken, terwyl in die voorondersoek aangenem is dat die konsentrasiegradiënt konstant is.

Alhoewel die terugdiffusie-probleem nie gekwantifiseer is in hierdie ondersoek nie, is die diffusiemeganisme van geneesmiddels deur 'n membraan nou duideliker en daar is ook 'n meer ekonomiese metode gevind waarmee die permeabiliteitskoëffisiënt van 'n geneesmiddel akkuraat bepaal kan word.

SUMMARY

The objectives with this study were to present solutions to several problems related to drug diffusion through membranes, with specific reference to the back-diffusion problem encountered by Dürrheim (1977) in his studies on drug diffusion through the skin.

The problem of back-diffusion when using the n-alcohols (ethanol to n-decanol) was confirmed. By maintaining better sink conditions in the receiver cell than that used by Dürrheim (1977) a higher permeability coefficient was obtained, especially with the higher alcohols (n-octanol and n-decanol) with which the problem of back-diffusion was particularly noticeable. From the available data it was not possible to infer the mechanism and factors that could have a quantitative effect on back-diffusion.

To solve the problem of back-diffusion, a kinetic approach was followed. The data obtained from this study suggested that the diffusion process occurred by means of two distinguishable processes, namely absorption or adsorption into or onto the membrane and a passive diffusion of the alcohol through the membrane. The back-diffusion phenomenon however still appears to be too complex to be solved from these data.

Although in the kinetic study no sink conditions were maintained, it was possible to calculate a permea-

bility coefficient of the same order as that obtained in the preliminary study. It is therefore concluded that sink conditions in the receiver cell are not an absolute requirement for the calculation of the correct permeability coefficient. This permeability coefficient was calculated by means of Fick's law, with due allowance for the varying concentration gradient. The concentration gradient was assumed to be constant in the preliminary study.

Although the back-diffusion problem was not quantified in this study, the diffusion mechanism of n-octanol through a membrane is clarified to a somewhat greater extent and a more economical method was developed to determine the permeability coefficient accurately.

BEDANKINGS

God is die gewer van elke gawe en daarom sou nie ek of enige van die persone, wat 'n bydrae tot hierdie ondersoek gelewer het, daartoe in staat gewees het as die vermoë nie van Bo gegee was nie.

In die lig van bogenoemde wil ek graag 'n hartlike dankie sê aan die volgende persone:

Dr. H.H. Dürrheim, my leier in hierdie ondersoek, wat met 'n baie vol program nooit 'n oomblik gehuiwer het om my met raad en daad by te staan nie.

Drs. H.A. Koeleman en J.G. van der Watt, my hulp-leiers, wat baie hulp verleen het met die finale afwerking van die ondersoek. Veral dankie aan dr. J.G. van der Watt vir die hulp met die verwerking en interpretering van die resultate.

Prof. R. van Eldik wat vrywillig en met groot vriendelikheid en geduld die kinetiese ondersoek gelei het.

My departementshoof, prof. A.P. Goossens, wie se belangstelling in hierdie navorsing 'n groot aanmoediging was. Ook aan my kollegas, baie dankie vir die belangstelling.

Mnr. J. le Grange, wie se hulp met die gebruik van die rekenaar baie waardeer is. .

My ouers, skoonouers, ander familie en vriende, wie se belangstelling en aanmoediging baie waardeer is.

Johann, wat elke teleurstelling en hoogtepunt van hierdie ondersoek saam moes beleef, baie dankie vir die liefdevolle geduld en die bereidheid om so 'n groot deel van die huishouding te behartig.

Die volgende instansies, sonder wie se finansiële steun die ondersoek nie voltooi kon word nie: Die Raad op Atoomkrag, Pfizer-laboratoriums en die Stigting vir Farmaseutiese Opleiding.

Ook aan mev. Kilian en die ander personeel van die Ferdinand Postma-biblioteek wat verantwoordelik was vir die druk en bind van die verhandeling, dankie vir u moeite.

BIBLIOGRAFIE

- AGUIAR, A.J. & WEINER, M.J., J. Pharm. Sci., 58, 210 (1969).
- AINSWORTH, M., J. Soc. Cosmet. Chem., 11, 69 (1960).
- ALBERY, W.J. & HADGRAFT, J., J. Pharm. Pharmac., 31, 140 (1979).
- ALLENBY, A.C., FLETCHER, J., SCHOCK, C. & TEES, T.F.S.,
Brit. J. Derm., 81, Suppl. 4, 31 (1969).
- ANDO, H.Y., HO, N.F.H. & HIGUCHI, W.I., J. Pharm. Sci.,
66, 755 (1977).
- ANDO, H.Y., HO, N.F.H. & HIGUCHI, W.I., J. Pharm. Sci.,
66, 1525 (1977).
- AYRES, J.W. & LINDSTROM, F.T., J. Pharm. Sci., 66, 654 (1977).
- BAMSHAD, J., J. Invest. Dermatol., 52, 351 (1969).
- BARRER, R.M., Trans. Faraday Soc., 35, 628 (1939), In
Flynn, G.L., Yalkowsky, S.H. & Roseman, T.J.,
J. Pharm. Sci., 63, 479 (1974).
- BARRETT, C.W., J. Soc. Cosmet. Chem., 20, 487 (1969).
- BARRETT, C.W., HADGRAFT, J.W. & SARKANY, I., J. Pharm.
Pharmac., Suppl., 16, 104T (1964).
- BARRETT, C.W., HADGRAFT, J.W., CARON, G.A. & SARKANY,
I., Brit. J. Derm., 77, 576 (1965).

- BERTHOLOT, C.L., "Essai de Statique Chimique", Paris, France, 1803 In Flynn, G.L., Yalkowsky, S.H. & Roseman, T.J., J. Pharm. Sci., 63, 479 (1974).
- BLANK, I.H., J. Soc. Cosmet. Chem., 11, 59 (1960).
- BLANK, I.H., J. Invest. Dermatol., 43, 415 (1964).
- BLANK, I.H., Toxicol. & Appl. Pharmac., 3, 23 (1969).
- BLANK, I.H. & SCHEUPLEIN, R.J., (In Rook, A. & Champion, R.G., ed., Progress in the Biological Sciences in Relation to Dermatology, Vol. 2, England, University Press, Cambridge, 1965, p. 245.)
- BLANK, I.H. & SCHEUPLEIN, R.J., Brit. J. Derm., 81, 4 (1969).
- BLANK, I.H., SCHEUPLEIN, R.J. & MACFARLANE, D.J., J. Invest. Dermatol., 49, 582 (1967).
- BOTTARI, F., DI COLO, G., NANNIPIERI, E., SAETTONE, M.F. & SERAFINI, M.F., J. Pharm. Sci., 66, 926 (1977).
- COLDMAN, M.F. POULSEN, B.J. & HIGUCHI, T., J. Pharm. Sci., 58, 1098 (1969).
- CRANK, J., The Mathematics of Diffusion, London, Oxford University Press, 1957, p. 5.
- DAINTY, J. & HOUSE, C.R., J. Physiol., 182, 66 (1966).

DAYNES, H.A., Proc. Roy. Soc. London, A97, 286 (1920)
In Flynn, G.L., Yalkowsky, S.H. & Roseman, T.J.,
J. Pharm. Sci., 63, 479 (1974).

DEMPSKI, R.E., PORTNOFF, J.B. & WASE, A.W., J. Pharm.
Sci., 58, 579 (1969).

DENNIS, W.E. & LARSON, W.D., Permeation and Silicone
Elastomers, Dow Corning Corporation, Midland,
Michigan (197-).

DÜRRHEIM, H.H., 'n Biofisiese model-benadering vir die
ondersoek van geneesmiddeloordrag deur die vel,
D.Sc.-proefskrif, P.U. vir C.H.O, Potchefstroom,
1977.

ELFBAUM, S.G. & LADEN, K., J. Soc. Cosmet. Chem., 19
163 (1968).

FAUCHER, J.A. & GODDARD, E.D., J.Soc. Cosmet. Chem.,
29, 339 (1978).

FELDMAN, R.J. & MAIBACH, H.I., J. Invest. Dermatol.,
54, 399 (1970).

FICK, A., Poggendorfs Ann., 94, 59, (1855) In Flynn,
G.L., Yalkowsky, S.H. & Roseman, T.J., J. Pharm.
Sci., 63, 479 (1974).

FLANAGAN, D.R. & YALKOWSKY, S.H., J. Pharm. Sci., 66,
337 (1977).

- FLYNN, G.L. & ROSEMAN, T.J., J. Pharm. Sci., 60, 1788 (1971).
- FLYNN, G.L. & SMITH, E.W., J. Pharm. Sci., 60, 1713 (1971).
- FLYNN, G.L. & SMITH, E.W., J. Pharm. Sci., 61, 61 (1972).
- FLYNN, G.L. & YALKOWSKY, S.H., J. Pharm. Sci., 61, 838 (1972).
- FLYNN, G.L., CARPENTER, O.S. & YALKOWSKY, S.H., J. Pharm. Sci., 61, 312 (1972).
- FLYNN, G.L., YALKOWSKY, S.H. & ROSEMAN, T.J., J. Pharm. Sci., 63, 479 (1974).
- FOREMAN, M.I., KELLY, I. & LUKOWIECI, G.A., J. Pharm. Pharmac., 29, 108 (1977).
- FOREMAN, M.I., CLANACHAN, I. & KELLY, I.P., J. Pharm. Pharmac., 30, 152 (1978).
- FOURIER, J.B., Théorie analitique de la chaleur, Œuvres de Fourier (1822), (In Crank, J., The Mathematics of Diffusion, London, Oxford University Press, 1957, p. 8.)
- FRICKE, H. & CURTIS, H.J., J. Phys. Chem., 40, 715 (1936).
- GARRET E.R. & CHEMBURKAR, P.B., J. Pharm. Sci., 57, 944 (1968).

- HADGRAFT, J., HADGRAFT, J.W. & SARKANY, I., J. Pharm. Pharmac., Suppl., 25, 122P (1973).
- HIGUCHI, T., J. Soc. Cosmet. Chem., 11, 85 (1960).
- HIGUCHI, T., J. Pharm. Sci., 50, 874 (1961).
- HIGUCHI, W.I. & HIGUCHI, T., J. Am. Pharm. Assoc., 49, 598, (1960)
- HO, N.F.H., HIGUCHI, W.I. & TURI, J., J. Pharm. Sci., 61, 192 (1972).
- HWANG, S., OWADA, E., YOTSUYANAGI, T., SUHARDJA, L., HO, N.F.O., FLYNN, G.L. & HIGUCHI, W.I., J. Pharm. Sci., 65, 1574 (1976).
- IDSON, B., J. Pharm. Sci., 57, 1 (1968).
- IDSON, B., J. Pharm. Sci., 64, 901 (1975).
- JACOBS, M.H., Diffusion Processes, New York, Springer-Verlag Inc., 1967.
- KATZ, M. & POULSEN, B.J., Absorption of drugs through the skin, (In Brodie, B.B. & Gillette, J.R., ed., Handbook of Exp. Pharmacology XXVIII/I., New York, Springer-Verlag, 1971, p. 141.)
- KATZ, M. & POULSEN, B.J., J. Soc. Cosmet. Chem., 23, 565 (1972).
- KATZ, M. & SHAIKH, Z.I., J. Pharm. Sci., 54, 591 (1965).
- KORN, E.D., (In Biological Interfaces; Flows and Exchanges, Boston Little Brown & Company, 1968, p. 257.)

- LAERUM, O.D., J. Invest. Dermatol., 52, 204 (1969).
- LAUG, E.P., VOS, E.A., UMBERGER, E.J. & KUNZE, F.M.,
J. Pharmacol. Exp. Ther., 89, 42 (1947).
- LAERUM, O.D., J. Invest. Dermatol., 52, 204 (1969).
- LEBOVITTS, A., Modern Plastics, 139 (1966) In Dennis,
W.E. & Larson, W.D., Permeation and Silicone Elastomers, Dow Corning Corporation, Michigan, 197-.
- MACHT, D.I., J. Amer. med. Ass., 110, 409 (1938).
- MALKINSON, F.D., J. Soc. Cosmet. Chem., 7, 109 (1956).
- MARZULLI, F.N., BROWN, D.W.C. & MAIBACH, H.I., Toxicol.
Appli. Pharmac., Suppl., 3, 76 (1969).
- MICHAELS, A.S., CHANDRASEKARAN, S.K. & SHAW, J.E.,
AIChE Journal, 21, 985 (1975).
- NAKANO, M., J. Pharm. Sci., 60, 571 (1971).
- PLEIN, J.B. & PLEIN, E.M., J. Amer. Pharm. Ass., Sci.
Ed., 46, 705 (1957).
- POULSON, B.J., Br. J. Derm., 82, Suppl. 6, 49 (1970).
- POULSEN, B.J., (In Drug Design, Ariens, E.J., red.,
New York, Academic Press, 1973, p. 149.)
- POULSEN, B.J., YOUNG, E., COQUILLA, V. & KATZ, M.,
J. Pharm. Sci., 57, 928 (1968).
- ROBERTS, M.S., ANDERSON, R.A., SWARBRICK, J., J. Pharm. &
Pharmac., 29, 677 (1977).

- ROBERTS, M.S., ANDERSON, R.A., SWARBRICK, J. & MOORE, D.E., J. Pharm. Pharmac., 30, 486 (1978).
- ROSEMAN, T.J., J. Pharm. Sci., 68, 265 (1979).
- ROSEMAN, T.J. & HIGUCHI, W.I., J. Pharm. Sci., 59, 353 (1970).
- SALTON, M.R.J., In Membranes, Structure and Function, Villanueva, J.R. & Ponz, F., red., London, Academic Press, 1970, p. 5.)
- SARKANY, I., HADGRAFT, J.W., CARON, G.A. & BARRETT, C.W., Brit. J. Derm., 77, 569 (1965).
- SAUNDERS, L. & FLEMING, R., Mathematics and Statistics, London, The Pharmaceutical Press, 1971, p. 174
- SCATCHARD, G., 1956, in: Flynn, G.L., Yalkowsky, S.H. & Roseman, T.J., J. Pharm. Sci., 63, 479 (1974).
- SCHMID, G., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 55, 318 (1937).
- SCHEUPLEIN, R.J., J. Invest. Derm., 45, 334 (1965).
- SCHEUPLEIN, R.J., Biophys. J., 6, 1 (1966).
- SCHEUPLEIN, R.J., Properties of the skin as a membrane, (In Montagna, W., Van Scott, E.J. & Stoughton, R.B., ed., Advances in biology of skin, vol. XII, New York, Appleton-Century-Crofts, 1972, p. 130.)
- SCHEUPLEIN, R.J. & BLANK, I.H., Physiological Reviews, 51, 702 (1971).
- SCHEUPLEIN, R.J. & BLANK, I.H., J. Invest. Dermatol., 60, 286 (1973).

- SCHEUPLEIN, R.J., BLANK, I.H., BRAUNER, G.J. & MacFARLANE, D.J., J. Invest. Dermatol., 52, 63 (1969).
- SKOG, E. & WAHLBERG, J.E., J. Invest. Derm., 43, 187 (1964).
- SNEDECOR, G.W. & COCHRAN, W.G., Statistical Methods, Iowa, Iowa State University Press, 1976, p. 50.
- STEHLE, R.G. & HIGUCHI, W.I., J. Pharm. Sci., 56, 1367 (1967).
- STOLAR, M.E., ROSSI, G.V. & BARR, M., J. Amer. Pharm. Ass., Sci. Ed., 49, 144 (1960).
- STRAKOSCH, E.A. & CLARK, W.G., Amer. J. med. Sci., 205, 518 (1943).
- TREGEAR, R.T., (In Progress in the biological sciences in relation to dermatology, Vol. 2, Rook, A. & Champion, R.H., red., London, Cambridge University Press, 1964, p. 134.)
- TREGEAR, R.T., J. Invest. Dermatol., 46, 16 (1966).
- TREHERNE, J.E., J. Physiol., 133, 171 (1956).
- VICKERS, C.F.H., (In Modern trends in Dermatology, McKenna, R.M.B., red., London, Butterworth, 1966, p. 84.)
- VICKERS, C.F.H., (In Pharmacology and the Skin, Advances in Biology of Skin, Vol. XII, New York, Appleton-Century-Crofts, 1972, p. 177.)

- VILLANUEVA, J.R. & PONZ, F., Membranes, Structure and Function, London, Academic Press, 1970.
- WAGNER, J.G., J. Pharm. Sci., 50, 379 (1961).
- WEPPIERE, J. & MARTY, J-P, TIPS Inaugural Issue, 23, (1979).
- WINNE, D., J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 6, 55 (1978).
- WRIGHT E.M. & PIETRAS, R.J., J. Membrane Biol., 17, 293 (1974).
- WURSTER, D.E. & DEMPSKI, R.E., J. Pharm. Sci., 50, 589 (1961).
- WURSTER, D.E. & KRAMER, S.F., J. Pharm. Sci., 50, 288 (1961).
- YALKOWSKY, S.H. & FLYNN, G.L., J. Pharm. Sci., 63, 1276 (1974).
- YALKOWSKY, S.H., FLYNN, G.L. & SLUNICK, T.G., J. Pharm. Sci., 61, 852 (1972).
- YOTSUYANAGI, T. & HIGUCHI, W.I., J. Pharm. Pharmac., 24, 934 (1972).
- YOTSUYANAGI, T., HIGUCHI, W.I. & GHANEM, A-H., J. Pharm. Sci., 62, 40 (1973).

ZENTNER, G.M., CARDINAL, J.R., FEIJEN, J. & SONG, S.,
J. Pharm. Sci., 68, 970 (1979).

ZWOLINSKI, B.J., EYRING, H. & REESE, C.E., J. Phys. Chem.
53, 1426 (1949).

BYLAAG I - TERMELYS

Absorpsie - die beweging van geneesmiddelmolekules in die membraan in.

Aktiwiteitskoëffisiënt - die verhouding van die aktiwiteit van die geneesmiddel tot die konsentrasie, vir 'n gegewe toestand van die geneesmiddel. Die aktiwiteitskoëffisiënt nader die eenheidswaarde as die konsentrasie nul nader en dit is 'n maatstaf van die nie-ideale gedrag van 'n sisteem, (kyk James, A.M., A Dictionary of Thermodynamics, London, Macmillan Press, 1976, p. 9.).

Molekulêre reeks - molekules met dieselfde basiese molekulêre struktuur, maar waarvan die koolstofkettinglengte verskil.

Sinktoestand - 'n oneindige verdunde toestand.

Standaardafwyking en standaardfout - die standaardafwyking (SA) meet die variasie van enkele resultate rondom die werklike gemiddeld, terwyl die standaardfout (SF) 'n skatting is van die variasie van van 'n gemiddeld om 'n hipotetiese ware gemiddeld. (kyk Saunders, L. & Fleming, R., Mathematics and Statistics, London, Pharmaceutical Press, 1971, p.174).

Termodinamiese potensiaal - is 'n maatstaf vir die termodinamiese aktiwiteit van 'n stof by 'n sekere punt in 'n sisteem (kyk James, A.M., Dictionary of Thermodynamics, London, Macmillan Press, 1976, p.6).

BYLAAG II - REKENAARPROGRAM

REKENAARPROGRAM - PASSING VAN REGRESSIELYN MET BEHULP VAN KLEINSTE KWADRATE METODE.

```

0:  prt "FISIESE CHEMIE", "Eerste orde", "Passing m.b.v.  
    ", "Kleinste kwadr."  |
1:  spc 2; ent "Aantal punte", N; flt 3  |
2:  dim X|N|, Y|N|; 1→I |
3:  ent X|I|, Y|I|; jmp (I+1→)>N  |
4:  prt "X waardes"; aprt X; prt "Y waardes"; aprt Y |
5:  cfg 13; ent "Foute?"; ja=1 anders CONTINUE, I;  
    if flg 13; gto +7  |
6:  enp "Nommer van fout?", I; cfg 13  |
7:  ent X|I|; if flg 13; cfg 13; gto +0 |
8:  ent Y|I|; if flg 13; cfg 13; gto +0 |
9:  ent "Nog foute?"; ja=1 anders CONTINUE, I; if  
    flg 13; gto +2  |
10: gto 6 |
11: spc 2; prt "Korrekte data", "X waardes"; aprt X;  
    prt "Y waardes"; aprt Y |
12: 1→I; 0→V→S→W→T→U |
13: V+X|I|+2→V; S+X|I|→S; W+Y|I|+2→W; T+Y|I|→T;  
    U+X|I|+Y|I|→U; jmp (I+1→I)>N |
14: V/N-(S/N)+2→R; W/N-(T/N)+ 2→Q |
15: (U/N-S+T/N+2)/R→M |
16: N+√R/√Q→K |
17: T/N-M+S/N→C; V-S+2/N→A; 1→I; 0→T |
18: T+ (Y|I|-(M+X|I|+C))+ 2→T; jmp (I+1→I)>N |

```

```

19:  T/(N-2)→T;√ (T/A)→Z  ┘
20:  √(T+(1/N +S+2/(N+2+A)))→B  ┘
21:  spc 2; prt "Helling=",M, "Afsnit=",C, "Korr.
    koeff.=", K  ┘
22:  prt "Afw. op helling=",Z, "Afw. op afsnit=", B  ┘
23:  enp "Word grafiek verlang? ja=1 nee=0", I  ┘
24:  if I=0; prt "Nee"; gto +3  ┘
25:  prt "Ja"; dsp "GRAFIEKTREKKER GEREED?-CONTINUE",
    stp  ┘
26:  ldf 19  ┘
27:  end  ┘

```