

DIE STABILITEIT VAN PARASETAMOL IN
VASTE DOSERINGSVORME

M.M.J. von Wielligh Park Honns. B.Sc.
(Ind. Farm.)

Verhandeling voorgelê ter gedeeltelike
voldoening aan die vereistes vir die
graad M.Sc. (Ind. Farm.) aan die
Potchefstroomse Universiteit vir
Christelike Hoër Onderwys.

Pretoria

Desember 1978

I N H O U D

INLEIDING EN DOELSTELLING

HOOFSTUK 1:	ALGEMENE ASPEKTE VAN PARASETAMOL	1
1.1	Geskiedenis	1
1.2	Fisies-chemiese eienskappe	2
1.2.1	Beskrywing	2
1.2.2	Eienskappe	3
1.2.3	Infraroolabsorpsie	5
1.2.4	Ultravioletabsorpsie	5
1.2.5	Fluoressensiespektrum	6
1.3	Sintese en suiwering	8
1.4	Farmakologiese eienskappe	10
1.4.1	Absorpsie, metabolisme en uitskeiding	10
1.4.2	Werkingsmeganisme	14
1.4.3	Struktuur-aktiwiteitsverwantskap	14
1.4.4	Toksisiteit	15
1.4.5	Nuwe-effekte	15
1.4.6	Gebruike	16
1.4.7	Teenaanwysings	17
HOOFSTUK 2:	STABILITEIT VAN PARASETAMOL	18
2.1	Faktore wat die stabiliteit van parasetamol beïnvloed	18

2.1.1	Lig	18
2.1.2	Lugoksidasie	19
2.1.3	Hitte	19
2.1.4	Vog	19
2.1.5	Doseringsvorm	20
2.1.5.1	Vaste doseringsvorme	20
2.1.5.1.1	Algemeen	20
2.1.5.1.2	Tablette	21
2.1.5.2	Vloeibare doseringsvorme	23
2.2	Ontledingsproses en ontledings= produkte	23

HOOFSTUK 3: KWANTITATIEWE EN KWALITATIEWE BEPALINGSMETODES		33
3.1	Inleiding	33
3.2	Ultravioletspektrofotometrie	34
3.3	Kolorimetrie	36
3.3.1	Algemeen	36
3.3.2	Hidrolisereaksie	36
3.3.3	Oksidasiereaksie	39
3.3.4	Nitreringsreaksie	41
3.4	Gaschromatografie	43
3.5	Dunlaagchromatografie	50
3.6	Kolomchromatografie	61
3.7	Ioonuitruilingschromatografie	63

3.8	Titrimetrie	64
3.9	Gevolgtrekking	65
HOOFSTUK 4: FAKTORE VAN BELANG TYDENS DIE FORMULERING EN EVALUERING VAN TABLETTE		66
4.1	Inleiding	68
4.2	Formuleringsfaktore	68
4.2.1	Eienskappe van die geneesmiddel	68
4.2.2	Hulpstowwe	72
4.2.2.1	Vulstowwe	72
4.2.2.2	Bind- en granuleermiddels	73
4.2.2.3	Disintegreermiddels	76
4.2.2.4	Smeer- en glymiddels	77
4.2.3	Vervaardigingsmetodes	79
4.2.3.1	Granuleermetodes	79
4.2.3.1.1	Nat granulering	79
4.2.3.1.2	Direkte samepersing	79
4.3.1	Breeksterkte	82
4.3.2	Verbrokkeling	84
4.3.3	Massa-eenvormigheid	84
4.3.4	Inhoudeenvormigheid	86
4.3.5	Disintegrasie	88
4.3.6	Dissolusiesnelheid	89
4.4	<i>In vivo</i> evaluering	91

4.4.1	Inleiding	91
4.4.2	Metode van geneesmiddel absorpsie, verspreiding en uitskeiding	94
4.4.3	Biobeschikbaarheidsbepaling	99
4.4.3.1	Algemeen	99
4.4.3.2	Serumkonsentrasie-bepaling	103
4.4.3.3	Urienkonsentrasie-bepaling	105
4.4.3.4	Verwerking van gegevens	106
4.4.3.5	Korrelasie van <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i> -gegevens	108
HOOFSTUK 5:	ONTWIKKELING EN EVALUERING VAN 'N STABILITEITSAANDUIDENDE BEPALINGS= METODE	110
5.1	Inleiding	110
5.2	Onderzoek van bestaande bepalingsmetodes	112
5.2.1	Gaschromatografie	112
5.2.1.1	Algemeen	112
5.2.1.2	Eksperimenteel	114
5.2.1.2.1	Apparaat	114
5.2.1.2.2	Gaschromatografiese kondisies	114
5.2.1.2.3	Reagense	115
5.2.1.2.4	Prosedure	115
5.2.1.2.5	Resultate	116
5.2.1.2.6	Bespreking	121

5.2.2	Kolorimetrie in kombinasie met ultravioletspektrofotometrie	123
5.2.2.1	Algemeen	123
5.2.2.2	Eksperimenteel	124
5.2.2.2.1	Apparaat	124
5.2.2.2.2	Reagense	125
5.2.2.2.3	Bereiding van monsters en standaarde	125
5.2.2.2.4	Prosedure	126
5.2.2.2.5	Resultate	128
5.2.2.2.6	Bespreking	134
5.2.3	Dunlaagchromatografie	136
5.2.3.1	Algemeen	136
5.2.4	Ultravioletspektrofotometrie	138
5.2.4.1	Algemeen	138
5.2.4.2.1	Apparaat	138
5.2.4.2.2	Reagense	139
5.2.4.2.3	Prosedure	139
5.2.4.2.4	Bespreking	143
5.3	Gevolgtrekking	144

HOOFSTUK 6:	FORMULERING EN EVALUERING VAN 'N AANTAL TABLETFORMULES	146
6.1	Formulering	146
6.2	Vervaardiging	149
6.2.1	Natgranulering	150

6.2.2	Direkte persing	153
6.3	Fisies-farmaseutiese evaluering	
	van tablette	153
6.3.1	Breeksterkte	153
6.3.1.1	Resultate	154
6.3.1.2	Bespreking	155
6.3.2	Disintegrasietyd	155
6.3.2.1	Resultate	156
6.3.2.2	Bespreking	156
6.3.3	Verbrokkeling	157
6.3.3.1	Resultate	157
6.3.3.2	Bespreking	158
6.3.4	Massa-eenvormigheid	158
6.3.4.1	Resultate	159
6.3.4.2	Bespreking	159
6.3.5	Inhoudseenvormigheid	159
6.3.5.1	Resultate	162
6.3.5.2	Bespreking	163
6.3.6	Dissolusiesnelheid	163
6.3.6.1	Resultate	167
6.3.6.2	Bespreking	173
6.3.7	Voggehalte	174
6.3.7.1	Resultate	175
6.3.7.2	Bespreking	176
6.4	<i>In vivo</i> -bepaling en evaluering	176
6.4.1	Algemeen	176

6.4.2	Prosedure	176
6.4.3	Resultate	179
6.4.4	Bespreking	185
6.5	Korrelasie tussen <i>in vivo</i> - en <i>in vitro</i> -resultate	185
HOOFSTUK 7: STABILITEITSONDERSOEK		188
7.1	Inleiding	188
7.2	Bepanning	189
7.2.1	Temperatuurregulering	189
7.2.2	Vogregulering	189
7.2.3	Monstervoorbereiding	190
7.3	Bepalingsmetode	192
7.4	Resultate	193
7.5	Bespreking	220
7.6	Samevatting en gevolgtrekking	223
OPSOMMING		226
SUMMARY		230
BEDANKINGS		234
BIBLIOGRAFIE		236

INLEIDING EN DOELSTELLING

Parasetamol word al vir ongeveer 80 jaar as 'n analgetikum en antipiretikum gebruik. Die gewildheid kan toegeskryf word aan die ontdekking dat die analgetiese werking van fenasetien, 'n lid van die p-aminofenolgroep analgetika, hoofsaaklik toegeskryf kan word aan die snelle biotransformasie daarvan na parasetamol (Koch-Wesser, 1976).

In Suid-Afrika word parasetamol in 'n groot aantal produkte as sodanig of in kombinasie met ander geneesmiddels bemark. Parasetamolpreparate kan sonder voorskrif bekom word en word in toenemende mate gebruik as plaasvervanger vir die salisilate vanweë die relatiewe gebrek aan nuwe-effekte.

Die toenemende mate van gebruik en die gevaar wat die teenwoordigheid van die toksiese afbraakprodukte, p-aminofenol en kontaminant, p-chloorasetanilied (Woodbury, 1975) inhou, het aanleiding gegee tot hierdie studie waarin gepoog is om:

- i 'n stabiliteitsaanduidende bepalingsmetode te vind vir parasetamoltablette;
- ii verskillende tabletformules te berei en

reeds geregistreerde parasetamoltablette,
op grond van fisies-farmaseutiese sowel as
biologiese beskikbaarheidsbepalings met mekaar
te vergelyk;

- iii die stabiliteit van bogenoemde tablette te
bepaal;
- iv tot 'n gevolgtrekking te kom oor die stabili-
teitsverskille tussen die formules; en
- v tot 'n gevolgtrekking te kom oor die suiwerheid
van parasetamoltablette na 'n tydperk van
bewaring.

HOOFSTUK 1

ALGEMENE ASPEKTE VAN PARASETAMOL

1.1 Geskiedenis

N-asetiel-p-aminofenol, ook bekend as parasetamol of asetaminofenol, resorteer onder die groep geneesmiddels bekend as die nie-narkotiese analgetika en antipiretika (Mandel, 1971). Die gebruik van parasetamol as geneesmiddel het eers in 1949 begin toeneem tensypte daarvan dat Von Mering reeds in 1893 die geneeskundige waarde van die verbinding ontdek het (Woodbury, 1975).

Parasetamol word beskou as die hoofmetaboliet van asetanilied - 'n verbinding waarvan die antipiretiese werking toevallig in 1886 deur Cahn en Hepp ontdek is. Asetanilied word as die hooflid van die p-aminofenolderivate beskou alhoewel dit self nie 'n p-aminofenolderivaat is nie. Vanweë die uitermatige hoë toksisiteit is hierdie verbinding ongeskik vir geneeskundige gebruik. Dieselfde mate van toksisiteit is ondervind met die gebruik van p-aminofenol wat struktureel na verwant is aan asetanilied. Verdere toetsing van die chemiese

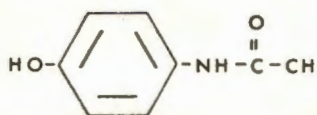
derivate van p-aminofenol het aanleiding gegee tot die ontdekking van parasetamol en fenasitien (Woodbury, 1975).

Tydens die sintese van parasetamol word p-aminofenol as tussenproduk gevorm of dit word as uitgangstof gebruik (Athrerden, 1969) en tydens die afbraakproses van parasetamol word p-aminofenol weer eens gevorm (Koshy, 1961). As gevolg van die strukturele verwantskap tussen parasetamol en asetanilied word kontaminasie met p-chloorasetanilied dikwels aange-tref. Die twee verbindings, naamlik p-aminofenol en p-chloorasetanilied, word volgens die *National Formulary* (N.F.) (1970) as die hoofafbraakproduk en -kontaminant van parasetamol beskou.

1.2 Fisies-chemiese eienskappe van parasetamol

1.2.1 Beskrywing

Parasetamol staan in die literatuur ook bekend as asetaminofen, 4-hidroksie-asetanilied, N-asetiel-p-aminofenol en p-asetamidofenol (*Martindale*, 1972). Die chemiese struktuur word in figuur 1.1 gegee.



Figuur 1.1 Struktuur van parasetamol
 (B.P., 1973)

Die molekulêre massa is 151,16 en die molekulêre formule $C_8H_9NO_2$. Dit is verkrygbaar in die vorm van wit kristalle of kristallyne poeier en is reukloos met 'n bitter smaak (*British Pharmacopoeia*, 1973 (B.P., 1973)).

1.2.2 Eienskappe

Die smeltpunt van parasetamol is 169° - 172° C (B.P., 1973) en 'n versadigde oplossing het 'n pH van 5,3-6,5 (*United States Pharmacopoeia*, 1970) (U.S.P., 1970). Volgens Koshy en Lach (1961) is die verbinding ligsensitief in oplossing en is gevoelig vir lugoksidasie (Bickoff, 1951). By temperature laer as 45° C is droë, suiwer parasetamol baie stabiel (Fairbrother, 1974). Die B.P. (1973) vereis

egter beskerming teen lig sowel as lug.

Die oplosbaarheid van parasetamol in verskillende oplosmiddels by 20°C word in tabel 1.1 verskaf.

TABEL 1.1

Die oplosbaarheid van parasetamol in verskillende oplosmiddels by 20°C.

Oplosmiddel	Oplosbaarheid (mg/ml)
Water	ca 11,3
Etanol (anhydries)	100,0
Etanol 95%	142,8
Metanol	100,0
Asetoon	50,0
Propileenglikol	37
Gliserol	20,0
Chloroform	20,0
Benseen	Onoplosbaar
Eter	Onoplosbaar
Petroleum eter	Onoplosbaar
Pentaaan	Onoplosbaar
Alkaliese hidroksied oplossing	Goed oplosbaar

(Merck Index, 1968; Clarke, 1969; B.P. 1973; Smith & Mitchell, 1962; Martindale, 1972; Shangraw & Walking, 1971; Paruta & Irani, 1965).

1.2.3 Infrarooiabsorpsie

Die infrarooispektrum van parasetamol in KBr word deur Clarke (1969) en in Nujol deur Dearden (1972) gegee.

In die vaste vorm kom die volgende kenmerkende pieke voor:

- i kenmerkend vir C=O: 1650cm^{-1}
- ii kenmerkend vir N-H: 3326cm^{-1}
- iii kenmerkend vir O-H: 3162cm^{-1}

(Clarke, 1969)

In oplossing kom die C=O, N-H en O-H pieke by hoër frekwensie voor:

- i kenmerkend vir C=O: 1690cm^{-1}
- ii kenmerkend vir N-H: 3435cm^{-1}
- iii kenmerkend vir O-H: 3588cm^{-1}

(Dearden, 1972)

1.2.4 Ultravioletabsorpsie

Die ultravioletabsorpsie van parasetamol is oplosmiddel afhanklik en toon telkens twee absorpsiemaksima. Die absorpsiemaksima in verskillende neutrale oplossings word in tabel 1.2 gegee.

TABEL 1.2

Absorpsiemaksima van parasetamol in neutrale oplossings

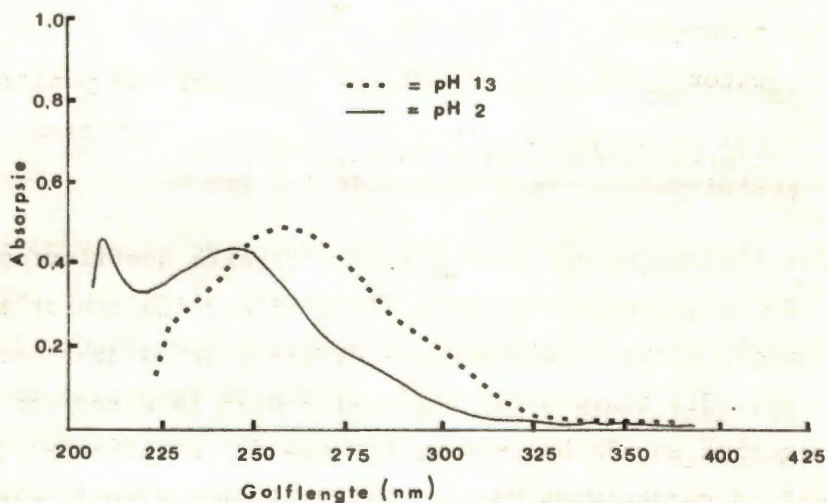
Oplosmiddel	Band 1	Band 2
Metanol	248 - 249 nm	290 nm
Etanol	249 - 250 nm	290 nm
n-butanol	250 nm	
water	242 nm	283 nm

(Clarke, 1969; Merck Index, 1968).

Die toevoeging van 0,1M HCl tot waterige en alkoholiese oplossings van parasetamol veroorsaak geen verskuiwing van die ultravioletabsorpsie spektrum nie (figuur 1.2) terwyl die toevoeging van 'n 0,1M NaOH-oplossing tot waterige en alkoholiese oplossings van parasetamol wel 'n verskuiwing van die ultraviolet-absorpsiespektrum tot gevolg het - soos uitgebeeld in figuur 1.2.

1.2.5 Fluoresensiespektrum

Navorsing deur Child, Bedford en Tonich (1962) het getoon dat parasetamol fluoresserend is met aktivering by 330 nm en emissie by 400 nm in suur en neutrale oplossings. Hierdie resultate was egter nie herhaal-



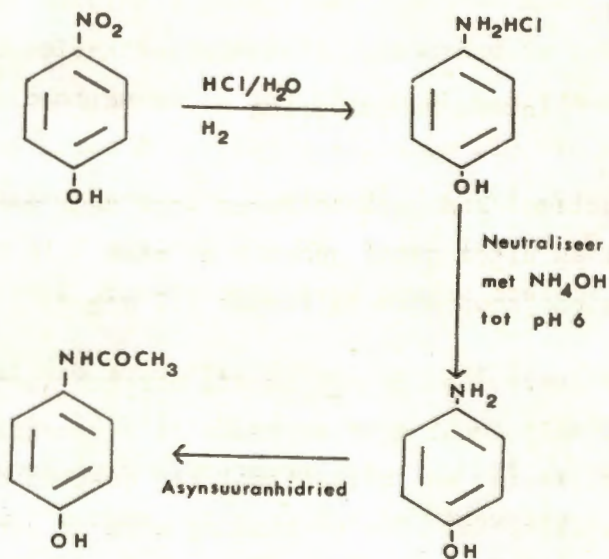
Figuur 1.2 Effek van pH op die ultraviolet= absorpsie van parasetamol (oorge= neem uit Clarke, 1969).

baar nie en word toegeskryf aan swak instrumentasie tydens die oorspronklike navorsing. Asetanilied is nie fluoresserend nie en die moontlikheid dat die toevoeging van hidroksielgroepe in die para-posisie die eienskap kan laat verander, is gering (Fairbrothe 1974).

1.3 Sintese en suiwing

Parasetamol kan gesintetiseer word deur van p-nitrofenol as uitgangstof gebruik te maak. 'n Tipiese reaksiepatroon word in figuur 1.3 gegee.

'n Vereenvoudige metode is die direkte asetilering van p-aminofenol deur asynsuur of asynsuuranhidried. Die suiwing van parasetamol kan geskied deur herkristallisering. Die verbinding word in water van ongeveer 80°C opgelos en by hierdie temperatuur vir 60 sekondes gehou. Die oplossing word deur 'n warm sinterglasfilter gefiltreer en vinnig afgekoel tot -4°C en weer eens gefiltreer. Die kristalle word eers vir 'n uur onder stikstof en dan vir 4 uur in 'n vakuuomond gedroog (Fierz-David & Kuster, 1939).



Figuur 1.3 'n Tipiese reaksiepatroon vir die sintese van parasetamol (Fairbrother, 1974).

1.4 Farmakologiese eienskappe

1.4.1 Absorpsie, metabolisme en uitskeiding

Ten spyte van die swak oplosbaarheid in water word parasetamol na orale toediening vinnig en feitlik volledig geabsorbeer. Plasmakonsentrasies bereik 'n maksimum binne 30 minute tot 1 uur na toediening terwyl die plasma halfleeftyd van 1 tot 3 uur is (Woodbury, 1975). 'n Totale serumkonsentrasie van 5 tot 20 mg per liter kan na toediening van analgetiese dosisse verwag word (Koch-Weser, 1976).

Die verspreiding van parasetamol deur die liggaamsvloeistowwe en -organe geskied relatief eenvormig (Woodbury, 1975). Geen noemenswaardige konsentrasie van die geneesmiddel kom in enige orgaan behalwe in die pituitêre klier voor nie (Mandel, 1971).

Tydens oordosering kan plasmaproteïenbindings met die geneesmiddel ontstaan wat van 20 tot 50% varieer (Woodbury, 1975). Dearden & Tomlinson (1970) het met dialise gevind dat die assosiasiekonstante tussen die geneesmiddelmolekule en die plasmaproteïene so laag is dat 'n relatiewe groot hoeveelheid geneesmiddelmolekules ongebonde in die bloedstroom bly vir 'n

relatiewe lang tydperk. Die bevindings van Koshy et al. (1970) is egter teenstrydig en dui op ongeveer 'n 18% binding met die plasmaproteïene.

Die geneesmiddel word hoofsaaklik vanuit die bloedstroom ge-elimineer deur biotransformasie deur hepatiese mikrosomale ensieme (Koch-Weser, 1976). Normaalweg word ongeveer 80% van 'n dosis parasetamol gekonjugeer; hoofsaaklik deur glukoronsuur en tot 'n mindere mate met swawelsuur (Goldstein et al., 1969). Hierdie twee gekonjugeerde metaboliete beskik oor geen biologiese aktiwiteit nie. Twee oënskynlik minder belangrike metaboliete word gevorm deur hidroksilasie en deasetilering. Die metaboliet wat deur hidroksilasie gevorm word is 'n hoogs aktiewe verbinding en word gedetoksifiseer deur konjugasie met hepatiese glutaatïon en uitgeskei in die urien as sisteïen- en merkaptiensuur konjugate. Oordosering met parasetamol bring mee dat 'n ongewone hoeveelheid van hierdie toksiese metaboliet gevorm word en dat die bindingsplekke met glutatïon uitgeput raak. Lewernekrose word veroorsaak wanneer die toksiese metaboliet dan konjugeer met belangrike hepatosellulêre makromolekules (Mitchell et al., 1974). Ongeveer 3% van 'n dosis

parasetamol word onveranderd deur die niere uitgeskei (Mandel, 1971). In tabel 1.3 word die hoeveelhede ongebonde parasetamol en konjugate in die urien opgespoor na toediening van 1 tot 2 g parasetamol aangedui.

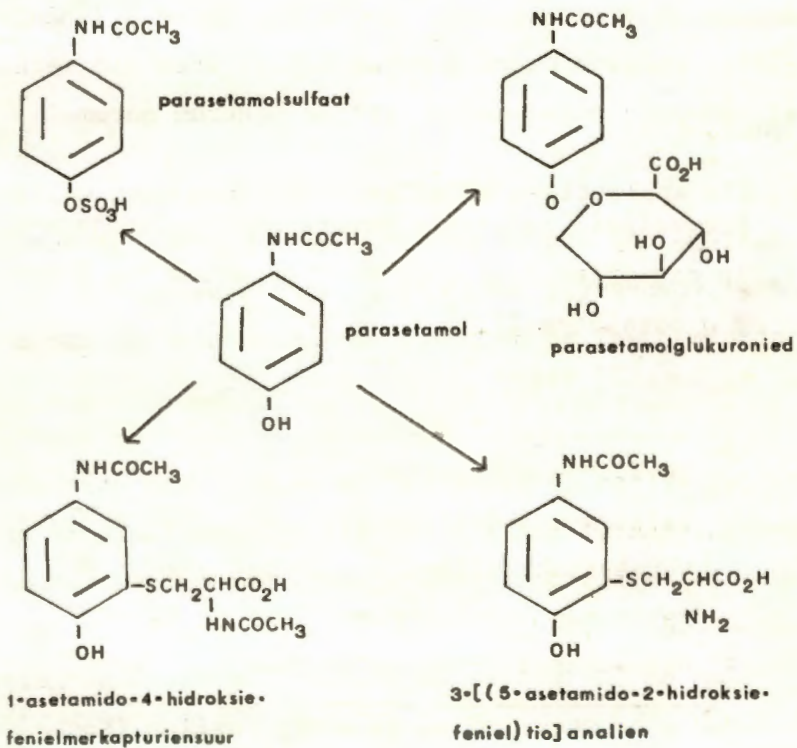
TABEL 1.3

Hoeveelheid ongebonde parasetamol en konjugate in die urien opgespoor na toediening van 1 tot 2 g parasetamol.

Verbinding	Persentasie
Ongebonde parasetamol	2 - 5
Parasetamol-glukuronied	55 - 75
Parasetamolsulfaat	20 - 40
Parasetamol-3-sisteien	0,5 - 7
Parasetamol-3-merkaptiensuur	5 - 7

(Levy et al., 1971).

Die metabolisme van parasetamol word in figuur 1.4 weergegee.



Figuur 1.4 Die metabolisme van parasetamol (Fairbrother, 1974).

1.4.2 Werkingsmeganisme

Die antipiretiese werking van parasetamol kan toegeskryf word aan die direkte inwerking op die temperatuurregulerendesentrum in die hipotalamus (Woodbury, 1975). Volgens Clark & Moyer (1972) word die werking van endogene pirogene op hierdie sentrum gerem.

Wat die analgetiese effek aanbetref kon geen werkingsmeganisme tot dusver met sekerheid aan die geneesmiddel toegeskryf word nie en word aanvaar dat 'n sentrale sowel as perifere meganisme hier werkzaam is (Woodbury, 1975).

Die gebrek aan inflammatoriese werking van parasetamol word toegeskryf aan die verskil in sensitiwiteit van sentrale en perifere prostaglandiensintetase teenoor parasetamol. Hierdie verskil in sensitiwiteit kan ook dien as 'n verdere verklaring vir die doeltreffendheid van die geneesmiddel as antipiretikum (Koch-Weser, 1976).

1.4.3 Struktuur-aktiwiteitsverwantskap

Die antipiretiese aktiwiteit van die geneesmiddel word toegeskryf aan die aminobenseenstruktuur. Deur ver-

vangung van die hidroksielgroep van p-aminofenol - die uitgangstof van parasetamol - met ander funksionele groepe word die toksisiteit van die verbinding verlaag sonder vermindering van antipiretiese aktiwiteit (Woodbury, 1975).

1.4.4 Toksisiteit

In teenstelling met die veiligheid van parasetamol as geneesmiddel wanneer in terapeutiese dosisse toegedien, staan die baie ernstige hepatotoksisiteit wat geassosieer word met oordosering. Lewerbeskadiging kan intree met 'n enkeldosis van 10 g en dosisse van 25 g mag letaal wees (Prescott et al., 1975).

Aanvanklike simptome van oordosering is beperk tot naarheid, vomering diarree en abdominale pyn. In erg vergifde persone mag lewersaking, koma en dood intree. Hiper- en hipoglukemie, metaboliese asidose en alkalose en akute nierversaking kan intree (Koch-Weser, 1976).

1.4.5 Nuwe-effekte

Alhoewel parasetamol seker die veiligste van die

huidige beskikbare plaasvervangers van aspirien is, is dit hoegenaamd nie vry van toksiese en hipersensitiwiteitsreaksies nie. In terapeutiese dosisse kan dit lomerigheid en methemoglobinemie veroorsaak en in oordosisse kan dit koue koors, naarheid, konvulsies en die dood as gevolg van respiratories versaking meebring (*United States Dispensatory*, 1973) (U.S.D., 1973).

In gevalle van hipersensitiwiteit kan jeukende makropapulêre uitslag, laringeale edeem en urtikarie angioedeem en anafilaktiese reaksies voorkom (Henriques, 1970).

Met gebruik van parasetamol in groot dosisse kan anemie, waartydens eritrosiete 'n verkorte lewens tyd het en retikulositose voorkom. In pasiënte met nierdisfunksie word die lewensduur van eritrosiete tydens die gebruik van parasetamol aansienlik verkort. Voortgesette gebruik van parasetamol deur pasiënte met anemie, hart, nier of lewer kwale kan letaal wees (U.S.D., 1973).

1.4.6 Gebruike

Parasetamol word gebruik as 'n analgetikum waar pyn

van lae en gemiddelde intensiteit ondervind word. Hoofpyne, dismenorree, spier- en gewrigspyn en perifere pyn word baie effektief met die geneesmiddel behandel. Dit word veral gebruik as analgetikum vir pasiënte wat sensitief is vir salisilate (Woodbury, 1975).

Parasetamol het geen anti-inflammatoriese werking nie en gee nie verligting van intense pyn nie (Mandel, 1971). Die geneesmiddel word toegedien in dosisse van 0,5 g tot 1 g elke 3 tot 4 uur met 'n maksimum van 4 g per dag (Martindale, 1972).

1.4.7

Parasetamol moet nie toegedien word aan pasiënte met nier- of lewerafwykings nie. Dit mag die aktiwiteit van koumarienantikoagulante potensieer; die effek is egter nie van enige kliniese betekenis nie (Martindale, 1972).

STABILITEIT VAN PARASETAMOL

2.1 Faktore wat die stabiliteit van parasetamol beïnvloed

2.1.1 Lig

Parasetamol sowel as asetanilied is gesubstitueerde anilinderivate en die meganisme van fotochemiese afbraak vir asetanilied deur Shizuka (1969) kan as riglyn gebruik word in die bestudering van die ligsensitiwiteit van parasetamol. Die UV-spektrum van gesubstitueerde asetaniliedverbindings het aansienlik verskuif na bestraling met 'n 2537 \AA lig. Dié bevinding kan as 'n goeie aanduiding beskou word van die onstabiliteit van struktureel naverwante parasetamol tydens bestraling met lig. Die meganisme van afbraak van parasetamol vind heelwaarskynlik ook plaas deur die predissosiasie van die N-C binding soos wat dit die geval is by asetanilied. In hierdie ondersoek is slegs gebruik gemaak van oplossings van die verbindings. Navorsing deur Koshy en Lach (1961) uitgevoer op parasetamol in oplossing dui ook op ligsensitiwiteit.

2.1.2 Lugoksidasie

Parasetamol is relatief stabiel teenoor lugoksidasie (Fairbrother, 1974) en word selfs as antioksidant gebruik vir oplossings van karotene (Bichoff, 1951). Waar kontaminasie met p-aminofenol egter voorkom word die p-aminofenol vinnig geoksideer na kinoon en kinonimien wat 'n blou-grys kleur aan die parasetamol verleen (Fairbrother, 1974).

2.1.3 Hitte

In suiwer, droë vorm is parasetamol stabiel by temperature van 45°C en laer. Verontreiniging met p-aminofenol lei egter tot die snelle oksidatiewe afbraak van p-aminofenol na kinonimien en verwante stowwe (Fairbrother, 1974). Die effek van temperatuur op oplossings van parasetamol behels die snelle hidrolise van die verbinding na p-aminofenol (Kalatzis, 1970).

2.1.4 Vog

Parasetamol het by 45°C in oplossing in 'n redelike kort tydperk afbraak getoon en p-aminofenol en

p-aminofenolafbraakprodukte kon bepaal word
(Kalatzis, 1970).

Die afbraakproses is hoofsaaklik 'n hidrolisereaksie
wat p-aminofenol en asynsuur as hoofprodukte lewer.
Die reaksie is pH afhanklik (Koshy & Lach, 1961).

2.1.5 Doseringsvorme

2.1.5.1 Vaste doseringsvorme

2.1.5.1.1 Algemeen

Ten spyte van die gewildheid van vervaardiging van
geneesmiddels in vaste doseringsvorm, bestaan daar
relatief min kwantitatiewe verslae oor die chemiese
stabiliteit van geneesmiddels in die doseringsvorm.

Dit kan hoofsaaklik toegeskryf word aan die feit dat:

- i kwantitatiewe chemiese stabiliteitsstudies op
geneesmiddelbestanddele in vaste doseringsvorm
moeilik is om uit te voer. Analitiese resultate
neig om uitermatig te varieer omdat tablette en
kapsules afsonderlike doseringseenhede vorm en
monsterneming nie altyd verteenwoordigend van

die totale hoeveelheid van die preparaat wat aan die stabiliteitstoetsing onderwerp word nie;

ii tablette en kapsules is heterogene sisteme wat variërende hoeveelhede lug, vog en vaste stowwe insluit.

Versekering van uniforme inhoud van aktiewe bestanddele en erkenning van die variasie in lug, vog en vaste stof komponente asook die praktiese implikasie daarvan, kan stabiliteitstudies van geneesmiddels in die vaste doseringsvorm aansienlik vergemaklik (Tingstad & Dudzinski, 1973).

2.1.5.1.2 Tablette

Die suksesvolle vervaardiging van parasetamol-tablette lewer nog steeds probleme. Dit kan toegeskryf word aan faktore soos besondere hardheid van deeltjies (Elowe et al., 1954), elastiese eienskappe (Shotten & Obiorah, 1975) en die effek van hulpstowwe (Doelker & Shotten, 1977). Om hierdie probleme te oorbrug word formulerings dikwels gebruik wat nie noodwendig die stabiliteit van die verbinding verhoog nie en dikwels eerder

verantwoordelik is vir die verlaging in stabiliteit. Elowe et al., (1954) het byvoorbeeld gevind dat die insluiting van 4,7 tot 20% gehidroliseerde stysel dekselvorming en splyting verminder. Die gebruik van gehidroliseerde gelatien wat 4 tot 7% water bevat is ook deur Shotten & Obiorah (1974) gebruik om parasetamoltablette te vervaardig. Die verdere toevoeging van 'n waterige granuleermiddel verhoog die bindings-eienskappe van gelatien en verbeter tabletering.

Die insluiting van meer vog verbeter wel die produk en vergemaklik die proses van vervaardiging maar verhoog ook die moontlikheid van hidrolise. Die tabletering van parasetamol deur direkte persing blyk teoreties die voordeligste te wees uit 'n stabiliteitsoogpunt aangesien droë, suiwer parasetamol relatief stabiel is.

Parasetamol alleen lewer egter met direktepersing nie 'n suksesvolle tablet nie en dekselvorming kom voor.

Parasetamol in vaste doseringsvorm moet teen lig beskerm word volgens die B.P. (1973) en die N.F. (1970) wat dui op die moontlikheid van fotochemiese afbraak.

2.1.5.2 Vloeibare doseringsvorme

Aangesien die hidroliseproses van parasetamol in oplossing beide suur- en alkaliesgekataliseerd is, speel die pH van die oplossing 'n rol in die stabiliteit daarvan. Volgens Koshy & Lach (1961) is 'n pH van 5 tot 6 die voordeligste toestand wat beskerming teen hidrolitiese afbraak betref en 'n halfleeftyd van 19,8 jaar by pH 5 en 21,8 jaar by pH 6 is bereken. Net soos in die geval van parasetamol in vaste doseringsvorm is oplossings van die verbinding ook ligsensitief (Shizuka, 1969).

2.2 Ontledingsproses en ontledingsprodukte

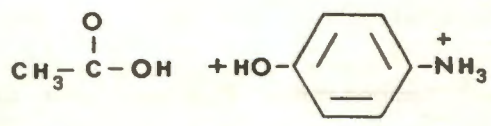
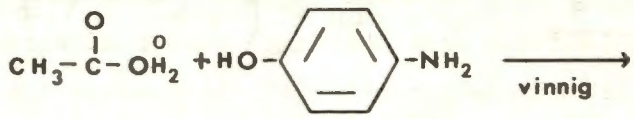
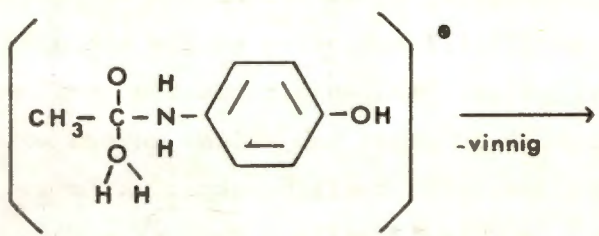
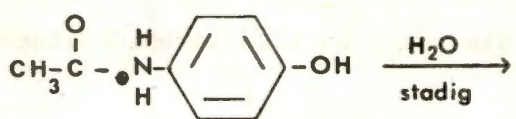
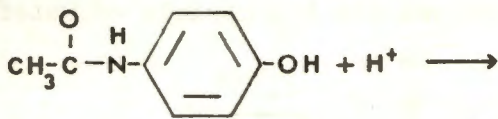
Temperatuur en vog blyk die twee faktore te wees wat die grootste bydrae lewer tot die afbraak van parasetamol. In die teenwoordigheid van vog vind 'n hidrolisereaksie plaas wat versnel word met temperatuursverhoging. Die patroon wat die hidrolisereaksie volg is soortgelyk aan die wat die amiede volg. Koshy en Lach (1961) het ook gevind dat die afbraak van parasetamol in oplossing suur- sowel as alkaliesgekataliseerd is. Volgens boge=

noemde navorsers blyk die afbraakproses eerste orde te wees wat die konsentrasie van parasetamol betref asook eerste orde wat die hidroksiel- en waterstofioonkonsentrasie betref.

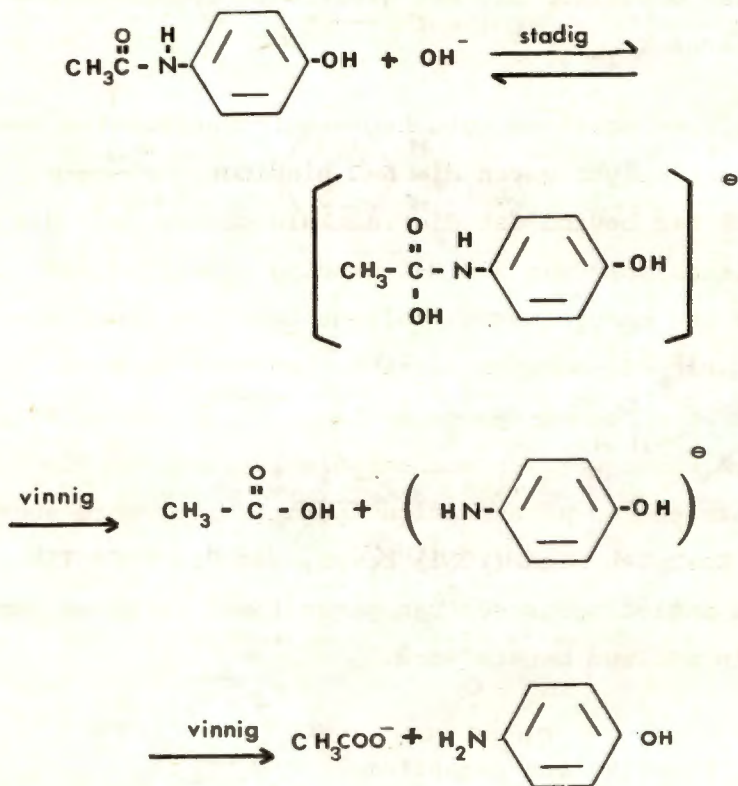
In figure 2.1 en 2.2 word die waarskynlike meganisme van die suur- en alkaliese hidrolises uitgebeeld.

Die hidrolisereaksie betrek eerder die verbreking van die ariëlstikstofverbinding as die alkiëlstikstofverbinding. Indien dit nie die geval was nie sou alkohole in plaas van amiene gevorm word tydens hidrolise. Die hoofafbraakproduk is dus p-aminofenol in beide gevalle. Soos aangetoon word p-aminofenol deur oksidasie verder afgebreek na 'n aantal afbraakprodukte wat die kenmerkende blou-grys kleur aan ontlede parasetamolprodukte verleen (Koshy & Lach, 1961).

Alhoewel temperatuur blykbaar geen effek het op die stabiliteit van suiwer parasetamol in die droë toestand nie, oefen temperatuurverhoging wel 'n invloed op die tempo van voggekataliseerde afbraak uit. Koshy & Lach (1961) toon aan dat by 'n temperatuur van 80°C tot 90°C die afbraakproses so vinnig plaasvind dat die bepaling van p-aminofenol na 2



Figuur 2.1 Die suurhidrolise van parasetamol (Koshy & Lach, 1961)



Figuur 2.2 Die alkaliese hidrolise van para-setamol (Koshy & Lach, 1961).

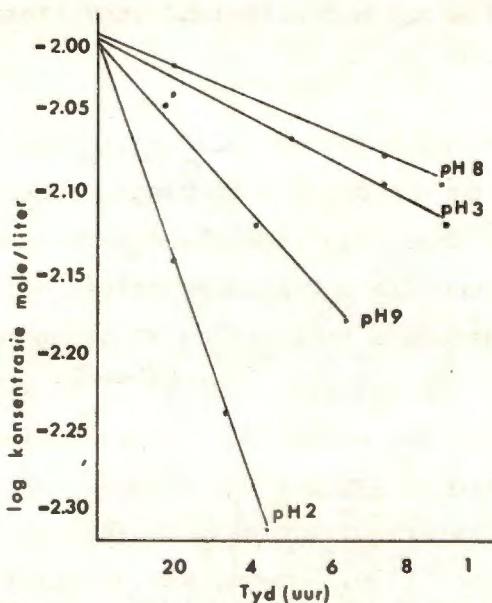
dae gestaak moes word vanweë die teenwoordigheid van oksidatiewe afbraakprodukte van p-aminofenol. Die selfde navorsers het ook bepaal dat die meganisme van afbraak dieselfde bly met wisselende temperatuurstoestande.

Hidrolise- sowel as fotochemieseafbraakreaksies behels die splyting van die N-C bindings. Shizuka (1969) het bevind dat die radikale gevorm deur die predissosiasie van die N-C binding effektief reageer in 'n sogenaamde "solvent cage" om onder andere weer die oorspronklike uitgangstof te vorm. Die afbraakproses van parasetamol in oplossing kan dus omgekeer word en wanneer die invloed van die hidroksiel- en waterstofione gekontroleer word soos deur Koshy en Lach (1961) bewys, kan die hidrolitiese ontledingsproses van parasetamol in oplossing tot 'n minimum beperk word.

2.3 Kinetika van parasetamol

Koshy & Lach (1961) het die kinetika van die afbraak van parasetamol in waterige oplossings by verskillende pH-toestande bestudeer. Hulle bevind onder andere dat die hidroliseproses eerste-orde is. 'n Reglynige verband word verkry wanneer die logarit-

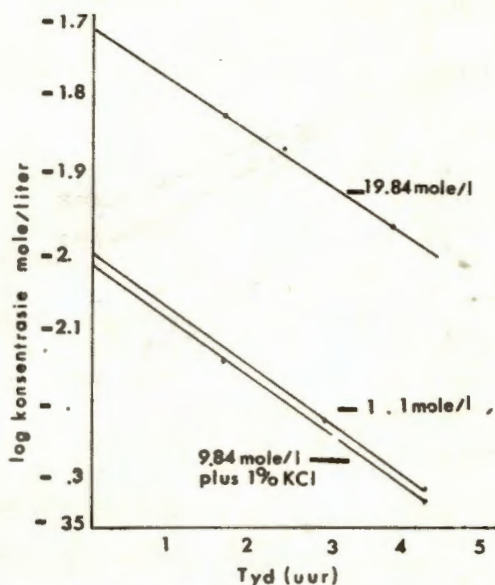
miese waarde van die parasetamol konsentrasies grafies gestip word as 'n funksie van tyd soos aange-
toon in figuur 2.3.



Figuur 2.3 Log konsentrasies van parasetamol teenoor tyd (Koshy & Lach, 1961).

Die effek van die ioniese sterkte op die hidrolise-
snelheid van parasetamol is deur dieselfde navorsers
ondersoek. Die hidrolisesnelheid by 90° van 'n
parasetamoloplossing in 0,2 M fosforsuur-buffer
by pH 2 wat 1% kaliumchloried bevat is met die
hidrolisesnelheid van 'n ooreenstemmende parasetamol
oplossing vergelyk, en die resultate gevind soos in

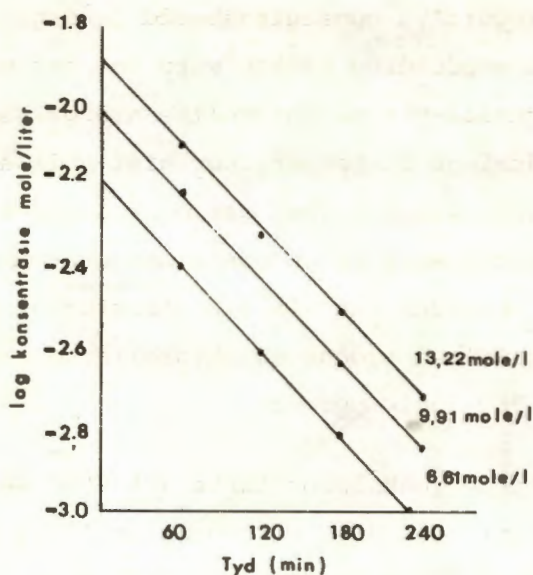
figuur 2.4 weergee.



Figuur 2.4 Die effek van aanvanklike konsentrasie van parasetamol en die ioniese sterkte op die hidrolisesnelheid (Koshy & Lach, 1961).

Die hidrolisesnelheid van parasetamol is direk afhanklik van die konsentrasie, soos aangetoon in figuur 2.5.

Die hidrolisereaksie is van eerste-orde wat die waterstofioonkonsentrasie betref. In alkaliese op-



Figuur 2.5 Die effek van konsentrasie op die hidrolisesnelheid van parasetamol (Koshy & Lach, 1961).

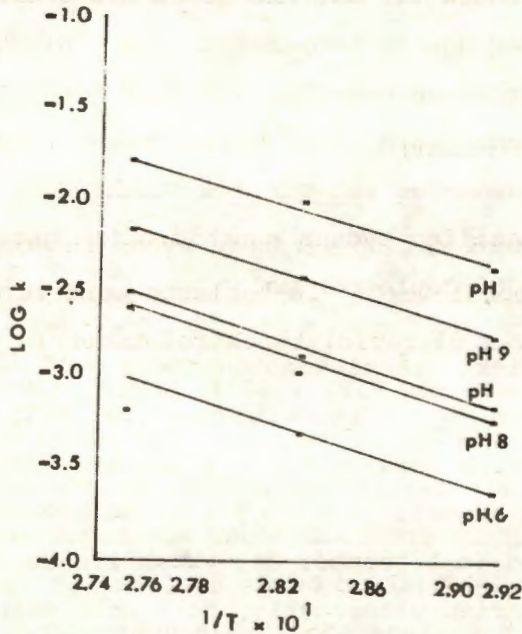
lossing is dit egter moontlik dat die fenoliese hidroksielgroep ionisasie kan ondergaan. Waar dit die geval is word daar nie noodwendig aan eerste-orde kinetika voldoen wat snelheid en meganisme van hidrolise betref nie. In oplossings waar die pH varieer van 4 tot 7 is die reaksie nie noodwendig eerste orde wat waterstof- en hidroksielioonkonsentrasie betref nie, maar wel van 'n meer komplekse aard. Die Arrhenius-grafiek van $\log k$ teenoor $1/T$

lewer 'n reguitlyn soos uitgebeeld in figuur 2.6 en dit kan as aanduiding beskou word dat die meganisme verantwoordelik vir die hidrolise nie gewysig word met veranderinge in temperatuur nie. Die aktiveringsenergiewaardes (E_a) wat deur Koshy & Lach (1961) verskaf word is in goeie ooreenstemming met die E_a -waardes wat vir die struktureel naverwante asetanilied tydens suurhidrolise gevind is, naamlik 75360 Joule per mol.

Die spesifieke reaksiekonstante wat deur dieselfde navorsers in 'n studie, uitgevoer in 1960, bepaal is kan gebruik word om die halfleeftyd van parasetamol te bepaal. Die logaritmiëse waarde van halfleeftyd ($t_{1/2}$) teenoor die verskillende pH-waardes grafies uiteengesit, toon maksimale $t_{1/2}$ van 19,8 - 21,8 jaar by pH-waardes van 5 tot 6 (Koshy & Lach, 1961).

Zoglio et al., (1968) het die kinetika van liniêre nie-isotermiese studies op parasetamol bestudeer en die gegewens verkry aangewend om aktiveringsenergie, reaksiesnelheid en rakleeftyd voorspellings te bereken. Die aktiveringsenergie wat deur hierdie navorsers bereken is stem ooreen met die E_a -waardes wat Koshy en Lach in 1961 bepaal

het, soos in figuur 2.6 aangetoon word.



Figuur 2.6 Die grafiek van log k teenoor 1/T as illustrasie van die invloed van temperatuursveranderinge op die meganisme betrokke by die hidrolise van parasetamol het (Koshy & Lach, 1961).

HOOFSTUK 3

KWANTITATIEWE EN KWALITATIEWE BEPALINGSMETODES

3.1 Inleiding

Parasetamol kan op verskeie wyses in doserings= vorme bepaal word. In tablette word veral gebruik gemaak van ultravioletspektrofotometrie soos die metodes van die B.P. (1973), U.S.P. (1970) en die N.F. (1970) illustreer. Die aantal bepaling= metodes vir die afbraakproduk, p-aminofenol, is egter beperk en die metodes wat bogenoemde drie farmakopieë insluit berus hoofsaaklik op kwali= tatiwe bepalinge soos dunlaagchromatografie en grenstoetse. Al bogenoemde farmakopieë, behalwe die B.P. (1973) sluit ook kwalitatiewe bepaling= metodes vir p-chloorasetanilied in.

Die gelyktydige bepaling van parasetamol, p-chloorasetanilied en p-aminofenol word nie in die literatuur vermeld nie. Die metodes waarmee parasetamol en p-aminofenol gelyktydig bepaal kan word, word vervolgens bespreek asook die gelyk= tydige bepaling van parasetamol, p-aminofenol en

p-chloorasetanilied in stabiliteitstudies.

3.2 Ultravioletspektrofotometrie

Die B.P. (1963) en die N.F. (1960) sluit beide ultravioletspektrofotometriese bepalingsmetodes in. Die metodes behels die ekstraksie van parasetamol vanuit tablette met anhidriese etanoloplossings in die geval van B.P. (1963) en metanoloplossing in die geval van die N.F. (1960). Na aansuring met asynsuur word die oplossing dan verder verdun met etanol en die maksimum absorpsie spektrofotometriese bepaal. Die gehalte van parasetamoltablette word in die geval van B.P.-metode (1963) bereken met behulp van 'n standaard $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ -waarde en volgens die N.F.-metode (1960) deur gebruik te maak van die maksimumabsorpsie van 'n verwysingstandaard (Fairbrother, 1974).

Die koste aan die metode verbonde is egter as te hoog beskou en dit is gewysig sodat daar van 'n 0,01 M natriumhidroksiedoplossing as ekstraheermiddel sowel as spektrofotometrieseoplosmiddel gebruik gemaak kan word. Hierdie aanpassing word weerspieël in die metode wat in die B.P. (1973) voorkom terwyl die metode wat die N.F. (1970) publiseer slegs in 'n mate gewysig is. Daar word nog steeds gebruik gemaak

van 'n aangesuurde metanoloplossing as oplosmiddel, maar 'n gewysigde metode van ekstraksie word ingesluit. 'n Etanol-chloroform mengsel (3:1) word gebruik om die parasetamol vanuit 'n waterige suspensie te ekstraheer.

Verskeie ultravioletspektrofotometriese metodes vir die bepaling van parasetamol vanuit tablette in kombinasie met ander geneesmiddels is ondersoek (Shane & Kowblansky, 1968; Routh et al., 1968; De Fabrizio, 1968).

Volgens Clarke (1975) is die maksimumabsorpsie van parasetamol en p-aminofenol by verskillende pH-waardes soos in table 3.1 aangetoon.

TABEL 3.1

Die maksimum absorpsie van parasetamol en p-aminofenol by verskillende pH-waardes (Clarke, 1975).

Verbinding	Maksimum absorpsie		
	pH 13	pH 10	pH 2
	nm	nm	nm
parasetamol	258	-	245
p-aminofenol	236	-	251

Fogg et al. (1970) vermeld maksimum absorpsie vir parasetamol van 258 en 197 nm in 'n 0,1 M natriumhidroksiedoplossing en 250 en 277 nm in n-butanol.

3.3 Kolorimetrie

3.3.1 Inleiding

Die hidrolise, oksidasie of nitrering van parasetamol tot p-aminofenol gevolg deur diasotering of fenoliese koppeling blyk die drie metodes te wees wat hoofsaaklik aangewend word vir die bepaling van parasetamol.

3.3.2 Hidrolisereaksie

'n Hele aantal bepalingsmetodes vir parasetamol is gebaseer op die hidrolise na p-aminofenol waarna dit aan 'n gepaste verbinding gekoppel word. Die gevormde kleurstof word dan kolorimetries bepaal.

Een van die metodes wat dikwels gebruik word is die koppeling van die gevormde p-aminofenol met α -naftol in alkaliese oplossing (Greenberg & Lester, 1946). Die gekleurde reaksieproduk word dan met n-butanol

her-ekstraheer en by die maksimum absorpsie van 635 nm bepaal.

Brodie & Alexrod (1948) het bogenoemde metode verander deur die p-aminofenol te diasoteer voor die reaksie met α -naftol. Die gekleurde oplossing toon 'n maksimum absorpsie by 510 nm. Carlo et al., (1955) het 'n paar veranderinge in die prosedure aangebring maar prinsipieël dieselfde metode as dié van Brodie & Alexrod (1948) gebruik.

Höhlein (1967) & Vaughan (1969) het beide prosedures gevolg naamlik die oorspronklike metode van Greenberg & Lester (1946) en die gewysigde metode van Brodie & Alexrod (1948). Höhlein het p-amino-fenol met 'n aso-verbinding gekoppel terwyl Vaughan dit met vanillien gekoppel het. Plakogiannis & Saad (1975) maak gebruik van die metode van Vaughan om beide parasetamol en dichlooralantipirien in vaste doseringsvorme te bepaal.

Die metode van Vaughan (1969) kan ook aangewend word om parasetamol sowel as p-aminofenol te bepaal deur eerstens die hoeveelheid afbraakproduk te bepaal (maksimum van die stabiele geel gekleurde oplossing is by 395 nm bepaal) en na hidrolise van die parasetamol na p-aminofenol 'n soortgelyke

bepaling uit te voer. Die hoeveelheid parasetamol word bereken deur die verhouding waarin parasetamol tot p-aminofenol staan in berekening te bring, naamlik 1:1,385.

Welch & Conney (1965) het die p-aminofenol wat na die hidrolise van parasetamol ontstaan met fenol in die teenwoordigheid van hipobromied gekoppel en die absorpsie van die indofenolkleurstof by 620 nm gelees. Die metode is ook op die bepaling van parasetamol in urien toegepas (Welch & Conney, 1965).

'n Vinnige geoutomatiseerde metode wat ook op die hidrolise van parasetamol met hipobromied berus, is deur Murfin (1972) ontwikkel. Die metode is bruikbaar vir die bepaling van parasetamol alleen of in kombinasie met ander analgetika in vaste doseringsvorme.

Kalatzis & Zarbi (1976) het 'n kolorimetriese metode ontwikkel waarmee p-aminofenol in die teenwoordigheid van sy eie afbraakprodukte sowel as in die teenwoordigheid van parasetamol bepaal kan word. Die metode behels die vermenging van p-aminofenol met 4-nitro- of 2,4-dinitrobensaldehyd in 'n neutrale alkoholiese oplossing met die vorming van respektiewelike Schiff-basisse. Dié Schiff-basisse kan dan kolorimetries

bepaal word deur van die maksimum absorpsie by 350 en 404 nm respektiewelik gebruik te maak. Wanneer bepaling egter in alkaliese oplossings gedoen word, vind batochromiese verskuiwings plaas en word die absorpsie by 466 en 528 nm bepaal.

3.3.3 Oksidasiereaksie

Ellcock & Fogg (1975) het van die spontane oksidasiereaksie van p-aminofenol met molekulêre suurstof in alkaliese medium of in die teenwoordigheid van fenol gebruik gemaak as basis vir die kolorimetriese bepaling van parasetamol via sy eie hidroliseproduk. Die metode behels die hidrolise van parasetamol met gekonsentreerde sout suur, behandeling met alkaliese fenoloplossing en die daaropvolgende bepaling van die absorpsie by 'n golflengte van 625 nm. Volgens die outeurs kan die metode veral aangewend word waar dit in kombinasie met ander analgetika voorkom (Ellcock & Fogg, 1975).

Brodie & Alexrod (1948) het gevind dat p-aminofenol wat gevorm word deur die suurhidrolise van parasetamol met natriumhipobromied geoksideer kan word en dat die oksidasieproduk gekoppel kan word met

fenol om 'n indofenol kleurstof te vorm waarvan die absorpsie by 'n golflengte van 620 tot 630 nm bepaal kan word. Hierdie metode word volgens Welch & Conney (1965) aangewend om parasetamol in biologiese materiaal te bepaal.

Bogenoemde metode van Brodie & Alexrod kan ook aangewend word om vrye p-aminofenol te bepaal deur die hidroliseproses weg te laat en slegs die oksidasie en fenolkoppelingsproses uit te voer (Ellcock & Fogg, 1975).

Die nadeel van metodes waartydens suurhidrolise toegepas word is dat die neutralisering van die gevormde suuroplossing, dikwels aanleiding gee tot afbraak van die gevormde p-aminofenol. Murfin & Wragg (1972) het die probleem uitgeskakel deur by die parasetamoloplossing 'n soutsuur - natriumhipochlorietmengsel (pH 3,4) te voeg. Die oormaat hipochloriet word verwyder met natriumarseniet. Die gevormde produk word met fenol in die teenwoordigheid van 'n boraatbuffer (pH 9,9) gekoppel wat 'n stabiele blou kleur gee wat 'n maksimum absorpsie by 625 nm vertoon. Die metode het 'n standaardafwyking van 0,36%.

Dedicoat & Symonds (1972) beskryf ook 'n metode waar-

mee parasetamol in die teenwoordigheid van verskeie ander analgetika bepaal kan word. Folin & Ciocalteu-reagens (natriumwolfram of natrium-molibdaat tesame met fosfor- en soutsuur, litium-sulfaat en vloeibare broom word gebruik en die mengsel tot 100°C verhit. Die blou gekleurde oplossing word gebruik om die absorpsie by 'n maksimum van 700 nm te bepaal.

3.3.4 Nitreringsreaksie

'n Waardevolle bydrae tot die bepaling van parasetamol is deur Le Pedriel et al., (1968) gelewer wat as basis vir sy metode gebruik maak van die verskynsel dat parasetamol en salpeterigsuur, onder normale toestande 2-nitro-4-asetamidofenol lewer. Die gekleurde oplossing wat gevorm word, word kolorimetries by die golflengte van maksimum absorpsie naamlik 440 tot 450 nm bepaal. Geen interaksie van naverwante stowwe is soos in die geval van die metode van Brockelt (1965) waar dieselfde chromofore geproduseer word deur nitroring met salpetersuur, gevind nie. Interaksie van p-aminofenol kom ook nie voor nie en die metode van Le Pedriel et al. (1968) kan dus as sta-

biliteitsaanduidend beskou word en aangewend word vir die bepaling van onveranderde parasetamol.

Chafetz et al., (1971) het van 'n gewysigde metode gebruik gemaak. Die parasetamol word met water geëkstraheer, die oplossing met 6 N soutsuur aangesuur en natriumnitriet bygevoeg. Die oormaat salpeterigsuur word na 15 minute met sulfamiensuur vernietig, natriumhidroksied bygevoeg en die absorpsie van die oplossing by die maksimum van 430 nm bepaal. Hierdie metode word veral aangewend waar parasetamol in kombinasie met 'n groot aantal hulpstowwe en/of ander geneesmiddels aangetref word.

Die grenstoetsmetode wat die B.P. (1973) vir die bepaling van p-aminofenol insluit berus ook op 'n nitreringsreaksie. Die toevoeging van alkaliese nitroprussied gee 'n blou gekleurde oplossing waarvan die kleurintensiteit met die van 'n verwysingstandaard vergelyk word.

Die U.S.P. (1970) sluit ook 'n bepalingsmetode vir vrye p-aminofenol in wat berus op die nitrering van die verbinding. Hier word van 'n alkaliese nitro-ferrisianiedoplossing gebruik gemaak en die absorpsie van die gevormde blou oplossing by 710 nm word vergelyk met die van 'n verwysingstandaard.

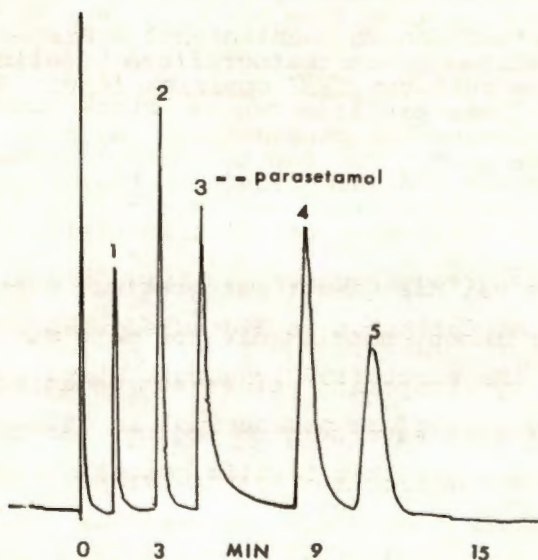
3.4 Gaschromatografie

Die kwantitatiewe gaschromatografiese bepaling van parasetamol lewer probleme vanweë stertvormig van die eluerende piek. Dit kan toegeskryf word aan die polêre hidroksielgroep wat teenwoordig is.

Die voordele wat die gaschromatografiese bepalingsmetode egter inhou, naamlik die hoë mate van sensitiwiteit en tydsbesparing het as aanmoediging gedien vir verskeie navorsers om pogings aan te wend om die bogenoemde probleem uit te skakel.

Alber & Overton (1971) het parasetamol in kombinasie met ander analgetika bepaal op 'n 3% OV-17 *Gas Chrom Q*-kolom. Die tipiese stertvormig kom hier voor en die chromatogram word in figuur 3.1 gegee. 'n Retensietyd van 1,5 minute by 250°C word vermeld.

Ook Fricke (1972) toon resultate deur van 'n *Devsil* 300 op 80 - 100 maas *Chromosorb W(H.P.)* kolom gebruik te maak. Hy vermeld retensietye van 0,16 minute (vir beide 1,8 en 2,4 meter kolomme by 220°C en 222°C onderskeidelik.



Figuur 3.1 Chromatogram van parasetamol in kombinasie met 'n aantal ander analgetika (Alber & Overton, 1971).

Silanisering van parasetamol kan aangewend word om derivate te vorm wat geskik is vir kwantitatiewe gaschromatografiese bepalings. Prescott (1970) maak van die toevoeging van *TMSI* (N-trimetriël silielimidasool) wat met die etielasetaat ekstrakte van die geneesmiddel trimetriëlsilieliderivate vorm. Hy maak

van p-chloorasetanilied gebruik as interne standaard en verskaf ook retensietye vir parasetamol, p-chloorasetanilied en p-aminofenol. Prescott vind dat die gebruik van *TMSI* spesifiek is vir die hidroksielgroep van parasetamol. Hy ondersoek ook die effek van *BSA* (N,O-bis (trimetielsiliel) asetamied) toevoeging wat di-trimetielderivate lewer. *BSA* reageer egter met beide die hidroksielgroep en die stikstof in die amiedgroep van parasetamol. Prescott (1970) gebruik hierdie metode vir die bepaling van parasetamol in urien en plasma. Herwinnings stem feitlik geheel ooreen met die teoreties toegevoegde hoeveelhede. Die metode kan aangewend word om hoeveelhede so min as 0,05 µg/ml in plasma te bepaal.

Die nadeel van die metode van Prescott is dat dit tydrowend kan wees as gevolg van die silaniseringsproses. 'n Verdere nadeel is dat die analitiese akkuraatheid van die metode berus op die kwantitatiewe omsetting van trimetielsilielderivate wat egter maklik gehidroliseer word deur vog of selfs deur 'n oormaat reagens (Prescott, 1970). Reaktiewe waterstofione wat selfs in spoorhoeveelhede teenwoordig is deaktiveer die silaniseringspunte.

Die gebruik van *TMSI* as silaniseringsmiddel word beoordeel deur die feit dat stikstof-trimetielsiliederivate meer geneig is om te hidroliseer as die suurstof-trimetielsiliederivate. Dit geld dus vir die bepaling van parasetamol alleen. *TMSI* het egter die stadiger eluering van die vloeistof-front tot gevolg en dit belemmer weer die sensitiviteit (Prescott, 1970).

Die voordeel, naamlik die geskiktheid om parasetamol en struktureelnaverwante verbindings gelyktydig te bepaal, maak dit 'n metode van beduidende waarde.

'n Vooraf gesilaniseerde kolom met 5% dimetioldichloorsilaan in benseen is deur Grove (1971) gebruik vir die bepaling van parasetamol in urien en plasma. Hy verkies die metode bo ander bepalingsmetodes ten spyte van die effense stertvorming wat voorkom as gevolg van die groter mate van sensitiviteit en die tydbesparende faktore.

Thomas & Coldwell (1972) vermeld probleme wat ondervind is met die metode van Prescott (1970). Onvolledige silanisering van die geneesmiddel en die steuring van ander stowwe in die etielasetaatekstrakte van die plasma het die metode aansienlik bemoeilik.

Hierdie navorsers stel die volgende veranderinge van Prescott (1970) se metode voor:

- i die gebruik van 'n sterker silaniseermiddel, naamlik *Regisil* (bis(trimetielsiliel) tri-fluoroasetamied) wat ook as gevolg van 'n meer vlugtige karakter nie die detektor tot dieselfde mate as *TMSI* en *BSA* kontamineer nie;
- ii die gebruik van dietieleter as ekstraheermiddel. Groter selektiwiteit word verkry tydens die ekstraksieproses.

Fairbrother (1974) verskaf 'n tabel waarin die onderskeie kolomme en ander gaschromatografiese kondisies verskaf word vir die bepaling van parasetamol - sien tabel 3.2.

TABEL 3.2 Gaschromatografiese bepaling van parasetamol (Fairbrother, 1974)

Kolom ondersteuning	Kolom stationêre Fase	Kolom Temp.	Retensie Tyd	Detektor sisteem	Interne Standaard	Soort bepaling
Chromosorb G 70/80	5% Carbowax 20M	225°C	n.v.t.	F.I.D.	Eksterne standaard	Analgemengsel
Gas Chrom Q 170/120	3% HI-EFF-8BP	220°C	3,4 min. (as O-asetielasetaminofen)	F.I.D.	N-butiriel-p-aminofenol	Metabooliet
Chromosorb W 60/80	1% Diëleen glikool-suksinaat poliester	180°C	ca.8 min. (as O-asetielasetaminofen)	F.I.D.	N,O-diisobutiriel-p-aminofenol	Antipiretiese prep.
Gas Chrom Q	5% Apiezon L	160°C	9 min. (as F.I.D. T.M.S. ester van asetaminofen)	F.I.D.	n-hekadekaan	Farm. Prep.
Gas Chrom Q 80/100	5% OV-1	155°C	ca. 15,6 min. (as B.S.A. derivaat)	F.I.D.	p-bromosetanilied (as B.S.A. deriv.)	Metaboolies
Gas Chrom Q	10% OV-17	200°C	ca.17,6 min. (as T.M.S.I.)	F.I.D.	p-chloorasetanilied (as T.M.S.I. deriv.)	Metaboolies
Chromosorb W	5% OV-101	Geprogrammeer van 100 tot 300°C teen 10 grade/minu:	10,9 min. (as B.S.T.F.A. deriv.)	F.I.D.	-	Kwalitatief patologies
Gas Chrom Q	3% OV-1	160°C	n.v.t. (as B.S.T.F.A. deriv.)	F.I.D.	p-bromosetanilied (as B.S.T.F.A. derivaat)	Metaboolies
Gas Chrom Q	OV-17	190°C	3,3 min. (as H.M.D.S. derivaat)	F.I.D.	Do-oosaan (as H.M.D.S. derivaat)	Metaboolies

Tabel 3.2 vervolg ...

Kolom onder- steuning	Kolom sta- tionêre Fase	Kolom Temp.	Retensie Tyd	Detektor sistees	Interne Standaard	Skort be- paling
Chromosorb W (AW-DMCS) 80/100 (maas)	10% UCC-W- 982	195°C	ca.1 min.	F.I.D.	Amtrilien hidrochlo- ried	Analge- tiese prep.
Anakrom AS 80/90	1% Se-30plus 1% Carbowax 20M	200°C	3 min.	Elektron- vangs (Sr-90)	Eksterne standaard	Meta- bolies
6% QF-1-0065		160°C	ca.3 min.	Elektron- vangs (Tritium foelie)	-	Kwalita- tief - klinies
Chromosorb W (AW)	2% SE-30plus 0,1% Tristea- rien	180°C	3,5 min.	F.I.D.	-	Toksiko- logies
Gas Chrom Q	3% OV-17	186°C	ca.5 min.	KCI- F.I.D.	Amobarbital	Farm. prep.
Aeropak 30 70/80 (in silaniseer- de kolom)	2% FFAP	240°C	6,5 min.	F.I.D.	Difeniel- naftlaat	Metabo- lies
Anakrom AS	0,5% SE-30 plus 0,5% Carbowax 20M	190°C 190°C	10 min.	Elektron- vangs (Sr190)	Eksterne standaard	Metabo- lies
Gas Chrom Q 80/100	1% HI-EFF- 8BP plus 10% SE-52	220°C	ca.17 min.	F.I.D.	Eksterne standaard	Farm. Prep.
Chromosorb W (AW-HMDS)	10% Apiezon L	210°C	2,4 rela- tief tot barbitoon	F.I.D.	-	Kwalita- tief
Chromsorb W 60/80 (gesilani- seerd)	5% SE-30 of 3% neopentiel of glikolsuk- sinaat polie- ster	190°C 200°C	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	Farm. prep.

3.5 Dunlaagchromatografie

'n Groot verskeidenheid DLC-metodes word gebruik vir die bepaling, isolering en identifikasie van parasetamol.

'n Metode waarmee semi-kwantitatiewe bepalings uitgevoer kan word is deur Klutch & Bordun (1968) beskryf. Die intensiteit en grootte van die vlek verkry word met dié van 'n standaardoplossing vergelyk.

Die gebruik van voorafvervaardigde silikajelplate met sikloheksaan-asetoon-asynsuur (40:50:1) as mobiele fase lewer Rf-waardes vir parasetamol van 0,42 (Thomson & Johnson, 1974).

Klutch & Bordun (1968) gee Rf-waardes aan vir parasetamol sowel as p-amonofenol. In table 3.3 word die waardes met die gebruik van die onderskeie loopvloeistowwe en deteksiemetodes aangetoon.

TABEL 3.3 R_f -waardes vir die DLC-bepaling van parasetamol en p-aminofenol met gebruikmaking van verskeie loopvloeistowwe. (Klutch & Bordun (1968)).

Verbinding	Gemiddelde R_f -waardes x 100							
	Sisteem a				Deteksie b			
	1	2	3	4				
parasetamol	88	0	14	34	a	b	c	d
p-aminofenol	84	0	40	16	a	b	c	d

waar a: 1 = boonstelaag van 'n sikloheksaan-propanol-water-asynsuurmengsel (20:20:20:1)

2 = boonstelaag van 'n benseen-metanol-water-asynsuurmengsel (20:10:20:1)

3 = onderstelaag van 'n etileendichloried-metanol-water-asynsuurmengsel (20:10:20:1)

4 = onderstelaag van 'n etileendichloried-metanol-water-asynsuurmengsel (30:5:10:3)

b: a = Ultravioletabsorpsie

b = alkaliese $AgNO_3$ (Burton, 1951)

c = Pauly se reagens (Smith, 1960)

d = gediasoteerde-o-diansidien

(Klutch en Bordun, 1967)

Skeiding van parasetamol, p-aminofenol en p-aminofenolafbraakprodukte is gedoen deur Evangelos & Zarbi (1961). Voorafvervaardigde silikajel-plate is gebruik as stationêrefase en 'n petroleumeterasetoonmengsel (70:30) as mobielefase en die deteksie uitgevoer onder kortgolflengte UV-lig by 254 nm.

Die U.S.P. (1970) en die N.F. (1970) publiseer beide nie-kwantitatiewe bepalingsmetodes vir p-aminofenol en p-chloorasetanilied wat hoofsaaklik op dunlaagchromatografie berus. Die bepalingsmetode vir p-aminofenol van die U.S.P. is egter kolorimetries van aard.

Tabelle 3.4, 3.5 en 3.6 (gedeeltelik oorgeneem uit Fairbrother, 1974) dui die onderskeie sisteme aan wat reeds deur navorsers gebruik is vir die DLC-bepaling van parasetamol.

TABEL 3.4 DLC-sisteme - suur van aard - vir die
 bepaling van parasetamol.
 (Fairbrother, 1974).

Absorbeermiddel	Oplosmiddelsisteam	R_f -waarde	Gebruik
Silica Gel G	Chloroform/etanol/ asynsuur (88:10:2)	Chromato= gram soos 3.1 gegee	Skeiding van O,N- diasetiel- p-amino- fenol (DAPAF en ander analgetika
Silica Gel G	Chloroform/asetoon/ asynsuur (80:18:2)	soos bostaan= de	soos bostaan= de
Silica Gel GF	Benseen/metanol/ asynsuur (45:8:4)	0,58	Bepal= ing van asetaminofe en meta= boliete in serum

Tabel 3.4 vervolg ...

Adsorbeer= middel	Oplosmiddelsysteem	R _f -waarde	Gebruik
Silica Gel GF	Etielasetaat/meta= nol/water/asynsuur (60:30:9:1)	0,82	Bepaling van aseta= minofen en metabolieta in urien
Silica Gel GF	Dubbele ontwikkeling a) Benseen/dietiel= eter/asynsuur/meta= nol (120:60:18:1) b) Etielasetaat/die= tieleter (80:20)	-	Skeiding van DAPAF en ander analgetika
Brinkman Al-oksied GF	Tolueen/benseen/ water/asynsuur (2:2:1:2) (boon= ste fase)	0,10	Skeiding van ander metabolieta
Brinkman Al-oksied FG	Chloroform/meta= nol/water/asyn= suur (20:10:20:1)	0,35	soos bo= staande

Tabel 3.4. vervolg ...

Absorbeer= middel	Oplosmiddelsysteem	R _f -waarde	Gebruik
Brinkman Al-oksied GF	Sikloheksaan/n-prop= nol/water/asynsuur (20:20:20:1) (boon= ste fase)	0,84	Skeiding van fenasi= tienmeta= boliete
Brinkman Al-oksied GF	Etileendichloried/ metanol/water/asyn= suur (20:10:20:1) (onderste fase)	0,40	Skeiding van fenasi= tien metabo= liete
Brinkman Al-oksied GF	Etileendichloried/ metanol/water/asyn= suur (30:5:10:3)	0,16	soos bo= staande
Silica Gel G	Butielasetaat/chloro= form/85% mieresuur (60:40:20:)	0,46	Identifi= kasie toet= se
Silica Gel GF	Dichloroetaan/etiel= asetaat/98% mieresuur (60:20:20)	0,65	soos bo= staande

TABEL 3.5 DLC-sisteme - alkalies van aard -
vir die bepaling van parasetamol
(Fairbrother, 1974).

Adsorbeer= middel	Oplosmiddelsisteam	R _f -waarde	Gebruik
Silica Gel GF	Chloroform/95% me= tanol/ammoniak (85:15:1)	0,47	Isolasie van mikro= biese kul= ture
Silica Gel GF	Chloroform/iso= propanol/33% wa= terige ammonoik (45:45:10)	-	Bepaling van aseta= minofen en metaboliet in serum
Silica Gel GF	Chloroform/sio= propanol/33% waterige ammo= niak (80:15:5)	0,79	soos bo= staande
Silika Gel G	Butielasetaat/ asetoon/n-buta= nol/10% water= ige ammoniak (50:40:30:10)	0,67	Identifi= kasie toets

Tabel 3.5 vervolg ...

Adsorbeer= middel	Oplosmiddelsysteem	R_f -waarde	Gebruik
Silica Gel GF	Sikloheksaan/chlo= roform/piridien	0,05	Skeiding van fenasoon
	(20:60:5)	0,06	Identifikasie toets

TABEL 3.6 DLC-sisteme - neutraal van aard - vir die bepaling van parasetamol (Fairbrother, 1974).

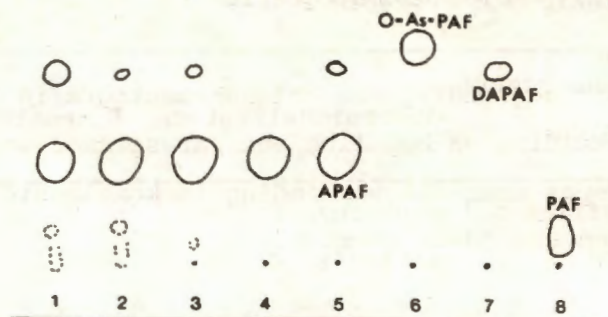
Absorbeer= middel	Oplosmiddelsysteem	R_f -waarde	Gebruik
Silica Gel GF	Methanol	0,50	Skeiding van fenasoon
Silica Gel G	Metieletielketoon	0,50	Skeiding van Chloorpro= masien
Silica Gel GF	Metieletielketoon	0,70	Skeiding van fenasoon

Tabel 3.6 vervolg ...

Absorbeer= middel	Oplosmiddelsysteem	R _f -waardes	Gebruik
Silica Gel HF	Butanoon	0,44	Identi= fikasie= toets
Silica Gel GF	Chlorform/dietiel= eter (85:15)	0.00	Skeiding van fena= soon
Silica Ge- G	Chloroform/asetoon (90:10)	0.09	Skeiding van buto= barbitoon
Silica Gel G	Chloroform/metanol (80:20)	0,75	Identi= fikasie= toets
Silica Gel G	Benseen/asetoon (20:10)	0,33	Skeiding van ander analgeties metaboliet
Silica Gel G	Chloroform/benseen asdtoon (65:10:25)	0,33	Soos bo= staande

Table 3.6 vervolg ...

Absorbeer= middel	Oplosmiddelsysteem	R _f -waardes	Gebruik
Silica Gel GF	Asetoon/n-butanol/ water (50:40:10)	0,92	Bepaling van asetaminofen en metaboliete in serum
Silica Gel G	Twee dimensionele ontwikkeling		
	a) Chloroform/ase= toon (90:10)	n.v.t.	Bepaling van asetaminofen en metaboliete
	b) Chloroform/ben= seen/asetoon (65:5:30)	n.v.t.	in urien



Figuur 3.1 DLC-chromatogram vir die skeiding van DAPAF en ander analgetika. (APAF - asetaminofen - residu van filtraat van eerste herkristallisatie = 1; dieselfde as 1 maar residu van filtraat van tweede en derde herkristallisatie = 2; Kommersiële APAF voor herkristallisatie = 3; suiwer hergekristalliseerde APAF = 4; kommersiële APAF bevattende 2% DAPAF = 5; o-asetiel-p-aminofenol = 6; DAPAF = 7; PAF (p-aminofenol) = 8.) (Kalatzis, 1970).

3.6 Kolomchromatografie

Die aanwending van kolomchromatografie vir die skeiding en bepaling van parasetamol word veral toegepas waar die verbinding in kombinasie met ander geneesmiddels voorkom.

Levine (1957) het 'n metode ontwikkel om mengsels van aspirien, kafeien en fenasetien te skei deur gebruik te maak van 'n dubbele kolom met waterige oplossings van natriumkarbonaat en swawelsuur as stationêrefases op *Celite* as ondersteunende fase.

Koshy (1964) het van die metode van Levine gebruik gemaak om parasetamol in kombinasie met aspirien en kafeien te bepaal maar bring die volgende wysigings aan: die volgorde van suur en alkaliese kolomme word omgeruil sodat die eluaat vanaf die suurkolom oor die alkaliese kolom beweeg. Die wysiging is veral van belang waar p-aminofenol ook bepaal word aangesien die verbinding onstabiel is in 'n alkaliese omgewing. In hierdie eksperiment het Koshy die genoemde drie bestanddele naamlik parasetamol, aspirien en kafeien asook p-aminofenol met sukses bepaal.

Die metode behels in kort die volgende: die kafeien

word op die suurkolom teruggehou en die aspirien op die alkaliese kolom. Parasetamol word nie onder enige van hierdie toestande geïoniseer nie en beweeg deur die kolomme wanneer met eter ge-elueer.

Die kafeïen word verwyder deur Chloroform deur die kolom te stuur en die aspirien wanneer daarna met chloroform - asynsuur - oplossing ge-elueer word. Die eteroplossing wat die parasetamol bevat word afgedamp en die residu opgelos in chloroform en die absorpsie van die oplossing by die maksimum van 245 nm bepaal. Vir die ekstraksie van p-aminofenol word die suurkolom weer eens ge-elueer met eter om agterblywende chloroform te verwyder. Die *Celite* word uit die kolom onttrek, die eter afgedamp en die p-aminofenol opgelos in 0,1M soutsuur. Die soutsuuroplossing word gefiltreer en die p-aminofenol inhoud kolorimetries bepaal met behulp van die indofenolmetode (maksimum absorpsie by 580 nm).

Hohmann (1970) maak gebruik van 'n effens gewysigde metode om parasetamol in die teenwoordigheid van suur, alkaliese en neutrale verbindings te bepaal. 'n Bufferoplossing van pH 10,1 op *Celite* word gebruik om die alkaliese gedeelte van die

kolom te berei en gekonsentreerde soutsuur en *Celite* vir die suur gedeelte.

Bogenoemde metodes is verder deur Hamilton (1971) gewysig deur van twee afsonderlike kolomme gebruik te maak. Nadat die kolomme deeglik met chloroform gewas en van mekaar geskei is, word parasetamol vanuit die suurkolom met etielasetaat ge-elueer.

3.7 Ioonuitruilingschromatografie

Street & Niyogi (1961) skei parasetamol van fenasitien, fenabarbatoon en salisielsuur deur van 'n tweedimensionele chromatografiese ontwikkeling op ioonuitruilingspapier (diethylaminoetiesellulose) gebruik te maak. As eerste mobiele fase word van 'n 0,2 M ammoniumhidroksiedoplossing gebruik gemaak en daarna word ioonforese reghoekig tot die rigting van vloei van die mobiele fase aangebring in dieselfde oplosmiddel om volledige en finale skeiding te bewerkstellig.

Die metode kan aangewend word vir die bepaling van parasetamol en p-aminofenol in die teenwoordigheid van ander geneesmiddels.

3.8 Titrimetrie

Die bepaling van parasetamol deur titrasie kan uitgevoer word via die hidrolise na p-aminofenol. Die vasstelling van die eindpunt kan potensiometrie sowel as m.b.v. indikatore visueel uitgevoer word.

Elste & Duda (1972) stel die volgende titrimetriese metode voor vir die bepaling van parasetamol. Die verpoëierde tabletmateriaal word met 6 M swawelsuur en water vir 1 uur onder terugvloei verhit, afgekoel, kaliumbromied bygevoeg en met 0,1 M natriumnitrietoplossing getitreer. Die kleuromslag van violet na blou word as die eindpunt geneem en 'n kombinasie van *Tropaeolien* 100 en metielblou-indikatore - 0.1 en 0.15% onderskeidelik word gebruik.

Parasetamol is 'n monobasiese suur en 'n watervrye titrasie kan dus gebruik word vir die bepaling daarvan. Aangesien titrimetrie intrinsiek as meer akkuraat as spektrofotometrie beskou word, word dit aanbeveel vir roetinebepalings. Fogg et al. (1970) maak gebruik van die metode van Allen & Geddes (1957) vir watervrye titrasies van fenole om parasetamol potensiometrie te bepaal. As

indikator word van 'n glaselektrode in dimetielformamied gewee, gebruik gemaak.

Rasburn & Dixon (1974) beveel 'n titrimetriese-bepalingsmetode aan bo die konvensionele ultraviolet-spektrofotometriese-metode. Die metode berus op die kwantitatiewe oksidering van parasetamol deur Ce^{4+} Ferrofenantrolien-kompleks van die U.S.P. (1970) word as indikator gebruik en 0,1M seriumsulfaat as titreerstof. Die eindpunt is egter moeilik bepaalbaar.

3.9 Gevolgtrekking

Aangesien die B.P., U.S.P. en N.F. grense verskaf wat die inhoud van p-aminofenol sowel as p-chloorasetanilied aanbetref, sou meer gegewens oor die opsporing van die twee verbindings in parasetamolbevattende produkte verwag word. Alhoewel daar in sommige gevalle verwys word na p-aminofenol op kwantitatiewe vlak maak geen een van die metodes melding van die kwantitatiewe bepaling van p-chloorasetanilied nie. Vir die gesamentlike bepaling van parasetamol en sy afbraakprodukte kon ook geen metode gevind word nie.

HOOFSTUK 4

FAKTORE VAN BELANG TYDENS DIE FORMULERING EN EVALUERING VAN PARASETAMOLTABLETTE

4.1 INLEIDING

Drie belangrike oogmerke tydens die formulering van 'n geneesmiddel in 'n doseringsvorm is

- i) die mate waartoe die geneesmiddel biologies beskikbaar sal wees;
- ii) om 'n produk van optimale fisies- en chemiese stabiliteit te lewer (Macek, 1975) en
- iii) om 'n maklik reproduseerbare en ekonomies voordelige produk te vervaardig (Stricker, 1978).

Verdere oorwegings is dat dit hantering moet kan weerstaan, vry moet wees van fisiese en chemiese defekte soos verkleuring, en gebreekte rande (Gunsel & Kanig, 1976).

Tekortkominge in die formulering gee gewoonlik ook verskille in die biobeskikbaarheid van geneesmiddels in dieselfde doseringsvorm wat deur verskillende vervaardigers bemark word. Die veld word gedek deur die studierigting biofarmaseutika wat die verband tussen fisies-chemiese eienskappe van 'n geneesmiddel en biologiese effek verkry na toediening, aandui.

Om biobeskikbaarheid te optimiseer moet die fisies-chemiese eienskappe van 'n geneesmiddel deeglik bestudeer word voordat dit in 'n spesifieke doseringsvorm geformuleer word. Tydens die formulering van 'n geneesmiddel in 'n doseringsvorm is kennis van die chemiese kinetika van die geneesmiddel van groot waarde om die toestande wat chemiese afbraak en verandering teweegbring deeglik te kan verstaan.

Alhoewel die farmakopieë tot onlangs min klem geleë het op die standaardisering van die mate waartoe 'n geneesmiddel vanuit 'n doseringsvorm vrygestel word, sluit die U.S.P. (1970) wel 'n dissolusie toets in. Tesame met die bestaande fisies-farmaseutiese toets dien die dissolusie bepaling as verdere aanduiding van die *in vivo*-gedrag van die preparaat.

4.2 Formuleringsfaktore

4.2.1 Eienskappe van die geneesmiddel

Die formulering van 'n geneesmiddel in geskikte doseringsvorm, benodig die aanwending van 'n wye kennis van die eienskappe van die verbinding, beide fisies en chemies.

Fisies-chemiese eienskappe van die geneesmiddel wat 'n rol speel tydens die formulering van tablette is o.a. deeltjiegrootte, oplosbaarheid en kristalstruktuur. Veral die dissolusie-tempo van die produk word deur bg. faktore beïnvloed.

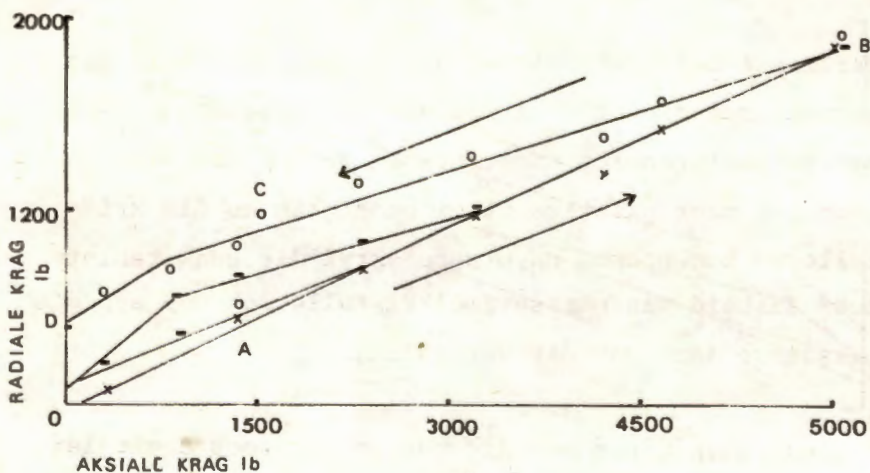
'n Verdere aantal faktore soos vryvloeiendheid, bindende eienskappe, saampersbaarheid en geneigdheid van die verbinding om aan die stempels of ponsse te kleef moet in ag geneem word tydens vervaardiging en formulering. Wat die chemiese eienskappe van die geneesmiddel betref is die stabiliteit van die verbinding van die mees belangrike faktore, Geneesmiddels wat stabiel is onder droë toestande, beskerm teen lug en lig vertoon dikwels presies die teenoorgestelde gedrag wanneer dit in 'n doseringsvorm verwerk is.

Die elastiese eienskap van parasetamol bring mee dat die saampersbaarheid van die verbinding aansienlik bemoeilik word (Shotton et al., 1975). Volgens Leigh et al. (1967) volg parasetamol die gedrag van 'n Mohr se liggaam wat onder die proses van tabletering vrylik dekselvorming meebring. In figure 4.1 a en 4.1 b word die samepersingsiklus van parasetamolgranules aangetoon.

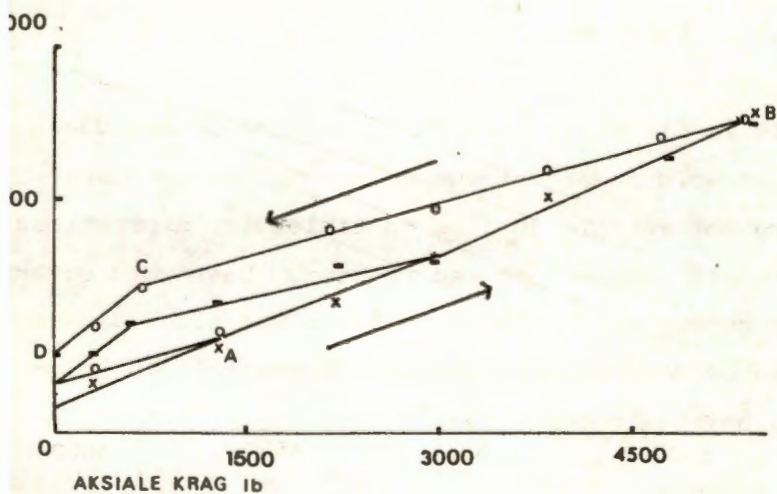
Carless & Leigh (1973) het die saampersbaarheid van parasetamolkristalle en polivinilpirolidoon (PVP)-parasetamolgranules ondersoek en gevind dat die granules meer plastiese vloei ondergaan as die kristalle. Bogenoemde navorsers skryf die swak tableteerbaarheid van parasetamolkristalle ook toe aan die elastiese aard van die verbinding.

Fisiese eienskappe van die verbinding soos deeltjiegrootte en kristalstruktuur speel ook 'n rol tydens die vervaardiging van parasetamoltablette. Shotton & Obiorah (1975) maak gebruik van 30-40 maas naaldvormige parasetamolkristalle en 200 maas direk saampersbare parasetamol vir die vervaardiging van tablette. Tablette van swak gehalte is verkry met die kristallyne parasetamol terwyl tablette van bevredigende

gehalte met die direk saampersbare parasetamol ver-
 kry is. Parasetamol toon sensitiviteit teenoor
 lig, vog en hitte soos deur Koshy & Lach, 1961
 en Katalzis, 1970 beskryf is.



Figuur 4.1 a Die samepersingsiklus van para-
 setamolgranules en 3% PVP (20/40
 maas) (Leigh et al., 1967).



Figuur 4.1 b Die samepersingsiklus van parasetamolgranules (20/40 maas) (Leigh et al., 1967).

Die tableteringproses kan bemoeilik word aangesien granulering met vloeistowwe en droging van granules by hoë temperature mag lei tot afbraak van die verbinding (Koshy & Lach, 1961).

4.2.2 Hulpstowwe

4.2.2.1 Vulstowwe

Dikwels is die enkelosis van 'n aktiewe bestanddeel klein en word inerte stowwe toegevoeg om die massa te vergroot met die doel om 'n tablet in 'n praktiese grootte vir samepersing aan te bied. Daar word egter alleen gepoog om 'n tablet te lewer wat slegs die aktiewe bestanddeel en die minimum hoeveelheid hulpstowwe bevat (Lombard, 1976).

Die keuse van vulstowwe moet met oorleg gedoen word om veral onverenigbaarhede met die aktiewe bestanddeel uit te skakel.

Die gebruik van vulstowwe soos droë stysel, laktose, mannitol en kaliumfosfaat en -sulfaat kan vrylik in die vervaardiging van parasetamoltablette aangewend word. Daar kom geen verwysings in die literatuur

voor wat dui op nadeel van die gebruik van bogenoem= de stowwe nie. Die *Formularium der Nederlandse Apothekers* (1974) (F.N.A., 1974) en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (1975) sluit beide formules vir die vervaardiging van parasetamoltablette in waar van laktose as vulstof gebruik gemaak word.

4.2.2.2 Bind- en granuleermiddels

Bindmiddels word gebruik om die kohesiekrag van geneesmiddels te verhoog en die deeltjies aan mekaar te heg vir die vorming van granules. Ge= reguleerde gebruik van bindmiddels is van belang aangesien die mate van kohesie van geneesmiddel= deeltjies van so 'n aard moet wees dat dit ook maklike disintegrasie sal toelaat wanneer dit met die liggaamsvloeistowwe in aanraking kom. Die keuse van bindmiddel hang af van die bindende krag wat verlang word asook die verenigbaarheid met die aktiewe bestanddeel en ander hulpstowwe (Gunsel & Kanig. 1976).

Elowe et al., (1954) het met die toevoeging van hoë konsentrasies bindmiddel - tot 20% - gepoog om die algemene probleem wat tydens die tablet=

tering van parasetamol voorkom, naamlik dekselvorming, te verminder. Hulle maak gebruik van gedeeltelike gehidroliseerde stysel as bindmiddel en vind dat wanneer dit in 'n konsentrasie van 4,7% toegevoeg word, tablette van onbevredigende gehalte gelewer word. Die hoeveelheid bindmiddel is waarskynlik te min om die geneigdheid van vervormde deeltjies om na die oorspronklike vorm terug te keer, te kan oorkom. Die gebruik van 20% gehidroliseerde stysel het bevredigende tablette gelewer.

Die gebruik van stowwe soos gehidroliseerde gelatien met 'n voginhoud van 4 tot 7% word deur Shotton & Obiorah (1974) aanbeveel as bind- of granuleermiddel. Die toevoeging van water tot gehidroliseerde gelatien verhoog die bindende eienskappe van die stof en die gebruik daarvan as granuleermiddel lewer suksesvolle tablette.

Die toevoeging van 3% polivinielpirrolidoon (PVP) verander die plasties-elastiese gedrag van parasetamol tydens samepersing van 'n Mohr-liggaam na dié van 'n liggaam met 'n konstante toegeespanning in skuifkrag. Leigh et al., (1967) maak die aanname dat die verandering van 'n vrylik dekselvormende en laminerende eenheid na 'n soliede eenheid geassosieer

kan word met die omsetting van 'n Mohr-liggaam se elastiese gedrag na dié van 'n liggaam met 'n konstante toegee spanning in skuifkrag. Die toevoeging van 'n geskikte bindmiddel tydens die vervaardiging van parasetamoltablette omskryf die aanname van bogenoemde navorsers.

Doelker & Shotton (1976) het bevind dat die goeie omsetting van aksiale na radiale krag tydens die tableteringsproses alleen nie die samepersing van parasetamol moontlik maak nie. Die bindende eienskappe van 'n bindmiddel word addisioneel benodig om elastiese herstel tydens samepersing te kan absorbeer sonder disintegrasie van die tablet. Doelker & Shotton (1976) het van PVP, mieliestysel en metielsellulose as bindmiddels in konsentrasies van 4% gebruik gemaak. Die granules wat met PVP as bindmiddel berei is, is as die swakste bestempel. Die granules met mieliestysel en metielsellulose berei is in die genoemde volgorde as die sterkste beskou. Die hardheid van die tablette was soos volg: PVP, mieliestysel, metielsellulose. Suksesvolle tabletering is nogtans met al drie genoemde bindmiddels verkry.

Die formule van die F.N.A. (1974) maak gebruik van 3% PVP en 10% aartappelstysel, opgelos in 1,3% gliserien en water as bind- en granuleermiddel. 'n Formule wat deur *Remington's Pharmaceutical Sciences* (1975) verskaf word, maak van PVP, koringstysel en alkohol gebruik as bind- en granuleermiddel.

Elowe et al., (1954) maak van 10% en 20% stysel= pastas gebruik as bind- en granuleermiddel sodat dit na droging 4,7% gedeeltelike gehidroliseerde stysel in die eerste geval bevat en nog 20% in die tweede geval. Dieselfde navorsers het ook van akasia en metiellsellulose gebruik gemaak as bindmiddels.

4.2.2.3 Smeer- en glymiddels

Tydens die vervaardiging van tablette word veral drie probleme ondervind naamlik: die vloei van die granulaat; adhesie van die materiaal aan die ponsse en stempels tydens die vrystelling van die voltooide tablet vanuit die vorm (Gunsel & Kanig, 1976). Smeer- en glymiddels verminder hierdie probleme op die volgende wyses:

- i) dit oefen werking uit op die oppervlaktes tussen die tablet, ponce en stempels om wrywing en afslyting te verminder of uit te skakel. Veral direk na samepersing en van die tablet en gedurende die ejsie=
siklus bestaan daar 'n hoë mate van wrywing tussen die tabletwand en die binne=
wand van die ponce. Smeermiddels help ook om die granules te laat beweeg en gly om die tableteenheid te vorm.
- ii) Glymiddels verbeter die vloeienskappe van granules deur die interpartikulêre wrywing te verlaag.

Pilpel & Eszobo (1977) het parasetamoltablette vervaardig en 1% steariensuur as smeermiddel gebruik. Shotton & Obiorah (1975) maak van 2% steariensuur gebruik. Magnesiumstearaat word deur Leigh et al., (1976) in die konsentrasie van 0,5% as smeermiddel gebruik.

4.2.2.4 Disintegreermiddels

Disintegreermiddels word aan tablette toegevoeg

om opbreking van granules te verseker wanneer dit in 'n waterige omgewing geplaas word. Die hoofdoel van disintegreermiddels is om die werking van die bindmiddel te oorkom sowel as die fisiese kragte wat die tablet in kompakte vorm hou. Vergroting van die bindende kragte vra dus vir 'n sterker disintegreermiddel om die vrystelling van die geneesmiddel vanuit die preparaat moontlik te maak (Gunsel & Kanig, 1976).

Die toevoeging van mikrokristallyne sellulose (*Avicel*) toon uitstekende resultate as disintegreermiddel in feitlik alle formuleringe. Die konsentrasies wat egter gebruik word wissel van 25% en hoër. Die toepassing van *Avicel* in direkte samepersing van tablette maak van dit 'n baie gewilde disintegreermiddel, en is deur Malinowski & Smith (1974) gebruik om parasetamoltablette te vervaardig.

Die toevoeging van PVP en stysel in die twee formules onder 4.2.2.2 genoem, dien ook as disintegreermiddels. Stysel is nog steeds een van die mees gewildste disintegreermiddels en word dikwels in die vervaardiging van parasetamoltablette gebruik.

4.2.3 Vervaardigingsmetodes

4.2.3.1 Granuleermetodes

4.2.3.1.1 Natgranulering

Tne spyte van nadele soos die tyd benodig en die verskeidenheid stappe wat die metode insluit en die arbeid daarby betrokke, word die metode meestal gebruik. Meeste van die bestaande vervaardigingsmetodes vir parasetamol tablette maak dan ook van natgranulering gebruik. Die metodes onder 4.2.2 genoem maak ook van hierdie metode gebruik. Navorsers soos Malinowski & Smith (1974), Pilpel a Esezobo (1976), Elowe et al. (1954), Doelker & Shotton (1976) en Leigh et al. (1967) het ook van die natgranuleringsmetode gebruik gemaak in die vervaardiging van parasetamol-tablette. Bogenoemde navorsers het onder andere stysel pasta, bindmiddels in water of alkohol opgelos of water of alkohol as granuleermiddels gebruik.

4.2.3.1.2 Direkte samepersing

Soos wat die naam aandui behels direkte same-

persing die vervaardiging van tablette direk vanuit verpoeierde materiaal sonder enige verandering van die fisiese aard van die materiaal self. Voorheen was die vervaardiging van tablette deur gebruik van hierdie metode gereserveer vir slegs 'n klein groep kristallyne chemikalieë wat in elk geval self oor al die eienskappe wat benodig word vir tabletering soos kohesie- en vloeieenskappe beskik het.

Lombard (1976) rapporteer die toename in literatuurverwysings na navorsing gedoen op bestanddele om direkte samepersing meer toepasbaar op 'n wye reeks verbindings te maak. Die voordele wat die metode inhou sluit onder andere koste- en tydsbesparing in asook die verhoging van disintegrasi- en dissolusiesnelheid aangesien die toevoeging van addisionele bindmiddels nie noodwendig benodig word en die bindende kragte tussen die deeltjies ook nie verder vergrout word nie (King, 1975).

Stowwe wat dikwels vir direkte samepersing gebruik word beskik oor klein deeltjiegrootte. Indien die aktiewe bestanddeel nie van ooreenstemmende deeltjiegrootte is nie sal skeiding van die deeltjies en variasie in geneesmiddelinhoud voorkom.

Dié metode van tabletering hou die voordeel in dat stowwe wat vog of hitte sensitief is in tabletvorm vervaardig kan word sonder blootstelling aan vogbevattende granuleerprosesse of die hitte benodig tydens die proses van droging (King, 1975).

Vir die vervaardiging van parasetamoltablette is bogenoemde faktore wel van belang alhoewel die mate waartoe die verbinding aan vog en hitte blootgestel word tydens natgranulering nie noemenswaardige verlies aan stabiliteit meebring nie. Die tabletering van parasetamol deur middel van direkte persing hou voordele in soos reeds genoem asook ander moontlike verbeteringe wat fisies-farmaceutiese eienskappe aanbetref - byvoorbeeld disintegrasietyd (Malinowski & Smith, 1974).

Shotton & Obiorah (1975) het gevind dat direk saampersbare parasetamol meer saampersbaar was en meer aan permanente vervorming onderworpe is as parasetamolkristalle. Die beter tabletteerbaarheid van die direk saampersbare materiaal kan aan die samestelling van die materiaal toegeskryf word naamlik die toevoeging van gelatien wat verantwoordelik kan wees vir elastiese vervorming van slegs bindings in die gelatien self. Die parasetamolkristalle word dus afgeskerm van elastiese

vervorming na persing.

Volgens Shotton & Obiorah (1975) is materiale wat goeie oordrag van toegepaste druk op die stempelwand lewer, geskik vir direkte samepersing.

Parasetamol alleen voldoen nie aan die vereiste nie want dit is juis 'n verbinding wat 'n lae residuële stempelwanddruk lewer asook gevolglike swak tablette. Na samepersing van parasetamol alleen vind hoofsaaklik elastiese herstel plaas terwyl met die toevoeging van stowwe soos *Avicel* en PVP vind die herstel hoofsaaklik op plastiese wyse plaas.

4.3 Fisies-farmaseutiese evaluering

4.3.1 Breeksterkte

Die weerstand wat 'n tablet toon teenoor afsplintering of verbrekings hang van die hardheid daarvan af. Die meganiese sterkte van 'n tablet is 'n belangrike fisiese eienskap.

Pilpel & Esezobo (1976) het die effek van temperatuur op die breeksterkte van parasetamol ondersoek en 'n feitlik reglynige verband tussen temperatuurstyging

en breeksterktetoename opgemerk. Malinowski & Smith (1974) verskaf breeksterkte waardes vir parasetamoltablette, naamlik 2,5 tot 8,3 kg bepaal met 'n *Pfizer* hardheidsmeter. Die bepaling is in 'n eksperiment uitgevoer waar die invloed van 'n aantal veranderlikes bestudeer word, onder andere die invloed van vog op die hardheid van parasetamoltablette.

Doelker & Shotton (1977) het breeksterktewaardes van parasetamoltablette wat met 'n verskeidenheid bindmiddels vervaardig is, bepaal. Die tablet met PVP vervaardig het die grootste breeksterkte gelewer; die tablette met mieliestysel en metiellsellulose vervaardig, het laer breeksterktewaardes gelewer. Tablette deur direkte persing vervaardig met *Avicel* lewer breeksterktewaardes van 4 tot 6 kg.

Volgens Malinowski & Smith (1974) het die toename in voginhoud 'n afname in breeksterkte tot gevolg.

4.3.2 Verbrokkeling

Verbrokkeling of afslyting (friability) van tablette kom meestal voor weens skok, of wrywing en apparate soos die *Roche*-friabilatoris deur Shafer et al. (1956) ontwerp om die weerstand wat 'n tablet teen wrywing en skok van die hanteer-, verpak- en verskepingsproses kan weerstaan, te meet. Die weerstand wat 'n tablet bied teen meganiese beskadiging hang af van interpartikulêre kragte in die tablet (Lombard, 1976).

Die geneigdheid van dik tablette is om meer afslyting te toon as kleiner en dunner tablette. Parasetamoltablette word gewoonlik vervaardig om 300 mg tot 500 mg aktiewe bestanddeel te bevat en die grootte van die tablette bring mee dat dit meer aan verbrokkeling onderworpe is. 'n Grens van 0,8% word deur Gonsel & Kanig (1976) as toelaatbare massaverlies voorgestel.

4.3.3 Massaëenvormigheid

Die werklike massa van die tablet word fisies bepaal deur die geometrie van die stempel en die massa

verstelling van die tabletmasjien. Die aanpassing van massa van die tablet tydens vervaardiging is 'n belangrike proses aangesien daar 'n direkte liniêre verband bestaan tussen die hoeveelheid aktiewe bestanddeel in die doseringseenheid en die massa van die tablet mits daar 'n homogene verspreiding van aktiewe bestanddeel voorkom.

Wat die massavariasie van parasetamoltablette aanbetref kom die spesifikasies wat in die verskillende farmakopieë voorkom, grootliks ooreen. Die metode van die U.S.P. (1970) behels die bepaling van die massa van 20 tablette afsonderlik en die berekening van die gemiddelde massa. Die massa van nié meer as twee van die tablette mag verskil van die gemiddelde massa met meer as 5,6% nie en geen tablet mag 'n massa hê wat verskil met meer as 11,2% van die gemiddelde massa nie.

Die B.P. (1973) sluit die volgende spesifikasie vir die massavariasie van tablette in: die massa van 20 tablette word bepaal. Wanneer die massa van elke tablet afsonderlik bepaal word mag nie meer as twee van die tablette afwyk van die gemiddelde massa met $\pm 5\%$ nie en geen tablet mag afwyk van die gemiddelde massa met $\pm 10\%$ nie.

Die B.P. (1973) maak verder voorsiening vir die moontlikheid dat daar te min tablette beskikbaar mag wees vir die bepaling. Tien tablette in plaas van 20 mag gebruik word en slegs een tablet word toegelaat om van die $\pm 5\%$ grens af te wyk.

4.3.4 Inhoudseenvormigheid

Die probleem wat ontstaan tydens tabletering en voorafgaande prosesse om homogeniteit van die tabletgranulaat te verseker, het aanleiding gegee tot die insluiting van 'n toets in die U.S.P. (1970), N.F. (1970) en die B.P. (1973) vir die kontrolering van aktiewe bestandelinhoud. Die metodes van die onderskeie farmakopieë stem grootliks ooreen wat die bepaling van inhoudseenvormigheid aanbetref. Die bepaling van inhoudseenvormigheid van parasetamoltablette kan met enige van die metodes soos beskryf in bogenoemde bronne, uitgevoer word.

Uniformiteit van aktiewe bestanddeel inhoud is daar om te verseker dat elke tablet die hoeveelheid geneesmiddel bestanddeel beoog, bevat en dat slegs klein variasie tussen tablette voorkom. Aangesien

die klem deesdae soveel meer op biobeskikbaarheid val word toetse om die variasie in aktiewe bestand=deel inhoud te kontroleer in die meeste monogramme ingesluit vir bedekte en onbedekte tablette en kapsules bedoel vir orale toediening - veral waar die aktiewe bestanddeel 50 mg of kleiner is.

Die N.F. (1970) vereis dat 'n monster van 30 tablet=te getoets moet word en dat 10 tablette afsonderlik aan gehaltebepaling soos uiteengesit in die monog=gram onderwerp moet word. Die farmakopie brei ook daarop uit dat aanpassings behoort gemaak te word wat die gehaltebepaling aanbetref om steeds in ooreenstemming te bly met die oorspronklike metode wat eindkonsentrasie aanbetref. Daar word aan die vereistes voldoen as al 10 resultate binne die grens van 85 persent tot 115 persent van die gemiddelde toelatings gespesifiseer in die inleiding van die monogram val. Indien een, maar nie meer as een resultaat buite die grens val, word die ander 20 tablette ook geanaliseer. Daar word ook aan die vereistes voldoen wanneer nie meer as 1 van die 30 resultate buite die grens van 85 persent tot 115 persent val nie.

Vir sekere tablette sluit die N.F. 'n afsonderlike

metode in naamlik Metode II. Die gemiddelde massa van 10 tablette word bereken en slegs 9 tablette mag afwyk wat gehalte aanbetref met 20 persent van die gemiddelde waarde nie en slegs 1 tablet se gehalte mag met nie meer as 25% afwyk nie.

4.3.5 Disintegrasietyd

Die disintegrasietoets is slegs 'n meting van die tyd benodig vir 'n aantal tablette om onder sekere spesifieke omstandighede in partikels te disintegreer (Wagner, 1971).

Die disintegrasietye wat deur die B.P. (1973) gegee word vir parasetamoltablette is 15 minute en die tyd wat deur die U.S.P. (1970) gegee word is 30 minute. 'n Disintegrasietyd van 15 sekondes word vir tablette wat met *Avicel* berei is, gegee.

Pilpel & Esezobo (1977) het gevind dat die disintegrasietyd van parasetamoltablette met temperatuurstyging tydens die vervaardigingsproses toeneem.

Malinowski & Smith (1974) het die disintegrasietyd

van parasetamoltablette, vervaardig met *Avicel RC-581* met behulp van die U.S.P. (1970) disintegrasiemateriaal bepaal. 'n Disintegrasietyd van minder as 10 sekondes is verkry. Bogenoemde navorsers het ook die invloed van vog op verskeie eienskappe van parasetamoltablette ondersoek en gevind dat die hoeveelheid vog teenwoordig in die granulaat geen invloed op die disintegrasietyd van die tablette uitoefen nie.

4.3.6 Dissolusiesnelheid

Tot en met die vroeë vyftigerjare was dit duidelik af te lei van farmaseutiese literatuur dat die sleutelwoord vir suksesvolle tabletformulering disintegrasiemateriaal was. Die aanname is dan ook gemaak dat *in vivo* beskikbaarheid van die geneesmiddel en disintegrasiemateriaal van die tablet sinoniem is.

Die teendeel is egter deur navorsers soos Swarbrick (1970) bewys. Daar bestaan volgens hom geen verband tussen disintegrasietyd en die mate waartoe 'n swak wateroplosbare geneesmiddel in die liggaam beskikbaar is nie.

Parrott et al. (1955) het vasgestel dat die snelheid waarmee 'n aktiewe bestanddeel vanuit tabletgranules vrygestel word, van meer belang is vir die evaluering van die biobeskikbaarheid van die geneesmiddel. Die term dissolusiesnelheid wat in hierdie verband gebruik word, dui op die vrystelling van die geneesmiddel vanuit die doseringsvorm en die oplossing van die geneesmiddel in die liggaamsvloeistowwe.

Die rol wat dissolusiesnelheid vervul in die evaluering van doseringsvorme word wyd in die literatuur omskryf en werkers soos Mattock (1977), Gibaldi (1970) Wagner (1971), Swarbrick (1970) en Swinyard (1975) omskryf die faktore wat dissolusiesnelheid beïnvloed, die invloed van dissolusiesnelheid op biobeskikbaarheid asook die onderskeie bepalingsmetodes en die apparaat daarvoor gebruik. Malinowski & Smith (1974) het gevind dat die toename in vloeibare granuleermiddel tydens vervaardiging van parasetamoltablette 'n afname in dissolusiesnelheid meebring. Die U.S.P. (1970)-mandjie dissolusieapparaat is in hierdie ondersoek gebruik. Dié navorsers wys ook daarop dat daar geen verband tussen dissolusiesnelheid en disintegrasietyd bestaan nie.

Mattok et al., (1971) vergelyk *in vivo*-data met *in vitro*-data wat die beskikbaarheid van parasetamoltablette aanbetref. Dissolusiebepalings is op verskeie wyses uitgevoer - onder andere die metode soos beskryf deur die U.S.P. (1970) waar van 'n roterende mandjie en 0,1 M HCl as dissolusiedium gebruik gemaak word asook die stationêre mandjiemete met 0,1 M HCl of 0,05 M fosfaatbuffer (pH 7,4) as dissolusiedium. Die gemiddelde tyd vir 50% van die geneesmiddel om op te los vir elke tablet, was onder 10 minute. Die disintegrasietyd was onder 6 minute.

Walters (1968) het die invloed van sorbitol op die wateroplosbaarheid en die dissolusietempo van parasetamol vanuit kommersiële parasetamoltablette ondersoek. Geen verhoogde oplosbaarheid of dissolusie kon vas gestel word nie.

4.4 *In vivo*-evaluering van tablette

4.4.1 Inleiding

Die hoofdoel van 'n farmaseutiese preparaat is om die verlangde effek uit te oefen. Verskillende

benamings om die tempo en mate van geneesmiddel absorpsie te bespreek word gebruik onder andere geneesmiddelbeskikbaarheid, fisiologiese beskikbaarheid, biologiese beskikbaarheid en biobeskikbaarheid (Matok, 1977).

Verskillende definisies word ook verskaf. Koch-Weser (1974) definieer biobeskikbaarheid as die persentasie van 'n geneesmiddelprodukt wat die sistemiese sirkulasie in 'n onveranderde vorm binnegaan na toediening van die preparaat. Wagner (1971) beskryf biobeskikbaarheid as die verhouding tussen die effektiwiteit van absorpsie van 'n preparaat relatief tot 'n standaardpreparaat.

Risdall (1978) verskaf die volgende definisie vir biobeskikbaarheid naamlik dat dit die meting is van die snelheid en die mate waarmee 'n geneesmiddel in 'n spesifieke doseringsvorm toegedien die algemene sirkulasie onveranderd bereik relatief tot 'n gegewe verwysingstandaard - 'n definisie wat in goeie ooreenstemming is met die van Wagner (1971). Die definisie wat die *American Food and Drug Administration* verskaf lei dat tot biobeskikbaarheid die snelheid en die mate is waarmee die aktiewe geneesmiddel of terapeutiese stof vanuit geneesmiddelprodukt

geabsorbeer en beskikbaar gestel word by die plek van werking (Risdall, 1978).

Portman (1970) maak onderskeid tussen die term "absorpsiesnelheid" en "beskikbaarheidsnelheid" wat by die studie van die doseringsvorme waar die metaboliseringsproses eers na absorpsie mag plaasvind en dan eers sistemies beskikbaar word, belangrik is.

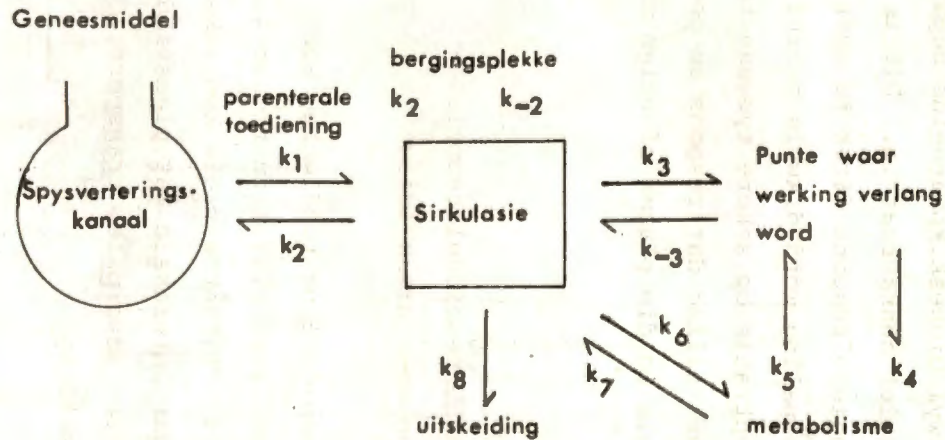
Die biobeskikbaarheid van 'n geneesmiddel hang ten nouste saam met die fisiese en chemiese eienskappe van die geneesmiddel. Die term wat gebruik word om die studie wat die verwantskap tussen eienskappe van die geneesmiddel en die terapeutiese respons verkry na toediening daarvan aan te dui, is biofarmaseutika (Gibaldi, 1976). Die besef dat formuleringsfaktore die biobeskikbaarheid van die geneesmiddel in die doseringsvorm kan beïnvloed het aanleiding gegee tot die ontwikkeling en uitbreiding van biofarmaseutiese studies (Swarbrick, 1976).

Die moontlikheid om van fisies-chemiese toetsing gebruik te maak soos disintegrasië en dissolusiebepalings en te korreleer met *in vivo* absorpsie

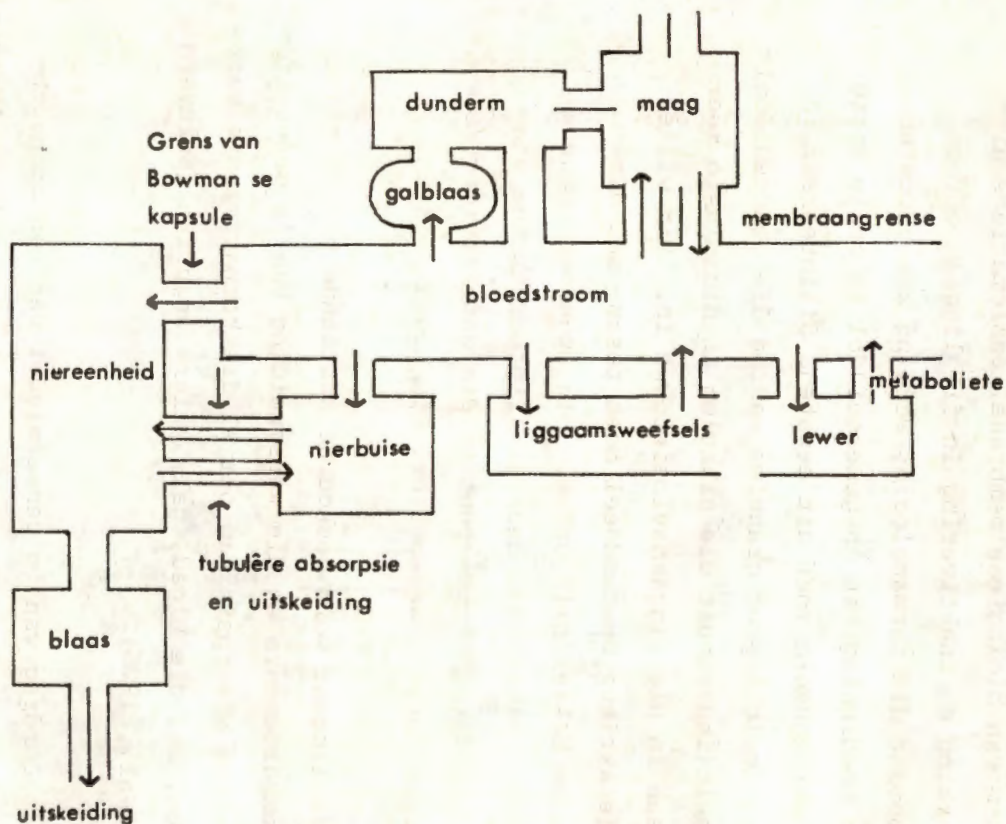
is deur Wagner (1971) en Mattok (1977) ondersoek. Fisies-chemiese toetsing is oor die algemeen goedkoop en akkuraat terwyl biobeskikbaarheids-bepalings dikwels duur en relatief onakkuraat is. Dit is moeilik om farmakologiese respons direk te meet en urien- en plasmabepaling word dikwels gebruik om geneesmiddelkonsentrasie op sekere tye aan te toon met die veronderstelling dat respons en geneesmiddelkonsentrasie in die plasma of urien met mekaar verband hou.

4.4.2 Modelle van geneesmiddelabsorpsie, -verspreiding en -uitskeiding

Die lot van 'n geneesmiddel na toediening word uitgebeeld deur Cadwallader (1973) in figuur 4.2. Die skema in figuur 4.3 illustreer die kompleksiteit en groot mate van interaksie wat plaasvind tussen die prosesse van absorpsie, transport, metabolisme en uitskeiding.



Figuur 4.2 Die lot van 'n geneesmiddel vanaf toediening tot werking verkry word. (Oorgeëem uit Cadwallér, 1973).



Figuur 4.3 Skematiese diagram van absorpsie, transport, metabolisme en

Ongeag die roete van toediening wat gevolg word, moet 'n geneesmiddel 'n aantal versperrings in die vorm van biologiese membrane, ensiematiese uitwerking en inaktivering in die liggaam oorkom voordat dit farmakologiese werking kan uitoefen. Na toediening van 'n geneesmiddel in orale vaste doseringsvorm moet dit eerstens disintegreer in fyn deeltjies of granules waarna die geneesmiddeldeeltjies vanuit die granules in dissolusie moet gaan in die liggaamsvloeistowwe in. Dit wil sê die aktiewe bestanddeel moet tesame met die ander bestanddele oplos. Die opgeloste geneesmiddel beweeg dan deur die lipiedmembrane waar dit vanaf die absorpsiepunt in die onderskeie verspreidingsvloeistowwe soos bv. die bloed voorkom.

Die liggaam word beskou as bestaande uit 'n aantal kompartemente en die verspreiding van 'n geneesmiddel na absorpsie kan oor al die kompartemente voorkom, bv. die bloed, gal, kliere en urien (Swinyard et al., 1975).

Die oordrag van 'n geneesmiddel van een kompartement na die ander word geassosieer met 'n snelheidskonstante vir die besondere oordrag. In die meeste gevalle word eerste orde kinetika gehandhaaf

wat die tempo van oordrag betref. Die hoeveelheid vry geneesmiddel in die sentrale kompartement en die weefsel kompartement betrokke in 'n twee-kompartementsisteem, staan in ewewig met mekaar. Die oordrag van 'n geneesmiddel na urien of ander uitskeidingsorgaan asook die transformasie van die geneesmiddel in weefsel of bloed na onaktiewe metaboliete, is gewoonlik 'n omkeerbare proses. Die netto resultaat van die proses word uitskeiding genoem (Gibaldi, 1976).

Meeste geneesmiddels word deur ensieme in die liggaam gemetaboliseer. Die proses van omsetting van 'n geneesmiddel na metaboliet word biotransformasie genoem. Die proses vind hoofsaaklik in die lewer plaas alhoewel die niere, skeletspiere, ingewande en selfs plasma belangrike punte van ensiematiese afbraak mag wees. Sekere geneesmiddels word nie in die liggaam omgesit nie. Die onveranderde geneesmiddel moet egter nog steeds uit die liggaam geelimineer word. Die algemene weg van eliminasië is uitskeiding deur die niere terwyl ander weë van uitskeiding deur die gal, sweet, speeksel en maagsappes gevolg kan word (Swinyard, 1975).

Metaboliete deur die lewer gevorm kan deur die gal

uitgeskei word maar kan ook deur die bloed geherabsorbeer word. Herabsorpsie van verbindings kan ook plaasvind na filtrering deur die Kapsel van Bauman in die nierbuisies om sodoende weer in die bloed te beland (Cadwaller, 1973).

4.4.3 Biobeskikbaarheidsbepalings

4.4.3.1 Algemeen

Ten spyte van die mate van korrelasie wat daar bestaan tussen *in vitro*- en *in vivo*-gewens wat die beskikbaarheid van geneesmiddels vanuit doseringsvorme betref (Wagner, 1971; Swarbrick, 1970) bestaan daar tog 'n behoefte aan *in vivo*-gewens wat veral nuut geformuleerde preparate betref.

Biobeskikbaarheidsbepalings word gewoonlik uitgevoer deur die toediening van verskillende enkel-dosisse van die toetsformule en 'n verwysingsstandaard van die geneesmiddel aan normale en gesonde proefpersone. Die evaluering van 'n formule wat *in vivo*-gedrag aanbetref kan ook gedoen word deur dit te vergelyk met bestaande formules. Die bioekwivalensie van die formules word dus

bepaal, dit wil sê die tempo waarmee die geneesmiddel vanuit die twee verskillende formules die algemene bloedsirkulasie bereik, word vergelyk. Biobeskikbaarheidstoetsing is 'n uiters bruikbare metode wat aangewend kan word om die kliniese potensiële ekwivalensie van geneesmiddelprodukte kwantitatief te bepaal.

Biobeskikbaarheidsbepalings word uitgevoer op gesonde, normale volwassenes onder standaard toestande. Gewoonlik word enkeldosisse van die geneesmiddel toegedien in welke geval die bepalingsmetode oor hoë sensitiwiteit moet beskik. Die doel van die bepaling is verder ook om werking van die geneesmiddel onder standaard toestande te evalueer. Die veronderstelling word gemaak dat enige verandering in standaard toestande of proefpersone die verskillende proefpersone tot 'n gelyke mate sal beïnvloed. Proefpersone moet geneesmiddel-"vry" wees vir ten minste twee weke voordat bepaling in aanvang neem om moontlike geneesmiddel geïnduseerde invloede op die lewer se ensiensisteme uit te skakel. Gewoonlik word verwag dat proefpersone oornag sal vas en slegs maaltye 2 tot 4 uur na dosering sal nuttig. Die preparate moet toegedien word aan proefpersone op 'n willekeurige wyse deur

gebruik te maak van 'n gepaste oorkruis-ontwerp sodat moontlike daaglikse variasies uitgeskakel kan word. Die protokol moet ook die urien- of bloedversamelingstye, die tegniek van monsterver-sameling en isoleringsmetode meld (Swinyard, 1975).

Die konsentrasie-tyd profiel gelewer uit resultate van sodanige bepalinge moet superimponeerbaar wees om die formules as bioekwivalent te kan bestempel. Die vorm van die profiel is van kliniese belang en dui op die geslaagdheid of tekortkominge van die formule. Waar 'n drempelwaarde benodig word om die verlangde terapeutiese respons te verkry en te behou is die konsentrasietyd profiel 'n aandui-ding van wat die gedrag van die formule. Sou die oppervlakte onder die kurwes ooreenkom maar die vorm daarvan verskil mag varierende farmakologiese responsies verkry word (Mattok, 1977).

Die geneesmiddelkonsentrasie by elke monsterne-mingstyd word dikwels gebruik om formules te vergelyk. Westlake (1973) wys op die hoë mate van ooreenstemming wat aangetref word tussen bloedkon-sentrasiewaardes 1 uur na toediening bepaal en *in vitro*-dissolusiedata. Korrelasie tussen dissolusie-data en die tyd benodig om maksimale bloedkon-

sentrasie te bereik kan ook gemaak word. *In vivo* bepaling is egter onderworpe aan vertraging in die tydperk waarin geneesmiddel verskyning in die sistemiese sirkulasie voorkom asook onderworpe aan die tempo van absorpsie, verspreiding, metabolisme en uitskeiding. Waar die eliminasietyempo gelyk of groter is as die tempo waarmee die geneesmiddel beskikbaar gestel word kan klein veranderinge, wat toegeskryf kan word aan formuleringsfaktore of individuele afwykings, lei tot drastiese veranderinge in die waarneembare maksimum geneesmiddelkonsentrasie en die tyd benodig om dit te bereik.

Die gebruik van piekhoogtes om maksimale konsentrasie te bepaal eerder as die oppervlakte onder die kurwe mag misleidend wees omdat die konsentrasie afhang van die monsternemingsprogramme.

Die keuse van bepalingsmetode, naamlik in plasma of urien, hang gewoonlik af van die praktiese oorwegings soos tyd, akkuraatheid en eenvoud van metode. Waar plasmabepaling meer gespesialiseerde onttrekkings- tegnieke benodig bevoordeel die eenvoud van urienbepaling die proses. In urienbepaling is die skeidings- en ekstraksieprosesse ook gewoonlik makliker.

4.4.3.2 Serumkonsentrasiebepalings

Serumkonsentrasiebepalings word verkieslik slegs uitgevoer na die toediening van enkeldosis geneesmiddelprodukte. Bloedmonsters word verkry deur bloed vanuit 'n sistematiese aar te onttrek en te analiseer om die geneesmiddelinhoud vas te stel. 'n Grafiese uiteensetting van konsentrasie teenoor tyd lewer 'n duidelike beeld van die bio-beskikbaarheid van die geneesmiddel. Na inname van die meeste geneeskundige produkte verloop 'n tydperk waartydens geen geneesmiddel in die sistemiese sirkulasie opgespoor kan word nie. Die vertragingstyd reflekteer die tydperk benodig vir die produk om te disintegreer, vir die geneesmiddel om in dissolusie te gaan en in die meeste gevalle ook die tyd benodig vir die geneesmiddel om die dunderm te bereik.

Vir die doeleindes van die meeste biobeskikbaarheidsbepalings is dit voldoende om slegs drie entiteite te bepaal naamlik maksimale geneesmiddel konsentrasie in die plasma, (piek van die plasmakonsentrasiekurwe), die tyd verloop voordat maksimale plasmakonsentrasie bereik is en die oppervlakte onder die geneesmiddel plasma konsen-

trasiekurwe.

Styging in die kurwe kom voor waar geneesmiddel absorpsietempo begin toeneem aangesien die proses van eliminasië begin sodra die geneesmiddel in die bloedstroom verskyn. Die piek van die plasma-konsentrasiekurwe word bereik wanneer die tempo van die toename van geneesmiddelkonsentrasie nie meer die tempo van geneesmiddeleliminasië deur verspreiding na die weefsels of urinêre uitskeiding oorskreë nie. Waar die eliminasië of verspreiding van 'n geneesmiddel abnormaal is kan gevolgtrekkings aangaande biobeskikbaarheid wat gebaseer is op maksimum plasmakonsentrasie misleidend wees.

In enkeldosis biobeskikbaarheidstudies gebaseer op serumkonsentrasie-bepalings is die oppervlakte onder die konsentrasie-tydkurve die mees belangrike meting. Die meting word gedoen deur 'n integrasie proses en word uitgedruk in milligram per liter tyd uur. Die grootte van die oppervlakte is dus naverwant aan die hoeveelheid geneesmiddel wat die sistemiese sirkulasie binnegaan.

Wanneer die biobeskikbaarheid van 'n geneesmiddel op hierdie wyse bepaal word, word dit vergelyk met die

gegewens verkry deur 'n verwysingstandaard aan identiese prosedures te onderwerp.

4.4.3.3 Urienkonsentrasiebepalings

In gevalle waar die geneesmiddel toegedien grootliks onveranderd uitgeskei word, is die bepaling van geneesmiddelkonsentrasie in urien veral geskik.

Indien 'n geneesmiddel uitermatige metabolisering ondergaan kan urienbepalings van beide die metaboliet en onveranderde geneesmiddel steeds met sukses uitgevoer word alhoewel die moontlikheid van resultate wat dui op hoër biobeskikbaarheid as wat werklik die geval is, mag voorkom. Dit kan toegeskryf word aan gedeeltelike biotransformasie van die geneesmiddel wat in die lumen van die ingewande of in die lewer plaasvind voordat die sistemiese sirkulasie bereik word.

Die voordeel wat urienkonsentrasiebepalings inhou is dat die konsentrasie van baie geneesmiddels in urien veel hoër is as wat dit in serum is. Die toepassing van gehaltebepalingsmetodes met laer sensitiwiteit word dus moontlik gemaak.

Dit is egter belangrik dat proefpersone wat vir biobesikbaarheidsstoetse gebruik word normale nier=funksie het. Goeie ooreenstemming word aangetref tussen die urienuitskeiding van 'n geneesmiddel na toediening en die hoeveelheid geneesmiddel in die plasma wanneer dieselfde geneesmiddel in dieselfde dosis intraveneus toegedien word.

4.4.3.4 Verwerking van data

Die gegewens verkry van biobesikbaarheidsbepalings kan met behulp van statistiese metodes beoordeel word (Westlake, 1973).

Koch-Weser (1974) wys daarop dat die meting van die oppervlak onder die kurwe die belangrikste gegewens in verband met biobesikbaarheid van 'n formule uitmaak in enkeldosis-bepalings.

Soos met die evaluering van die meeste data, waar die gegewens die funksie van 'n wye reeks komplekse variërende faktore is, moet sorg aan die dag gelê word om nie die data-evaluering te oorvereenvoudig nie.

Verskeie statistiese en nie-statistiese metodes word

aangewend om die tempo en mate van absorpsie van 'n geneesmiddel aan te toon. Vir die uitwys van een spesifieke faktor of parameter verantwoordelik vir biobeskikbaarheid of die gebrek daaraan moet al die faktore wat 'n rol speel in die prosesse van absorpsie, metabolisme en uitskeiding ondersoek word.

Cressman (1975) gee 'n oorsig oor data-evaluering en gaan van die standpunt uit dat slegs die indruk wat verkry word deur die saamgestelde resultate, gebruik kan word om tot 'n gevolgtrekking te kom oor biobeskikbaarheid. Die navorsers verskaf 'n volledige protokol en sluit 'n statistiese metode vir die verwerking van die eindresultate in.

Werkers soos Wagner & Nelson (1964) en Loo & Riegelman (1968) verskaf metodes waarmee plasma-konsentrasies in relatiewe persentasie dosis geabsorbeer bereken kan word. Die metodes laat statistiese berekeninge van die relatiewe snelhede en mate van absorpsie van al die formulerings toe.

4.4.3.5 Korrelasie van *in vitro*- en *in vivo*- gegewens

Alhoewel daar verskeie literatuurverwysings bestaan oor die goeie korrelasie tussen dissolusie- en disintegrasietye en biobeskikbaarheid word daar ook dikwels na die teenoorgestelde verwys (Wagner, 1969; Morrison en Campbell, 1965). Waar daar wel 'n verband bestaan tussen disintegrasietyd en *in vivo*-data is dit van beperkte waarde aangesien daar geen korrelasie is tussen disintegrasie en dissolusie nie. Aangesien slegs die dissolusietempo as snelheidsbepalende stap beskou word in die proses van absorpsie en biobeskikbaarheid dui 'n snelle disintegrasie nog geensins op die goeie beskikbaarheid van die geneesmiddel nie.

Mattok et al. (1977) het 'n vergelykende studie uitgevoer op *in vivo*- en *in vitro*-bepalings van 'n aantal geneesmiddels. Slegs in 'n paar gevalle kon die navorser 'n verband vind tussen dissolusietyd en biologiese beskikbaarheid. 'n Toename in dissolusietyd resulteer meestal in die afname in biobeskikbaarheid. Mattok et al. (1977) bewys hierdie verband maar met 'n lae mate van herhaalbaarheid. Oor die algemeen word 'n afname in biobeskikbaarheid

verkry wanneer die absorpsietempo van 'n geneesmiddel beperk word deur die dissolusietempo.

Biobeskikbaarheid van 8 lotte van 6 verskillende parasetamoltabletformules is deur McGilveray et al. (1971) bepaal en met dissolusietye onder 5 verskillende toestande verkry, vergelyk (Mattok et al. 1971).

Die *in vivo* data is verkry deur 8 lotte tablette, 'n stroop en 'n oplossing van die geneesmiddel toe te dien aan 10 proefpersone in ooreenstemming met 'n 10 x 10 Latynse vierkant ontwerp. Biobeskikbaarheid is bereken deur die oppervlakte onder die bloedvlakprofiel van onveranderde geneesmiddel tot 6 uur na toediening bepaal te gebruik asook die urienêre uitskeiding van die onveranderde geneesmiddel en metaboliete tot 24 uur na toediening. Die oplossing van parasetamol is gebruik as die verwysingsstandaard. Die biobeskikbaarheid van die tabletformules was in die omgewing van 85 - 103%.

Die disintegrasietye van meeste van die tablette was onder 6 minute en die dissolusietye onder 10 minute. Mattok et al. (1971) wys op gebrek

aan korrelasie tussen die gegewens maar wys ter=
selfdertyd daarop dat dit onwys sou wees om aan te
neem dat daar hoegenaamd geen verband tussen die
biobeskikbaarheid, dissolusie- en disintegrasi=
gedrag van parasetamol tablette bestaan nie.

HOOFSTUK 5

ONTWIKKELING EN EVALUERING VAN 'N STABILITEITS= AANDUIDENDE BEPALINGSMETODE

5.1 Inleiding

Na aanleiding van die oorsigtelike literatuuronderzoek van die onderskeie bepalingsmetodes van parasetamol, is 'n aantal metodes uitgesonder en aan 'n meer intensiewe eksperimentele ondersoek onderwerp om die moontlike toepassing vir stabiliteitsaanduidende gebruik te evalueer.

Metodes is na aanleiding van die volgende vereistes verkies: akkuraatheid, eenvoud en spoed waarmee dit uitgevoer kan word en die koste van reagense. Die eliminasië van sekere metodes het berus op tekortkominge wat bogenoemde vereistes betref. Klem is veral gelê op die praktiese uitvoerbaarheid van die metode aangesien die stabiliteitsbepaling van geneesmiddels gewoonlik geroutineerd is.

Die mate van sensitiwiteit van die metode is beklemtoon om te kan voldoen aan die grense wat deur

die verskillende farmakopieë gestel word ten opsigte van die konsentrasie van afbraakprodukte teenwoordig. Die grense soos deur die B.P. (1973), N.F. (1970) en die U.S.P. (1970) gestel, word in tabel 5.1 verskaf.

TABLE 5.1 Grense ten opsigte van die p-aminofenol- en p-chloorasetaniliedinhoud in para-setamol.

Verbinding	N.F. (1960)	B.P. (1973)	U.S.P. (1960)
P-aminofenol	0,25%	0,005%	0,005%
p-chloorasetanilied	0,001%	0,001%	0,001%

5.2 Ondersoek van bestaande beaplingsmetodes

5.2.1 Gaschromatografie

5.2.1.1 Algemeen

Vanweë die voordele verbonde aan gaschromatografie is veral gepoog om 'n toepaslike stabiliteits=aanduidende metode te vind. Aangesien die basis van 'n bevredigende gaschromatografiese analise berus op die suksesvolle skeiding van die kom=ponente is baie aandag geskenk aan die keuse van die stasionêrefase - die faktor direk verantwoor=delik vir die skeidingsproses van die komponente.

'n Algemene probleem wat ondervind word wanneer parasetamol met dié metode bepaal word, is die vervorming van die laaste gedeelte van die piek (stertvorming). Die verskynsel kan die skeiding van parasetamol van ander komponente bemoeilik en lewer onbetroubare resultate. Diatomiese silika (*Celite*) word meestal as ondersteunende materiaal in gaschromatografiese kolomme gebruik en die hidroksielgroepe wat deel uitmaak van die mate=riaal is verantwoordelik vir die adsorpsie van sekere verbindings. In die geval van parase=

tamol wat suur van aard is en self oor 'n hidroksiel= groep beskik, kom adsorpsie grootliks voor. Behandeling van die *Celite*-oppervlakte met silaniseermiddels kan adsorpsie-effekte verminder en skouervorming van die pieke aansienlik laat afneem. Die hidrosielgroepe van die *Celite*-oppervlakte word gemodifiseer en moontlike bindingsplekke vir verbindings in die mobiele fase word uitgeskakel (Ridgeon, 1971). Vir die toepassing van silanisering by die bepaling van parasetamol is van 'n kombinasie van silaniseermiddels gebruik gemaak. Die kontaminasie van die detektore is egter 'n nadeel wat die sensitiwiteit van die metode beïnvloed.

'n Verdere struikelblok wat tydens die gaschromatografiese bepaling van parasetamol ondervind word, is die sensitiwiteit wat daar bestaan teenoor vog. Uiterste sorg moet gedra word om die uitsluiting van water te verseker aangesien die reaktiewe waterstofatoom van die watermolekule deaktivering van die silaniseerpunte veroorsaak (Van Dyk, 1978).

5.2.1.2 Eksperimenteel

5.2.1.2.1 Apparaat

'n *Pye-Unicom Model 104* gaschromatograaf met 'n vlamionisasie detektor, is gebruik gedurende die bepaling. 'n *Sargent Model S.R.G.*-registreerder en 'n *Autolab System I*-integreerder is aan die gaschromatograaf gekoppel.

'n *Vortex*-skudapparaat is gebruik om die silaniseermiddel en asetoon oplossings van die verbindings te meng.

5.2.1.2.2 Gaschromatografiese kondisies

Die kondisies vir die bepaling was soos volg:

Kolom: 2,1m x 4mm spiraalvormige glaskolom

5% *OV 19* op *Chromosorb W-HP* (80 - 100 maas)

Temperatuur: Oond 155°C

Inlaatblok 160°C

Detektor 180°C

Attenuasie 64 x 10²

Gasvloei: Waterstof: 50 ml/min.
Stikstof: 80 ml/min.
Lug: 500 ml/min.

5.2.1.2.3 Reagense

Asetoon is as oplosmiddel en bensoësuur as interne standaard gebruik. Die volgende silaniseermiddels is in kombinasie in die verhouding 1:0,68:1 gebruik.

BSA (N,O - bis (trimetielsiliel) asetamied)
BSTFA (bis (trimetielsiliel) trifluoroasetamied)
TMSI (N-trimetielsilielimidiasool)

5.2.1.2.4 Prosedure

1. Standaardoplossings van parasetamol, p-chloorasetanilied en p-aminofenol is in asetoon berei met onderskeidelik die volgende konsentrasies:

Parasetamol-oplossing	5 mg/ml
p-chloorasetanilied-oplossing	1 mg/ml
p-aminofenoloplossing	3 mg/ml

Bensoësuur is as interne standaard direk

bygevoeg in die konsentrasie van 1 mg/ml.

Die oplossings is daagliks vars berei.

Die standaardoplossings is gebruik om eerstens vas te stel wat die retensietye vir die verskillende verbindings is onder bogenoemde kondisies; en tweedens vir die berekening van 'n faktor vir elke bestanddeel om die reproduseerbaarheid van die metode te kan evalueer.

Silanisering is toegepas deur 200 mikroliter van die silaniseermiddelmengsel met behulp van 'n 100 mikroliter spuit aan 1 ml van die standaardoplossings, wat 1 mg/ml interne standaard bevat, toe te voeg. Twee tot vier mikroliter van elke oplossing is afsonderlik in die gaschromatograaf met 'n 10 mikroliter-spuit gespuit.

- ii 'n Mengsel van die drie bestanddele van bekende samestelling is vervolgens berei, deur dieselfde prosedure gestuur as die standaardoplossings en 2 - 4 mikroliter is weer eens in die gaschromatograaf gespuit. Die piekoppervlaktes van die interne standaard en die piekoppervlaktes van parasetamol, p-aminofenol en p-chloorasetanilied is vir die

standaardoplossings sowel as die mengseloplossing met behulp van die integreerder bepaal. 'n Faktor is bereken vir elke bestanddeel en gebruik vir die bepaling van die inhoud van mengsels van die bestanddele soos verduidelik onder (iii) asook die bepaling van die akkuraatheid van die metode.

- iii Vervolgens is 'n verdere aantal standaardoplossings sowel as mengseloplossings van parasetamol, p-aminofenol en p-chloorasetanilied berei in variërende konsentrasies en kombinasies en gaschromatografies bepaal. Die standaardoplossing berei onder (ii) is telkens in die gaschromatograaf gespuit en die faktor herbereken vir elke bestanddeel. Die resultate verkry is gebruik om die akkuraatheid van die metode vas te stel.

5.2.1.2.5 Resultate

- 1) Die retensietye vir elk van die bestanddele is soos in tabel 5.2 aangetoon. Figuur 5.1 is 'n uitbeelding van die chromatogram van parasetamol, p-aminofenol en p-chloorasetanilied met bensoë-

suur as interne standaard.

TABEL 5.2 Retensietye van parasetamol, p-aminofenol en p-chloorasetanilied

Verbinding	Retensietyd (sekondes)
Bensoësuur	74
Parasetamol	346
p-aminofenol	318
p-chloorasetanilied	181

ii) Die mengsels van parasetamol, p-chloorasetanilied en p-aminofenol is soos volg saamgestel:

parasetamol	4 $\mu\text{g/ml}$
p-chloorasetanilied	2 $\mu\text{g/ml}$
p-aminofenol	2 $\mu\text{g/ml}$
bensoësuur	1,2 $\mu\text{g/ml}$

Die faktor bereken vir elk van die drie verbindings was soos volg:

parasetamol	2,2845
-------------	--------

p-chloorasetanilied	0,5547
p-aminofenol	2,45173

Die hoeveelhede van elke verbinding in die mengseloplossing is soos volg bereken:

$$\% \text{ Hoeveelheid aktiewe verbinding} = \frac{\frac{M}{F} x}{Y} \times 100$$

M = $\frac{\text{Piekoppervlakte van aktiewe verbinding in die monster}}{\text{Piekoppervlakte van interne standaard in die monster}}$

F = die gemiddelde van die M-waarde vir die standaardoplossing van elke aktiewe verbinding

x = hoeveelheid aktiewe verbinding in die standaardoplossing

y = teoretiese hoeveelheid aktiewe verbinding in die monster

- iii) Die inhoud van elkeen van die mengseloplossings is bepaal met die formule verskaf onder (ii). Die resultate is gebruik om die standaardafwyking en variasiekoëffisiënt van die metode te bereken om sodoende 'n evaluering van die akkuraatheid daar van te kan maak.

In table 5.3 word die resultate van die bepaling saamgevat.

TABEL 5.3 Bepaling van 'n aantal monsters wat parasetamol, p-chloorase=tanilied en p-aminofenol bevat

Bepaling	Konsentrasie Interne Standaard (mg/ml)	Parasetamol		p-aminofenol		p-chloorasetanilied	
		begin kons. (mg/ml)	kon. gevind (mg/ml)	begin kons. (mg/ml)	kons. gevind (mg/ml)	begin kons. (mg/ml)	kons. gevind (mg/ml)
1	1,2	3,20	3,27	1,60	1,57	3,20	3,17
2	1,2	3,60	3,54	2,40	2,38	2,00	1,98
3	1,2	5,20	5,21	1,20	1,24	1,60	1,61
4	1,2	6,00	6,19	0,80	0,78	1,20	1,19
5	1,2	7,20	7,19	0,40	0,40	0,40	0,40

Die volgende formules is gebruik om die standaardafwyking en variasie koëffisiënt te bereken vir elke verbinding in die mengsel:

i) Standaardafwyking (s)

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

ii) Variasiekoëffisiënt (V)

$$V = \frac{s}{\bar{x}} \times \frac{100}{1}$$

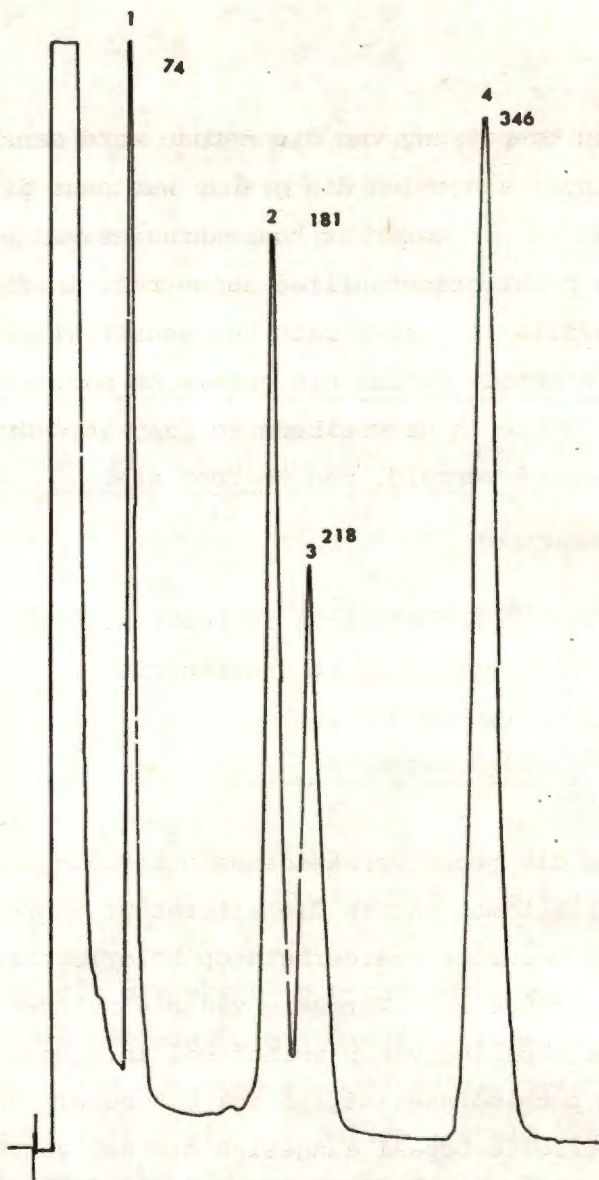
In tabel 5.4 word die berekende s- en V-waardes vir die gaschromatografiese bepalingsmetode van die drie verbindings aangetoon.

TABEL 5.4 Standaardafwyking en variasiekoëf= fisiënt vir die gaschromatografiese bepaling van parasetamol, p-chloor= asetanilied en p-aminofenol

Verbinding	Standaard= afwyking	% Variasie koëf= fisiënt
parasetamol	1,93	1,91
p-chlooraseta= nilied	0,66	0,66
p-aminofenol	2,17	2,16

5.2.1.2.6 Bespreking

Die aanwending van die metode vir die bepaling van parasetamol en afbraak-produkte van die verbind= ing blyk uit bogenoemde gegewens van waarde te wees. Die evaluering van die metode is egter uit= gevoer deur van relatiewe hoë konsentrasies van die verbindings gebruik te maak. 'n Beperking op die gebruik van hierdie metode is dat konsen= trasies laer as 20 µg/ml nie bepaal kan word nie.



Figuur 5.1 Chromatogram van parasetamol (4) p-aminofenol (3) en p-chloorasetanilied (2) met benzoësuur (1) as interne standaard.

Die toepassing van die metode word aansienlik verminder aangesien die grense wat deur die farmakopië gestel word wat konsentrasies van p-aminofenol en p-chloorasetanilied aanbetref, in die meeste gevalle 'n groter mate van sensitiwiteit vereis. Die metode is dus nie geskik om parasetamolafbraakprodukte in hoeveelhede so laag as deur die farmakopië vermeld, aan te toon nie.

5.2.2 Kolorimetrie in kombinasie met ultravioletspektrofotometrie

5.2.2.1 Algemeen

Van die groot verskeidenheid bepalingsmetodes van parasetamol wat in die literatuur voorkom, is die oorgrote meerderheid op kolorimetriese metodes gebaseer. Verskeie van die metodes sluit ook die bepaling van p-aminofenol in. Daar is gepoog om p-chloorasetanilied ook met behulp van kolorimetrie te bepaal aangesien nie een van die metodes onder 3.3 bespreek geskik is vir dié kwantitatiewe bepaling van parasetamol en albei afbraakprodukte nie. Dit was egter nie moontlik nie en p-chloorasetanilied is met behulp van ultravioletspektro-

fotomerie bepaal. Die skeiding van parasetamol en p-aminofenol van p-chloorasetanilied is aanvanklik uitgevoer deur die p-chloorasetanilied met chloroform vanuit 'n alkaliese oplossing (4 M NaOH) te ekstraher. Die p-chloorasetanilied is ultravioletspektrofotometries by 250 nm teenoor chloroform as blanko bepaal. Die parasetamol in die alkaliese laag is na p-aminofenol gehidroliseer en die totale hoeveelheid p-aminofenol is volgens die metode van Vaughan (1969) soos onder 3.3.2 bespreek, bepaal. Die afbraak van p-aminofenol in alkaliese medium het die metode egter onbruikbaar gemaak en die metode is gewysig deur in plaas van 'n alkaliese oplossing, gekonsentreerde soutsuur te gebruik. Die bepaling van gehidroliseerde parasetamol en vrye p-aminofenol is uitgevoer met behulp van die metode van Ellcock & Fogg (1975) (3.3.3).

5.2.2.2 Eksperimenteel

5.2.2.2.1 Apparaat

'n *Zeiss M4 Q 111* - spektrofotometer

5.2.2.2.2 Reagense

- i) Alkaliese reagens: 2,0g trinatriumortofosfaatdodekahidraat + 2,0g natriumhidroksied + 6,0g fenol in water verdun tot 100 ml.
- ii) Chloroform
- iii) Gekonsentreerde soutsuur

5.2.2.2.3 Bereiding van monsters en standaardse

Standaardoplossings van p-aminofenol en p-chloorasetanilied is in water en chloroform onderskeidelik berei. Die konsentrasies van die oplossings word in tabel 5.5 verskaf.

TABEL 5.5 Konsentrasies van standaardoplossings

Verbinding	Konsentrasie ($\mu\text{g/ml}$)
P-aminofenol	1
(as hidrochloried)	1,2
	1,5
	1,8

Tabel 5.5 vervolg ...

Verbinding	Konsentrasie ($\mu\text{g/ml}$)
p-chlorasetanilied	4
	5
	6
	8

'n Aantal poeiermengsels met variërende konsentrasies van parasetamol, p-aminofenol en p-chloorasetanilied is ook berei. Die hoeveelhede van die twee afbraak=produkte in die mengsels was in sekere gevalle minder of gelyk aan die grense wat deur die farmakopië gestel word vir die teenwoordigheid daarvan in parasetamol (sien tabel 5.1).

5.2.2.2.4 Prosedure

Vir die bepaling van die inhoud van die mengsels is daar telkens twee hoeveelhede poeier afgeweg, naamlik 'n hoeveelheid poeier wat teoreties ongeveer 100 mg parasetamol bevat en 'n hoeveelheid poeier wat teoreties 500 mg parasetamol bevat. Eersgenoemde monster is

bruik vir die bepaling van die parasetamol- en p-chloorasetaniliedinhoud en die laasgenoemde monster vir die bepaling van p-aminofenol.

By die 100 mg parasetamolmonster is 25,0 ml gekonsentreerde HCl en 10,0 ml chloroform in 'n skeitregter gevoeg en deeglik geskud. Na filtrering deur faseskeidingspapier is die chloroformlaag in 'n digsluitende houer bewaar vir die bepaling van p-chloorasetanilied.

'n Twee milliliter monster van die HCl-laag is oorgedra in 'n proefbuis, 'n verdere 3,0 ml gekonsentreerde HCl bygevoeg en met aluminiumfoelie gesluit. Die oplossing is vir 1 uur lank oor 'n kokende waterbad gehidroliseer, verwyder en toegelaat om af te koel. Die oplossing is vervolgens kwantitatief na 'n 200-ml volumetriese fles oorgedra en tot volume opgemaak. Tien milliliter van hierdie oplossing is oorgedra na 'n 200-ml volumetriese fles en 5,0 ml alkaliese reagens bygevoeg. Die mengsel is geskud om vermenging te weeg te bring en daarna vir 10 minute laat staan. Die oplossing is tot volume met water opgemaak en die absorpsie is by die golflengte van maksimum absorpsie naamlik 625 nm teenoor 'n blanko be-

staande uit 10,0 M HCl waarby 5,0 ml alkaliese reagens gevoeg is, bepaal. Die p-chloorasetanilied in die chloroformlaag is vervolgens by die golflengte van maksimum absorpsie naamlik 250 nm bepaal.

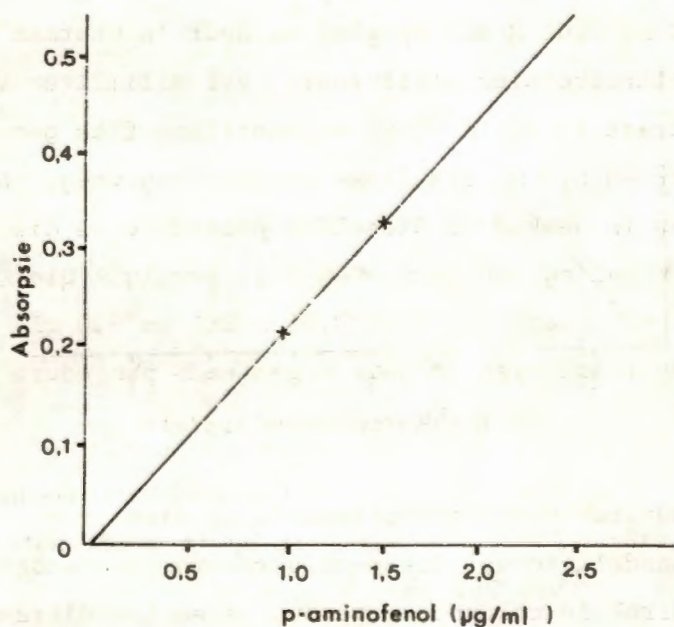
Die poeiermengsel wat 500 mg parasetamol bevat, is in 'n 50 ml 0,01 M HCl opgelos en deur 'n Whatman No. 1-filtreerpapier gefiltreer. Vyf milliliter van die filtraat is in 'n 50 ml volumetriese fles gepipetteer en 5,0 ml alkaliese reagens bygevoeg. Die oplossing is geskud en dieselfde prosedure as dié vir die bepaling van parasetamol is gevolg. Die blanko het bestaan uit 5 ml 0,01 M HCl en 5,0 ml alkaliese reagens en is deur bogenoemde prosedure gevoer.

Die standaard van p-aminofenol is op dieselfde wyse behandel, terwyl die p-chloorasetaniliedstandaard direk in chloroform verdun is en toe ultravioletspektrofotometries bepaal is, soos hierbo genoem.

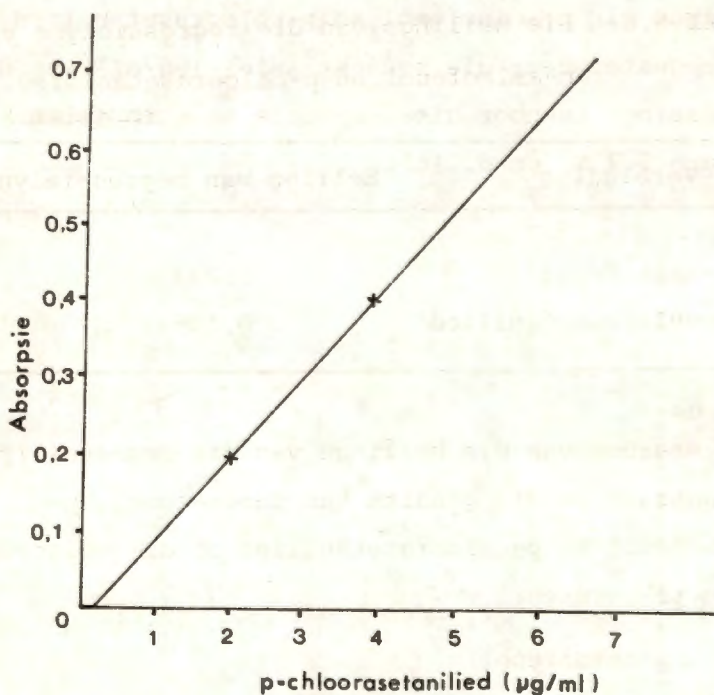
5.2.2.2.5 Resultate

Die resultate verkry uit die bepaling van die gehalte van die standaardoplossings, is gebruik om regres-

sielyne vir p-aminofenol en p-chloorasetanilied is opgestel deur die konsentrasies ($\mu\text{g/ml}$) van die oplossings teenoor die absorpsie te stip (sien figure 5.2 a en 5.2 b).



Figuur 5.2 a Die regressielyn vir p-aminofenol in 0,01 M HCl by 'n golflengte van 652 nm.



Figuur 5.2 b Die regressielyn vir p-chloorasetanilied in chloroform by 'n golflengte van 250 nm.

Die hellings van die lyne is bereken en word in tabel 5.6 aangetoon.

TABEL 5.6 Die hellings van die regressielyne vir p-aminofenol en p-chloorasetanilied.

Verbinding	Helling van regressielyn
p-aminofenol	0,232
p-chloorasetanilied	0,106

Die waardes van die hellings van die regressielyne is gebruik om die gehalte van parasetamol, p-aminofenol en p-chloorasetanilied op die volgende wyse te bereken:

i) p-aminofenol

$$\text{Konsentrasie herwin (\%)} = \frac{E/f}{x} \times 100$$

waar E = absorpsiewaarde

f = helling van p-aminofenol-regressielyn

x = teoretiese konsentrasie van finale oplossing ($\mu\text{g/ml}$)

ii) Parasetamol

Konsentrasie herwin

$$(\%) = \frac{E/f \times 1,385}{y} \times 100 - M$$

waar E = absorpsiewaarde

f = helling van p-aminofenol-regressielyn

1,385 = faktor vir die omrekening van p-aminofenol na parasetamol

y = teoretiese konsentrasie parasetamol in die finale oplossing ($\mu\text{g/ml}$)

M = persentasie p-aminofenol (as parasetamol) teoreties teenwoordig in die mengsel

iii) p-chloorasetanilied

$$\text{Konsentrasie herwin (\%)} = \frac{E/f}{x} \times 100$$

waar E = absorpsiewaarde

f = helling van die p-chloorasetanilied-regressielyn

x = teoretiese konsentrasie p-chloorasetanilied in finale oplossing ($\mu\text{g/ml}$)

In tabel 5.7 word herwinnings vanuit die mengsels van die drie verbindings aangetoon. Duplikaatbepalings is uitgevoer en die gemiddelde waardes bereken.

TABEL 5.7 Herwinnings vanuit poeiermengsels van parasetamol p-aminofenol hydrochloried en p-chloorasetanilied

Bepaling	Parasetamol		p-chloorase=tanilied		p-aminofenol	
	Begin kons. (g/ml)	Kons. gevind	Begin kons. ($\mu\text{g/ml}$)	Kons. begin	Begin kons. ($\mu\text{g/ml}$)	Kons. gevind
1	40,0	39,34	3,0	3,08	1,0	0,92
2	44,0	43,79	3,0	2,87	1,20	1,11
3	52	49,19	3,0	2,88	1,80	1,70
4	60	57,39	3,20	2,98	3,0	2,76
5	72	67,67	2,40	2,27	5,0	4,69

Die standaardafwyking en variasie-koëffisiënt is bereken met behulp van die formules wat onder 5.2.1.2.5 gegee is en word in tabel 5.8 verskaf.

TABEL 5.8 Standaardafwyking en variasie-koëf= fisiënt vir die kolorimetriese bepaling van parasetamol, p-aminofenol en p-chloor= asetanilied

Verbinding	Standaard= afwyking	% Variasie- koëffisiënt
Parasetamol	2,40	2,49
p-chloorasetanilied	3,64	3,77
p-aminofenol	0,98	1,05

5.2.2.2.6 Bespreking

Die resultate dui daarop dat lae konsentrasies van die twee afbraakprodukte, p-aminofenol en p-chloor= asetanilied in kombinasie met parasetamol wel met die metode bepaal kan word.

Die absorpsiewaarde en konsentrasies van die standaard oplossings is gebruik om die metode statisties te evalueer en om die herwinnings tydens die bepaling van die inhoud van die mengsels te kan bereken.

Liniêre regressielyne is verkry deur die konsentrasie

($\mu\text{g/ml}$) teenoor absorpsie te stip. Die helling van die regressielyn is as 'n faktor gebruik vir die bepaling van die inhoud van die mengsels. Die afsnit op die y-as en die korrelasie koëffisiënt is bereken.

'n Helling van 0,232 is vir die regressielyn van p-aminofenol verkry met 'n afsnit van -0,14. Die korrelasie koëffisiënt was 0,9930. Vir p-chloorasetanilied is 'n helling van 0,106 verkry, 'n korrelasie koëffisiënt van 0,9931 en die afsnit op die y-as, was 0,1329. Die feit dat albei regressielyne nie deur die nulpunt gaan nie soos dit benodig word om aan die Wet van Beer te voldoen, kan toegeskryf word aan ongepaarde spektrofotometriese kuvette. In die opstelling van die regressielyne is gepoog om binne die absorpsiegebied van 0,2 - 0,6 te bly aangesien die grootste mate van noukeurigheid in die gebied gehandhaaf word (Goossens, 1971).

Daar is nie 'n parasetamolstandaard berei of 'n regressielyn vir parasetamol getrek nie omdat die bepaling van parasetamol via sy afbraakproduk, p-aminofenol geskied. Die regressielyn vir laasgenoemde verbinding is dus gebruik om die parasetamol

as p-aminofenol te bepaal en die hoeveelheid met 1,385 vermenigvuldig aangesien para-setamol en p-aminofenol in die verhouding van 1:1,385 ten opsigte van mekaar voorkom.

Hierdie gekombineerde kolorimetriese-ultraviolet-spektrofotometriese metode toon wel 'n hoër variasiekoëffisiënt as die gaschromatografiese metode maar beskik oor 'n groter mate van sensitiwiteit.

5.2.3 Dunlaagchromatografie

5.2.3.1 Algemeen

Dunlaagchromatografie (DLC) word as een van die mees toegepaste metodes vir stabiliteitsaanduiding van verskeie verbindings beskou (Mollica et al., 1978). Klutch & Bordun (1968) en Kalatzis (1970) toon aan dat p-aminofenol en intakte parasetamol geskei kan word met behulp van DLC. Die N.F. (1970) en die U.S.P. (1960) sluit grenstoetse in wat op DLC berus. Geen literatuurverwysing na die skeiding van parasetamol, p-aminofenol en p-chloorasetanilied kon gevind word nie.

'n Poging is dus aangewend om die skeiding van parasetamol en sy ontledingsprodukte te bewerkstellig. Die metodes vir die bepaling van p-aminofenol en p-chloorasetanilied van die N.F. (1960) is as riglyn gebruik. Volgens die grenstoets vir p-aminofenol word van 'n konsentrasie van 200 mg per ml parasetamol in etanol (95%) gebruik gemaak. Die oplosbaarheid van parasetamol is egter 142,8 mg per ml volgens die gegewens wat in tabel 1.1 verskaf word. Sou 'n aanpassing gemaak word wat die parasetamolkonsentrasie betref, word die p-aminofenol indien in konsentrasies teenwoordig soos in tabel 5.1 aangetoon, so min dat dit nie langer met DLC bepaalbaar is nie.

Die minimum hoeveelheid p-aminofenol wat met 'n mengsel van sikloheksaan:asetoon:asynsuur (40:50:1) as loopvloeistof op 'n fluoresserende *DC Plastikfolien Kieselgel 60 F₂₅₄* dunlaagplaat bepaal kon word, was 1 µg/ml. Skeiding van die intakte grondstof en die twee afbraakprodukte is egter verkry deur van bogenoemde kondisies gebruik te maak. Die lae konsentrasies van die afbraakprodukte soos deur die farmakopieë gestel (tabel 9) kan as die beperkende faktor bestempel word vir die toepassing van DLC-stabiliteitsaanduidende bepalingsmetode vir parasetamol.

5.2.4 Ultravioletspektrofotometrie

5.2.4.1 Algemeen

Soos onder 3.2 aangetoon is, is nie een van die ultravioletspektrofotometriese metodes stabili= teitsaanduidend nie. Die effek van pH op die spektrofotometriese gedrag van parasetamol is soos in figuur 1.2 en tabel 1.3 aangetoon. Die verskuiw= ing van die golflengte van maksimum adsorpsie van parasetamol by verskillende pH-toestande het aanleiding gegee tot die ondersoek waarin daar ge= poog is om 'n gesamentlike bepaling van parasetamol p-aminofenol en p-chloorasetanilied te vind. Die ondersoek was daarop gerig om die golflengte van maksimum adsorpsie van elke verbinding by verskil= lende pH-toestande vas te stel.

5.2.4.2 Eksperimenteel

5.2.4.2.1 Apparaat

Beckman-DGB-spektrofotometer aan 'n outomatiese registreerder gekoppel.

5.2.4.2.2 Reagense

0,01 M HCl

0,01 M NaOH

Etanol 95%

Metanol

n-Butanol

Chloroform

Alkaliese nitroprussiedoplossing (B.P., 1973)

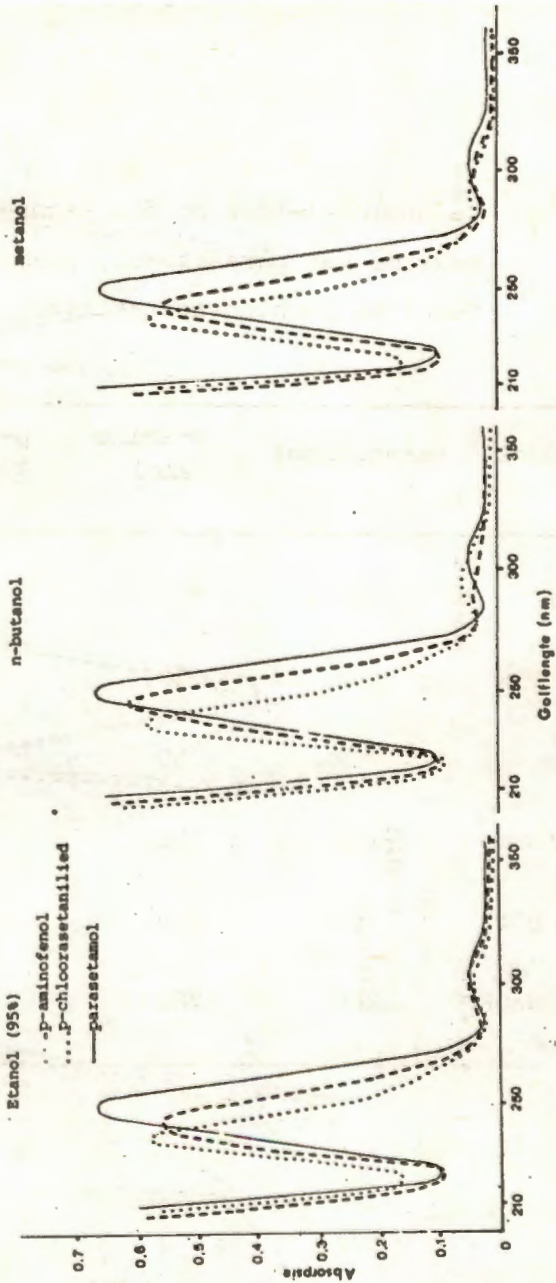
Fenoliese oplossing (Ellcock & Fogg, 1975)

5.2.4.2.3 Prosedure

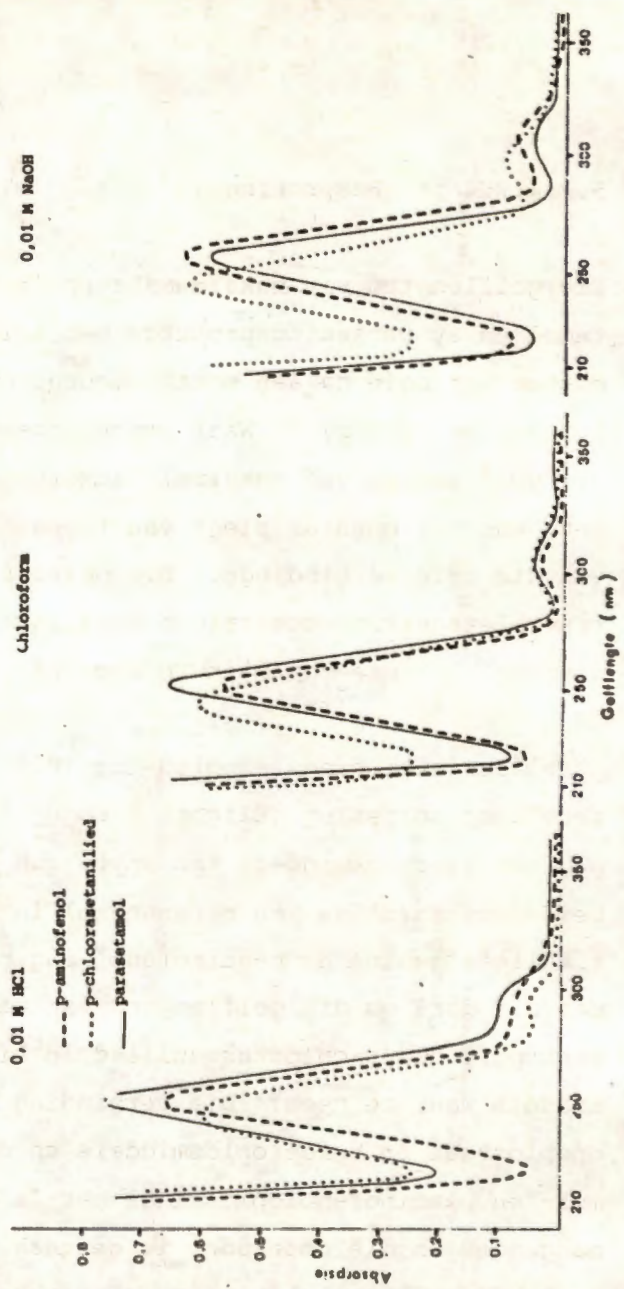
Oplossings van die drie verbindings is berei van 0,25 tot 0,75 mg in 100 ml in die onderskeie oplosmiddels en met behulp van die spektrofotometer deur die hele golflengte gebied van 210 nm tot 350 nm teenoor die oplosmiddel as blanko geskan= deer. Die resultate word in figure 5.3 a en 5.3 b aangetoon en saamgevat in tabel 5.9

TABEL 5.9 Oplosmiddeleffek op die adsorpsie=
maksima van parasetamol, p-amino=
fenol en p-chloorasetanilied.

Oplosmiddel	Parasetamol	p-amino fenol	p-chloorase= tanilied
Metanol	252	250	236
Etanol 95%	252	250	236
n-Butanol	252	250	236
Chloroform	250	250	246
0,01 M HCl	250	250	275
0,01 M NaOH	260	260	245



Figuur 5.3 a Ultraviolet-absorpsiespektra van parasetamol, p-aminofenol en p-chloorasetanilied in verschillende oplosmiddels.



Figuur 5.3 b Ultraviolet-absorpsiespektra van parasetamol, p-aminofenol en p-chloorasetanilied in verschillende oplosmiddels

5.2.4.2.4 Bespreking

Die golflengtes van maksimumabsorpsie van parasetamol en sy ontledingsprodukte het telkens ooreengestem of baie na aan mekaar voorgekom (sien figure 5.3 a en 5.3 b). Waar genoegsame verskil in die golflengtes van maksimale absorpsie voorgekom het, was dit meestal slegs van toepassing vir twee van die drie verbindings. Die gesamentlike ultravioletspektrofotometriese bepaling van die verbinding blyk nie moontlik te wees nie.

Alkaliese nitroprussiedoplossing (B.P., 1973) en fenoliese oplossing (Ellcock & Fogg, 1975) is gebruik as oplosmiddels ten spyte van die moontlikheid dat hidrolise van parasetamol in die alkaliese medium na p-aminofenol mag plaasvind, met die doel om die golflengtes van maksimale absorpsie van p-chlooraseanilied in hierdie oplosmiddels waar te neem. Die verbinding was egter onoplosbaar in beide oplosmiddels en die parasetamol- en p-aminofenoloplossings het 'n blou kleur aangeneem en dié ondersoek is gestaak.

5.3 Gevolgtrekking

Twee stabiliteitsaanduidende metodes is met hierdie ondersoek ontwikkel naamlik kolorimetrie in kombinasie met ultravioletspektrofotometrie en gaschromatografie.

Alhoewel dit moontlik was om met behulp van die gaschromatografiese metode intakte parasetamol en sy twee afbraakprodukte kwantitatief te bepaal, kon die metode nie in hierdie ondersoek aangepas word om die mikrohoeveelhede wat as toelaatbare hoeveelhede deur die farmakopieë genoem word (tabel 3.1) te bepaal nie.

Direkte ultravioletspektrofotometrie blyk nie van toepassing vir stabiliteitsaanduidende doeleindes te wees nie vanweë die oorvleueling van die absorpsiespektra van parasetamol en sy ontledingsprodukte.

Dunlaagchromatografie blyk ook wel van toepassing te wees maar die hoeveelhede grondstof wat benodig word om die afbraakprodukte in die maksimum toelaatbare hoeveelhede te kan bepaal, oorskrei die oplosbaarheid van parasetamol. Die gebruik of aanpassing

van die DLC-metode soos onder 5.2.3.1 bespreek, vir stabiliteitsaanduiding blyk onprakties te wees.

HOOFSTUK 6

FORMULERING EN EVALUERING VAN 'N AANTAL TABLETFORMULES

6.1 Formulering

Parasetamol word as onbedekte tablette wat 300 tot 500 mg aktiewe bestanddeel per tablet bevat, bemark.

As gevolg van die elastiese-plastiese gedrag van parasetamol is tabletering van die verbinding moeilik. Slegs drie formules vir die vervaardiging van parasetamoltablette kon gevind word naamlik die formule ingesluit in die F.N.A. (1974), 'n formule wat deur die vervaardigers van *Avicel* (mikrokristal-lyne sellulose) verskaf word en 'n formule wat in Remington's Pharmaceutical Sciences (1975) ingesluit word.

Die tabletering van parasetamol word breedvoerig bespreek en ondersoek deur navorsers soos Carless & Leigh (1973) en Shotton & Obiorah (1975) (sien 4.2.1).

Die doel van die ondersoek was gedeeltelik die formulering van 'n aantal parasetamoltablette vir die bestudering van die stabiliteit daarvan. 'n Verdere doel van die ondersoek was die beapling van die rol wat faktore soos die metode van vervaardiging, die invloed van hulpstowwe en die watergehalte van die tablette op die stabiliteit daarvan sou uitoefen.

Die verskillende formules wat gebruik is, word in tabel 6.1 aangegee.

TABEL 6.1 Verskillende formules vir die vervaardiging van parasetamoltablette

Bestanddeel (per tablet)	Hoeveelheid bestanddeel (mg)						
	Formule						
	1	2	3	4	5	6	7
Parasetamol	500	500	500	500	500	500	500
Avicel pH 101*		213				37	36
Steariensuur		2,5					
Laktose				25			
Stysel	75			45	82	75	75
Magnesium= stearaat	5		4	4	5	5	5
Alkohol 70%				200			

Tabel 6.1 Vervolg ...

Bestanddeel (per tablet)	Hoeveelheid bestanddeel (mg)						
	Formule						
	1	2	3	4	5	6	7
<i>Primojel</i> [⊕]		50	12				
<i>PVP</i> ⁺	25		3	2		25	24
Gelatien							5
Gedistil= leerde water	100					100	10
Talk	20				20	5	2
Gliserien	10						
<i>Nonitex M</i> <i>202</i> [‡]			5				
Chloroform= spiritus			2				
<i>Aerosil</i> <i>200</i> [⊕]			3				
Sukrose							50

× mikrokristallyne sellulose, FMC Corp., V.S.A.

⊕ natriumstyselglikollaar, Newport Chemical Corp.

+ polivinielpirrolidoon

‡ spesiale oplosbare stysel, Henkel International, GmbH.

⊕ kolloidale silikondioksied, Degussa, Duitsland.

Formulerings 1, 4, 5, 6 en 7 stem ooreen wat disintegreermiddel, naamlik stysel en smeermiddel, naamlik magnesiumstearaat betref. PVP is as 'n gemeenskaplike bindmiddel in formulerings 1, 3, 4, 6 en 7 gebruik, alhoewel dit in verskillende granuleermiddels opgelos is.

6.2 Vervaardiging

Al die formulerings is vervaardig deur natgranulering behalwe formulering 2 waar van *Avicel pH 101*, wat 'n direk saampersbare medium is, gebruik gemaak is. Hier is slegs steariensuur as addisionele hulpstof bygevoeg om as smeermiddel te dien.

Daar is aanvanklik slegs 50 tablette van elke formulering vervaardig om grondstof te bespaar. Die drie mees suksesvolle formulerings is daarna in die stabiliteitstudie ingesluit. Drie van die formulerings het tydens vervaardiging dekselvorming vertoon en is op grond daarvan ge-elimineer.

Vervaardigingsmetode van die formulerings het grootliks ooreengestem met die uitsondering van formulering 2 waar van direkte samepersing gebruik

gemaak is.

6.2.1 Natgranulering

Tensy anders vermeld is by al die formulerings, formulering 2 uitgesonderd, die volgende prosedure gevolg:

- i) die parasetamol en 70% van die stysel is noukeurig afgemeet en deeglik gemeng. Die PVP is opgelos, in die geval van formulering 1, in 'n mengsel van gliserien en water, en die droë poeiers daarmee benat. Die klam massa is deur 'n 20 maas sif gedruk en oornag gedroog in 'n lugdroogoond by 40°C. Die droë granules is weer eens deur 'n 20 maas sif gedruk en die *Avicel pH 101*, die oorblywende stysel en die magnesiumstearaat is noukeurig afgemeet en met die granules gemeng. Die tablette is op 'n *Korsch*-enkeltabletpers met behulp van 13 - mm stempels gepers.

- ii) Formulering 3: Die aktiewe grondstof en Nonite M 202 is afgemeet en gemeng. Die PVP is in chloroform-spiritus opgelos en gebruik om die

poeliers te benat. Na granulering en droging van die granules soos onder (i) beskryf, is die afgemete Aerosil 200 en die magnesiumstearaat by die droë granules gevoeg en deeglik gemeng. Persing van die tablette is uitgevoer soos reeds beskryf onder (i).

iii) Formulering 4: Na afmeting van die parasetamol, laktose en 70% van die stysel is die poeliers deeglik vermeng. Die PVP is opgelos in alkohol (70%), by die poeliers gevoeg en met behulp van die *Erweka*-menger gemeng. Die klam massa is vir 5 minute in 'n dampkas gedroog en toe deur 'n 20 maas sif gedruk. Die granules is vir 15 minute in 'n lugdroog-oond by 40°C gedroog en weer eens deur 'n 20 maas sif gedruk. Die magnesiumstearaat en die oorblywende hoeveelheid stysel is by die granules gevoeg, goed gemeng en tablette gepers soos reeds beskryf onder (i).

iv) Formulering 5: Styselslym is berei en die poeliers daarmee benat. Die klam massa is gegranuleer en gedroog soos onder (i) beskryf. Die oorblywende hoeveelheid stysel; die talk en die magnesiumstearaat is byge-

voeg, deeglik vermeng en tablette is gepers soos onder (i) aangetoon.

- v) Formulering 6: Die helfte van die *Avicel pH 101* is by die peoermengsel vermeng. Die PVP en gelatien is opgelos in die water en die volle volume gebruik om te granuleer. Na droging is die oorblywende grondstowwe en die ander helfte van die *Avicel pH 101* bygevoeg en tablette gepers soos reeds beskryf onder (i).
- vi) Formulering 7: Die prosedure soos onder (v) beskryf, is gevolg. As granuleermiddel is egter van 'n oplossing van PVP en sukrose in water gebruik gemaak.

Die vermengingsproses is effens gewysig vir die vervaardiging van die groot hoeveelheid tablette (1800). Na die poeiers afgemeet is, is dit oorgeplaas na 'n V-menger en die menger is toegelaat om vir 200 omwentelinge te roteer. Daarna is die poeiermengsel na 'n *Kenwood*-menger oorgedra en benat met die granuleermiddel.

6.2.2 Direkte samepersing

Slegs formulering 2 is op hierdie wyse vervaardig. Die aktiewe grondstof en *Avicel pH 101* is noukeurig afgemeet en deeglik vermeng. Die stearien= suur is afgemeet en met bogenoemde mengsel gemeng. Die tablette is soos onder 6.2.1 bespreek, gepers.

6.3 Fisies-farmaseutiese evaluering van tablette

Fisies-farmaseutiese evaluering van tablette is uitgevoer deur die meting van eienskappe soos reeds bespreek onder 4.3

Twee geregistreerde formuleringe, handelsmerk HA ('n parasetamoltablett deur *Propan*⁺ vervaardig en HB (*Panado*)^{*} wat ook vir die stabiliteit= studie gebruik is, is vanaf hierdie stadium van die ondersoek ingesluit by die bepalings.

6.3.1 Breeksterkte

Die *Heberlein*-breeksterktetoets is gebruik om die breeksterkte van die parasetamoltablette te

- + Propan Pharmaceuticals, Wadeville, Transvaal
- * Winthrop, Mobeni, Natal

bepaal. Tien tablette van elke formulering is getoets en die gemiddelde breeksterkte vir elke formulering is bereken.

6.3.1.1 Resultate

Die resultate van die breeksterkte van die verskillende tablette word in tabel 6.2 gegee.

TABEL 6.2 Breeksterkte van parasetamoltablette in kg soos met die *Heberlein* hardheidstoeser bepaal.

Tablette	Formulering				HA	HB
	2	4	6	7		
1	5,2	10,5	6,5	6,7	6,8	5,6
2	6,7	8,8	8,0	6,3	6,5	5,0
3	6,4	10,5	7,5	5,8	7,6	8,5
4	6,5	7,5	6,8	7,0	6,4	5,6
5	5,8	8,5	8,2	8,0	6,3	6,6
6	5,5	10,8	7,2	5,9	6,0	6,4
7	5,9	7,2	7,8	6,4	7,2	6,5
8	6,8	7,5	7,8	6,5	6,3	8,2
9	6,2	10,3	7,4	5,9	5,2	8,0
10	5,7	10,8	6,8	6,8	7,2	6,0
Gemiddeld	6,1	9,2	7,4	6,5	6,5	6,6

6.3.1.2 Bespreking

Die breeksterkte van die formulerings was bevredigend. Variëring in die breeksterkte van afsonderlike tablette kom regdeur voor selfs by die twee geregistreerde tablette HA en HB.

Formulerings 6 en 7 stem feitlik ooreen wat samestelling betref en die breeksterkte van die tablette toon 'n ooreenkoms.

6.3.2 Disintegrasietyd

Die *Manesty*-disintegrasië apparaat is gebruik om die disintegrasietye van die tablette te bepaal. Die temperatuur van die water waarin die bepaling uitgevoer is, is konstant by 37°C gehou.

Die metode soos deur die B.P. (1973) beskryf, is gevolg en 5 tablette is vir elke bepaling gebruik. Die bepaling is in duplikaat uitgevoer en die gemiddelde disintegrasietyd is bereken.

6.3.2.1 Resultate

In tabel 6.3 word die disintegrasietye van die verskillende parasetamolformulerings verskaf.

TABEL 6.3 Disintegrasietye van parasetamoltablette

Formulering	Disintegrasietyd (minute)
2	0,68
4	0,96
6	3,80
7	10,80
HA	0,86
HB	8,11

6.3.2.2 Bespreking

Al die formulerings voldoen aan die vereistes van die B.P. (1973) naamlik 'n disintegrasietyd van 15 minute vir onbedekte tablette. Formulering 6 en 7 verskil in disintegrasietye met 7,00 minute ten spyte van die feitlik ooreenstemmende samestelling van die tablette en die ooreenstemming wat tussen die breeksterkte-waardes van die tablette verkry is. Die verlengde

disintegrasietyd van formulering 7 mag toegeskryf word aan die toevoeging van te veel bindmiddel naamlik die addisionele toevoeging van sukrose en gelatien wat die bindende kragte tussen die deeltjies verhoog.

6.3.3 Verbrokkeling

Die verbrokkeling of afslyting van die parasetamol-tablette is met behulp van die *Roche*-friabilator bepaal. Die massa van 30 tablette van elke formulering is bepaal en elke groep van 20 tablette is afsonderlik in die apparaat geplaas en toegelaat om teen 25 omwentelinge per minuut, vir 4 minute te roteer. Na blootstelling aan die rol en val bewegings is die tablette uit die apparaat verwyder, afgestof en die massa weer eens bepaal. Die verlies in massa is gebruik om die persentasie verbrokkeling te bereken.

6.3.3.1 Resultate

Die resultate van die verbrokkelingstoets word in tabel 6.4 gegee.

TABEL 6.4 Verbrokkeling van parasetamoltablette

Formulering	% Verbrokkeling
2	1,50
4	1,55
6	1,04
7	1,63
HA	1,27
HB	1,04

6.3.3.2 Bespreking

Die aanvaarbare grens wat deur Gonsel & Kanig (1976) gestel word ten opsigte van die verbrokkeling van tablette is 0,8%. Hiervolgens voldoen nie een van die formulerings aan die vereistes nie en ook nie die twee formulerings nie. Die verbrokkeling- of afslytingstoets is egter nie 'n offisiële toets nie.

6.3.4 Massaenvormigheid

Die metode van die B.P. (1973) is gebruik om die massaenvormigheid van die tablette te bepaal. Van

elke formulering is 20 tablette gebruik, die massa van elke tablet afsonderlik bepaal met behulp van die *Satorius*-balans. Die gemiddelde massa en massavariasie is bereken.

6.3.4.1 Resultate

Die resultate van die massa-eenvormigheidsbepaling word in tabel 6.5 aangetoon.

6.3.4.2 Bespreking

Die metode vir die massa-eenvormigheid van tablette van die B.P. (1973) is gevolg. Die grense wat dié farmakopie vir tablette wat 0,25 g of meer aktiewe bestanddeel bevat stel, is $\pm 5\%$. Nie een van die tablette van een van die formulerings val buite hierdie grense nie en al die formulerings voldoen dus aan hierdie vereiste.

6.3.5 Inhoudeenvormigheid

Die U.S.P., (1970), N.F. (1970) en die B.P. (1973), sluit grense vir die eenvormigheid van aktiewe bestanddeelinhoud in (sien 4.3.4). Nie een van

TABEL 6.5 Die tablettenmassa, gemiddelde massa en massavariatie in persentasie uitgedruk van 'n aantal parasetamol tablette.

Tablet	Formulering											
	mg	2	4	6	7	HA	HB	mg	% var	mg	% var	
1	694,5	0,73	599,9	0,31	695,7	0,26	810,3	-0,59	617,5	-0,016	610,5	-2,81
2	699,5	0,02	595,7	0,39	696,2	0,11	809,1	-0,44	617,1	0,05	572,3	3,63
3	691,8	1,12	593,7	0,27	700,6	-0,44	799,1	0,8	616,9	0,09	596,5	-0,45
4	700,2	-0,08	599,8	-0,31	697,8	-0,04	800,3	0,65	623,0	-2,04	592,0	0,31
5	687,1	1,79	593,7	0,39	698,4	-0,12	808,5	-0,37	620,6	-0,51	600,5	1,12
6	708,1	-1,3	598,0	0	696,9	0,09	806,1	-0,07	614,3	0,51	589,3	0,76
7	720,8	-3,0	603,0	0,83	680,5	0,02	800,0	0,69	621,3	-0,61	601,9	-1,36
8	707,2	-1,0	595,1	0,40	697,9	-0,05	812,0	-0,8	620,0	0,49	590,4	6,58
9	702,1	-0,32	496,0	0,34	698,5	-0,13	803,8	0,22	615,1	0,38	584,4	1,52
10	693,3	0,91	605,3	-1,2	700,8	-0,46	811,1	0,69	614,5	0,47	592,9	0,16
11	702,5	-1,1	599,1	-0,18	701,8	-0,61	802,0	0,44	615,8	0,26	589,0	0,81
12	694,8	0,70	592,4	0,94	693,0	0,65	810,6	-0,57	612,6	0,88	584,7	1,54
13	704,9	0,75	600,3	-0,38	696,3	0,18	809,1	-0,44	619,8	-0,36	595,0	-0,2
14	691,6	1,15	595,9	0,37	699,2	-0,21	801,8	0,46	608,4	1,46	591,8	0,44
15	691,3	1,13	600,4	-0,4	697,8	-0,21	798,9	0,82	619,1	-0,27	600,6	-1,14
16	702,2	-0,37	598,1	0	701,1	-0,51	799,5	0,75	614,0	0,66	596,8	0,5
17	700,8	-0,17	603,5	-0,85	703,0	-0,78	801,8	0,46	623,0	-0,9	606,0	-2,15
18	698,4	0,18	597,0	0,17	694,9	0,38	811,8	0,70	720,0	0,49	602,2	-1,41
19	695,0	0,66	598,5	0,03	694,8	0,39	812,3	-0,84	616,2	0,20	596,8	-0,5
20	706,6	-1,0	602,3	-0,71	695,7	0,26	803,5	-0,37	620,0	0,49	590,8	0,51
Gemiddeld	699,6		598,0		697,5		805,5		617,4		593,8	

die farmakopieë vereis spesifiek inhoudeenvormigheid vir parasetamoltablette nie. Die variëring van aktiewe bestanddeelinhoud van tablette kan in verband gebring word met 'n aantal faktore soos formuleringsfoute, en ontmenging tydens die mengproses (Funsel & Kanig, 1975).

Van elke formulering is 10 tablette geneem en afsonderlik geanaliseer. Die bepalingsmetode van die B.P. (1973) is soos volg gewysig:

Die massa van een tablet is gemeet en verpoeier en 'n hoeveelheid tabletpoeier ekwivalent aan 50 mg parasetamol is afgemeet en na 'n 100 ml volumetriese fles oorgedra, 50 ml, 0,01 M NaOH is bygevoeg, die mengsel vir 15 minute geskud en tot volume aangevul met 0,01 M NaOH. Die oplossing is gefiltreer en 2,0 ml is by 5,0 ml 0,01 M NaOH in 100 ml volumetriese fles gevoeg en met water tot volume opgemaak. Die absorpsie is by die golflengte van maksimum absorpsie naamlik 257 nm teenoor On blanko (5 nl 0,1 M NaOH en water tot 100 ml) bepaal.

Die absorpsie van 'n standaard parasetamoloplossing is gebruik as verwysingstandaard.

Die gemiddelde van die bepaling is verkry en die standaardafwyking is met behulp van die volgende vergelyking bereken:

$$\text{Standaardafwyking (S)} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

waar x_i = die i^{de} waarneming,

in \bar{x} = die gemiddelde van n waarnemings

6.3.5.1 Resultate

In tabel 6.6 word die resultate vir die inhoud eenvormigheid van parasetamoltablette gegee.

TABEL 6.6 Inhoud eenvormigheid van die verskillende formulerings van parasetamoltablette

Formulering	Gemiddelde gehalte van 10 tablette (%)	Standaardafwyking
2	97,49	2,71
4	100,65	1,09
6	98,49	3,32
7	100,24	1,98
HA	94,46	3,53
HB	97,41	3,46

6.3.5.2 Bespreking

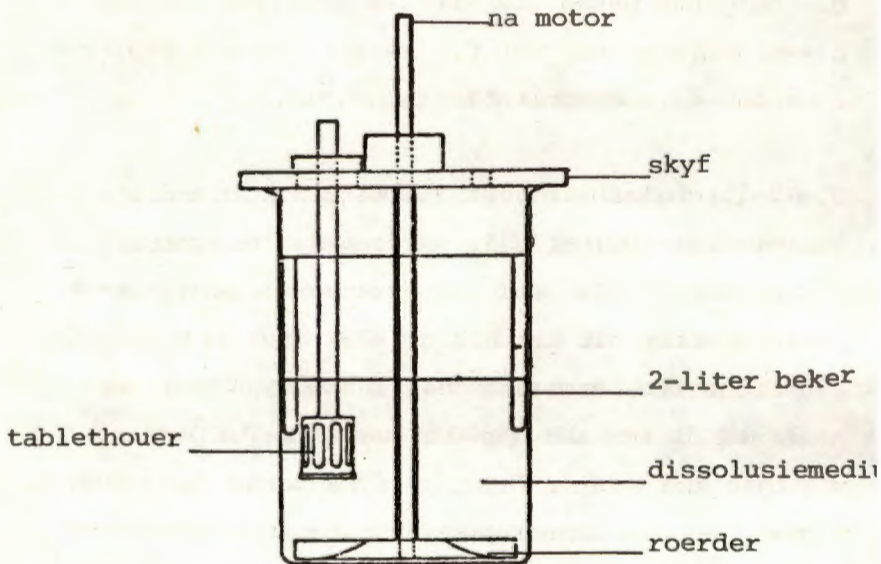
Al die formulerings, behalwe die kommersieël vervaardigde tablet, HA, voldoen aan die vereistes van die B.P. (1973) wat inhoudeenvormigheid betref. Die grense wat die B.P. (1973) stel vir tablette met 'n aktiewe bestanddeelinhoud van meer as 0,30 g is dat die gehalte van elke tablet binne die grense wat in die monogram genoem word, moet lê, In die geval van parasetamoltablette is die grense 95,0 - 105,0%.

Die klein standaardafwyking vir elke formulering bereken, ingeslote formulering HA, dui daarop dat die tablette van 'n hoë standaard is wat eenvormigheid van aktiewe bestanddeelinhoud betref.

6.3.6 Dissolusiesnelheid

Die bepaling van dissolusiesnelheid van parasetamoltablette en parasetamolgrondstof is op die volgende wyse uitgevoer:

Die apparaat word in figuur 6.1 afgebeeld.



Figuur 6.1 Apparaat vir die bepaling van die dis= solusiesnelheid van parasetamol= tablette.

Die apparaat bestaan hoofsaaklik uit 'n 2-liter glas= beker, 'n silindervormige tablethouer asook 'n roerder, gekoppel aan 'n motor. In die skyf kom 'n opening voor waardeur die dissolusiemedium ont= trek kan word. Die tablethouer is voorsien van 'n 10-maas sif aan die onderkant en spleetopeninge aan die kant.

Die volgende metode is vir die bepaling van die dissolusiesnelhede van die verskillende formuleringe van parasetamoltablette gevolg.

Die 2-literglasbeker met 1 000 ml van die dissolusiemedium (0,1 HCl) is in 'n waterbad van $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ geplaas. Die skyf met roerder is bo-op geplaas en deur die opening in die skyf 'n polietileen-eenheidbuisie, voorsien van 'n membraanfilterhouer en filter aan die een kant en 'n passing vir die punt van 'n pipet aan die ander kant geplaas. Na die temperatuur van die dissolusiemedium in ewewig met die temperatuur van die waterbad gebring is, is die tablethouer met 'n tablet daarin in die dissolusiemedium geplaas.

Die aanvangstyd is genoteer en na elke 5 minute is 'n monster onttrek en met dieselfde volume 0,1 M HCl (37°C) deur die membraanfilter vervang. Na 20 minute is die onttrekkings gestaak. As gevolg van die onttrekking en verplasing van dissolusiemedium was dit nodig om die geneesmiddel konsentrasie telkens na verdunning te korrigeer. So-danige korreksies is by die berekeninge aangebring.

Die bepalinge is in duplikaat uitgevoer en die ge-

halte van die onttrekte monsters is op die volgende wyse bepaal:

By elke 5,0 ml monster is die volgende in 'n 100 ml volumetriese fles gevoeg:

2 ml metanol

5 ml water

10 ml 10% soutsuur

1 ml 10% natriumnitriet

(vars berei)

Die mengsel is geskud om vermenging te bewerkstellig en vir 10 minute laat staan, 5 ml etanol (95%) is bygevoeg en tot volume opgemaak met water en weer 5 minute laat staan. Die absorpsie is by die golf=lengte van maksimum absorpsie naamlik 395 nm teenoor water as die blanko bepaal.

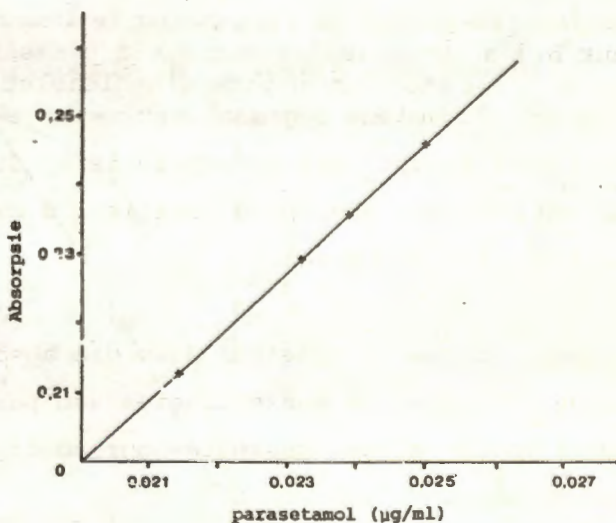
'n Standaardkromme is opgestel deur die absorpsie van oplossings van bekende konsentrasies van parasetamol te bepaal en die konsentrasie teenoor absorpsie grafies te stip.

Die dissolusiesnelheid van parasetamolgrondstof is ook op dieselfde wyse bepaal en gebruik as verwysings=kromme in die grafiese uiteensetting van die dissolusi

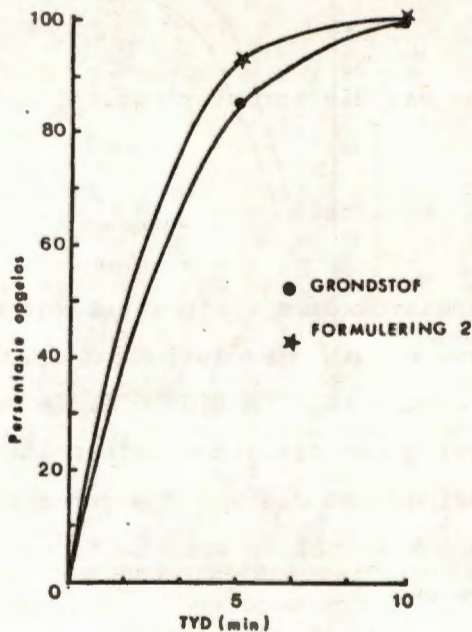
snelhede van die formulerings.

6.3.6.1 Resultate

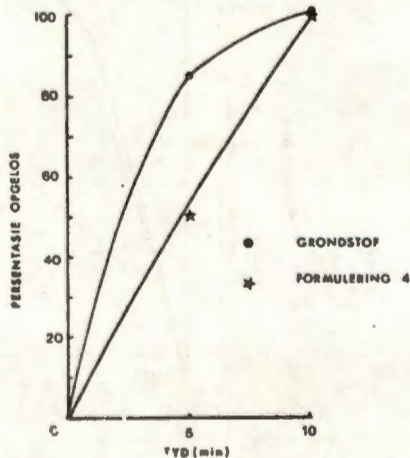
Die standaardkromme vir parasetamol word in figuur 6.2 gegee en die dissolusiekrommes vir die onderskeie formulerings in figure 6.3 a tot 6.3 g. 'n Vergelyking van die dissolusiesnelhede van die formulerings met dié van die geregistreerde tablet (HB) is ook getref en word in figure 6.4 a tot 6.4 g gegee.



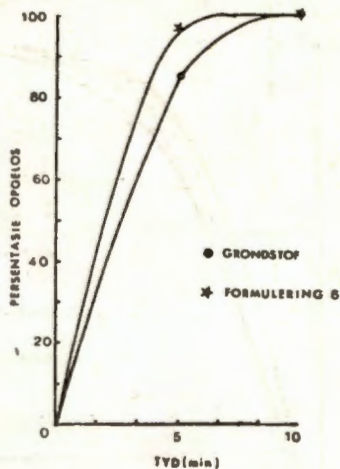
Figuur 6.2 Standaardkromme vir parasetamol in 0,1 M HCl by 'n golflengte van 395 nm.



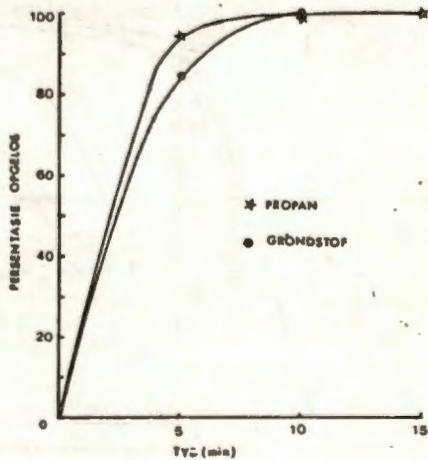
Figuur 6.3 a Dissolusiekrommes vir parasetamolgrondstof en 'n parasetamoltablet (formulering 2)



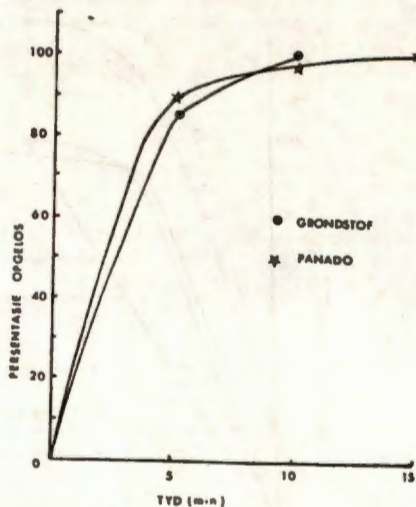
Figuur 6.3 b Dissolusiekrommes van parasetamolgrondstof en 'n parasetamoltablet (formulering 4)



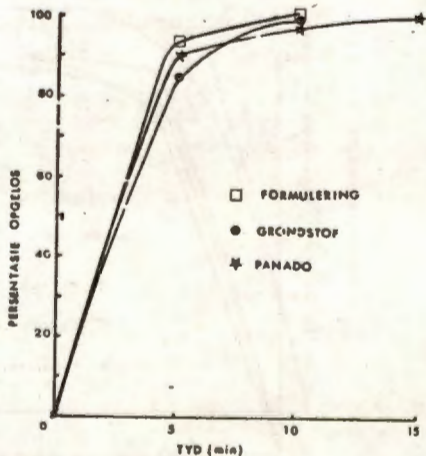
Figuur 6.3 c Dissolusiekrommes van parasetamol= grondstof en 'n parasetamoltablet (formulering 6)



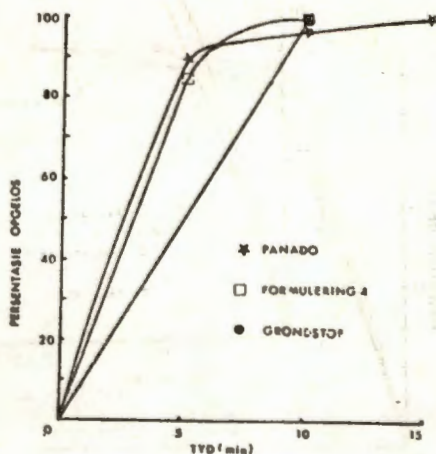
Figuur 6.3 d Dissolusiekrommes van parasetamol= grondstof en 'n parasetamoltablet (formulering HA)



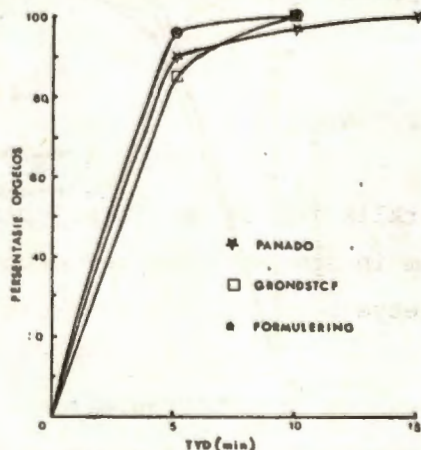
Figuur 6.3 e Dissolusiekromme van parasetamolgrondstof en 'n parasetamoltablet (formulering HB)



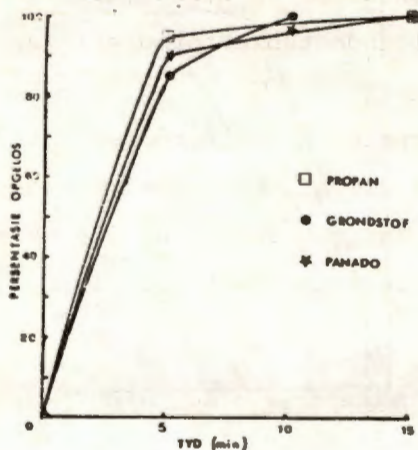
Figuur 6.4 a Vergelyking van die dissolusiekrommes van formulering HB, formulering 2 en parasetamolgrondstof



Figuur 6.4 b Vergelyking van die dissolusiekrommes van formulering HB, formulering 4 en parasetamolgrondstof



Figuur 6.4 c Vergelyking van die dissolusiekrommes van formulering HB, formulering 6 en parasetamolgrondstof



Figuur 6.4 d Vergelyking van die dissolusiekrommes van formulering HB, formulering HA en parasetamolgrondstof

6.3.6.2 Bespreking

Wat hier opmerklik is, is dat formulering 6 en 7 feitlik ooreenstem in samestelling met grootliks verskil wat dissolusietye betref. Die rede mag wees, soos reeds genoem onder 6.3.2.2, die toevoeging van gelatien en sukrose wat disintegrasië sowel as dissolusie benadeel. Die veronderstelling dat daar 'n verwantskap tussen disintegrasietyd en dissolusiesnelheid bestaan, word verkeerd bewys deur die resultate van

die dissolusiesnelhede en disintegrasiiebepalings van die verskillende tabletformulerings.

Die dissolusiesnelheid van formulerings 2, 4, 6 en HA vergelyk oor die algemeen goed met die van formulering HB wat tot dusver as die parasetamol-tablet van eerste keuse bestempel is.

6.3.7 Voggehalte

Die voginhoud van parasetamoltablette en parasetamolgrondstof is as belangrik beskou in hierdie ondersoek omdat die stabiliteit van die verbinding grootliks afhang van die mate waartoe dit aan vog en hitte blootgestel word (Kalatzis, 1970).

Die *Metrohm Karl Fischer-waterbepalingsapparaat* (Model E) is gebruik vir die bepaling van die watergehalte van beide parasetamolgrondstof en -tablette. Die bepaling is uitgevoer deur die doodlooptitrasiemetode van die B.P. (1973). Die prosedure was soos volg: 100 mg noukeurig afgemete tabletpoeier of grondstof is in 15 ml Metanol opgelos. Die watergehalte van die metanol is vooraf bepaal met gestandaardiseerde Karl Fischer-reagens. Die tabletpoeier of grondstof is met

dieselfde reagens tot 'n eindpunt wat potensiometries bepaal is, getitreer en die watergehalte van die monster is bereken.

6.3.7.1 Resultate

Die watergehalte van parasetamoltablette en parasetamolgrondstof, soos bepaal met aanvang van die stabiliteitstudie word in tabel 6.7 gegee.

TABEL 6.7 Watergehalte van parasetamoltablette en -grondstof.

Formulering	% Watergehalte
2	0,72
4	0,65
6	0,88
7	0,95
HA	1,29
HB	0,16
Grondstof	0,13

6.3.7.2 Bespreking

Die voggehalte van formulerings 2, 4, 6 en 7 toon 'n mate van ooreenstemming terwyl formulering HA 'n beduidende hoër en formulering HB 'n beduidende laer watergehalte vertoon.

6.4 *In vivo*-bepaling

6.4.1 Algemeen

Die metabolisme van parasetamol is onder 1.4.1 bespreek en in figuur 1.4 skematies aangetoon.

Die *in vivo*-gedrag van die verskillende parasetamol tabletformulerings is met dié van parasetamol-grondstof vergelyk. Die doel van die studie was om die *in vivo*-vrystelling van die aktiewe bestanddeel vanuit die tablette met die mate waartoe die grondstof geabsorbeer, gemetaboliseer en uitgeskei word te vergelyk.

6.4.2 Prosedure

Daar is van 4 normale, manlike proefpersone met

ouderdomme van 20 tot 35 jaar en massas van 70 tot 80 kg, gebruik gemaak.

Voor dosering is urienmonsters verkry om as blanko=waardes te dien. Die blaas is geledig en elke persoon het een tablet van die betrokke formulering op 'n leë maag geneem. Die proefpersone het eers na twee uur weer geëet. Urienmonsters is oor 'n tydperk van 24 uur versamel en op die volgende tye is monsters geneem: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 24 uur. Die volume van die hele urienmonster is gemeet, genoteer en 'n monster van 50 ml is bewaar. Die parasetamolinhoud van die afsonderlike monsters is kolorimetries op die volgende wyse bepaal:

i) Reagense:

4 M HCl

0,2 M NaOH

1% fenoloplossing in water

2 M Na_2CO_3 en versadigde broomoplossing: Die Na_2CO_3 is in water opgelos en tot 100 ml verdun en 30 ml versadigde broomoplossing in water is by die Na_2CO_3 -oplossing gevoeg.

Alkaliiese reagens: 'n mengsel van 80 ml van die 0,2 M NaOH-oplossing, 10 ml van die 1% fenoloplossing en 10 ml van die Na_2CO_3 -broomreagens

bevat, is berei.

ii) Metode:

Een milliliter van elke urienmonster is na 'n 25 ml maatsilinder tesame met 4 ml 4 M HCl en 1 ml water oorgedra. Die maatsilinders is met 'n glasprop los gesluit en in 'n waterbad vir 1 uur gehidroliseer. Die monsters is toegelaat om af te koel en is tot 10 ml aangevul met water.

By 1 ml van die oplossing is 10 ml van die alkaliese reagens gevoeg en vir 40 minute laat staan. Die absorpsie van die oplossing is by 620 nm teenoor 'n blanko, bestaande uit 2 ml water en 4 ml HCl, wat aan dieselfde prosedure onderwerp is, bepaal.

Standaardoplossings van parasetamol is berei en 'n standaardkromme is opgestel. Tydens elke bepaling is 'n standaard berei en deur dieselfde prosedure as die monsters gestuur en bepaal.

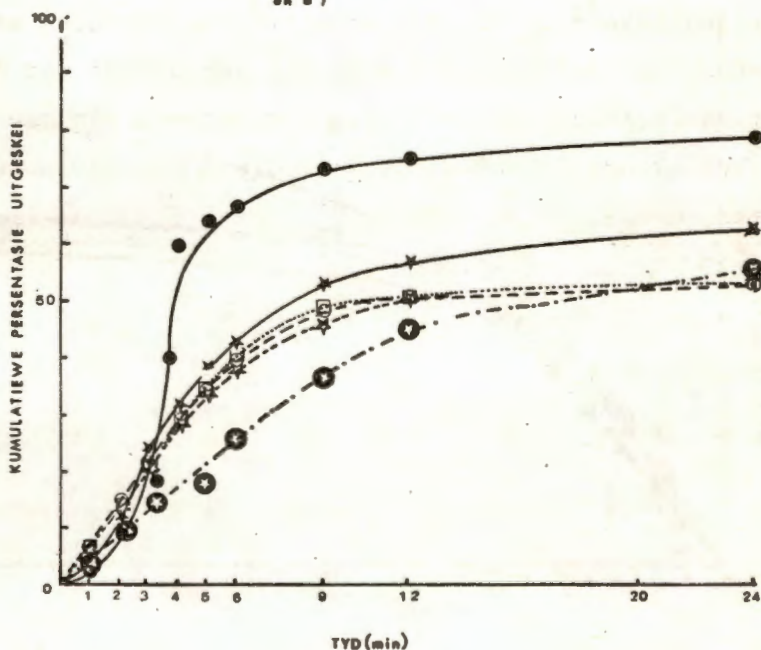
'n Tydperk van 1 week is toegelaat om te verloop voordat 'n volgende formulering deur die proefpersone geneem is.

6.4.3 Resultate

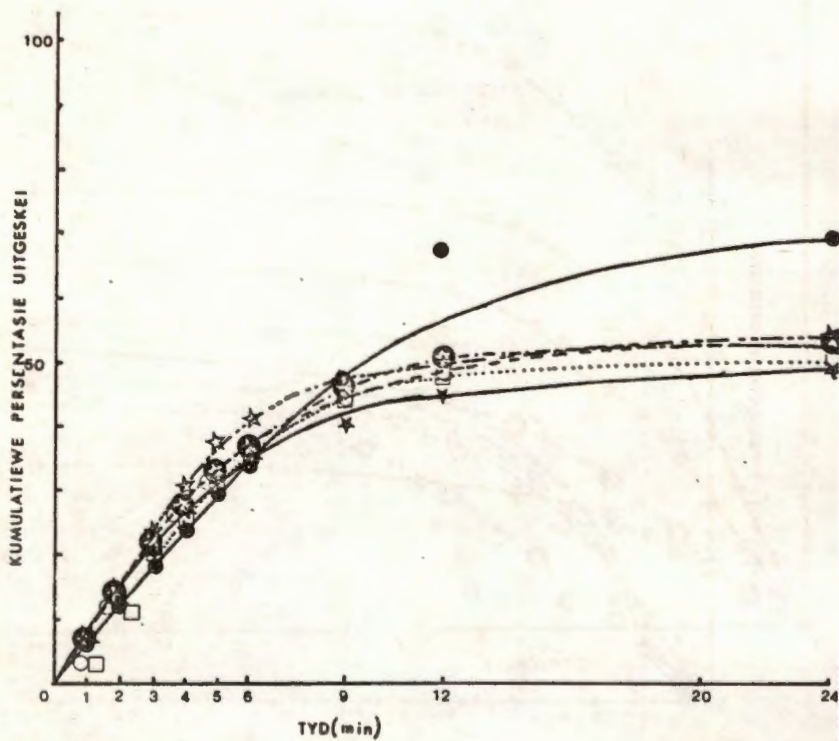
Redelike groot onderlinge verskille wat die uitskeiding van parasetamol betref, het onder die proefpersone voorgekom. 'n Formulerings wat by een persoon baie goed uitgeskei word na die verloop van 'n sekere tyd, word egter swak uitgeskei deur 'n volgende proefpersoon binne dieselfde tydsverloop. In figure 6.5 a tot 6.5 d word die kumulatiewe urienuitskeiding van die verskillende tablette aangetoon en in figuur 6.6 word die gemiddelde van die urienuitskeidingsnelheid van parasetamol van die verskillende formulerings deur die 4 proefpersone weergegee.

- ✕—✕ PROPAN
- FORMULERING 2
- FORMULERING 4
- PANADO
- ✕—✕ FORMULERING 6
- ⊗—⊗ GRONDSTOF

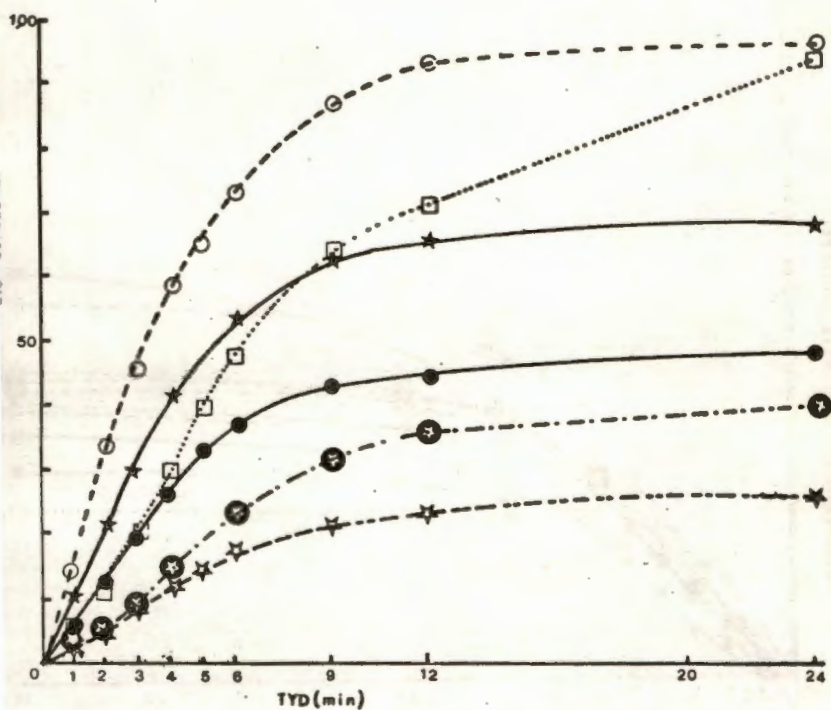
(KODE GELD VIR FIG. 6.5b,c
en d)



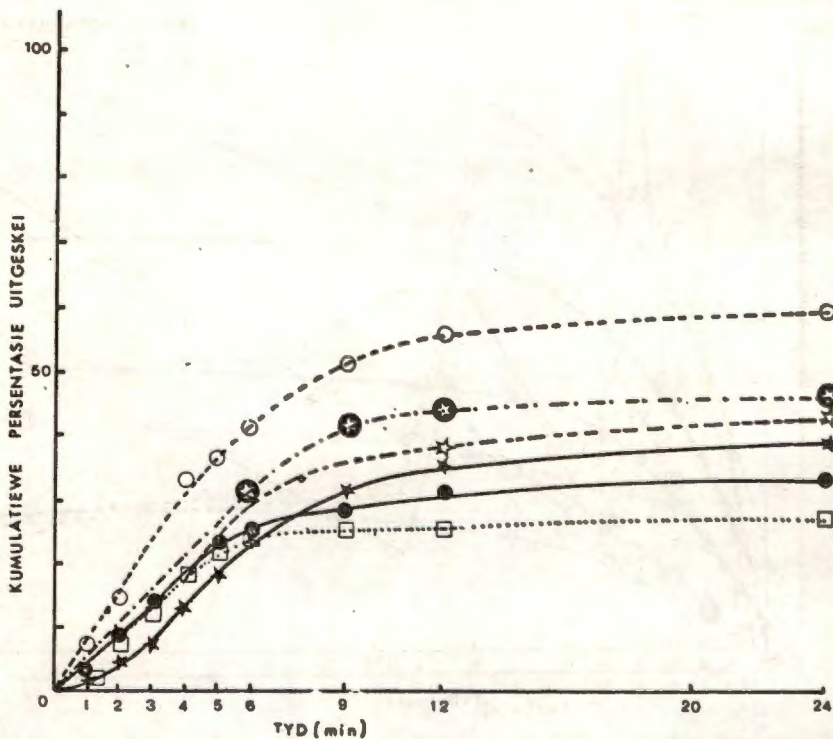
Figuur 6.5 a Die kumulatiewe hoeveelheid parasetamol uitgeskei na dosering met 'n 0,5 g parasetamoltablett (formulering 2, 4, 6, HA en HB in proefpersoon K).



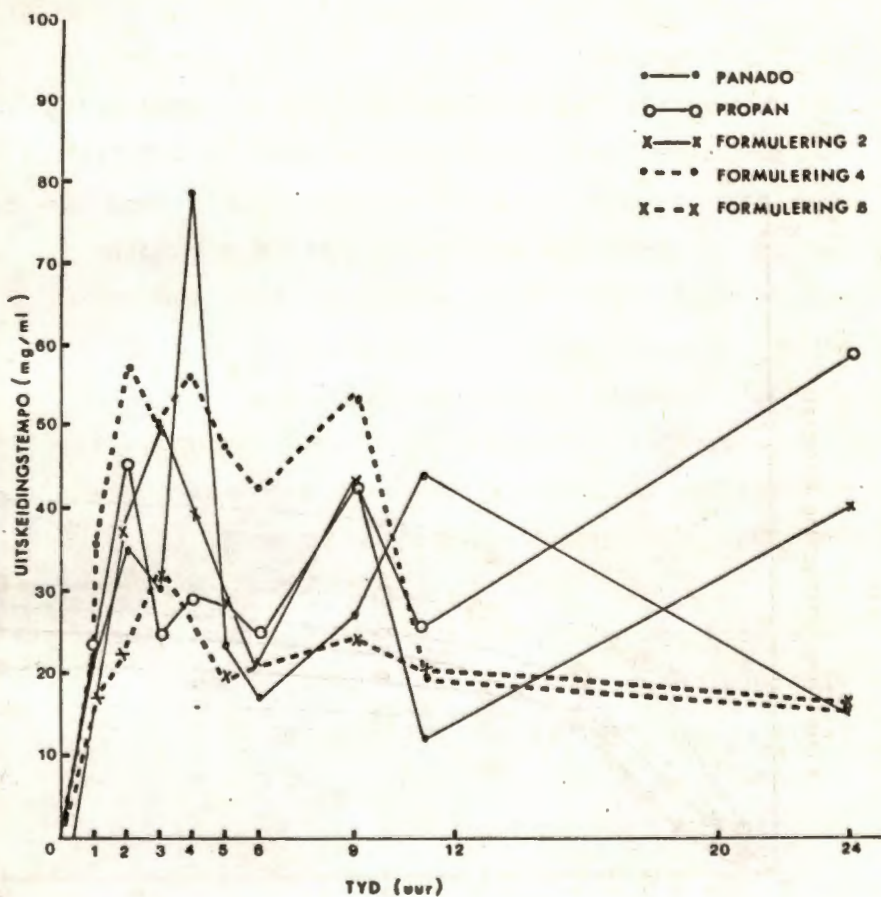
Figuur 6.5 b Die kumulatiewe hoeveelheid parasetamol uitgeskei na dosering met 'n 0,5 g parasetamoltablet (formulerings 2, 4, 6, HA en HB deur proefpersoon J)



Figuur 6.5 c Die kumulatiewe hoeveelheid parasetamol uitgeskei na dosering met 'n 0,5 g parasetamoltablet (formulering 2, 4, 6 HA en HB deur proefpersoon N).



Figuur 6.5 d Die kumulatiewe hoeveelheid parasetamo uitgeskei na dosering met 'n 0,5 g parasetamoltablet (formulering 2, 4, 6, HA en HB deur proefpersoon P).



Figuur 6.6 Urienuitskeidingsnelheid van parasetamol na dosering met 0,5 g parasetamol vervat in die verskillende formules as gemiddeld bereken vir 4 proefpersone.

6.4.4 Bespreking

Uit die resultate blyk dit dat die *in vivo*-gedrag van die verskillende parasetamol tabletformulering oor die algemeen in goeie ooreenstemming met mekaar is. In die geval van proefpersoon N word egter groot variasies ten opsigte van die kumulatiewe urienuitskeidings van die verskillende formuleringe ondervind asook 'n uitermatige afwyking van die uitskeidingspatroon van die grondstof in sekere gevalle. Formulering 4 toon die hoogste kumulatiewe uitskeiding van al die formuleringe behalwe in die geval van proefpersoon J.

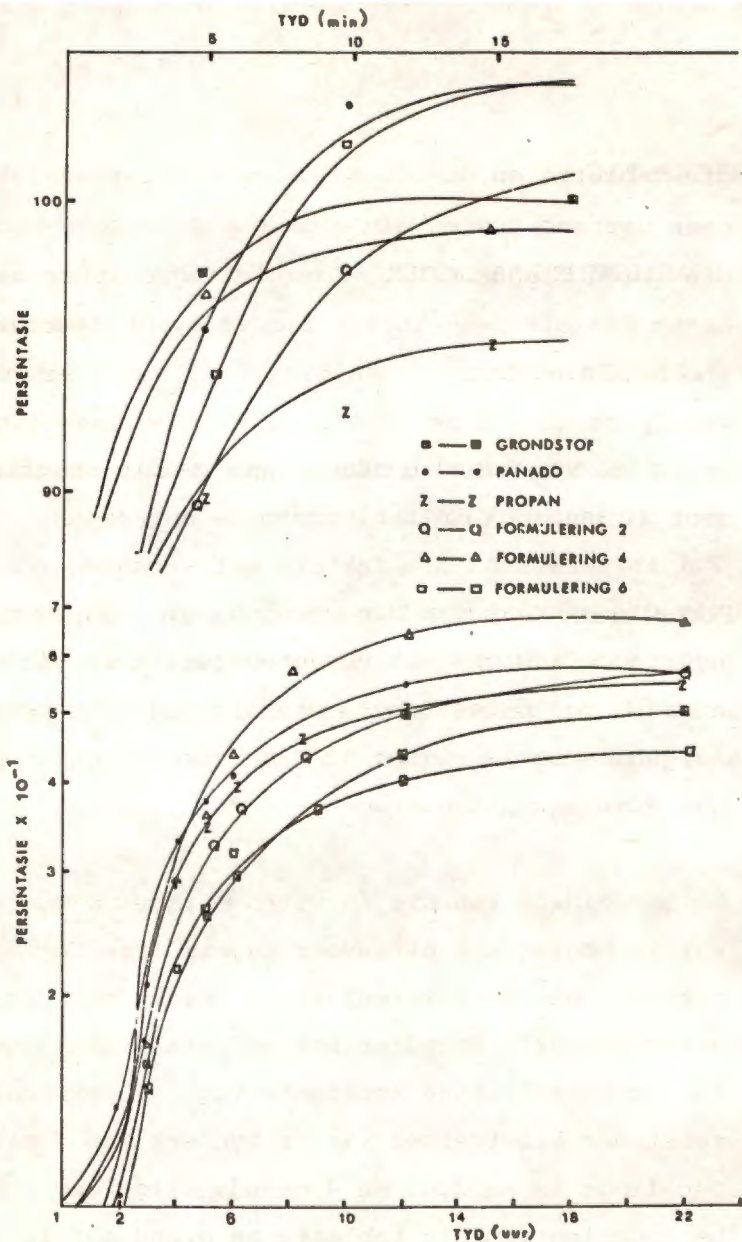
Daar word egter aan die doel van die studie beantwoord, naamlik die bewys dat die algemene patroon van absorpsie en uitskeiding by al die formuleringe gehandhaaf word en dat dit nie afwyk van dié van die grondstof nie.

6.5 Korrelasie tussen *in vivo*- en *in vitro*-resultate

Wanneer 'n vergelyking getref word tussen die *in vivo*-beskikbaarheid van die geneesmiddel vanuit

die tablette en die dissolusiesnelheidresultate kan geen verband tussen die gegewens aangetoon word nie (sien figuur 6.7). Formulering 6 lewer die beste dissolusiesnelheid (figuur 6.40) maar die snelheid van urienuitskeiding (gemiddeld van vier proefpersone) kom as gemiddeld voor wanneer dit vergelyk word met die uitskeidingsnelheid van die grondstof (figuur 6.6).

Formulering 2 het wel die kortste disintegrasietyd gehad maar wat die *in vivo*-besikbaarheid betref word dit in vergelyking met die uitskeidingsnelheid van parasetamolgrondstof as van gemiddelde uitskeiding bestempel.



Figuur 6.7 'n Vergelyking tussen die dissolusie=snelheid en die kumulatiewe urienuit=skeidingsdata van 'n aantal parasetamol tablette.

HOOFSTUK 7

STABILITEITSONDERSOEK

7.1 Inleiding

Die doel van hierdie studie was om die stabiliteit van parasetamol in tabletvorm te ondersoek. Onder 2.1 is verwys na die faktore wat verantwoordelik is vir die afbraak van die verbinding. Die twee hoofbydraende faktore wat verantwoordelik is vir die afbraak van parasetamol, naamlik vog en temperatuur, is gekies om as riglyn te dien vir die ontwerp van die stabiliteitsondersoek.

Na aanleiding van die *in vitro* en *in vivo*-evaluering wat in hoofstuk 6 uitgevoer is, is drie formulerings gekies. Die drie formulerings tesame met die twee geregistreerde formulerings en parasetamolgrondstof is aan verskillende konstante vog- en temperatuurstoestande blootgestel vir 'n tydperk van 4 maande. Bepalings is na 2, 3 en 4 maande uitgevoer. Die beoordeling van die tablette en grondstof is uitgevoer deur dit aan 'n stabiliteitsaanduidende gehalte bepalingmetode te onderwerp. Die *in vitro*-bepalings

soos uitgevoer onder hoofstuk 6 is nie weer herhaal nie aangesien die watergehalte van die tablette aansienlik toegeneem het gedurende die tydperk van bewaring en sodanige bepalings onakkuraat en moeilik uitvoerbaar gemaak het.

Die watergehalte van die tablette en grondstof is egter met elke gehaltebepaling bepaal.

Formulerings 2, 4, 6, HA en HB is gebruik tydens hierdie ondersoek.

7.2 Beplanning

7.2.1 Temperatuurregulering

Twee oonde is gebruik waarvan die temperature onderskeidelik by 50° en 70°C konstant gehou is.

7.2.2 Vogregulering

Vyfhonderd milliliter versadigde oplossings van natriumdichromaat en natriumchromaat asook 1 liter versadigde kaliumchloriedoplossing is berei.

Die onderste gedeelte van vier desikatore is twee-

derdes gevul met die versadigde oplossings; in twee gevalle is van versadigde KCl-oplossing gebruik gemaak. Die oplossings is gebruik om relatiewe vogtigheede by konstante temperature in die desikatore te handhaaf soos in tabel 7.1 uiteengesit.

TABEL 7.1 Relatiewe vogtigheede by konstante temperature verkry deur versadigde oplossings in 'n geslote sisteem.

Verbinding	Temperatuur (°C)	Relatiewe vogtigheid (%)
Natriumdichromaat ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)	50,0	54,4
Natriumchromaat ($\text{Na}_2\text{CrO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)	70,0	54,7
Kaliumchloried (KCl)	50,0	81,2
	70,0	80,0

(Carr & Harris, 1949).

7.2.3 Monstervoorbereiding

In elke desikator is ses 100 ml-bekers geplaas. Vier

honderd tablette van elke formulering is in vier groepe van 100 elk verdeel en van 1 tot 100 gemerk. Die groepe van 100 is weer onderverdeel in groepe van 20 sonder om die numeriese volgorde te versteur. Die massa van elke 20 tablette is gemeet en genoteer. Elke glasbeker in die desikator is voorsien van 'n groep van 100 tablette van 'n formulering, sodat elke desikator 'n groep van 100 van elke formulering bevat het - in totaal 500 tablette per desikator. Vir die gehaltebepaling is 20 tablette in numeriese volgorde uit elke beker verwyder en die massa is vanaf die genoteerde lys verkry.

In elke desikator is ook houers met afgemete massas van 100 mg en 500 mg parasetamolgrondstof geplaas - in totaal 6 houers van 500 mg en 12 houers van 100 mg in elke desikator - vir stabiliteit- en waterbepalings.

7.3 Bepalingsmetode

Gehaltebepalings is na 1, 3 en 4 maande uitgevoer. Die kolorimetriese-ultravioletspektrofotometriese stabiliteitsaanduidende gehaltebepalingsmetode is gebruik soos verduidelik onder 5.2.2 'n Aanvanklike gehaltebepaling is uitgevoer deur van bogenoemde stabiliteitsaanduidende metode gebruik te maak. Twintig tablette van elke formulering is gebruik vir die bepaling. Die gehalte van parasetamolgrondstof is ook op die wyse bepaal. Die bepaling is in duplikaat uitgevoer.

Vir elke daaropvolgende bepaling is 20 tablette uit elke beker uit elkeen van die 4 desikatore geneem sonder om die numeriese volgorde van elke groep van 20 tablette te versteur. Die 100 mg parasetamolgrondstof is gebruik om die parasetamol- en p-chloorasetaniliedinhoud te bepaal en die 500 mg monster om die hoeveelheid vrye p-aminofenol te bepaal. Tydens elke bepaling is die gehalte van 'n monster van elke formulering, wat by kamertemperatuur bewaar is, ook bepaal.

Die bepaling van die watergehalte van die tablette

is telkens uitgevoer op 1 tablet van elke formulering en op 'n 100 mg monster van parasetamolgrondstof. Tablette beginnende by die nommer 100 is vir die bepaling van die watergehalte gebruik. Die metode van bepaling is soos beskryf onder 6.3.7.

7.4 Resultate

Die hellings van die regressielyn, soos onder 5.2.2 aangetoon, is gebruik om die gehalte van die parasetamoltablette tydens hierdie stabiliteitstudie te bepaal. Die hoeveelheid p-aminofenol en p-chloorasetanilied wat tydens die ontleding van parasetamol ontstaan het, is bereken en die persentasie ontleding, tewynte aan die vorming van elk van die afbraakprodukte, is bereken. Die berekeninge is soos volg uit gevoer:

1) p-aminofenol

Konsentrasie p-aminofenol na ontleding bereken as parasetamol (%) (M_x)

$$= \frac{E/f \times 1,385}{m} \times 100$$

waar E = absorpsiewaarde
 f = helling van die p-aminofenol-regressielyn
 $1,385$ = faktor vir die omrekening van p-aminofenol na parasetamol
 m = teoretiese konsentrasie parasetamol in finale oplossing ($\mu\text{g/ml}$)

ii) parasetamol

Die berekening is uitgevoer soos onder 5.2.2.2.5 verduidelik.

Die simbool M word egter vervang met M_x wat die konsentrasie p-aminofenol gevorm - bereken as parasetamol - verteenwoordig.

iii) p-chloorasetanilied

Konsentrasie p-chloorasetanilied na ontleding bereken as parasetamol (%)

$$= \frac{E/f \times 0,891}{z} \times 100$$

waar e = absorpsiewaarde
 f = helling van die p-chloorasetanilied-regressielyn
 $0,891$ = faktor vir die omrekening van p-chloorasetanilied na parasetamol

z = hoeveelheid parasetamol toereties
 teenwoordig in die aanvanklike monster
 afgeweg (mg).

In tabelle 7.2 en 7.3 a tot 7.3 l word die aanvangs=
 gehalte en die gehalte na 1, 3 en 4 maande asook
 die voggehalte van die verskillende formulerings
 aangetoon. Die gemiddelde waarde van duplikaat=
 bepaling word gegee. Die gehalte van die tablette
 by kamertemperatuur bewaar asook die voggehalte
 word verskaf saam met die eerste tabel vir elke
 bepaling.

TABEL 7.2 Die aanvangsgehalte en voggehalte van
 die verskillende parasetamoltablette
 by kamertemperatuur.

Formulering	Parasetamol gehalte (%)	Vog- gehalte (%)
2	99,25	0,72
4	99,25	0,64
6	100,20	0,88
HA	99,47	1,29
HB	101,33	0,16
Grondstof	100,56	0,35

Relatiewe vogtigheid : 29% Temperatuur: $\pm 19^{\circ}\text{C}$
 196

TABEL 7.3 a Resultate van die stabiliteitstudie uitgevoer op parasetamoltablette na 'n tydperk van 1 maand.

Temperatuur: 50°C

Kamertemperatuur

Relatiewe vogtigheid: 54,4%

Formule= lering	Verbinding					Verbinding				
	PARA	PAF (as PARA)	PCA	Totale PARA	Vogge= halte (%)	PARA	PAF (as PARA)	PCA	Totale PARA	Vogge= halte (%)
2	97,89	-	-	97,89	0,26	98,93	-	-	98,93	0,85
4	98,92	-	-	98,92	0,35	99,05	-	-	99,05	0,73
6	99,14	-	-	99,14	1,13	99,92	-	-	99,92	0,89
HA	102,65	-	-	102,65	1,11	98,50	-	-	98,50	1,1B
HB	98,81	-	-	98,81	0,52	100,56	-	-	100,56	0,50
Grondstof	99,95	-	-	99,95	0,06	100,38	-	-	100,38	0,49

PARA = parasetamol

PCA = p-chloorasetanilied

PAF = p-aminofenol

TABEL 7.3 b Resultate van die stabiliteitstudie uitgevoer op parasetamol=tablette na 'n tydperk van 1 maand.

Temperatuur: 50°C

Relatiewe vogtigheid: 81,2%

Formulering	Verbinding				Vogge= halte (%)
	PARA	PAF (as PARA)	PCA	Totale PARA	
2	98,79	-	-	98,79	2,03
4	97,73	-	-	97,73	0,88
6	87,40	-	-	98,40	1,37
HA	96,94	-	-	96,94	1,49
HB	98,79	-	-	98,79	0,61
Grondstof	98,55	-	-	98,55	0,24

TABEL 7.3 c Resultate van die stabiliteitstudie uitgevoer op parasetamol=tablette na 'n tydperk van 1 maand

Temperatuur: 70°C

Relatiewe vogtigheid: 54,7%

Formulering	Verbinding			Totale PARA	Vogge= halte (%)
	PARA	PAF (as PARA)	PCA		
2	98,33	-	-	98,33	0,26
4	98,33	-	-	98,22	0,35
6	98,89	-	-	98,89	1,1B
HA	99,98	-	-	99,98	1,11
HB	101,12	-	-	101,12	0,52
Grondstof	100,42	-	-	100,42	0,06

TABEL 7.3 d Resultate van die stabiliteitstudie uitgevoer op parasetamol=tablette na 'n tydperk van 1 maand.

Temperatuur: 70°C

Relatiewe vogtigheid: 80%

Formulering	Verbinding			Totale PARA	Vogge= halte (%)
	PARA	PAF (as PARA)	PCA		
2	97,89	-	-	97,89	0,74
4	98,92	-	-	98,92	0,50
6	99,95	-	-	99,95	0,58
HA	102,65	-	-	102,65	0,91
HB	98,80	-	-	98,80	0,95
Grondstof	99,95	-	-	99,95	0,28

TABEL 7.3 e Resultate van die stabiliteitstudie uitgevoer op parasetamol=
tablette na 'n tydperk van 3 maande.

Temperatuur: 50°C Kamertemperatuur

Relatiewe vogtigheid: 54,4%

Formu= lering	Verbinding				Verbinding					
	PARA	PAF (as PARA)	PCA	Totale PARA	Vogge= halte (%)	PARA	PAF (as PARA)	PCA	Totale PARA	Vog= gehal= te (%)
2	91,31	0,062	0,047	91,42	1,88	98,12	-	-	98,13	0,98
4	91,70	0,032	0,037	91,60	1,36	97,21	-	-	97,21	0,88
6	93,20	0,075	0,042	93,32	2,06	98,45	-	-	98,45	0,95
HA	90,35	0,028	0,021	90,40	3,58	98,31	-	-	98,31	1,51
HB	94,08	0,028	0,067	94,17	1,92	99,03	-	-	99,03	0,83
Grondstof	98,54	0,021	0,054	98,62	1,40	99,31	-	-	99,31	0,84

TABEL 7.3 f Resultate van die stabiliteitstudie uitgevoer op parasetamol=tablette na 'n tydperk van 3 maande.

Temperatuur: 50°C

Relatiewe vogtigheid: 81,2%

Formulering	Verbinding				Voggehalte (%)
	PARA	PAF (as PARA)	PCA	Totale PARA	
2	89,71	0,047	0,019	89,77	1,98
4	93,35	0,035	0,066	93,45	2,90
6	89,57	0,043	0,036	89,65	4,89
HA	93,98	0,039	0,044	94,06	10,08
HB	92,97	0,042	0,034	93,04	2,01
Grondstof	94,45	0,023	0,046	94,05	0,98

TABEL 7.3 g Resultate van die stabiliteitstudie uitgevoer op parasetamol=tablette na 'n tydperk van 3 maande.

Temperatuur: 70°C

Relatiewe vogtigheid: 54,7%

Formulering	Verbinding			Totale PARA	Vogge= halte (%)
	PARA	PAF (as PARA)	PCA		
2	85,99	0,057	0,023	96,07	1,88
4	91,36	0,064	0,025	91,45	1,72
6	93,24	0,052	0,034	93,33	1,69
HA	92,56	0,054	0,028	92,64	4,02
HB	91,19	0,077	0,021	91,28	2,10
Grondstof	98,48	0,021	0,02	98,53	1,08

TABEL 7.3 h Resultate van die stabiliteitstudie uitgevoer op parasetamol=tablette na 'n tydperk van 3 maande.

Temperatuur: 70°C

Relatiewe vogtigheid: 81,2%

Formulering	Verbinding			Totale PARA	Vogge= halte (%)
	PARA	PAF (as PARA)	PCA		
2	88,99	0,064	0,054	89,11	4,28
4	91,61	0,06	0,127	91,80	4,13
6	87,79	0,043	0,046	87,87	5,20
HA	91,11	0,064	0,091	91,26	11,13
HB	90,81	0,056	0,039	90,90	12,28
Grondstof	94,45	0,015	0,026	94,49	1,88

TABEL 7.3 i Resultate van die stabiliteitstudie uitgevoer op parasetamol=tablette na 'n tydperk van 4 maande.

Temperatuur: 50°C

Kamertemperatuur

Relatiewe vogtigheid: 54,4%

Formu= lering	Verbinding					Verbinding				
	PARA	PAF (as PARA)	PCA	Totale PARA	Vog= gehal= te (%)	PARA	PAF (as PARA)	PCA	Totale PARA	Vog= gehal= te (%)
2	93,72	0,054	0,066	93,84	1,28	98,97	-	-	98,97	0,86
4	85,85	0,045	0,066	85,96	1,02	98,53	-	-	98,53	0,74
6	85,307	0,057	0,072	85,43	1,26	100,01	-	-	100,01	0,95
HA	90,44	0,07	0,068	90,57	3,13	99,50	-	-	99,50	1,15
HB	91,05	0,052	0,061	91,16	1,27	100,81	-	-	100,81	0,75
Grondstof	96,34	0,043	0,034	96,42	0,69	100,84	-	-	100,84	0,63

TABEL 7.3 j Resultate van die stabiliteitstudie uitgevoer op parasetamol=tablette na 'n tydperk van 4 maande.

Temperatuur: 50°C

Relatiewe vogtigheid: 81,2%

Formulering	Verbinding			Totale PARA	Vogge= halte (%)
	PARA	PAF (as PARA)	PCA		
2	91,28	0,045	0,080	92,74	2,52
4	89,26	0,067	0,080	89,34	0,17
6	82,62	0,077	0,084	82,71	1,82
HA	91,39	0,084	0,076	91,47	9,47
HB	91,33	0,057	0,049	91,43	1,88
Grondstof	94,39	0,079	0,004	94,47	0,46

TABEL 7.3 K Resultate van die stabiliteitstudie uitgevoer op parasetamol=tablette na 'n tydperk van 4 maande.

Temperatuur: 70°C

Relatiewe vogtigheid: 54,7%

Formulering	Verbinding			Totale PARA	Vogge= gehalte (%)
	PARA	PAF (as PARA)	PCA		
2	92,32	0,022	0,081	92,42	1,50
4	91,42	0,022	0,055	91,49	2,13
6	94,07	0,021	0,063	94,15	4,06
HA	90,67	0,017	0,091	90,77	3,61
HB	89,86	0,016	0,084	89,96	1,73
Grondstof	93,48	0,021	0,02	93,52	0,72

TABEL 7.3 1 Resultate van die stabiliteitstudie uitgevoer op parasetamol=tablette na 'n tydperk van 4 maande.

Temperatuur: 70°C

Relatiewe vogtigheid: 81,2%

Formulering	Verbinding				
	PARA	PAF (as PARA)	PCA	Totale PARA	Vogge= halte (%)
2	92,65	0,015	0,079	91,23	3,08
4	88,25	0,019	0,105	88,37	3,45
6	89,26	0,013	0,094	89,36	4,87
HA	88,51	0,011	0,096	88,61	20,26
Grondstof	91,03	0,016	0,126	91,17	1,72

Die resultate in die voorafgaande tabelle is gebruik om die orde van die reaksie, die snelheidskonstantes, halfleeftyd en aktiveringsenergie te bepaal.

i) Bepaling van die orde van die reaksie

Die grafiese metode vir die bepaling van die orde van die ontledingsreaksie van parasetamol, is gebruik. Die liniêre grafiek verkry deur die logaritme van die konsentrasie na tyd t naamlik C , teenoor die tyd t verloop vanaf aanvang van die studie, te stip, word in figuur 7,1 gegee. Die resultate vir formulering HB verkry is gebruik om die grafiek op te stel. Die reglynige aard van die grafiek dien as bewys dat die reaksie eerste-orde is.

'n Verdere bewys dat die reaksie eerste-orde is, is gevind deur die gegewens verskaf in tabelle 7.3 a tot 7.3 l in die geïntegreerde vorm van die eerste-orde vergelyking te vervang. Die berekende snelheidskonstante-waardes vir die verskillende formulerings word in tabel 7.4 gegee. Die volgende formule is gebruik om die k -waardes te bereken:

$$k = \frac{2,303}{t} \log \frac{C_0}{C}$$

waar k = eerste-ordesnelheidskonstante
(jaar⁻¹)

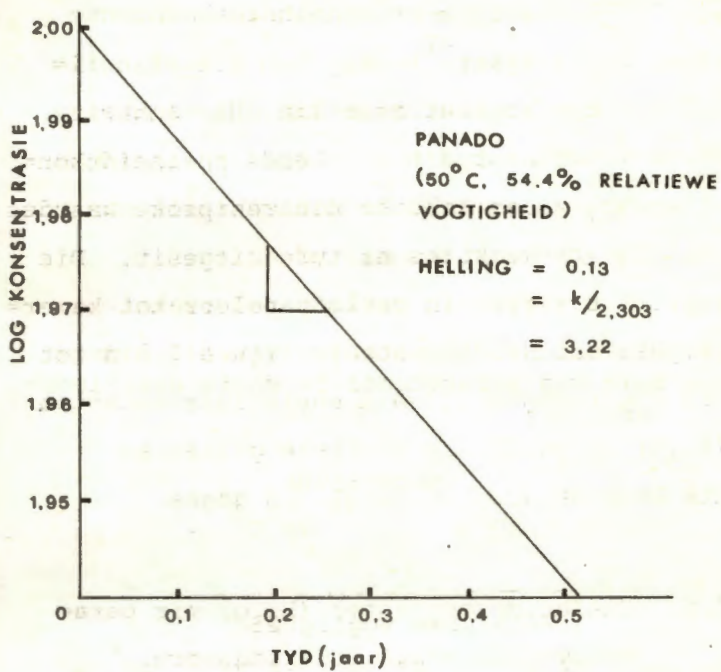
c = konsentrasie van die reaktans
na tyd t

c_0 = aanvanklike konsentrasie van die
reaktans na tyd t

t = tyd van verloop van reaksie

TABEL 7.4 Die snelheidskonstantes vir die hidrolise van parasetamol in vaste doseringsvorm.

Formulering	Temperatuur			
	50°C	54,4%	81,2%	70°C
Relatiewe vogtigheid				
	54,4%	81,2%	54,7%	81,2%
	x 10 ⁻¹ jaar			
2	1,73	2,08	2,19	2,52
4	4,38	3,18	2,44	3,53
6	4,85	5,82	1,88	3,48
HA	2,85	2,55	2,80	3,50
HB	3,22	3,07	3,62	4,81
Grondstof	2,56	1,88	2,19	2,93



figuur 7.1 Die liniêre grafiek van log C teenoor tyd vir die eerste-ordereaksie van parasetamol.

ii) Berekening van die halfleeftyd van paraseta= mol by 25°C

Vanaf die gegewens verkry van die stabili= teitstudie, is waar moontlik, die logarit= miese waarde van die berekende snelheidskon= stantes grafies teenoor die resiproke waardes van die absolute temperature uitgesit. Die reguitlyngrafiek is geëkstrapoleer tot kamer= temperatuur (25°C) soos in figure 7.3 a tot 7.3 f uiteengesit. Die snelheidskonstantes (k_{25^0}) is vanaf die grafieke geles en die waardes word in tabel 7.5 gegee.

TABEL 7.5 Snelheidskonstantes (k_{25^0}) vir para= setamol in vaste doseringsvorm.

Formulering	Relatiewe vogtigheid; 81,2%
2	1,62 jaar ⁻¹
4	3,04 jaar ⁻¹
6	1,68 jaar ⁻¹
HA	1,59 jaar ⁻¹
HB	1,73 jaar ⁻¹
Grondstof	1,00 jaar ⁻¹

Die k_{25} -waardes verkry uit die grafieke is gebruik om die halfleeftyd vir die formulerings te bereken. Die resultate word in tabel 7.6 gegee. Die vergelyking wat gebruik is om die halfleeftyd ($t_{1/2}$) te bereken is soos volg:

$$t_{1/2} = 0,693/k$$

waar k = eerste-ordesnelheidskonstante

TABEL 7.6 Die halfleeftyd van parasetamol in vaste doseringsvorm by 25°C.

Formulering	Halfleeftyd	(Relatiewe vog- tigheid: 81,2 %)
2	4,27 jaar	
4	2,27 jaar	
6	4,12 jaar	
HA	4,35 jaar	
HB	4,00 jaar	
Grondstof	6,93 jaar	
Gemiddeld	3,80 jaar	

iii) Berekening van die aktiveringsenergie van die reaksie

Die volgende vergelyking is vir die berekening van die aktiveringsenergie gebruik:

$$\log \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_a}{2,303R} \frac{(T_2 - T_1)}{(T_2 T_1)}$$

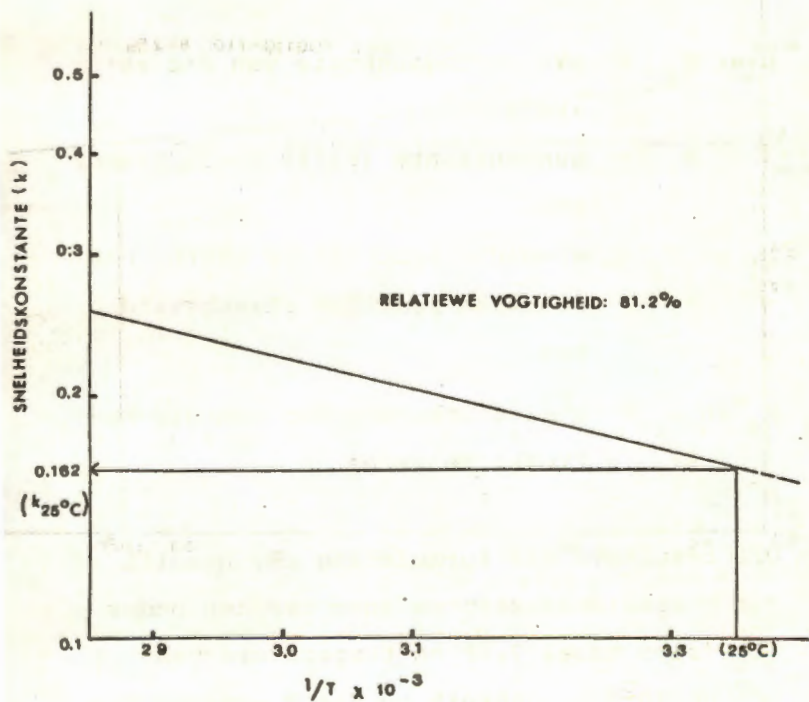
waar E_a = aktiveringsenergie van die reaksie

R = gaskonstante (8,319 Joule/graad/mol)

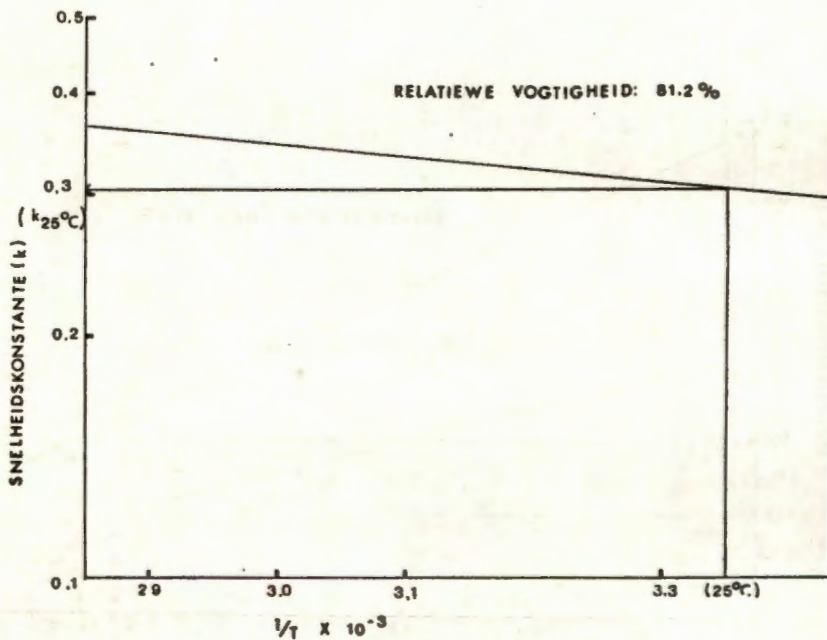
T_1 en T_2 = absolute temperature waarby die betrokke reaksies plaasgevind het

k_1 en k_2 = snelheidskonstantes van die betrokke reaksies

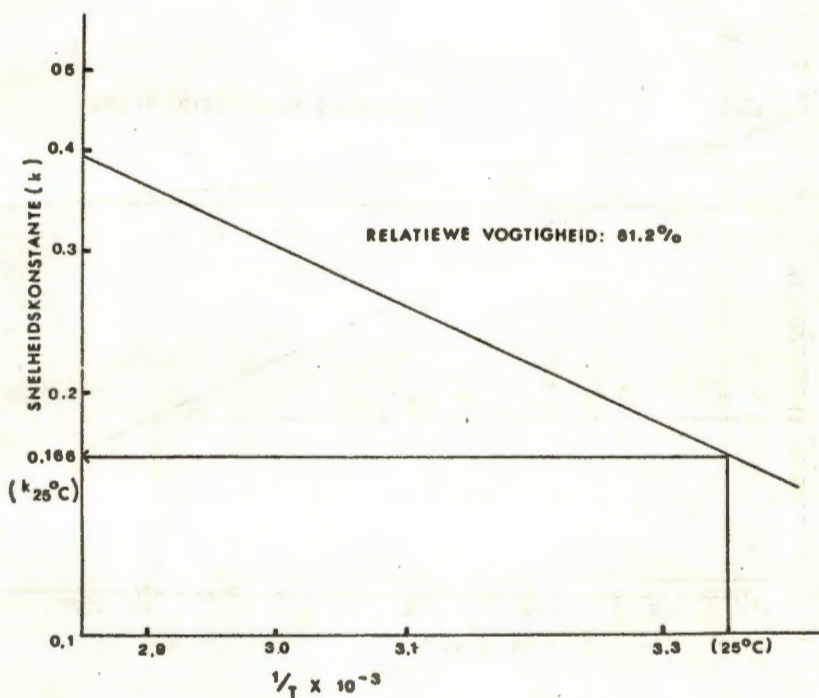
Die resultate vir formulering HB, naamlik die snelheidskonstantes soos bereken onder (i) (sien tabel 7.4) en temperature van 50° en 70°C is gebruik om die E_a -waarde van die reaksie te bereken en 'n waarde van 14 Joule/mol is gevind.



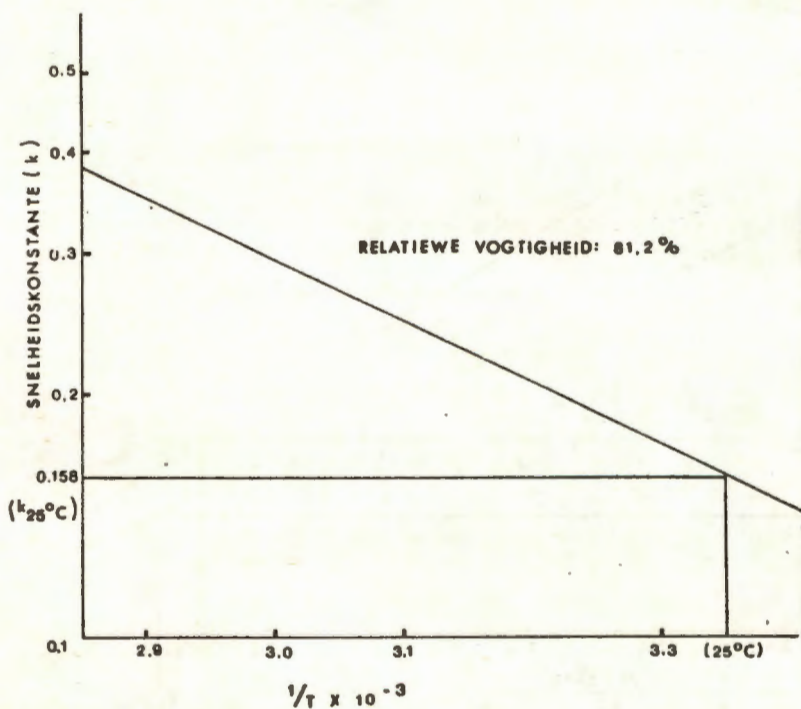
Graaf 7.3 a Grafiese uiteensetting om die stabiliteit van parasetamoltablette by 25°C te bepaal (formulering HA).



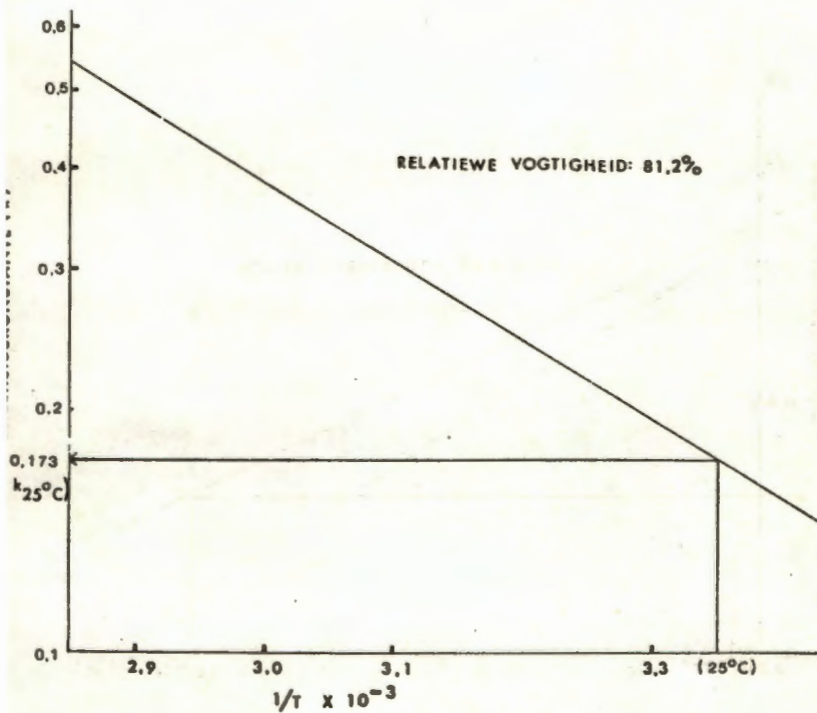
Figuur 7.3 b Grafiese uiteensetting om die stabiliteit van parasetamoltablette by 25°C te bepaal (formulering HB).



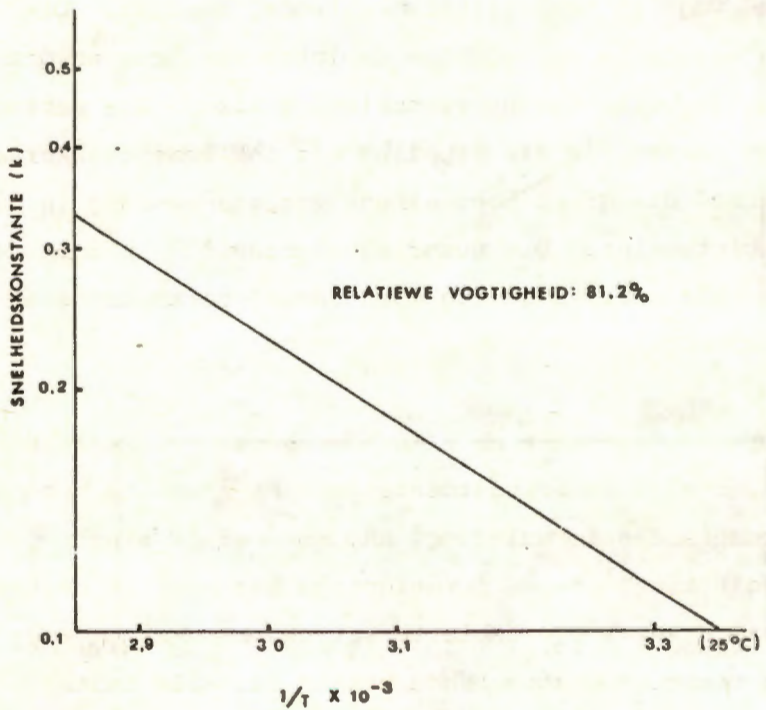
Figuur 7.3 e Grafiese uiteensetting om die stabiliteit van parasetamoltablette by 25°C te bepaal (formulering 2).



Figuur 7.3 d Grafiese uiteensetting om die stabiliteit van parasetamoltablette by 25°C te bepaal (formulering 4).



guur 7.3 e Grafiese uiteensetting om die stabiliteit van parasetamoltablette by 25°C te bepaal (formulering 6).



Figuur 7.3 f Grafiese uiteensetting om die stabiliteit van parasetamoltablette by 25°C te bepaal (grondstof).

7.5 Bespreking

Die bepaling van die gehalte van die tablette was na die tydperk van 4 maande van bewaring onder relatiewe hoë vog- en temperatuurstoestande, moeilik. Die watergehalte van sommige tablette was hoog en die tabletpoeier was na verpoeiering klam. Die meting van massas vir die bepaling was ook soms onakkuraat vanweë die groot hoeveelhede vog teenwoordig in die tabletpoeier. Die nummeringvolgorde kon in sommige gevalle moeilik gevolg word vanweë verkleuring of verbrokkeling.

Formulering 6 het na 3 maande reeds bruin verkleur onder al 4 bewaringstoestande. Na 3 maande het die kommersiële formulering, HA, ook verkleuring begin toon. Beide formuleringe was moeilik hanteerbaar - veral die tablette wat onder maksimum vog- en temperatuurstoestande bewaar is. Die ander formuleringe, naamlik formulering 2, 4 en HB het ook verkleuring ondergaan onder die toestande van maksimum vog en temperatuur, naamlik 70°C en 80% relatiewe vogtigheid. Kleursverandering was van wit na grys wat selfs in sommige gevalle na 'n donker bruin oorgegaan het.

Aangesien die kenmerkende kleur van die afbraakproduk, p-aminofenol, blou-grys is kan die kleursverandering van die tablette as 'n aanduiding van teenwoordigheid van hierdie produk beskou word. Die verkleuring van die hulpstowwe, soos byvoorbeeld stysel, word blootgestel aan hoë temperature, is heelwaarskynlik verantwoordelik vir die verbruining van die meeste van die tablette. Formulering 6 bevat die hoogste persentasie stysel van al die formulerings en dit mag die rede wees waarom die verkleuring eerstens daar voorgekom het.

Die resultate dui aan dat 'n hoeveelheid van die grondstof nie herwin kon word met die metode wat vir gehaltebepaling in hierdie studie gebruik is nie. Alhoewel die evaluering van die metode, soos vermeld onder 5.2.2, wel herwinnings aantoon wat gunstige variasiekoëffisiënte van 2,49; 3,77 en 1,05 vir parasetamol, p-chloorasetanilied en p-aminofenol onderskeidelik lewer, was bepaling van alle komponente tydens die stabiliteitstudie nie moontlik nie.

'n Verklaring vir die hoeveelheid parasetamolgrondstof wat nie met die kolorimetriese-bepalingsmetode herwin kon word nie, is moontlik die vorming van

'n hoeveelheid kinoon en kinonimien, oksidasieprodukte van p-aminofenol. Die metode gebruik in hierdie ondersoek maak nie voorsiening vir die bepaling van afbraakprodukte van p-aminofenol nie. Die aanname word dus gemaak dat die hoeveelheid p-aminofenol wat gevorm word onder die toestande van vog en temperatuur wat gehandhaaf is tydens hierdie ondersoek verder ontleed het na die genoemde oksidasieprodukte.

Die resultate is in ooreenstemming met die bevindinge van Koshy & Lach (1961) in die opsig dat die hidrolitiese afbraakreaksie van parasetamol van die eerste-orde is. 'n Verskil in die waarde van die aktiveringsenergie gevind en dié van die bogenoemde navorsers kom egter voor. Gemiddelde halfleeftyd van 3,8 jaar is bereken vir parasetamoltablette by 20°C onder relatiewe vogtigheidstoestande van 81,2%. Parasetamol verwerk in vaste doseringsvorm toon 'n korter halfleeftyd as die grondstof.

7.6 Samevatting en gevolgtrekking

'n Kolorimetries-ultravioletspektrofotometriese stabiliteitsaanduidende gehaltebepalingsmetode is ontwikkel vir die kwantitatiewe bepaling van intakte parasetamol en die twee afbraakprodukte van die verbinding, p-aminofenol en p-chloorasetanilied. Daar is nie in hierdie bepalingstode voorsiening gemaak vir die bepaling van verdere ontledingsprodukte van die genoemde afbraakprodukte van parasetamol nie. Die aanname word gemaak dat die afbraak van parasetamoltablette, onder normale temperatuurs- en vogtoestande, aanvanklik tot die vorming van p-aminofenol beperk sal wees. Die insluiting van grenstoetse vir slegs p-aminofenol en p-chloorasetanilied in die B.P. (1973), die N.F. (1970) en die U.S.P. (1970) is as riglyn gebruik.

Verkleuring van parasetamoltablette, wat dui op die vorming van oksidasieprodukte van p-aminofenol of, soos gevind tydens hierdie ondersoek, op die verkleuring van hulpstowwe, vind plaas by hoë temperatuurs- en vogtigheidstoestande.

Die toepassing van verskillende metodes van ver=

vaardiging, soos natgranulering en direkte samepersing en die insluiting van verskillende hulpstowwe tydens die formulering van parasetamoltablette het wel variëring in die fisies-farmaseutiese eienskappe van die tablette tot gevolg gehad. Die insluiting van te min bindmiddel het dekselvorming veroorsaak terwyl die gebruik van te veel bindmiddel swak disintegrasië en dissolusie meegebring het. Die gebruik van groot hoeveelhede stysel het verkleuring van die tablette tydens die stabiliteitsondersoek tot gevolg gehad.

Die gevolgtrekkings wat gemaak kan word vanuit die resultate van hierdie ondersoek, is die volgende:

- i) dat daar feitlik geen verskil tussen die formuleringe bestaan wat stabiliteit aanbetref nie;
- ii) die afbraak van parasetamoltablette na 'n tydperk van bewaring onder verhoogde temperatuurs- en vogtigheidstoestande het vir die verskillende formuleringe tussen 10 - 20% gewissel. Die tablette wat by kamertemperatuur bewaar is, het geen afbraak getoon oor dieselfde tydperk van bewaring nie;

iii) die verhoging in temperatuur en vogtigheid
versnelde hidrolitiese afbraak meebring.

OPSOMMING

Met hierdie ondersoek is die volgende oogmerke gestel:

- i) 'n stabiliteitsaanduidende bepalingsmetode te vind vir parasetamoltablette;
- ii) verskillende tabletformules te berei en reeds geregistreerde parasetamoltablette, op grond van fisies-farmaseutiese sowel as biologiese beskikbaarheidsbepalings met mekaar te vergelyk;
- iii) die stabiliteit van bogenoemde tablette te bepaal en tot 'n gevolgtrekking te kom oor die suiwerheid van parasetamoltablette na 'n tydperk van bewaring;
- iv) tot 'n gevolgtrekking te kom oor die stabiliteitsverskille tussen die formules; en
- v) tot 'n gevolgtrekking te kom oor die effek van verhoogde temperatuurs- en vogtigheidstoestand op die afbraaksnelheid van parasetamol in vaste doseringsvorm.

'n Oorsigtelike bespreking van die fisiese eienskappe, farmakologiese werking, metabolisme en uit-skeiding van parasetamol is gegee.

Die invloed van faktore soos vog, temperatuur, lig en lugoksidase op die stabiliteit van parasetamol is bespreek. Die proses van hidrolise in die teenwoordigheid van vog vind vinnig plaas en word gekataliseer deur die verhoging in temperatuur. Die gevormde afbraakproduk, p-aminofenol asook die onsuiverheid, p-chloorasetanilied wat tydens die bereiding van parasetamol mag voorkom, word as toksies beskou (Woodbury, 1975). Die afbraak van parasetamol is 'n eerste-orde proses (Koshy & Lach, 1961).

'n Literatuuroorsig van die analitiese metodes vir die bepaling van parasetamol as grondstof, in farmaseutiese formulerings en in biologiese materiaal is gegee.

Die faktore betrokke by die bereiding van parasetamol in vaste doseringsvorm asook die *in vivo*- en *in vitro*-evaluering van die tablette word bespreek.

Die eksperimentele werk in hierdie ondersoek het die ontwikkeling van 'n stabiliteitsaanduidende

bepalingsmetode vir die kwantitatiewe bepaling van intakte parasetamol en sy afbraakprodukte, die formulering, bereiding en evaluering van 'n aantal tabletformules en 'n stabiliteitsondersoek behels. Vier analise metodes is ondersoek vir stabiliteitsaanduidende gebruik naamlik gaschromatografie, dunlaagchromatografie, ultravioletspektrofotometrie en kolorimetrie. 'n Kolorimetriese-ultravioletspektrofotometriese stabiliteitsaanduidende metode is ontwikkel om in hierdie stabiliteitsondersoek te gebruik.

Sewe tabletformules is berei en tesame met twee geregistreerde tablette fisies-farmaseuties geëvalueer. Na aanleiding van die *in vitro*-gedrag is drie van die formulerings gekies en saam met twee geregistreerde formulerings aan *in vivo*-evaluering onderwerp. Variasie in veral dissolusiesnelhede en disintegrasietye het voorgekom tydens die *in vitro*-evaluering. Geen onderskeid kon tussen die formulerings gemaak word na aanleiding van *in vivo*-gedrag nie.

'n Stabiliteitsondersoek is onderneem waartydens tablette van elke formulering aan vier verskillende toestande van konstante relatiewe vogtigheede en temperature blootgestel is. Minimum en maksimum

relatiewe vogtighede van 54,5 en 81,2% is gehand= haaf. Wat die temperatuurstoestande betref is 50°C en 70°C gebruik.

'n Aanvanklike gehaltebepaling is uitgevoer met behulp van die kolorimetriese-ultravioletspektro= fotometriese bepalingsmetode en na tydperke van 1, 3 en 4 maande is die bepaling herhaal.

Afleidings wat gemaak kon word uit die ondersoek was onder andere dat die stabiliteit van paraseta= mol in tabletvorm met 'n gemiddeld van 15% vir die verskillende formulerings afneem wanneer onder toestande soos in hierdie studie toegepas, bewaar is.

Geen beduidende verskille kon ten opsigte van die stabiliteitsdata van die verskillende tablette gevind word nie. Verhoogde temperatuurs- en vogtoestande het versnelde hidrolitiese afbraak tot gevolg gehad. Die gemiddelde halfleeftyd vir parasetamol in vaste doseringsvorm is as 3,8 jaar bereken by 25°C en 'n relatiewe vogtigheid van 81,2%.

SUMMARY

The objectives of this investigation were to:

- i) develop a stability indicating method for paracetamol tablets;
- ii) formulate and prepare different paracetamol tablets and to compare the bioavailability and physico-pharmaceutical properties of these tablets and presently registered tablets;
- iii) evaluate the stability of the above mentioned tablets and to come to a conclusion on the quality after a period of storage;
- iv) come to a conclusion on the stability differences between the formulae;
- v) evaluate the effect of elevated temperature and humidity conditions on the rate of degradation of paracetamol in solid dosage form.

A review of the physical characteristics, pharmacological activity, metabolism and excretion of

paracetamol is given.

The effect of humidity, temperature, light and air oxidation on the stability of paracetamol is discussed. In humid surroundings the process of hydrolysis is taking place at an accelerated rate and this is catalyzed by elevated temperatures. The resulting degradation product, p-aminophenol and impurity, p-chloroacetanilide that may be present during the synthesis of paracetamol, are both toxic (Woodbury, 1975). The degradation of paracetamol is a process of the first order (Koshy & Lach, 1961).

A review of the published methods for analysis of paracetamol as raw material, in pharmaceutical preparations and in biological material, are given.

The factors involved in the preparation of paracetamol in solid dosage form as well as in the *in vitro* and *in vivo* evaluation of the tablets, are discussed.

The experimental section of this investigation comprises the developing of a stability indi=

cating method for the determination of unchanged paracetamol and its degradation products, the formulation, preparation and evaluation of various tablet formulae and a stability study. Four methods of analysis have been investigated for use as a stability indicating method, namely gas chromatography, thin layer chromatography, ultraviolet spectrophotometry and colorimetry. A colorimetric-ultraviolet spectrophotometric method was developed and employed in the stability study.

Seven tablet formulae were prepared and together with the two registered formulae subjected to physico-pharmaceutical evaluation. The *in vitro* evaluation of the tablets was used to select three formulae, which together with the two registered formulae were subjected to *in vivo* evaluation. Variation in especially rate of dissolution and disintegration time, became apparent during the *in vitro* testing. No significant differences between the formulae could be found with regard to the *in vivo* behaviour.

A stability study was performed and tablets from each of the different formulations were subjected to conditions of constant elevated temperatures and relative humidities. Minimum and maximum relative

humidities of 54,4 and 81,2% respectively and minimum and maximum temperatures of 50° and 70°C respectively, were kept.

An initial assay was performed by making use of colorimetric-ultraviolet-spectrophotometric method and the determination repeated after periods of 1, 3 and 4 months.

The following deductions could be made: the degradation of paracetamol in solid dosage form, when kept under conditions applied in this investigation, averages 15%; no significant differences could be detected regarding the stability data of the various formulae and the effect of elevated temperature and humidity, was accelerated rate of hydrolysis.

The average half life for paracetamol in solid dosage form was calculated as 3,8 years at 25°C and relative humidity of 81,2%.

BEDANKINGS

Ek wil graag my opregte dank en waardering aan 'n aantal persone en instansies betuig by die voltooiing van hierdie ondersoek.

Eerstens wil ek dr. C.J. Kapp, my leier, bedank vir sy bekwame leiding, hulp en raad.

Aan prof. dr. A.P. Lötter my hulpleier, wil ek waardering uitspreek vir nie net alleen hulp met hierdie ondersoek nie maar ook vir die tydperk wat ek onder hom kon werk en ten alle tye van hom as onuitputbare bron van inligting gebruik kon maak.

Ek bedank ook graag prof. dr. A.P.G. Goossens vir sy ondersteuning en belangstelling.

Aan die personeel van die Departement Farmaseutika rig ek 'n woord van besondere dank vir die wyse waarop hulle my van raad bedien en ondersteun het tydens die uitvoering van die eksperimentele werk, veral dr. T.G. Dekker, mnr. C.J. Muller en mev. E.J. Botha wat 'n gedeelte van die tekenwerk behartig het.

Ek betuig ook graag my dank aan die proefpersone mnre. J.J. Bergh, I.J.M. van Rooyen, J. Kruger en P. Heystek; die firmas Propan en Winthrop vir die voorsiening van parasetamol grondstof en -tablette; mev. E. Swart vir gedeeltes van die tikwerk, mej. Gloria Williams vir die finale tikwerk en die firmas Kitskopië en Zendubind vir die druk en bind van hierdie verhandeling.

Graag wil ek ook my waardering teenoor my ouers uitspreek vir die opofferinge wat hulle gemaak het om die geleentheid tot studie daar te stel. Ek is ook dankbaar vir die aanmoediging wat ek van hulle en my skoonouers ontvang het tydens my studiejare.

Ten slotte wil ek my man bedank vir die wyse waarop hy my bygestaan en terwille van my studies my gesins- en huishoudelike verpligtinge help ligter maak het.

BIBLIOGRAFIE

- ALBER, L.L., OVERTON, M.W., J. A.O.A.C., 54, 620 - 624 (1971).
- ALLEN, J., GEDDES, E.T., J. Pharm. Pharmacol., 9, 990 (1957).
- ATHERDEN, L.M., Bentley and Driver's Textbook of Pharmaceutical Chemistry, Oxford University Press, London, 1969, p. 538.
- AULTON, M.E., TRAVERS, D.N., WHITE, P.J.P., J. Pharm. Pharmacol., 25, Suppl. 79P - 86P (1973).
- BARR, W.H., Pharmacology, 8, 55 - 101 (1972).
- BICKOFF, E.M., (In Florey, K., Analytical Profiles of Drug Substances, Academic Press, New York and London, Vol. 3, 1974, 0. 39).
- BRITISH PHARMACOPOEIA, London, The Pharmaceutical Press, 1963.
- BRITISH PHARMACOPOEIA, London, Her Majesty's Stationery Office, 1973.
- BROCKELT, G., Pharmazie., 20, 136-140 (1965)
- BRODIE, B.B., ALEXROD, J., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 94, 22 - 28 (1948) deur Fairbrother, J.E., (In Florey, K., Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 3, Academic Press, New York and London, 1974, p. 32).

- BURTON, R.B., ZAFFANINI, A., KEUTMANN, E.H., J. Biol. Chem., 188, 763 (1951) deur Fairbrother, J.E., (In Florey, K., Analytical Profiles of Drug Substances, Vol 3, Academic Press, New York and London, 1974, p. 32).
- CADWALLADER, D.E., (In Biopharmaceutics and Drug Interactions, F. Hoffmann - La Roche and Co. Ltd., Basle Switzerland, 1973, p. 16).
- CARLESS, J.E., LEIGH, S., J. Pharm. Pharmacol., 26, 289 - 197 (1973).
- CARLO, P.E., COMBOSOS, N.M. FEENEY, G.C., SMITH, P.K., J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 44, 396 - 399 (1955).
- CARR, D.S., HARRIS, B.K., Industrial and Engineering Chemistry, 2014 - 2015 (1949).
- CHAFETZ, E., DALY, R.E., SCHIFTMAN, H., LOMNER, J.J., J. Pharm. Sci., 60, 463 - 466 (1971).
- CHAPMAN, D.G., CRISAFIO, R., CAMPBELL, J.A., J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 45, 374 (1956).
- CHILD, K.J., BEDFORD, C., TONICH, E.G., J. Pharm. Pharmacol., 14, 374 - 377 (1962).
- CLARK, W.G., MOYER, S.G., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 181, 183 - 191 (1972).
- CLARKE, E.G.C., Isolation and Identification of Drugs, Pharmaceutical Press, London, 1969, p. 465.

- CRESSMAN, W.A., Bioavailability and Bioequivalency Testing. (In Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975, p. 1368 - 1374).
- DEARDEN, J.C., J. Pharm. Sci., 61, 1661 - 1663 (1972).
- DEARDEN, J.C., TOMLINSON, E., J. Pharm. Pharmacol., 22, Suppl., 53S - 59S (1970).
- DOELKER, E., SHOTTON, E.J., J. Pharm. Pharmacol., 29, 193 - 198 (1977).
- DE FABRIZIO, F., J. Pharm. Sci., 57, 644 - 645 (1968).
- EDWARDS, L.J., Trans. Faraday Soc., 47, 1191 (1951)
- deur Swarbrick, J., *In vitro* models of Drug Dissolution. (In Current Concepts in Pharmaceutical Sciences: Biopharmaceutics, Lea & Febriger, Philadelphia, 1970, p. 267).
- ELLCOCK, G.T.H., FOGG, A.G., Analyst, 100, 16 - 18 (1975).
- ELOWE, L.N., HIGUCHI, T., BUSSE, L.W., J. Am. Pharm. Assoc., 63, 718 - 721 (1954).
- ELSTE, U., DUDA, H., Deut. Apoth.-Zgt., 112, 711 - 715 (1972).
- FAIRBROTHER, J.E., (In Florey, K., Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 3, Academic Press, New York and London, 1974, p. 13 - 14).

FIERZ-DAVID, H.E., KUSTER, W., *Helv. Chim. Acta.*,
22, 94 (1939) deur Fairbrother, J.E., (In
Florey, K., *Analytical Profiles of Drug Sub-*
stances, Vol. 3, Academic Press, New York and
London, 1974, p. 32).

FORMULARIUM DER NEDERLANDSE APOTHEKERS,
Band 4, Koninklijke Nederlandse
Maatschapij ter Bevordering der
Pharmacie, 1974, p. 50A.

GERBERG, S., STOLL, F.D. *J. Am. Pharm. Assoc.*,
Sci. Ed., 35, 284 - 287 (1976)

GIBALDI, M., *Biopharmaceutics*. (In *The Theory and*
Practices of Industrial Pharmacy, Lachman, L.,
Lieberman, H.A., Kanig, J.L., 2nd Ed.,
Lea & Febiger, Philadelphia, 1976, p. 78 - 140).

GOLDSTEIN, A., ARONOW, L., KALMAN, S.M., *Principles*
of Drug Action - The Basis of Pharmacology,
Harper & Row, Publ. Inc., 1969, p. 208.

GOOSSENS, A.P.G., VAN OUDSHOORN, M.C.B., *S. Afr.*
Pharm. J., 38, 11 (1971).

GOOSSENS, A.P.G., *In vitro- en in vivo-bepaling*
van die vrystelling van enkele sulfoonamiede
uit tablette, D.Sc.-proefskrif, Potchefstroom=
se Universiteit vir C.H.O., Potchefstroom,
1971.

- GREENBERG, L.A., LESTER, D., J. Pharmacol., 88, 87 - 98 (1946) (In Florey, K., Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 3, Academic Press, New York and London, 1974, p. 50).
- GROVE, J., J. Chromatogr., 59, 289 - 295 (1971).
- DUNSEL, W.C., KANIG, J.L., Tablets. (In The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2nd Ed., Lea & Febiger, Philadelphia 1976, p. 321 - 358).
- GURTOO, H.L., PHILLIPS, B.M., J. Pharm. Sci., 62, 383 - 387 (1973).
- HAMILTON, J.L., J. A.O.A.C., 54, 895 - 899 (1971).
- HENRIQUES, J.A.M.A., 214, 2336 (1970) (In United States Dispensatory, J.B. Lippincott Co., U.S.A., 1973, p. 3).
- HIGUCHI, W.I., J. Pharm. Sci., 56, 315 (1967).
- HIRSCHORN, J.O., KORNBLUM, S.S., J. Pharm. Sci., 60, 445 - 448 (1971).
- HÖHLEIN, H., Pharmazie, 22, 27-29 (1967).
- HOHMAN, J.R., J. A.O.A.C., 53, 591-594 (1970).
- KALATZIS, E., J. Pharm. Sci., 59, 193 (1970).
- KALATZIS, E., ZARBI, I., J. Pharm. Sci., 65, 71 - 75 (1976).
- KAPP, C.J., Die gehaltebepaling van α -metiieldopatablette, M.Sc.,-verhandeling, Potcherstroomse

- Universiteit vir C.H.O., Potchefstroom, p. 61, 1971.
- KING, R.E. (In Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975, p. 1576 - 1607).
- KLUTCH, A., BORDUN, M., J. Med. Chem., 10, 860 (1967) (In Klutch, A., Bordun, M., J. Pharm. Sci., 57, 524 - 526 (1968)).
- KLUTCH, A., BORDUN, M., J. Pharm. Sci., 57, 524 - 526 (1968).
- KOCH-WESER, J., New England Journal of Medicine, 291, 233 (1974).
- KOCH-WESER, J., New England Journal of Medicine, 293, 1299 (1976).
- KOSHY, K.T., LACH, J.L., Drug Standards, 28, 85 - 87 (1960).
- KOSHY, K.T., LACH, J.L., Drug Standards, 28, 53 - 56 (1960).
- KOSHY, K.T., J. Pharm. Sci., 53, 1280 - 1282 (1964).
- KOSS, F.W., MAYER, D., HAINDL, H., KABBARA, T., Arzneim.-Forsch., 20, 1218 - 1222 (1970).
- LEIGH, S., CARLESS, J.E., BURT, B.W., J. Pharm. Sci., 56, 888 - 892 (1967).
- LE PEDRIEL, F., HANEGRAAFF, C., CHASTANGER, N., DE MONTETY, E., Ann Pharm. Franc., 26, 227 - 237 (1968).

- LEVINE, J., J. Am Pharm. Ass., 46, 687 - 689 (1957).
- LEVY, G., YAMADA, H., J. Pharm. Sci., 60, 215 - 220 (1971).
- LEVY, G., REGÅRDH, C-G., J. Pharm. Sci., 60, 608 - 611 (1971).
- LITTLE, A., MITHCELL, K.A., Tablet Making, 2nd Ed., The Northern Publishing Co. Ltd., 37 Victoria Street, Liverpool 1, England, 1963, p. 48.
- LOMBARD, R.H., Formulering en evaluering van tablette wat trisikliese verbindings bevat, D.Sc.-proefskrif, Potchefstroomse Universiteit vir C.H.O., Potchefstroom, 1976, p. 56 - 71.
- LOO, J.K., RIEGELMAN, S., J. Pharm. Sci., 57, 918 (1968).
- MACEK, T.J., Formulation. (In Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1875, p. 1355 - 1367).
- MALINOWSKI, H.J., SMITH, W.E., J. Pharm. Sci., 63, 285 - 288 (1974).
- MANDEL, H.G., DAVISON, C., Non-narcotic Analgesics and Antipyretics II: Nonsalicylates and Drugs useful in Gout (In DiPalma, J.R., Drill's Pharmacology in Medicine, 4th Ed., McGraw-Hill, Inc., U.S.A., 1971, p. 404-409).
- MARTINDALE, 26th Ed., Hazel, Watsin and Viney Ltd., Ayelsbury, Bucks, 1972, p. 245.

- MATTOK, G.L., LOVERING, E.G., MCGILVERAY, I.J.,
Bioavailability and Drug Dissolution (In Bridges
J.W., Chasseaud, L.F., Progress in Drug Meta-
bolism, John Wright & Sons Ltd., Stonebridge
Press, Bristol, 1977, p. 269).
- MATTOK, G.L., MCGILVERAY, I.J., MAINVILLE, C.A.,
J. Pharm. Sci., 60, 561 (1971).
- MCGILVERAY, I.J., MATTOK, G.L., FOOKS, J.R., JOR=
DAN, N., COOK, D., Canad. J. Pharm. Sci., 6,
38 (1971).
- MERCK INDEX, 9th Ed., Merck & Co., Rahway, U.S.A.,
1976, p. 6.
- MITCHELL, J.R., THORGEIRSSON, S.S., POTTER, W.Z.,
Clin. Pharmacol, Ther., 16, 676 - 684 (1974).
- MOLLICA, J.A., AHUJA, S., COHEN, J., J. Pharm.
Sci., 67, 443 - 465 (1978).
- MORRISON, A.B., CHAPMAN, D.G., CAMPBELL, J.A., J.
Pharm. Sci., 43, 634 (1959).
- MORRISON, A.B., CAMPBELL, J.A., J. Pharm. Sci.,
54, (1965).
- MÜNSEL, K., KÄGI, W., Pharm. Acta Helv., 29, 53
(1954).
- MURFIN, J.W., Analyst, 97, 663 - 669 (1972).
- MURFIN, J.W., WRAGG, J.S., Analyst, 97, 670 -
675 (1972).
- NATIONAL FORMULARY, 11th Ed., American Pharma=

- ceutical Association, Washington, 1960, p. 9.
- NATIONAL FORMULARY, 13th Ed., American Pharmaceutical Association, Washington, 1970, p. 856.
- PARUTA, A.N., IRANI, S.A., J. Pharm. Sci., 54, 1334 - 1338 (1965).
- PILPEL, N., ESEZOBO, S., J. Pharm. Pharmacol., 29, 389 - 392 (1977).
- PORTMAN, G.A., Pharmacokinetics. (In Swarbrick, J., Current Concepts in Pharmaceutical Sciences: Biopharmaceutics, Lea & Febiger, Philadelphia, 1970, p. 1 - 56).
- PRESCOTT, L.F., Lancet, 2, 91 - 96 (1965) (In Koch-Weser, J., New England Journal of Medicine, 295, 1298 (1976).
- PRESCOTT, L.F., J. Pharm. Pharmacol., 23, 807 - 808 (1971).
- RASBURN, M., DIXON, D.B., Pharm. J., 596 (1974).
- RIDGEON, P.J., Gas Chromatography Separations, Pye Unicam Ltd., York Street, Cambridge, England, 1971, p. 1.
- ROUTH, J.I., SHANE, N.A., ARRENDONDO, E.G., PAUL, W.D., Clin. Chem., 14, 882 - 889, (1968).
- SHAFER, E.G.E., WOOLISH, E.G., ENGEL, C.E., J. Am Pharm. Assoc. Sci. Ed., 45, 114 - 116 (1956).
- SHANE, N., KOWBLANSKY, M., J. Pharm. Sci., 57, 1218 - 1223 (1968).

- SHANGRAW, R.F., WALKING, W.N., J. Pharm. Sci., 60, 600 - 602 (1971).
- SHIZUKA, H., Bull. Chem. Soc. Jap., 42, 57 - 65 (1969) (In Florey, K., Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 3, Academic Press, New York and London, 1974, p. 37).
- SHOTTON, E., OBIORAH, B.A., J. Pharm. Pharmacol., Suppl. 108P (1974).
- SHOTTON, E., OBIORAH, B.A., J. Pharm. Sci., 64, 1213 - 1216 (1975).
- SMITH, I., Chromatographic and Electrophoretic Techniques, (In Klutch, A., Bordun, M., J. Pharm. Sci., 57, 524 - 526 (1968)).
- SMITH, G., MITCHELL, J.I., Pharm. J., 137 (1962).
- STRICKER, H., Symposium on Bioavailability, Pretoria, 1978, p. 1.
- STUART, N.M., Drug Metabolism- Part 2: Drug Interactions Pharmindex 10, 7-20 (1968) (In Cadwallader, D.E., Biopharmaceutics and Drug Interactions, F. Hoffmann - La Roche and Co. Ltd., Basle, Switzerland).
- SWARBRICK, J., Current Concepts in Pharmaceutical Sciences: Biopharmaceutics, Lea & Febiger, Philadelphia, 1970, p. 267.
- SWINYARD, N.A., HARVEY, S.C., VAN METER, C.T., TICE, L.F., KRATZ, A.M., HUEBNER, R.A., Pharmaceutical and Medical Agents. (In Reming=

- ton's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975, p. 669 - 711).
- THOMAS, B.H., CONDWELL, B.B., J. Pharm. Pharmacol., 24, 243 (1972).
- THOMPSON, R.D., JOHNSON, G.L., J. Chromatogr., 88 361 - 363 (1974).
- TINGSTAD, J., DUDZINSKI, J., J. Pharm. Sci., 62, 1856 - 1860 (1973).
- UNITED STATES DISPENSATORY, J.B. Lippincott Co., U.S.A., 1973, p. 3.
- UNITED STATES PHARMACOPEIA, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, 1970, p. 12.
- VAN DYK, J.M., Persoonlike mededeling, P.K. vir G.T.O., Pretoria, 1978.
- VAUGHAN, J.B., J. Pharm. Sci., 58, 469 - 470 (1969).
- WAGNER, J.G., NELSON, E., J. Pharm. Sci., 53, 1392 (1964).
- WAGNER, J.G., Drug Intel., 3, 198, 224, 278, 324, 357 (1969).
- WAGNER, J.G., Drug Intel. 4, 17-23 (1970).
- WAGNER, J.G., Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois, 1971, p. 12, 89 - 97, 183.
- WALTERS, V., J. Pharm. Pharmacol., 20, Suppl., 228S - 231S (1968).

- WELCH, R.M., CONNEY, A.H., Clin. Chem., 11, 1064 - 1067 (1965).
- WESTLAKE, W.J., The Design and Analysis of Comparative Bloodlevel Trials. (In Swarbrick, J., Current Concepts in Pharmaceutical Sciences: Dosage Form Design and Bioavailability, Lea & Febiger, Philadelphia, 1973, p. 149 - 180).
- WITHEY, R.J., MAINVILLE, C.A., J. Pharm. Sci., 58, 1120 - 1126 (1969).
- WOODBURY, D.M., FINGL, E., Analgesic-antipyretics, Anti-inflammatory Agents and Drugs employed in the Therapy of Gout. (In Goodman, L.S., Gilman, A., The Pharmacological Basis of Therapeutics, MacMillan Publishing Co., Inc., 1975, p. 344 - 345).