

EXAMINATION OF BIOAVAILABILITY OF SUPPOSITORIES OF PARACETAMOL AND NAPROXEN DEPENDING ON THE TYPE OF THE SUPPOSITORY BASE

T.V. Orlova, Candidate of Pharmaceutical sciences,
Associate Professor
Kursk State Medical University, Russia

The biopharmaceutical investigation of suppositories of Paracetamol and Naproxen has been carried out by the Dissolution Test (Basket apparatus). Efficacy of the drug release has been studied depending on the type of the lipophilic base and the surface-active agents. Witepsol H-15 and Hard Fat including 1% phospholipid product are revealed to be the rational bases for production of Paracetamol or Naproxen suppositories.

The analgesic effect of these active substances has been studied on the model of the chemical irritation by intra-abdominal acetic acid injection to white rats of the genetical age. The determined analgesic activity of Paracetamol or Naproxen suppositories (40 and 80% accordingly) was comparable to the intrastomach administration. The advantage of Witepsol H-15 over the Hard Fat (nonlauric type) in realization of the antinociceptive effect of Paracetamol and Naproxen has been shown.

Keywords: suppositories, Paracetamol, Naproxen, Dissolution Test, analgesic activity.

Conference participant,
National championship in scientific analytics,
Open European and Asian research analytics championship

ИЗУЧЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ ПАРАЦЕТАМОЛА И НАПРОКСЕНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА СУППОЗИТОРНОЙ ОСНОВЫ

Орлова Т.В., канд. фармацевт. наук, доцент
Курский государственный медицинский университет,
Россия

Статья содержит результаты биофармацевтического изучения суппозиториев парацетамола и напроксена в опытах «in vitro» и «in vivo» в зависимости от вида основы. Ректальные суппозитории парацетамола и напроксена, изготовленные на разнообразных липофильных основах, исследованы по тесту «Растворение» и представлены их профили растворения. На лабораторных животных изучено анальгетическое действие препаратов парацетамола и напроксена при внутрижелудочном и ректальном введении. Установлена равноценная анальгетическая активность суппозиториев и суспензии для внутреннего применения, как для парацетамола, так и для напроксена. Показано преимущество основы Витепсол Н-15 по сравнению с твердым кондитерским жиром нелауринового типа в реализации антиноцицептивного эффекта суппозиториев.

Ключевые слова: суппозитории, парацетамол, напроксен, тест «Растворение», анальгетическая активность.

Участник конференции,
Национального первенства по научной аналитике,
Открытого Европейско-Азиатского первенства по научной аналитике

Суппозитории являются оптимальной лекарственной формой, широко применяемой в педиатрической и гериатрической практике, а также используемой в качестве альтернативы пероральному приему лекарственных средств при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, тошноте и рвоте, в бессознательном состоянии. Важным вопросом при разработке рационального состава суппозиториев является выбор вспомогательных веществ и, прежде всего, суппозиторной основы.

Парацетамол (Ацетаминофен) является одним из наиболее безопасных анальгетиков-антипиретиков, широко применяемых в России и за рубежом [2]. По химической структуре он относится к производным парааминофенола. В настоящее время его применяют при лихорадочном синдроме на фоне инфекционных заболеваний, поствакцинальной гипертермии; болевом синдроме (слабой и умеренной выраженности); артралгии, миалгии, невралгии, мигрени, зубной и головной боли, альгодисменорее.

Напроксен (Напробене, Напросин, Налгезин) – нестероидное противовоспалительное средство, обладающее выраженным обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. По химическому

строению относится к производным пропионовой кислоты. Показаниями к применению служат суставной синдром при ревматизме, ревматоидный артрит, периартрит, анкилозирующий спондилоартрит, остеоартроз, подагра, травмы и воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата и мягких тканей, лихорадочные состояния [2].

Оба лекарственных средства выпускаются в виде таблеток и суппозиториев [4]. Для производства суппозиториев парацетамола и напроксена используются различные липофильные основы, однако, в доступной литературе отсутствует детальный сравнительный анализ их биодоступности.

В связи с этим цель данной работы – биофармацевтическое изучение в опытах «in vitro» и «in vivo» роли суппозиторной основы в обеспечении биодоступности парацетамола и напроксена.

Для проведения эксперимента готовили суппозитории массой 2 г с содержанием 200 мг лекарственного вещества. В качестве суппозиторных основ использовали масло какао (МК), гидрогенизат пальмоядрового масла (ГПЯ), его сочетание с маслом какао в соотношении 1:1, различные марки основ Витепсол (Wp.) и Суппо-

цир (Sup.), твердый кондитерский жир нелауринового типа (КЖ). Для изучения влияния поверхностно-активных веществ (ПАВ) на высвобождение парацетамола и напроксена из суппозиториев на основе кондитерского жира применяли его сочетания с тензидами различного типа в наиболее употребляемых концентрациях, такими как эмульгаторы Т-2 и № 1 (в количестве 5%), 1% натрия лаурилсульфата (НЛС), 0,5–1% фосфатидного концентрата (ФК), 3–5% дистиллированных моноглицеридов стеариновой кислоты (МГД), 5% высокомолекулярных спиртов «LanettO».

Для оценки скорости и полноты высвобождения лекарственных веществ из суппозиториев использовали тест «Растворение» (прибор типа «Вращающаяся корзинка») [1]. Средой растворения служил фосфатный буферный раствор с величиной pH 7,4. Акцепторная среда имела объем 500 мл и температуру 37±1°C. Скорость вращения корзинки составляла 100 об/мин. Через определенные промежутки времени производили забор проб из среды растворения с ее восполнением в течение 25 или 75 мин для парацетамола и напроксена соответственно. Пробы фильтровали, определяли в них количественное

содержание лекарственного средства спектрофотометрическим методом в УФ-области и рассчитывали процент высвобождения из суппозиториев [3]. Полученные данные подвергали статистической обработке.

Профили растворения парацетамола представлены на рис. 1. По результатам теста «Растворение» большая часть использованных липофильных суппозиторных основ, таких как масло какао, сочетание ГПЯ с маслом какао, Витепсол Н-15, Суппоцир NA-15, Суппоцир NAS-50, полноценно и достаточно быстро высвобождали данное лекарственное вещество в акцепторную среду. Наименьший выход субстанции демонстрировали ГПЯ и твердый кондитерский жир (порядка 40%).

Введение ПАВ в кондитерский жир дало следующие результаты. Наименее эффективным оказалось действие натрия лаурилсульфата. А остальные тензиды значительно повысили высвобождение активного ингредиента (на 22–39%), однако не способствовали его полному выходу. Только при увеличении концентрации фосфатидного концентрата с 0,5 до 1% удалось достичь полноценного высвобождения парацетамола из КЖ. Таким образом, ФК можно считать наиболее активным и физиологичным ПАВ, обеспечивающим биодоступность парацетамола.

На рис. 2 представлены результаты испытания «Растворение» для суппозиториев напроксена, изготовленных с использованием разных основ.

Наилучшей способностью к высвобождению напроксена среди липофильных основ обладал Витепсол Н-15. Витепсол Е-75 практически не высвобождал данное лекарственное средство. Низкий выход субстанции демонстрировал и твердый кондитерский жир (порядка 20%). Для увеличения выхода лекарственного вещества в акцепторную среду из КЖ также использовали ПАВ.

Малоэффективными в качестве активаторов высвобождения оказались натрия лаурилсульфат и эмульгатор №1. Все остальные тензиды – эмульгатор Т-2, «Lanett О», МГД (3%), ФК (0,5%) – существенно повысили вы-

свобождение напроксена из КЖ (до 70%). Увеличение концентрации МГД от 3 до 5% не способствовало выходу активного ингредиента. Напротив, увеличение количества ФК с 0,5 до 1% обеспечило полное высвобождение действующего начала из КЖ.

В опытах «in vivo» была изучена анальгетическая активность препаратов парацетамола и напроксена. Для исследований на лабораторных животных были отобраны суппозитории на липофильной основе, показавшие в опытах «in vitro» наименьший и наибольший процент высвобождения лекарственной субстанции и изготовленные соответственно на основах КЖ и Витепсол Н-15.

В эксперименте использовались белые беспородные половозрелые крысы массой (220±40) г. Экспериментальные животные находились в стандартных условиях вивария на обычном режиме содержания.

Лекарственные препараты, содержащие парацетамол (из расчета 50 мг/кг) и напроксен (из расчета 25 мг/кг), вводили лабораторным животным как внутривенно, так и ректально. Суппозитории готовили средней массой 0,1 г.

Изучение анальгетического действия препаратов парацетамола проводили на модели «уксусных корчей» по стандартной методике [5]. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 1% раствора уксусной кислоты крысам в дозе 0,5 мл/100 г. Введение препаратов проводили за 30 мин до инъекции уксусной кислоты. Подсчет числа корчей осуществляли спустя 15 мин после инъекции уксусной кислоты в течение 30 мин. Анальгетическую активность препаратов оценивали по уменьшению количества корчей у животных в экспериментальных группах по сравнению с контрольной и выражали в процентах.

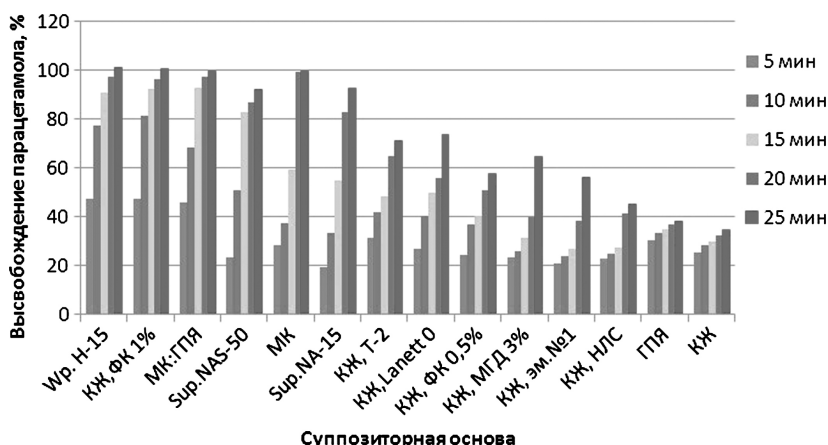


Рис. 1. Профили растворения парацетамола в зависимости от вида суппозиторной основы

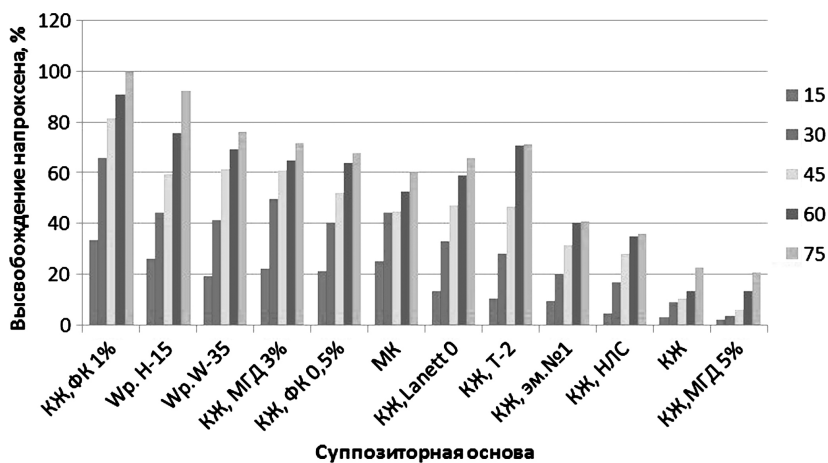


Рис. 2. Профили растворения напроксена в зависимости от вида суппозиторной основы

Результаты изучения анальгетической активности парацетамола и напроксена при разных способах введения, а также в зависимости от вида суппозиторной основы приведены на рис. 3.

Данные биологического эксперимента свидетельствуют об умеренной анальгетической активности препаратов парацетамола, которая составила порядка 40% для суспензии и суппозитория, изготовленных на основе Витепсол Н-15. Статистически достоверным ($p \leq 0,05$) было различие анальгетической активности суппозитория, полученных на основе кондитерского жира по сравнению с суппозиториями на Витепсале.

В опытах *in vivo* установлена выраженная анальгетическая активность препаратов напроксена, введенных внутривенно и ректально. Также подтверждено преимущество Витепсала Н-15 в сравнении с твердым кондитерским жиром в реализации антиноцицептивного действия напроксена.

Таким образом, проведено сравнительное изучение биодоступности суппозитория парацетамола и напроксена с использованием теста «Растворение» в зависимости от вида и количества вспомогательных веществ. Выбраны оптимальные суппозиторные основы, обеспечивающие полноценный выход активных субстанций в среду растворения – Витепсол Н-15 и КЖ с добавкой 1% ФК. В опытах (*in vivo*) на экспериментальных животных исследована анальгетическая активность препаратов парацетамола и напроксена. Для суппозитория, изготовленного на основе Витепсол Н-15, установлена антиноцицептивная активность, сравнимая с таковой при внутривенном введении данных лекарственных средств, и подтверждено их преимущество по сравнению с суппозиториями на кондитерском жире.

References:

1. Arzamascev A.P. Ocenka vysvobozhdenija lekarstvennyh veshhestv iz tverdyh dozirovannyh lekarstvennyh form v ispytaniyah invitro [Assessment of the drug extraction from solid dosed medicine forms in

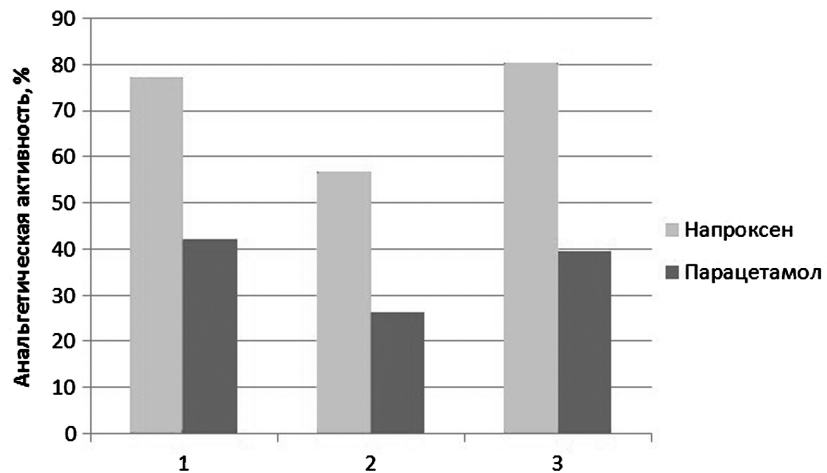


Рис. 3. Результаты изучения анальгетической активности препаратов напроксена и парацетамола: 1 – суспензия, в/жел.; 2 – суппозитории, КЖ; 3 – суппозитории, Витепсол Н-15

the invitro testing], A.P. Arzamascev, N.P. Sadchikova, T.Ju. Lutceva, Farmacija [Pharmacy]. - 2004., No 4., pp. 6-9.

2. Klinicheskaja farmakologija nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv [Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs], ed by Ju.D. Ignatova, V.G. Kukesa, V.I. Mazurova., - Moskva., GJeOTAR, Media, 2010., 256 P.

3. Nesterova A.V. Opredelenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov v rektal'nyh suppozitorijah metodom UF-spektrofotometrii [Determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rectal suppositories by the UV spectrophotometry method], A.V. Nesterova, N.D. Ogneshhikova, B.V. Kuz'min, T.V. Orlova, Materialy 3-j Vserossijskoj nauchno-metodicheskoj konferencii [Proceedings of the 3rd All-Russian scientific-methodological conference]., - Voronezh, 2007., Ch. 1., pp. 249-251.

4. Registr lekarstvennyh sredstv Rossii 2012 [Russian medicine register 2012] <http://www.rlsnet.ru/>

5. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv [Manual on the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances], Ed. by R.U. Habrieva., - Moskva., 2005., 832 P.

Литература:

1. Арзамасцев, А.П. Оценка высвобождения лекарственных веществ из твердых дозированных лекар-

ственных форм в испытаниях invitro / А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Т.Ю. Лутцева // Фармация. - 2004. - №4. - С. 6-9.

2. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. Ю.Д. Игнатова, В.Г. Кукеса, В.И. Мазурова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 256 с.

3. Нестерова, А.В. Определение нестероидных противовоспалительных препаратов в ректальных суппозиториях методом УФ-спектрофотометрии / А.В. Нестерова, Н.Д. Огнешникова, Б.В. Кузьмин, Т.В. Орлова // Мат. 3-й Всероссийской научн.-метод. конф. - Воронеж, 2007. - Ч. 1. - С. 249-251.

4. Регистр лекарственных средств России 2012 <http://www.rlsnet.ru/>

5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей ред. Р.У. Хабриева. - М., 2005. - 832 с.

Information about author:

Tamara Orlova - Candidate of Pharmaceutical sciences, Associate Professor, Kursk State Medical University; address: Russia, Kursk city; e-mail: tam-orlova@yandex.ru

Сведения об авторе:

Орлова Тамара - кандидат фармацевтических наук, доцент, Курский государственный медицинский университет; адрес: Россия, Курск; электронный адрес: tam-orlova@yandex.ru