

УДК 615.212.3: 615.454.2.015: 615.015.21.4

Т. Г. ЯРНИХ, В. М. ЧУШЕНКО, О. С. СМІРНОВА, Ю. С. ЛИСОГОР

Аптека №9

Національний фармацевтичний університет

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУПОЗИТОРІЇВ ІЗ ПАРАЦЕТАМОЛОМ 0,250 EX TEMPORE

Досліджені фармацевтичні фактори: розмір часток парацетамолу, вплив основи (масла какао та вітепсолу), емульгатора (ланоліну) на вивільнення парацетамолу in vitro із супозиторіїв з парацетамолом 0,250 г ex tempore. Розроблено методику кількісного визначення парацетамолу в супозиторіях в УФ-області спектра за довжини хвилі (247±2) нм.

Ключові слова: парацетамол; супозиторії; аналгетики-антипіретики; фармацевтичні фактори; біофармацевтичні дослідження

ВСТУП

Підвищення ефективності лікування аналгетиками-антипіретиками больового синдрому різного ґенезу є актуальною проблемою сучасної медицини, яка вимагає розширення асортименту вказаної групи препаратів, що відрізняються за спектром дії. Парацетамол (панadol, лекадол) — похідне параамінофенолу, що широко застосовується у медичній практиці у терапії вказаного стану [3].

На фармацевтичному ринку України зареєстровано близько 530 препаратів з подібними до парацетамолу фармакологічними ефектами. Це обумовлено особливостями його механізму дії, фармакокінетики та фармакодинаміки.

Парацетамол не має ульцерогенної та вираженої метгемоглобіноутворюючої дії на відміну від ацетилсаліцилової кислоти та анальгіну [3]. У 2001 р. експерти ВООЗ за критеріями «ефективність/безпека» надали субстанції парацетамолу перше місце.

На теперішній час лікарські препарати із парацетамолом представлені у вигляді різноманітних лікарських форм. Багатьма біофармацевтичними дослідженнями доведено вплив лікарської форми на терапевтичну ефективність лікарських препаратів. Встановлено, що оптимальна активність лікарської речовини при мінімальних побічних ефектах досягається лише при її призначенні у вигляді раціональної лікарської форми і правильно обраного шляху введення.

Відомо, що ректальне введення препарату дозволяє знизити його разову та добову дозу, а отже й небажані побічні ефекти [1]. При ректальному застосуванні парацетамол минає воротну вену

і відразу потрапляє до загального кровообігу. Крім цього, при використанні ректальних лікарських форм збільшується час терапевтичної дії парацетамолу.

Асортимент супозиторіїв із парацетамолом промислового виробництва в Україні представлено в табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1, на фармацевтичному ринку України існує декілька дозувань парацетамолу. Але дуже часто лікарі виписують рецепти на супозиторії для дорослих із парацетамолом дозуванням 250 мг, які на сьогоднішній день не представлені в аптеках. Крім того, супозиторії з аналгетичною дією екстемпорального виготовлення представлені лише супозиторіями з диклофенаком натрію.

Зважаючи на те, що виробництво лікарських препаратів ex tempore робить можливим індивідуальний підхід до пацієнта, метою нашої роботи стала розробка технології супозиторіїв із парацетамолом дозуванням 250 мг для дорослих, вивчення впливу фармацевтичних факторів на вивільнення парацетамолу з супозиторних основ та впровадження даної лікарської форми в роботу аптеки №9 м. Харкова.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В якості основ для приготування екстемпоральних супозиторіїв із парацетамолом були обрані наступні гідрофобні основи: масло какао та вітепсол.

Вітепсол W 35 представляє собою супозиторну основу, яка складається з тригліцеридів лауринової та стеаринової кислот. Вказана основа описана у фармакопеях Європи та США [9,10]. Вітепсол, за даними літератури [6], сумісний із більшістю лікарських речовин і використовується для приготування супозиторіїв методом виливання.

**АСОРТИМЕНТ СУПОЗИТОРІЇВ ІЗ
ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА РИНКУ УКРАЇНИ**

	Дозування парацетамолу, мг	Найменування	Фірма-виробник, країна
Супозиторії для дітей	150; 80	Ефералган	«UPSA», Франція
	170; 80	Парацетамол	«ВАТ Монфарм», Україна
	250; 80; 170	Цефекон Д	«ВАТ Нижфарм», РФ
	120	Доломол	«Al-Hikma Pharmaceuticals», Йорданія
Супозиторії для дорослих	330	Парацетамол	«ВАТ Монфарм», Україна
	325	Доломол	«Al-Hikma Pharmaceuticals», Йорданія

Масло какао — природна сировина, що має ряд переваг перед синтетичними аналогами та найчастіше використовується при приготуванні екстемпоральних супозиторіїв. Цю жирну речовину одержують пресуванням зерен тропічного шоколадного дерева. У хімічному відношенні ця супозиторна основа є сумішшю гліцеридів — складних ефірів гліцерину і вищих жирних кислот [1].

Одним із завдань наших досліджень було вивчення ступеня подрібнення парацетамолу у складі супозиторіїв як одного з важливих фармацевтичних факторів, що впливають на біологічну активність лікарських речовин.

Дослідження проводили методом мікроскопії за методикою ДФУ 1.0 з використанням мікроскопу фірми «KRÜSS» (Німеччина) при збільшенні у 150 разів.

Наступним завданням було вивчення ступеня вивільнення парацетамолу із супозиторіїв на різних основах на підставі попередньо розробленої методики кількісного визначення вказаної субстанції.

Згідно з ДФУ 1.1 кількісне визначення субстанції парацетамолу проводять за допомогою методу неводного титрування. За літературними даними [4] парацетамол у лікарських формах визначають методами високоефективної рідинної хроматографії, спектрофотометрії в УФ-області спектра тощо. При розробці методики кількісного визначення нами було використано метод спектрофотометрії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень із вивчення ступеня подрібнення парацетамолу встановлено, що у середньому розмір часток вказаної речовини склав: без подрібнення — 100–150 мкм; через 1 хв подрібнення — 20–50 мкм; через 3 хв подрібнення — 10–30 мкм; через 5 хв подрібнення — 10–30 мкм.

Таким чином, для подрібнення парацетамолу достатньо 3 хв. Вказана технологічна опера-

ція покращує фізико-хімічні властивості парацетамолу, частки якого стають однорідними як за розміром, так і за формою. Проте остаточний вибір ступеня подрібнення субстанції можна зробити лише на підставі біофармацевтичних досліджень.

При розробці методики кількісного визначення парацетамолу у складі супозиторіїв у якості стандарту застосовували фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ) парацетамолу. Підпорядкування основному закону світлопоглинання відбувається в УФ-області спектра при (247 ± 2) нм у межах концентрації парацетамолу 2–20 мкг/мл.

Розрахунок вмісту парацетамолу в одному супозиторії у грамах проводили методом стандарту, використовуючи ФСЗ парацетамолу. Спектр поглинання парацетамолу наведено на рис. 1, метрологічні характеристики кількісного визначення — у табл. 2.

На підставі проведених досліджень була розроблена методика кількісного визначення парацетамолу в УФ-області спектра в супозиторіях «Парацетамол 0,25», яка була покладена в основу вивчення вивільнення парацетамолу із вказаної лікарської форми.

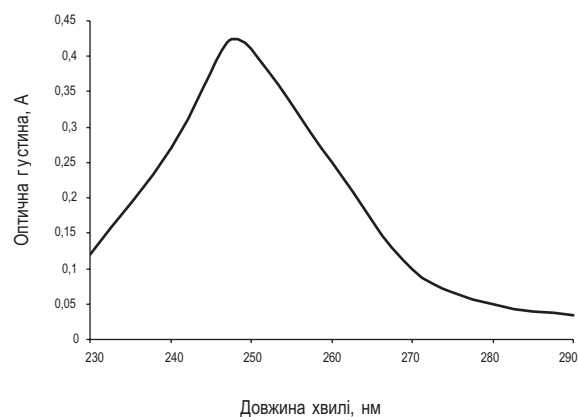


Рис. 1. Спектр поглинання парацетамолу.

**МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО
ВМІСТУ ПАРАЦЕТАМОЛУ У СУПОЗИТОРІЯХ**

<i>X</i>	\bar{X}	<i>f</i>	<i>S</i>	<i>P</i> , %	<i>t</i> (<i>P</i> , <i>f</i>)	<i>E</i> , %
0,2388 0,2478 0,2412 0,2455 0,2488 0,2549	0,24617	5	$3,31 \cdot 10^{-5}$	95	2,57	2,45

Для цього готували зразки супозиторіїв із парацетамолом, подрібненим до 10–30 мкм, на основі масла какао, масла какао з ланоліном та вітепсолу W 35 [7]. На отриманих зразках вивчали швидкість вивільнення парацетамолу із супозиторіїв мембранно-дифузійним методом [2].

Результати досліджень вивільнення парацетамолу із вказаних супозиторних основ представлені на рис. 2.

Як видно з рис. 2, підтверджується раніше встановлена залежність вивільнення парацетамолу з основ: спочатку з вітепсолу, потім із масла какао [5,8]. Найбільш швидке вивільнення на початку експерименту спостерігали з вітепсолу W 35, через 3 год концентрація парацетамолу досягла 59,4 %.

При проведенні вивчення впливу деяких ПАР на вивільнення парацетамолу із супозиторної основи (масла какао) показано, що швидкість вивільнення парацетамолу при введенні ланоліну до складу вказаної основи збільшується на 25 %.

За літературними даними [5], на швидкість та повноту вивільнення парацетамолу також впливає розмір часток: із зменшенням розміру часток від (90–125) мкм до (63–90) мкм спостерігається збільшення вивільнення кількості парацетамолу. Нами було встановлено, що зменшення розміру часток до 10–30 мкм збільшило вивільнення парацетамолу на 30 %.

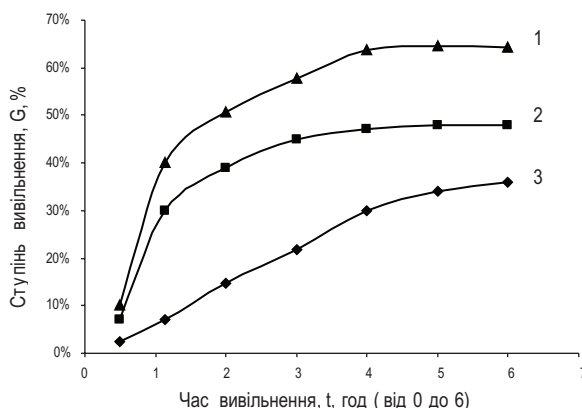


Рис. 2. Кінетика вивільнення парацетамолу з основ: 1-вітепсол; 2-масло какао з ланоліном; 3-масло какао.

Таким чином, вивільнення парацетамолу з розміром часток 10–30 мкм у супозиторіях «Парацетамол 0,250» на основі вітепсолу W 35 відбувається найбільш повно; при використанні у якості основи масла какао показана необхідність обов'язкового введення ланоліну, який значно покращує вивільнення парацетамолу.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано асортимент супозиторіїв із парацетамолом на фармацевтичному ринку України. Показана відсутність в аптеках супозиторіїв промислового виробництва «Парацетамол 0,250» для дорослих.
2. Проведено вивчення оптимального розміру часток парацетамолу у складі розроблених супозиторіїв. Встановлено, що оптимальним ступенем його подрібнення є 10-30 мкм, що досягається за 3 хв.
3. Розроблено методику кількісного визначення парацетамолу, яка покладена в основу вивчення вивільнення вказаної субстанції із супозиторіїв.
4. Методом *in vitro* проведено вивчення кінетики вивільнення парацетамолу із супозиторних основ. Показано, що найбільш швидке вивільнення парацетамолу забезпечує основа вітепсол W 35.
5. Вивчено вплив ланоліну на швидкість вивільнення парацетамолу із супозиторіїв на основі масла какао. Показано, що введення даного емульгатора впливає на швидкість вивільнення.
6. За результатами досліджень розроблено екстемпоральну технологію супозиторіїв «Парацетамол 0,250», яку впроваджено в роботу аптеки № 9 м. Харкова.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Биофармація / [А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, И. А. Зупанец, О. С. Данькевич и др.]; под ред. А. И. Тихонова. — Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2003. — 240 с.
2. Гризодуб А. И., Козлова Н. Г., Драник Л. И. и др. Стандартизация метода высвобожде-

- ния *in vitro* биологически активных веществ из суппозиторий и мазей//Фармаком. — 1994. — №12. — С. 4–20.
3. Давтян Л. П. Нестероидные противовоспалительные препараты//Фармацевт практик. — 2008. — № 5. — С. 71–73.
 4. Державна фармакопея України//Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
 5. Довга І. М. Дослідження впливу фармацевтичних факторів на вивільнення парацетамолу із супозиторіїв //Фармаком. — 2004. — №3. — С. 61–66.
 6. Козлова Н. Г., Романова Я. Ю., Замараева Е. Е., Долгая И. Н. Состояние и перспективы создания суппозиторных лекарственных форм в секторе суппозиторных лекарственных форм ГПГНЦЛС//Фармаком. — 2005. — №2–3. — С. 25–30.
 7. Ярних Т. Г., Чушенко В. М., Лисогор Ю. С. Розробка складу та технології екстемпоральних супозиторіїв з парацетамолом//Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих учених (16–17 квітня 2008 р.). — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 142.
 8. Ярних Т. Г., Чушенко В. М., Левачкова Ю. В., Лисогор Ю. С. Вивчення впливу фармацевтичних чинників на вибір оптимального складу і технології екстемпоральних супозиторіїв із парацетамолом//Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих учених (23–24 квітня 2009 р.). — Х.: Вид-во НФаУ, 2009. — С. 171.
 9. European Pharmacopoeia, 5th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2005. — 3503 p.
 10. USP Pharmacists' Pharmacopoeia. — 2nd ed. — Rockville. The United State Pharmacopoeia, Inc. — 2008. — 1519 p.

УДК 615.212.3: 615.454.2.015: 615.015.21.4

Т. Г. Ярних, В. Н. Чушенко, Е. С. Смирнова, Ю. С. Лисогор

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С ПАРАЦЕТАМОЛОМ 0,250 г EX TEMPORE

Исследованы фармацевтические факторы: размер частиц парацетамола, влияние основы (масла какао и витепсола), эмульгатора (ланолина) на высвобождение парацетамола *in vitro* из суппозиторий с парацетамолом 0,250 г ex tempore. Разработана методика количественного определения парацетамола в суппозиториях в УФ-области спектра при длине волны (247±2) нм.

Ключевые слова: парацетамол; суппозитории; анальгетики-антипиретики; фармацевтические факторы; биофармацевтические исследования

UDC 615.212.3: 615.454.2.015: 615.015.21.4

T. G. Yarnykh, V. M. Chushenko, O. S. Smirnova, Yu. S. Lysogor

BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES OF SUPPOSITORIES WITH PARACETAMOL 0.250 EX TEMPORE

Pharmaceutical factors: particles' size of paracetamol, base's influence (cacao oil, witepsol), emulsifying agent (lanoline) on freeing of paracetamol *in vitro* from suppositories with paracetamol 0.250 «ex tempore» have been researched. The method of quantitative determination of paracetamol in suppositories has been developed.

Key words: paracetamol; suppositories; drugs with analgesic effect; pharmaceutical factors; biopharmaceutical researches

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра технології ліків НФаУ

Надійшла до редакції: 15.11.09