

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПАРАЦЕТАМОЛУ НА ВИВІЛЬНЕННЯ ІЗ СУПОЗИТОРІЇВ

Салій О.О., Баула О.П., Бовгиря І.М.

Київський національний університет технології і дизайну, м. Київ, Україна

**Вступ.** Парацетамол на сьогодні залишається найбільш вживаним лікарським засобом серед безрецептурних анальгетиків і антипіретиків, які призначають для ослаблення болю і лихоманки. Проведенні дослідження з ефективності безпеки підтверджують можливість широкого застосування парацетамолу, в тому числі і в педіатричній практиці [3].

Основним тестом з оцінки ефективності фармако-терапевтичної дії є визначення швидкості та повноти вивільнення парацетамолу з готового лікарського засобу.

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 [2]. В педіатричній практиці широко застосовуються ректальні форми з парацетамолом, але з точки зору розробки таких лікарських засобів відомо, що супозиторії ще досить «нова» та досить специфічна лікарська форма завдяки особливостям складу, виробничого обладнання, механізму вивільнення, місцю адсорбції в організмі, а також залежності від варіабельності властивостей діючих речовин та розроблених методів «Розчинення» для доказу ефективності та еквівалентності [4].

**Метою** даної роботи було вивчення впливу фізико-хімічних властивостей субстанції парацетамолу, а саме розміру часток діючої речовини, на вивільнення парацетамолу із супозиторіїв для розробки подальшого оптимального складу та прогнозування необхідного терапевтичного ефекту.

**Матеріали та методи дослідження.** Як діючу речовину досліджували

субстанцію парацетамол виробництва Atabay, Туреччина. Парацетамол (Acetaminophen) являє собою порошок білого або майже білого кольору, без запаху, повільно розчинний у воді *P*, легко розчинний у 96% етанолі *P*, дуже мало розчинний у метиленхлориді *P*. Одним з критичних показників якості для діючої речовини є розмір часток. Не всі фармацевтичні лабораторії та підприємства з виробництва готових лікарських засобів мають достатнє обладнання для стандартизованого подрібнення субстанцій та лабораторних приладів для визначення показника «Розмір часток» для контролю всіх субстанцій. Підприємства з синтезу та виробництва діючих речовин пропонують субстанції з визначеними і стандартизованими фізико-хімічними властивостями. При виборі парацетамолу виробника Atabay, Туреччина, враховували, що фірма-виробник виготовляє субстанцію парацетамол з 1965 року. Схема синтезу проста та дозволяє отримати субстанцію високої чистоти. На сьогодні виробник пропонує більш ніж 12 грейдів субстанції парацетамолу з різними фізико-хімічними властивостями. Для розробки складу супозиторіїв було обрано 2 грейда: Paracetamol (Acetaminophen) PH EUR/USP Micronized Powder (Code APC 154) (далі грейд 1) та Paracetamol (Acetaminophen) PH EUR/USP Fine Powder (Code APC 150) (далі грейд 2). Для субстанції грейду 1 розмір часток згідно даних виробника складав не більше 40 мкм, для грейду 2 - не більше 150 мкм. Розмір часток в субстанції контролювали методом мікроскопії за методикою ДФУ (2.9.37) «Оптична мікроскопія» з використанням мікроскопу фірми «KRÜSS» (Німеччина) при збільшенні у 400 разів [1].

В якості основи для виготовлення супозиторії використовували жир твердий (суміш тригліцеридів C12-C18) виробництва «Gattefosse» Франція.

Жир твердий – амфифільна супозиторна основа з певними властивостями та вмістом ПАР, що забезпечує збільшенню біодоступності, особливо для малорозчинних речовин. Дана основа достатньо досліджена та рекомендована для розробки дитячих лікарських форм [5].

Супозиторії готували наступним чином (технологія по типу суспензії): твердий жир плавили до повного розплавлення (контроль візуальний). Парацетамол завантажували в основу, гомогенізували певний час, охолоджували при перемішуванні без гомогенізатора, розливали в заздалегідь сформовану полімерну супозиторну стрічку.

Методику вивільнення діючої речовини розробили з використанням приладу, рекомендованого ДФУ (2.9.42) для визначення тесту «Розчинення» для твердих ліпофільних дозованих форм – прилад з проточною коміркою «SOTAX CE 7 smart», Швейцарія [1]. Методика тесту «Розчинення» розроблена і валідована на зразках лікарських засобів промислового виробництва. Тест розчинення проводили в 3-х повторах для 2-х серій дослідних зразків з різним ступенем мікронізації в середовищі розчинення з рН 7,4 (середовище застосування супозиторіїв з парацетамолом). Визначали умови проведення тесту: об'єм середовища (720 мл), температура розчинення ( $37,0 \pm 0,5$ ) °С, час відбору проб (15 хв., 30 хв., 45 хв., 60 хв.), а також швидкість потоку 8 мл/хв. Відбір проб у даному приладу автоматичний, об'єм відібраних проб – 10 мл, у проточну комірку поміщали по одному супозиторію з парацетамолом.

Прилад працює таким чином, що відібрані проби фільтруються автоматично при виході з проточної комірки крізь інертний мембранний фільтр (зі скловолокна) у спеціальні пробірки приладу «SOTAX CE 7 smart».

Для кількісного визначення парацетамолу, розчиненого та вивільненого протягом зазначеного часу, розробили спектрофотометричну методику. Розчин порівняння готували шляхом розчинення стандартного зразку парацетамолу у відповідному середовищі розчинення (рН 7,4). Оптичну густину вимірювали за довжини хвилі 249 нм. Результати проведених досліджень виражали у відсотках від номінального вмісту парацетамолу у приготованих супозиторіях.

**Результати та їх обговорення.** За результатами проведеного контролю зразків субстанції за показником «Розмір часток» встановлено: у зразка парацетамолу грейд 1 визначено 90% не більше 35 мкм та 100% не більше 40 мкм.; у зразка парацетамолу грейд 2 визначено 100% не більше 150 мкм, але розмір часток субстанції коливався в межах 65-100 мкм. Взагалом, обидві субстанції відповідають вимогам, що задекларував виробник.

Результати досліджень вивільнення парацетамолу підтвердили теоретичну позицію вплива розміру часток на швидкість і повноту вивільнення парацетамолу із супозиторіїв. Оскільки в даному експерименті розмір часток діючої речовини було єдиним перемінним значенням, решта факторів і параметрів – не змінні, в розрахунках встановлено відсоток вивільнення парацетамолу в залежності від ступеню подрібнення субстанції. Середнє значення вивільнення парацетамолу в буферному середовищі з рН 7,0 за 15 хв. становить 20,92% для грейду 1 та 18,98% для грейду 2. У точці контролю 30 хв. визначено 68,68% для грейду 1 та 62,90% для грейду 2. У точці контролю 45 хв. визначено 87,43% та 79,95% відповідно. За 60 хв. дослідження вивільнення парацетамолу визначено ступінь вивільнення діючої речовини 93,01% та 85,61% відповідно.

Таким чином, вивільнення парацетамолу з розміром часток < 40 мкм із супозиторіїв відбувається майже повністю на проміжку часу 60 хв., ступінь вивільнення парацетамолу грейда 2 показав, що на кожній точці контролю спостерігається менший відсоток розчинення, з подальшим часом різниця збільшується, та на час дослідження лікарської форми 60 хв. встановлено неповне вивільнення діючої речовини у середу розчинення.

## **ВИСНОВКИ**

1. Проведено вибір виробника та визначено властивості діючою речовини для досліджень. Проведено контроль зразків субстанції парацетамолу за показником «Розмір часток» згідно вимог ДФУ.

2. Проведено визначення тесту «Розчинення» для твердих дозованих форм у формі супозиторіїв з парацетамолом на ліпофільній основі у відповідності до сучасних вимог з використанням приладу з проточною коміркою.

3. Досліджено вплив розміру часток парацетамолу на його вивільнення із супозиторіїв. Встановлено, що парацетамол з розміром часток не більше 40 мкм майже повністю вивільнюється із супозиторіїв на проміжку часу 60 хв.

Результати досліджень використані при розробці складу супозиторіїв з парацетамолом 80 мг для застосування у педіатричній практиці.

### **Література**

1. Державна Фармакопея України. / Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів.-Х.: 2011.-540 с.
2. Біофармацевтичні дослідження супозиторіїв з парацетамолом 0,25 ex tempore / Т.Г. Ярних, В.М. Чушенко, О.С. Смирнова, Ю.С. Лисогор // Український біофармацевтичний журнал, 2009. - № 4. – С.25-28.
3. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. Perrott DA1, Piira T, Goodenough B, Champion GD. // Arch Pediatr Adolesc Med. 2004 Jun;158(6):521-6.
4. Formulation and in vitro release testing of rectal suppositories containing nimesulide. A. C. Nicoară, R. Cazacincu, D. Lupeasa, D. S. Miron, F. Ş. Rădulescu // FARMACIA, 2015. - Vol. 1(63). – P.111-117.
5. Loyd V. Allen, Dennis B. Worthen, Bill Mink. Suppositories. Pharmaceutical Press, 2008. – p.245.