



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

УДК 615.454.2:615.276

РОЛЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ БИОДОСТУПНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ ПАРАЦЕТАМОЛА

Т.В. ОРЛОВА
Т.А. ПАНКРУШЕВА
А.В. НЕСТЕРОВА
Н.Д. ОГНЕЩИКОВА

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: tam-orlova@yandex.ru

Статья содержит результаты изучения биодоступности парацетамола в опытах «in vitro» и «in vivo» в зависимости от вида суппозиторной основы. Испытанию «Растворение» подвергнуты ректальные суппозитории с парацетамолом, изготовленные с использованием широкого набора липофильных основ. Выбраны рациональные с биофармацевтической точки зрения вспомогательные вещества. На лабораторных животных изучены фармакологические эффекты препаратов парацетамола. Показано преимущество Витепсола Н-15 по сравнению с твердым кондитерским жиром в обеспечении аналгетического и жаропонижающего действия суппозитория.

Ключевые слова: суппозитории, парацетамол, тест «Растворение», аналгетическое и жаропонижающее действие.

Парацетамол является одним из наиболее безопасных аналгетиков-антипиретиков, широко применяемых в России и за рубежом [1]. По химической структуре он относится к производным парааминофенола.

Механизм жаропонижающего и аналгетического эффекта парацетамола несколько отличается от механизма действия остальных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Парацетамол в большей степени подавляет синтез простагландинов в центральной нервной системе, чем в периферических тканях [2].

В связи с отсутствием периферического действия, парацетамол практически не оказывает ulcerогенного и антиагрегантного действия, не вызывает бронхоспазма, не влияет на сократимость матки [3]. Он в первую очередь рекомендуется при наличии противопоказаний к аспирину и другим НПВС у больных бронхиальной астмой, у лиц с язвенным анамнезом, у детей с вирусными инфекциями.

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.

Парацетамол – препарат выбора для обезболивающей и жаропонижающей терапии у детей [4]. По последнему признаку парацетамол является стандартом безопасности для НПВС. При необходимости его можно применять даже во время беременности и у детей до трех месяцев.

Широкое распространение получили пероральные лекарственные формы парацетамола, тем не менее, ректальный путь введения имеет достаточно много показаний и

является рациональным в детской и гериатрической практике. Для производства суппозиториев парацетамола используются различные липофильные основы, однако, в доступной литературе отсутствует детальный сравнительный анализ их биодоступности.

В связи с этим целью нашей работы было биофармацевтическое изучение роли суппозиторной основы и поверхностно-активных веществ (ПАВ) в обеспечении биодоступности парацетамола в опытах «in vitro» и «in vivo».

Для проведения эксперимента готовили суппозитории массой 2 г с содержанием парацетамола 200 мг. В качестве суппозиторных основ использовали масло какао, гидрогенизат пальмоядрового масла (ГПЯ), его сочетание с маслом какао в соотношении 1:1, Витепсол Н-15, Суппоцир NA-15, Суппоцир NAS-50, твердый кондитерский жир тип А (КЖ). Для изучения влияния ПАВ на высвобождение парацетамола 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% моноглицеридов дистиллированных (МГД), 5% высокомолекулярных спиртов «Ланетт О».

Для оценки скорости и полноты высвобождения лекарственных веществ из суппозиториев использовали тест «Растворение» (прибор типа «Вращающаяся корзинка»). Средой растворения служил фосфатный буферный раствор с величиной рН 7,4. Акцепторная среда имела объем 500 мл и температуру $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Скорость вращения корзинки составляла 100 об/мин. Через определенные промежутки времени производили забор проб из среды растворения с ее восполнением в течение 25 мин. Пробы фильтровали, определяли в них количественное содержание парацетамола спектрофотометрическим методом в УФ-области и рассчитывали процент высвобождения из суппозиториев [5]. Полученные данные подвергали статистической обработке.

Максимум высвобождения парацетамола из суппозиториев, изготовленных на различных липофильных основах, представлен на рис. 1.

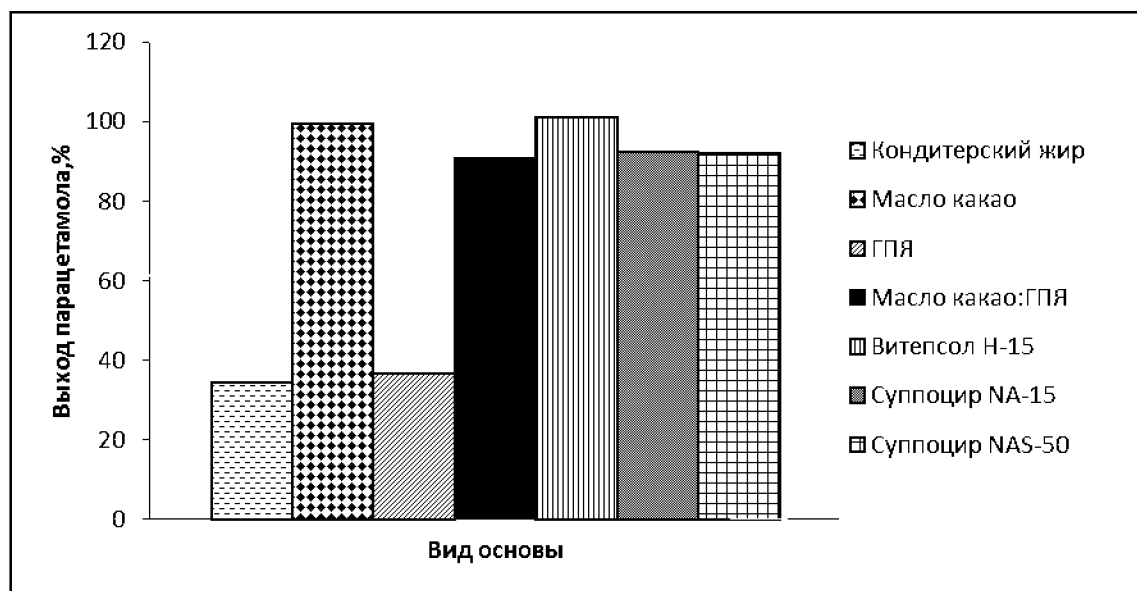


Рис. 1. Результаты высвобождения парацетамола из суппозиториев в зависимости от вида липофильной основы

По результатам теста «Растворение» большая часть использованных 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 лекарственное вещество в акцепторную среду. Наименьший выход субстанции демонстрировали ГПЯ и твердый кондитерский жир (порядка 40%).



Для увеличения выхода парацетамола из кондитерского жира использовали вышеуказанные ПАВ. Результаты высвобождения парацетамола из КЖ с добавками ПАВ приведены на рис. 2.

Наименее эффективным в отношении увеличения выхода парацетамола из кондитерского жира являлось действие натрия лаурилсульфата. Большая часть использованных тензидов значительно повышала высвобождение активного ингредиента (на 22-39%), однако не способствовала 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.

В опытах «in vivo» была изучена фармакологическая активность препаратов парацетамола. 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.

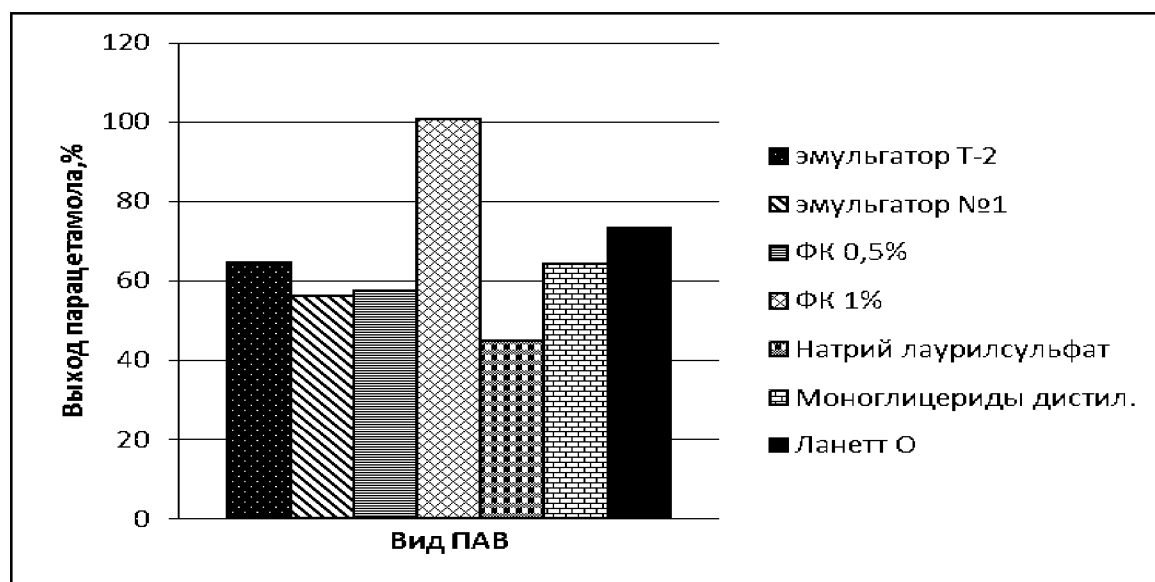


Рис. 2. Влияние поверхностно-активных веществ на высвобождение парацетамола из суппозитория на кондитерском жире

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, вводили лабораторным животным из расчета 50 мг/кг как внутривентрально, так и ректально.

Изучение анальгетического действия препаратов парацетамола проводили на модели «уксусных корчей» по стандартной методике [6]. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 1% раствора уксусной кислоты крысам в дозе 0,5 мл/100 г. Введение парацетамола 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.

Изучение жаропонижающего действия препаратов проводили на модели «пирогеновой лихорадки» крыс по стандартной методике [6]. У лабораторных животных определяли исходную ректальную температуру, далее осуществляли внутримышечное введение пирогенала в дозе 100 мкг/кг. Развитие гипертермической реакции в контрольной группе оценивали термометрией в течение 4 ч после введения пирогена-

ла. В экспериментальных группах на фоне развившейся гипертермии (спустя 2 ч от начала эксперимента) вводили парацетамол внутривенно (в виде суспензии) или ректально (в форме суппозитория). Последующую термометрию осуществляли через 1 и 2 ч после введения парацетамола с расчетом разницы температур. Антипиретическую активность рассчитывали как отношение средней величины снижения температуры в экспериментальной группе к средней величине изменения температуры в контрольной группе и выражали в процентах.

Результаты изучения анальгетической и жаропонижающей активности парацетамола 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.

Жаропонижающий эффект отдельных препаратов парацетамола развивался более медленно по сравнению с анальгетическим. Через 1 час после введения парацетамола максимальное снижение температуры наблюдалось при использовании суппозитория, изготовленного на Витепсале (42%). При этом суспензия и суппозитории на кондитерском жире проявляли антипиретическую активность порядка 25%. К 2 часам воздействия жаропонижающая активность суспензии парацетамола выросла и была сравнима с таковой для суппозитория на Витепсале; антипиретическое действие суппозитория на основе КЖ оставалось на том же более низком уровне.

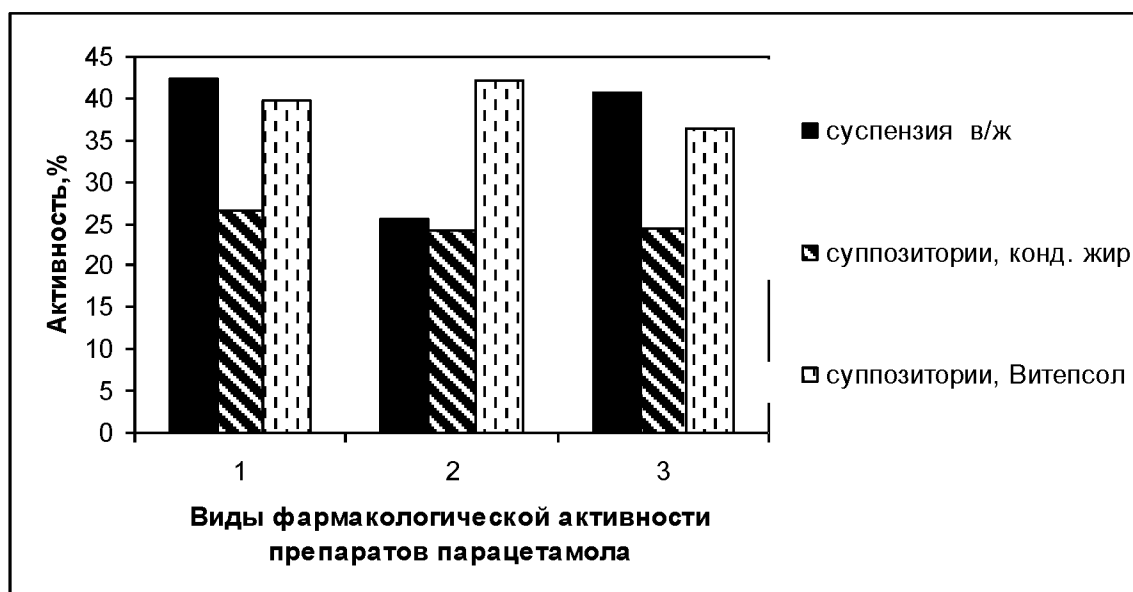


Рис. 3. Результаты изучения фармакологической активности препаратов парацетамола: 1 – анальгетическая активность; 2, 3 – жаропонижающая активность через 1 и 2 часа соответственно после введения парацетамола

Таким образом, проведено сравнительное изучение биодоступности суппозитория парацетамола с использованием теста «Растворение» в зависимости от вида вспомогательных веществ; выбраны оптимальные суппозиторные основы. В опытах «in vivo» на экспериментальных животных исследована анальгетическая и жаропонижающая активность препаратов парацетамола при внутривенном и ректальном введении. Для суппозитория парацетамола, изготовленного на основе Витепсала, установлена антиноцицептивная и антипиретическая активность, сравнимая с таковой при внутривенном введении данного лекарственного средства, и подтверждено их преимущество по сравнению с суппозиториями на кондитерском жире.



Литература

1. Овчинникова, Л.К. Принципы подбора лекарственных средств при ОРВИ / Л.К. Овчинникова, Е.А. Овчинникова // Российские аптеки. – 2008. – № 22. – С. 27-31.
2. Лемика, Е.Ю. Центральный компонент в механизме болеутоляющего действия НПВС / Е.Ю. Лемика, В.В. Чурюков // Экспер. и клинич. фармакология. – 1995. – Т. 58, № 4. – С. 59-62.
3. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. Ю.Д. Игнатова, В.Г. Кукеса, В.И. Мазурова. – М. :ГЭОТАР-Медиа, 2010.– 256 с.
4. Киселева, Н.М. Жаропонижающие препараты: педиатрический аспект применения / Н.М. Киселева // Аптечный бизнес. – 2007. – № 1. – С. 46-48
5. Нестерова, А.В. Определение нестероидных противовоспалительных препаратов в ректальных суппозиториях методом УФ-спектрофотометрии / А.В. Нестерова, Н.Д. Огнещикова, Б.В. Кузьмин, Т.В. Орлова // Материалы 3-й Всерос. научн.-метод. конф. – Воронеж, 2007. – Ч. 1. – С. 249-251.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – М., 2005. – 832 с.

THE ROLE OF EXCIPIENTS IN PARACETAMOL SUPPOSITORIES BIOAVAILABILITY

T.V. ORLOVA
T.A. PANKRUSHEVA
A.V. NESTEROVA
N.D. OGNESCHIKOVA

*Kursk State
Medical University*

e-mail: tam-orlova@yandex.ru

The biopharmaceutical investigation of Paracetamol suppositories has been carried out by Dissolution Test (*Basket apparatus*). Efficacy of Paracetamol release has been studied depending on the type of lipophilic base and surface-active agents included to Hard Fat such as Sodium laurilsulfate (1 %), emulsifying cetostearyl alcohol type B (5 %), emulgent T-2 (5 %), phospholipid product (0,5-1%), monoglycerides of stearic and palmitic acids (3%), Cetostearyl Alcohol (5%).

The determined analgesic and antipyretic activity of Paracetamol suppositories was comparable to oral administration. The advantage of Witepsol H-15 (40%) over Hard Fat (25%) in realization of antinociceptive and antipyretic effects of Paracetamol has been shown.

Key words: suppositories, Paracetamol, Dissolution Test, analgesic and antipyretic activity.