

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ ПАРАЦЕТАМОЛА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

Т.В. Орлова^{1*}, Т.А. Панкрушева¹, Н.Д. Огнещикова¹, А.В. Нестерова¹

Резюме. Исследовано качество суппозиторий парацетамола отечественных производителей и установлено их соответствие фармакопейным требованиям. Изучена сравнительная кинетика растворения парацетамола из суппозиторий разных производителей и выявлена неэквивалентность профилей, обусловленная свойствами основы. Подчеркнута важность гидроксильного числа и температуры плавления используемых жировых суппозиторных основ как фармацевтических факторов.

Ключевые слова: суппозитории парацетамола, биофармация, профили растворения.

THE BIOPHARMACEUTICAL INVESTIGATION OF PARACETAMOL SUPPOSITORIES FROM DOMESTIC MANUFACTURERS

T.V. Orlova^{1*}, T.A. Pankrusheva¹, N.D. Ogneschikova¹, A.V. Nesterova¹

Abstract. The quality of Paracetamol suppositories produced by domestic manufacturers has been investigated and their compliance with pharmacopoeial requirements has been established. Dissolution profile test of paracetamol suppositories of different producers has been carried out and nonequivalence of profiles due to the properties of the suppository basis has been shown. The importance of hydroxyl value and melting point of fat suppository bases used as pharmaceutical factors has been highlighted.

Keywords: Paracetamol suppositories, biopharmacy, dissolution profiles.

ВВЕДЕНИЕ

Вспомогательные вещества (ВВ) играют важную роль в обеспечении биодоступности, эффективности, стабильности и безопасности любого лекарственного препарата, в том числе в форме суппозиторий [1].

По функциональному признаку ВВ, используемые в технологии суппозиторий, можно классифицировать следующим образом.

1. Формообразующие вещества (определяют массу, размер, консистентные свойства суппозиторий):

- суппозиторные основы;
- структурообразователи (добавки, улучшающие структурно-механические свойства и обеспечивающие агрегативную устойчивость основ). К ним относятся вещества, регулирующие температуру плавления основ, их пластичность, твердость, вязкость (масла, парафин, пчелиный воск, спермацет, полиэтиленгликоли, ланолин, жирные спирты, эфиры глицерина и лимонной кислоты, аэросил, тальк, твины, эмульгаторы Т-1, Т-2, № 1 и др.).

2. Стабилизаторы:

- стабилизаторы гетерогенных систем (поверхностно-активные вещества, ПАВ);
 - антиоксиданты (бутилоксианизол, бутилокситолуол);
 - консерванты (нипагин, нипазол, сорбиновая кислота).
3. Вещества, увеличивающие биодоступность лекарственных средств из суппозиторий:
- растворители, диспергаторы и солюбилизаторы лекарственных веществ (ПАВ, диметилсульфоксид);
 - дезинтегранты и пенетранты (вещества, улучшающие распадаемость суппозиторий и ускоряющие высвобождение, всасывание лекарственных веществ, газы, ПАВ, водорастворимые соли, углеводы, жирные кислоты, глицериды жирных кислот с короткой цепью).

4. Красители [2].

С биофармацевтической точки зрения каждое из ВВ может усиливать, снижать действие лекарственных веществ (ЛВ)

или изменять его характер под влиянием различных причин.

Среди ВВ особое место отводится суппозиторной основе. Она влияет на скорость, полноту высвобождения и всасывания активных ингредиентов и, следовательно, регулирует время наступления и силу фармакологического эффекта.

Современный ассортимент суппозиторных основ отличается большим разнообразием, требующим знания их состава, свойств, особенностей применения [3].

В настоящее время суппозиторные основы представлены преимущественно липидными продуктами, как наиболее физиологичными, безопасными и доступными.

Множество импортных и отечественных суппозиторий изготовлено на основе твердого жира. Твердыми жирами в суппозиторном производстве именуются многочисленные полусинтетические или синтетические жировые продукты, содержащие и не содержащие ПАВ.

Торговые марки и отдельные виды твердого жира различаются по составу и таким показателям, как температура плавления, число омыления, гидроксильное и йодное число, которые определяют технологические характеристики полученных суппозиторий и существенно влияют на их стабильность и биофармацевтические свойства. Особое внимание следует уделять такому показателю жировой основы, как гидроксильное число.

Гидроксильное число показывает неэтерифицированные позиции в глицеридных молекулах, т.е. определяет содержание моно- и диглицеридов в жировой основе. Регулирование вида и количества парциальных глицеридов в составе жировой суппозиторной основы позволяет придавать ей следующие свойства:

- облегченное высвобождение и всасывание ЛВ из суппозитория;
- лучшая смачиваемость слизистой оболочки и растекаемость расплавленной суппозиторной массы с увеличением площади абсорбции;
- возможное уменьшение гидрофобных взаимодействий активной субстанции и жирнокислотных остатков основы;
- повышение пластичности основ (снижение хрупкости суппозитория);
- увеличение интервала температуры плавления, температуры плавления и затвердевания основ с повышением их устойчивости к шоковому охлаждению;
- способность эмульгировать водные и спиртовые растворы;

– стабилизация суспензионных систем и повышение однородности дозирования ЛВ (в т.ч. за счет повышения вязкости);

– варьирование температуры плавления основ, т.к. температура плавления глицеридов существенно зависит от полноты замещения гидроксильными и положения ацилов.

Отрицательное влияние парциальных глицеридов может проявиться в следующем:

- несовместимости с субстанциями кислого характера;
- выраженных водородных связи и снижения полноты высвобождения отдельных субстанций;
- увеличении времени затвердевания суппозитория;
- упрочении кристаллической структуры суппозитория в процессе хранения (доотверждение).

Таким образом, гидроксильное число жировой основы, отражающее содержание парциальных глицеридов, является наиболее важной технологической и биофармацевтической характеристикой жировых основ. Если величина гидроксильного числа менее 3–5 мг КОН/г, основа является гидрофобной, а при более высоком показателе жировая основа приобретает дифильные свойства и может оказать заметное влияние на профиль высвобождения и всасывания ЛВ [2, 3].

Тест «Растворение» обладает широкими возможностями для биофармацевтического исследования лекарственных препаратов, в т.ч. суппозиторий [4–8]. Направлениями его использования являются: разработка оптимального состава и технологии суппозиторий, их стандартизация и контроль процесса производства. В ГФ XIII издания впервые введена ОФС.1.4.2.0015.15 «Растворение для суппозиторий на липофильной основе» (прибор «Протоочная ячейка»).

В настоящее время активно проводятся исследования по применению теста «Растворение» для оценки фармацевтической доступности и прогноза биоэквивалентности суппозиторий резорбтивного действия [8, 9].

В связи с этим **целью данной работы** явилось развитие биофармацевтического подхода к совершенствованию суппозиторий на основе их анализа как по традиционным фармакопейным показателям, так и по результатам изучения сравнительной кинетики растворения на примере суппозиторий парацетамола отечественного производства.

Для этой цели использована разработанная нами методика испытания «Растворение» для суппозиторий парацетамола, дискриминирующие условия которой позволяют выявлять различия в составе и свойствах вспомогательных веществ [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования служили суппозитории парацетамола, приобретенные в розничной аптечной сети г. Курска, и суппозитории собственного производства:

- «Цефекон Д», суппозитории ректальные для детей, 250 мг, производства ОАО «Нижфарм» (Stada, Россия):
 - серия 70313, срок годности до 03.2016;
 - серия 370913, срок годности до 09.2016.
- «Парацетамол-Альтфарм», суппозитории ректальные для детей, 250 мг, производства ООО «Альтфарм», Россия:
 - серия 06082013, срок годности до 08.2015;
 - серия 08112013, срок годности до 11.2015.
- Суппозитории ректальные с парацетамолом, 250 мг, лабораторного производства (кафедра фармацевтической технологии Курского госмед-университета, Россия), серия 01102013, срок годности до 10.2015.

Для исследования суппозитория с парацетамолом использовали следующие методы:

- Визуальный осмотр (подтверждение соответствия внешнего вида суппозитория фармакопейным требованиям).
- Определение однородности массы дозированных лекарственных форм (ГФ XIII, ОФС.1.4.2.0009.15).
- Оптическая микроскопия (изучение фракционного состава частиц парацетамола согласно ГФ XIII, ОФС.1.2.1.0009.15; микроскоп «ЛОМО» Микмед-1 с окулярным микрометром).
- Спектрофотометрия (подтверждение подлинности и определение количественного содержания парацетамола в суппозиториях и среде растворения; ГФ XIII, ОФС.1.2.1.1.0003.15; СФ-2000, ЗАО «ОКБ «Спектр», Санкт-Петербург).
- Определение времени полной деформации (ГФ XIII, ОФС.1.4.2.0010.15, прибор 2).
- Установление температур плавления суппозитория с парацетамолом (ГФ XIII, ОФС.1.2.1.0011.15, прибор 3 – ПТП с электрическим обогревом).
- Тест «Растворение» (ГФ XIII, ОФС.1.4.2.0014.15; Erweka DT 6, аппарат I «Вращающаяся корзинка», Германия).
- Статистическая обработка экспериментальных данных (ГФ XIII, ОФС.1.1.0013.15, пакет Microsoft Office Excel 2010).

Получение профилей растворения парацетамола из суппозитория осуществляли на 12 образцах, каждый из которых предварительно взвешивали и раз-



ERWEKA DT 6

мещали по одному. С целью приближения условий определения к условиям всасывания действующего вещества в прямой кишке в качестве среды растворения применяли деаэрированный фосфатный буферный раствор со значением pH 7,4±0,05 и температурой 37±0,5 °С. Объем среды растворения – 500 мл. Скорость вращения корзинки составляла 100 об/мин.

Отбор проб для анализа производили из зоны сосуда, находящейся на середине расстояния между поверхностью среды растворения и дном корзинки, с восполнением объема равноценным количеством растворителя той же температуры. Пробу фильтровали через фильтр «синяя лента» (ТУ 6-09-1678-95), при необходимости разводили фосфатным буфером, определяли оптическую плотность полученного раствора и рассчитывали процентное содержание парацетамола, высвободившегося в среду растворения за определенный промежуток времени.

Аналитическим методом определения парацетамола являлась УФ-спектрофотометрия. Для этого была разработана и валидирована методика количественного анализа парацетамола в суппозиториях и среде растворения при длине волны 245±1 нм (относительное стандартное отклонение RSD составило 0,86%, систематическая погрешность – 0,32%).

Анализ эквивалентности кинетики растворения парацетамола из суппозитория разных производителей проводили, применяя попарные процедуры сравнения с использованием расчетных величин: фактора различия (f_1) и фактора подобия (f_2). Считали, что различие между кривыми высвобождения отсутствует, если фактор различия (формула 1) принимает значения от 0 до 15, а фактор подобия (формула 2) – от 50 до 100 [4, 5].

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \times 100, \quad (1)$$

$$f_2 = 50 \cdot \lg \left[100 \cdot \sqrt{\frac{1}{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}} \right], \quad (2)$$

где n – число временных точек; R_t – количество лекарственного средства, перешедшее в раствор из препарата сравнения в точке t (в среднем, в процентах); T_t – количество лекарственного средства, перешедшее в раствор из исследуемого препарата в точке t (в среднем, в процентах).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе исследования был проведен сравнительный анализ состава и внешнего вида суппозиторий с парацетамолом согласно описанию каждого производителя.

Описание суппозиторий «Цефекон Д»

Суппозитории белого или белого с желтоватым или кремоватым оттенком цвета, торпедообразной формы.

Состав:

- Парацетамола 0,25 г.
- Твердого жира (витепсола) достаточное количество до получения суппозитория массой 1,25 г [10].

Описание суппозиторий «Парацетамол-Альтфарм»

Суппозитории белого или белого с желтоватым или кремоватым оттенком цвета, торпедообразной формы.

Состав:

- Парацетамола 0,25 г.
 - Твердого жира (витепсола) 0,75 г.
- Масса суппозитория 1,0 г [11].

Суппозитории с парацетамолом лабораторного производства

Суппозитории торпедообразной формы белого цвета.

Состав:

- Парацетамола 0,25 г.
- Суппоцира (Suprocire) NA15 до 1,3 г.

При оценке внешнего вида было установлено, что все исследованные суппозитории отвечали требованиям ОФС «Суппозитории» и описанию. В качестве основы в суппозиториях «Цефекон Д» и «Парацетамол-Альтфарм» указан твердый жир (витепсол). Суппозитории лабораторного производства были изготовлены на основе суппоцир NA15, родственной витепсол H15 и обладающей сходными свойствами.

Далее были проведены физико-химические и фармако-технологические испытания суппозиторий, результаты которых приведены в таблице 1.

В таблице 1 указан установленный интервал плавления суппозиторий, содержащий температуру начала и конца плавления. Для большинства суппозиторий данный показатель не превышал фармакопейного предела – 37 °С. Высокая температура конца плавления выявлена у суппозиторий «Парацетамол-Альтфарм», что указывает на присутствие в основе части тугоплавких глицеридов и может

Таблица 1.

Результаты стандартизации суппозиторий парацетамола

Производитель	«Цефекон Д», серия		«Парацетамол-Альтфарм», серия		Лабораторный образец
Показатель качества	70313	370913	06082013	08112013	
Интервал плавления, °С	32,3–36,2	32,2–36,1	31,3–38,6	31,4–38,3	30,8–36,1
Время полной деформации, с	365±60	403±36	509±50	520±35	385±36
Средняя масса суппозиторий, г	1,238	1,236	1,019	1,010	1,320
Максимальное отклонение от средней массы, %	–2,26	–2,10	+1,10	–1,86	–3,58
Средний размер частиц парацетамола, мкм	20,23	19,65	21,33	20,10	22,18
Количественное содержание парацетамола	98,93±1,49	98,6±2,03	99,07±0,78	99,67±0,90	99,6±1,09

сказаться на процессе высвобождения активной субстанции.

Время полной деформации исследованных суппозиторий соответствовало требованиям ОФС «Суппозитории» – не более 15 мин. Суппозитории «Парацетамол-Альтфарм» имели более высокое значение данного показателя по сравнению с другими.

Средняя масса суппозиторий всех производителей находилась в заявленных пределах, отклонения от средней массы не превышали $\pm 5\%$, имели близкие значения между сериями, что говорит об отлаженной работе производственного оборудования.

Анализ дисперсности твердой фазы всех суппозиторий, проведенный методом оптической микроскопии, показал ее соответствие фармакопейным требованиям, а также однотипность фракционного состава и наличие двух основных фракций частиц парацетамола: размером до 15 мкм и до 50 мкм (таблица 2).

Таблица 2.

Результаты исследования дисперсности парацетамола в суппозиториях

Диаметр Фере, мкм	Фракционный состав, %				Лабораторный образец
	«Цефекон Д»		«Парацетамол-Альтфарм»		
	серия 70313	серия 370913	серия 06082013	серия 08112013	
0–15	51,2	53,8	48,2	52,4	44,8
>15–50	45,8	42,8	46,8	43,6	50,2
>50–100	3,0	3,4	5,0	4,0	5,0

Анализ подлинности и количественного содержания парацетамола в суппозиториях выполнен УФ-спектрофотометрическим методом по разработанной нами методике. Установлено, что содержание парацетамола в исследованных суппозиториях укладывалось в нормы допустимых отклонений ($\pm 10\%$).

Таким образом, проведенная стандартизация суппозиторий парацетамола производства ОАО «Нижфарм» (Stada), ООО «Альтфарм» и лабораторных образцов показала их соответствие фармакопейным требованиям по всем показателям, за исключением завышенного показателя температуры конца плавления суппозиторий ООО «Альтфарм».

Следующим этапом исследования стало получение профилей растворения парацетамола из суппозиторий разных производителей (рисунок 1) и оценка их эквивалентности.

Анализ профилей растворения показал, что суппозитории «Цефекон Д» практически полностью высвобождали действующее вещество ($99,36 \pm 1,55\%$ и

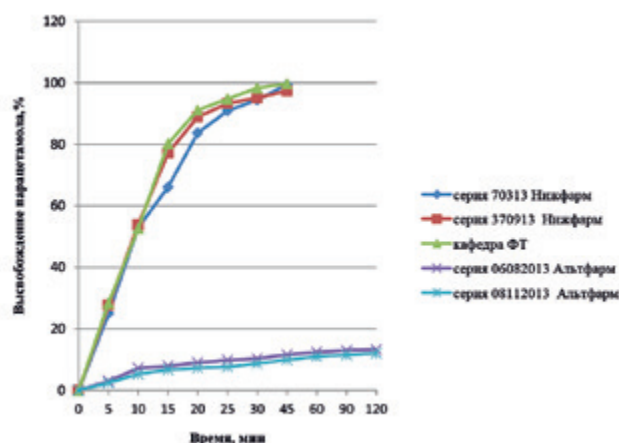


Рисунок 1. Профили растворения парацетамола из суппозиторий разных производителей

$97,30 \pm 2,89\%$ для разных серий) к 45 мин. В соответствии с критериями ВОЗ имело место быстрое и полное растворение, т.к. более 85% ЛВ перешло в среду растворения к 30 мин.

Суппозитории «Парацетамол-Альтфарм» высвобождали активную субстанцию в незначительном количестве без существенного отличия в сериях ($13,29 \pm 0,65\%$ и $12,01 \pm 0,54\%$ к 120 мин), что, на наш взгляд, связано со свойствами основы (наличие тугоплавких глицеридов и низкое гидроксильное число). Не исключается также возможность влияния на данный процесс полиморфизма используемой субстанции парацетамола [12].

Суппозитории парацетамола лабораторного производства (кафедра фармацевтической технологии Курского госмедуниверситета) показали высокие результаты по высвобождению действующего вещества – $99,72 \pm 1,35\%$ к 45 мин.

Таблица 3.

Анализ сопоставимости профилей растворения парацетамола из суппозиторий

Объекты сравнения – суппозитории парацетамола	Эквивалентность профилей растворения		
	Фактор различия	Фактор подобия	Да/Нет
Разные серии «Цефекон Д»	7,04	59,30	Да
Разные серии «Парацетамол-Альтфарм»	15,08	83,56	Да
«Цефекон Д» и «Парацетамол-Альтфарм»	88,44	8,60	Нет
«Цефекон Д» серия 70313 и лабораторный образец	9,11	53,67	Да
«Цефекон Д» серия 370913 и лабораторный образец	2,46	81,62	Да

Согласно данным таблицы 3 и рисунка 1 эквивалентными являются профили растворения парацетамола из суппозиторий разных серий каждого производителя, что указывает на однотипный состав и отработанную, хорошо воспроизводимую промышленную технологию.

Эквивалентность профилей растворения парацетамола из суппозиторий производства ОАО «Нижфарм» (Stada) и суппозиторий лабораторного производства объясняется использованием родственных суппозиторных основ, чего нельзя сказать о суппозиториях, произведенных ООО «Альтфарм».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено исследование качества суппозиторий парацетамола (производства ОАО «Нижфарм» (Stada); ООО «Альтфарм»), приобретенных в аптечной розничной сети, и суппозиторий лабораторного производства. Установлено их соответствие требованиям нормативной документации по фармакопейным показателям: описание, средняя масса и отклонения от нее, время полной деформации, подлинность и количественное содержание. Дисперсность твердой фазы всех исследованных суппозиторий была сопоставимой. Средняя температура плавления суппозиторий разных производителей имела близкие значения, однако у суппозиторий «Парацетамол-Альтфарм» температура конца плавления была завышена, что обусловлено присутствием в составе основы тугоплавких компонентов и сказывается на полноте и скорости высвобождения активной субстанции.

Тест «Растворение» показал, что суппозитории лабораторного производства и «Цефекон Д» обеспечивали быстрое растворение действующего вещества; парацетамол практически полностью высвобождался к 45 мин испытания; профили растворения (между сериями и производителями) были эквивалентны. Суппозитории «Парацетамол-Альтфарм» высвобождали активную субстанцию в незначительном количестве (около 12–13% к 120 мин) без существенного отличия в сериях.

В результате выполненных биофармацевтических исследований установлена существенная роль основы (вида и свойств твердого жира) в высвобождении парацетамола из суппозиторий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н.Б. Демина. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 1 (2). С. 8–13.
2. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева. Выбор суппозиторной основы в технологии суппозиторий // Фармация. 2014. № 1. С. 34–38.
3. Т.В. Орлова. Особенности состава и перспективы использования жировых суппозиторных основ в фармацевтической практике // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. 2013. Т. VIII. № 3. С. 74–78.
4. И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, Г.Ф. Василенко, Е.А. Малашенко. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности *in vivo* на изучение сравнительной кинетики растворения *in vitro* (процедура «биоверификация») при определении взаимозаменяемости лекарственных средств («дженерики») // Химико-фармацевтический журнал. 2011. Т. 45. № 2. С. 64–66.
5. И.Е. Смехова, Ю.М. Перова, И.А. Кондратьева, А.Н. Родыгина, Н.Н. Турецкова. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 1. С. 50–61.
6. К.С. Давыдова, Ю.И. Кулинич, И.Е. Шохин. Тест «Растворение» в контроле качества лекарственных средств // Ремедиум. 2010. № 5. С. 42–43.
7. Г.В. Раменская, И.Е. Шохин. Современные подходы к оценке генерических лекарственных средств при их регистрации (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43. № 6. С. 30–34.
8. Т.В. Орлова. Испытание «Растворение» и биофармацевтический анализ суппозиторий нестероидных противовоспалительных средств // Кластерные подходы фармацевтического союза: образование, наука, бизнес: сб. материалов II Междунар. науч.-практ. конф. Белгород, 2012. С. 215–217.
9. Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева, А.В. Нестерова. Исследование кинетики растворения парацетамола из суппозиторий и оценка взаимозаменяемости суппозиторных основ // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014. № 7. С. 68–72.
10. Официальный сайт Stada. URL: <http://www.stada.ru/products/cefekon-d.html> (дата обращения 18.02.2016).
11. Официальный сайт ООО «Альтфарм». URL: <http://www.altpharm.ru/drugs/generics/paracetamol.html> (дата обращения 18.02.2016).
12. Д.А. Дружбин, Т.Н. Дребущак, Е.В. Болдырева. Электронная плотность метастабильной полиморфной модификации парацетамола, топологический анализ водородных связей // Вестник НГУ. Серия: Физика. 2013. Т. 8. Вып. 2. С. 109–116.