

УДК 615.456:615.212:615.014.4

РОЗРОБКА СКЛАДУ ВІТЧИЗНЯНОГО ІНФУЗІЙНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ПАРАЦЕТАМОЛУ

Алмакаєва Л.Г., Науменок Л.Г., Бегунова Н.В.,
Доля В.Г., Алмакаєв М.С.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, naumenok@ukr.net

Парацетамол був синтезований понад 100 років тому, в той час як його ін'єкційна форма з'явилася близько десяти років тому і з тих пір стала популярною більш ніж в 80 країнах світу. Парацетамол є важкорозчинною сполукою, що не дозволяло протягом багатьох років розробити його ін'єкційну форму. Тому в клінічній практиці у дітей і дорослих використовували внутрішньовенний пропарацетамол – проліки парацетамолу, основним недоліком якого було те, що у 20-40 % пацієнтів він викликав біль в місці ін'єкції. Однак згодом вченим вдалося таки створити внутрішньовенну форму парацетамолу у вигляді дуже розведеного розчину (1000 мг / 100 мл), яка викликала біль при ін'єкції у 2 % пацієнтів. Внутрішньовенний парацетамол схвалений і використовується для лікування гострого болю більш ніж в 80 країнах світу. У Європейському союзі він був схвалений у 2002 році і станом на сьогоднішній день є найбільш популярним ін'єкційним анальгетиком [1, 2, 3]. Внутрішньовенна форма парацетамолу порівняно з пероральною більш надійно підтримує ефективну концентрацію препарату в плазмі крові, що сприяє розвитку більш високого терапевтичного ефекту. Нові дослідження підтвердили, що застосування внутрішньовенної форми парацетамолу для боротьби з післяопераційним болем у мультимодальних режимах анальгезії призводить до зменшення частоти й кількості опіоїдів, що вводяться, і, як наслідок, пов'язаних із ними побічних ефектів [3,4,5].

Парацетамол для інфузій надає анальгезуючу та жарознижуючу дію, механізм якої обумовлений блокуванням ЦОГ-1 і ЦОГ-2 в ЦНС (переважно), і діє на центри болю і терморегуляції. Препарат не впливає на синтез простагландинів в периферичних тканинах, що обумовлює відсутність негативного впливу на водно-електролітний баланс (не викликає затримки натрію і води) і на слизисту оболонку ШКТ [4,5]. Тому розробка вітчизняного інфузійного препарату на основі парацетамолу є актуальною.

Лікарський засіб «Парацетамол, розчин для інфузій 10 мг/мл по 100 мл» у пляшках скляних є препаратом-дженериком. Його якісний і кількісний склад розроблений в результаті вивчення літературних даних про препарат - аналог «Перфалган, 10 мг / мл, розчин для інфузій по 100 мл» фірми Bristol - Myers Squibb, Франція і експериментальної роботи [6]. Враховуючи перспективність розробки складу вітчизняного інфузійного препарату на основі парацетамолу, метою даного дослідження було

обґрунтування та експериментальне підтвердження раціонального складу вітчизняного інфузійного препарату на основі парацетамолу, вибір допоміжних речовин, які забезпечують стабільність діючої речовини, а також обґрунтування меж вмісту допоміжних речовин.

Матеріали і методи

Об'єктом дослідження була субстанція парацетамолу виробництва фірми Zhejiang Kangle Pharmaceutical Co., Ltd, Китай.

В ході НДР проводився контроль зразків препарату за показниками, що характеризують стабільність: рН, вміст діючої речовини, прозорість, кольоровість, сторонні домішки, механічні включення за методами, які описані в ДФУ [7] та нормативній документації (НД) на лікарський засіб.

Результати та їх обговорення

Парацетамол є похідним ацетаміна. Субстанцію отримують ацетилюванням п-амінофенола оцтовим ангідридом. Насичений водний розчин парацетамолу має рН середовища близько 6.

Структурна формула парацетамолу представлена на рис. 1.

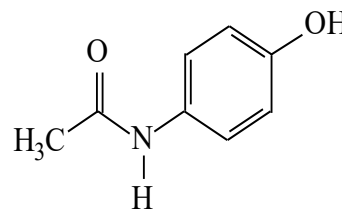


Рис. 1. Структурна формула парацетамолу.

Парацетамол є кристалічним порошком білого кольору, помірно розчинний у воді, легко розчинний у 96 % спирті, дуже мало розчинний в метиленхлориді [8]. В препарат порівняння активна субстанція входить в концентрації 10 мг/мл. Отже, розчинність її достатня для отримання водного розчину потрібної концентрації без ризику випадіння осаду або появи суспензії, або опалесценції через недостатню розчинність. Однак стабільність водного розчину знижується в кислому і лужному середовищах, де парацетамол поступово руйнується до оцтової кислоти або п-амінофенола [8]. Тому для запобігання процесів гідролізу активної субстанції парацетамолу в розчині при зберіганні в пляшках протягом регламентованого терміну придатності нами використовувалася буферна система з оптимальними значеннями рН середовища, що містить кислоту лимонну моногідрат і натрію цитрат.

Одним з потенційних факторів нестабільності парацетамолу є вплив кисню повітря, що обумовлено наявністю в молекулі парацетамолу групи =NH і можливістю його окислення. Для запобігання окислення до складу препарату введений антиоксидант - натрію метабісульфіт в загальноприйнятій концентрації 1,0 г / л. З метою запобігання негативного впливу кисню повітря на розчин парацетамолу 10 мг / мл приготування препарату проводилося в

умовах газового захисту азотом . Для порівняння готувалися зразки препарату без газового захисту азотом. Паралельно проводився контроль показни-

ків якості розчинів , приготованих з використанням азоту при приготуванні і без газового захисту [9].

Таблиця 1 – Показники якості серії препарату парацетамолу 10 мг / мл для інфузій, виготовлених з використанням азоту при приготуванні і без газового захисту

Показники якості		Термін зберігання/ Результати контролю				
		Вихідні дані	6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.
Прозорість (прозорий в порівнянні з водою)	з азотом	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
	без азоту	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий	прозорий
Кольоровість (не інтенсивніше за еталон ВУ7)	з азотом	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
	без азоту	відповідає	відповідає	не відповідає	не відповідає	не відповідає
рН розчину (4,5-6,5)	з азотом	5,8	5,79	5,78	5,78	5,76
	без азоту	5,8	5,74	5,71	5,67	5,54
4 – амінофенол (не більш 0.1%)	з азотом	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
	без азоту	відповідає	не відповідає	не відповідає	не відповідає	не відповідає
Кількісний вміст: C ₈ H ₉ NO ₂ (парацетамолу 9,5 - 10,5 мг/мл)	з азотом	10,11	10,11	9,9	9,8	9,8
	без азоту	10,11	10,00	9,9	9,6	9,6
C ₆ H ₁₄ O ₆ (маніту - 35,6 - 41,4 мг/мл)	з азотом	40,2	40,5	40,8	40,2	40,7
	без азоту	40,2	40,0	40,8	40,1	40,7

Встановлено , що використання газового захисту азотом впливає на якість препарату. Приготовлені зразки препарату без газового захисту азотом не відповідали проекту МКЯ за показниками «4 – амінофенол» і «Кольоровість», крім того спостерігалася тенденція незначної зміни рН розчину і зменшення кількісного вмісту діючої речовини . Тому при виробництві препарату «Парацетамол , розчин для інфузій 10 мг/мл. в пляшках по 100 мл» необхідний барботаж приготованого розчину азотом протягом 20 хв .

Важливою характеристикою розчинів для інфузійного введення є осмолярність розчину. Величина осмолярності для інфузійних розчинів від 200 до 700 мОсмоль /л [9].

Маніт , який входить до складу препарату, забезпечує осмолярність розчину на рівні вимог , що пред'являються до інфузійних розчинів . Нами була розрахована теоретична осмолярність розчину парацетамолу 10 мг/мл для інфузій за формулою:

$$O = \frac{m * n * 1000}{M}$$

де m - кількість речовини в літрі розчину, г;
n - кількість часток або іонів, що утворюються при дисоціації молекули речовини;
M - молекулярна маса речовини.

Таблиця 2 - Дані розрахунку теоретичної осмолярності «Парацетамолу розчину для інфузій 10 мг/мл»

Діючі і допоміжні речовини	m	n	M	O _s , мОсмоль/л
Парацетамол	10,0	1	151,2	66,4
Кислота лимонна	0,2	2	210,1	1,90
Натрію цитрат	0,6	2	294,1	4,08
Натрію метабісульфіт	1	3	190,1	15,78
Маніт	38,5	1	182,2	211,31

Таким чином, розрахована теоретична осмолярність препарату «Парацетамол, розчин для інфу-

зій 10 мг/мл» складає 299,47 мОсмоль /л і розчин за величиною осмолярності наближається до осмоляр-

ності крові, що є важливим критерієм при його використанні в ін'єкційній терапії.

Таким чином, при розробці складу лікарського засобу на основі парацетамолу особлива увага була приділена вибору допоміжних речовин.

Теоретично обґрунтований і практично підтверджений склад допоміжних речовин наведений в таблиці 2.

Таблиця 3 - Перелік допоміжних речовин та їх призначення в складі препарату «Парацетамол 10 мг/мл, розчин для інфузій у пляшках по 100 мл»

Найменування допоміжної речовини	Функціональне призначення у лікарській формі	Вплив на технологічні показники розчину і характеристики готової лікарської форми
Кислота лимонна	Буферний агент	Створює та підтримує необхідний рівень рН розчину
Натрію цитрат	Буферний агент	Створює та підтримує необхідний рівень рН розчину
Натрію метабісульфіт	Антиоксидант	Запобігає окисленню діючої речовини
Маніт	Осмотично активна речовина	Створює та підтримує необхідний рівень осмолярності розчину

Висновки

На підставі вивчення літературних даних та фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанції парацетамолу теоретично обґрунтований та експериментально підтверджений раціональний склад інфузійного лікарського засобу на основі парацетамолу. Обрані допоміжні речовини та технологічні прийомі приготування розчину, що запобігають окисленню основної діючої речовини, а також забезпечують оптимальний рівень осмолярності розчину. Результати даної розробки використані при комплектації реєстраційного досяє на препарат, створенні аналітичної і технологічної нормативної документації на його виробництво і контроль якості проміжних продуктів і готової продукції.

References

1. Macario A., Royal M.A. A literature review of randomized clinical trials of intravenous acetaminophen (paracetamol) for acute postoperative pain // *Pain Pract.* — 2011. — V. 11, № 3. — P. 290-296.
2. Pettersson P.H., Jakobsson J., Owall A. Intravenous acetaminophen reduced the use of opioids compared with oral administration after coronary artery bypass grafting // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* — 2005. — V. 19, № 3. — P. 306-309.
3. Mattia A., Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen) // *Minerva Anesthesiol.* — 2009. — V. 75, № 11. — P. 644-653.
4. Alhashemi J.A., Alotaibi Q.A., Mashaat M.S. et al. Intravenous acetaminophen vs oral ibuprofen in combination with morphine PCA after Cesarean delivery // *Can. J. Anaesth.* — 2006. — V. 53, № 12. — P. 1200-1206.
5. Jahr J.S., Lee V.K. Intravenous acetaminophen // *Anesthesiol. Clin.* — 2010. — V. 28, № 4. — P. 619-645.
6. Compendium 2014 – Medications / Ed. by V.N. Kovalenko. - K :Morion, 2014. – 2320 p.
7. State Pharmacopoeia of Ukraine / State Enterprise "Scientific Pharmacopoeian Center of Quality of Drugs". - 1th Ed. – Kharkiv: RIREG , 2001.- 556 p.

(Suppl. 1. – 2004. – 520 p.; Suppl. 2. – 2008. – 620 p.; Suppl. 3. – 2009. – 280 p.; Suppl. 4. – 2011. – 540 p.).

8. Patent 2192249 Russia МПК А61К31/167, А61К47/12, А61К47/20, А61R29/00 Liquid stable formulation based on paracetamol and process for its preparation / Dietlen F. (Fr); Fredg D. (Fr). – № 98108032/14. Stated: 05.08.1997. Published: 10.11.2002. Bulletin № 31. – 13 с.

9. Technology and standardization of drugs / Ed. by V.P. Georgiyevsky, F.A. Konev. – Kharkov: IG «RIREG», 2000. - Vol. 2. – P. 334 – 387.

UDC 615.456:615.212:615.014.4

DEVELOPMENT OF DOMESTIC INFUSION DRUGS BASED ON PARACETAMOL

Almakaeva L.G., Naumenok L.G., Begunova N.V. Dolya V.G., Almakaev M.S. naumenok@ukr.net

The intravenous form of paracetamol compared with oral more reliably supports effective drug concentration in blood plasma that promotes a higher therapeutic effect. Recent studies have confirmed that the use of the intravenous form of paracetamol to deal with postoperative pain multimodal analgesia modes results in reducing the frequency and quantity of opioids administered, and, as a consequence, its associated side effects. The drug Paracetamol, infusion solution 10 mg / ml to 100 ml glass bottles is a drug - generic. His qualitative and quantitative composition is developed from the study of literature data about the drug - similar to "Perfalhan, 10 mg / ml solution for infusion in 100 mL" company Bristol - Myers Squibb, France and experimental work. The aim of our study is development and support of the national composition of the infusion of the drug on the basis of paracetamol, selection of excipients that provide stability of the active substances. **Materials and methods.** The object of the study was the substance of paracetamol manufactured by Zhejiang Kangle Pharmaceutical Co., Ltd, China. During the work conducted qualitative and quantitative monitoring sample preparation for indicators of stability: pH content of the active ingredient, transparency, color, impurities, contamination by the methods described in the SFU [and nor- ral

documentation to the drug . One potential factor of instability is the effect of paracetamol oxygen, due to the presence in the molecule of paracetamol and -NH possibility of oxidation. **Results and Discussion.** Paracetamol is derived acetaminophen . Substance acetylation are p - aminophenol with acetic anhydride . Saturated aqueous solution has a pH of paracetamol - ment about 6 . Paracetamol is a crystalline white powder , sparingly soluble in water, soluble in 96% alcohol, very slightly soluble in methylenechloride . . Active substance enters in comparison drug in the concentration of 10 mg/ml. Stable aqueous solution decreases in acidic and alkaline environments where paracetamol gradually destroyed to acetic acid or p - aminophenol To prevent oxidation of the drug administered antioxidant - sodium metabisulfite in concentrations generally 1.0 g / l. In order to prevent the negative - tive impact of oxygen on paracetamol solution 10 mg / mL drug preparation was conducted under nitrogen gas protection . It is established that the use of nitrogen gas protection affects the quality of the drug. Prepared sample preparation without nitrogen gas protection did not meet project MKYA in terms of " 4 - aminophenol " and " color ", besides a slight tendency pH change and reducing quantitative content of active ingredient. Therefore, the production of the drug " Paracetamol , infusion solution 10 mg / ml. in bottles of 100 ml " necessary solution prepared bubbling nitrogen for 20 minutes. It is established that the use of nitrogen gas protection affects the quality of the drug. the manufacture of the drug " Paracetamol , infusion solution 10 mg / ml. in bottles of 100 ml " necessary solution prepared bubbling nitrogen for 20 minutes. Calculated theoretical osmolarity of the drug- 299,47 mOsm / l. Solution osmolarity close to osmolarity of blood, which is an important criterion when used in injection therapy. **Conclusions.** Theoretically grounded and experimentally confirmed rational composition drug infusion composition based on paracetamol. Selected auxiliaries and processing methods in the preparation of the solution , prevents oxidation of the main active ingredient , and also provide the optimum level of osmolarity solution. Results of this development are used during compile of registration dossier of preparation, analytical and technological normative documents on his production and control of quality of intermediate products and prepared products.

Keywords: infusion solution , paracetamol , osmolarity