

PARACETAMOLIO ATPALDAVIMO KINETIKA IŠ EKSTEMPORALIAI PAGAMINTŲ REKTALINIŲ SUPOZITORIJŲ

Asta Marija Inkėnienė^{1,2}, Kristina Ramanauskienė², Aurimas Galkontas¹

¹Kauno Kolegija, ²Lietuvos Sveikatos mokslų universitetas

Anotacija. Rektalinio vaistų vartojimo būdo privalumas – galima išvengti kepenų pažeidimų ir nepageidaujamo maisto poveikio vaistų absorbcijai, mažina šalutinį poveikį virškinamajam traktui. Rektalinė vaistų forma yra puiki alternatyva geriatrijoje ir pediatrijoje, veikia sistemškai arba vietškai. Supozitorijos gali būti gaminamos ekstemporaliai pagal paskirtą individualią dozę ar sudėtį.

Vaistinė medžiaga atpalaiduota iš rektalinių supozitorių ir patekusi į tiesiosios žarnos skystį ištirpsta ir difunduoja per epitelio gleivinės sluoksnį pasyvios difuzijos būdu į sisteminę kraujotaką. Absorbcijos greitis priklauso nuo tokių veiksnių kaip vaistinės medžiagos atpalaidavimo greitis, koncentracija absorbcijos vietoje, pagalbinės medžiagos, vaistinės medžiagos tirpumas rektaliniuose skysčiuose. Vaistinių medžiagų absorbcijai įtaką daro ir farmaciniai veiksniai: vaistinių medžiagų ir pagalbinių medžiagų fizikinės ir cheminės savybės bei modifikacijos, pagrindo ir pagalbinių medžiagų gamybos procesas. Šių veiksnių poveikiui nustatyti yra atliekami suirimo ir tirpimo testai. Jie parodo veiksnių įtaką vaistinės medžiagos atpalaidavimui iš farmacinės formos ir suteikia informacijos apie vaistinės medžiagos atpalaidavimą vaisto veikimo vietoje. Tik atpalaiduota ir ištirpusi medžiaga gali būti absorbuota. Tyrimo problema: kaip farmaciniai veiksniai: pagrindas, gamybos būdas ir pagalbinės medžiagos paveikia vaistinės medžiagos atpalaidavimą iš rektalinių ekstemporaliai pagamintų rektalinių supozitorių?

Tyrimo objektas – farmacinių veiksnių: pagrindo, pagalbinių medžiagų ir gamybos būdo poveikis paracetamolio atpalaidavimui iš rektalinių supozitorių.

Darbo tikslas: biofarmaciniu tyrimu *in vitro* atskleisti farmacinių veiksnių įtaką paracetamolio atpalaidavimui iš ekstemporaliai pagamintų hidrofobinių ir hidrofiliųjų rektalinių supozitorių.

Nustatyta, kad gamybos metodas, pagalbinės medžiagos, pagrindas turi įtakos kokybei ir vaistinės medžiagos atpalaidavimui *in vitro*. Greičiau paracetamolius buvo atpalaiduotas iš supozitorių, pagamintų ritinimo būdu nei lydymo; iš hidrofiliinio pagrindo nei iš lipofiliinio. Pagalbinės medžiagos: bičių vaškas ir aerosilas sulėtino paracetamolio atpalaidavimą iš supozitorių. Atlikus suirimo testą nustatyta, kad liejimo būdu pagamintos supozitorijos suyra greičiau nei ritinimo būdu. Nustatyta, kad rektalinių ekstemporaliai gaminamų supozitorių kokybei, veiksmingumui, taisyklingai formai svarbu parinkti tinkamą gamybos būdą, pagalbinės medžiagas ir pagrindą.

Reikšminiai žodžiai: supozitorijos, ekstemporalinė gamyba, farmaciniai veiksniai, suirimas, biofarmacinis tirpimo testas *in vitro*

Įvadas

Rektalinės supozitorijos (žvakutės) – viena iš seniausių farmacinių vaistų formų. Terminas „supozitorijos“ yra kilęs XVII a. iš lotyniško žodžio „supponere“, kuris reiškia pakaitalą. Taip vadindavo laisvinantį veikimą turinčias žvakutes, kurios pakeisdavo klizmas. Pirmą kartą žodis „supozitorijos“ paminėtas 1763 m. garsaus prancūzų chemiko Nikolo Lemerio (*Nicolas Lamery*) (1645–1715) sudarytoje farmakopėjoje (Lafont, 2016). Rektalinės farmacinės formos buvo gaminamos iš pagrindų, kurios sudėtyje buvo medaus, muilo, taukų ar net rago, įterpus vaistines medžiagas. Vėlyvajame XVIII amž. kaip pagrindas buvo naudojamas kakavos sviestas (Smith, 2001; Ham ir Buckheit, 2017). Vėliau buvo pasiūlyti alternatyvūs supozitorių pagrindai – kietieji riebalai, kurie buvo pradėti naudoti dėl kakavos sviesto trūkumo jau po Antrojo pasaulinio karo, taip pat ir želatinos-glicerolio pagrindai (XIX amž. antroje pusėje metais buvo sukurtos supozitorių metalinės liejimo formos ir dvigubos formos, skirtos presuoti kakavos sviesto mišinį su vaistais (Hassler ir Sperandio, 1953; Smith, 2001).

Supozitorijos vartojamos sergantiems skrandžio, kepenų, stemplės ligomis, esant nevalingam

pacientui, kai vaistai nemalonaus skonio ir vartojant per burną sukeliama vėmimas.

Belniak ir kt., (2017) teigia, kad rektalinio vaistų vartojimo būdo privalumas – galima išvengti kepenų pažeidimų, mažina virškinamojo trakto šalutinį poveikį ir išvengti nepageidaujamo maisto poveikio vaistų absorbcijoje. Jannin ir kt., (2014) teigia, kad rektalinė vaistų forma yra puiki alternatyva geriatrijoje ir pediatrijoje. Tyrimai parodė, kad supozitorijos gali sukelti sisteminį ir vietinį poveikį. Pasak Shegokar ir Singh (2012), rektalinis vaisto vartojimo kelias supozitorijomis sumažina vaistinės medžiagos metabolizmą kepenyse (Langley, Belcher, 2012).

Vaistinė medžiaga atpalaiduota iš rektalinių supozitorių ir patekusi į tiesiosios žarnos skystį ištirpsta ir difunduoja per epitelio gleivinės sluoksnį pasyvios difuzijos būdu į sisteminę kraujotaką. Absorbcijos greitis priklauso nuo tokių veiksnių kaip vaistinės medžiagos iš supozitorių atpalaidavimo greičio, vaistinės medžiagos koncentracijos absorbcijos vietoje, pagalbinių medžiagų ir jų savybių, vaistinės medžiagos tirpimo rektaliniuose skysčiuose (Blaey ir Tuckker, 2014).

Rektaliai pavartotos vaistinės medžiagos gali patekti į bendrąją kraujo apytaką ir tiesiogiai, ir per kepenis. Vaistai, absorbuoti vidurinėje ir apatinėje

tiesiosios žarnos dalyje, patenka tiesiogiai į bendrą sisteminę kraujotaką, todėl išvengiama metabolizmo kepenyse. Biologinis pasisavinimas iš viršutinės tiesiosios žarnos dalies dažnai yra mažesnis nei iš vidurinės ar apatinės, nes vaistinės medžiagos metabolizuojamos kepenyse (Ham ir Buckheit, 2017). Ir kiti anatominiai ir fiziologiniai veiksniai daro įtaką vaistinių medžiagų absorbcijai iš rektalinių supozitorijų: tiesiosios žarnos skysčių tūris, gleivinės savybės, tiesiosios žarnos turinys, tiesiosios žarnos sienelių motorika. Tiesiosios žarnos gleivinė padengta epiteliumu, per kurį vyksta skysčių, medžiagų ir vaistų absorbcija. Epitelio ląstelėse kaupiasi gleivės, kurios apsaugo nuo mechaninių ir cheminių žalojimų, ir taip sunkina medžiagų prasiskverbimą į kraują ir limfą. Gleivių pH reikšmė 7,5–7,9. Jos neturi buferinių savybių, tad jei atsiranda uždegimas, pH reikšmė kinta iki 6,2–6,7 (Davis ir kt., 2002; Havaldar ir kt., 2015).

Vaistinių medžiagų absorbcijai įtaką daro ir farmaciniai veiksniai: vaistinių medžiagų ir pagalbinių medžiagų fizikinės ir cheminės savybės bei modifikacijos, pagrindo bei sudėtyje esančių pagalbinių medžiagų, gamybos proceso. Šių veiksnių poveikiui absorbcijai nustatyti yra atliekami suirimo ir tirpimo testai (Hori ir kt., 2017; Janicki ir kt., 2001), kuriais galima nustatyti veiksnių daromą įtaką vaistinės medžiagos atpalaidavimui iš farmacinės formos, ir tai teikia informacijos apie vaistinės medžiagos atpalaidavimą vaisto veikimo vietoje, nes tik atpalaiduota ir ištirpusi medžiaga gali būti absorbuota. Hidrofilinės vaistinės medžiagos lengviau absorbuojamos iš lipofilinių pagrindų. Vaistinių medžiagų absorbcija iš lipofilinių pagrindų vyksta, vaistinei medžiagai išsiskyrus iš pagrindo, kai supozitorija išsilydo organizmo kūno temperatūroje. Lipofilinės vaistinės medžiagos geriau absorbuojamos, jei supozitorijų pagrindas hidrofilinis. Jei rektalinių supozitorijų pagrindas yra hidrofilinis, tai absorbciją lemia tirpimo greitis ir skvarba pro žarnos gleivinę. Vaistinė medžiaga atpalaiduojama lėtai, kai pagrindas lėtai ištirpsta tiesiosios žarnos skystyje. Tinkamai parinktas rektalinių supozitorijų pagrindas bei pagalbinės medžiagos sudaro sąlygas visiškai atpalaiduoti vaistinę medžiagą iš preparato ir absorbuotis tiesiojoje žarnoje. Kuo didesnė vaistinės medžiagos koncentracija tiesiosios žarnos skystyje, tuo greitesnė ir veiksmingesnė absorbcija (Ogundipe ir kt., 2017, Ilomuanya ir kt., 2012, Noordin ir kt., 2014). Aktualu ištirti pagrindo daromą įtaką vaistinės medžiagos atpalaidavimui, norint užtikrinti sumodeliuotų supozitorijų terapinį veiksmingumą. Taip pat šių tyrimų metu buvo siekiama išsiaiškinti gamybos būdo galimą įtaką supozitorijų

biofarmacinėms savybėms. Iki šiol nėra mokslinėje literatūroje paskelbtų duomenų apie Lietuvoje ekstemporaliai pagamintų rektalinių supozitorijų biofarmacinį vertinimą, aktualu tirti paracetamolio supozitorijas, kurios yra plačiausiai vartojamos.

Paracetamolius plačiai vartojamas kaip antipiretikas ir analgetikas, nesteroidinis vaistas nuo uždegimo, gerai absorbuojamas per tiesiąją žarną ir virškinamojo trakto, nors iš tiesiosios žarnos absorbcija yra lėtesnė nei vartojant į vidų (Havaldar ir kt., 2015). Paracetamolius hepatotoksiškas preparatas, ypač pavojingas, vartojant didelėmis dozėmis. Paracetamolius rizikingas pacientams, turintiems širdies ir kraujagyslių ligų, medžiagų apykaitos sutrikimų. Paracetamolius biopasisavinimas – 80 proc., metabolizmas vykdomas kepenyse.

Falconer ir Steadman (2017) teigia, kad ekstemporalūs vaistai labai svarbūs, kai pacientui reikia įsigyti individualiai paskirtą dozę ar vaisto formą. **Tyrimo problema** – kaip farmaciniai veiksniai: pagrindas, gamybos būdas ir pagalbinės medžiagos paveikia vaistinės medžiagos atpalaidavimą iš rektalinių ekstemporaliai pagamintų rektalinių supozitorijų?

Tyrimo objektas. Farmacinių veiksnių: pagrindo, pagalbinių medžiagų ir gamybos būdo poveikis paracetamolius atpalaidavimui iš rektalinių supozitorijų.

Darbo tikslas: biofarmaciniu tyrimu *in vitro* atskleisti farmacinių veiksnių įtaką paracetamolius atpalaidavimui iš ekstemporaliai pagamintų hidrofilinių ir hidrofilinių rektalinių supozitorijų.

Tiksliui pasiekti buvo iškelti **darbo uždaviniai:** nustatyti supozitorijų lipofilinio ir hidrofilinio pagrindo įtaką paracetamolius atpalaidavimui iš rektalinių supozitorijų; nustatyti supozitorijų ekstemporalios gamybos metodo: ritinimo ir liejimo poveikį paracetamolius atpalaidavimui iš preparatų; atskleisti pagalbinių medžiagų vaidmenį ekstemporaliai pagamintų supozitorijų paracetamolius atpalaidavimui.

Tyrimo metodologija ir metodika

Tyrimo objektas – farmacinių veiksnių: pagrindo, pagalbinių medžiagų ir gamybos būdo poveikis paracetamolius atpalaidavimui iš rektalinių supozitorijų. Gaminamos rektalinės supozitorijos (1 lentelė), kurių sudėtyje vienoda dozė vaistinės medžiagos – 0,5 g paracetamolius. Supozitorijos yra skirtingų pagrindų, turi skirtingas pagalbines medžiagas bei pagamintos skirtingais ekstemporaliosios gamybos būdais.

1 lentelė. Tiriamųjų rektalinių supozitorijų sudėtis (g)/1 supozitorijai ir gamybos būdas.

Medžiaga	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	Medžiagos funkcija
Paracetamolis	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	Vaistinė medžiaga
Kakavos sviestas	2,5	2,40	2,40	2,45	2,45	1,79		Pagrindas
Bičių vaškas		0,1						Pagalbinė medžiaga
Aerosilas			0,1					Pagalbinė medžiaga
Bevandenis lanolinas				0,05	0,05	0,05		Pagalbinė medžiaga
Išgrynintas vanduo						0,66	1,2	Pagrindas
Želatina							0,4	Pagrindas
Glicerolis							2,0	Pagrindas
Gamybos būdas	Liejimo	Liejimo	Liejimo	Liejimo	Ritinimo	Ritinimo	Liejimo	

Tiriamosios supozitorijos buvo pagamintos liejimo ir ritinimo būdu, naudojant kakavos sviestą, kaip lipofilinį pagrindą. Hidrofilinio želatinos-glicerolio pagrindo supozitorijos buvo pagamintos liejimo būdu. Siekiant išaiškinti pagalbinių medžiagų poveikį paracetamolio atpalaidavimui iš supozitorijų, į sudėtį buvo įterptos pagalbinės medžiagos: bičių vaškas, aerosilas, bevandenis lanolinas.

Tyrimo medžiagos

Tyrimė naudotos medžiagos: vaistinė medžiaga – paracetamolis. Pagalbinės medžiagos: aerosilas (bevandenis koloidinis silicio dioksidas) – mažos molekulinės masės medžiaga, gelifikuojanti medžiaga, higroskopiška, didina klampą, kuri mažai priklauso nuo temperatūros pokyčių; bičių vaškas – 20 °C ir žemesnėje temperatūroje kietas, lydymosi temperatūra 65–68 °C, pasižymi emulsuojančiomis, plastiškumą suteikiančiomis bei antiseptinėmis savybėmis; bevandenis lanolinas – šviesiai geltonos spalvos, klampis, lipni ir riebi masė, gaunama iš avių vilnos, pasižymi silpnu specifiniu kvapu, emulsuojančiomis savybėmis, gali sugerti didelius vandens kiekius, lydosi 38–44 °C temperatūroje.

Pagrindai: kakavos sviestas – kietas, baltai gelsva medžiaga, kakavai būdingo kvapo, lydymosi temperatūra 34–38 °C; želatina-glicerolis – lėtai tirpsta ir užtikrina lėtą nuolatinį vaistinės medžiagos atpalaidavimą, susideda iš želatinos, glicerolio ir vandens, santykiu 1:5:2.

Metodai

Supozitorijų gamyba ritinimo būdu. Į susmulkintą kakavos sviestą įterpiami paracetamolio milteliai (S5 sudėtis), tirpalo forma paracetamolis įterpiamas į S6 sudėties supozitorijas. Plastinėms savybėms pagerinti dedamas bevandenis lanolinas. Iš gautos plastiškos masės suformuojamos vienodo dydžio ir formos supozitorijos.

Supozitorijų gamyba liejimo būdu, naudojant lipofilinį pagrindą. Vandens vonelėje išlydomas kakavos sviestas, bičių vaškas (S2), aerosilas įterpiamas milteliais (S3), paracetamolis disperguojamas į paruoštą supozitorijų masę. Masė supilama į supozitorijų liejimo formeles, laikoma šaldytuve, kol sustingsta.

Supozitorijų gamyba liejimo būdu, naudojant hidrofilinį pagrindą. 2,0 g želatinos brinkinama 6,0 g išgrynintame vandens ir 10,0 g glicerolio mišinyje, ištirpinama, šildant vandens vonelėje. Paracetamolio milteliai disperguojami šiltu pagrindu, masė išliejama į supozitorijų formą.

Organoleptinių ir fizikinių savybių nustatymas. Vizualiai vertinama spalva, kvapas, paviršiaus būklė: blizgesys, dėmelės, įtrūkimai, tamsesnės vietos, oro burbuliukai, grūdėtumas. Apžiūrimas supozitorijų spalvos intensyvumas, vienalytiškumas. Išmatuojamas supozitorijų ilgis ir plotis.

Vienalytiškumo nustatymas. Vienalytiškumui nustatyti skalpeliu atpjaunamas labai plonas supozitorijos sluoksnis, padedamas ant objekcinio stiklelio, užlašinamas imersinio aliejaus lašas ir gerai prispaudžiamas su dengiamuoju stikleliu. Su didinamuoju lęšiu stebimi preparatų skirtumai, vertinamas supozitorijų masės vienalytiškumas. Gaminant supozitorijas, netolygus vaistinės medžiagos pasiskirstymas gali atsirasti dėl

suspenduotų vaistinės medžiagos dalelių, išpilstant į liejimo formą (Noordin, Chung, 2004).

Masės vienodumo nustatymas. Pagamintos supozitorijos pasveriamos ir paskaičiuojama vidutinė vienos supozitorijos masė. Nukrypimai nuo vidutinės masės neturi viršyti ± 5 procentų.

Suirimo laiko įvertinimas. Remiantis Europos farmakopėja, tiesiosios žarnos supozitorija turi suirti per 30 min, o jei masė tirpi vandenyje – per 60 min. Tyrimo metu buvo nustatytas supozitorijų suirimo laikas, patalpinus supozitorijas į 50 ml išgryninto vandens, palaikant 37 °C temperatūrą. Eksperimento metu tirpalas maišomas (Ph. Eur. 01/2002, 2.9.2).

Biofarmacinis atpalaidavimo tyrimas in vitro. Analizuojamas paracetamolio atpalaidavimas iš pagamintų supozitorijų pagal sudėtis, pateiktas 1 lentelėje. Tyrimas atliktas, panaudojant vertikalią difuzinę celę, membrana – polimerinė hidrofilinė, o ant jos dedama tiriami supozitorija. Akceptorinė terpė – išgrynintas vanduo 50 ml. Tyrimo metu palaikoma 37 °C akceptorinės terpės temperatūra. Viso eksperimento metu akceptorinės terpės tirpalas maišomas magnetine maišykle. Mėginiai 1 ml imami po 15 min., 30 min., 45 min. ir po 60 min., kaskart papildant terpę 1 ml išgrynintu vandeniu. Skiedžiama iki 10 ml, 50 ml. Paracetamolio koncentracija nustatoma spektrofotometriškai 243 nm bangos ilgyje.

Statistinė analizė. Tyrimų duomenys apdoroti, naudojant Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft, JAV), ir „SPSS 20“ (IBM, JAV) programomis. Visi tyrimai kartoti po tris kartus, o rezultatai pateikti kaip vidutinė reikšmė \pm standartinis nuokrypis (SN), statistinis patikimumas ($p < 0,05$) t-testu. Statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas, jeigu $p < 0,05$.

Tyrimo rezultatai ir analizė

Vertinant pagamintų tiriamųjų supozitorijų kokybę, svarbu apžvelgti fizikines ir organoleptines savybes. Pagal fizikines savybes galima nustatyti, kokią įtaką supozitorijų išvaizdai daro gamybos būdas, pagrindo parinkimas, pagalbinės medžiagos. Vizualiai nustatant organoleptines ir fizikines savybes buvo pastebėta, kad visos supozitorijos, pagamintos liejimo būdu, yra taisyklingos cilindro formos ir skiriasi savo fizine išvaizda nuo supozitorijų, pagamintų ritinimo būdu. Sunku išgauti vienodą supozitorijų formą, gaminant ritinimo būdu, ir suformavimas priklauso nuo rankos įgūdžių. Supozitorijos pagamintos liejimo būdu pasižymėjo blizgiu, švelniu paviršiumi, supozitorijų ilgis ir plotis buvo vienodi. Visos tiriamos pagamintos supozitorijos pasižymėjo specifiniu kvapu, be dėmelių, įtrūkimų ir matomų oro burbuliukų. Supozitorijos pagamintos kakavos sviesto pagrindu yra geltonos spalvos, o želatinos-glicerolio gelio

pagrindu – baltos spalvos. Tiriamosios supozitorijos buvo cilindro formos.

Masės vienodumo tyrimas atliktas, pasveriant skirtingų gamybos metodų, pagalbinių medžiagų, skirtingų pagrindų supozitorijas ir paskaičiuojama vidutinė masė (g). Nustatyta, kad kiekvienos supozitorijos vidutinė masė nesiskyrė $\pm 5\%$, o intervalas siekė šias ribas nuo 2,85 g iki 3,14 g. Vienodos masės supozitorijos buvo gautos, gaminant liejimo būdu, o gaminant ritinimo būdu supozitorijų masė skyrėsi daugiau nei liejimo. Nustatyta, kad tiriamosios ekstemporalios paracetamolio supozitorijos atitinka Farmakopėje nurodytą (Ph.Eur. 01/2002, 2.9.5.) reikalavimą. Gamybos metodas ir pagrindo pasirinkimas neturėjo įtakos tiriamųjų supozitorijų vidutinės masės parametrams.

Vienalytiškumo testas atliktas, norint įvertinti vaistinės medžiagos pasiskirstymą supozitorijos pagrindu, t.y. preparato tūryje. Tyrimas atliktas, vizualiai vertinant vienalytiškumą. Skalpelio atpaunamas labai plonas supozitorijos sluoksnis ir apžiūrimas paracetamolio pasiskirstymas. Visų lipofilinių ir hidrofilinių supozitorijų paracetamolio pasiskirstymas buvo tolygus.

Suirimo testas, įvertinant laiką, per kurį suyra supozitorija, yra vienas svarbiausių kokybę įrodančių tyrimų. Tik suirus vaistui ir atpalaidavus vaistinę medžiagą, ji yra absorbuojama. Šio tyrimo rezultatai atspindi gamybos būdo, pagalbinių medžiagų ar pagrindo prigimties įtaką supozitorijų suirimui.

2 lentelė. Suirimo laikas, atsižvelgiant į gamybos būdą, pagalbinės medžiagas ir pagrindą. Suirimo laikas, vidurkis (min.) \pm SN, n=3

Tiriamosios supozitorijos	Suirimo laikas, min
S1	15 \pm 1,25
S2	27 \pm 1,0
S3	-
S4	17 \pm 2,0
S5	12 \pm 0,58
S7	22 \pm 2,07

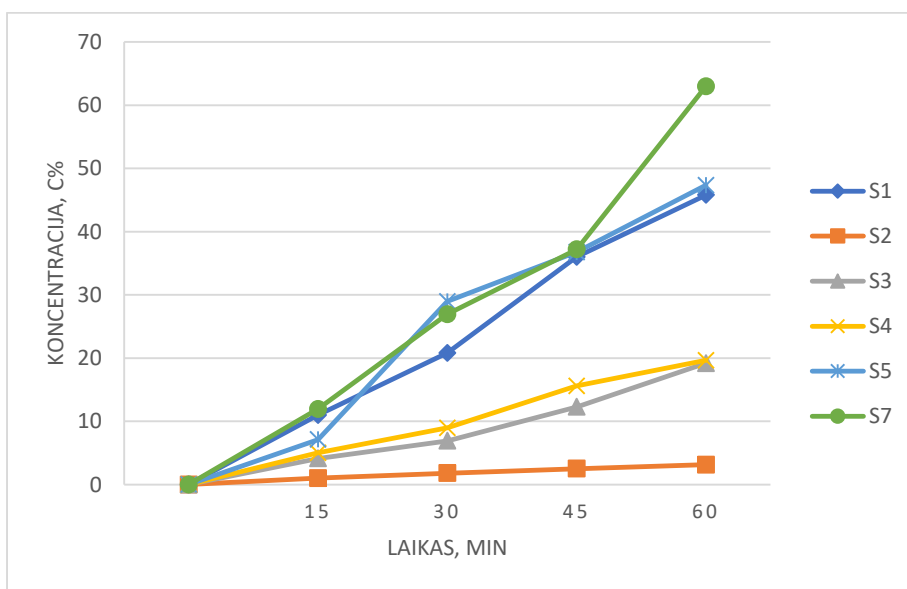
Iš 2 lentelėje pateiktų duomenų matome, kad supozitorijos, pagamintos liejimo būdu S1, S4 ir S5, suiro greičiausiai. Ritinimo būdu su hidrofobiniu pagrindu S5 supozitorijos suiro po 12 min.

Ekstemporalios rektalinės supozitorijos su bičių vašku S2 suiro po 27 min., o supozitorijos S3 su pagalbine medžiaga – aerosilu nesuiro, liko minkšta matrica. Šių tiriamųjų supozitorijų suirimo laikas yra statistiškai patikimai ilgesnis ($p = 0,0002$), nei S1 – be papildomų pagalbinių medžiagų. Atlikus suirimo testą, galima teigti, kad ekstemporalios gamybos būdas taip pat turėjo įtakos suirimo laikui. Liejimo

būdu pagamintos supozitorijos S4 suiro greičiau, nei ritinimo būdu S5, nors jų sudėtis buvo vienoda, nustatytas skirtumas statistiškai reikšmingas ($p=0,014$). Pagrindo prigimtis taip pat turėjo įtakos supozitorijų surimo laikui – greičiau suiro lipofilinio pagrindo supozitorijos S1 nei hidrofilinio pagrindo (S7), ($p=0,007$). Nustatyti statistiškai reikšmingai besiskiriantys hidrofilinio pagrindo S7 ir lipofilinio

pagrindo su bičių vašku S2 supozitorijų suirimo laikai, ($p=0,002$).

Atliktas paracetamolio atpalaidavimo iš rektalinių supozitorijų tyrimas *in vitro* testu. Biofarmaciniu atpalaidavimo tyrimu *in vitro* galima palyginti paracetamolio atpalaidavimą iš tiriamųjų supozitorijų, atsižvelgiant į gamybos būdą, pagrindo ir pagalbinių medžiagų įtaką.



1 pav. Paracetamolio atpalaidavimas iš eksterporaliai pagamintų rektalinių supozitorijų *in vitro*

Pagal gautus rezultatus (1 pav.) galima teigti, kad lėčiausiai nuo pat tyrimo pradžios paracetamolį atpalaidavo supozitorijos su bičių vašku S2, šiek tiek greičiau supozitorijos su aerosilu S3 ir bevandeniu lanolinu liejimo būdu S4, nustatytas skirtumas nėra statistiškai patikimas ($p=0,65$). Lyginant paracetamolio atpalaidavimą iš šių supozitorijų su atpalaidavimu iš S1 – supozitorijų be papildomų pagalbinių medžiagų, galima teigti, kad pagalbinės medžiagos, tokios kaip bičių vaškas, aerosilas ir bevandenis lanolinas, ženkliai sulėtina jo atpalaidavimą į akceptorinę terpę, gautas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p<0,0001$). Stipriausiai atpalaidavimą paveikė bičių vaškas. Greičiausiai paracetamolis atpalaiduotas iš hidrofilinio želatinos-glicerolio pagrindo S7 ($p<0,05$). Šiek tiek lėčiau iš lipofilinio pagrindo be pagalbinių medžiagų S1 ir ritinimo būdu pagamintų supozitorijų S5 su bevandeniu lanolinu, tačiau skirtumas nėra statistiškai patikimas ($p=0,17$).

Vienas iš šio tyrimo uždavinių buvo nustatyti, ar eksterporalios gamybos būdas turi įtakos paracetamolio atpalaidavimui iš eksperimentinių supozitorijų. Supozitorijų S4 ir S5 sudėtis yra vienodos, skiriasi tik gamybos būdas – ritinimo ir liejimo. Gauti rezultatai parodė, kad ritinimo būdu pagamintos supozitorijos S4 paracetamolį atpalaidavo ir greičiau, ir 2,5 karto daugiau, nei

liejimo būdu S5 per 60 min., gautas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p<0,0001$).

Atlikus šį tyrimą nustatyta pagrindo įtaka paracetamolio atpalaidavimui iš tiriamųjų supozitorijų. Lyginamos supozitorijos su lipofiliniu pagrindu S1 ir hidrofiliniu pagrindu S7, pagamintos liejimo būdu. Iš gautų rezultatų matyti, kad ir greitis, ir atpalaiduotas paracetamolio kiekis per tyrimo 45 min. buvo labai panašūs, gautas skirtumas nėra statistiškai reikšmingas ($p=0,26$). Rezultatai išsiskyrė tik tyrimo etape nuo 45–60 min. Iš hidrofilinio pagrindo paracetamolio atpalaiduota 1,3 karto daugiau nei iš lipofilinio. Suirimo ir tirpimo testų rezultatai patvirtino mokslinėje literatūroje skelbiamus duomenis (Ogundipe ir kt., 2017), kad pagrindas ir gamybos būdas daro įtaką farmacinių formų biofarmacinėms savybėms. Tyrimo rezultatai parodė, kad tinkamas pagalbinių medžiagų parinkimas užtikrina kokybišką vaistinių medžiagų atpalaidavimą iš supozitorijų (Hori ir kt., 2017; Janicki ir kt., 2001).

Išvados

Remiantis išanalizuota mokslinė literatūra ir tyrimo analize buvo nustatyta, kad rektalinių eksterporaliai gaminamų supozitorijų kokybei, veiksmingumui, taisyklingai formai labai svarbu

parinkti tinkamą gamybos būdą, pagalbines medžiagas ir pagrindą. Paracetamolis iš ekstemporaliai pagamintų hidrofilinio pagrindo supozitorijų atpalaiduojamas greičiausiai, o iš hidrofobinės sudėties supozitorijų atpalaiduojamas lėčiau ($p < 0,05$). Pagamintos liejimo būdu su hidrofobiniu pagrindu supozitorijos paracetamolį atpalaidavo lėčiau, ritinimo būdu – greičiau ($p < 0,05$). Pagalbinės medžiagos turi reikšmingą ($p < 0,05$) įtaką paracetamolio atpalaidavimui iš tiriamųjų preparatų. Didžiausią reikšmę turėjo bičių

vaškas, kuris sulėtino paracetamolio atpalaidavimą, kiek mažiau paracetamolio atpalaidavimą paveikė aerosilas.

Nustatyta, kad paracetamolio supozitorijų suirimo laikas priklauso nuo pagalbinių medžiagų ir pagrindo: liejimo būdu pagamintos supozitorijos suiro greičiau, nei ritinimo būdu ($p < 0,05$). Visos tyrime tirtos pagalbinės medžiagos pailgino tiriamųjų supozitorijų suirimo laiką, labiausiai bičių vaškas.

Literatūra

1. Belniak, P., Świąder, K., Szumiło, M., Hyla, A., & Poleszak, E. (2017). Comparison of physicochemical properties of suppositories containing starch hydrolysates. *Saudi Pharm J*, 25(3), p. 365-369.
2. Davis, M. P., Walsh, D., LeGrand, S. B., & Naughton, M. (2002). Symptom control in cancer patients: the clinical pharmacology and therapeutic role of suppositories and rectal suspensions. *Supportive care in cancer*, 10(2), p.117-138.
3. De Blaey, C.J., Tuckker, T.J. (1996). Suppositories and Pessaries. In: Aulton ME, editor. *The Science of the Dosage Form Design*; International Student ed. UK:Churchill Livingstone, p. 412-420.
4. Falconer, J.R., Steadman, K.J. (2017). Extemporaneously compounded medicines. , 40(1), p. 5-8.
5. Ham, A.S. and Buckheit, R.W. Jr. (2017). Designing and developing suppository formulations for anti-HIV drug delivery. *Ther Deliv*, 8(9), p. 805–817.
6. Havaladar, V. D., Yadav, A. V., Dias, R. J., Mali, K. K., Ghorpade, V. S., & Salunkhe, N. H. (2015). Rectal suppository as an effective alternative for oral administration. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 8(6), p.759-766.
7. Hori, S., Kawada, T., Kogure, S., Yabu, S., Mori, K. and Akimoto, M. (2017). Comparative release studies on suppositories using the basket, paddle, dialysis, tubing and flow-through cell methods I. Acetaminophen in a lipophilic base suppository. *Pharm Dev Techn*, 22(1), p. 130-135.
8. Ilomuanya, M. O., Ifudu, N. D., Odulaja, J., & Igwilo, C. (2012). Assessment of the effect of base type and surfactant on the release properties and kinetics of paracetamol suppositories. *J Chem Pharm Res*, 4(6), p. 3280-3286.
9. Janicki, S., Sznitowska, M., Zebrowska, W., Gabiga, H., Kupiec, M. (2001). Evaluation of paracetamol suppositories by a pharmacopoeial dissolution test – comments on methodology. *Europ J Pharm Biopharm*, 52, p. 249–254.
10. Jannin, V., Lemagnen, G., Gueroult, P., Larrouture, D., & Tuleu, C. (2014). Rectal route in the 21st century to treat children. *Adv Drug Deliv Rev*, 73, p. 34-49.
11. Lafont, O. (2016). Nicolas Lemery, a pluridisciplinary Scientist. , 64(391), p. 329-42.
12. Langley, C. A., & Belcher, D. (2012). *Pharmaceutical Compounding and Dispensing*. Pharmaceutical Press. USA
13. Noordin, M.I., Chung, L.Y., Mofat, I., Zainuddin, Z., Arya, A. and Nyamathulla, S. (2014). Evaluation of Palm Oil-Based Paracetamol Suppositories by Differential Scanning Calorimetry. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13 (1), p. 23-29.
14. Ogunidipe, O. D., Oladimeji, F. A., & Bankole, V. O. (2017). Quantitative analysis of the effects of drug-base ratio on the physical and release properties of paracetamol suppositories. *The Pharma Innovation Journal*, 6(9), p. 190-196.
15. Shegokar, R., & Singh, K. K. (2012). In vivo evaluation of suppository paracetamol rectal suppositories. *Int J Pharm Pharm Sci*. 4, p. 205-9.
16. Smith, K.W. (2001). *Cocoa Butter and Cocoa Butter Equivalents, in Structured and Modified Lipids*, edited by F.D. Gunstone, Marcel Decker, New York, 2001, p. 401–422.

KINETICS OF PARACETAMOL RELEASE FROM EXTEMPORALLY PRODUCED RECTAL SUPPOSITORIES

Summary

The advantages of the rectal administration of drugs include the prevention of damaging the liver and adverse effects of food on drug absorption. It also reduces gastrointestinal side effects. The rectal formulation is an excellent alternative in geriatric and paediatric as it acts systemically or locally. Suppositories may be manufactured extemporaneously following the assigned individual dose or composition.

The drug releases from the rectal suppositories dissolve in the rectal fluid and through the epithelial mucosa passively diffuse into the systemic circulation. The rate of absorption depends on the factors such as the rate of drug release, the concentration at the site of absorption, the excipients, and the solubility of the drug in the rectal fluid. The absorption of drug substances is also influenced by pharmaceutical factors such as physicochemical properties, the modifications of drug substances and excipients, and the process of manufacture of the base and excipients. Degradation and dissolution tests have been used to determine the effect of these factors. They show the impact of these factors on drug release from the pharmaceutical form and provide information on drug release in the location of drug application. Only released and dissolved material can be absorbed.

The problem of the research is how the pharmaceutical factors: the base, the mode of manufacture and excipients, affect drug release from rectal suppositories produced extemporally. The object of the study is the effect of pharmaceutical factors: the base, excipients and the mode of manufacture, on the release of paracetamol from rectal suppositories. The article aims to reveal the influence of pharmaceutical factors on the release of paracetamol from extemporally produced hydrophobic and hydrophilic rectal suppositories by *in vitro* biopharmaceutical study.

The mode of manufacture, the excipients, and the base were found to influence the quality and *in vitro* release of the drug. Paracetamol was faster released from suppositories when made by rolling than melting from a hydrophilic base rather than from a lipophilic one. The excipients, beeswax and aerosol, slow down the release of paracetamol from the suppositories. The disintegration test revealed that the suppositories prepared by melting disintegrate faster than those produced by rolling. It has been found that the quality, efficiency, and correct shape of rectal extemporally produced suppositories are important while selecting an appropriate mode of manufacture, excipients and base.

Keywords: suppositories, extemporaneous production, pharmaceutical factors, disintegration, *in vitro* biopharmaceutical dissolution test.

Information about authors

dr. Asta Marija Inkėnienė. Kauno Kolegijos Medicinos fakulteto Farmakoteknikos katedra, lektorė; LSMU Farmacijos fakulteto, Klinikinės farmacijos katedros docentė. Mokslinių tyrimų laukas: biofarmacija, vaistų technologija.

El. pašto adresas: asta.inkeniene@go.kauko.lt

dr. Kristina Ramanauskienė. LSMU Farmacijos fakulteto Klinikinės farmacijos katedros profesorė. Mokslinių tyrimų laukas: biofarmacija.

El. pašto adresas: kristina.ramanauskiene@lsmuni.lt

Aurimas Galkontas. Kauno Kolegijos Medicinos fakulteto Farmakoteknikos katedros vedėjas, lektorius. Mokslinių tyrimų laukas: vaistų technologija.

El. pašto adresas: aurimas.galkontas@go.kauko.lt