

Anna KOSIOR

**Czopki z substancjami o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym.  
Część III. Trwałość czopków doodbytniczych z kwasem mefenamowym,  
przygotowanych na wybranych podłożach hydrofobowych**

Суппозитория с веществами о противовоспалительному и противоболовому действию. Часть III. Устойчивость ректальных суппозиторияев с мекфенаминовой кислотой приготовленных на избранных основах

Anal Suppositories Containing Antiphlogistic and Analgetic Substances. Part III.  
Stability of Anal Suppositories Containing Mefenamic Acid on Selected  
Hydrophobic Bases

Kwas mefenamowy posiada działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe (1, 3). Stosowany jest w chorobach narządu ruchu (2, 9). Polski przemysł farmaceutyczny produkuje z kwasem mefenamowym wyłącznie tabletki o nazwie Mefacit. Z badań biofarmaceutycznych wynika, że korzystniejszą postacią leku dla tej substancji są czopki (5—7). Stwierdzono, że kwas mefenamowy nie ulega rozkładowi w obecności oleju kakaowego, Witepsoli H15, H19, W35, masy Estarinum BCF oraz podłoża złożonego z glikoli polioksyetylenowych 400, 1000 i 6000. Najlepsze właściwości posiadały czopki przygotowane na Witepsolach H19 i W35 (6).

Celem pracy było przebadanie trwałości czopków z kwasem mefenamowym, przygotowanych na innych podłożach hydrofobowych.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Przygotowanie czopków. Wykonano przez wylewanie 10 serii czopków doodbytniczych, zawierających à 0,1 g kwasu mefenamowego. Jako podłoża użyto Witepsoli E75, E76, H5, S55, W25 oraz mas Estarinum A, B, AB, BB i BC. Otrzymane czopki owijano w folię aluminiową, po czym pakowano do pudełek winidurowych.

Analiza fizykochemiczna czopków. Przygotowane czopki badano bezpośrednio po ich wykonaniu oraz w ciągu 4 mies. przechowywania w temperaturze pokojowej i w temp. 30°C. Badania prowadzono w odstępach 14-dniowych. Masę i czas deformacji czopków oznaczano według FP IV. Badanie kruchości prowadzono w aparacie Erweka typ SBT. Podczas przechowywania masa czopków nie zmieniła się. Masę czopków bezpośrednio po ich przygotowaniu podano w tab. 1. Dane dotyczące czasu deformacji oraz kruchości czopków w okresie całego badania zestawiono w tab. 2 i 3.

Oznaczanie zawartości. Ilość kwasu mefenamowego w czopkach oznaczano metodą miareczkową według British Pharmacopoea 1973. Zawartość substancji działającej badano każdorazowo w 3 czopkach. Oznaczenia kwasu mefenamowego nie wykazały spadku jego zawartości w czasie 4 miesięcy przechowywania czopków. Uzyskane odchylenia mieściły się w granicach  $\pm 3\%$ .

Badania chromatograficzne czopków. Brak produktów rozkładu kwasu mefenamowego potwierdzono na drodze chromatografii cienkowarstwowej, przeprowadzonej na żelu krzemionkowym w układzie: toluen—kwas octowy lodowaty 9:1 (8). Na chromatogramach wywołanych 1% roztworem azotynu sodowego w stężonym kwasie siarkowym (4) widoczne były 2 plamy. Plama o  $R_f$  0,48 odpowiadała substancji wzorcowej, druga natomiast — podstawie.

Tab. 1. Masa czopków z kwasem mefenamowym (g) bezpośrednio po przygotowaniu  
Weight of mephenamic acid suppositories (g) after preparation

Podłoże	Witepsole					Masy Estarinum				
	E75	E76	H5	S55	W25	A	B	AB	BB	BC
Średnia masa 1 czopka /g/	1,39	1,40	1,38	1,39	1,39	1,40	1,39	1,39	1,39	1,39

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Kwas mefenamowy nie rozłożył się w badanych czopkach podczas 4 mies. przechowywania ich w temperaturze pokojowej oraz temp. 30°C. Masa i czas deformacji czopków bezpośrednio po przygotowaniu odpowiadały wymaganiom FP IV. Kruchość — z wyjątkiem czopków wykonanych na Witepsolu H5 oraz masie Estarinum IBC — była zgodna z normą przemysłową, tzn. nie przekraczała 5400 g. Temperatura i okres przechowywania miały wpływ na czas deformacji i kruchość wszystkich czopków. Najlepszym podłożem dla kwasu mefenamowego okazała się masa Estarinum AB. Czopki przygotowane na tej podstawie deformowały się w czasie krótszym od 15 min. podczas 4 mies. przechowywania w temperaturze pokojowej i temp. 30°C. Ich kruchość w tym czasie była mniejsza od 5400 g. Wymaganiom farmakopealnym w okresie 4 mies. przechowywania w temperaturze pokojowej odpowiadały czopki sporządzone na Witepsolach E75, E76, S55 oraz masach Estarinum A, B, BB i BC. Dla czop-

Tab. 2. Czas deformacji czopków z kwasem mefenamowym (min., sek) bezpośrednio po przygotowaniu oraz w czasie ich przechowywania

Deformation time of mefenamic acid suppositories (min., sec.) after preparation and during their preservation period

Badanie czopków	Podłoże i temperatura przechowywania											
	Żitępsole						Lasy Esterinum					
	E75	E76	H5	S55	#25	A	B	AB	BB	BC		
bezpośrednio po wykonaniu	9'45"	9'00"	12'49"	9'55"	9'55"	13'03"	11'36"	8'55"	11'12"	11'20"		
Do upływu 15 minut	temp. poko- Jowa 30°C	temp. poko- Jowa 30°C	temp. poko- Jowa 30°C	temp. poko- Jowa 30°C	temp. poko- Jowa 30°C	temp. poko- Jowa 30°C	temp. poko- Jowa 30°C	temp. poko- Jowa 30°C	temp. poko- Jowa 30°C	temp. poko- Jowa 30°C		
2	9'15"	9'30"	12'08"	9'06"	12'36"	12'07"	11'03"	7'26"	10'20"	9'51"		
4	9'13"	10'15"	-	10'33"	14'57"	13'47"	12'04"	7'12"	9'08"	11'23"		
6	9'14"	9'45"	14'45"	10'33"	13'58"	13'43"	11'35"	7'03"	8'48"	11'25"		
8	7'05"	11'30"	12'47"	8'47"	12'30"	12'09"	10'25"	6'40"	8'10"	10'18"		
10	6'57"	12'00"	13'40"	8'46"	10'52"	11'18"	10'52"	6'20"	7'50"	9'19"		
12	7'16"	12'30"	11'10"	9'40"	14'13"	10'48"	10'52"	6'11"	7'24"	9'18"		
14	7'44"	12'40"	11'44"	10'26"	-	11'16"	9'29"	6'10"	7'00"	9'13"		
16	8'18"	13'00"	12'12"	9'40"	14'19"	11'21"	11'13"	5'40"	6'42"	9'00"		

Objasnienie: czas deformacji przekraczał 15 min., wymagane przez FP IV.

Explanation: time of deformation exceeded 15 min., required by FP IV.

Tab. 3. Kruchość czopków z kwasem mefenamowym (g) bezpośrednio po przygotowaniu oraz podczas ich przechowywania  
 Hardness of mefenamic acid suppositories (g) after preparation and during their preservation period

Bezdnie czopków	Podłoże i temperatura przechowywania													
	Witepsole							Veey Estarinum						
	E75	E76	H5	S55	W25	A	B	AB	BB	BC				
Średnio po wyko- naniu	5200	5400	-	4900	4900	5050	5200	4100	4650	-				
po upły- wie ty- godni	temp. poko- jowa 30°C	temp. poko- jowa 30°C	temp. poko- jowa 30°C	temp. poko- jowa 30°C	temp. poko- jowa 30°C	temp. poko- jowa 30°C	temp. poko- jowa 30°C	temp. poko- jowa 30°C	temp. poko- jowa 30°C	temp. poko- jowa 30°C				
2	5400	5400	-	3950	5300	5400	4300	3950	5200	5300				
4	4600	5100	-	4800	5350	5300	4000	4400	-	4350				
6	4450	4950	-	4950	3600	-	3850	4250	4950	4400				
8	4300	4850	-	4600	4900	-	3750	4150	4100	4000				
10	5200	4700	-	4400	4850	5400	3700	4050	4100	3650				
12	5350	4400	-	4450	4900	5050	3600	4000	4150	5400				
14	4500	4650	-	4500	3200	-	3550	3800	4150	2650				
16	4550	4600	-	4600	3180	-	3500	5400	4100	2500				

Objaśnienie: kruchość czopków przekroczyła 5400 g, tj. dopuszczalne obciążenie aparatu.

Explanation: hardness of suppositories exceeded 5400 g, i.e. the admissible charge of the apparatus.

ków przygotowanych na Witepsolach E75, E76 i S55 czas deformacji przekraczał wymagane 15 min. odpowiednio po: 2 tyg., 2, 4, 12, 14 i 16 tyg. oraz 2 i 4 tyg. przechowywania w temp. 30°C. W przypadku czopków wykonanych na 4 pozostałych podłożach był on dłuższy od 15 min. w trakcie całego badania w tej temperaturze. Czopki przygotowane na Witepsolu S55 posiadały odpowiednią kruchość w ciągu 4 mies. przechowywania zarówno w temperaturze pokojowej, jak i w temp. 30°C. Kruchość czopków przygotowanych na Witepsolach E75 i E76, masach Estarinum A, B, BB i BC odpowiadała normie przemysłowej podczas 4 mies. przechowywania tylko w temp. 30°C. Czopki sporządzone na Witepsolach E75, E76 oraz masach Estarinum A, B, BB i BC przechowywane w temperaturze pokojowej miały kruchość większą od 5400 g, odpowiednio po: 2, 4, 6, 8 i 14 tyg., przez cały okres badania, po 6, 8, 14 i 16 tyg., 2—14 tyg., 4, 6, 8, 14 i 16 tyg. oraz po upływie 4 tyg. Witepsol H5 zapewniał odpowiedni czas deformacji czopków przez 2 tyg., a następnie od 8 do 16 tyg. przechowywania w temperaturze pokojowej. Czopki przygotowane na Witepsolu W25 deformowały się w wymaganym czasie po 2, 4, 8 i 10 tyg. przechowywania w tej temperaturze. Podczas całego przechowywania tych czopków w temp. 30°C czas ich deformacji był dłuższy od 15 min. Kruchość czopków wykonanych na Witepsolu H5 przekraczała normy przemysłowe w ciągu 4 mies. przechowywania w obu temperaturach. Dla czopków na Witepsolu W25 kruchość w temperaturze pokojowej była zgodna z wymaganiami po 2, 4, 8, 10 i 12 tyg. przechowywania, a w temp. 30°C podczas całego badania.

### W n i o s k i

1. Czopki z kwasem mefenamowym przygotowane na masie Esterinum AB odpowiadały wymaganiom farmakopealnym i normie przemysłowej przez 4-miesięczny okres przechowywania w temperaturze pokojowej i temp. 30°C. Podłoże to może być zatem wykorzystane do produkcji tych czopków przez laboratoria galenowe.

2. Pozostałe przebadane podłoża nadają się do przygotowywania czopków z kwasem mefenamowym wyłącznie w recepturze aptecznej.

### P I Ś M I E N N I C T W O

1. Andrew R. i wsp.: Mefenamic Acid as an Analgesic. *Practitioner* **204**, 857, 1970.
2. Barnardo D. E., Currey H. L.: Mefenamic Acid and Flufenamic Acid Compared with Aspirin and Phenylbutazone in Rheumatoid Arthritis. *Brit. Med. J.* **2**, 342, 1966.

3. Chojnowski i wsp.: Kliniczna ocena przeciwbólowego, przeciwzapalnego i przeciwgorączkowego działania preparatu Mefacit. *Terapia i Leki* **22**, 8, 1976.
4. Demetriou B., Osborne B. G.: Detection of Mefenamic Acid and Its Metabolites in Urine by Thin-layer Chromatography. *J. of Chromatography* **90**, 405, 1974.
5. Kosior A.: Biofarmaceutyczna ocena doodbytniczego stosowania kwasu mefenamowego. Część I. Badanie czopków przygotowanych na podłożach hydrofilnych. *Acta Polon. Pharm.* **40**, 105, 1983.
6. Kosior A.: Biofarmaceutyczna ocena doodbytniczego stosowania kwasu mefenamowego. Część II. Badanie czopków przygotowanych na podłożach lipofilnych. *Acta Polon. Pharm.* **41**, 565, 1984.
7. Kosior A.: Biofarmaceutyczna ocena doodbytniczego stosowania kwasu mefenamowego. Część III. Wpływ solubilizatorów na dostępność biologiczną kwasu mefenamowego z witepsolu H15. *Acta Polon. Pharm.* **43**, 156, 1986.
8. Kosior A., Nerlo H.: Czopki z substancjami o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym. Część II. Trwałość czopków z kwasem mefenamowym. *Farm. Pol.* **39**, 403, 1983.
9. Myles A. B. i wsp.: Mefenamic Acid in Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **26**, 494, 1967.

Otrzymano 25 I 1985.

#### РЕЗЮМЕ

Приготовлено ректальные суппозитория с мекфенаминовой кислотой на Витепсалах E75, E76, H5, S55, W25, а также на массах Эстаринум А, В, АВ, ВВ и ВС. Хранено их в течении 4 месяцев в комнатной температуре и температуре 30°C. Констатировано, что масса Эстаринум АВ может быть использована в приготовлении этих суппозиториев в галеновых лабораториях. На оставших основах можно изготавливать суппозитория с мекфенаминовой кислотой исключительно *ex tempore*.

#### SUMMARY

Anal suppositories containing mefenamic acid on Witepsol E75, E76, H5, S55, W25 or on Massae Estarinum A, B, AB, BB and BC were prepared. They were kept for 4 months at room temperature or at 30°C. It was ascertained that AB Estarinum can be used for preparing such suppositories in galenic laboratories. On other substrates suppositories with mefenamic acid can be prepared only *ex tempore*.