
Zakład Farmacji Stosowanej. Instytut Analizy i Technologii Farmaceutycznej.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr Henryk Nerlo

Anna KOSIOR

**Trwałość czopków doodbytniczych z aminofenazonem,
przygotowanych na wybranych podłożach hydrofobowych**

Устойчивость ректальных суппозиторий с аминифеназоном, приготовленных на
избранных гидрофобных основах

Stability of Aminophenazone Anal Suppositories in Selected Hydrophobic Bases

Badania dotyczące trwałości aminofenazonu w roztworach wodnych (1—3, 5) i innych preparatach farmaceutycznych (8—10, 13) świadczą o szybkim rozkładzie tej substancji. Zwiększeniem stabilności aminofenazonu w czopkowych podłożach tłuszczowych zajmowali się Rafiński, Prządka i Franek (11). Poddali oni analizie chromatograficznej czopki z aminofenazonem wykonane na Witepsolu H15 i ftalanie cetylowym bez przeciwutleniaczy oraz z ich dodatkiem. Po rocznym przechowywaniu czopków przygotowanych na ftalanie cetylowym z mieszaniną rongalitu wraz z palmitynianem witaminy C oraz czopków na Witepsolu H15 z dodatkiem rongalitu nie wykryto produktów rozkładu aminofenazonu. W pozostałych przypadkach po upływie 1 roku obok substancji czynnej w czopkach występowało od jednego do kilku produktów rozkładu. Nerlo i Kosior (7) badali czopki z aminofenazonem wykonane na oleju kakaowym bez substancji pomocniczych. Okazało się, że można je sporządzać tylko w miarę potrzeby. Brak jest natomiast danych dotyczących czasu rozpoczęcia oraz szybkości rozkładu aminofenazonu w innych podłożach czopkowych.

Celem niniejszej pracy było zbadanie trwałości czopków z aminofenazonem przygotowanych na różnych podłożach hydrofobowych nie zawierających stabilizatorów.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Wykonano czopki doodbytnicze z aminofenazonem, zawierające à 0,3 g substancji czynnej. Aminofenazon mikronizowano przez 15-minutowe ucieranie w moździerzu (6). Czopki sporządzono metodą wylewania. Podłożami były Witepsole: H5, H15, H19, S55 oraz Massy Estarinum AB i B.

Przygotowane czopki przechowywano owinięte folią aluminiową w pudełkach winidurowych w temperaturze pokojowej i temp. 30°C. Bezpośrednio po wykonaniu oraz podczas przechowywania czopków badano ich ciężar, czas topnienia wg FP IV (4), kruchość w aparacie firmy Erweka — typ SBT. Ponadto w wyciągach wodnych otrzymanych z czopków oznaczano zawartość aminofenazonu metodą kolorymetryczną S w i n c z u k a (12). Wyciągi te przygotowywano przez wytrząsanie rozdrobnionych czopków z 50 cm³ wody destylowanej o temp. 37°C i oddzielenie stopionego podłoża. Czopki badano w odstępach 2-dniowych w ciągu 14 dni. Wyjątek stanowiły czopki na Witepsolu S55, które ze względu na bardzo szybki rozkład substancji czynnej badano codziennie przez 4 dni.

Dane liczbowe dotyczące właściwości fizykochemicznych czopków z aminofenazonem bezpośrednio po przygotowaniu oraz podczas ich przechowywania zestawiono w tab. 1 i 2.

Celem sprawdzenia, czy powstają produkty rozkładu aminofenazonu, wykonane czopki poddano analizie chromatograficznej. Badania te prowadzono równolegle z oznaczeniami fizykochemicznymi: na płytki szklane o wymiarach 20×20 cm nanoszono mieszaninę złożoną z 10,5 g żelu krzemionkowego wg Stahla i 25 cm³ wody destylowanej. Następnie suszono je na powietrzu i aktywowano w temp. 110°C w ciągu 1 godz. Na

Tab. 1. Właściwości fizykochemiczne czopków z aminofenazonem bezpośrednio po przygotowaniu

Physico-chemical properties of aminophenazone suppositories immediately on preparation

Rodzaj badania	Czopki przygotowane na:					
	Witepsolach				Massach Estarinum	
	H5	H15	H19	S55	AB	B
Masa (g)	1,288	1,296	1,292	1,278	1,299	1,276
Czas topn. (min.)	8'24"	8'17"	8'12"	7'15"	6'27"	9'32"
Kruchość (kg)	4,400	4,520	4,750	3,300	3,100	5,030
Zawartość substancji czynnej (g)	0,300	0,301	0,302	0,302	0,303	0,305

Tab. 2. Właściwości fizykochemiczne czopków z aminofenazonem podczas przechowywania
 Physico-chemical properties of aminophenazone suppositories during preservation

Rodzaj badania	Czopki przygotowane na:													
	Witepsolach							Massach Estarinum						
	H5	H15	H19	S55	AB	B	H5	H15	H19	S55	AB	B		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
	Czas przechowywania (dni)													
	temperatura pokojo- 30°C wa													
	temperatura pokojo- 30°C wa													
	temperatura pokojo- 30°C wa													
	temperatura pokojo- 30°C wa													
	temperatura pokojo- 30°C wa													
Masa (g)	1,288	1,288	1,288	1,288	1,296	1,296	1,292	1,290	1,278	1,278	1,299	1,299	1,276	1,275
	1,289	1,288	1,288	1,296	1,296	1,292	1,292	1,279	1,278	1,299	1,298	1,277	1,274	1,275
	1,288	1,288	1,288	1,296	1,296	1,292	1,290	—	1,280	1,299	1,298	—	1,278	1,275
	1,289	1,288	1,288	1,295	1,296	1,292	1,292	—	—	1,298	1,298	—	1,278	1,275
	1,288	1,288	1,288	1,296	1,296	1,292	1,292	—	—	1,298	1,298	—	1,276	1,276
	1,288	1,289	1,289	1,295	1,295	1,292	1,290	—	—	1,293	1,297	—	1,277	1,276
	8'30"	9'19"	8'34"	9'12"	8'27"	9'27"	7'01"	6'35"	7'18"	5'30"	4'33"	—	9'18"	8'30"
	—	—	—	—	—	—	6'34"	6'34"	7'31"	—	—	—	—	—
	9'18"	10'15"	9'35"	10'19"	9'05"	10'15"	6'30"	6'30"	8'00"	5'09"	3'26"	—	9'12"	8'06"
	10'29"	12'27"	9'36"	10'20"	10'14"	11'06"	—	—	—	5'12"	3'29"	—	9'12"	8'12"
	12'06"	15'08"	10'00"	10'19"	11'18"	12'09"	—	—	—	5'21"	4'04"	—	9'13"	8'24"
	12'08"	15'06"	10'18"	10'19"	11'27"	12'15"	—	—	—	5'18"	4'30"	—	9'13"	9'18"
	12'09"	15'12"	10'28"	10'24"	12'03"	12'30"	—	—	—	5'19"	5'07"	—	9'12"	11'06"
	14'11"	17'00"	10'30"	11'03"	14'13"	14'13"	—	—	—	5'22"	6'22"	—	9'17"	16'15"

Ciąg dalszy tab. 2 — Table 2 continued

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Kruchość (kg)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
		4,310	4,200	4,380	4,300	4,350	4,000	3,100	2,500	2,900	2,250	2,500	2,350	4,700	4,690
		4,300	4,030	3,000	2,600	3,260	2,900	2,890	2,900	2,890	1,990	2,050	1,500	4,560	4,400
		4,080	3,800	2,970	2,400	3,190	2,750	2,800	2,690	2,800	1,700	2,000	1,650	4,510	4,300
		3,800	3,700	2,690	2,080	3,030	2,660	—	2,690	—	—	2,000	1,600	4,500	4,160
		3,490	3,500	2,500	1,760	2,900	2,490	—	2,490	—	—	1,800	1,490	3,650	2,990
		3,200	3,330	2,495	1,560	2,800	2,400	—	2,400	—	—	1,700	1,460	2,800	1,830
		3,860	3,700	2,460	1,460	3,030	2,460	—	2,460	—	—	2,200	2,130	2,900	2,100
Zawartość subst. czynnej (%)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
		98,53	96,33	98,67	95,01	98,34	96,69	92,75	82,50	83,13	68,54	99,34	97,75	98,36	95,73
		96,00	94,33	95,01	93,35	96,69	95,03	79,82	63,57	79,82	63,57	97,41	94,10	97,08	94,50
		88,60	87,20	93,35	91,69	95,03	91,72	67,92	59,62	67,92	59,62	96,75	92,98	95,44	93,80
		87,00	83,66	91,69	90,03	93,37	88,41	—	—	—	—	94,10	90,12	93,80	92,16
		86,12	82,33	90,03	86,71	91,72	86,75	—	—	—	—	93,90	89,09	92,82	89,54
		80,16	78,11	85,00	83,50	88,41	85,10	—	—	—	—	92,87	88,50	89,50	86,70
		79,80	76,25	83,50	79,12	85,00	82,50	—	—	—	—	91,95	87,95	88,00	85,00

Objaśnienie: — właściwości fizycznych lub zawartości substancji czynnej w czopkach nie badano.

Explanation: — physical properties or the content of active substance in suppositories were not examined.

tak przygotowane płytki nanoszono po 0,02 cm³ roztworów otrzymanych przez rozpuszczenie 1 czopka z każdej serii w 9 cm³ chloroformu. Obok nakraplano takie same ilości roztworów wzorcowych, przygotowanych przez rozpuszczenie 0,3 g aminofenazonu w 9 cm³ chloroformu. Poza tym na płytki nanoszono roztwory chloroformowe odpowiednich podstaw czopkowych. Chromatogramy rozwijano w układzie: chloroform—metanol 94 : 6 (11). Rozwinięte płytki suszono na powietrzu, po czym oglądano je w świetle lampy UV oraz wywoływano parami jodu. Podczas całego przechowywania wszystkich serii czopków stwierdzono powstawanie jednego produktu rozkładu aminofenazonu. Wyniki badań chromatograficznych zestawiono w tab. 3.

Tab. 3. Analiza chromatograficzna badanych czopków z aminofenazonem
Chromatographic analysis of aminophenazone suppositories

Podłoże	Warunki przechowywania czopków	Wartości R _f dla		
		aminofenazonu zawartego w czopkach	produktu rozkładu aminofenazonu	aminofenazonu wzorcowego
Witepsol H5	temp. pokojowa	0,35	0,54	0,37
	temp. 30°C	0,34	0,56	
Witepsol H15	temp. pokojowa	0,36	0,53	
	temp. 30°C	0,34	0,56	
Witepsol H19	temp. pokojowa	0,36	0,52	
	temp. 30°C	0,38	0,53	
Witepsol S55	temp. pokojowa	0,33	0,55	
	temp. 30°C	0,34	0,52	
Massa Estarinum AB	temp. pokojowa	0,37	0,55	
	temp. 30°C	0,38	0,56	
Massa Estarinum B	temp. pokojowa	0,34	0,54	
	temp. 30°C	0,37	0,53	

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Podczas badania czopków z aminofenazonem przygotowanych na różnych podłożach hydrofobowych ciężar ich nie zmieniał się. Czas topnienia odpowiadał wymaganiom FP IV. Kruchość czopków nie przekraczała dopuszczalnego obciążenia aparatu, tj. 5,4 kg. W czopkach następował duży ubytek substancji czynnej, który przyspieszała podwyższona temperatura. Przy pomocy analizy chromatograficznej wykryto 1 produkt roz-

kładu, którego identyfikacją nie zajmowano się. Ze względu na szybki spadek zawartości aminofenazonu w Witepsolach: H5, H15 i H19 oraz w Massach Estarinum AB i B podłoża te — bez dodatku stabilizatorów — nadają się do przygotowywania czopków z tą substancją tylko *ex tempore*. Na Witepsolu S55 nie można wykonywać czopków z aminofenazonem.

PIŚMIENNICTWO

1. Adamski R., Pawełczyk K.: Chromatografia bibułowa i cienkowarstwowa produktów rozpadu aminofenazonu w roztworze wodnym. *Farm. Pol.* **24**, 31, 1968.
2. Adamski R., Pawełczyk K.: Trwałość aminofenazonu w roztworach wodnych. I. Badania kinetyczne reakcji rozkładu aminofenazonu w roztworach wodnych. *Farm. Pol.* **25**, 979, 1969.
3. Borysiewicz S.: Wykrywanie produktów rozkładu w wodnych roztworach aminofenazonu. *Farm. Pol.* **25**, 861, 1969.
4. *Farmakopea Polska IV. T. II. PZWL, Warszawa 1970.*
5. Masiakowski J., Pawełczyk K.: 2,4-dwunitrofenylohydrazyna w analizie farmaceutycznej. *Dissert. pharm. et pharmacol.* **17**, 87, 1965.
6. Nerlo H. i wsp.: Przygotowanie czopków doodbytniczych oraz dopochwowych i oznaczanie w nich stopnia mikronizacji substancji czynnych. *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D* **31**, 355, 1976.
7. Nerlo H., Kosior A.: Trwałość aminofenazonu i fenobarbitalu w czopkach doodbytniczych na oleju kakaowym. *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D* **37**, 79, 1982.
8. Olszewski Z. i wsp.: Kinetyka rozkładu aminofenazonu w tabletkach w czasie przyspieszonego starzenia. *Farm. Pol.* **25**, 507, 1969.
9. Pawełczyk E., Knitter B.: Kinetyka rozkładu leków. XVI. Trwałość aminofenazonu i allobarbitalu w preparacie *Pabialgin liquidum-Cibalgin*. *Acta Polon. Pharm.* **28**, 297, 1971.
10. Pawełczyk E. i wsp.: Kinetyka rozkładu leków. XIX. Termiczny rozkład mieszaniny aminofenazonu, allobarbitalu, chlorowodoru cykloadyfeniny w środowisku ftalanu cetylu. *Acta Polon. Pharm.* **28**, 593, 1971.
11. Rafiński L. i wsp.: Badanie trwałości i stabilizacja aminofenazonu w czopkach. *Farm. Pol.* **27**, 317, 1971.
12. Swinczuk W. S.: Identyfikacja i fotokolorimetryczne opredalenie amidopirina. *Farm. Radz.* **21** (6), 75, 1972.
13. Wendt Z. i wsp.: Badania chromatograficzne produktów rozpadu aminofenazonu w tabletkach. *Farm. Pol.* **25**, 239, 1969.

Otrzymano 21 XII 1981.

РЕЗЮМЕ

Изготовлено ректальные суппозитория с аминифеназоном на Витепсолах Х5, 15, 19, С55, а также на Массак Эстаринум АБ и Б без добавления стабилизаторов. В результате исследований констатировано, что на этих основах можно готовить суппозитория с аминифеназоном только *ex tempore*.

SUMMARY

Aminophenazone anal suppositories were prepared by using the following bases: Vitepsol H5, H15, H19, S55 and *Massae Estarinum* AB and B without stabilizers. Physico-chemical examinations showed that the suppositories may be prepared for immediate use only.

