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

Henryk NERLO, Anna KOSIOR

**Trwałość aminofenazonu i fenobarbitalu w czopkach doodbytniczych
na oleju kakaowym ***

Устойчивость аминофеназона и фенобарбитала в ректальных суппозиториях
приготовленных на масле какао

Stability of Aminophenazone and Phenobarbitone in Cacao Butter Anal Suppositories

Badaniem trwałości aminofenazonu w czopkach zajmowali się nieliczni autorzy. Rafiński, Prządka i Franek (3) przygotowali czopki z aminofenazonem na Witepsolu H15 i ftalanie cetylowym z dodatkiem różnych przeciwutleniaczy. Z badań prowadzonych w warunkach przyspieszonego starzenia wynika, że Witepsol H15 jest znacznie korzystniejszym podłożem dla tej substancji niż ftalan cetylowy. Pawełczyk i wsp. (2) opracowali chromatograficzno-spektrofotometryczną metodę oznaczania aminofenazonu, przydatną do śledzenia kinetyki rozkładu tego związku w czopkach Vegantalgin. Na temat trwałości fenobarbitalu w czopkach brak doniesień w dostępnej literaturze.

Celem niniejszej pracy było ustalenie trwałości aminofenazonu i fenobarbitalu w czopkach sporządzonych na oleju kakaowym, przechowywanych w temp. pokojowej oraz temp. 30°C. Zbadano również wpływ czasu przechowywania tych czopków na ich temperaturę topnienia.

* Praca koordynowana przez Instytut Leków w Warszawie w ramach problemu resortowego: 10-MZ-XII — Badania chemiczne, farmakologiczne i kliniczne związków biologicznie czynnych.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

WYKONANIE CZOPKÓW

Przygotowano 2 g czopki doodbytnicze z aminofenazonem à 0,3 g i fenobarbitem à 0,05 g substancji czynnych. Aminofenazon mikronizowano przez 15-minutowe ucieranie w moździerzu. Fenobarbital ucie-rano 5 min. Jako podłoża użyto oleju kakaowego. Właściwości fizyko-chemiczne sporządzonych czopków odpowiadały wymaganiom FP IV.

BADANIE ROZKŁADU AMINOFENAZONU I FENOBARBITALU W CZOPKACH

Wykonane czopki przechowywano owinięte w celofan w pudełkach tekturowych w temperaturze pokojowej i temp. 30°C.

Oznaczenia ilościowe aminofenazonu w czopkach przechowywanych w temperaturze pokojowej prowadzono w ciągu 36 tygodni w odstępach 2-tygodniowych. Aminofenazon zawarty w czopkach umieszczonych w temp. 30°C oznaczano co tydzień przez 13 tygodni. Zawartość fenobarbitalu w czopkach przechowywanych w temperaturze pokojowej badano w ciągu 12 tygodni. Przerwa między oznaczeniami wynosiła tydzień. Dla czopków z fenobarbitem przechowywanych w temp. 30°C oznaczenia ilościowe prowadzono w odstępach 3-dniowych przez 30 dni. Równoległe określano czas topnienia czopków oraz prowadzono badania chromatograficzne.

Aminofenazon oznaczano w wyciągach z czopków metodą kolorymetryczną Swinczuka (4), a fenobarbital — zmodyfikowaną metodą DAB VII. Wyciągi te przygotowano przez wytrząsanie rozdrobnionych czopków z 50 cm³ wody destylowanej o temp. 37°C i oddzielenie oleju kakaowego.

Dane liczbowe dotyczące rozkładu aminofenazonu i fenobarbitalu w środowisku oleju kakaowego oraz zmiany temperatury topnienia czopków zebrano w tab. 1 i 2.

ANALIZA CHROMATOGRAFICZNA CZOPKÓW

a) Czopki z aminofenazonem

Paski bibuły Whatman nr 1 o szerokości 6 cm z przewężeniem u dołu, wynoszącym 2,5 cm, impregnowano roztworem dwuzasadowego fosforanu potasowego o stężeniu 0,5 M substancji/dcm³ roztworu. Naimpregnowaną bibułę suszono w temperaturze pokojowej. Na przewężenie pierwszego paska nanoszono 0,01 cm³ wodnego roztworu aminofenazonu o stę-

Tab. 1. Właściwości fizykochemiczne czopków z aminofenazonem podczas przechowywania

Physico-chemical properties of aminophenazone suppositories during conservation

Temperatura	Czas badania	Zawartość (g)	Ubytek substancji czynnej %	Czas topnienia
	bezpośrednio po wykonaniu	0,299	—	6'58"
	po upływie tygodni:			
pokojowa	2	0,297	0,67	6'55"
	4	0,292	2,35	6'54"
	6	0,290	3,01	6'50"
	8	0,288	3,68	6'49"
	10	0,285	4,69	6'44"
	12	0,286	4,35	6'42"
	14	0,283	5,36	6'43"
	16	0,284	5,02	6'37"
	18	0,278	7,03	6'38"
	20	0,278	7,03	6'34"
	22	0,277	7,36	6'30"
	24	0,275	8,03	6'26"
	26	0,272	9,04	6'19"
	28	0,270	9,03	6'20"
	30	0,269	10,03	6'15"
	32	0,269	10,03	6'12"
	34	0,266	11,04	6'00"
36	0,257	14,05	5'55"	
30°C	1	0,292	2,35	6'52"
	2	0,289	3,35	6'50"
	3	0,288	3,68	6'51"
	4	0,284	5,02	6'47"
	5	0,284	5,02	6'40"
	6	0,277	7,36	6'32"
	7	0,278	7,03	6'35"
	8	0,271	9,37	6'29"
	9	0,267	10,71	6'30"
	10	0,267	10,71	6'40"
	11	0,269	10,04	6'25"
	12	0,257	14,05	6'20"
	13	0,248	17,06	6'10"

zeniu 0,3 g substancji czynnej na 12 cm³ roztworu. Na drugi nakraplano taką samą ilość wyciągu przygotowanego przez wytrząsanie rozdrobionego czopka z 12 cm³ wody o temp. 37°C i oddzielenie oleju kakaowego. Na trzeci pasek наносzono eluat z czopków złożonych z samego podłoża. Chromatogramy rozwijano techniką wstępującą przy użyciu mieszaniny: alkohol izoamylowy—kwas mrówkowy 85%—woda (10:12:7,5). Czas ich rozwijania wynosił 18 godz. Rozwinięte chromatogramy suszono na powietrzu, oglądano w świetle UV i spryskiwano odczynnikiem Dragendorffa (2).

Na chromatogramach z roztworem wzorcowym powstała po wywoła-

Tab. 2. Właściwości fizykochemiczne czopków z fenobarbitem w czasie przechowywania

Physico-chemical properties of phenobarbitone suppositories during conservation

Temperatura	Czas badania	Zawartość (g)	Ubytek substancji czynnej %	Czas topnienia
	bezpośrednio po wykonaniu	0,048	—	6'49"
pokojowa	po upływie tygodni:			
	1	0,048	—	6'48"
	2	0,047	2,08	6'50"
	3	0,046	4,17	6'57"
	4	0,045	6,25	7'0,2"
	5	0,045	6,25	7'01"
	6	0,044	8,34	7'05"
	7	0,044	8,34	7'08"
	8	0,043	10,42	7'15"
	9	0,043	10,42	7'12"
	10	0,042	12,50	7'21"
	11	0,041	14,59	7'30"
12	0,040	16,67	7'31"	
30°C	/ po upływie dni:			
	3	0,047	2,09	6'51"
	6	0,046	4,17	6'50"
	9	0,045	6,25	6'52"
	12	0,045	6,25	6'54"
	15	0,044	8,34	6'54"
	18	0,044	8,34	6'55"
	21	0,043	10,42	6'57"
	24	0,042	12,50	6'59"
	27	0,042	12,50	7'0,2"
30	0,040	16,67	7'10"	

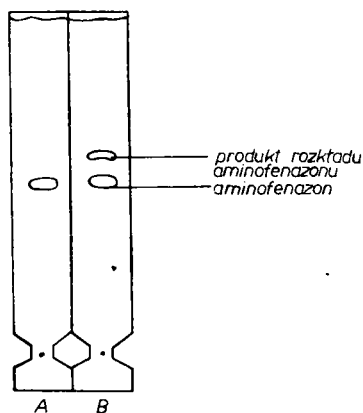
niu jedna plama o R_f 0,52. W przypadku eluatów sporządzonych z czopków oprócz plamy odpowiadającej substancji wzorcowej widoczna była w świetle UV jedna plama o R_f 0,6. Po porównaniu tego chromatogramu z chromatogramem wyciągu z czopka złożonego z samego oleju kakaoowego stwierdzono, że jest to produkt rozkładu aminofenazonu. Jego identyfikacją nie zajmowano się.

b) Czopki z fenobarbitem

Na płytki szklane o wymiarach $8,6 \times 20$ cm nanoszono mieszaninę złożoną z 4,6 g żelu krzemionkowego wg Stahla i 7 cm^3 wody. Tak przygotowane płytki suszono na powietrzu, a następnie w suszarce w temp. 110°C w ciągu 1 godz. Po zaktywowaniu płytek wycinano na nich 3 pasy o szerokości 2,7 cm każdy. Nanoszono na nie: $0,2 \text{ cm}^3$ świeżo przygotowanego wzorcowego roztworu fenobarbitalu o stężeniu 0,05 g substancji czynnej w 50 cm^3 wody, taką samą ilość wyciągu przygotowanego

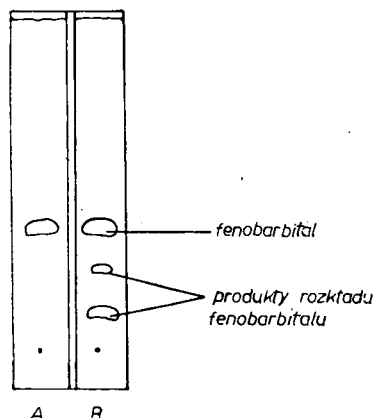
przez wytrząsanie rozdrobnionego czopka z 50 cm³ wody o temp. 37°C i oddzielnie podłoża oraz wyciągu z czopka wykonanego z samego oleju kakaowego. Płytki rozwijano w układzie: chloroform—aceton (9:1), po czym suszono na powietrzu w temperaturze pokojowej. Następnie spryskiwano je mieszaniną złożoną z 50 cm³ 50% roztworu azotanu potasowego i 5 cm³ 10% roztworu amoniaku oraz suszono w temp. 105°C, aż do pojawienia się plam (1). Przeprowadzona analiza wskazuje na powstawanie 2 produktów rozkładu fenobarbitalu — plamy o R_f 0,12 i R_f 0,24, których nie identyfikowano. Plama o R_f 0,36 odpowiadała substancji wzorcowej. Wyniki badań były analogiczne w trakcie całego przechowywania czopków w obu temperaturach.

Rozdział chromatograficzny wyciągów sporządzonych z czopków z aminofenazonem i fenobarbitem przedstawiają ryc. 1 i 2.



Ryc. 1. Rozdział chromatograficzny wyciągu z czopków z aminofenazonem; A — wzorzec aminofenazonu, B — wyciąg z czopka

Chromatographic separation of aminophenazone suppository extracts; A — aminophenazone pattern, B — suppository extract



Ryc. 2. Rozdział chromatograficzny wyciągu z czopków z fenobarbitem; A — wzorzec fenobarbitalu, B — wyciąg z czopka

Chromatographic separation of phenobarbitone suppository extracts; A — phenobarbitone pattern, B — suppository extract

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Dla czopków z aminofenazonem przechowywanych w temp. pokojowej spadek zawartości substancji czynnej zanotowano po upływie 2 tygodni, zaś w temp. 30°C już w ciągu pierwszego tygodnia. Ubytek 10% aminofenazonu wystąpił odpowiednio po upływie 30 i 9 tygodni, a zatem wyższa temperatura znacznie przyspiesza rozkład tej substancji. W cza-

sie przechowywania czopków stwierdzono powstawanie 1 produktu rozkładu aminofenazonu oraz obniżenie ich czasu topnienia.

Trwałość fenobarbitalu w środowisku oleju kakaowego jest mniejsza. Rozkład substancji wykryto po 2 tygodniach w temperaturze pokojowej oraz po 3 dniach w temp. 30°C. Spadek 10% zawartości fenobarbitalu stwierdzono w temperaturze pokojowej po 9 tygodniach, a w temp. 30°C — po 3 tygodniach. W okresie tym powstały 2 produkty rozkładu fenobarbitalu oraz zaobserwowano nieznaczny wzrost czasu topnienia czopków.

Z faktu szybkiego rozpadu aminofenazonu w oleju kakaowym wynika, że na podłożu tym tylko *ex tempore* można przygotowywać czopki z tą substancją. Dotyczy to również czopków z fenobarbitalem.

PIŚMIENNICTWO

1. Borkowski B.: Chromatografia cienkowarstwowa w analizie farmaceutycznej. PZWL, Warszawa 1973.
2. Pawełczyk E. i wsp.: Kinetyka rozkładu leków. XIX. Termiczny rozkład mieszaniny aminofenazonu (AF), allobarbitalu (AB), chlorowodoru cykloodyfeniny (CAD) w środowisku ftalanu cetylu. Acta Polon. Pharm. 28, 593, 1971.
3. Rafiński L., Prządka T., Franek B.: Badanie trwałości i stabilizacja aminofenazonu w czopkach. Farm. Pol. 27, 317, 1971.
4. Swinczuk W. S.: Identyfikacja i fotokolorimetryczeskoje opriedielenije amidopirina. Farm. Radz. 21 (6), 75, 1972.

Otrzymano 25 III 1981.

РЕЗЮМЕ

Приготовлено ректальные суппозитория с аминифеназоном и фенобарбиталом. Хранено их в комнатной температуре и температуре 30°C. На основе физико-химических исследований констатировано, что на масле какао только *ex tempore* можно готовить суппозитория с этими субстанциями.

SUMMARY

The aminophenazone and phenobarbitone anal suppositories were prepared by using cacao butter as a basis. They were kept at 30°C and at room temperature. Physico-chemical examinations showed that the suppositories prepared in this way may be used only for immediate application.