

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕГРАДАЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛА В 2М РАСТВОРАХ ФОСФАТНО-СОЛЕВОГО БУФЕРА

И.А. Попова, А.А. Ракина, Т.С. Спиридонова

Научный руководитель: д-р физ.-мат. наук И.А. Курзина, к. физ.-мат. наук С.И. Твердохлебов

Национальный исследовательский Томский государственный университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36, 634050

E-mail: irinaapopova@mail.ru

RESEARCH OF PARACETAMOL DEGRADATION IN 2M PHOSPHATE BUFFER SALINE

I.A. Popova, A.A. Rakina, T.S. Spiridonova

Scientific Supervisor: Dr. I.A. Kurzina, PhD, Math. S.I. Tverdochlebov

Tomsk State University, Russia, Tomsk, Lenin str., 36, 634050

E-mail: irinaapopova@gmail.ru

***Abstract.** Developing new drug delivery systems requires carrying out a solubility test, mainly in neutral pH range, to study drug release. However, there is a problem of degradation of the active substance during the test, which makes it difficult to assess the dynamics of release from the carrier. In this paper, the dynamics of the paracetamol degradation in various concentration's phosphate buffer saline solutions was evaluated by liquid UV-vis spectroscopy. It is shown, that after two weeks paracetamol concentration decreases no less than up to 50 wt.% and the degradation rate depends on the solution concentration.*

Введение. Для увеличения эффективности уже известных лекарственных средств современной медицине требуются новые формы доставки их в организм человека и животных. Так как использование классических таблеток, капсул и внутривенных инъекций сопровождается резким скачком концентрации лекарственного средства в организме или локальной области, наиболее перспективными считаются системы пролонгированной доставки лекарств с постепенным высвобождением активных веществ, что позволит сократить количество актов введения препарата. Для исследования высвобождения лекарственного средства из матрицы проводят тест на растворимость, который проводят путем выдержки лекарственной формы в среде наиболее близкой, к среде применения данного лекарства. Так как тест растворимости, согласно требованиям Государственной фармакопеи, на первом этапе производится без учета циркуляции жидкостей, но при постоянном перемешивании, актуальной является задача подбора буферных систем, моделирующих биологическую среду различного pH. В качестве среды растворения могут применяться: вода очищенная, хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М, буферные растворы с pH 6,8-7,8 (допустимое отклонение значений pH $\pm 0,05$) [1, 2].

Однако практические исследования показывают, что не все лекарственные средства поддаются успешному изучению в данной среде [3]. Так, широко распространённый анальгетик и антипиретик парацетамол, который рассматривается в данной работе, разлагается в нейтральной среде на токсичные продукты [4], служащие главной причиной его токсичности: при приеме больших доз (более 10 г за один прием) парацетамола наблюдаются нарушения работы печени, кровеносной системы и почек. Одна из причин разложения парацетамола основана на химических реакциях окисления, в которых кислород,

присутствующий в растворе, является главным предшественником этого разложения. Второй причиной разложения может быть деацетилирование аминогруппы, генерируя *p*-аминофенол, который также быстро разлагается, производя *p*-бензохинонимин. Также деградации способствует свет. Таким образом, разложение парацетамола затрудняет определение его концентрации в растворе при проведении теста на растворимость.

Целью данной работы является исследование разложения парацетамола в нейтральном буфере, оценка зависимости степени разложения от концентрации раствора и поиск решения проблемы оптимизации теста на растворимость лекарственных форм – носителей парацетамола.

Материалы и методы. Фосфатно-солевой буферный раствор ($pH = 7,4$) получали путем смешивания 100 мл дистиллированной воды с 1 таблеткой порошка фосфатно-солевого буфера (Биолот, Россия). Порошок парацетамола (Shandong Xinhua Pharmaceutical, Китай) был использован без дополнительной обработки. Изменение концентрации парацетамола в растворах фосфатно-солевого буфера было изучено с помощью результатов, полученных на УФ-спектрометре Specord 250 Plus (Analytik Jena AG, Германия). Для оценки деградации путем двукратного разбавления в пробирках типа Эппендорф были приготовлены 15 растворов парацетамола в буфере объемом 2 мл с начальной концентрацией 7000 мкг/мл. Хранение растворов производилось в закрытой таре при комнатной температуре без доступа света.

Результаты и обсуждение. Для исследования деградации парацетамола с помощью УФ-спектроскопии в качестве исследуемого параметра были выбраны высоты пиков поглощения парацетамола на длинах волн 245 и 300 нм. Как было установлено ранее, при невысоких концентрациях характеристический пик парацетамола находится при 245 нм. Опытным путем, с учетом особенностей прибора, длина волны 245 нм была выбрана в качестве характеристической для меньших концентраций (0,08 — 55 мкг/мл) и 300 нм – для больших концентраций (55 — 1750 мкг/мл). Целесообразность использования данных пиков так же подтверждают калибровочные зависимости, имеющие достаточно высокие значения аппроксимации ($R^2 > 0,998$), что видно на рисунке 2.

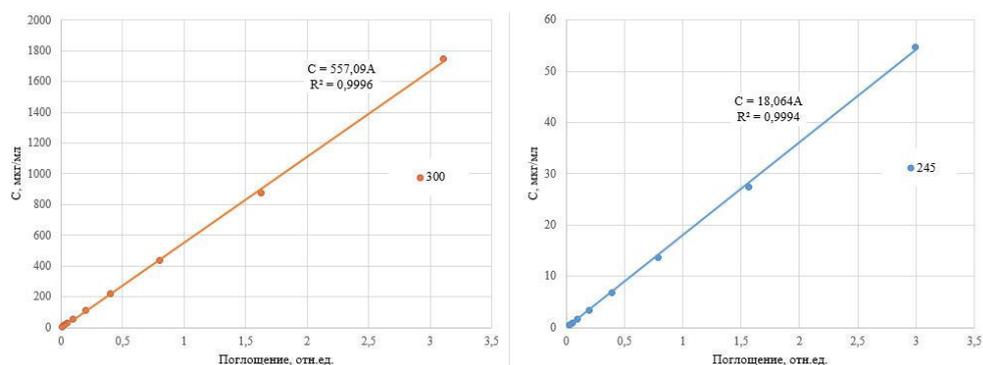


Рис.1. Калибровочные зависимости величины абсорбции УФ-излучения от концентрации растворов парацетамола на длинах волн: а) 300 нм, б) 245 нм.

Для проведения УФ-спектры проб снимались через день после приготовления проб и через 2 недели от начала эксперимента.

Полученные данные показывают снижение высоты пика поглощения парацетамола в пробах течением времени, что указывает на его деградацию. Но при этом стоит отметить увеличение высоты

пика при 300 нм, что может свидетельствовать о накоплении продуктов разложения парацетамола, имеющих схожие пики в УФ-спектре.

По результатам расчета концентраций выдержанных растворов можно сделать вывод, что парацетамол действительно деградирует в нейтральной среде в течение двух недель, даже при условии отсутствия доступа света. Таким образом, проведения теста на растворимость в данных условиях не будет корректно отображать высвобождение парацетамола из лекарственной формы. Более того можно заметить зависимость процента разложения парацетамола от его начальной концентрации: с уменьшением концентрации в пробе относительный процент разложения резко возрастает. Наглядно изменения высоты пиков поглощения можно увидеть на рисунке 2.

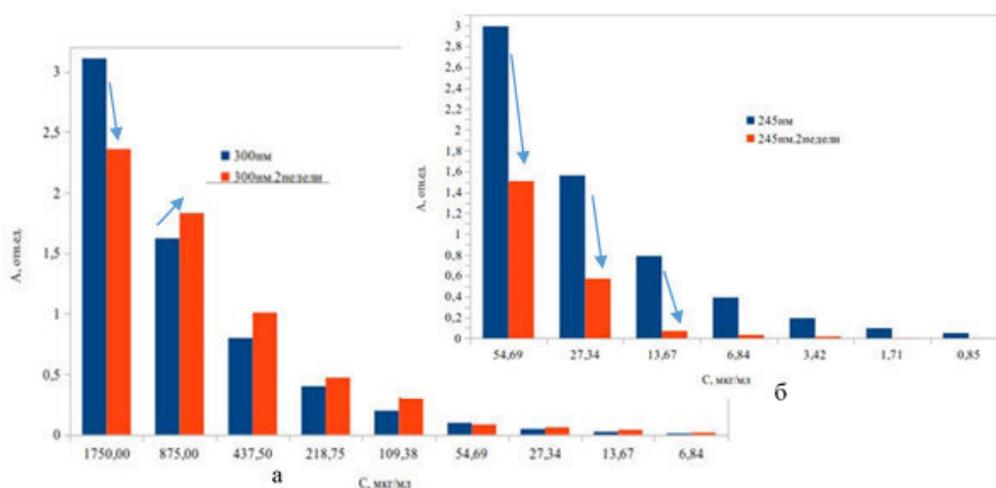


Рис. 2. Изменение поглощения парацетамола в растворах в зависимости от их начальной концентрации:
а) 300 нм, б) 245 нм., синий – поглощение свежеприготовленных проб; красный – после 2-х недель выдерживания.

Выводы. Для определения концентрации парацетамола в растворах фосфатно-солевого буфера методом жидкостной УФ-спектроскопии возможно использование калибровочных кривых по высотам пиков поглощения на длинах волн 245 нм и 300 нм. Проведение длительного теста на растворимость в этой среде не представляется затруднено деградацией парацетамола. Более того результаты эксперимента показали наличие зависимости степени деградации парацетамола от его начальной концентрации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание. – Москва, 2015. – 1470 с.
2. Acetaminophen Toxicity in an Urban County Hospital/ Schiodt F. V., Rochling F. A, Casey D. L., Lee W. M. / New England Journal of Medicine. -1997. —V. 337, №16. - P. 1112-1117.
3. У. Муньос, Ф. Плагаро. Инъецируемая жидкая композиция парацетамола [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/241/2419421.html>
4. А. А. Пентюк, Л. В. Мороз, О. В. Паламарчук. Поражение печени ксенобиотиками//Современные проблемы токсикологии — 2001. - Т. 2. - С. 36.