

УДК 615.217.5'454.2.014.22.015.154

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С ДИПИРИДАМОЛОМ И КИСЛОТОЙ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ**Глизова Т.Н., Степанова Э.Ф., Саенко А.Ю., Куль И.Я.***ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия»,
Пятигорск, e-mail: e.f.stepanova@mail.ru*

Для профилактики ишемического инсульта разработана технология суппозиториев, содержащих дипиридамола и кислоту ацетилсалициловую. Выбрана оптимальная основа: ПЭО-400 и ПЭО-1500 (20:80) Разработаны методики качественного анализа ингредиентов методом тонкослойной хроматографии в оптимальной системе растворителей хлороформ-ацетон-ледяная уксусная кислота (10:10:0,2). Количественное определение проводили спектрофотометрическим методом: дипиридамола при длине волны 410 нм, кислоты ацетилсалициловой – при 274 нм. Относительная погрешность метода не превышает $\pm 2,54\%$. Проведена оценка качества суппозиториев по критериям: описание, подлинность, время растворения, средняя масса суппозитория, посторонние примеси, количественное определение. Установлено, что суппозитории по всем показателям качества соответствуют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

Ключевые слова: суппозитории, дипиридамола, кислота ацетилсалициловая**DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY AND STANDARDIZATION SUPPOSITORIES WITH DIPYRIDAMOL AND ACIDE ACETILSALICYLICE****Gligova T.N., Stepanova E.F., Saenko A.Y., Kul I.Y.***SBEE HPE «Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy of Roszdrav»,
Pyatigorsk, e-mail: e.f.stepanova@mail.ru*

For the prevention of ischemic stroke, the technology of suppositories containing dipyrindamole and acetylsalicylic acid. Select the optimal basis: PEO-400 and PEO-1500 (20:80) The techniques of qualitative analysis by thin layer chromatography ingredients in optimum solvent system chloroform-acetone-glacial acetic acid (10:10:0,2). Quantitative determination was performed spectrophotometrically: dipyrindamole at a wavelength of 410 nm, acetylsalicylic acid – at 274 nm. The relative error of the method does not exceed $\pm 2,54\%$. An assessment of the quality of suppositories according to the criteria: the description, genuineness, dissolution time, the average weight of the suppository, impurities, quantification. It is established that the suppositories according to all indicators of quality meet the requirements for a given dosage form.

Keywords: suppositories, dipyrindamole, acetylsalicylic acid

В последние годы значительно увеличилось количество лекарственных средств, применяемых для лечения и профилактики ишемического инсульта. Как правило, лекарственные средства больные принимают несколько раз в день и в разных лекарственных формах.

Одним из таких лекарственных средств является кислота ацетилсалициловая (КАС), которую часто сочетают с дипиридамолом (курантилом) [1, 3]. Из литературных источников известно, что наиболее эффективные результаты для профилактики первичного и вторичного инсульта получены при применении КАС в дозе 35 мг и дипиридамола – 25 мг [4]. Однако при пероральном введении КАС может вызывать раздражение слизистой оболочки желудка, боли, а иногда – кровотечения.

В связи с этим возникает необходимость разработки других путей введения лекарственного вещества [2]. В этом плане представляет интерес разработка технологии ректальных суппозиториев, преимуществом которых является поступление субстанции непосредственно в большой круг кровообращения, отсутствие проблемы вкуса и запаха, отсутствие болевых ощущений при использовании.

В связи с этим целью исследования являлась разработка технологии и стандартизация ректальных суппозиториев с кислотой ацетилсалициловой и дипиридамолом.

Нами разработан состав и технология ректальных суппозиториев, содержащих КАС 0,035 г и дипиридамола 0,025 г. Предварительными опытами установлено, что оптимальной основой является смесь ПЭО-400 и ПЭО-1500 (20:80).

Для подтверждения подлинности использован метод хроматографии в тонком слое сорбента [5]. При выборе оптимальной системы использовали полярные и неполярные растворители. Оптимальной оказалась система хлороформ-ацетон-ледяная уксусная кислота (10:10:0,2). На хроматографическую пластину «Сорбфил» наносили по 1 мкл 0,1% спиртовых растворов КАС, кислоты салициловой (КС) – продукта ее деструкции и 1 мкл 0,01% раствора дипиридамола в спирте этиловом 95%. Параллельно один суппозиторий растворяли в 20 мл спирта этилового 95% и наносили также 1 мкл полученного раствора. Пятна высушивали на воздухе и хроматографировали восходящим способом. Хроматограммы высушивали и проявляли лекарственные

вещества в УФ-свете (254 нм). Дипирида-мол обнаруживали по ярко-зеленой флуоресценции на фиолетовом фоне. Затем хроматограмму обрабатывали раствором железа (III) хлорида с последующим нагреванием в сушильном шкафу при температуре 105 °С в течение 5 минут. КАС и КС обнаруживали по появлению фиолетовых пятен на желтом фоне.

При изучении спектров поглощения в спирте этиловом 95% установлено, что максимум светопоглощения дипиридамола находится при длине волны 410 нм. Кислота ацетилсалициловая в этой области не имеет светопоглощения. Максимум светопоглощения КАС расположен при длине волны 274 нм.

Количественное определение ингредиентов в суппозиториях проводили спектрофотометрическим методом. Расплавляли 20 суппозитория и охлаждали. Отвешивали точную массу навески (около 2 г), соответствующую массе одного суппозитория, помещали в колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 20 мл спирта этилового 95% и нагревали на водяной бане для расплавления основы. Охлаждали и фильтровали извлечение в мерную колбу вместимостью 100 мл. Остаток обрабатывали повторно дважды порциями по 20 мл спирта этилового 95%. Извлечения объединяли и доводили растворителем до метки (раствор А). Измеряли оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 410 нм.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора стандартного образца (СО) дипиридамола.

Приготовление раствора СО дипиридамола. Точную массу навески СО дипиридамола (около 0,0250 г) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в спирте этиловом 95% и доводили растворителем до метки (раствор Б). Измеряли оптическую плотность при длине волны 410 нм в кювете толщиной 1 см. Раствор сравнения – спирт этиловый 95%.

Расчет содержания дипиридамола X проводили по формуле

$$X = \frac{A_x \cdot m \cdot P_1}{A_{CO} \cdot a},$$

где A_x – оптическая плотность исследуемого раствора; A_{CO} – оптическая плотность раствора СО дипиридамола; a – навеска суппозиторной массы, взятая для анализа, г; m – масса навески СО дипиридамола для приготовления раствора СО, г; P_1 – средняя масса суппозитория, г.

Определение КАС. 2,5 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки спиртом эти-

ловым 95% (раствор Б). Измеряли оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 274 нм.

Параллельно измеряли оптическую плотность раствора СО КАС.

Приготовление раствора СО КАС. Точную массу навески СО КАС (около 0,0350 г) помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли в спирте этиловом 95% и доводили растворителем до метки (раствор В). В другую мерную колбу вместимостью 100 мл переносили 2,5 мл раствора В и доводили тем же растворителем до метки (раствор Г). Измеряли суммарную оптическую плотность раствора Г на спектрофотометре в максимуме поглощения КАС при длине волны 274 нм. При расчете содержания КАС вычитали величину светопоглощения дипиридамола при этой длине волны.

Расчет содержания КАС проводили по формуле

$$X_{КАС} = \frac{(A_{274} - C_d \cdot E_d^{274} \cdot 0,025) \cdot m_{CO}^{КАС} \cdot P_1}{A_{CO}^{КАС} \cdot a},$$

где A_{274} – суммарная оптическая плотность компонентов в растворе Г при длине волны 274 нм; C_d – найденное содержание дипиридамола, г; E_d^{274} – удельный показатель поглощения дипиридамола при длине волны 274 нм; $m_{CO}^{КАС}$ – масса навески СО КАС; P_1 – средняя масса суппозитория, г; a – навеска суппозиторной массы для анализа, г.

Проведена оценка качества изготовленных суппозитория по критериям: описание, подлинность, время растворения, средняя масса суппозитория и отклонения от средней массы, посторонние примеси, количественное определение.

Методом хроматографии в тонком слое сорбента доказана подлинность ингредиентов суппозитория, содержащих дипирида-мол и кислоту ацетилсалициловую. Методику можно использовать для подтверждения отсутствия продуктов деструкции. Установлены значения R_f и пределы обнаружения лекарственных веществ (табл. 1).

Таблица 1

Результаты идентификации лекарственных веществ методом хроматографии в тонком слое сорбента

Лекарственное вещество	R_f	Предел обнаружения
КАС	0,51 ± 0,01	10
Дипиридамол	0,35 ± 0,02	0,1
КС	0,21 ± 0,02	1

Метод спектрофотометрии использован для количественного определения ingredi-

ентов в суппозиториях. Дипиридамола определяли по индивидуальному поглощению его при длине волны 410 нм, так как кислота ацетилсалициловая не поглощает свет в этой области спектра. Количественное

определение кислоты ацетилсалициловой проводили в ее максимуме поглощения при 274 нм, вычитая величину светопоглощения дипиридамола при этой длине волны. Результаты анализа приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Результаты анализа дипиридамола в суппозиториях

A_x	A_{CO}^d	Навеска, г	P	Найдено, г	Метрологические характеристики
0,390	0,395	2,0018	2,0034	0,0247	$X = 0,0248$
0,381		1,9974		0,0242	$S = 0,00060$
0,378		1,9899		0,0241	$S_x = 0,00045$
0,393		1,9902		0,0251	$\Delta X = 0,00063$
0,398		1,9935		0,0254	$\varepsilon = \pm 2,54\%$
0,395		1,9964		0,0251	

Таблица 3

Результаты анализа КАС в суппозиториях

A_x	A_{CO}^d	Навеска, г	P	Найдено, г	Метрологические характеристики
0,522	0,490	2,0018	2,0034	0,0355	$X = 0,0347$
0,502		1,9974		0,0342	$S = 0,000707$
0,521		1,9899		0,0357	$S_x = 0,000289$
0,503		1,9902		0,0343	$\Delta X = 0,000742$
0,499		1,9935		0,0340	$\varepsilon = \pm 2,14\%$
0,518		1,9964		0,0353	

Из табл. 2 и 3 следует, что относительная погрешность анализа дипиридамола не превышает $\pm 2,54\%$, кислоты ацетилсалициловой – $\pm 2,14\%$.

Результаты оценки качества суппозитория приведены в табл. 4.

Из табл. 4 следует, что исследуемые суппозитории соответствуют требованиям,

предъявляемым к данной лекарственной форме.

Разработан состав и технология, проведена стандартизация ректальных суппозиториях, содержащих КАС 0,035 г и дипиридамола 0,025 г. В результате предварительных исследований выбрана оптимальная основа: смесь ПЭО-400 и ПЭО-1500 (20:80).

Таблица 4

Результаты оценки качества суппозитория

Показатель качества	Нормы качества	Результаты анализа суппозитория
Описание	Суппозитории белого с желтоватым оттенком цвета, торпедообразной формы	Суппозитории белого с желтоватым оттенком цвета, торпедообразной формы
Подлинность	На хроматограмме должно быть два пятна: одно с R_f 0,35 (дипиридамола), второе с R_f 0,51 (кислота ацетилсалициловая)	На хроматограмме два пятна: одно с R_f 0,35 (дипиридамола), второе с R_f 0,51 (кислота ацетилсалициловая)
Время растворения	Не более 60 минут	18–20 минут
Средняя масса суппозитория	1,9–2,1 г	1,95–2,01 г
Посторонние примеси	На хроматограмме не должно быть дополнительных пятен	На хроматограмме нет дополнительных пятен
Количественное определение: – дипиридамола – КАС	0,0212–0,0287 г 0,0297–0,0402	0,0232–0,0255 г 0,0315–0,0362 г

Разработана методика качественного анализа ингредиентов суппозиториях методом хроматографии в тонком слое сорбента. Выбрана оптимальная система растворителей: хлороформ-ацетон-ледяная уксусная

кислота (10:10:0,2). Проявление лекарственных веществ проводили в УФ-свете и раствором железа (III) хлорида. Значения R_f для дипиридамола составляет 0,35, для кислоты ацетилсалициловой – 0,51. Установ-