

УДК 615.454.2.014.4.074:543.544.943.3

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ И АНАЛИТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ С ЦИННАРИЗИНОМ И КИСЛОТОЙ ЯНТАРНОЙ

Саенко А.Ю., Петров А.Ю., Компанцев Д.В., Степанова Э.Ф., Куль И.Я.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорск, Россия (357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11), e-mail: irinakool@mail.ru

Разработана технология суппозиториев с циннаризином и кислотой янтарной, выбрана оптимальная основа и вспомогательное вещество. Методом диализа через полупроницаемую мембрану установлено, что максимальное высвобождение циннаризина наблюдается из суппозиториев, приготовленных на полиэтиленоксидной основе с 3 % пропиленгликоля. Разработана методика идентификации циннаризина, продукта его деструкции и кислоты янтарной и методом хроматографии в тонком слое сорбента. Оптимальной выбрана система растворителей н-пропанол–р-р аммиака 25 % (7:3). Разработана методика количественного анализа циннаризина в суппозиториях спектрофотометрическим методом при длине волны 253 нм. Для количественного определения кислоты янтарной использовали алкалометрический метод. Проведена валидационная оценка спектрофотометрического анализа циннаризина и кислоты янтарной в суппозиториях по показателям: линейность, прецизионность, правильность. Установлено, что по всем показателям методика соответствует предъявляемым требованиям. Проведена стандартизация суппозиториев по показателям: описание, подлинность, время растворения, температура плавления, однородность массы, посторонние примеси, количественное содержание циннаризина и кислоты янтарной. Установлен срок хранения суппозиториев – 2 года.

Ключевые слова: суппозитории, циннаризин, кислота янтарная.

TECHNOLOGICAL AND ANALYTICAL RESEARCH OF SUPPOSITORIES WITH CINNARIZINE AND SUCCINIC ACID

Saenko A.Y., Petrov A.Y., Kompantsev D.V., Stepanova E.F., Kool I.Y.

Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of SBEE HPE VolgSMU of Minzdrav of Russia (357532, Pyatigorsk, Kalinina Avenue, 11), e-mail: irinakool@mail.ru

There was developed the technology of suppositories with cinnarizine and succinic acid, there were also chosen the optimal base and auxiliary substance. By the method of dialysis through a semipermeable membrane it was established that the maximum release of cinnarizine was observed from suppositories, prepared on the polyethyleneoxide basis with 3% propylene glycol. There was developed the methodology of identification of cinnarizine and the product of its destruction and succinic acid by the method of chromatography in a thin layer of the sorbent. Solvent system n-propanol - aqua ammonia 25 % (7:3) was selected as optimal. There was developed the method of quantitative analysis of cinnarizine in suppositories by the spectrophotometric method at the wavelength of 253 nm. We conducted the validation assessment of spectrophotometric analysis of cinnarizine and succinic acid in suppositories according to the following indices: linearity, precision, accuracy. It was established that according to all indices the technique met the requirements. We carried out the standardization of suppositories according to the following indices: description, identity, time of dissolving, melting point, homogeneity of mass, foreign impurities, quantitative content of cinnarizine and succinic acid. There was set up an expiry date for suppositories – 2 years.

Keywords: suppositories, cinnarizine, succinic acid.

Распространенным заболеванием людей старшего возраста является нарушение мозгового кровообращения. Одним из эффективных лекарственных препаратов для лечения этого заболевания является циннаризин, выпускаемый в виде таблеток по 0,025 г. Однако при длительном приеме этого препарата возможно появление побочного действия [1]. Во избежание этого целесообразно разработать ректальную лекарственную форму препарата, лишенную этого недостатка. В литературе имеются сообщения о целесообразности и эффективности замены пероральных лекарственных препаратов ректальными [2, 3].

Целью исследования явилась разработка состава, технологии и стандартизация рациональной лекарственной формы – суппозиториев с циннаризином 0,025 г и кислотой янтарной 0,1 г. Кислота янтарная улучшает клеточное дыхание и работу мозга, печени, почек, усиливает действие других лекарств. Сочетание таких лекарственных препаратов будет эффективно при лечении гериатрических больных.

Материалы и методы исследования

В работе использовали методы: спектрофотометрии, хроматографии в тонком слое сорбента, диализа через полупроницаемую мембрану, термического разложения.

Выбор оптимальной основы, биодоступность циннаризина и процесс высвобождения его из суппозиториев исследовали методом диализа через полупроницаемую мембрану.

Для подтверждения подлинности и изучения продуктов деструкции рибоксина использовали метод тонкослойной хроматографии на пластинках «Сорбфил» в оптимальной системе растворителей н-пропанол–р-р аммиака 25 % (7:3). Проявляли пятна циннаризина в УФ-свете и кислоту янтарную раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия [4].

Для количественного определения циннаризина использовали спектрофотометрический метод, кислоты янтарной – алкалиметрический.

Качество приготовленных суппозиториев оценивали согласно требованиям Государственной фармакопеи XII издания. Для этой цели использовали показатели: описание, подлинность, средняя масса суппозиториев и отклонения от нее, время растворения, температура плавления, посторонние примеси, количественное содержание.

Проведена валидационная оценка разработанных суппозиториев. Для этого использовали показатели: линейность, прецизионность, правильность.

Результаты исследования и их обсуждение

При выборе основы суппозиториев использовали липофильные: комплексную жировую основу (КЖО), масло какао, твердый жир типа А, суппоцир; гидрофильную: полиэтиленоксидную (ПЭО) и дифильную – витепсол.

Кинетику высвобождения циннаризина изучали методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану, диализная среда – спирт этиловый 40 %. Количественное определение его проводили спектрофотометрическим методом (253 нм) (рис. 1).

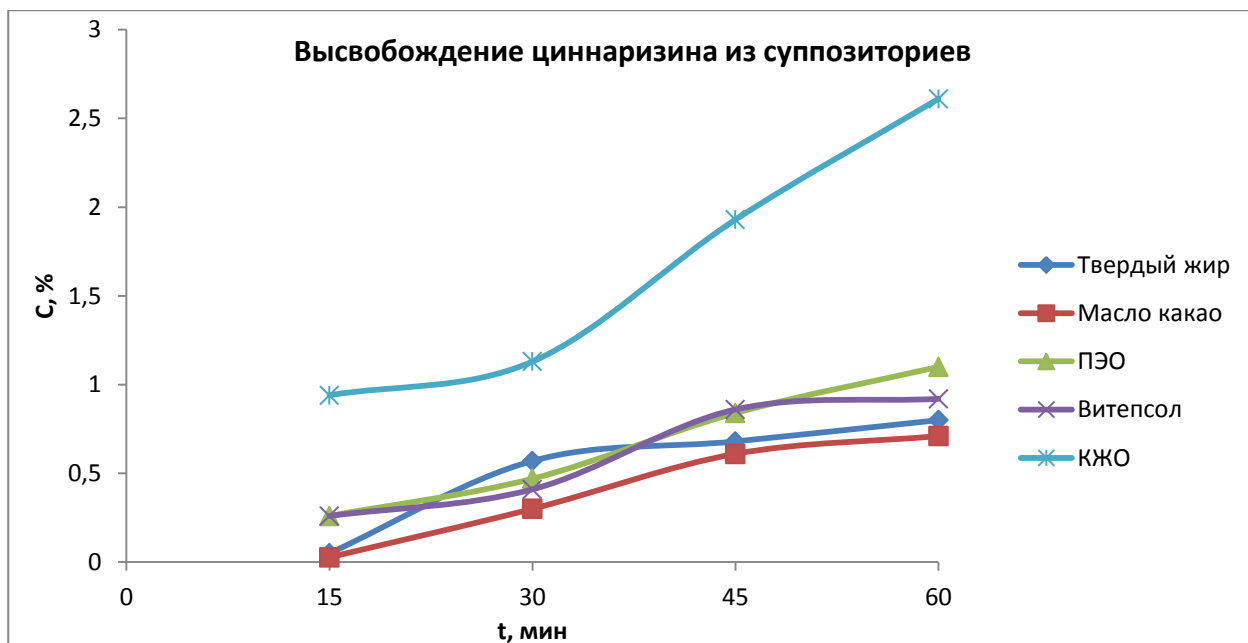


Рис. 1. Результаты высвобождения циннаризина из суппозитория

Из рисунка 1 следует, что больше всего циннаризина высвобождается за 60 минут из полиэтиленоксидной основы (ПЭО) и комбинированной жировой основы (КЖО).

При выборе вспомогательных веществ были использованы пропиленгликоль и эмульгатор Т-2.

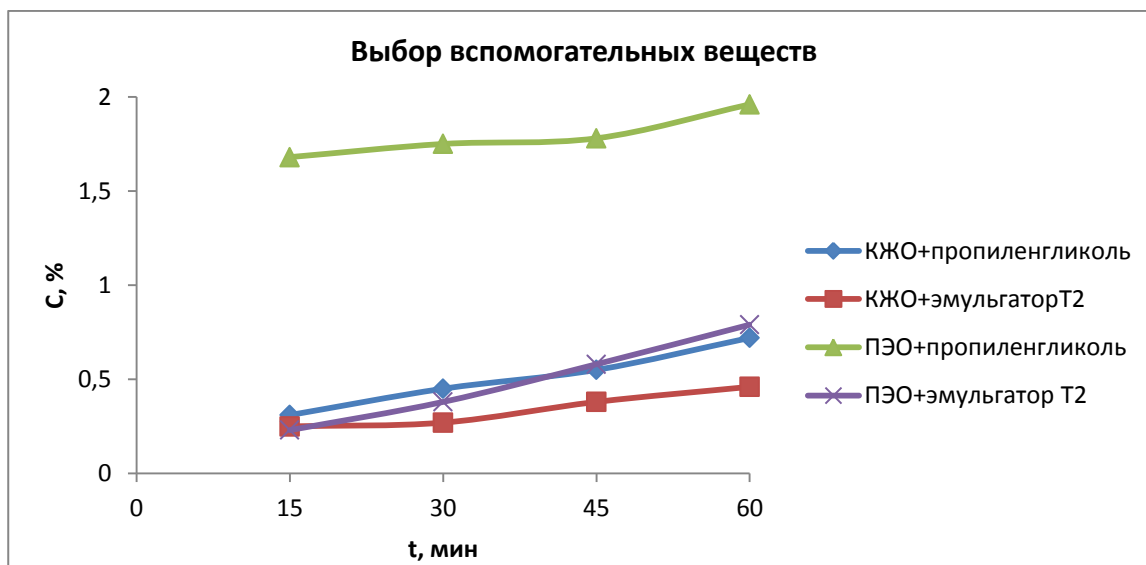


Рис. 2. Результаты выбора вспомогательных веществ

Установлено, что наибольшее количество циннаризина наблюдается при использовании полиэтиленоксидной основы и 3 % пропиленгликоля.

Для подтверждения подлинности, изучения стабильности рибоксина и обнаружения возможных продуктов деструкции был использован метод тонкослойной хроматографии на пластинках «Сорбфил». В работе использовали ряд систем, содержащих полярные и неполярные растворители (табл. 1).

Результаты выбора системы растворителей

Состав системы	R_f		Время, мин
	циннаризин	янтарная кислота	
Система 1: гексан – ацетон – бензол – раствор аммиака 25%(35:25:15:1)	0,67	0	14
Система 2: этанол 40 % - хлороформ – раствор аммиака 25 % (70:40:20:20)	0,94	0,75	60
Система 3: этилацетат – муравьиная кислота – вода (3:1:1)	0,1	0	33
Система 4: н-пропанол – р-р аммиака 25 % (70:30)	0,88	0,54	50

Из таблицы 1 следует, что оптимальной системой является н-пропанол – раствор аммиака 25 %.

Для изучения возможных продуктов деструкции было проведено термическое разложение циннаризина, кислоты янтарной и их модельной смеси (0,025:0,1). Лекарственные вещества помещали в бюкс и нагревали в сушильном шкафу при температуре 105 °С. Контроль проводили через каждые сутки методом тонкослойной хроматографии (рис. 3).

Установлено, что через 3 суток термического разложения обнаружены дополнительные пятна продукта деструкции циннаризина с $R_f = 0,71$. Такое же пятно обнаружено после термического разложения смеси циннаризина и кислоты янтарной. Таким образом, при обнаружении дополнительного пятна с указанным значением R_f субстанцию или лекарственное вещество в суппозиториях следует считать несоответствующим требованиям ФС.

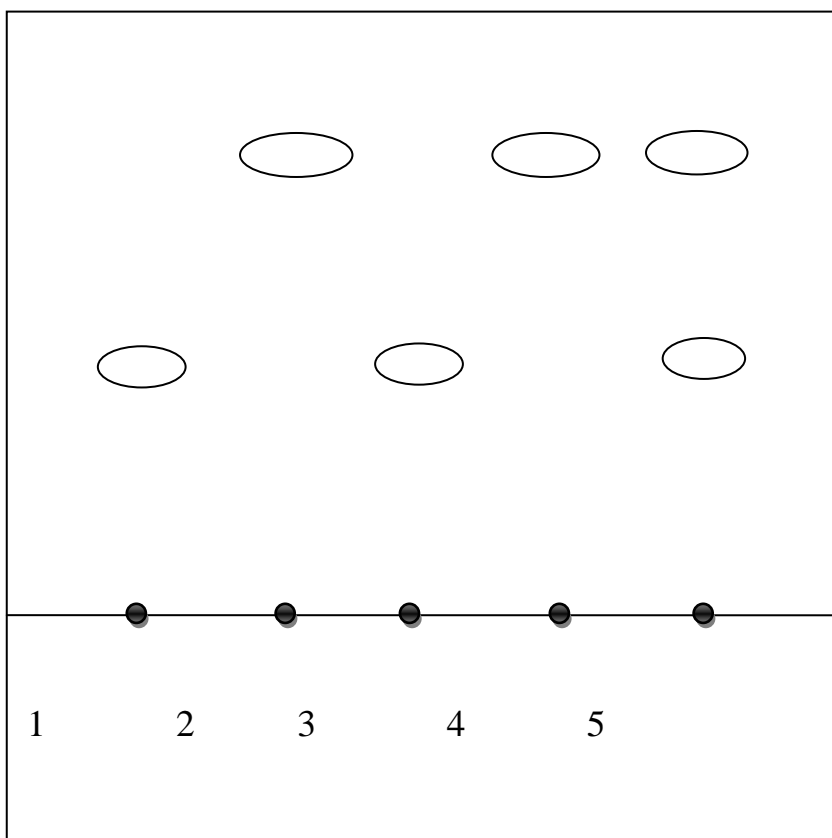


Рис. 3. Хроматограмма термического разложения в течение 3 суток

- 1 – СО янтарной кислоты;
- 2 – СО циннаризина;
- 3 – янтарная кислота после термического разложения;
- 4 – циннаризин после термического разложения;
- 5 – янтарная кислота + циннаризин после термического разложения.

Количественное определение циннаризина определяли спектрофотометрическим методом в максимуме поглощения при длине волны 253 нм. Кислота янтарная в этой области не имеет светопоглощения и не мешает определению циннаризина. Это подтверждает специфичность спектрофотометрического определения циннаризина.

Для количественного определения кислоты янтарной использовали алкалиметрический метод (индикатор – фенолфталеин). Результаты количественного определения компонентов суппозитория приведены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты количественного определения компонентов суппозитория

Лекарственное вещество	\bar{X}	S	S_x	ΔH	$\pm \varepsilon, \%$
циннаризин	0,0251	0,000548	0,000223	0,000574	2,29
Кислота янтарная	0,0994	0,00123	0,00050	0,00128	1,29

Из таблицы 2 следует, что относительная погрешность анализа циннаризина в суппозиториях не превышает $\pm 2,29\%$, кислоты янтарной $\pm 1,29\%$.

Проведена валидационная оценка спектрофотометрического анализа компонентов суппозиторий по показателям: линейность, прецизионность, правильность [5]. Для подтверждения линейности методики построены градуировочные графики циннаризина и кислоты янтарной (рис. 4, 5).

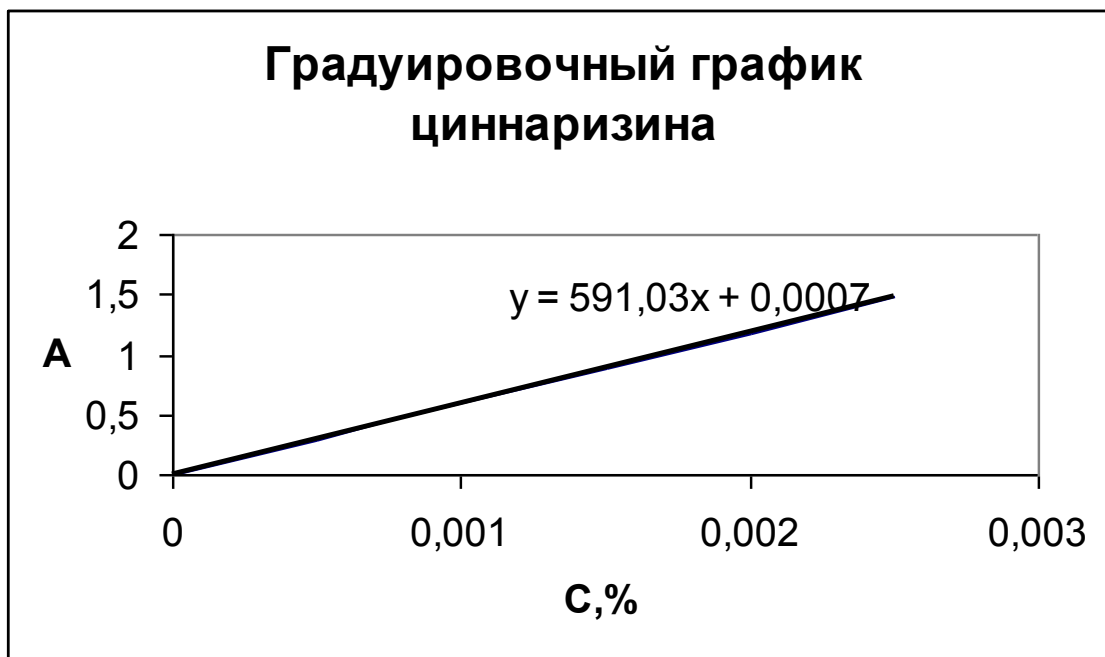


Рис. 4. Градуировочный график зависимости оптической плотности от концентрации циннаризина



Рис. 5. Градуировочный график анализа кислоты янтарной алкалиметрическим методом

Рассчитаны уравнения градуировочных графиков и коэффициенты корреляции, равные 0,999, что подтверждает линейность разработанной методики.

Установлена прецизионность и правильность методик (табл. 3).

Таблица 3

Результаты определения прецизионности и правильности методик количественного определения компонентов

Показатель	Циннаризин	Кислота янтарная
Прецизионность: относительное стандартное отклонение (RSD)	2,81	1,72
Правильность: открываемость R, %	99,75	99,55

Полученные результаты свидетельствуют о валидности методик и возможности их использования для анализа компонентов изучаемых суппозиторий.

Проведена стандартизация суппозиторий по показателям: описание, подлинность, средняя масса суппозиторий и отклонения от нее, время растворения, посторонние примеси, количественное содержание (табл. 4).

Таблица 4

Результаты стандартизации компонентов в суппозиториях

Показатели качества	Нормы качества	Результаты
описание	суппозитории должны быть белого цвета, торпедообразной формы	суппозитории белого цвета, торпедообразной формы
подлинность	на хроматограмме должно наблюдаться два пятна	на хроматограмме наблюдается два пятна
время растворения	не более 60 минут	30-35 минут
средняя масса суппозитория, г	1,9-2,1	1,95-1,98
отклонение от средней массы, %	±5	от +3,2-до -2,5
посторонние примеси	на хроматограмме не должно быть дополнительных пятен	на хроматограмме нет дополнительных пятен
количественное содержание циннаризина, г	0,0212-0,0287	0,0231-0,0262
количественное содержание кислоты янтарной, г	0,09-0,11	0,097-0,101

Установлено, что приготовленные суппозитории по всем показателям качества соответствуют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме (табл. 4).

Для установления срока годности суппозитории упаковывали в контурные упаковки из полимерных материалов и хранили их в холодильнике (4 ± 1) °С, подвергая контролю через

6, 12, 18, 24 месяца с помощью химических и физико-химических методов исследования. Оценку качества проводили по указанным выше показателям.

Результаты визуального контроля показали, что внешний вид суппозитория не менялся в течение всего срока наблюдения, а суппозиторная масса оставалась однородной.

Установлено, что количество действующего вещества в процессе хранения суппозитория практически не изменялось.

При испытании на подлинность на хроматограмме наблюдалось два пятна, соответствующие по значению R_f пятнам СО циннаризина и кислоты янтарной. Дополнительных пятен не обнаружено, что подтверждает отсутствие продуктов деструкции.

Время растворения суппозитория не превышало 60 мин и составляло в процессе хранения 30–35 мин.

Средняя масса суппозитория оставалась стабильной.

На основании проведенных исследований можно сделать заключение: разработанные суппозитории стабильны в течение 24 мес., что позволяет установить срок их хранения – 2 года.

Выводы. Разработана технология суппозитория с циннаризином и кислотой янтарной, выбрана оптимальная основа и вспомогательное вещество. Разработана методика идентификации компонентов и продукта деструкции циннаризина методом хроматографии в тонком слое сорбента. Разработана методика количественного анализа циннаризина в суппозиториях спектрофотометрическим методом и кислоты янтарной – алкалиметрическим. Проведена стандартизация суппозитория и установлен срок их хранения – 2 года.

Список литературы

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд. перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2010. – С. 402.
2. Степанова Э.Ф. Разработка технологии и валидационная оценка методик анализа суппозитория с кислотой глютаминовой // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 22 (117). – Вып. 16/2. – С. 117-120.
3. Саенко А.Ю. Фармако-технологические исследования желатиновых ректальных капсул с циннаризином // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22 (141). – Вып. 20. – С. 150-154.
4. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии: в 2 т. – М., 1980. – Т. 1. – С. 207.

5. Руководство ICH «Валидация аналитических методик. Содержание и методология Q2(R1)» // Фармация. – 2008. – № 4. – С. 3-10.

Рецензенты:

Молчанов Г.И., д.фарм.н., профессор кафедры мировой экономики филиала РЭУ им. Г.В.

Плеханова в г. Пятигорске, г. Пятигорск;

Кодониди И.П., д.фарм.н., доцент кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Пятигорск.