

Благоразумная Наталья Васильевна,
к.ф.н., доцент, ПМФИ – филиал
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Волокитина Дарья Сергеевна,
к.ф.н., ПМФИ – филиал
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Дуккардт Людмила Николаевна,
к.ф.н., доцент, ПМФИ – филиал
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

РАЗРАБОТКА СПОСОБОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СУППОЗИТОРИЕВ С ЦИННАРИЗИНОМ И ФЕНОТРОПИЛОМ

Аннотация. Ноотропы – это вещества, оказывающие специфическое влияние на высшие интегративные функции мозга, улучшающие память, облегчающие процесс обучения, стимулирующие интеллектуальную деятельность, повышающие устойчивость мозга к повреждающим факторам, улучшающие кортикально-субкортикальные связи. Ноотропные препараты способны улучшать когнитивные (познавательные) функции как у здоровых людей, так и, в особенности, нарушенные при различных заболеваниях. В настоящее время для лечения заболеваний, связанных с нарушением мозгового кровообращения, широко применяются лекарственные средства для парентерального введения. Недостатком внутривенного и внутриартериального приёма лекарственных препаратов является отсутствие биологической фильтрации. Прежде, чем попасть в системный кровоток препараты, введенные per os, должны пройти желудок, тонкий кишечник, печень, в которой они в определённой (иногда даже в значительной) степени разрушаются и адсорбируются, что может привести к повреждению этого органа. Лекарственные средства, поступившие в организм в форме ректального суппозитория, адсорбируются в прямой кишке и всасываются как в кровеносную, так и лимфатическую системы, имеющих в этой области особенное развитие. При этом лишь незначительная часть адсорбированных препаратов поступает в воротную вену, несущую кровь от внутренних органов к печени. Актуальным оказался вопрос предложить новую лекарственную форму для ноотропных препаратов – ректальные суппозитории.

Ключевые слова: Ноотропные препараты, ректальные суппозитории, модельная смесь, циннаризин, фенотропил.

Для создания модельной смеси лекарственного средства и разработки способов его анализа были использованы субстанции лекарственных веществ, отвечающие требованиям НД.

Изготовлены суппозитории с циннаризином и фенотропилом состава (на 100 суппозиториях):

Циннаризина 5,0

Фенотропила 5,0

Основы (ПЭО) необходимое количество для получения суппозитория массой 2,0 г.

Полученные суппозитории имеют торпедообразную форму белого цвета со слегка кремоватым оттенком. Масса одного суппозитория находилась в пределах $2,0 \pm 0,01$ г., содержание циннаризина и фенотропила по $0,05 \pm 0,002$ г.



Качество полученных суппозиториях определяли в соответствии с требованиями ГФ XV издания. Стандартизацию полученных суппозиториях проводили по следующим показателям: внешний вид, однородность, средняя масса и отклонения от средней массы, растворение. Соблюдение всех перечисленных требований необходимо для обеспечения точности дозирования, оптимального значения величины pH, содержания влаги, т.к. они влияют на определение подлинности, количественного содержания и стабильности препаратов [1].

Полученные суппозитории с циннаризином и фенотропилом имеют форму цилиндра с заостренным концом белого цвета со слегка кремоватым оттенком. Все они обладают достаточной твердостью, обеспечивающей удобство применения.

Однородность суппозиториях проверяли визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений.

Для определения средней массы суппозиториях определяли на аналитических весах массу 20 суппозиториях с точностью до 0,01 г. Затем взвешивали каждый из 20 суппозиториях с точностью до 0,01 г. Выбирали максимальное и минимальное значение массы и вычисляли отклонения от средней массы по формуле:

$$X = \frac{(m_{cp} - m)}{m_{cp}} \times 100\%; \quad (1)$$

где:

m_{cp} – средняя масса суппозитория, г;

m – максимальная или минимальная масса суппозитория, г;

X – отклонение в массе суппозиториях, %.

Согласно нормативной документации, отклонение в массе отдельных суппозиториях не должно превышать $\pm 5\%$ и только два суппозитория могут иметь отклонение 7,5%.

Для полученных суппозиториях определяли время растворения, так как они приготовлены на гидрофильной основе. Для этого один суппозиторий помещали на дно сосуда вместимостью 100 мл, содержащего 50 мл воды с температурой $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Сосуд через каждые 5 минут взбалтывали таким образом, чтобы жидкость и проба приобрели вращательное движение. Суппозиторий должен растворяться в течение 1 часа [1].

Показатели качества суппозиториях с циннаризином и фенотропилом представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели качества суппозиториях с циннаризином и фенотропилом

Описание	Однородность	Средняя масса, г	Отклонения от средней массы, %	Растворение, мин
суппозитории цилиндрической формы белого цвета со слегка кремоватым оттенком	на продольном срезе суппозитории однородны	2,01	+1,7% -2,4%	35

Как видно из таблицы все показатели качества суппозиториях с циннаризином и фенотропилом соответствуют требованиям ГФ.

Для качественного анализа циннаризина и фенотропила в суппозиториях использовали химические реакции и физико-химические методы.

Перед выполнением реакций получали извлечение активных веществ из суппозитория. С этой целью один суппозиторий растворяли в воде, при подогревании на водяной бане до $40-50^\circ\text{C}$, периодически помешивая. После чего раствор охлаждали до комнатной температуры.



Полученный раствор (раствор А) использовали для проведения реакций подлинности на циннаризин и фенотропил.

Для качественного анализа циннаризина в суппозиториях использовали цветные реакции:

- в пробирку помещали 2 мл раствора А, прибавляли к нему 0,1 мл хромовой кислоты, образовывался желто-оранжевый осадок;
- к 2 мл раствора А приливали 2 мл раствора кобальтнитрита натрия в концентрированной серной кислоте появлялось бурое окрашивание;
- к 3 мл раствора А прибавляли 2 мл раствора кислоты лимонной безводной в ледяной уксусной кислоте, нагревали на водяной бане до появления пурпурного окрашивания [2,3].

Для идентификации фенотропила в суппозиториях проводили реакцию с раствором натра едкого.

В пробирку помещали 2 мл раствора А, к нему приливали 1 мл 1М раствора гидроксида натрия, образовывался аммиак, который обнаруживали по запаху и окрашиванию влажной лакмусовой бумажки в синий цвет.

Результаты качественного анализа циннаризина и фенотропила в суппозиториях с помощью химических реакций представлены в таблице 2.

Таблица 2

Качественное определение циннаризина и фенотропила в суппозиториях

препарат	реактив	аналитический эффект
циннаризин	0,1 М раствор хромовой кислоты	желто-оранжевый осадок
	с раствором кобальтнитрита натрия	бурое окрашивание
	раствор кислоты лимонной в ледяной уксусной кислоте	пурпурное окрашивание
фенотропил	раствор натра едкого	запах аммиака, посинение влажной лакмусовой бумажки

Предложенные методики идентификации циннаризина и фенотропила при их совместном присутствии были подвергнуты валидационной оценке. С этой целью приготовили модельные смеси суппозиторий, содержащих только циннаризин или фенотропил. Высвобождение ингредиентов проводили по методике, описанной выше. Реакции, проведенные для идентификации циннаризина (с раствором кобальтнитрита натрия, с раствором хромовой кислоты и раствором кислоты лимонной) использовали для подтверждения подлинности фенотропила по вышеописанным методикам, результат был отрицательным. И наоборот, реакции, предложенные для идентификации фенотропила (с раствором натра едкого) проводили для качественного анализа циннаризина. Ожидаемого аналитического эффекта при этом не наблюдалось.

Для качественного анализа циннаризина и фенотропила при их совместном присутствии использовали метод ВЭЖХ. С этой целью была приготовлена модельная смесь циннаризина и фенотропила. Около 0,05 г. циннаризина и около 0,05 г. фенотропила (точные навески) помещали в мерную колбу на 250 мл, приливали 50 мл спирта и тщательно перемешивали вращательными движениями. Затем доводили спиртом до метки. Полученный раствор центрифугировали при 7000 мин⁻¹, в течение 5 мин. Анализировались стандартные образцы циннаризина и фенотропила и их модельные смеси. Исследование проводили с использованием системы для ВЭЖХ Стайер фирмы «Аквилон», с колонкой «С 18 Phenomenex» USA, с содержанием углерода около 16%. Размер колонки 150х4,6 мм. Ввод пробы осуществлялся с помощью петлевого дозатора. Объем пробы 20 мкл. Элюирование



проводили в градиентном режиме при длине волны 254 нм. В результате было установлено, что оптимальными условиями являются: элюент А – ацетонитрил, элюент В – раствор кислоты муравьиной 2%, содержание ацетонитрила до 3 минуты было 30%, а от 3 до 15 минуты его концентрация возрастала до 100%, при расходе подвижной фазы 1 мг/мл [4]. Полученная хроматограмма модельной смеси образцов представлена на рисунке 1.

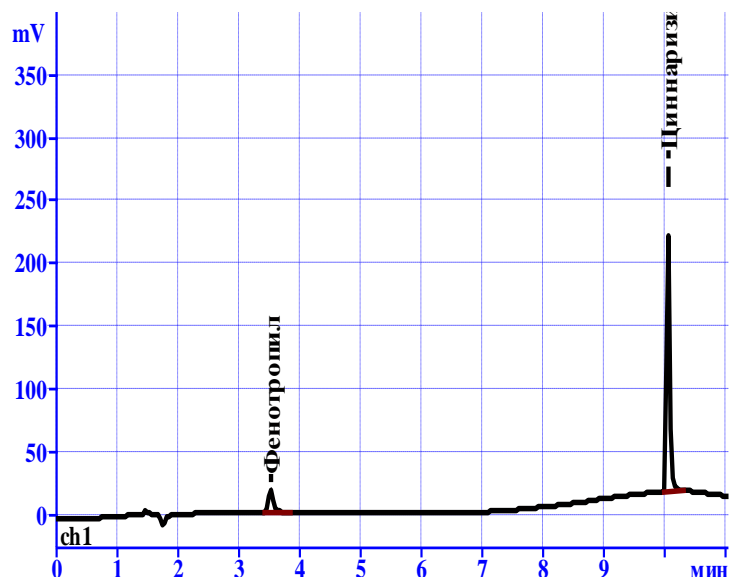


Рисунок 1. Хроматограмма модельной смеси циннаризина и фенотропила

Для качественного определения циннаризина и фенотропила в лекарственной форме брали 1 суппозиторий помещали в термостойкую колбу, прибавляли 50 мл спирта этилового и растворяли на водяной бане, периодически помешивая. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры, тщательно перемешивали. Извлечение центрифугировали при 7000 мин⁻¹, в течение 5 мин. Исследование проводили по вышеизложенной методике. Хроматограмма извлечения представлена на рисунке 2.

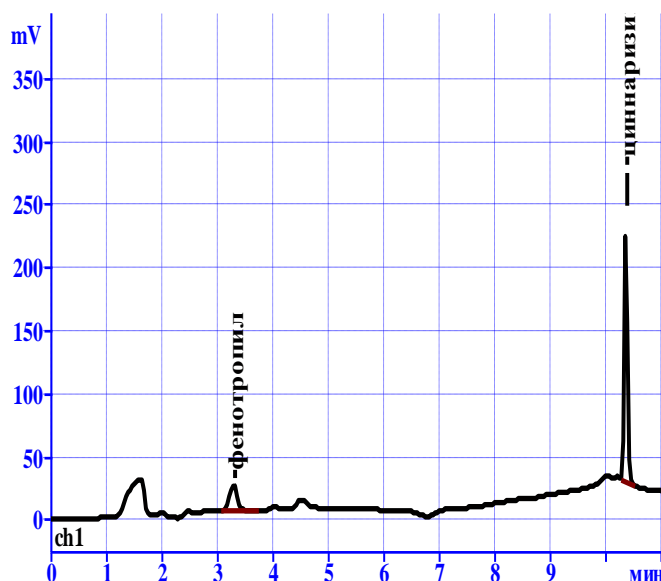


Рисунок 2. Хроматограмма спиртового извлечения из суппозитория с циннаризином и фенотропилом



Идентификацию проводили, сравнивая время удерживания образцов испытуемого раствора и время удерживания образцов модельной смеси. Исходя из предложенных хроматограмм, следует, что: время удерживания фенотропила и циннаризина в исследуемом растворе совпадает со временем удерживания раствора стандартных образцов. Кроме того, методом добавок было установлено, что площади пиков увеличиваются пропорционально количеству добавленных стандартов, а ассиметричность и эффективность остается на прежнем уровне, что свидетельствует о способности методики специфично открыть циннаризин и фенотропил в суппозиториях.

Заключение. Проведена оценка качества изготовленных суппозиторий с циннаризином и фенотропилом на гидрофильной основе. Разработана методика качественного определения циннаризина и фенотропила в суппозиториях и экспериментально доказана специфичность предложенных методик, с помощью которых можно идентифицировать каждый из ингредиентов при их совместном присутствии в суппозиториях.

Список литературы:

1. Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]. – 15-е изд. – М.: МЗ РФ, 2023. – Т. 1. Режим доступа: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v15/vol1/>.
2. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. Для ВУЗов. – 3-е изд. Перераб. и доп. / В.Г. Беликов – Пятигорск, 2003. – 516с.
3. От субстанции к лекарству: учеб. пособие (под ред. В.П. Черных). – Харьков: НФаУ, 2005.- С. 1166-1167.
4. Передеряев, О.И. Градиентный вариант высокоэффективной жидкостной хроматографии как унифицированный метод определения наркотических средств, психотропных и сильнодействующих веществ: автореф. дис. ... кан. фармац. наук: 15.00.12 / Передеряев О.И. – М., 2006. – 24с.

