



УДК 615.273'454.23.014.22.015.14'4

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ, СОДЕРЖАЩИХ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВУЮ КИСЛОТУ И ДИПИРИДАМОЛ

Т.Н. Глижова
З.Ф. Степанова

*Пятигорская государственная
фармацевтическая академия*

e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

Разработаны комбинированные суппозитории, содержащие кислоту ацетилсалициловую и дипиридамолом, изучена их антиагрегантная активность. В результате исследований было доказано, что ректальная форма комбинированных суппозиториях с ацетилсалициловой кислотой и дипиридамолом оказывает выраженное антиагрегантное действие по сравнению с лекарственными препаратами монософта.

Ключевые слова: суппозитории, антиагрегантное действие, ацетилсалициловая кислота, дипиридамолом.

В настоящее время инсульт – вторая после ишемической болезни сердца (ИБС) причина смертности в мире, поэтому одной из основных задач современной медицины является профилактика инсульта. Применяется достаточно много средств для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), терапии ИБС. Применение этих препаратов для многих пациентов становится пожизненным, поэтому к их эффективности и безопасности необходимо предъявлять самые высокие требования.

Накопленные к сегодняшнему дню результаты исследований позволили признать назначение антиагрегантов наиболее перспективным путем профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Целями наших исследований стали: подбор оптимальной основы для суппозиториях с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и дипиридамолом, технология и биофармацевтическое исследование.

При разработке суппозиториях одним из значимых фармацевтических факторов, оказывающим значительное влияние на высвобождение и всасывание вещества, является основа [3, 4].

При разработке суппозиториях с АСК и дипиридамолом к основе предъявляли такие требования, как отсутствие раздражающего действия и одновременно наличие достаточно высоких адгезивных свойств по отношению к слизистой оболочке кишечника, стабильность при хранении, совместимость с лекарственными веществами, а также способность легко их отдавать. В результате анализа литературы, для проведения эксперимента были использованы основы гидрофильного и липофильного характера [4, 5]. Среди гидрофильных суппозиторных основ в отечественной и зарубежной фармации широкое применение находят полиэтиленгликоли (ПЭГ). При разработке суппозиториях многими авторами чаще используются сплавы ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 в соотношении 1:9 и 2:8. На основании этого и учитывая содержание лекарственных веществ, вводимых по типу суспензии, в эксперименте использовали сплав ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 в соотношении 2:8.

Учитывая литературные данные, использовали традиционную дозировку дипиридамола. Как антиагрегант кислота ацетилсалициловая действует в диапазоне доз 30–325 мг, поэтому в эксперименте использовали дозу на человека 1 мг/кг и 0,5 мг/кг. Эффект дипиридамола, по данным литературы, достигается уже при дозировке 0,25 мг. Нами предварительно были проведены биофармацевтические исследования по выбору оптимальной основы для суппозиториях комбинированного состава, содержащих кислоту ацетилсалициловую и дипиридамолом. Для этого мы использовали метод высвобождения в желатиновый гель с индикатором – раствором хлорида железа 1%.

После взаимного контакта действующих веществ с желатиновой массой наблюдали окрашенные зоны. Анализируя полученные данные, можно заключить, что оп-



тимальные результаты в плане высвобождения обеспечивает основа ПЭГ 400 и ПЭГ 1500 в соотношении 2:8.

Выполнение биологических исследований на лабораторных животных проводилось с учетом Рекомендации по этике Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) [6]. В этой связи, эксперимент обоснован и направлен на получение результатов, не достижимых другими методами; при проведении эксперимента были приняты меры, позволяющие избежать излишних физических страданий экспериментальных животных.

Для фармакологического исследования были разработаны экспериментальные образцы суппозиторий с разной дозировкой АСК для определения оптимального соотношения с дипиридамолом. Изучаемые суппозитории применяли в экспериментальной дозировке с учетом коэффициента межвидового переноса доз. С учетом коэффициента межвидового переноса доз с организма человека на крыс (0,59) изготовили лабораторные образцы суппозиторий с эквивалентным содержанием компонентов в разных дозах. Суппозитории экспериментальным животным (крысы) вводили ректально в охлажденном виде ежедневно в течение 7 дней в одно и то же время. Диаметр лабораторных образцов суппозиторий составил 2,5-2,8 мм, длина 28–31 мм.

Наиболее эффективными оказалась суппозитории, содержащие небольшие дозы АСК. Комбинированные суппозитории с содержанием аспирина 0,89 и дипиридамола 0,6 проявили наиболее благоприятный фармакологический эффект, интегрируя специфическое действие при минимизации отрицательного побочного воздействия.

Для идентификации АСК и дипиридамола, а также продуктов их деструкции был использован метод хроматографии в тонком слое сорбента. Был изучен ряд систем, содержащих полярные и неполярные растворители.

На хроматографическую пластинку «Сорбфил» наносили по 1 мкл 0,1% растворов АСК, кислоты салициловой (СК) – продукта её деструкции и 0,01% раствора дипиридамола в спирте этиловом 95%. Пятна высушивали на воздухе и хроматографировали восходящим способом. Хроматограмму высушивали и проявляли сначала в УФ-свете (254 нм). Дипиридамолом обнаруживали по ярко-зеленой флуоресценции на фиолетовом фоне. Затем хроматограмму обрабатывали раствором хлорида железа (III) с последующим нагреванием в сушильном шкафу при температуре 105°C в течение 5 минут. АСК и СК обнаруживали по появлению фиолетовых пятен на желтом фоне. Значения R_f приведены в табл. 1.

Таблица 1

Выбор системы растворителей

Состав системы	Кг		
	дипиридамолом	КАС	КС
Хлороформ-ацетон-ледяная уксусная кислота (10:10:0,2)	0,35	0,51	0,21
Хлороформ-ацетон-ледяная уксусная кислота (19:0,2:0,8)	0	0,49	0,43
Хлороформ-ацетон (1:1)	0,24	0,19	0,15
Этанол-вода-25% раствор гидроксида аммония (25:0,3:0,25)	0,95	0	0,30
Хлороформ-этанол-ледяная уксусная кислота (19:2,5:2,5)	0,56	0,61	0,45
Хлороформ-этанол-ледяная уксусная кислота (95 : 1 :4)	0,84	0,87	0,80
Этанол	0,73	0,68	0,61
Хлороформ-ацетон-ледяная уксусная кислота 5:15:0,2)	0,66	0,70	0,68

Для определения предела обнаружения на хроматографическую пластинку наносили микрошприцем по 0,1; 0,2; 0,3; 1,0 мкл 0,1% растворов АСК и СК и такие же количества 0,01% раствора дипиридамола. Хроматографировали по описанной выше методике и проявляли. Установленные пределы обнаружения приведены в табл. 2.

Для изучения продуктов деструкции проведено термическое разложение лекарственных веществ. Индивидуальные лекарственные вещества и искусственную смесь, содержащую 0,070 г АСК и 0,025 г дипиридамола, помещали в бюксы и нагревали в сушильном шкафу при температуре 105°C. Отбор проб проводили через 1, 3, 6, 24, 36 и 48 часов. Отбирали по 0,01 г каждого лекарственного вещества из пробы, растворяли в



10 мл спирта этилового 95% и наносили по 1 мкл на хроматографическую пластинку. Параллельно наносили пятна свидетелей – такие же количества растворов стандартных образцов лекарственных веществ и искусственной смеси ингредиентов. Хроматограммы рассматривали в УФ-свете и после обработки раствором хлорида железа (III).

Таблица 2

Пределы обнаружения лекарственных веществ

Лекарственное вещество	Предел обнаружения в мкг
Дипиридамо́л	0,1
АСК	10
СК	1

Установлено, что через 1 час термического разложения в АСК и в смеси ингредиентов были обнаружены пятна с $R_f=0,21$, соответствующие кислоте салициловой.

Проведенные исследования продемонстрировали перспективность разработанной лекарственной формы для дальнейшего более подробного исследования в экспериментальной и клинической фармакологии, конечной целью которых является выпуск лекарственного препарата суппозиторийев, содержащих ацетилсалициловую кислоту с дипиридамо́лом.

Литература

1. Барене, И.А. Разработка ректальной формы производного дигидронитидина сердечно-сосудистого действия / И.А. Барене, И.Н. Консантинова, В.Г. Микожан // Актуальные вопросы фармацевтической жизни и практики: Тез. докл. в 2 ч. – 4.1. – Курск, 1991. – С. 136-137.
2. Большаков, О.П. Дидактические и этические аспекты проведения исследований на биомоделях и на лабораторных животных / О.П. Большаков, Н.Г. Незнанов, Р.В. Бабаханян // Качественная клиническая практика – 2002. – №1.
3. Головин, В.А. Лекарственные средства для ректального введения / В.А. Головин, Л.А. Пешехонтова, Е. Лукаш // Врачебное дело. – 1984. – № 11. – С. 7-11.
4. Гуревич, К.Г. Клиническое применение дипиридамо́ла/ К.Г. Гуревич // Вопросы биологической медицины и фармации. – 2003. – № 3. – С.3-4.
5. Козлова, Н.Г. Некоторые особенности создания лекарственных свойств в форме суппозиторийев / Н.Г. Козлова, Е.Е. Замираева, Л.И. Драник//Фармация. – 1992. – Т.41, № 6. – С.80-83.
6. Ушкалова, Е.А. Ацетилсалициловая кислота в первичной и вторичной профилактике инсульта / Е.А. Ушкалова // Фарматека. – 2007. – № 15. – С. 15-21.

THE DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY AND DIOPHARMACEUTICAL STUDIES OF SUPPOSITORIES CONTAINING ACETYLSALICYLIC ACID AND DIPYRIDAMOLE

T.N. Glizhova
E.F. Stepanova

*Pyatigorsk State
Pharmaceutical Academy*

e-mail: E.F.Stepanova@mail.ru

Composite suppositories containing acetylsalicylic acid and dipyridamole were developed, and their antiplatelet activity was studied. As a result of these studies it was shown that the rectal suppository forms of composite with acetylsalicylic acid and dipyridamole has a strong antiplatelet effect compared with monocomposition medicine agents.

Key words: suppositories, antiplatelet effect, aspirin, dipyridamole.