



УДК 615.22´454.2.014.22.074

## ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛАТИНОВЫХ РЕКТАЛЬНЫХ КАПСУЛ С ЦИННАРИЗИНОМ

**А.Ю. САЕНКО**  
**Э.Ф. СТЕПАНОВА**  
**А.Ю. ПЕТРОВ**  
**И.Я. КУЛЬ**

*Пятигорский филиал ГОУ ВПО  
Волгоградский государственный  
медицинский университет*

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

Разработана технология желатиновых ректальных капсул, содержащих циннаризин. В качестве дисперсионной среды использовано масло льняное. Методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану выбрано оптимальное вспомогательное вещество – эмульгатор Т-2.

Разработаны методики качественного анализа методом тонкослойной хроматографии и количественного определения методом спектрофотометрии.

Проведена валидационная оценка методик анализа желатиновых ректальных капсул.

Установлено, что капсулы по всем показателям качества соответствуют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

Ключевые слова: желатиновые ректальные капсулы, циннаризин, масло льняное.

**Введение.** Нарушение мозгового кровообращения встречается у 60% больных пожилого возраста. В связи с этим поиск новых сочетаний лекарственных средств для лечения этого заболевания является актуальным. Одним из эффективных лекарственных препаратов, применяемых для лечения этого заболевания, является циннаризин в таблетках по 0,025 г. При приеме препарата иногда возможно побочное действие: сухость во рту, желудочно-кишечные расстройства [1]. Для их устранения следует искать ректальную лекарственную форму, лишенную этих недостатков. При этом следует учитывать, что большинство больных, страдающих атеросклерозом или нарушением мозгового кровообращения – люди пожилого возраста, у которых уже имеются заболевания желудочно-кишечного тракта.

С этой точки зрения заслуживают внимания желатиновые ректальные капсулы [2]. В качестве носителя использовано льняное масло, обладающее антисклеротическим действием. Циннаризин вводили в виде суспензии.

**Целью** исследования была разработка технологии, анализ и валидационная оценка разработанных методик анализа желатиновых ректальных капсул, содержащих суспензию циннаризина.

**Материалы и методы.** Желатиновые капсулы готовили методом погружения, используя состав, принятый отечественной промышленностью для производства мягких желатиновых капсул:

Желатина	25%
Глицерина	8%
Воды	66,83%
Натрия метабисульфита	0,05%
Кислоты салициловой	0,012%

Для улучшения дисперсности циннаризина в масляную суспензию добавляли вспомогательные вещества: эмульгаторы №1 и Т-2, аэросил, твин-80 и ПВС. Эти вещества биологически индифферентны и способны влиять на динамику высвобождения лекарственных веществ. Размер частиц лекарственного вещества определяли по методике Государственной фармакопеи на биологическом микроскопе, снабженном окулярным микрометром, при увеличении окуляра 15х и объектива 8х.

В ступке растирали 0,025 г препарата с 4 мл масла льняного в течение 30 сек., затем добавляли 0,0125 г (половинное количество от массы препарата) одного из вспомогательных веществ и продолжали диспергировать в течение 60 сек. Одну каплю полученной суспензии наносили на необработанную сторону предметного стекла. Другая сторона предметного стекла обработана следующим образом: на середине его карандашом по стеклу наносили квадрат со стороной около 15 мм и диагоналями. Пробу накрывали покровным стеклом и просматривали под микроскопом, определяя количество частиц менее 15 мкм, от 15 мкм до 30 мкм и от 40 до 60 мкм.

Для установления стабильности определяли время устойчивости суспензии и ресуспендирования.

Для оценки качества используемого в работе масла льняного проводили реакцию с азотной кислотой концентрированной и раствором резорцина в бензоле. В результате реакции образовалось красное окрашивание. Рассчитано значение кислотного числа ( $4,77 \pm 0,06$ ), числа омыления ( $187,6 \pm 1,6$ ), плотность масла льняного ( $0,931 \pm 0,002$ ), что соответствует требованиям НД.

Для идентификации циннаризина и возможного последующего обнаружения в лекарственном веществе продуктов деструкции, которые могут образоваться при хранении лекарственной формы, мы использовали метод хроматографии в тонком слое сорбента.

Для работы были использованы пластинки «Сорбфил» и система растворителей: гексан-ацетон-бензол-аммиака раствор 25% (35:25:15:1).

Содержимое капсулы переносили в колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 10 мл спирта этилового. Раствор фильтровали и наносили на пластинку 10 мкл полученного раствора. Параллельно наносили 10 мкл 0,1% раствора СО циннаризина в спирте этиловом.

Пластинку с нанесенными пробами высушивали на воздухе в течение 1-2 мин. и хроматографировали восходящим способом.

Когда фронт растворителей доходил до конца пластинки, ее вынимали, сушили на воздухе в течение 4-5 мин., а затем проявляли УФ-свете (265 нм). Циннаризин обнаруживали по появлению фиолетового пятна на зеленом фоне. Рассчитаны значения  $R_f$  циннаризина  $0,72 \pm 0,01$ . Предел обнаружения циннаризина составил 5 мкг.

Для обнаружения продуктов деструкции проводили термическое разложение циннаризина путем нагревания в сушильном шкафу при температуре  $105^\circ\text{C}$ . Периодически брали пробы и проводили исследования методом тонкослойной хроматографии. Установлено, что циннаризин подвергается деструкции через 7 суток термического разложения. Было обнаружено пятно продукта деструкции с  $R_f$  0,54. Следовательно, при обнаружении такого пятна в лекарственной форме или в субстанции циннаризина можно сделать вывод о наличии посторонних примесей.

Для количественного определения был изучен УФ-спектр поглощения 0,002 % раствора циннаризина в этаноле (рисунок).

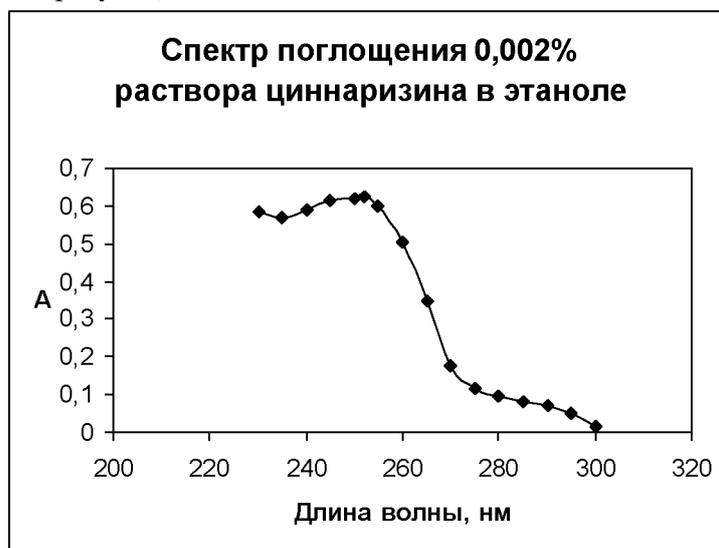


Рис. Спектр поглощения 0,002 % раствора циннаризина в этаноле

Из рисунка следует, что максимум светопоглощения циннаризина находится при длине волны 252 нм, что согласуется с данными литературы.

Для количественного определения циннаризина содержимое 20 капсул переносили в ступку и тщательно гомогенизировали. Точную навеску гомогенизированного содержимого капсул (около 0,5000 г) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляли 15 мл спирта этилового 95%, тщательно перемешивали и доводили растворителем до метки (раствор А). Затем 1 мл раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили тем же растворителем до метки (раствор Б). Измеряли оптическую плотность раствора Б при длине волны 252 нм, раствором сравнения служил спиртовой раствор масла льняного, приготовленный по данной методике.



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

Расчет содержания циннаризина в одной капсуле проводили по формуле:

$$X = \frac{A_x \cdot m_{CO} \cdot 1 \cdot P \cdot 25 \cdot 50}{A_{CO} \cdot a \cdot 1 \cdot 50 \cdot 50} = \frac{A_x \cdot m_{CO} \cdot P}{A_{CO} \cdot a \cdot 2}$$

где  $A_x$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$A_{CO}$  – оптическая плотность раствора стандартного образца циннаризина;

$P$  – средняя масса содержимого капсулы, г;

$a$  – навеска содержимого капсул, взятая для анализа, г;

$m$  – навеска СО циннаризина для приготовления раствора СО, г.

Результаты шести параллельных определений статистически обрабатывали.

#### Приготовление раствора СО циннаризина.

Точную навеску циннаризина (около 0,0500 г) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в спирте этиловом 95% и доводили до метки этим же растворителем (раствор А).

1 мл раствора А переносили в другую мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили до метки тем же растворителем (раствор Б). В 1 мл раствора Б содержится 0,00002 г циннаризина.

Валидационную оценку разработанной методики определяли по показателям: прецизионность, линейность, правильность.

**Результаты.** На основании проведенных исследований установлено, что наилучшее диспергирование циннаризина в масле льняном наблюдается при использовании эмульгатора Т-2 и аэросила (табл. 1).

Таблица 1

#### Определение степени дисперсности циннаризина

Дисперсионная среда	Вспомогательное вещество	Количество частиц, %		
		менее 15 мкм	15-30 мкм	40-60 мкм
масло льняное	без вспомогательных веществ	14,3	34,0	51,7
	эмульгатор Т-2	80,2	12,8	7,0
	эмульгатор №1	32,2	16,6	51,2
	ПВС	30,4	30,4	39,2
	твин-80	33,3	13,3	53,4
	аэросил	53,9	23,3	22,8

Изучение стабильности суспензии циннаризина в масле льняном показало, что по времени устойчивости и ресуспендирования оптимальным вспомогательным веществом является 3% эмульгатора Т-2 (табл. 2).

Таблица 2

#### Изучение стабильности суспензий

Основа	Количество вспомогательных веществ	Время устойчивости, мин.	Время ресуспендирования, мин.
масло льняное	Эмульгатор Т-2 2%	9	50
	Эмульгатор Т-2 3%	более 15	более 60
	Эмульгатор Т-2 4%	более 15	более 60
	аэросил 2%	8	30
	аэросил 3%	13	50
	аэросил 4%	14	50

Проведена оценка относительной погрешности анализа циннаризина в суспензии (табл. 3).

Таблица 3

#### Результаты анализа циннаризина в суспензии ЖКР

Навеска, г	$A_x$	$A_{CO}$	Средняя масса содержимого капсулы, г	Найдено, г	Найдено, %	Метрологические характеристики
0,5044	0,628	0,615	0,5017	0,0254	101,6	$X = 100,2$ $S = 1,731$ $S_x = 0,707$ $\Delta H = 1,816$ $\varepsilon = 1,82\%$
0,4925	0,617			0,0255	102,2	
0,4974	0,601			0,0246	98,5	
0,4984	0,619			0,0253	101,3	
0,5017	0,610			0,0246	98,4	
0,4973	0,605			0,0247	98,9	



Из табл. 3 следует, что относительная погрешность определения циннаризина в суспензии желатиновых ректальных капсул не превышает  $\pm 1,82\%$ .

Валидационную оценку разработанной методики определяли по показателям: прецизионность, линейность, правильность (табл. 4).

Таблица 4

**Результаты валидационной оценки методики анализа циннаризина**

Критерии	Параметры	Метрологические характеристики
линейность	уравнение градуировочного графика	$y=307,94x-0,0025$
	коэффициент корреляции	0,999
прецизионность	SD	1,731
	RSD	1,73
правильность	SD	1,668
	RSD	1,67
	открываемость	100,0

Проведена стандартизация ЖРК по показателям: внешний вид, средняя масса капсул с содержимым и отклонения от нее, средняя масса содержимого капсул и отклонения от нее, распадаемость, посторонние примеси, подлинность и количественное определение. По всем показателям капсулы соответствуют требованиям Государственной фармакопеи.

Контроль качества приготовленных капсул проводили через 6, 12, 18 месяцев хранения по указанным критериям (табл. 5). Установлено, что ЖРК стабильны в течение 18 мес. хранения. Следовательно, срок хранения ЖРК составил 1,5 года.

Таблица 5

**Результаты анализа ЖРК в процессе хранения**

Серия 01. Температура хранения +20°C

Показатели качества	Нормы качества	Результаты анализа ЖРК			
		010310	010910	010311	010911
описание	капсулы желтого цвета, с гладкой поверхностью, без пузырьков воздуха и механических включений	капсулы желтого цвета, с гладкой поверхностью, без пузырьков воздуха и механических включений	капсулы желтого цвета, с гладкой поверхностью, без пузырьков воздуха и механических включений	капсулы желтого цвета, с гладкой поверхностью, без пузырьков воздуха и механических включений	капсулы желтого цвета, с гладкой поверхностью, без пузырьков воздуха и механических включений
средняя масса капсул с содержимым, г	0,72-0,88	0,7942	0,7940	0,7937	0,7935
отклонение от средней массы капсул с содержимым, %	$\pm 10$	+3,2 -2,4	+2,8 -2,5	+2,9 -2,6	+3,3 -3,2
средняя масса содержимого капсул, г	0,45-0,55	0,5023	0,5025	0,5018	0,5017
отклонение от средней массы содержимого капсул, %	$\pm 10$	+2,8 -3,2	+2,4 -3,1	+2,5 -3,1	+2,5 -3,1
распадаемость, мин.	не более 20	15	15	16	17
подлинность	на хроматограмме должно наблюдаться одно пятно	на хроматограмме наблюдается одно пятно	на хроматограмме наблюдается одно пятно	на хроматограмме наблюдается одно пятно	на хроматограмме наблюдается одно пятно
посторонние примеси	на хроматограмме не должно быть дополнительных пятен	на хроматограмме нет дополнительных пятен	на хроматограмме нет дополнительных пятен	на хроматограмме нет дополнительных пятен	на хроматограмме нет дополнительных пятен
количественное определение циннаризина, г	0,0212-0,0287	0,0248	0,0247	0,0245	0,0245



**Обсуждение результатов.** В результате изучения степени дисперсности, времени устойчивости и времени ресуспендирования циннаризина выбрано вспомогательное вещество – 3% эмульгатора Т-2.

Результаты валидационной оценки разработанных методик показал, что по всем показателям методики соответствуют предъявляемым требованиям.

По итогам проведенной стандартизации установлено, что желатиновые ректальные капсулы с циннаризином соответствуют требованиям Государственной фармакопеи.

**Выводы.**

1. Разработана технология желатиновых ректальных капсул с циннаризином в виде суспензии в масле льняном.
2. Предложены методики идентификации циннаризина методом тонкослойной хроматографии и количественного определения спектрофотометрическим методом.
3. Проведена валидационная оценка разработанных методик.
4. Проведена стандартизация желатиновых ректальных капсул с циннаризином и установлен срок годности – 1,5 года.

**Литература**

1. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: – 16-е изд. перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна: 2010. – С. 402.
2. Степанова, Э.Ф. Технология желатиновых ректальных капсул с противотуберкулезными препаратами /Э.Ф. Степанова, А.Ю. Куль, А.Ю. Петров. //Актуальные медико-биологические проблемы в современных условиях. Материалы межвузовской конференции молодых ученых и студентов 10-13 апр. 2001 г. – Ижевск, 2001. – С. 64-65.

**PHARMACO-TECHNOLOGICAL RESEARCH OF GELATIN RECTAL CAPSULES WITH CINNARIZINE**

**A. YU.SAENKO  
E.F. STEPANOVA  
A.Yu. PETROV  
I.Ya. KOOL**

*Pyatigorsk branch of SBEE HPE  
Volgograd State Medical University*

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

There was developed the technology of gelatin rectal capsules containing cinnarizine. Linseed oil was used as disperse medium. The optimal adjuvant – emulsifier T-2 was chosen by the method of equilibrium dialysis through the semipermeable membrane.

There were developed the methods of qualitative analysis by the method of thin-layer chromatography and quantitative determination by the method of spectrophotometry.

There was carried out the validation estimation of the methods of analysis of gelatin rectal capsules. It was established that the capsules corresponded to the requirements made to the given dosage form in all parameters.

Keywords: gelatin rectal capsules, cinnarizine, linseed oil.