

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И МЕТОДИК АНАЛИЗА РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ФИТОКОМПОНЕНТАМИ

А.Ю. Саенко¹, Э.Ф. Степанова¹, Д.С. Лазарян¹,
А.Ю. Петров², И.Я. Куль¹, О.Н. Денисенко¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
Волгоградского государственного медицинского университета,
Российская Федерация, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, д. 11;

²Уральский государственный медицинский университет,
Российская Федерация, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Саенко Анна Юрьевна – старший преподаватель кафедры фармации Пятигорского медико-фармацевтического института (ПятМФИ) – филиала ВолгГМУ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (919) 754-43-97. E-mail: anitakool@mail.ru

Степанова Элеонора Федоровна – профессор кафедры фармацевтической технологии и медицинской биотехнологии ПятМФИ, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (928) 919-83-35. E-mail: E.F.Stepanova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4082-3330

Лазарян Джон Седракович – заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ПятМФИ, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (928) 305-80-69. E-mail: s.lazaryan@rmedpharm.ru

Петров Александр Юрьевич – профессор кафедры фармации Уральского государственного медицинского университета, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (912) 241-59-18. E-mail: uniitmp@yandex.ru

Куль Ирина Яковлевна – старший преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии ПятМФИ, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (918) 766-49-51. E-mail: irinakool@mail.ru

Денисенко Олег Николаевич – заведующий кафедрой фармации ПятМФИ, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (968) 277-39-11. E-mail: don1945@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. В последние годы суппозитории обретают все более весомое значение в медицинской практике. Особое место занимают суппозитории, применяемые в детской и гериатрической практике, а также при длительном лечении хронических заболеваний. В этих случаях особое значение приобретают суппозиториям, содержащие биологически активные вещества (БАВ) растительного происхождения.

Цель исследования. Разработка технологии суппозитория с фитоконпонентами – ротоканом и спиртовым извлечением из листьев лавра благородного.

Материал и методы. В работе использованы кислота аминокaproновая, ротокан, листья лавра благородного, а также методы: спектрофотометрии, алкалиметрии, тонкослойной хроматография, статистической обработки результатов эксперимента.

Результаты. Разработана технология получения спиртового извлечения из листьев лавра благородного и суппозитория на его основе. Предложена технология изготовления суппозитория с кислотой аминокaproновой и ротоканом.

Заключение. Разработаны технология приготовления суппозитория со спиртовым извлечением из листьев лавра благородного, а также с ротоканом и кислотой аминокaproновой. Предложены методики их анализа. Проведена стандартизация, установлены сроки годности разработанных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: суппозитории, спектрофотометрия, тонкослойная хроматография, лавр благородный, «Ротокан», кислота аминокaproновая.

Для цитирования: Саенко А.Ю., Степанова Э.Ф., Лазарян Д.С., Петров А.Ю., Куль И.Я., Денисенко О.Н. Разработка технологии и методик анализа ректальных суппозитория с фитоконпонентами. Фармация, 2020; 69 (8): 21–26. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-08-03>

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND PROCEDURES FOR ANALYSIS OF RECTAL SUPPOSITORIES WITH PHYTOCONSTITUENTS
A.Yu. Saenko¹, E.F. Stepanova¹, D.S. Lazaryan¹, A.Yu. Petrov², I.Ya. Kul¹, O.N. Denisenko¹

¹Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute, Branch, Volgograd State Medical University, 11, Kalinin Pr., Pyatigorsk 357532, Russian Federation;

²Ural State Medical Academy; 3, Repin St., Yekaterinburg 620028, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Saenko Anna Yur'evna – Teacher of the Department of Pharmacy of the Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute (PyatMPhI)- a branch of the VSTU MOH., PhD. Tel.: +7 (918) 766-49-52. E-mail: anitakool@mail.ru

Stepanova Eleonora Fedorovna – Professor of the Department of Pharmaceutical Technology and Medical Biotechnology of the PyatMPhI, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Tel.: +7 (928) 919-83-35. E-mail: E.F.Stepanova@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-4082-3330*

Lazaryan John Sedrakovich – Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of the PyatMPhI, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Tel.: +7 (928) 305-80-69. E-mail: lazaryan@pmedpharm.ru

Petrov Alexander Yur'evich – Professor of the Department of Pharmacy of the Ural State Medical University, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Tel.: +7 (912) 241-59-18. E-mail: uniitmp@yandex.ru

Kul' Irina Yakovlevna – teacher lecturer of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry of the PyatMPhI, PhD. Tel.: +7 (918) 766-49-51. E-mail: irinakool@mail.ru

Denisenko Oleg Nikolaevich – Head of the Department of Pharmacy of the PyatMPhI, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Tel.: +7 (968) 277-39-11. E-mail: don1945@yandex.ru

SUMMARY

Introduction. In recent years, suppositories have become increasingly important in medical practice. A special place is occupied by suppositories used in pediatric and geriatric practice, as well as in the long-term treatment of chronic diseases. In these cases, suppositories containing biologically active substances (BAS) of plant origin are of particular importance.

Objective: to develop technology for suppositories with the phytoconstituents: rotocan and alcohol extract from bay laurel (*Laurus nobilis*) leaves.

Material and methods. The investigation used aminocaproic acid, rotocan, bay laurel leaves, as well as techniques, such as spectrophotometry, alkalimetry, thin-layer chromatography, statistical processing of experimental results.

Results. A technology was developed to prepare alcoholic extract from the leaves of bay laurel and its based suppositories. A technology was proposed to manufacture suppositories containing aminocaproic acid and rotocan.

Conclusion. A technology was developed to prepare suppositories with alcohol extract from bay laurel leaves, as well as those with rotocan and aminocaproic acid. Procedures were proposed for their analysis. The designed medicines were standardized; their shelf-lives were established.

Key words: suppositories, spectrophotometry, thin layer chromatography, bay laurel, Rotocan, aminocaproic acid.

For reference: Saenko A.Yu., Stepanova E.F., Lazaryan D.S., Petrov A.Yu., Kul I.Ya., Denisenko O.N. Development of technology and procedures for analysis of rectal suppositories with phytoconstituents. *Farmatsiya*, 2020; 69 (8): 21–26. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-08-03>

Введение

Суппозитории, являются одной из терапевтически эффективных ректальных лекарственных форм. Лекарственные вещества, содержащиеся в суппозиториях, проявляют более высокую биодоступность, чем в других лекарственных формах. Особое значение имеют ректальные лекарственные формы, содержащие биологически активные вещества (БАВ) из растений, для педиатрии и геронтологии, а также при длительном лечении хронических заболеваний [1]. В этом случае врачи предпочитают для комплексного лечения больного назначать суппозитории, сочетающие лекарственные препараты со средствами растительного происхождения – они оказывают более благоприятное воздействие на организм, не вызывают побочного действия.

В Государственном реестре Российской Федерации число лекарственных препаратов (ЛП) в виде суппозитория составляет около 1,5%, из них только 13 наименований содержат лекарственное растительное сырье или извлечения из него [2]. Следовательно, задача расширения номенкла-

туры ректальных препаратов на основе извлечений из лекарственного растительного сырья, несомненно, актуальна.

Целью исследования была разработка технологии изготовления суппозитория с фитопрепаратами: спиртовым извлечением из листьев лавра благородного, а также технологии суппозитория с кислотой аминокaproновой и ротоканом и методик их анализа.

Материал и методы

В работе использованы лекарственные средства: кислота аминокaproновая (КАК), «Ротокан», лекарственное сырье листья лавра благородного (*Laurus nobilis*, сем. *Lauraceae*). В работе использованы методы: спектрофотометрия, алкалиметрия, хроматография в тонком слое сорбента (ТСХ). Все результаты статистически обработаны. В качестве носителя для суппозитория со спиртовым извлечением из листьев лавра выбрана полиэтиленоксидная основа и загуститель аэросил. Суппозитории с КАК готовили на основе: масло какао – твердый жир – эмульгатор Т-2 соотношении 5:5:0,3.

Содержание суммы флавоноидов в одном суппозитории со спиртовым извлечением из листьев лавра благородного определяли спектрофотометрически по методике ФС 2.5.0015.15 «Зверобоя трава» ГФ РФ XIV. Определение содержания аминокaproновой кислоты в суппозиториях проводили методом титрования по Серенсену в присутствии предварительно нейтрализованного по фенолфталеину формалина (титрант 0, 1 М раствор натрия гидроксида) [4, 5].

Стандартизацию полученных суппозиториях проводили согласно требованиям ГФ РФ XIV Изд. [3].

Результаты и обсуждение

Предварительными исследованиями было установлено, что в листьях лавра благородного содержится значительное количество флавоноидов в пересчете на рутин (2,23%). Так как флавоноиды хорошо растворяются в спирте, готовили спиртовое извлечение из листьев лавра [6].

Для получения спиртового извлечения листьев лавра предварительно измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм. Точную массу измельченных листьев лавра благородного (около 30,0 г) переносили в колбу со шлифом объемом 200 мл, прибавляли 169 мл этилового спирта 70% (с учетом коэффициента поглощения) и настаивали в течение 48 ч, периодически перемешивая содержимое. Спиртовое извлечение фильтровали через четырехслойную марлю, сырье отжимали. Получали 99 мл извлечения, которое затем упаривали до половины объема и в случае необходимости доводили спиртом до объема 50 мл.

В полученном спиртовом извлечении из листьев лавра благородного определяли наличие БАВ методом ТСХ в системе «н-бутанол-кислота уксусная ледяная – вода» (4:1:2). Хроматограмму просматривали в УФ-свете и рассчитывали величину R_f . Установлено наличие рутина, кверцетина и хлорофиллов (рис. 1).

Для разработки технологии суппозиториях со спиртовым извлечением из листьев лавра благородного

были проведены предварительные опыты, которые показали, что более полно флавоноиды высвобождаются из суппозиториях при использовании полиэтиленоксидной основы (ПЭО). В качестве загустителя добавляли 1% аэросила.

В фарфоровой чашке на водяной бане упаривали 1,0 мл спиртового извлечения до половины объема и смешивали с 0,02 г аэросила. Отдельно в другой фарфоровой чашке расплавляли 1,48 г

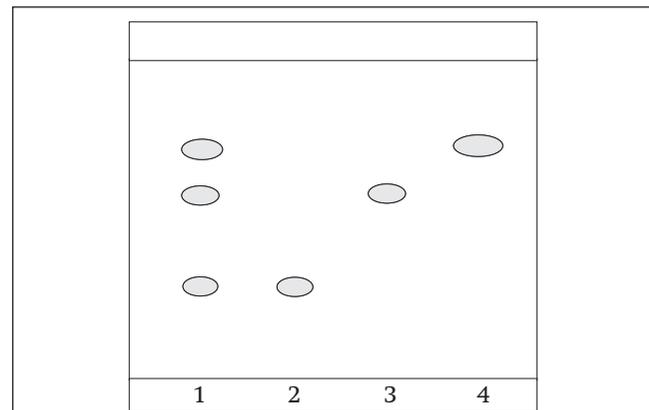


Рис. 1. Схема хроматограммы спиртового извлечения из листьев лавра благородного

Примечание. 1 – спиртовое извлечение; 2 – СО рутина $R_f=0,35$; 3 – СО кверцетина $R_f=0,59$; 4 – хлорофиллы $R_f=0,71$.

Fig. 1. Schematic chromatogram of alcohol extract from bay laurel leaves
Note. 1 – alcohol extract; 2 – standard sample of rutin ($R_f=0,35$); 3 – standard sample of quercetin ($R_f=0,59$); 4 – chlorophylls ($R_f=0,71$).

Таблица 1

Содержание флавоноидов в пересчете на рутин в суппозиториях со спиртовым извлечением из листьев лавра

Table 1

The content of flavonoid calculated with reference to rutin in suppositories with alcohol extract from laurel leaves

| Навеска, г | Оптическая плотность исследуемого раствора | Оптическая плотность стандарта | Найдено в одном суппозитории, г | Метрологические характеристики |
|------------|--|--------------------------------|---------------------------------|---|
| 2,0307 | 0,166 | 0,207 | 0,00201 | $\bar{X} = 0,00195$ $S = 0,000057$ $S_x = 0,000023$ $\Delta\bar{N} = 0,000060$ $\varepsilon = \pm 3,07\%$ |
| 2,0107 | 0,165 | | 0,00202 | |
| 1,9987 | 0,159 | | 0,00196 | |
| 1,9949 | 0,155 | | 0,00191 | |
| 1,9954 | 0,153 | | 0,00189 | |
| 1,9934 | 0,154 | | 0,00190 | |

основы ПЭО, часть основы добавляли к упаренному извлечению и перемешивали. Затем добавляли остальную основу и тщательно гомогенизировали. Смесь охлаждали до температуры 50°C и выливали в разъемные формы, предварительно

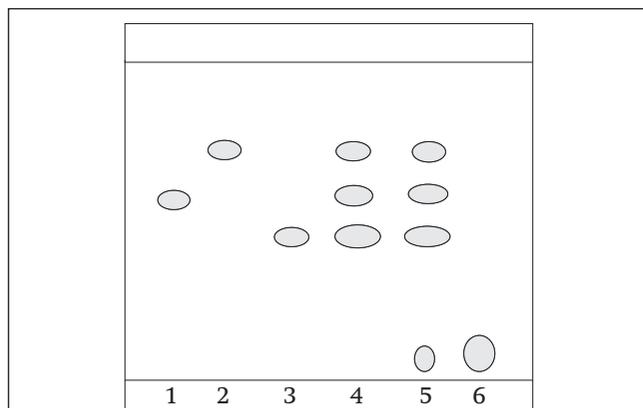


Рис. 2. Схема хроматограммы компонентов суппозитория с аминокaproной кислотой

Примечание: 1 – спиртовое извлечение из травы тысячелистника ($R_f=0,54$); 2 – спиртовое извлечение из цветков ромашки ($R_f=0,73$); 3 – спиртовое извлечение из цветков календулы ($R_f=0,46$); 4 – «Ротокан»; 5 – извлечение из суппозитория; 6 – СО кислоты аминокaproной ($R_f=0,13$).

Fig. 2. Schematic chromatogram of the components of suppositories with aminocaproic acid

Note: 1 – alcohol extract from milfoil (*Achillea millefolium*) herb ($R_f=0,54$); 2 – alcoholic extract from chamomile (*Matricaria*) flowers ($R_f=0,73$); 3 – alcoholic extract from marigold (*Calendula*) flowers ($R_f=0,46$); 4 – Rotocan; 5 – extract from suppositories; 6 – standard sample of aminocaproic acid ($R_f=0,13$).

смазанные раствором глицерина, с объемом гнезда 2,0 г и охлаждали. Суппозитории извлекали из формы, подсушивали на воздухе и упаковывали в вощеную бумагу.

Присутствие БАВ в суппозиториях определяли методом ТСХ в системе «н-бутанол-кислота уксусная ледяная – вода» (4:1:2). Содержание суммы флавоноидов в одном суппозитории со спиртовым извлечением из листьев лавра благородного, определенное спектрофотометрически, составляло 0,00195 г, а относительная погрешность определения не превышала $\pm 3,07\%$ (табл. 1).

Предварительно установлено, что более полно кислота аминокaproновая (КАК) высвобождается из суппозитория, приготовленного на липофильной основе «масло какао – твердый жир – эмульгатор Т-2» (5:5:0,3). Для изготовления суппозитория в фарфоровой чашке упаривали 0,5 мл «Ротокан» и смешивали с половиной теплой основы. В ступке растирали 0,1 г кислоты аминокaproновой и смешивали с половиной основы. Добавляли приготовленную часть основы с ротоканом, тщательно гомогенизировали, разливали в формы, предварительно смазанные мыльным спиртом, охлаждали при комнатной температуре, а затем в холодильнике.

Идентификацию компонентов суппозитория с КАК проводили методом ТСХ в оптимальной системе растворителей хлороформ–этиловый спирт (9:1). При просмотре хроматограммы в УФ-свете при длине волны 265 нм (рис. 2) отмечены темные зоны на зеленом свете (компоненты ротокана). Для идентификации КАК хро-

Таблица 2

Содержание кислоты аминокaproной в суппозиториях с ротоканом

Aminocaproic acid content in suppositories with rotocan

| Навеска, г | Объем титранта, мл | Средняя масса суппозитория, г | Найдено, г | Метрологические характеристики |
|------------|--------------------|-------------------------------|------------|--|
| 2,0036 | 7,60 | 2,0105 | | $\bar{X} = 0,1009$ $S = 0,00152$ $S_x = 0,00062$ $\Delta H = 0,00159$ $\varepsilon = \pm 1,60\%$ |
| 1,9854 | 7,55 | | 0,1011 | |
| 1,9882 | 7,45 | | 0,0997 | |
| 2,0421 | 7,65 | | 0,0996 | |
| 1,9875 | 7,30 | | 0,0977 | |
| 2,0461 | 7,50 | | 0,0975 | |

матографическую пластинку обрабатывали раствором нингидрина, а затем прогревали в сушильном шкафу в течение 2–3 минут (пятна розового цвета).

Содержание аминокaproновой кислоты в одном суппозитории, установленное титриметрически, составляло 0,0994 г, относительная погрешность определения не превышала $\pm 1,60\%$ (табл. 2).

Для установления сроков годности суппозитории хранили в холодильнике при температуре +4°C. Контроль качества проводи-

ли через 6, 12, 18, 24 месяцев хранения по следующим критериям: описание, однородность массы, распадаемость, подлинность, количественное определение [7]. Результаты показали, что суппозитории стабильны в течение 2 лет (табл. 3).

Результаты изучения стабильности компонентов суппозиториев приведены в табл. 3 и 4.

Заключение

Разработан состав суппозиториев со спиртовым извлечением из листьев лавра благородного и суппозиториев с ротоканом и кислотой аминокaproновой. Для идентификации компонентов суппозиториев использован метод хроматографии в тонком слое сорбента. Для оценки качества предложены: спектрофотометрическое определе-

Таблица 3

Результаты анализа суппозиториев со спиртовым извлечением из листьев лавра благородного после хранения в течение 2 лет

Table 3

Results of analyzing the suppositories with alcohol extract from bay laurel leaves after storage for 2 years

| Показатели качества | Нормы качества | Результаты анализа |
|--|---|--|
| Описание | Суппозитории должны быть одинаковой формы, желтовато-зеленого цвета, на продольном срезе без вкраплений | Суппозитории одинаковой формы желтовато-зеленого цвета, на продольном срезе без вкраплений |
| Однородность массы суппозиториев, г | 1,90–2,10 | 1,92–2,03 |
| Отклонение от средней массы суппозиториев, % | ±5 | 2,8–3,5 |
| Распадаемость, мин | Не более 60 | 25–29 |
| Подлинность | На хроматограмме должны наблюдаться три пятна с R_f 0,35; 0,59; 0,71 | На хроматограмме наблюдаются три пятна с R_f 0,34; 0,58; 0,71 |
| Количественное определение, г | Содержание флавоноидов в одном суппозитории пересчете на рутин должно быть 0,0016–0,0024 | 0,00183–0,00205 |

Таблица 4

Результаты анализа суппозиториев с кислотой аминокaproновой и ротоканом после хранения в течение 2 лет

Table 4

Results of analyzing the suppositories with aminocaproic acid and rotocan after storage for 2 years

| Показатели качества | Нормы качества | Результаты анализа |
|---|--|--|
| Описание | Суппозитории должны быть одинаковой формы, желтого цвета, на продольном срезе без вкраплений | Суппозитории одинаковой формы, желтого цвета, на продольном срезе без вкраплений |
| Однородность массы суппозиториев, г | 1,90–2,10 | 1,91–1,98 |
| Отклонение от средней массы суппозиториев, % | ±5 | от +2,9 до -3,4 |
| Распадаемость, мин | не более 60 | 21–27 |
| Подлинность | На хроматограмме должны наблюдаться четыре пятна с R_f 0,13; 0,46; 0,54; 0,73 | На хроматограмме наблюдаются четыре пятна с R_f 0,12; 0,45; 0,55; 0,73 |
| Количественное определение кислоты аминокaproновой, г | Содержание кислоты аминокaproновой в одном суппозитории должно быть 0,09–0,11 | 0,093–0,103 |

ние содержания суммы флавоноидов (суппозитории со спиртовым извлечением из листьев лавра благородного) и титриметрическое определение кислоты аминакапроновой (суппозитории с ротоканом и аминакапроновой кислотой). Установлены сроки годности суппозиторий – 2 года.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства, XVI изд. М.: Новая волна, 2010; 1216.
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 10.07.2017).
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>
4. Маринина Т.Ф., Савченко Л.Н., Саенко А.Ю., Куль И.Я. Разработка технологии и валидационная оценка методик анализа суппозиторий с кислотой глутаминовой. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011; 22 (117) 16: 117–20.
5. Саенко А.Ю., Степанова Э.Ф., Петров А.Ю., Куль И.Я. Разработка технологии и анализ суппозиторий с кислотой глутаминовой. «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы». Материалы IX Международной конференции, Минск, 1–2 апреля 2011 г. Минск: Изд. центр БГУ, 2011; 398–400.
6. Саенко А.Ю., Куль И.Я., Ямпольская Д.А. Определение содержания БАВ в суппозиториях со спиртовым извлечением из листьев лавра благородного. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Пятигорск, 2017; (72): 305–7.

7. Гаммель И.В., Пятигорская Н.В., Рудакова И.П. Лекарственная форма: «суппозитории»: требования к испытаниям качества. Фармация. 2018; 67 (5): 3–7. DOI: 10.29296/25419218-2018-05-01

Reference

1. Mashkovskiy M.D. Medicines. 16-th ed. Moscow: Novaya volna, 2010; 320: 488 (in Russian)
2. State Register of medicinal products. [Electronic resource]. Access mode: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (circulation date 10.07.2017) (in Russian)
3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV ed. [Electronic edition]. Access mode: <http://femb.ru/feml> (in Russian)
4. Marinina T.F., Savchenko L.N., Saenko A.Yu., Kul' I.Ya. Development of technology for assessment and validation techniques for the analysis of suppositories with acid glutamine. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmatsiya. 2011; 22 (117) 16: 117–20 (in Russian)
5. Saenko A.Yu., Stepanova E.F., Petrov A.Yu., Kul' I.Ya. Development of technology and analysis of suppositories with glutamic acid. «Mediko-social'nay ekologiya lichnosti: sostoyanie i perspektivy». Materialy IX Mezhdunarodnoy konferentsii, 1-2 April 2011. Minsk: Izd. centr BGU, 2011; 398–400 (in Russian)
6. Saenko A.Yu., Kul' I.Ya., Yampol'skaya D.A. Determination of biologically active substances in the suppository with an alcohol extract from the leaves of *Laurus nobilis*. Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoj produktsii. Pyatigorsk, 2017; (72): 305–7 (in Russian)
7. Gammel' I.V., Pyatigorskaya N.V., Rudakova I.P. Dosage form: «suppositories»: requirements for quality tests. Farmatsiya. 2018; 67 (5): 3–7. DOI: 10.29296/25419218-2018-05-01 (in Russian)

Поступила 10 сентября 2020г.

Received 10 September 2020

Принята к публикации 13 ноября 2020 г.

Accepted 13 November 2020