



УДК 615.454.2.012.07

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗ ДВУХСЛОЙНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

**Т.Ф. МАРИНИНА**  
**Л.Н. САВЧЕНКО**  
**А.Ю. САЕНКО**  
**И.Я. КУЛЬ**

*Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

*e-mail: irinakool@mail.ru*

Разработан состав, технология и методики анализа двухслойных суппозиториев с кислотой аминокaproновой и перца водяного экстрактом жидким. Разработаны условия идентификации ингредиентов суппозиториев. Установлена возможность количественного определения кислоты аминокaproновой методом формольного титрования Серенсена.

Для определения дубильных веществ перца водяного экстракта жидкого использован перманганатометрический метод. В результате изучения стабильности установлено, что срок годности разработанных суппозиториев составляет 2 года.

Ключевые слова: суппозитории, кислота глютаминовая, перец водяного экстракт жидкий.

**Введение.** В медицинской практике для лечения кровотечений различной этиологии применяют кислоту аминокaproновую в виде растворов для инъекций [2].

Для профилактики гинекологических кровотечений целесообразно применять кислоту аминокaproновую в виде вагинальных суппозиториев, преимущество которых является возможность использования их больными без помощи медицинского персонала.

С этой точки зрения представляют интерес двухслойные суппозитории, содержащие в наружном слое основное лекарственное вещество, а во внутреннем – ранозаживляющие, противовоспалительные и другие лекарственные средства, в основном для получения резорбтивного действия [1].

**Целью** настоящей работы является разработка состава, технологии и методик анализа двухслойных суппозиториев, содержащих в наружном слое кислоту аминокaproновую (кровоостанавливающее средство), во внутреннем – перца водяного экстракт жидкий (кровоостанавливающее и противовоспалительное средство) [2]. Такое сочетание лекарственных веществ, действие которых будет осуществляться поэтапно, представляет интерес в технологическом и клиническом аспектах.

**Материалы и методы.** При выборе оптимального носителя для кислоты аминокaproновой были изучены липофильные и дифильные основы: твердый жир кондитерский, масло какао+ эмульгатор Т-2 (3%), витепсол Н-15.

Суппозитории изготавливали методом выливания в разъемные формы. Содержание кислоты аминокaproновой составляло 0,5 г в одной суппозитории массой 3,0 г.

В качестве основы для внутреннего слоя использовали гидрофильные основы, позволяющие ввести во внутренний слой сгущенный экстракт перца водяного жидкий. Были изучены сочетания полиэтиленгликолей с различной молекулярной массой:

1. ПЭГ 1500 : ПЭО 400 в соотношении 95%: 5%;
2. ПЭГ 6000 : ПЭО 400 в соотношении 95%: 5%.

Приготовление суппозиторной массы для внутреннего слоя осуществляли следующим образом: необходимое количество основ сплавляли при температуре до 60°C и добавляли 5 мл перца водяного экстракта жидкого, предварительно сгущенного, тщательно перемешивали и выливали в разъемные формы.

Технология двухслойных суппозиториев заключалась в следующем: для приготовления суппозиторной массы наружного слоя расплавляли основу и вводили в нее кислоту аминокaproновую в виде тонкого порошка (размер частиц 50 мкг), тщательно перемешивали, охлаждали до температуры, близкой к температуре застывания, и выливали в разъемные формы, предварительно охлажденные и смазанные гидрофильной смазкой. Внутри каждого гнезда формы помещали



металлический стержень, также смазанный гидрофильной смазкой. После охлаждения стержень извлекали и в полученную лунку заливали расплавленную и слегка охлажденную композицию ПЭГ с перца водяного экстрактом жидким. Формы помещали в холодильник на 15 минут, затем их извлекали, раскрывали, подсушивали суппозитории на воздухе и упаковывали.

С целью выбора оптимального носителя кислоты аминокaproновой в суппозиториях использовали метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. В качестве мембраны использовали целлофан, средой для диализа служила вода очищенная. Диализ осуществляли в термостате при температуре  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Экспозиция 15, 30, 45, 60 минут. Проводили отбор проб (5 мл) с последующим восполнением объема.

Для идентификации ингредиентов приготовленных суппозиторияев были использованы качественные реакции: кислоту аминокaproновую обнаруживали с нингидрином, дубильные вещества перца водяного экстракта жидкого – капельной реакцией на фильтровальной бумаге с ванилином и кислотой хлористоводородной.

Количественное определение кислоты аминокaproновой в суппозиториях проводили методом формольного титрования (метод Серенсена).

Один суппозиторий помещали в коническую колбу вместимостью 50 мл, добавляли 20 мл воды очищенной и нагревали на водяной бане до расплавления основы, тщательно перемешивали и охлаждали. Извлечение фильтровали в мерную колбу вместимостью 50 мл. Экстракцию повторяли дважды порциями по 10 мл воды очищенной. Извлечения объединяли и доводили водой в той же мерной колбе до метки.

10 мл аликвоты помещали в колбу для титрования, добавляли 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину формалина и титровали 0,1 М раствором гидроксида натрия.

Расчет содержания кислоты аминокaproновой проводили по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 50 \cdot P}{a \cdot 10},$$

где V – объем титранта, затраченный на титрование опыта, мл;

K – поправочный коэффициент титранта,

T – титр титранта по определяемому веществу.

P – средняя масса суппозитория, г;

a – навеска суппозиторной массы, взятая для анализа, г,

Для количественного определения дубильных веществ один суппозиторий помещали в коническую колбу вместимостью 200 мл, добавляли 20 мл воды очищенной, нагревали на водяной бане до расплавления основы, перемешивали и охлаждали. Извлечение отфильтровывали, а экстрагирование повторяли дважды порциями растворителя по 20 мл воды очищенной. Извлечения объединяли, добавляли 10 мл раствора индигокармина, 40 мл воды и титровали 0,1 М раствором калия перманганата до перехода окраски от синей до золотисто-желтой. Параллельно проводили контрольный опыт.

Расчет содержания дубильных веществ в процентах проводили по формуле:

$$X = \frac{(V - V_1) \cdot K \cdot T \cdot P}{a},$$

где V – объем титранта, затраченный на титрование опыта, мл;

$V_1$  – объем титранта, затраченный на титрование контрольного опыта, мл;

P – средняя масса суппозитория, г;

a – навеска суппозиторной массы, взятая для анализа, г,

K – поправочный коэффициент титранта,

T – титр титранта по определяемому веществу.

Проведена стандартизация разработанных суппозиторияев по показателям: описание, подлинность, время полной деформации, средняя масса суппозитория, количественное содержание ингредиентов.

Для установления сроков годности суппозитория их упаковывали в контурные упаковки из полимерных материалов и хранили в условиях холодильника (4±1)°С. Оценку качества проводили через 6, 12, 18, 24 месяца (срок наблюдения). **Результаты.** На основании проведенных исследований выбрана оптимальная основа для наружного слоя – витепсол Н-15 (рисунок).

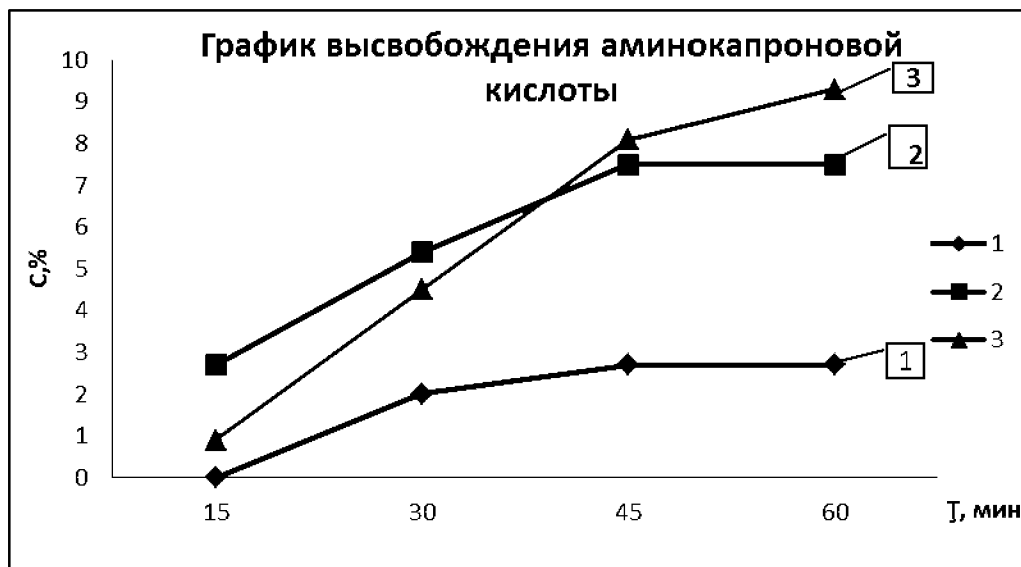


Рис. График высвобождения аминокaproновой кислоты из различных основ. 1) масло какао + эмульгатор Т<sub>2</sub>; 2) твёрдый жир кондитерский; 3) витепсол Н-15

В качестве оптимальной основы для внутреннего слоя избрана композиция ПЭГ-6000 и ПЭО-400 (95:5), так как она позволяет получить суппозитории необходимой твердости.

С помощью химических реакций идентифицированы в суппозиториях кислота аминокaproновая и дубильные вещества перца водяного экстракта жидкого.

Проведено определение количественного содержания кислоты аминокaproновой в суппозиториях методом Серенсена. Установлено, что относительная погрешность метода не превышает ±1,85% (табл. 1).

Таблица 1

**Результаты количественного определения кислоты аминокaproновой в суппозиториях**

Навеска, г	Объем титранта, мл	Средняя масса суппозитория, г	Найдено, г	Найдено, %	Метрологические характеристики
2,0014	7,50	2,0033	0,492	98,5	$\bar{X} = 99,5$ $S = 1,76$ $S_x = 0,72$ $\Delta H = 1,84$ $\epsilon = \pm 1,85\%$
2,0031	7,60		0,498	99,7	
2,0005	7,40		0,486	97,2	
1,9988	7,50		0,493	98,6	
2,0007	7,70		0,506	101,1	
1,9982	7,75		0,509	101,9	

Использование перманганатометрического метода показало, что в одном суппозитории содержится 0,022 г дубильных веществ перца водяного экстракта жидкого. Относительная погрешность метода не превышает ±3,64% (табл. 2).

Проведена стандартизация суппозитория по показателям качества (описание, подлинность, время полной деформации, средняя масса суппозитория, количественное определение) и изучена стабильность ингредиентов суппозитория.



Таблица 2

### Результаты определения дубильных веществ в суппозиториях

Объем титранта, мл (V-V <sub>1</sub> )	Навеска, г	Средняя масса суппозитория, г	Найдено в г в одном суппозитории	Метрологические характеристики
5,20	2,0051	2,0084	0,0216	$X = 0,0206$ $S = 0,000715$ $S_x = 0,000292$ $\Delta H = 0,000750$ $\varepsilon = \pm 3,64\%$
5,05	1,9889		0,0212	
5,00	2,0194		0,0206	
4,95	1,9919		0,0208	
4,90	2,0205		0,0202	
4,70	1,9918		0,0196	

**Обсуждение результатов.** В результате проведенных исследований выбраны оптимальные носители и вспомогательные вещества для суппозитория с кислотой аминкапроновой и перца водяного экстрактом жидким.

Разработаны условия идентификации ингредиентов суппозитория.

Установлена возможность определения кислоты аминкапроновой методом формольного титрования Серенсена.

Для определения дубильных веществ перца водяного экстракта жидкого использован перманганатометрический метод.

Установлено, что суппозитории соответствуют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

В результате изучения стабильности установлено, что разработанные суппозитории стабильны в течение 2 лет.

**Выводы.** Разработан состав, технология и методики анализа двухслойных суппозитория с кислотой аминкапроновой и перца водяного экстрактом жидким.

Разработана методика качественного и количественного анализа ингредиентов суппозитория.

Установлен срок годности суппозитория, который составляет два года.

### Литература

1. Козлова, Н.Г. Некоторые особенности создания лекарственных средств в форме суппозитория. / Н.Г. Козлова, Е.Е. Замараева, Л.И. Драник // Фармация. – 1992. – Т. 41, №6. – С. 80-83.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. 14-е изд. перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2010. – Т 1. – С 387.

## DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND THE ANALYSIS OF TWO-LAYER SUPPOSITORIES WITH HEMOSTATIC ACTION

**T.F. MARININA**  
**L.N. SAVCHENKO**  
**A.J. SAENKO**  
**I.Y. KUL**

*Pyatigorsk State  
 Pharmaceutical Academy*

*e-mail: irinakool@mail.ru*

The structure, technology and techniques of the analysis of two-layer suppositories with aminocaproic acid and pepper plant liquid extract is developed. Conditions of identification of suppositories components are developed. Possibility of quantitative detection of aminocaproic acid by a method of Sorensen formol titration is established. For detection of pepper plant tannins permanganometry was used. As a result of stability studying it is established, that shelf life of developed suppositories is 2 years.

Key words: suppositories, aminocaproic acid, pepper plant extract.