

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДИПИРИДАМОЛА

А. М. Абдурахманов¹, Э. Ф. Степанова¹, М. А. Огай¹, Н. Л. Нам²,
Е. Б. Сысуев³, Г. С. Баркаев⁴, А. И. Сливкин⁵, А. С. Беленова⁵

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

³ФБУ «Государственный региональный центр
стандартизации, метрологии и испытаний в Свердловской области

⁴ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет» Минздрава России

⁵ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 11.04.2021 г.

Аннотация. Несмотря на изменение номенклатуры самых различных заболеваний - сердечно-сосудистые патологии по-прежнему, доминируют. Одним из препаратов, для коррекции артериального давления и тромбоцитобразования, является дипиридамол. Дипиридамол подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию, обладает мягким сосудорасширяющим действием. Как производное пиримидина, дипиридамол является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона, повышает сниженную продукцию интерферона альфа- и гамма- лейкоцитами крови *in vitro*. В настоящее время, это его качество следует рассматривать как очень значимое, и актуальность его в связи с этим резко возрастает. Однако, несмотря на столь положительную общую характеристику, дипиридамол не свободен от определенных побочных действий, в основном, со стороны сердечно-сосудистой системы, и может проявляться как повышение или урежение сердечбиения, приливы крови к лицу, гиперемия кожи лица, синдром коронарного обкрадывания. Таким образом, несмотря на общее положительное влияние курантила в фармакотерапии сердечно-сосудистых средств, некоторые его недостатки предусматривают дальнейшее совершенствование, которые, прежде всего связаны с изменением его лекарственной формы. К таким аспектам совершенствования мы относим суббуккальный гель.

Научная новизна исследования – разработка суббуккального геля с дипиридамолом.

Целью работы – является технологическая разработка и исследование новой лекарственной формы с дипиридамолом. Материалы и методы. Технологический метод – получение суббуккального геля с дипиридамолом. Получен суббуккальный гель с дипиридамолом. Получена новая лекарственная форма дипиридамола – суббуккальный гель, который может стать альтернативой имеющимся – традиционным его лекарственным формам (таблеткам и суспензии). Выбор именно данной лекарственной формы связан с тем, что полость рта как путь введения ЛС характеризуется рядом важных свойств, таких как относительная проницаемость слизистой оболочки, с ее богатым кровотоком, высокая устойчивость последней к различным повреждениям и регенераторная способность. Конструкция разработанного суббуккального геля обеспечивает прочное удерживание системы доставки на поверхности слизистых оболочек щеки или десны. Для увеличения времени экспозиции лекарственного вещества (ЛВ) в ротовой полости существуют различные пути, основанные на способности гликопротеинов (муцинов) слюны взаимодействовать с компонентами системы доставки, образуя при этом адгезивный слой, за счет которого происходит удерживание действующего вещества на поверхности слизистой.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые средства, дипиридамол, тромбоцитобразование, альфа- и гамма- интерферон, гиперемия, синдром коронарного обкрадывания, суббуккальный гель.

Абдурахманов А. М., Степанова Э. Ф., Огай М. А., Нам Н. Л., Сысуев Е. Б., Баркаев Г. С., Сливкин А. И., Беленова А. С.

Несмотря на изменение номенклатуры самых различных заболеваний - сердечно-сосудистые патологии по-прежнему, доминируют. Соответствующих лекарственных препаратов очень много. Так, только в Госреестре сердечно-сосудистых средств 15 фармакологических групп. Среди них выделяется дипиридамола, который имеет две лекарственные формы – таблетки, покрытые пленочной оболочкой и суспензия для приема внутрь (Роземонт Фармасьютикалз Лтд, Великобритания). Препарат обладает в зависимости от лекарственной формы, дозировки и режима приема – антиагрегантным, вазодилатирующим и иммуностимулирующим действием, может применяться даже беременными с фетоплацентарной недостаточностью, хорошо переносится, у него практически полностью отсутствуют аллергические реакции.

Дипиридамола подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию, обладает мягким сосудорасширяющим действием. Механизм, посредством которого дипиридамола оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов, связан с подавлением обратного захвата аденозина (ингибитора реактивности тромбоцитов) клетками эндотелия, эритроцитами и тромбоцитами, активацией аденилагциклазы и ингибированием фосфодиэстеразы тромбоцитов [1, 2, 3, 4].

Как производное пиримидина, дипиридамола является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона, повышает сниженную продукцию интерферона альфа- и гамма-лейкоцитами крови *in vitro*. В настоящее время, это его качество следует рассматривать как очень значимое, и актуальность его в связи с этим резко возрастает [1, 4].

Однако, несмотря на столь положительную общую характеристику, дипиридамола не свободен от побочных действий – со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, тахикардия (особенно при одновременном применении других вазодилататоров), брадикардия, приливы крови к лицу, гиперемия кожи лица, синдром коронарного обкрадывания (при использовании препарата в дозе более 225 мг/сут), снижение АД; со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастриальной области; со стороны системы свертывания крови: тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения; в единичных случаях – повышенная кровоточивость во время или после хирургического вмешательства; со стороны ЦНС:

головокружение, шум в голове, головная боль [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Таким образом, несмотря на общее положительное влияние дипиридамола в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, некоторые его недостатки предусматривают дальнейшее совершенствование, которые прежде всего связаны с расширением ассортимента лекарственных форм. К таким аспектам совершенствования, запланировали разработку суббукальной лекарственной формы – геля [8, 9].

Полость рта как путь введения ЛС характеризуется рядом важных свойств, таких как относительная проницаемость слизистой оболочки, с ее богатым кровотоком, высокая устойчивость последней к различным повреждениям и регенераторная способность, образование слюны. Главной трудностью при получении суббукальных ЛФ пролонгированного действия является достижение прочного удерживания системы доставки на поверхности слизистых оболочек щеки или десны, чему препятствует постоянное их увлажнение и движение. Для увеличения времени экспозиции лекарственного вещества (ЛВ) в ротовой полости существуют различные пути, основанные на способности гликопротеинов (муцинов) слюны взаимодействовать с компонентами системы доставки, образуя при этом адгезивный слой, за счет которого происходит удерживание действующего вещества на поверхности слизистой [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Поэтому в качестве конкретной суббукальной лекарственной формы [10, 11, 12, 13, 14] дипиридамола мы разработали гель. В этом отношении мы предполагаем, уделять самое внимание технологическим исследованиям разработанного геля, так как вопрос консистенции геля должен очень тесно переплетаться с общей эффективностью лекарственной формы.

Научная новизна исследования – разработка суббукального геля с дипиридамолом.

Целью работы – является технологическая разработка и исследование (предварительный биологический скрининг на парамециях) с новой лекарственной формы с дипиридамолом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали различные вспомогательные вещества (ВВ), для получения трех составов. В качестве ВВ использовали: карбопол [14], полиэтиленгликоль, пропиленгликоль 1, 2 (Состав 1); поливинилпирролидон, повидон (Состав 2); метилцеллюлозу, лецитин, крахмал.

Метилцеллюлоза (МЦ) $[C_6H_7O_2(OH)_3-x(OCH_3)]_n$ - сложный метиловый эфир целлюлозы. Наибольшее техническое значение имеет водорастворимая МЦ (степень замещения $g = 140-200$, содержание групп $OCH_3 - 23.5-33.0\%$). В технологии лекарственных форм применяют 0.5-1.0% водные растворы МЦ в качестве загустителей, для гидрофилизации гидрофобных основ мазей и линиментов; в качестве эмульгатора и стабилизатора при изготовлении суспензий и эмульсий, а также как пролонгирующий компонент для глазных капель. 3-8% водные растворы, иногда с добавлением глицерина, образуют глицерогели, которые применяют как невысыхающие основы для мазей. В частной технологии получения суббукального геля, использовали, прежде всего как загуститель.

Лецитин (в качестве солюбилизатора). Сложные эфиры аминок спирта холина и диглицерид-фосфорных (фосфатидных) кислот, являются важнейшими представителями фосфолипидов, в животном организме выполняют как структурные, так и метаболические функции, входят в состав клеточных мембран, где их содержание вместе с другими фосфолипидами и холестерином достигает 40%. В клеточных мембранах образуют фосфолипидный бислой, в котором неполярные жирнокислотные «хвосты» направлены внутрь слоя.

Лецитин в организме выполняет разнообразные функции. На его основе производятся препараты из различных фармакологических групп. Интересным направлением с использованием в качестве вспомогательного вещества лецитина является разработка суббукального геля. Это качественно новый подход как к лекарственной форме, так и выбранным вспомогательным веществам. В России существует потенциально дешевый и гарантированный источник фосфолипидов. Это многотоннажные вторичные продукты производства подсолнечного масла [15, 16, 17].

Солюбилизаторы - вещества, увеличивающие растворимость действующих веществ. Солюбилизация (коллоидное растворение) - самопроизвольный переход в раствор нерастворимых или малорастворимых веществ под действием ПАВ. Применение солюбилизаторов открывает широкие технологические возможности получения высокоэффективных лекарственных препаратов с более удобным для больного способом введения.

Солюбилизация позволяет:

- готовить новые, более эффективные лекарственные формы; снизить концентрацию действующих веществ при условии био- эквивалентности;

- понижать токсичность действия лекарственных веществ.

Крахмал - смесь полисахаридов, состоящих из полимеров D-глюкозы 80-90% и 20-10% воды. Крахмал состоит из 2 фракций: амилозы (линейные цепи D-глюкозы, соединенные $\alpha-1.4$ гликозидными связями) и амилопектина (линейные $\alpha-1.4$ цепи с ветвлением по $\alpha-1.6$ связи). Гелеобразование крахмалов определяется содержанием амилопектина. Чем выше содержание амилопектина, тем более вязким является гель; чем больше в крахмале амилозы, тем менее вязким становится гель и менее выражена зависимость вязкости от температуры. Свойства крахмала (набухаемость, растворимость, вязкость раствора) определяются прежде всего источником, из которого он выделен. В частности, вязкость 5% геля картофельного крахмала в 2 раза выше рисового, именно поэтому мы использовали первый. Крахмал использовали как связующий агент [1, 2].

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения эксперимента 100 мл 2% желатинового раствора разливали в чашки Петри и оставляли до застывания при комнатной температуре на 30 минут. В сформированном геле металлическим цилиндром ($d=6$ мм) вырезали лунки, в которые помещали по 0.3 г разработанных гелей. Степень высвобождения дипиридамола из лекарственной формы фиксировали по величине белесой зоны.

Биологические исследования. Парамеции, или инфузории туфельки (лат. *Paramecium*) - род инфузорий, включающий несколько сотен видов, в том числе множество видов-двойников. Длина тела различных представителей составляет от 50 до 350 микрометров. Реснички покрывают тело простейшего, их биение позволяет клетке двигаться вперед. Ротовая бороздка покрыта околоротовыми ресничками, которые пригоняют пищу в клеточную глотку парамеций. Питаются парамеции бактериями и другими мелкими одноклеточными организмами. Осморегуляция осуществляется двумя сократительными вакуолями, которые активно выводят из клетки воду, поступившую из окружающей среды. Парамеции предпочитают кислые условия среды. Среди множества видов инфузорий, основное место занимает инфузория-туфелька (*Paramecium caudatum*), размеры которой колеблются от 0.1 до 0.3 мм. Туфелька относится к инфузориям среднего размера и имеет стройное веретенообразное тело, по форме действительно напоминающее подошву туфли.



Известен стандарт (ГОСТ Р 57166-2016 национальный стандарт российской федерации «Вода. Определение токсичности по выживаемости пресноводных инфузорий *Paramecium caudatum* Ehrenberg Water. Determination of toxicity by survival rate of freshwater infusoria *Paramecium caudatum* Ehrenberg ОКС 13.060.01. Дата введения 2018-01-01), который распространяется на природные пресные воды (поверхностные и подземные), дехлорированные питьевые воды (централизованных систем и нецентрализованного питьевого водоснабжения), сточные воды (в том числе очищенные) с минерализацией не более 3 г/дм³, водные растворы веществ, буровые растворы, а также водные вытяжки донных отложений, твердых промышленных отходов, грунтов и почв и устанавливает метод лабораторного биологического тестирования для определения их токсичности с использованием пресноводных инфузорий *Paramecium caudatum* по выживаемости тест-организмов при тестировании в условиях переменного воздействия света и постоянной температуры. Метод позволяет определять токсичность исследуемых объектов и следующие токсикологические показатели (относительно контрольной пробы): среднюю летальную кратность разбавления пробы, вызывающую гибель 50 % тест-организмов, а также безвредную кратность разбавления пробы, вызывающую отклонение тест-параметра - выживаемости, за 6 или 96 ч не более 10% относительно контрольной пробы; среднюю летальную концентрацию растворов веществ, вызывающую гибель 50 % тест-организмов, и безвредную концентрацию растворов веществ, вызывающую отклонение тест-параметра - выживаемости, за 6 или 96 ч не более 10% относительно контрольной пробы.

Кудрин А.Н и Каторгина И.Ф. (1971 г.), позднее их ученик (Дассайе Чандрадугт Радж, 1996 г.),

предложили использование *Paramecium caudatum* в качестве объекта для фармакологических и токсикологических исследований индивидуальных веществ, комбинированных составов, фармацевтических препаратов, комплексных извлечений из природных объектов растительного, животного, минерального происхождения и лекарственного сырья.

Подготовка биологического материала к проведению эксперимента (определение чувствительности парameций) проводилась следующим образом: на предметное стекло наносили две капли среды, содержащей парameции (число особей в каждой капле не менее 5), одна капля служила контролем, ко второй тангенциально (сбоку) прибавляли каплю соответствующего объема 0.9% раствора хлорида натрия. При добавлении раствора натрия хлорида наблюдалось заметное ускорение движения по сравнению с контролем. Этот опыт повторяли 5 раз. При этом парameции считаются чувствительными в случае ускорения движения не более 4 особей из 5 по результатам 5 измерений. Для оценки чувствительности парameций по параметру - замедление движений - использовали 0.5% раствор калия хлорида и проводили опыты по аналогичной методике. При этом парameции считаются чувствительными в случае замедления движения не менее 4 особей из 5 по сравнению с контролем. Культура парameций считается чувствительной по положительным результатам проб с 0.9% раствором натрия хлорида и 0.5% раствором калия хлорида. Проведение испытаний на биологическую активность и токсичность. На предметное стекло наносили три капли среды, содержащей парameции (должно быть не менее 5 особей в капле). Одна капля служит контролем, ко второй капле прибавляли каплю раствора исследуемого вещества в наибольшем разведении (например, 1x10⁻⁶ г/мл), к третьей с меньшим разбавлением (например, 1x10⁻⁵ г/мл). Наблюдали 5-7 мин за изменением движения парameций, отмечали характерные изменения в их движении: ускорение, замедление, круговые хаотичные движения. С целью выяснения развития эффекта во время наблюдения можно увеличить до 30 мин время от момента добавления исследуемой концентрации вещества. Затем на новом предметном стекле устанавливали концентрацию вещества, которая вызывает изменение формы парameций или лизис. С каждой концентрацией опыты повторяют не менее 5 раз. Информативными являются следующие показатели: наименьшая

концентрация, вызывающая ускорение или замедление движения – пороговая концентрация; концентрация, вызывающая необратимую остановку – остановочная концентрация, и приводящая к лизису – лизирующая. О степени биологической активности судили по величине пороговой концентрации: чем меньше эта величина, тем выше активность.

Изучение протективной активности по отношению к клеточным ядам проводили со спиртом этиловым и водорода пероксидом, которые создают патологическую модель повреждения мембраны клетки. Этиловый спирт 14% повреждает белковую часть биомембраны, пероксид водорода 1% инициирует ПОЛ мембраны [18, 19, 20, 21, 22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор вспомогательных веществ, при приготовлении суббукального геля с дипиридамолом, является основополагающим фактором наших технологических исследований. Так как от адекватного выбора компонентов, зависит конечный фармакологический эффект.

Были исследованы три комбинации:

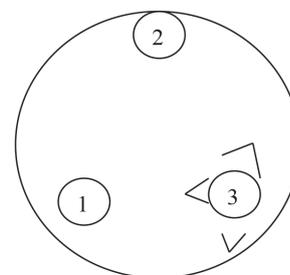
1. Разработали Состав 1, используя Карбопол-940 [1]. В реакторе-смесителе при вращающейся не более 30 об./мин. мешалке подавали растворы полимера (Карбопола-940 с натрия гидроксидом) и консерванта – натрия бензоата и перемешивали раствор до температуры 20-25°C в течение 25-30 минут. Затем медленно добавляли дипиридамолом, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль-1,2. Вели перемешивание до получения однородной смеси. Полную гомогенизацию с Карбополом-940 вели с помощью мешалки до получения однородной массы по всему объему в течение 30-40 минут [3]. Получилась вязкая масса белого цвета, однородная по всему объему, с характерным запахом, присущим Карбополу-940. Дозирование полученного суббукального геля предполагали проводить по типу стоматологических гелей – с помощью шприца, с последующей фиксацией на слизистой оболочке ротовой полости [13].

2. Состав 2. К раствору поливинилпирролидона в реакторе-смесителе при вращающейся не более 30 об./мин. мешалке подавали дипиридамолом, консервант – натрия бензоат. Далее полученную смесь уплотняли повидоном.

3. Состав 3. К раствору 1% метилцеллюлозы в реакторе-смесителе при вращающейся не более 30 об./мин. мешалке подавали дипиридамолом, консервант – натрия бензоат. Далее добавляли 5-10% лецитина (в качестве солюбилизатора) и уплотняли крахмалом.

Все три комбинации имели плотную консистенцию, желтый цвет, характерный запах, присущий введенным вспомогательным веществам.

Биофармацевтические исследования, проведенные в желатиновый гель, показали лучшую зону пенетрации из состава 3.



1 – Состав 1; 2 – Состав 2;
3 – Состав 3; <– Зона пенетрации

Рис. 1. Степень высвобождения дипиридамола из различных составов суббукальных гелей

Таким образом, для дальнейших исследований выбрали Состав 3 и провели первичный биологический скрининг на парамециях.

Изучение протективной активности изучаемого Состав 3 по отношению к клеточным ядам: спирту этиловому и водорода пероксиду, создают патологическую модель повреждения мембраны клетки. Различие в концентрации живых парамеций в опытной и контрольной пробах являлось критерием токсичности или благоприятности среды для них.

Анализ данных, приведенных в таблице, показал, что разработанный суббукальный гель

Таблица 1

Определение биологической активности разработанного суббукального геля с дипиридамолом

Объект исследования	Темп размножения, число особей в сутки	Активность	
		Время остановки в 14% спирте этиловом, с	Время остановки в 1% растворе перекиси водорода, с
Контроль	5 ± 2	15 ± 3	5 ± 2
Основа суббукального геля	35 ± 5	110 ± 5	50 ± 5
Суббукальный гель с дипиридамолом	45 ± 5	140 ± 5	60 ± 5

Абдурахманов А. М., Степанова Э. Ф., Огай М. А., Нам Н. Л., Сысуев Е. Б.,

Баркаев Г. С., Сливкин А. И., Беленова А. С.

влияет на морфологические и функциональные признаки парамеций. Увеличение темпа размножения, свидетельствует о благоприятности среды, то есть сочетанности метилцеллюлозы, натрия бензоата, крахмала, лецитина и дипиридамола. Время остановки в 14% спирте этиловом удлинится по сравнению с контролем с 12-18 секунд до 135-145 секунд (наличие мембраностабилизирующей активности), Время остановки в 1% растворе перекиси водорода удлинится по сравнению с контролем с 3-7 секунд до 55-65 секунд (наличие антиоксидантной активности).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Научный вклад наших исследований, заключается в расширении ассортимента инновационной лекарственной формы – суббукального геля [23] в общем, и в частности. разработке новой лекарственной формы дипиридамола, что позволит расширить целевую аудиторию, к которой мы можем отнести пациентов с сердечно-сосудистой патологией, прежде всего гипертоников, с повышенным тромбоцитозом, для профилактики и лечения осложнений при коронавирусной инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуревич К.Г., Суркина И.Д., Готовцева Е.П. // Рус. мед. журн. 2000. С. 554-556.
2. Вавилова Т.В // Лаб. Клиника и диагностика. 2004. № 12. С. 21.
3. Виленский Б.С., Кузнецов А.П. // Неврология, журн. 2004. Т.3. № 9. С. 55-61.
4. Бузиашвили Ю.И. // Кардиология, 2003. №6. С. 56-68.
5. Ершов Ф.И. / М. 1996. 239 с.
6. Карева Е.Н. // Consilium medicum. 2016. N 12. С.80-87.
7. Бокарев И.Н // Клинич. Медицина. 2010. № 14. С. 26-30.
8. Ламбов Н, Рачев Д., Минков Е. // Фармация. 1987. Т. 37, № 6. С. 1- 8.
9. Леонова М.В. // Лечебное дело. 2009. №2. С. 21-31.

*ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ»
Минздрава России*

*Абдурахманов А. М., Аспирант 1 года обучения
кафедры фармацевтической технологии с
курсом медицинской биотехнологии*

E-mail: abduraxmanov98@yandex.ru

10. Ляпунов А. Н., Н.В. Воловик Н.В. // Фармаком. 2001. № 2. С. 52 - 61.

11. Меньшутина Н.В., Мишина Ю. В., Алвес С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Т. 1. М.: Издательство БИНОМ, 2012. 328 с.

12. Метелица, В.И. // Кардиология. 2000. N8. С.89-96.

13. Огай М.А., Степанова Э.Ф., Жиликова Е.Т. // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер.: медицина, фармация. 2010. № 22 (93). С. 36-40.

14. Гарипова В.Р., Мустафин // Актуальные вопросы повышения качества последипломной подготовки фармацевтических кадров (том 1). Вып. 4. Казань, 2012. С. 31-35.

15. Огай М.А., Степанова Э.Ф., Малявина В.В. // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Сер.: медицина, фармация. 2011. №4 (99). Вып. 15/2. С. 161-165.

16. Андреев П.В. // Химико-фармацевтический журнал. 2004. Т. 38. № 8. С. 37-41.

17. Арзамасцев А. П., Титова А.В., Лутцева А.И., Багирова В.Л. // Химико-фармацевтический журнал. 2002. Т. 36. № 9. С.55-56.

18. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М. 1996. 239 с.

19. Ким В.Э. // Вестник ВГУ. Серия: Химия, биология, фармация. 2015, № 4. С. 122-125.

20. Кудрин А.Н. , Ананин В.В. , Балабьян В.Ю. // Рос. Хим. журн. 1997. Т. 41, № 5. С. 114-123.

21. Таксис, в биологии // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона : в 86 т. (82 т. и 4 доп.). СПб., С. 1890-1907.

22. Огай М.А., Степанова Э.Ф., Провоторова С.И., Дзюба В.Ф. // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ: материалы 4-й Всерос. С междунар. участ. науч. –метод. конф. «Фармобразование-2010»: в 2 ч. 20-22 апреля 2010 г. Воронеж: Издательско-полиграфический центр ВГУ, 2010. Ч. 2. С. 277-280.

23. Огай М.А. // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер.: Медицина, фармация. 2010. № 10 (81). С. 79-84.

*MFI-branch of the FSBEI VO “VolgSMU” of the
Ministry of Health of the Russian Federation*

*Abdurakhmanov A. M., Post-graduate student of
1 year of study of the Department of Pharmaceutical
Technology with the course of medical Biotechnology*

E-mail: abduraxmanov98@yandex.ru

Степанова Э. Ф., Профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Огай М. А., Профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

E-mail: marinfarm@yandex.ru

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Нам Н. Л., Доцент кафедры химии

E-mail: namnl@rambler.ru

ФБУ «Государственный региональный центр стандартизации, метрологии и испытаний в свердловской области

Сысуюев Е. Б., Начальник отдела оценки соответствия росстандарт

E-mail: bes555@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»

Баркаев Г. С., Заведующий кафедрой фарма-
ции

E-mail: farmacia-gmu@yandex.ru

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Сливкин А. И., заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Беленова А. С., ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии

E-mail: alenska198322@mail.ru

Stepanova E. F., PhD., DSci., Full Professor, Department of pharmaceutical technology with the rate of medical biotechnology

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Ogay M. A., PhD., DSci., Full Professor, Department of pharmaceutical technology with the rate of medical biotechnology

E-mail: marinfarm@yandex.ru

N. I. Pirogov Russian National Research University of Medical Sciences

Nam N. L., PhD., Associate Professor of the Department of Chemistry

E-mail: namnl@rambler.ru

FBU "State Regional Center for Standardization, Metrology and Testing in the Sverdlovsk Region

Sysuev E. B., Head of the Compliance Assessment Department of Rosstandart

E-mail: bes555@yandex.ru

Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Barkaev G. S., Head of the Department of Pharmacy

E-mail: farmacia-gmu@yandex.ru

Voronezh state University

Slivkin A. I., PhD., DSci., Full Professor, head of the Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Belenova A. S., assistant of the Department of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology

E-mail: alenska198322@mail.ru

DEVELOPMENT OF AN INNOVATIVE DOSAGE FORM OF DIPYRIDAMOLE

A. M. Abdurakhmanov¹, E. F. Stepanova¹, M. A. Ogay¹, N. L. Nam²,
E. B. Sysuev³, G. S. Barkaev⁴, A. I. Slivkin⁵, A. S. Belenova⁵

¹*PYATIGORSK Medical and Pharmaceutical Institute-branch
of the Volga State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation*

²*FGAOU VO "Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov"
of the Ministry of Health of the Russian Federation*

³*FBU "State Regional Center for Standardization,
Metrology and Testing in the Sverdlovsk Region (FBU" Uraltest»)*

⁴*FGBOU VO "Dagestan State Medical University"
of the Ministry of Health of the Russian Federation*

⁵*FGBOU VO "Voronezh State University"
of the Ministry of Health of the Russian Federation*

Abstract. Despite the change in the nomenclature of various diseases, cardiovascular pathologies still dominate. One of the drugs used to correct blood pressure and platelet formation is dipyridamole. Dipyridamole suppresses platelet aggregation and adhesion, improves microcirculation, and has a mild vasodilator effect. As a pyrimidine derivative, dipyridamole is an inducer of interferon and has a modulating effect on the functional activity of the interferon system, increases the reduced production of interferon by alpha and gamma blood leukocytes in vitro. At present, this quality should be considered as very significant, and its relevance in this regard is sharply increasing. However, despite such a positive general characteristic, dipyridamole is not free from certain side effects, mainly from the cardiovascular system, and can manifest itself as an increase or decrease in heart rate, flushes of blood to the face, hyperemia of the skin of the face, coronary stealing syndrome. Thus, despite the overall positive effect of curantil in the pharmacotherapy of cardiovascular agents, some of its shortcomings provide for further improvement, which are primarily associated with changes in its dosage form. Such aspects of improvement include the subbucal gel.

The scientific novelty of the research is the development of a subbucal gel with dipyridamole.

The aim of the work is the technological development and research of a new dosage form with dipyridamole.

The technological method is the preparation of a subbucal gel with dipyridamole.

A subbucal gel with dipyridamole was obtained.

A new dosage form of dipyridamole was obtained – a subbucal gel, which can become an alternative to the existing-traditional dosage forms (tablets and suspensions). The choice of this particular dosage form is due to the fact that the oral cavity as a route of administration of drugs is characterized by a number of important properties, such as the relative permeability of the mucous membrane, with its rich blood flow, the high resistance of the latter to various injuries and regenerative ability. The design of the developed subbucal gel provides a strong retention of the delivery system on the surface of the mucous membranes of the cheek or gum. To increase the exposure time of the drug substance (LV) in the oral cavity, there are various ways based on the ability of saliva glycoproteins (mucins) to interact with the components of the delivery system, while forming an adhesive layer, due to which the active substance is retained on the surface of the mucosa.

Keywords: cardiovascular agents, dipyridamole, platelet formation, alpha - and gamma-interferon, hyperemia, coronary embezzlement syndrome, subbucal gel.

REFERENCES

1. Gurevich K. G., Surkina I. D., Gotovtseva E. P. Rus. med. zhurnal- 2000, pp. 554-556.
2. Vavilova T. V. Lab. Clinic and diagnostics, 2004, No. 12, p. 21.
3. Vilensky B. S., Kuznetsov A. P. Neurology, journal 2004, T. Z, No. 9, pp.55-61.
4. Buziashvili Yu. I. Cardiology, 2003, No. 6, pp. 56-68.
5. Ershov F. I., M. 1996, 239 p.
6. Kareva E. N. Consilium medicum, 2016, N 12, pp. 80-87.
7. Bokarev I. N. Klinich. Medicine, 2010, No. 14, pp. 26-30.

8. Lambov N., Rachev D., Minkov E. Pharmacy, 1987, Vol. 37, No. 6, pp. 1-8.
9. Leonova M. V. Medical business, 2009, No. 2, pp. 21-31.
10. Lyapunov, A. N., N.In. Volovik N. In. Farmakom, 2001, No. 2, pp. 52–61.
11. Menshutina N. In., Mishina, Y. V., Alves, S. V. Innovative technologies and equipment for pharmaceutical production, Vol. 1, M.: Publishing house BINOM, 2012, 328 p.
12. Metelitsa, V. I. Cardiology, 2000, No 8, pp. 89-96.
13. Ogay M. A., Stepanova E. F., Zhilyakova E. T. Nauch. vedomosti Belgorod. state. un. Ser.: Meditsina, farmaciya, 2010, No. 22 (93), pp. 36-40.
14. Garipova V. R., Mustafin. Actual issues of improving the quality of postgraduate training of pharmaceutical personnel (volume 1), Issue 4, Kazan, 2012, pp. 31-35.
15. Ogay M. A., Stepanova E. F., Malyavina V. V. Scientific vedomosti of the Belgorod State University. Ser.: medicine, pharmacy, 2011, No.4 (99), Vol. 15/2, pp. 161-165.
16. Andreev, P. V. Chemical and pharmaceutical magazine, 2004, Vol. 38, No. 8, pp. 37-41.
17. Arzamastsev, A. P., Titov A.V., Lutzia I. A., Bagirov V. L. Chemical and pharmaceutical magazine, 2002, Vol. 36, No. 9, pp. 55-56.
18. Ershov F. I. Interferon system in normal and pathological conditions, M., 1996, 239 p.
19. Kim V. E. Vestnik VSU. Series: Chemistry, Biology, Pharmacy, 2015, No. 4, pp. 122-125.
20. Kudrin A. N., Ananin V. V., Balabyan V. Yu. Russian Chemical Journal, 1997, Vol. 41, No. 5, pp. 114-123.
21. Taxis, in biology. Encyclopedia of Brockhaus and Efron: in 86 t. (82 t. and 4 add.), Sankt. Petersburg, pp. 1890-1907.
22. Ogay M. A., Stepanova E. F., Provotorova S. I., Dzyuba V. F. Ways and forms of improving pharmaceutical education. Search for new physiologically active substances: materials of the 4th Vsros. From the international. uchast. nauch. – method, Conference "Pharmobrazovanie-2010": in 2 hours on April 20-22, 2010, Voronezh: Publishing and printing Center of VSU, 2010, Part, pp. 277-280.
23. Ogay, M. A. Nauch. vedomosti Belgorod. gosudarstvennogo un-ta, Ser.: Meditsina, pharmacy, 2010, № 10 (81), pp. 79-84.