

УДК 615.454.21:547.562.4

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА  
СУШПОЗИТОРИЕВ С МЕДИБОРОЛОМ****<sup>1</sup>Шелехова В.А., <sup>1</sup>Краснов Е.А., <sup>2</sup>Степанова Э.Ф.**<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Томск, e-mail: v\_shelekhova@mail.ru;<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Минздрава России», Пятигорск, e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

Медиборол, или 2,6-диизоборнил-4-метилфенол, является перспективным нейропротектором для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения. Целью данного исследования является разработка технологии и стандартизация ректальных суппозиториях медиборола с дозировкой 0,05 г. Методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану выбрана оптимальная основа – жир кондитерский с добавлением эмульгатора Т-2. Полученные суппозитории медиборола представляют собой свечи белого цвета, одинакового размера, торпедообразной формы с гладкой поверхностью, на срезе однородные без механических включений. Температура плавления находится в диапазоне от 33 до 34 °С. Отклонение массы суппозитория от среднего значения не превышает 5%. Для установления подлинности медиборола применяли метод хроматографии в тонком слое сорбента. Количественное содержание и однородность дозирования устанавливали спектрофотометрическим методом. Выявлено, что по всем показателям качества они удовлетворяют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

**Ключевые слова:** суппозитории, медиборол**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND QUALITY EVALUATION  
OF MEDIBOROL'S SUPPOSITORIES****<sup>1</sup>Shelekhova V.A., <sup>1</sup>Krasnov E.A., <sup>2</sup>Stepanova E.F.**<sup>1</sup>Sibirian State Medical University, Tomsk, e-mail: v\_shelekhova@mail.ru;<sup>2</sup>Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

Mediborol (2,6-di-isobornil-4-methylphenol) is a promising neuroprotector for treatment and prevention of disorders of cerebral circulation. The purpose of our research is the development of technology and standardization of mediborol's rectal suppositories with a dosage 0.05 g. We chose confectionary fat with the addition of emulsifier T-2 as the optimal basis by the method of equilibrium dialysis through the semipermeable membrane. The derived suppositories of mediborol are suppositories of white color, the same size, torpedo-like shape with a smooth surface, and on a cross section of homogeneous without mechanical inclusions. The melting point ranges in the range from 33 to 34 °C. The deviation of the mass of the suppository from the mean value does not exceed 5%. We used the method chromatography in a thin layer of sorbent for establishment of the identification of mediborol. The assay and uniformity of content were carried out by the spectrophotometric method. Also we established that the suppositories corresponded to the all qualifying standards for this dosage form.

**Keywords:** suppositories, mediborol

В результате фармакологических исследований, проведенных в НИИ фармакологии СО РАМН, было выявлено, что медиборол, или 2,6-диизоборнил-4-метилфенол, является эффективным нейропротектором и может использоваться для лечения нарушений мозгового кровообращения, и в частности инсульта [3]. На основе данного биологически активного вещества были получены таблетки [4], а также разрабатывается инъекционная лекарственная форма на растительном масле [6]. Указанным лекарственным формам присущи ряд недостатков: масляные растворы для инъекций обладают болезненностью при введении и требуют привлечения медицинского персонала, а в случае патологии желудочно-кишечного тракта невозможно применять препараты в виде таблетированной лекарственной формы. Таким образом, разработка ректальных суппозиториях представляет

значительный научно-практический интерес в качестве альтернативы пероральной лекарственной форме и благодаря своим преимуществам: непосредственным поступлением вещества в большой круг кровообращения, отсутствием вкуса и запаха, удобством самостоятельного применения [5].

Целью данного исследования является разработка технологии и стандартизация ректальных суппозиториях медиборола с дозировкой 0,05 г. В первой части настоящей работы описано получение свечей медиборола и метод подбора оптимальной суппозиторной основы, а также рассмотрены методики анализа данной лекарственной формы. Во второй части обосновывается выбор носителя лекарственного вещества в суппозиториях, и представлены результаты исследования оценки качества изготовленных суппозиториях. В заключительной части работы приведены основные выводы.

### Материалы и методы исследования

Определяющим фактором, оказывающим большое влияние на действие лекарственного вещества, является суппозиторная основа, поэтому были исследованы следующие основы: супацир; масло какао и пальмовое масло с добавлением 10% парафина; жир кондитерский (растительный гидрогенизированный) с добавлением 1% эмульгатора Т-2; ПЭГ 1500 и ПЭГ 400 в соотношении 4:1. Необходимое количество основы расплавляли на водяной бане, затем добавляли порошок медиборола при перемешивании. Двухкомпонентные основы готовили путем сплавления компонентов в порядке уменьшения их температур плавления. Суппозиторную массу выливали в гнезда формы, предварительно смазанные мыльным спиртом (для гидрофобных основ) или вазелиновым маслом (для гидрофильной основы). Выбор рационального состава носителя для лекарственного вещества в суппозиториях осуществлялся в опыте *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану «Купрофан» с толщиной слоя 45 мкм. Оптимальной считали основу, у которой наблюдается максимальное высвобождение лекарственного вещества. В связи с тем, что медиборол практически не растворим в воде, в качестве диализной среды был выбран спирт этиловый 95%. Для проведения исследований на целлофановую пленку диализатора помещали суппозиторий и опускали в диализную среду на глубину 0,5 мм. Отбор проб проводили через 15, 30, 45, 60 и 80 мин. Высвобождение лекарственного вещества регистрировали спектрофотометрическим методом.

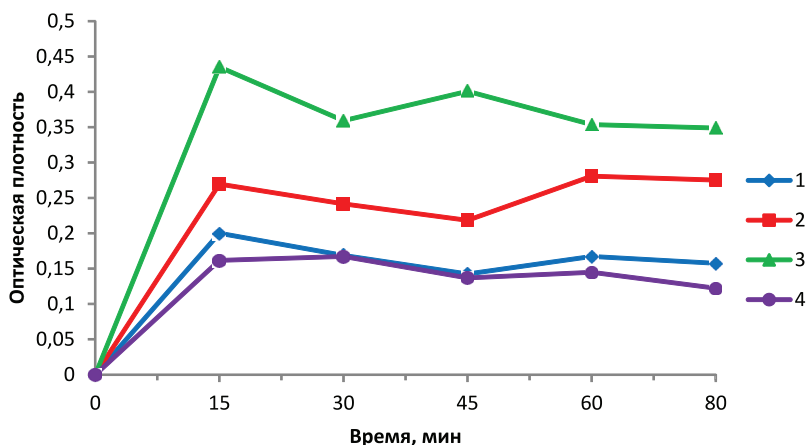
Оценку качества изготовленных суппозиториях проводили по критериям: описание, подлинность, температура плавления, средняя масса суппозитория и отклонения от средней массы, количественное определение и однородность дозирования.

Для установления подлинности медиборола предложен метод хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ). Для приготовления исследуемого и стандартного растворов медиборола использовали хлороформ, в котором вещество легко растворимо. Нанесение образцов на хроматографическую пластину TLC Silica gel 60 F254 (Merck, Германия) осуществляли при помощи микропипетки. Хроматографирование осуществляли в системе растворителей гексан-этилацетат в объемном соотношении 95:5. В качестве детектора использовали смесь 1% раствора калия гексацианоферрата (III) и 1% раствора калия гидроксида в соотношении 4:1.

Для определения количественного содержания и однородности дозирования применяли метод прямой спектрофотометрии. Методика заключается в экстрагировании медиборола из лекарственной формы спиртом этиловым 95% с последующим измерением оптической плотности полученного раствора на спектрофотометре СФ-2000-02 (Россия) при максимуме поглощения  $\lambda = 282 \pm 2$  нм. В качестве раствора сравнения использовали спирт этиловый 95%. Статистическую обработку данных эксперимента проводили с использованием критерия Стьюдента [1].

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований подбора основы суппозиторий методом диализа через полупроницаемую пластинку показаны на рисунке. Как видно из рисунка, наиболее полное высвобождение лекарственного вещества происходит из суппозитория, приготовленного на основе жира кондитерского с добавлением эмульгатора Т-2.



Профиль высвобождения медиборола из суппозитория, полученного на различных основах:  
1 – супацир, 2 – масло какао с парафином, 3 – жир кондитерский с эмульгатором Т-2,  
4 – ПЭГ 1500 и ПЭГ 400

Полученные суппозитории медиборола на выбранной основе представляют собой свечи белого цвета, одинакового размера, торпедообразной формы с гладкой поверхностью, на срезе однородные без механических включений.

Результаты исследования оценки качества изготовленных суппозиториях пред-

ставлены в табл. 1 по следующим критериям: температура плавления, средняя масса суппозитория и отклонения от средней массы. Данные табл. 1 свидетельствуют, что приготовленные суппозитории по указанным показателям соответствуют требованиям, предъявляемым ГФ XI [2] к этой лекарственной форме.

Таблица 1

Результаты оценки качества суппозиториев

Показатель качества	Нормы качества	Результаты анализа
Описание	Суппозитории белого цвета, одинакового размера, торпедообразной формы с гладкой поверхностью, на срезе однородные без механических включений	Суппозитории белого цвета, одинакового размера, торпедообразной формы с гладкой поверхностью, на срезе однородные без механических включений
Температура плавления, °С	Не выше 37	33–34
Средняя масса суппозитория, г	1,235–1,365	1,3149 г
Максимальное отклонение от средней массы, %	5,00	4,08

Подлинность медиборола в суппозиториях определяли методом ТСХ. В качестве системы растворителей использовали гексан-этилацетат в объемном соотношении 95:5, так как достоинством данной системы является хорошее разделение медиборола и компонентов основы свечей. Значения хроматографической подвижности ( $R_f$ ) для медиборола составило  $0,80 \pm 0,01$ .

Выбор детектора осуществлялся на основании его специфичности к медиборолу. Установлено, что преимуществом щелочного раствора калия гексаацетиоферрата (III) перед классическим – насыщенным раствором калия перманганата – является специфичность первого по отношению к замещенным фенолам, к которым относится медиборол. Поэтому щелочной раствор калия гексаацетио-

ноферрата (III) был взят в качестве детектора для определения параметра «Подлинность» медиборола в суппозиториях методом ТСХ.

Для разработки методики количественного определения и однородности дозирования медиборола в суппозиториях использовали метод спектрофотометрии. Результаты определения представлены в табл. 2 и 3. Показано, что относительная погрешность методики составляет 0,62%, и отклонение в среднем содержания лекарственного вещества в одной свече от дозировки не превышает 5%. Поскольку первый показатель приемлемости ( $AV = 1,997$ ) меньше 15% ( $L_1$ ), то полученные суппозитории выдерживают испытание на однородность дозирования согласно ОФС 42-0129-09 «Однородность дозирования».

Таблица 2

Результаты количественного определения медиборола в суппозиториях

№ п/п	Оптическая плотность	Содержание медиборола в суппозитории, г	Метрологическая характеристика
1	0,3539	0,05006	$\bar{X} = 0,05001$ $S^2 = 1,88471 \cdot 10^{-7}$ $S = 0,000434133$ $S\bar{X} = 0,000137285$ $P = 0,95$ $T(P, f) = 2,26$ $\Delta\bar{X} = 0,00031$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 0,05014 \pm 0,00031$ $\bar{\epsilon} = 0,62\%$
2	0,3512	0,04967	
3	0,3581	0,05065	
4	0,3482	0,04925	
5	0,3565	0,05042	
6	0,3564	0,05041	
7	0,3506	0,04959	
8	0,3535	0,05000	
9	0,3553	0,05025	
10	0,3524	0,04984	

Таким образом, проведенная оценка качества суппозиториев по рассмотренным критериям показала, что суппозитории соответствуют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

**Выводы**

1. Осуществлен подбор оптимальной основы суппозитории медиборола методом диализа через полупроницаемую пластин-

ку, в результате которого установлено, что наиболее полное высвобождение лекарственного вещества идет из суппозиториев, приготовленных на основе жира кондитерского с добавлением эмульгатора Т-2.

2. Разработаны методики анализа лекарственного вещества в суппозиториях. Для определения подлинности медиборола в суппозиториях использован метод ТСХ с применением в качестве подвижной фазы

смеси гексан-этилацетат 95:5, а детектора – щелочной раствор калия гексацианоферрата (III). Определение содержания и однородности дозирования проводили методом УФ-спектрофотометрии, при этом методика определения отличается простотой и достаточной точностью (относительная погрешность составляет 0,62%).

3. Оценка качества полученных суппозиторий медиборола удовлетворяет требованиям ГФ XI по следующим параметрам: описание, подлинность, температура плавления, средняя масса суппозитория и отклонения от средней массы, количественное определение и однородность дозирования.

Таблица 3

Отклонение содержания медиборола в суппозитории от заданной дозировки

№ п/п	Содержание медиборола в суппозитории, г	Содержание медиборола от дозировки, %	Отклонение содержания медиборола от дозировки, %	Показатели приемлемости
1	0,05006	100,12	0,12	$\bar{X} = 100,03$
2	0,04967	99,34	0,66	$S^2 = 0,753884444$
3	0,05065	101,30	1,30	$S = 0,868265192$
4	0,04925	98,50	1,50	$S\bar{x} = 0,274569562$
5	0,05042	100,84	0,84	$P = 0,95$
6	0,05041	100,82	0,82	$T(P,f) = 2,26$
7	0,04959	99,18	0,82	$\Delta X = 0,62$
8	0,05000	100,00	0,00	$\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 100,03 \pm 0,62$
9	0,05025	100,50	0,50	$M = \bar{X} = 100,03$
10	0,04984	99,68	0,32	$AV = 1,997$
				$L1 = 15,0$
				$1,997 < 15,0$
				$(AV < L1)$

## Список литературы

1. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1: Общие методы анализа. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
2. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
3. Иванов И.С. Нейропротекторная и антитромбогенная активность 4-метил-2,6-диизоборнилфенола: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Томск, 2009. – 23 с.
4. Краснов Е.А., Хоружая Т.Г., Шелехова В.А., Назмутдинова Е.Е. // Фармация. – 2011. – №5. – С. 36–38.
5. Промышленная технология лекарств: учебник / В.И. Чуешов и др. – В 2-х т. Т. 2. – Харьков: НФАУ: МТК-Книга, 2002. – 716 с.
6. Спектрофотометрическое определение медиборола в масляных растворах / В.А. Шелехова, М.Б. Плотников, Е.А. Краснов // Журнал Сибирского федерального университета. Химия. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 183–190.

## References

1. Gosudarstvennaja farmakopeja SSSR: spravochnoe izdanie. Vypusk 1: Obshhie metody analiza. 11-e izd. – M.: Medicina, 1987. 336 p.
2. Gosudarstvennaja farmakopeja SSSR: spravochnoe izdanie. Vypusk 2: Obshhie metody analiza. Lekarshtvennoe rastitel'noe syre. 11-e izd. – M.: Medicina, 1989. 400 p.

3. Ivanov I.S. Nejjroptektornaja i antitrombogennaja aktivnost 4-metil-2,6-diizobornilfenola: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Tomsk, 2009. 23 p.

4. Krasnov E.A., Khoruzhaja T.G., Shelekhova V.A., Nazmutdinova E.E. // Farmacija. 2011. no. 5. pp. 36–38.

5. Chueshov V.I. i dr. Promyshlennaja tekhnologija lekarstv: uchebnik. V 2-kh t. T. 2. Khar'kov: NFAU: MTK-Kniga, 2002. 716 p.

6. Spektrofotometricheskoe opredelenie mediborola v masljanykh rastvorakh / V.A. Shelekhova, M.B. Plotnikov, E.A. Krasnov // Zhurnal Sibirskogo federal'nogo universiteta. Khimija. 2011. T. 4, no. 2. pp. 183–190.

## Рецензенты:

Бакибаев А.А., д.х.н., профессор, зав. кафедрой физической и аналитической химии Института природных ресурсов ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск;

Тимошок Е.Е., д.б.н., заведующий лабораторией динамики и устойчивости экосистем ФГБОУ ВПО «Институт мониторинга климатических и экологических систем Сибирского отделения Российской академии наук», г. Томск.

Работа поступила в редакцию 28.06.2012.