

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ГИНЕКОЛОГИИ В ВИДЕ ОВУЛЕЙ С ДИБУНОЛОМ И ЭКСТРАКТОМ ПРОПОЛИСА

© 2004 г. В.А.Быков¹, Ю.В.Шикова², С.Б.Бахтиярова²

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова¹
Башкирский государственный медицинский университет²

Разработан состав и технология приготовления овuleй для лечения гинекологических заболеваний. В процессе исследований изучена растворимость овuleй в модельной среде, которая составила 10-11 минут. На основании микробиологических исследований осуществлен выбор оптимального консерванта для желатиновой оболочки овuleй, состоящий из нипагина и нипазола в концентрации 0,1%.

Современная медицина не располагает достаточным арсеналом средств, обладающих способностью подавлять процессы свободно-радикального окисления липидов, которые являются одним из факторов развития воспаления. Одним из представителей класса антиоксидантов является дибунол (2,4-Дигидро-4-метил-4-метилфенол).

Высокая фармакологическая активность дибунола делает актуальными фармацевтические исследования, направленные на разработку лекарственных форм дибунола в сочетании с экстрактом прополиса, который содержит эфирные масла, флавоноиды и фенольные соединения, а также обладает антиоксидантными свойствами, используется при различных патологических процессах, позволяющих расширить область клинического применения отечественных препаратов в виде овuleй для лечения заболеваний женской половой сферы (сальпингофоритов, эндометритов и т.д.).

Целью данной работы является разработка соста-

ва, технологии овuleй с дибунолом и масляным экстрактом прополиса, исследования лекарственного средства на микробиологическую чистоту, стандартизация, определение сроков годности и тароупаковочного материала.

Для приготовления мягкой желатиновой капсулы овальной формы емкостью 1,5-2,0 г использовали следующие вспомогательные вещества: желатин, глицерин, вода очищенная в соотношении (1:2:2). Овули готовили по общепринятой технологии производства капсул способом погружения.

В 50,0 г масляного экстракта прополиса растворили 16,6 г дибунола при комнатной температуре (из расчета 0,5 г дибунола в 1,5 г масляного экстракта прополиса для получения одного овуля массой 2,0 г). Содержание в одной капсule: Дибунола 0,5 г и масляного экстракта прополиса (МЭП) 15% – 1,0 г.

Качество овuleй определяли по внешнему виду, средней массе и отклонения в массе отдельных ову-

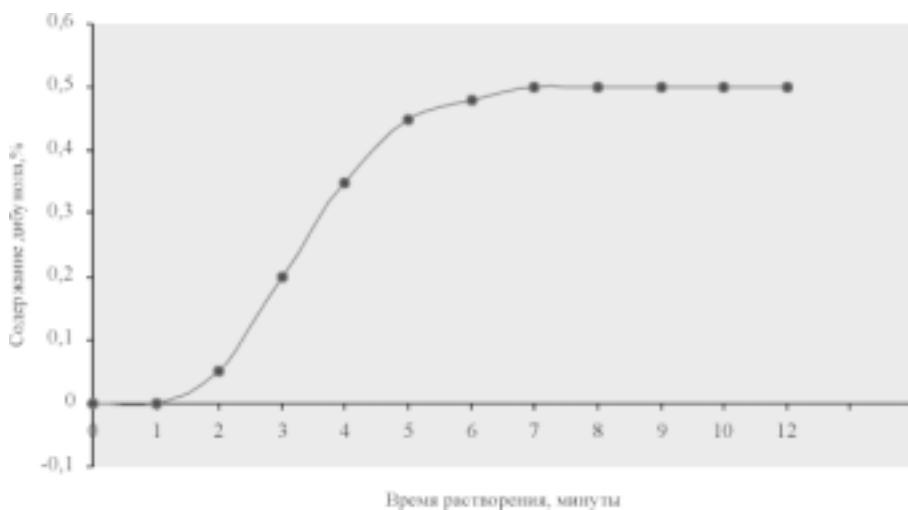


Рис. 1. Растворимость овулей с дибунолом и масляным экстрактом прополиса в модельной системе.

Таблица 1

Результаты определения стабильности овулей в процессе хранения

№	Условия хранения, $5^{\circ}\text{C}\pm2^{\circ}\text{C}$, 0°C и сроки хранения, мес. Упаковка	Внешний вид	Показатели контроля качества		
			Подлинность		Содержа- ние Д, мг %
			Д	ФС	Содержание ФС, мг %
1	Стеклянные банки оранж. стекла Сроки хранения 0 3 месяца	Удовл.	+	+	$0,498\pm0,02$ $0,496\pm0,03$
2					
3					
4					
$20^{\circ}\text{C}\pm2^{\circ}\text{C}$					
1	Стеклянные банки оранж. стекла Сроки хранения 0 3 месяца	Удовл.	+	+	$0,499\pm0,02$ $0,498\pm0,04$
2					
3					
4					

Примечание: Д-дибуноол; ФС-флавоноидные соединения; + препарат обнаружен.

лей, растворению. Определение подлинности и количественного содержания дибуноола в субстанции проводили согласно ВФС 42-457-95 на субстанцию дибуноола. Количественное определение содержания флавоноидов и других фенольных соединений определяли согласно ТУ 64-0307-11-91 на экстракт прополиса. В качестве определения метода фармацевтической биодоступности использовали тест "Растворение", согласно ГФ XI. Для определения растворимости овулей использовали модельную среду – вода очищенная подкисленная уксусной кислотой до $\text{pH} = 5,0$ (pH влагалищной среды соответствует 5,0), при температуре $37\text{-}38^{\circ}\text{C}$. На рисунке 1 приведены результаты исследований.

Начало высвобождения дибуноола из овулей наблюдалось к 2-3 минуте и полное высвобождение препарата к 8 минуте, а полное растворение оболочки капсулы отмечено на 10-11 минуте.

Оценку качества проводили на 5 сериях в день изготовления, через 3, 6 и 12 месяцев хранения по следующим показателям: органолептические свойства – запах, цвет; однородность наполняющей смеси (дибуноол растворенный в масляном экстракте прополиса), качественное и количественное определение дибуноола и флавоноидных соединений в овульях. Результаты определения стабильности овулей

с дибуноолом и масляным экстрактом прополиса в процессе хранения приведены в таблице 1.

Результаты исследований в таблице 1, свидетельствуют о стабильности овулей с дибуноолом и масляным экстрактом прополиса в период наблюдения 12 месяцев хранения в банках из стекломассы с винтовой горловиной, закрытых пластмассовыми навинчивающимися крышками при комнатной температуре и в условиях холодильной камеры. Содержание дибуноола и флавоноидных соединений в овульях оставалось неизменным в процессе хранения при комнатной температуре в течение года, что подтверждено хроматографическими исследованиями, для дибуноола с $R_f=0,9$; и экстракта прополиса (по группе флавоноидных соединений) с $R_f=0,8$.

Важным требованием, определяющим качество лекарственных форм, является их микробная чистота, поэтому дальнейшие исследования направлены на изучение микробной контаминации. Необходимость введения консервантов в состав желатиновой оболочки обусловлена возможностью микробной контаминации желатина в процессе хранения. Изучение влияния консервантов различной концентрации на микробиологическую чистоту овулей проводилось согласно методике ГФ XI изд., вып.2, с. 210 методом диффузии в агар на плотной питательной среде путем

Таблица 2

Влияние консервантов различной концентрации на микробиологическую чистоту овuleй

Консервант, содержание	Нипагин			Нипазол			Бензойная кислота			Без консе рван та
	0,05	0,1	0,2	0,05	0,1	0,2	0,05	0,1	0,2	
Зоны подавления роста микроорганизмов, мм										
<i>Stafylococcus aureus</i>	2,5	3,4	3,9	0,3	2,5	3,0	0,5	0,5	2,2	—
<i>Pseudomonas auroginosa</i>	0,05	2,4	2,4	2,6	3,1	3,0	1,2	1,6	2,0	—
<i>Esherihia coli</i>	—	2,1	2,4	—	0,3	1,5	0,3	1,1	2,0	—
<i>Candida albicans</i>	1,8	1,9	1,0	0,3	2,0	1,0	0,5	2,1	1,9	—

сравнения зон угнетения роста тест-микробов, образующихся при испытании исследуемых консервантов.

В качестве тест-микробов были использованы музейные штаммы культур *Stafylococcus aureus*, *Pseudomonas auroginosa*, *Esherihia coli* и *Candida albicans*. Количество взятых клеток микроорганизмов обеспечивало оптимальный рост тест-культур и четкость зон угнетения их роста. Образцы желатиновых оболочек, по 0,5 г каждый, содержащие консерванты: нипагин, нипазол, бензойная кислота в диапазоне концентраций 0,05; 0,1; 0,2% помещали на подготовленные чашки Петри. Выдерживали в термостате при температуре 36-37° С в течение 24 часов. По истечении времени измеряли диаметры зон задержки роста тест-микроба с точностью до 0,1 мм. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, высокие значения зон подавления роста микроорганизмов были отмечены

в образцах, содержащих нипагин и нипазол в концентрации 0,1% на всех видах культур.

ВЫВОДЫ

В процессе исследований, с применением физико-химических методов изучена растворимость овuleй в модельной среде, которая составила 10-11 минут. На основании микробиологических исследований с использованием в качестве тест-микробов музейных штаммов культур *Stafylococcus aureus*, *Pseudomonas auroginosa*, *Esherihia coli* и *Candida albicans* и с учетом количества взятых клеток микроорганизмов, которое обеспечивало оптимальный рост тест-культур и четкость зон угнетения их роста, осуществлен выбор оптимального консерванта для желатиновой оболочки овuleй, состоящий из нипагина и нипазола в концентрации 0,1%.