

## СУППОЗИТОРИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНИТА

© 2004 г. Т.А. Панкрушева, С.Н. Зубова, О.А. Медведева, А.В. Нестерова, Ю.А. Козорез

*Курский государственный медицинский университет  
Воронежский государственный университет*

Обоснованы и разработаны составы и рациональная технология интравагинальных суппозиторий, содержащих метронидазол и фуразолидон. Произведена оценка качества лекарственной формы по показателям современной нормативной документации. Проверена микробиологическая чистота суппозиторий и установлена их антимикробная активность.

### ВВЕДЕНИЕ

Рост вагинальных инфекций является серьезной проблемой гинекологии, решение которой зависит от наличия и внедрения в медицинскую практику современных лекарственных средств. Наивысшая эффективность в лечении бактериальных вагинитов сегодня принадлежит метронидазолу и его лекарственным формам – таблеткам и суппозиториям [1]. Однако, участвовавшие случаи рецидивирования инфекции из-за резистентности микроорганизмов к метронидазолу побуждают врачей сочетать его с другими противомикробными препаратами.

Известно так же, что результат лечения зависит не только от правильно выбранного лекарственного средства, но и от пути его введения. Многие клиницисты отдают предпочтение интравагинальному введению, отмечая при этом такие его положительные стороны, как: увеличение скорости всасывания и местного воздействия лекарственных веществ на очаг воспаления, пролонгирование лечебного эффекта, снижение уровня побочного действия, возможность совмещения нескольких лекарственных веществ и т.д. [2].

В связи с изложенным, целью наших исследований является экспериментальное обоснование и разработка состава и технологии стабильных вагинальных суппозиторий, содержащих метронидазол в сочетании с фуразолидоном.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Суппозитории готовили методом выливания, используя основы липофильного (масло какао, бутирол, витепсол, ГХМ-5Т) и гидрофильного характера (сплав полиэтиленоксидов с молекулярной массой 400 и 1500, желатино-глицериновая) [3]. Основными стадиями при их изготовлении являются подготовка основы и лекарственных веществ, приготовление суппозиторной массы и ее дозирование.

Основы сложного состава (полиэтиленоксидная, ГХМ-5Т, бутирол) готовили путем сплавления их компонентов. Основы витепсол и масло какао плавил на водяной бане. При изготовлении желатино-глицериновой основы к набухшему в воде желатину добавляли глицерин, нагревали и перемешивали до образования однородной прозрачной массы.

Предварительно отвешенные и измельченные субстанции метронидазола и фуразолидона для достижения однородности их распределения в суппозиторной массе и точности дозирования добавляли к полустывшим основам при тщательном перемешивании.

Поскольку концентрация метронидазола в суппозиториях превышает 5%, предварительно, экспериментальным путем по известной методике, был определен его коэффициент замещения для жировой основы – 0,52, который использовали при расчете количества основ гидрофобного характера. При расчете желатино-глицериновой основы количество жировой умножали на переходный коэффициент 1,21.

Суппозиторную массу дозировали путем выливания в гнезда формы объемом 3 г, предварительно смазанные, в зависимости от характера основы, мыльным спиртом (для липофильных основ) или вазелиновым маслом (для гидрофильных основ). Охлаждали до полного застывания в условиях холодильника (при температуре  $3 \pm 1^\circ\text{C}$ ), после чего суппозитории извлекали из формы и упаковывали.

Оценку качества полученных суппозиторий проводили согласно требованиям нормативной документации.

Температуру плавления, время полной деформации и время растворения суппозиторий определяли по методикам ГФ XI изд. (1990г., вып.2)

Для определения значений рН готовили 10% водное извлечение из суппозиторий, измерение проводили потенциометрически на иономере универсальном ЭВ – 74.

Размер частиц метронидазола и фуразолидона в суппозиториях определяли с помощью микроскопа при увеличении окуляра 7х и объектива 40х, предварительно установив цену деления. Под микроскопом просматривали более 500 частиц (ГФ XI изд., 1990 г., вып. 2).

Количественное определение компонентов лекарственной формы проводили спектрофотометрически по максимумам поглощения метронидазола и фуразолидона в водном растворе диметилформамида. С этой целью в мерную колбу вместимостью 250 мл вносили один суппозиторий, содержащий 0,25 г метронидазола и 0,02 г фуразолидона, добавляли 75 мл диметилформамида и доводили водой очищенной до метки. Колбу помещали на водяную баню и ее содержимое взбалтывали в течение 10 мин, затем фильтровали (раствор А).

1 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили растворителем до метки, тщательно перемешивали (раствор Б).

Оптическую плотность полученного раствора измеряли на спектрофотометре СФ-46 в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см при длинах волн 321 и 367 нм для метронидазола и фуразолидона, соответственно. Раствор сравнения – извлечение из суппозитория без лекарственных веществ. Так как кривые светопоглощения обоих веществ частично перекрываются, то расчеты их содержания выполняли по методу Фирордта. Ошибка определения метронидазола не превышала  $\pm 2,25\%$ , фуразолидона  $\pm 2,29\%$  в суппозиториях, приготовленных на витепсоле, а в суппозиториях на ПЭО-основе, соответственно,  $\pm 1,24\%$  и  $\pm 1,53\%$ .

Для изучения динамики высвобождения лекарственных веществ из суппозитория и оценки фармацевтической доступности использовали метод диализа через полупроницаемую мембрану. Суппозиторий в целлофановой пленке, предварительно замоченной на 30 мин в воде очищенной, погружали в сосуд с диализной средой (смесь диметилформамида с водой очищенной), который помещали в термостат. На протяжении всего опыта поддерживали температуру  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ . По истечении 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300 мин отбирали пробы диализата по 10 мл, восполняя взятый объем новой порцией смеси диметилформамида с водой очищенной. Содержание лекарственных веществ в диализате определяли спектрофотометрически при указанных выше длинах волн.

Антимикробную активность суппозитория изучали фармакопейным методом диффузии в агар в отношении 5-ти тест-микробов: *Staphylococcus aureus* (АТСС 25923), *Escherichia coli* (АТСС 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (АТСС 9207), *Bacillus subtilis*

(АТСС 6633), *Proteus vulgaris* (АТСС 6896). В качестве контроля использовали суппозитории заводского производства “Флагил” (дозировка метронидазола 500 мг) и суппозитории с дозировкой метронидазола 250 мг, приготовленные на масле какао в лабораторных условиях кафедры.

Перед испытаниями суппозитории каждого вида расплавляли и вносили в цилиндры в количестве 0,1 г. Чашки инкубировали в течение 16-18 часов. Диаметры зон угнетения роста тест-микроорганизмов измеряли с точностью до 0,1 мм.

Испытание на микробиологическую чистоту суппозитория проводили, используя метод мембранной фильтрации, описанный в статье ГФ XI изд (1990, вып 2) и изменениями к ней от 28.12.95.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап эксперимента – выбор оптимальной суппозиторной основы – осуществляли в опытах *in vitro* по оценке динамики высвобождения метронидазола из суппозитория. Результаты проведенного исследования представлены в табл. 1

Из полученных результатов следует, что процесс высвобождения метронидазола из суппозитория в значительной степени зависит от основы. Наиболее быстрое и полное высвобождение лекарственного вещества обеспечивают суппозитории, изготовленные на гидрофильной полиэтиленоксидной основе. Максимальная концентрация метронидазола отмечается уже через 30 мин с момента начала эксперимента и удерживается на этом уровне в течение 3-х часов. За время опыта его высвободилось 96,76%.

Второй, по полноте высвобождения метронидазола, является липофильная основа витепсол Н-15. Концентрация лекарственного вещества в диализатах суппозитория, приготовленных на этой основе, примерно держится на одном уровне, начиная с 45 мин. К концу опыта из витепсола высвобождается около 80 % метронидазола.

Самые низкие показатели по интенсивности и полноте высвобождения антибактериального вещества (9,68% за 5 ч эксперимента) установлены при анализе суппозитория, изготовленного на основе бутирол.

Таким образом, по результатам исследований можно сделать вывод о том, что наиболее приемлемыми основами являются полиэтиленоксидная и витепсол.

Данные литературы свидетельствуют, что скорость и полнота всасывания лекарственных веществ, характеризующихся малой растворимостью, в значительной степени обуславливается размером их частиц. Повысить степень дисперсности лекарственных веществ можно несколькими способами, одним из которых является использование поверхностно-активных веществ (ПАВ) [4,5].

Высвобождение метронидазола из суппозиториев в опытах *in vitro*

Время диализа, мин.	Содержание метронидазола в диализатах, %					
	Основы					
	Масло какао	Витепсол	ГХМ-5Т	Бутирол	Полиэтилен-оксидная	Желатино-глицеринов.
15	6,00	18,40	5,40	0,52	17,45	9,70
30	9,60	26,84	9,30	0,76	51,55	19,84
45	12,70	32,10	11,80	1,18	49,20	19,90
60	16,40	31,47	13,40	1,39	52,25	20,90
90	19,95	33,58	15,00	1,81	55,60	26,60
120	21,87	34,10	17,00	3,34	55,05	28,31
150	22,64	34,10	19,54	3,76	52,55	25,52
180	24,00	32,00	19,82	4,05	47,80	23,10
210	22,70	30,53	19,60	4,63	39,25	22,21
240	22,00	29,80	18,30	5,00	34,60	23,80
300	23,37	31,26	19,83	5,97	26,20	24,50
Полнота высвоб.	49,70	77,78	42,00	9,68	96,76	57,90

Таблица 2

## Влияние твина-80 на фракционный состав частиц лекарственных субстанций в суппозиториях

Фракции твердых частиц	Содержание частиц лекарственных веществ в основах, %			
	ПЭО-основа		Витепсол	
	без ПАВ	с добавлением ПАВ	без ПАВ	с добавлением ПАВ
До 4,2 мкм	-	75,34	-	48,23
4,3-21 мкм	88,5	22,51	76	42,18
22-42 мкм	10,9	2,15	21,2	9,59
43-63 мкм	0,6	-	2,2	-

Таблица 3

## Антимикробная активность суппозиториев с метронидазолом и фуразолидоном

Суппозитории на основе	Зоны задержки роста тест-штаммов, мм				
	S. aureus (ATCC 25923)	E. coli (ATCC 25922),	Ps. aeruginosa (ATCC 9207)	B. subtilis (ATCC 6633)	Proteus vulgaris (ATCC 6896)
Витепсол	14-15	25-27	10-11	33-35	20-22
ПЭО	13-15	24-26	10-12	34-36	21-23
«Флагил» (контроль)	10	8	0	25	8
Масла какао с метронидазолом (контроль)	8	0	0	20	0

Среди ПАВ наиболее широко применяется твин-80, который в концентрации до 5% позволяет получить наиболее агрегативно-устойчивые системы. Исходя из этого, для изготовления вагинальных суппозиториев был использован твин – 80 и изучено его влияние на степень дисперсности и динамику высвобождения метронидазола и фуразолидона. Ре-

зультаты дисперсионного анализа веществ в суппозиториях представлены в табл. 2.

При дисперсионном анализе выявлено, что в суппозиториях, не содержащих ПАВ, размер частиц субстанций находится в пределах от 4,3 мкм до 63 мкм, с преобладанием доли фракции частиц размером от 4,3 до 21 мкм.. При введении твина-80 дис-

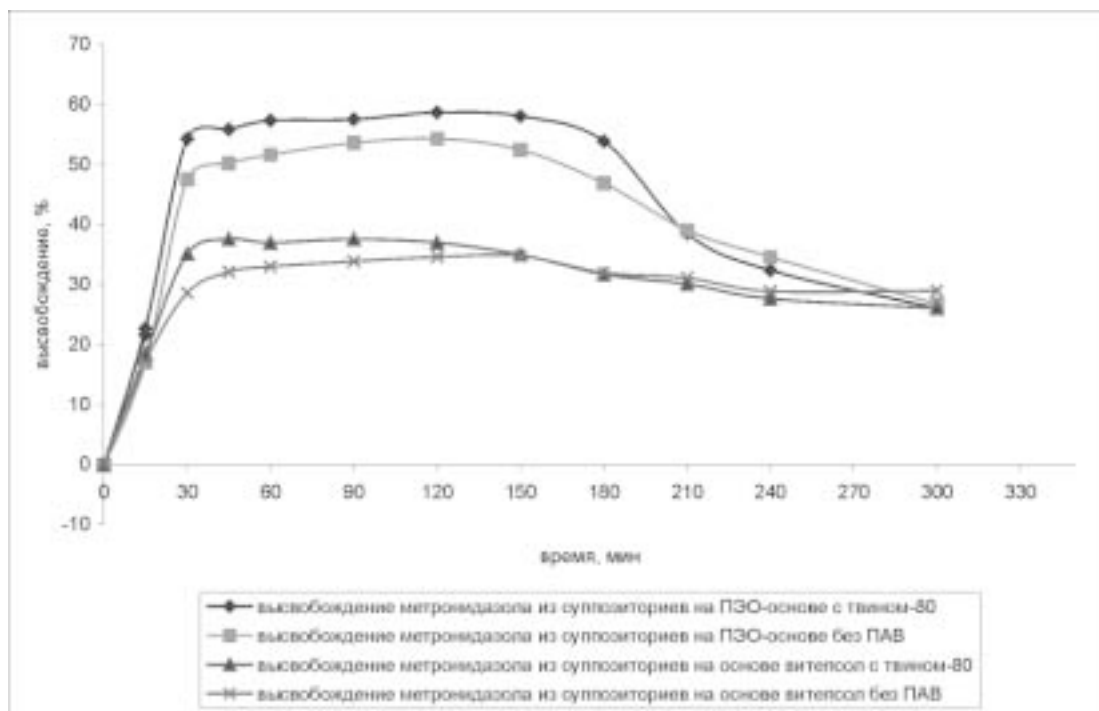


Рис.1. Влияние твина-80 на процесс высвобождения метронидазола из суппозитория.

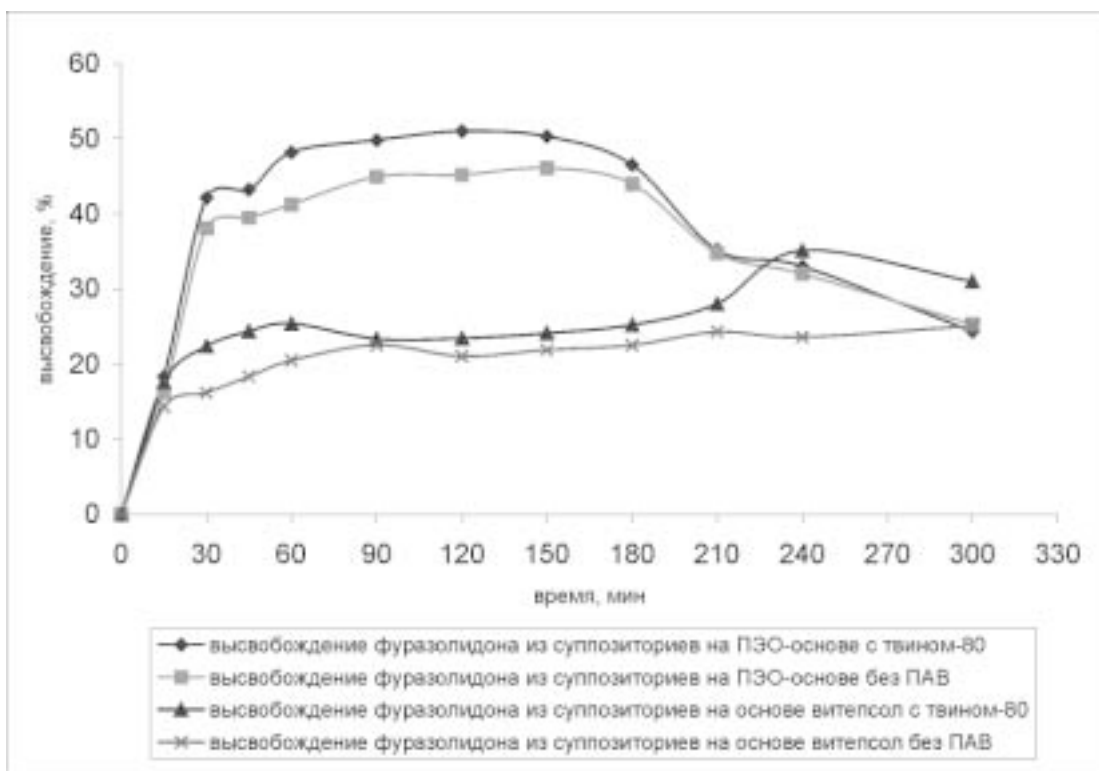


Рис.2. Влияние твина-80 на процесс высвобождения фуразолидона из суппозитория.

перность повысилась: не было найдено частиц более 42 мкм. В суппозиториях на ПЭО-основе фракция частиц размером до 4,2 мкм составила 75,34%. В суппозиториях, приготовленных на липофильной основе вителсол и не содержащих ПАВ, обнаружено 76% частиц размером до 21 мкм, введение тви-

на-80 увеличило эту фракцию до 90,41%.

Результаты, полученные при изучении влияния твина-80 на процесс высвобождения лекарственных веществ в опытах *in vitro* представлены на рис 1,2.

Из представленных результатов следует, что присутствие твина-80 увеличивает скорость и полноту

Микробиологическая чистота суппозиториев с метронидазолом и фуразолидоном

Вид микроорганизмов	Наличие консервантов в суппозиториях	Количество колоний микроорганизмов					
		Свеже-приготовленные		1 год хранения		2 года хранения	
		ПЭО	витепсол	ПЭО	витепсол	ПЭО	витепсол
бактерии	-	25	24	69	70	115	116
	+	24	24	25	28	31	30
грибы	-	12	13	54	55	125	128
	+	14	12	14	14	15	17
E.coli	-	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0
Salmonella	-	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0
Staphylococcus	-	0	0	0	0	2	4
	+	0	0	0	0	0	0
Pseudomonas	-	0	0	1	3	4	4
	+	0	0	0	0	0	0

Примечание: (-) – суппозитории без консервантов; (+) – суппозитории с консервантами.

высвобождения как метронидазола, так и фуразолидона из суппозиториев, независимо от основы, на которой они были приготовлены.

Результаты исследования антимикробной активности представлены в табл. 3 и свидетельствуют, что биоцидное действие разработанных суппозиториев не зависит от вида основы. Суппозитории обладают выраженным противомикробным действием в отношении всех взятых тест-культур микроорганизмов, и в наибольшей степени оно выражено в отношении *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli*. Их активность намного выше, чем активность суппозиториев, взятых в качестве контроля.

В табл. 4 отражены результаты эксперимента по изучению микробиологической чистоты суппозиториев.

Из данных таблицы следует, что в процессе изготовления и хранения суппозитории, не содержащие консервант, подвержены микробной контаминации. Поэтому для предупреждения роста и размножения микроорганизмов в их состав вводили консерванты – смесь нипагина и нипазола (3:1). Проведенные исследования показали, что наличие консервантов способствует микробиологической стабильности лекарственной формы в течение 2-х лет хранения (срок наблюдения). При их добавлении не наблюдается рост микробов-контаминантов (сальмонелл, стафилококков, кишечной и синегнойной палочек), а общее микробное число увеличивается незначительно и не превышает пределов, до-

пустимых нормативной документацией.

Таким образом, в результате проведенных исследований были разработаны и предложены составы и рациональная технология интравагинальных суппозиториев на ПЭО-основе и витепsole биоцидного действия для лечения неспецифических вагинитов, содержащих в качестве активных ингредиентов метронидазол и фуразолидон, вспомогательных веществ – твин-80 и консервантов – нипагин и нипазол.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антибактериальная терапия: Практическое руководство. // Под ред. Л. С. Страчунского, С. Н. Козлова. - М. - 2000. - С. 61-62.
2. Абрамович Р. А., Ларионова Е. В. Биофармацевтическое исследование вагинальных противогерпетических суппозиториев с аллизарином. // Тез. докл. 7-го Российского нац. конгресса "Человек и лекарство" – М.: РЦ "Фармединфо", 2000. - С. 598.
3. Драник Л. И. Мягкие лекарственные формы и вспомогательные вещества для их производства. // Фармация. - 1990. - №3. - С. 45-47.
4. Панкрушева Т. А. Биофармацевтическое исследование вагинальных суппозиториев с тримекаином и пиромекаином. // Депонир. ВНИИМИ, 1981 – №4404-С. 10-11.
5. Покачайло Л. И., Иценко В. И. Биофармацевтическое исследование вагинальных суппозиториев антимикробного действия. // Тез. докл. 7-го Российского нац. конгресса "Человек и лекарство" – М.: РЦ "Фармединфо", 2000. - С. 619.