

УДК 615.454.21.014.2

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 овулей для лечения гинекологических заболеваний. В процессе исследований изучена растворимость овулей в модельной среде, которая составила 10-11 минут. На основании микробиологических исследований осуществлен выбор оптимального консерванта для желатиновой оболочки овулей, 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-Дитрет-бутил-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 овулей для лечения заболеваний женской половой сферы (сальпингофоритов, эндометритов и т.д.).

Целью данной работы является разработка состава,

технологии овулей 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 растворяли 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 капсуле: Дибунола 0,5 г и масляного экстракта прополиса (МЭП) 15% – 1,0 г.

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

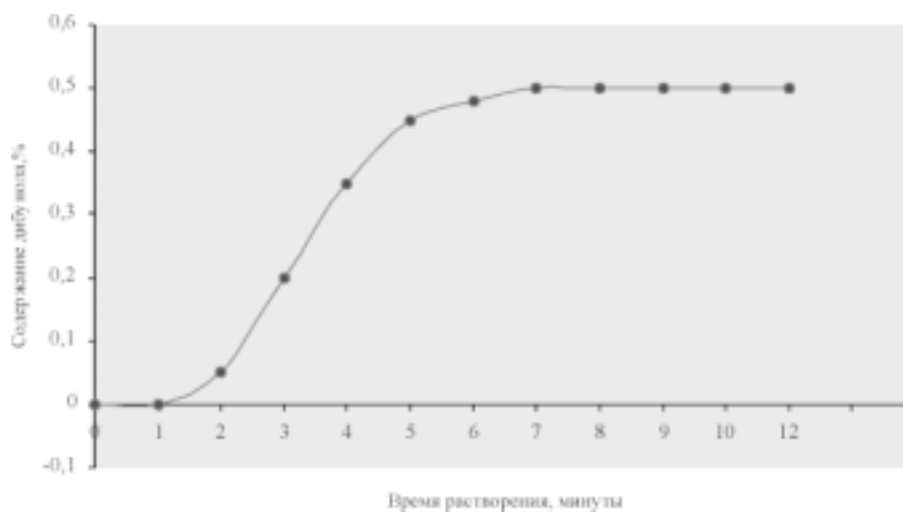


Рис. 1. Растворимость овулей с дибунолом и масляным экстрактом прополиса в модельной системе.

Результаты определения стабильности овулей в процессе хранения

№	Условия хранения, 5°С±2°С, 0°С и сроки хранения, мес. Упаковка	Показатели контроля качества				
		Внешний вид	Подлинность		Содержание Д, мг %	Содержание ФС, мг %
			Д	ФС		
1	Стекланные банки оранж. стекла Сроки хранения 0					
2	3 месяца	Удовл.	+	+	0,498±0,02 0,496±0,03	27,56±0,04 27,56±0,05
3	6 месяцев	Удовл.	+	+	0,496±0,01	27,56±0,03
4	12 месяцев	Удовл.	+	+	0,494±0,01	26,55±0,03
20°С±2°С						
1	Стекланные банки оранж. стекла Сроки хранения 0					
2	3 месяца	Удовл.	+	+	0,499±0,02 0,498±0,04	27,56±0,03 27,56±0,02
3	6 месяцев	Удовл.	+	+	0,496±0,01	27,55±0,03
4	12 месяцев	Удовл.	+	+	0,495±0,05	26,55±0,04

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

лей, растворению. Определение подлинности и количественного содержания дибунола в субстанции проводили согласно ВФС 42-457-95 на субстанцию дибунола. 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 рН = 5,0 (рН влажной среды соответствует 5,0), при температуре 37-38°С. На рисунке 1 приведены результаты исследований.

Начало высвобождения дибунола 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 (дибунол растворенный в масляном экстракте прополиса), качественное и количественное определение дибунола и флавоноидных соединений в овулях. Результаты определения стабильности овулей

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

Результаты исследований в таблице 1, свидетельствуют о стабильности овулей с дибунолом 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 дибунола и флавоноидных соединений в овулях оставалось неизменным в процессе хранения при комнатной температуре в течение года, что подтверждено хроматографическими исследованиями, для дибунола с Rf=0,9; и экстракта прополиса (по группе флавоноидных соединений) с Rf=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

Влияние консервантов различной концентрации на микробиологическую чистоту овулей

Консервант, содержание	Нипагин			Нипазол			Бензойная кислота			Без консерванта
	0,05	0,1	0,2	0,05	0,1	0,2	0,05	0,1	0,2	
	Зоны подавления роста микроорганизмов, мм									
Stafylococcus aureus	2,5	3,4	3,9	0,3	2,5	3,0	0,5	0,5	2,2	–
Pseudomonas aurogenosa	0,05	2,4	2,4	2,6	3,1	3,0	1,2	1,6	2,0	–
Esherihia coli	–	2,1	2,4	–	0,3	1,5	0,3	1,1	2,0	–
Candida albicans	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 aurogenosa*, *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 овулей в модельной среде, которая составила 10-11 минут. На основании микробиологических исследований с использованием в качестве тест-микробов музейных штаммов культур *Stafylococcus aureus*, *Pseudomonas aurogenosa*, *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 овулей, состоящий из нипагина и нипазола в концентрации 0,1%.