

УДК 618.1+616.9:615.454.2

Панкрушева Т.А., Бредихина Т.А., Медведева О.А.

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ИНТРАВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С АЗИТРОМИЦИНОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ГОУ ВПО Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Распространенность урогенитальных инфекционных заболеваний обуславливает актуальность разработки новых эффективных препаратов для их профилактики и лечения. На основании комплексных исследований предложены новые составы суппозиториев, содержащих в качестве основного компонента азитромицин - макролидный антибиотик широкого спектра действия, включающего основных возбудителей урогенитальных инфекций. В результате биофармацевтических и микробиологических исследований осуществлен выбор концентрации лекарственного вещества, основообразующих компонентов и вспомогательных веществ, обоснована рациональная технология. Разработаны и предложены показатели качества суппозиториев с азитромицином.

**Ключевые слова:** урогенитальные инфекционные заболевания, азитромицин, суппозитории, фармакотехнологические и микробиологические исследования

Pankrusheva T.A., Bredikhina T.A., Medvedeva O.A.

### THE INVESTIGATION FOR DEVELOPING OF INTRAVAGINAL SUPPOSITORIES WITH AZITHROMYCIN FOR TREATMENT OF URINOGENITAL VIRULENT DISEASES

The prevalence of urinogenital virulent diseases causes the urgency of developing of new effective preparations for its prophylaxis and treatment. According to integrated investigations, new suppositories mixtures were offered which contain azithromycin - a macrolid antibiotic of wide spectrum activity, including basic urinogenital virulent germs as a main component. As a result of biopharmaceutical and microbiological investigations a choice of concentration of medicine substance, basic components and auxiliary substances were done and a rational technology was substantiated. Developed and proposed indicators of quality suppositories with azithromycin.

**Key words:** urinogenital virulent diseases, azithromycin, suppositories, pharmatechnical and microbiologie investigation

**Введение.** Значительная распространенность инфекций мочеполовой системы у женщин обуславливает актуальность разработки новых эффективных препаратов для их профилактики и лечения. В терапии данной группы заболеваний широко используются антибактериальные средства в виде лекарственных форм для местного применения, что позволяет существенно повысить их концентрацию в очаге поражения и уменьшить количество побочных эффектов. По данным исследований, полученных Государственным научным центром дерматовенерологии, высокоэффективными

препаратами для лечения инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), продолжают оставаться препараты макролидного ряда, в том числе азитромицин - антибиотик из подгруппы азалидов [1]. Наряду с широким антибактериальным спектром действия, включающим основных возбудителей урогенитальных инфекций, он обладает доказанной терапевтической эффективностью при воспалительных заболеваниях неинфекционной природы, которая обусловлена антиоксидантными свойствами и способностью стимулировать эндогенный синтез глюкокортикоидов. Важной фармако-

кинетической характеристикой азитромицина является его способность проникать через кожу и слизистые, накапливаться в тканях, создавая высокие внутриклеточные концентрации, сохраняющиеся в течение нескольких дней после прекращения лечения [12]. Указанные свойства обосновывают актуальность создания лекарственных форм азитромицина для местного применения, которые в настоящее время на фармацевтическом рынке отсутствуют.

**Цель исследования.** В связи с изложенным, целью исследований явилась разработка состава интравагинальных суппозиториев с азитромицином для лечения урогенитальных инфекционных заболеваний и оценка их качества.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить задачи, связанные с обоснованием выбора дозировки азитромицина и компонентов основы для предлагаемой лекарственной формы.

**Материалы и методы.** При разработке суппозиториев особое внимание уделяют выбору основы и вспомогательных веществ, так как они оказывают значительное влияние на биодоступность действующего вещества, скорость и полноту его высвобождения, а также стабильность лекарственной формы в процессе хранения [2, 8]. Для получения модельных образцов суппозиториев использованы основы липофильного и гидрофильного характера, традиционно применяющиеся в фармацевтическом производстве: бутирол (сплав гидрожира с маслом какао и парафином в соотношении 6:3:1), ГХМ 5-Т (сплав гидрожира с эмульгатором Т-2 в соотношении 95:5), витепсол-Н 15, сплавы полиэтиленоксидов (ПЭО) с молекулярной массой 400, 1500, 4000 и 6000 в различных сочетаниях [9].

Из вспомогательных веществ использовали поверхностно-активные вещества (ПАВ): эмульгатор № 1, эмульгатор Т-2 и твин - 80, которые вводили в общепринятых концентрациях 0,5; 1 и 2% в соответствии с их свойствами и общими правилами технологии. Для обеспечения микробиологической чистоты препаратов была исполь-

зована смесь консервантов нипагина и нипазола в соотношении 3:1 в концентрации 0,1% от общей массы суппозиториев.

В качестве фармакологически активной субстанции, обуславливающей терапевтическое действие разрабатываемой лекарственной формы, использовали азитромицин [6, 13]. Исходя из анализа литературы и нормативной документации на лекарственные формы азитромицина (от 125 мг до 500 мг в таблетках и 250 мг в капсулах для внутреннего применения) подбирали интервал его дозировки в суппозиториях [10]. Учитывая также, с одной стороны, высокую биологическую доступность азитромицина, связанную с его липофильностью, с другой - достоинства интравагинального пути введения, антибиотик в состав лекарственной формы вводили в количестве 100, 200 и 300 мг на один суппозиторий. Экспериментальные образцы препаратов готовили методом выливания по общепринятой схеме с соблюдением правил санитарного режима.

Обоснование оптимальной концентрации лекарственного вещества, а также выбор основы и вспомогательных веществ осуществляли на основании результатов процесса высвобождения азитромицина в опытах *in vitro* с использованием фармакопейного теста диффузии в агар и равновесного диализа через полупроницаемую мембрану [3, 4].

Антимикробную активность изучали методом диффузии в агар на плотных питательных средах, предварительно засеянных соответствующими тест-штаммами микроорганизмов. Рассчитанная микробная нагрузка составила 10 000 микробных клеток в 1 мл среды. Навески исследуемых образцов суппозиториев массой по 0,1 г с различным содержанием азитромицина помещали в центр стерильных стальных цилиндров, расположенных на поверхности засеянной среды. В качестве сравнения использовали водную суспензию азитромицина в соответствующей концентрации. После внесения образцов чашки выдерживали при комнатной температуре в течение 1 ч, а

затем термостатировали в течение 24 ч при температуре  $(36 \pm 1)^\circ\text{C}$ . Диаметры зон угнетения роста микроорганизмов измеряли с точностью до 0,1 мм [6].

Определение биодоступности азитромицина из суппозиторных основ осуществляли методом равновесного диализа по Кручинскому. Опыт проводили в условиях термостата при температуре  $(36 \pm 1)^\circ\text{C}$ . Образцы экспериментальных суппозиториев массой по 1,5 г с установленной концентрацией азитромицина, помещали в термостатируемый диализатор, представляющий собой стеклянную трубку диаметром 20 мм, закрытую с одной стороны полупроницаемой мембраной, которую опускали на 2 мм в стеклянный сосуд с диализной средой объемом 50 мл. В качестве мембранны использовали нелакированный целлофан, а в качестве диализной среды (с учетом свойств растворимости азитромицина) - 0,5 М раствор калия фосфата двузамещенного в смеси вода - ацетонитрил (9:11). Через 1/2, 1, 2, 3, 4, 5, и 6 ч от начала эксперимента отбирали пробы по 5 мл, восполняя объем до исходного. Содержание вещества в диализате определяли методом экстракционной спектрофотометрии в УФ-области (раствор сравнения - чистая диализная среда) и выражали в процентах, по отношению к содержанию в исследуемых образцах.

Качество разработанных суппозиториев оценивали по следующим показателям: внешний вид, средняя масса и отклонения от средней массы суппозитория, значение pH водной вытяжки, температура плавления, время полной деформации (ГФ XI изд., 1990, вып. 2), микробиологическая чистота и биоцидная активность (ГФ ХП изд., 2007, Ч.1, ОФС 42-0067-07 и 42-0068-07). Размеры частиц дисперской фазы оценивали, используя модифицированную методику ОФС "Мази" (ГФ XI изд., 1990, вып. 2), с помощью микроскопа Микмед-1 снабженного камерой "Minton" MTV-62 W1P. На предметное стекло помещали водную суспензию субстанции азитромицина или тонкий поперечный срез суппозитория, который слегка подогревали до расплав-

ления. Пробы накрывали покровным стеклом и просматривали под микроскопом. Для изучения исходной субстанции азитромицина использовали объектив 10x, а для образцов лекарственных форм и измененной субстанции - 40x [7].

Для количественного определения азитромицина в суппозиториях была использована методика экстракционной спектрофотометрии в УФ-области. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-46 при длине волн 210 $\pm$ 2 нм в кварцевых кюветах с длиной оптического пути 10 мм. Экстрагент азитромицина из суппозиториев и раствор сравнения - 0,5 М раствор калия фосфата двузамещенного в смеси вода - ацетонитрил (9:11) [5].

Подлинность и наличие возможных продуктов деструкции оценивали методом тонкослойной хроматографии на пластинах "Sorbfil". С учетом параметров эффективности в качестве подвижных фаз использовали системы хлороформ - ацетон - аммиак концентрированный (1:5:0,5) и хлороформ - этанол - аммиак концентрированный (1:1:0,5). Детектирование проводили в УФ свете при длине волны 254 нм.

Как дополнительный показатель качества суппозиториев использовали тест "Растворение", который в первом приближении позволяет судить о биодоступности лекарственных препаратов [4, 11]. Исследование проводили на приборе "вращающаяся корзинка" марки DT-600 Erweka. Испытуемый образец (один суппозиторий) помещали в сухую корзинку с отверстиями диаметром 0,25 мм, которую опускали в среду растворения (0,5 М раствор калия фосфата двузамещенного в смеси вода - ацетонитрил (9:11), чтобы расстояние до дна сосуда было (20 $\pm$ 2) мм. Температура среды растворения при проведении опыта  $(36 \pm 1)^\circ\text{C}$ , объем - 500 мл. Сосуд закрывали крышкой и приводили корзинку во вращение со скоростью 100 об/мин. Отбор проб по 5 мл осуществляли с интервалом 15 мин в течение 45 мин с момента начала опыта. Содержание азитромицина в акцепторной среде определяли методом экстракционной спектрофотомет-

рии. В качестве раствора сравнения использовали чистую среду растворения.

Статистическую обработку результатов исследований проводили согласно ГФ XI изд. с использованием пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2002 (номер продукта 54521-701-3227086-17559). Достоверность различий средних величин между опытными сериями оценивали по t-критерию Стьюдента при уровне значимости  $p < 0,05$ . Данные исследований представлены в виде средних величин и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Используя метод диффузии в агар определяли антимикробную активность экспериментальных образцов суппозиториев в отношении наиболее чувствительных к азитромицину тест-штаммов микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 и *Escherichia coli* ATCC 25922 [12]. Результаты шести параллельных определений

приведены в табл. 1.

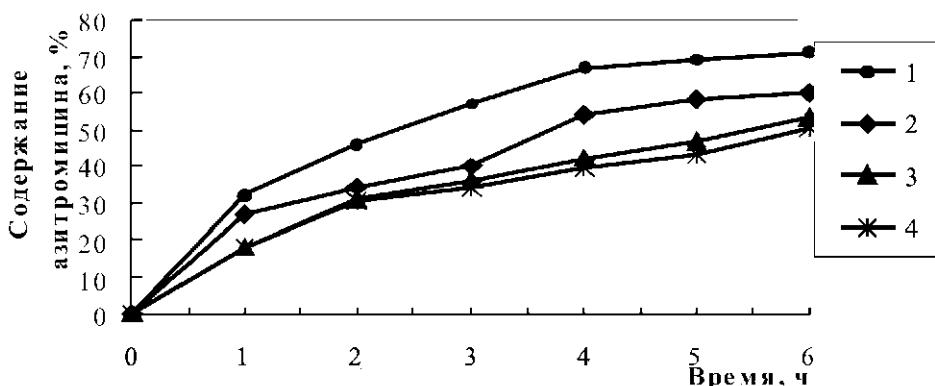
Из представленных данных следует, что противомикробное действие азитромицина в составе суппозиториев не теряется, о чем свидетельствует сравнение полученных зон задержки роста тест-микробов при диффузии из суппозиториев и из водной суспензии, взятой в качестве контроля. С увеличением содержания антибиотика в суппозиториях от 100 мг до 300 мг увеличивается и диаметр зон угнетения роста микроорганизмов. При этом оптимальной следует считать дозировку 200 мг, т.к. ее повышение до 300 мг в одном суппозитории не приводит к статистически достоверному увеличению зоны ингибирования роста тест-культур и, поэтому, является нецелесообразным. Для экспериментальных образцов на различных основах с одинаковым содержанием азитромицина наибольшая антимикробная активность отмечена для суппозиториев, изготовленных на бутиrolе и витепсоле.

Таблица 1

**Антимикробная активность суппозиториев с азитромицином  
в зависимости от концентрации антибиотика ( $M \pm SD$ ,  $n = 6$ ,  $p < 0,05$ )\***

Объекты исследования	Содержание азитромицина, мг	Зоны задержки роста тест-микроорганизмов, мм			
		<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	<i>B. cereus</i> ATCC 10702	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922
суппозитории на основе бутиrol	100	22,18±0,25	16,21±0,24	15,41±0,58	16,32±0,93
	200	26,07±0,30	18,48±0,90	19,29±0,19	19,67±0,53
	300	26,94±0,59	19,31±0,46	19,48±0,89	20,00±0,20
суппозитории на основе витепсол	100	24,03±0,35	17,29±0,39	16,29±0,47	16,10±0,58
	200	25,89±0,08	19,80±0,31	18,98±0,94	18,58±0,93
	300	26,23±0,31	20,43±0,47	19,20±0,29	19,14±0,08
суппозитории на основе ГХМ -5Т	100	21,92±0,21	15,49±0,42	15,65±0,38	15,43±0,29
	200	24,50±0,90	18,94±0,30	18,02±0,18	17,83±0,42
	300	24,11±0,19	19,07±0,95	18,90±0,87	18,11±0,14
суппозитории на ПЭО-основе	100	20,19±0,16	16,34±0,52	15,39±0,28	14,71±0,67
	200	23,87±0,54	18,94±0,67	18,34±0,53	17,01±0,36
	300	22,78±0,65	19,31±0,76	18,96±0,32	17,73±0,38
водная суспензия азитромицина (контроль)	100	28,89±0,30	19,78±0,41	18,34±0,27	18,03±0,61
	200	32,78±0,57	22,74±0,89	20,43±0,63	20,54±0,20
	300	33,46±0,32	23,42±0,63	21,84±0,89	21,39±0,75

Примечание: \*- сравнивались дозировки 100 и 200 мг, 200 и 300 мг, а также соответствующие концентрации испытуемых образцов с контролем



**Рис. 1.** Динамика процесса высвобождение азитромицина из суппозиториев на основах: бутилол (1), витепсол (2), ГХМ-5Т (3), ПЭО (4)

Примечание: n = 5, различие достоверно при p < 0,05

Выбор рациональной основы для суппозиториев с азитромицином осуществляли также методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Результаты опыта, как среднее пяти параллельных определений, представлены на рис. 1.

Процесс высвобождаемости азитромицина из ПЭО-основ различного состава практически идентичен, поэтому на рис. 1 отражены результаты исследования суппозиториев, изготовленных на основе состава ПЭО-400 : ПЭО-4000 в соотношении 1 : 9.

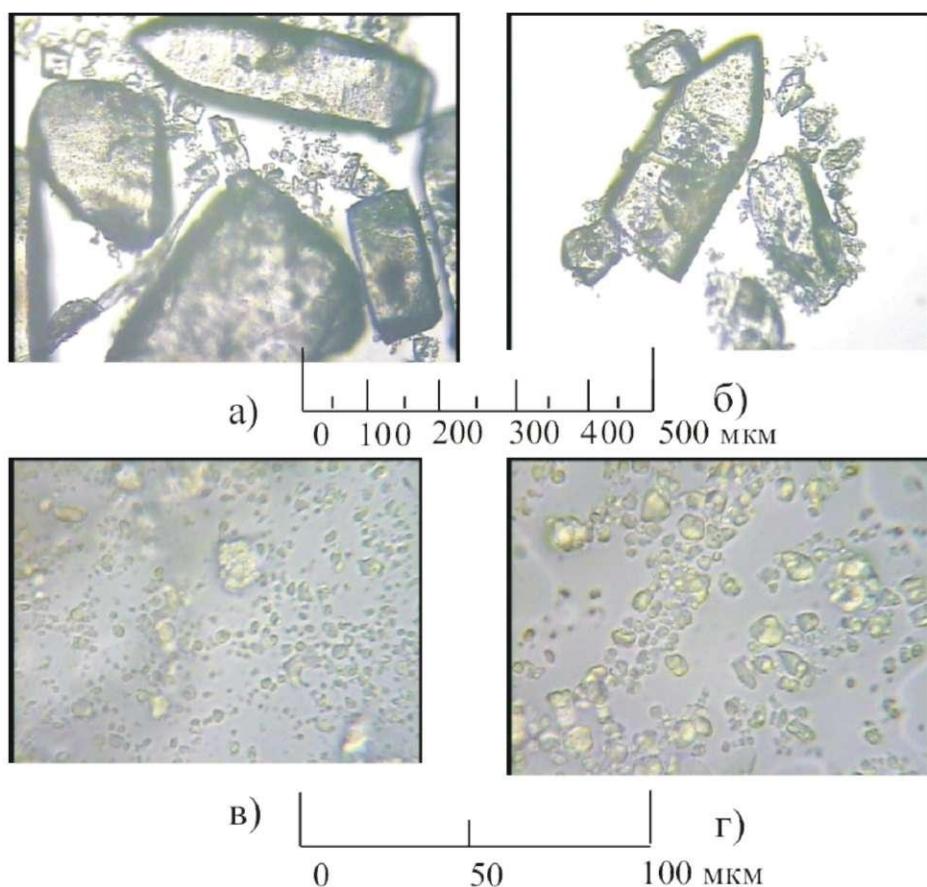
Из полученных данных следует, что все взятые в эксперимент основы не препятствуют диффузии активной субстанции из лекарственной формы - её высвобождение из экспериментальных образцов суппозиториев наблюдалось уже в течение 1 ч от начала опыта, увеличивалось с течением времени и достигало максимума через 6 ч. Однако, значения концентрации азитромицина в полученных диализатах имели существенные различия: наиболее быстрое и полное высвобождение отмечено для суппозиториев на основе бутилол, из которой через мембрану пронифунировало около 57% азитромицина к 3 ч эксперимента, а через 6 ч его концентрация была в 1,4 - 1,5 раза выше, чем в диализате из полиэтиленоксидной основы. Высокие биофармацевтические показатели также отмечены при использовании в качестве суппозиторной основы витепсола. Количество высвободившегося вещества к 6

ч от начала эксперимента для основ бутилол и витепсол составило, соответственно, 71,12% и 60,18% от содержания в навеске исследуемого образца.

Результаты изучения высвобождения азитромицина методом диализа *in vitro* соотносятся с полученными ранее методом диффузии в агар, и свидетельствуют о том, что из липофильных основ этот процесс протекает более интенсивно, чем из гидрофильных, при этом лучшие показатели обеспечивают суппозитории, изготовленные на основах бутилол и витепсол, которые были выбраны для дальнейших исследований.

Важным фармацевтическим фактором, оказывающим влияние на характеристики лекарственных препаратов, является обоснованная разработка технологического процесса. С учетом природы и физико-химических свойств суппозиторных основ и субстанции введение антибиотика в состав лекарственной формы осуществляли по типу суспензии. На рис. 2 представлены фотографии исходной и измельченной субстанции азитромицина.

Поскольку биофармацевтическая доступность действующих веществ из лекарственных форм суспензионного типа находится в прямой зависимости от степени измельчения нами проведен дисперсионный анализ исходной неизмельченной субстанции заводского производства и предварительно измельченной в мельнице марки МЛ-1.



**Рис. 2.** Фотографии исходной (а, б) и измельченной (в, г) субстанции азитромицина

Полученные данные обрабатывали с помощью бесплатной программы "Image tool", разработанной Техасским университетом.

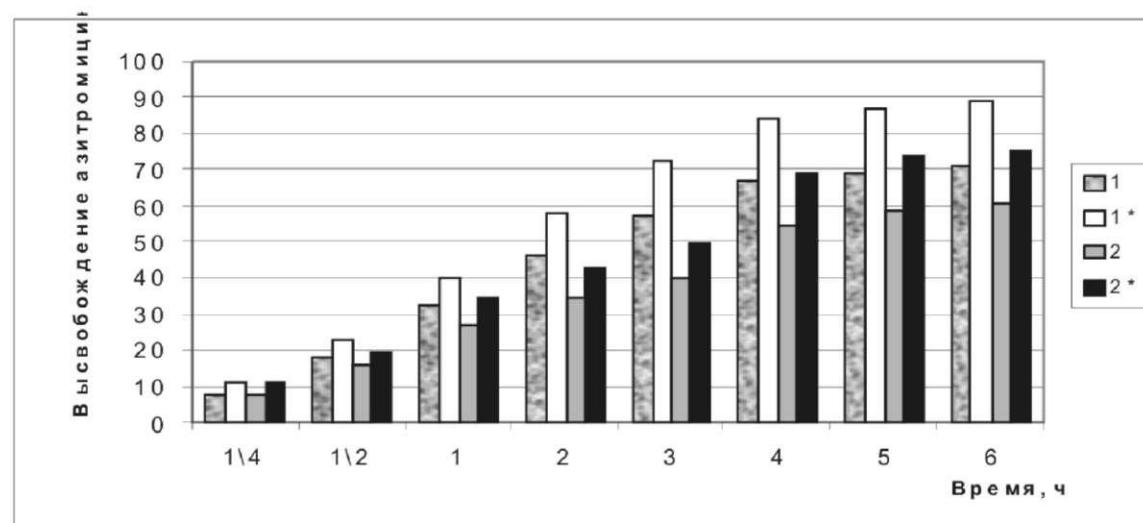
Из результатов проведенных исследований следует, что в исходной субстанции присутствуют частицы с размером от 10 мкм до 500 мкм. После измельчения размеры частиц не превышали 10 мкм, при этом фракция частиц до 5 мкм составила 92%.

Процесс высвобождения азитромицина из основ бутирол и витепсол, содержащих неизмельченную и измельченную, субстанцию был изучен методом диялиза *in vitro*. Полученные результаты, как среднее пяти определений, представлены на рис. 3.

Из анализа данных следует, что предварительное измельчение ведет к повышению скорости и полноты высвобождения лекарственной субстанции: за 6 ч из суппозиториев на основе бутирол высвободилось 88,90%, на основе витепсол - 75,18%, в то время как при введении в те-

же основы неизмельченного азитромицина высвободилось - 71,12% и 60,18%, соответственно. Полученные результаты подтверждают необходимость проведения технологической стадии измельчения субстанции перед ее введением в основу.

Данные литературы свидетельствуют, что значительное влияние на скорость высвобождения и всасывания активной субстанции оказывают наличие ПАВ, их природа и количество. С целью выбора ПАВ и его концентрации изучали высвобождение азитромицина из суппозиторных основ бутирол и витепсол с различным содержанием ПАВ (эмультгатора № 1, эмульгатора Т-2 и твина - 80) методом диялиза через полупроницаемую мембрану в течение 2 ч. Контролем служили суппозитории с азитромицином без добавления ПАВ, приготовленные на тех же основах. Результаты исследований, как среднее пяти определений, представлены в табл. 2.

**Рис. 3.** Высвобождение азитромицина из суппозиториев на основах:

- бутирол с неизмельченной (1) и измельченной (1\*) субстанцией,
- вителпсол с неизмельченной (2) и измельченной (2\*) субстанцией

Примечание: n = 5, различие достоверно при p < 0,05

Таблица 2

**Влияние ПАВ на высвобождение азитромицина из суппозиториев  
(M±SD, n = 5, p < 0,05)**

Поверхностно-активные вещества	Время, ч	Содержание вспомогательных веществ, %					
		основа - бутирол			основа - вителпсол		
		0,5	1	2	0,5	1	2
эмульгатор № 1	0,5	17,14±0,87	19,34±0,73	20,71±0,54	14,96±0,82	17,04±0,49	18,42±0,54
	1	28,53±1,13	30,93±0,57	32,28±0,50	23,03±0,69	24,78±0,70	27,73±0,84
	1,5	39,39±0,54	40,89±0,60	42,38±0,55	31,19±0,50	32,38±0,43	35,27±0,78
	2	47,62±0,74	49,39±0,50	52,12±1,22	39,24±0,76	41,47±0,58	42,92±0,57
эмульгатор Т-2	0,5	17,08±1,14	20,74±1,20	23,48±0,90	16,65±0,31	17,04±0,33	18,92±0,72
	1	21,28±1,44	30,46±1,54	40,56±1,32	21,28±1,06	23,93±0,83	26,16±0,84
	1,5	31,08±1,08	41,98±1,62	51,48±1,69	30,35±1,38	33,92±0,50	35,43±0,56
	2	39,27±1,40	50,37±1,63	62,57±1,71	40,37±0,76	42,49±0,92	44,91±0,98
твин-80	0,5	15,54±0,68	17,21±0,60	20,14±1,14	19,15±0,40	20,26±0,33	20,68±0,46
	1	33,63±1,14	37,33±0,81	39,32±0,74	36,89±0,36	37,87±0,50	38,19±0,47
	1,5	42,61±1,30	45,82±1,26	49,46±1,14	40,04±0,98	42,71±0,73	43,07±0,60
	2	52,38±0,84	54,48±0,78	57,58±1,13	45,68±0,46	47,08±0,79	48,82±0,99

Из полученных результатов следует, что все используемые в эксперименте ПАВ увеличивают выход азитромицина из суппозиториев пропорционально их содержанию.

Из основы бутирол максимальный процент высвобождения отмечен в присутствии 2% эмульгатора Т-2, из вителпсола - твина-80 в концентрации 1 и 2%. При этом

увеличение содержания твина-80 от 1 до 2% незначительно увеличивает скорость и полноту высвобождения азитромицина, поэтому в качестве оптимальной была выбрана концентрация 1%.

Важной группой вспомогательных веществ, широко применяемой при изготовлении суппозиториев, являются консерванты. Для решения вопроса о дополнительном введении в состав разрабатываемых лекарственных форм консервантов, изучали микробиологическую стабильность суппозиториев, хранившихся в условиях холодильника в течение года при температуре  $(4\pm1)^\circ\text{C}$ . Исследование проводили в соответствии с ОФС ГФ XII изд. (2008, ч. 1) "Микробиологическая чистота", определяя содержание числа микроорганизмов в 1 г лекарственной формы методом мембранный фильтрации [6]. В результате опыта было установлено, что в процессе хранения суппозиториев происходит увеличение общего числа аэробных бактерий и грибов (суммарно). При этом, наибольшее увеличение числа колоний характерно для грибов, так как азитромицин в их отношении менее активен. В связи с чем сделан вывод о необходимости консервирующего агента, в качестве которого использовали 0,1% смесь нипагина и нипазола, взятых в соотношении 3:1.

Введение консервантов могло сказать на антимикробной активности суппозиториев и динамике высвобождения из них азитромицина, в связи с чем были проведены исследования в опытах *in vitro*. При изучении влияния на биоцидную активность лекарственной формы методом диффузии в агар не отмечено статистически достоверного увеличения зон угнетения роста тест-штаммов микроорганизмов. По результатам исследований, проведенных методом диализа через полупроницаемую мембрану, не установлено заметного влияния консервантов на динамику высвобождения действующего вещества, поэтому сочли возможным не отражать этот процесс графически.

На основании проведенных исследований осуществлен выбор суппозиторных

основ и сделан вывод о целесообразности введения в их состав ПАВ - в основу бутирол 2% эмульгатора Т-2, в основу витепсол 1% твина-80 и консервирующей смеси нипагина и нипазола (3:1) в концентрации 0,1% от общей массы суппозиториев.

Таким образом, опираясь на данные комплексного исследования предложены следующие составы суппозиториев (из расчета на один суппозиторий массой 1,5 г):

#### Состав I

Азитромицина (ФС 42-0213-07)	0,2 г
Твина-80 (ФС 42-2540-88)	0,015 г
Нипагина (ФС 42-1460-89)	0,0011 г
Нипазола (ТУ 64-19-83-91)	0,0004 г
Витепсола (ТУ 3-2004)	1,285 г

#### Состав II

Азитромицина (ФС 42-0213-07)	0,2 г
Нипагина (ФС 42-1460-89)	0,0011 г
Нипазола (ТУ 64-19-83-91)	0,0004 г
Парафина (ГОСТ 23683-89)	0,13 г
Эмульгатора Т-2 (ФС 42-2689-96)	0,03 г
Жира кондитерского (ГОСТ 284-14-89)	0,76 г
Масла какао (ГФ X, ст. 486)	0,38 г

Показатели оценки качества суппозиториев, полученные с использованием стандартных общепринятых и разработанных методик, представленные в табл. 3 и 4, свидетельствуют о соответствии требованиям, которые предъявляются современной нормативной документацией к данной лекарственной форме.

**Заключение.** С использованием биофармацевтических и микробиологических методов анализа осуществлен выбор компонентов основы для интравагинальных суппозиториев и содержание в них действующего вещества - азитромицина. Показана необходимость введения в их состав ПАВ и консервантов, способствующих улучшению качественных характеристик лекарственной формы. Разработанный состав новой лекарственной формы антибиотика обладает широким спектром противомикробного действия и предназначен для лечения урогенитальных инфекционных заболеваний.

Таблица 3

**Оценка качества суппозиториев с азитромицином**

Показатели качества	Объекты исследования	
	суппозитории на основе бутилол	суппозитории на основе вителпол
описание	однородные белого цвета, без механических включений	однородные белого цвета, без механических включений
средняя масса, г	от 1,45 до 1,55	от 1,44 до 1,56
значение pH водной вытяжки	6,0-6,8	6,5-7,2
температура плавления, °С*	от 35,0 до 36,0	от 35,9 до 36,9
время полной деформации, мин	не более 15	не более 15
размеры частиц, мкм	не более 10	не более 10
количественное содержание азитромицина, %	от 96,77 до 99,01	от 96,75 до 100,17
значение R <sub>f</sub> азитромицина в системах: хлороформ - ацетон - амиак концентрированный (1:5:0,5); хлороформ - этанол - амиак концентрированный (2:2:1)	от 0,81 до 0,85 от 0,77 до 0,81	от 0,81 до 0,85 от 0,77 до 0,81
Посторонние примеси	отсутствие дополнительных пятен на хроматограмме	отсутствие дополнительных пятен на хроматограмме
содержание азитромицина в среде растворения, % (тест "Растворенис")	не менее 75 (Q) за 45 мин	не менее 80 (Q) за 45 мин

Таблица 4

**Микробиологическая оценка качества суппозиториев с азитромицином**

Результаты определения antimикробной активности методом диффузии в агар ( $M \pm SD$ , $n = 6$ , $p < 0,05$ )			
Название тест-микробы	водная суспензия азитромицина (контроль)	основа-бутилол	основа-вителпол
зоны задержки роста, мм			
Staphylococcus aureus ATCC 6538-P	32,78±0,57	26,07±0,30	25,89±0,08
Bacillus cereus ATCC 10702	22,74±0,89	18,48±0,90	19,80±0,31
Bacillus subtilis ATCC 6633	20,43±0,63	19,29±0,19	18,98±0,94
Escherichia coli ATCC 25922	20,54±0,20	19,67±0,53	18,58±0,93
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	10,55±0,44	9,55±0,27	9,34±0,56
Proteus vulgaris ATCC 6896	10,20±0,19	9,27±0,43	8,63±0,51
Результаты определения микробиологической чистоты			
рекомендуемые требования	основа-бутилол	основа-вителпол	
общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно)	не более 102 в 1 г	24	30
энтробактерий и других грамотрицательных бактерий	не более 101 в 1 г	отсутствие	отсутствие
Pseudomonas aeruginosa	отсутствие в 1 г	то же	то же
Staphylococcus aureus	отсутствие в 1 г	--"--	--"--

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Акобян В.А. Азитромицин (сумамед), как препарат первого выбора при лечении урогенитального хламидиоза / В.А.Акобян // Клиническая дерматология и венерология. - 2006. - №1. - С. 18-23.
2. Алексеева И.В. Комплексные исследования с целью создания лекарственных форм для лечения раневых и воспалительных процессов на основе местноанестезирующего средства : автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / И.В.Алексеева ; Пермская гос. фарм. академия. - Пермь, 2009. - 52 с.
3. Биофармацевтические исследования суппозиториев для лечения вагинального кандидоза / О.А.Блинова [и др.] // Фармация. - 2009. - № 4. - С. 31-34.
4. Биофармацевтическое исследование суппозиториев нестероидных противовоспалительных средств / Т.В.Орлова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 2010. - Т. 44, № 5. - С. 33-35.
5. Бредихина Т.А. Спектрофотометрическое определение азитромицина в лекарственных формах для местного применения / Т.А.Бредихина, Т.А.Панкрушева / / Фармобразование - 2010 : сб. материалов 4-й Всерос. с международ. уч. науч.-методич. конф. ВГУ. 20-21 апр. 2010. - Воронеж : Издательско-полиграфический центр ВГУ, 2010. - Ч. 2. - С. 73-74.
6. Государственная фармакопея РФ XII издание, Ч 2. - М : Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. - 704 с.
7. Государственная фармакопея СССР XI издание, Вып. 2. - М. : Медицина, 1989. - 400 с.
8. Камаева С.С. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных форм противомикробных средств со спермицидной активностью : автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / С.С.Камаева ; Казанский гос. мед. ун-т. - Казань, 2009. - 45 с.
9. Панкрушева Т.А. Лекарственные средства для ректального введения (Обзор литературы. Сообщение 1) / Т.А. Панкрушева, О.О. Курилова // Фармация на современном этапе - проблемы и достижения : сб. науч. тр. НИИ Фармации. - М., 2000. - Т.39, Ч. 1. - С. 260-266.
10. Регистр лекарственных средств России : Энциклопедия лекарств, [Электронный ресурс] / <http://www.rlsnet.ru> (10 апр. 2011).
11. Рудько Е.А. Разработка составов и технологий лекарственных препаратов с оффлоксацином для лечения инфекционных урогенитальных и кожных заболеваний : автореф. дис. ... канд. фарм. наук / Е.А.Рудько ; Курский гос. мед. ун-т. - Курск, 2006. - 28 с.
12. Страчунский Л.С. Макролиды в современной клинической практике / Л.С.Страчунский, С.Н.Козлов. - Смоленск : фирма "Русич", 1998. - 302 с.
13. British Pharmacopeia. - London, 2007. - V. III. - 1164 р.