

**САУШКИНА А. С., БОРИЧЕВА А. В.,
САНАЕВА Э. П., ПАНЬКИНА В. А., РОМАНОВА Э. В.
РАЗРАБОТКА И ХАРАКТЕРИСТИКА СУППОЗИТОРИЕВ
АНТИМИКРОБНОГО И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ
С МЕТИЛУРАЦИЛОМ И ЛЕВОМИЦЕТИНОМ**

Аннотация. Разработаны суппозитории антимикробного, противовоспалительного и ранозаживляющего действия, содержащие метилурацил и левомецетин. Определены основные технологические и микробиологические характеристики предлагаемых суппозиторий.

Ключевые слова: суппозитории, метилурацил, левомецетин, технология, технологические характеристики.

**SAUSHKINA A. S., BORICHEVA A. V.,
SANAEVA E. P., PANKINA V. A., ROMANOVA E. V.
DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF ANTIMICROBIAL AND
WOUND-HEALING SUPPOSITORIES WITH METHYLURACIL AND LEVOMYCETIN**

Abstract. The composition and technology of antimicrobial, anti-inflammatory and wound-healing suppositories containing methyluracil and levomycetin have been developed. The main technological characteristics of suppositories of the proposed composition were evaluated.

Keywords: suppositories, methyluracil, levomycetin, technology, technological characteristics.

Введение. Заболевания прямой кишки с трудом поддаются лечению ввиду постоянного естественного инфицирования, поэтому комплексное ранозаживляющее, противовоспалительное и антимикробное действие лекарственного препарата может дать положительные результаты. Одним из вариантов такого подхода являются новые комбинации известных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ в лекарственном препарате для направленного воздействия на причину заболевания.

Цель исследования: разработка суппозиторий, сочетающих лекарственные вещества разных фармакологических групп, для комплексного воздействия при заболеваниях прямой кишки.

Материалы и методы исследования. Для разработки суппозиторий в качестве действующих веществ подобраны субстанции по основному фармакологическому действию на воспалительный процесс. Метилурацил оказывает репаративное действие и активно влияет на метаболические процессы. Левомецетин имеет широкий спектр антибактериального

действия, к нему медленно развивается резистентность микроорганизмов возбудителей инфекционного процесса [1]. Из суппозиторных основ предпочтение отдали липофильным как обладающим более щадящим воздействием на слизистую кишечника.

Все использованные фармацевтические субстанции и суппозиторные основы соответствовали требованиям действующих нормативных документов [2; 3].

В качестве оптимального состава выбраны масса суппозиторной основы 2,5 г и по 0,25 г метилурацила и левомецетина, для которых определены заместительный коэффициент (1,3) и обратный заместительный коэффициент (0,9).

Суппозитории готовили методом выливания в металлические разъемные формы, приемлемым в аптечных организациях и промышленном производстве. Субстанции вводили в суппозиторные основы в виде тонко измельченных порошков из-за плохой растворимости в воде [2; 3]. Фракцию измельченных порошков метилурацила и левомецетина с размером частиц не более 50 мкм выделяли, просеивая через сито №38. Суппозиторную основу расплавляли в выпарительной чашке на водяной бане. Расплавленную основу частями добавляли к смеси порошков, постоянно перемешивали до тех пор, пока температура смеси не приближалась к температуре застывания суппозитория около 42 °С, быстро разливали в предварительно охлажденную форму. Через 15–20 минут готовые суппозитории вынимали из формы.

Технологические и фармакологические характеристики суппозитория (размер частиц, растворение, время полной деформации, антимикробную активность) определяли, используя поверенное оборудование и методики, рекомендованные ГФ-14 при стандартизации суппозитория на липофильной основе [4].

Определение профиля высвобождения субстанций как показателя биодоступности и растворения проводили в опытах *in vitro* на модельных суппозиториях, содержащих соответственно левомецетин или метилурацил, в приборе «Проточная ячейка» при температуре термостатирования $37 \pm 0,5$ °С согласно ОФС «Растворение для суппозитория на липофильной основе» [4]. Средой для диализа метилурацила служила вода очищенная, левомецетина – 50% спирт этиловый. Пробы диализата отбирали через каждые 30 минут, фильтровали через инертный фильтр с соответствующим размером пор, определяли в них количественное содержание методом спектрофотометрии.

Для приготовления анализируемых растворов по 1,0 мл диализата суппозитория доводили до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл соответственно водой (метилурацил) или 50% спиртом (левомецетин), перемешивали.

Параллельно измеряли оптические плотности растворов диализатов метилурацила при 260 нм и левомецетина при 278 нм и растворов соответствующих стандартных образцов

относительно использованных растворителей в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Для приготовления растворов стандартных образцов точные навески метилурацила (около 0,25 г) и левомецетина (около 0,1 г) растворяли соответственно в воде очищенной или в 50% спирте этиловом в мерных колбах вместимостью 100 мл, взбалтывали до растворения субстанций и доводили соответствующим растворителем до метки, перемешивали.

1,0 мл полученного раствора доводили соответствующим растворителем до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивали.

Содержание метилурацила и левомецетина в пробах диализата (X, %) рассчитывали по оптической плотности стандартного образца:

$$X (\%) = \frac{A_x \cdot a_{ст} \cdot P \cdot 100}{A_{ст} \cdot a_x \cdot b},$$

где A_x , $A_{ст}$ – оптические плотности испытуемого и стандартного образцов; a_x , $a_{ст}$ – навески суппозитория и стандартного образца; P – масса суппозитория; b – содержание субстанции по прописи.

Размер частиц в суппозиториях определяли методом оптической микроскопии с помощью микроскопа согласно ОФС «Оптическая микроскопия» [4].

Время полной деформации суппозитория определяли в приборе, рекомендованном ГФ [4]. В стеклянную трубку наливали 10 мл воды и погружали ее вертикально в водяную баню с температурой $36,5 \pm 0,5$ °С. В трубку заостренным концом вниз помещали суппозиторий. Стержень опускали до момента касания основания суппозитория. Включали секундомер и регистрировали время, за которое игла стержня достигала дна стеклянной трубки, соответствующего нулевому положению маркировочного кольца.

Однородность массы отдельных доз суппозитория оценивали согласно ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм» [4].

Распадаемость определяли на трех суппозиториях, помещая их порознь в прибор для определения распадаемости согласно ОФС «Распадаемость суппозитория и вагинальных таблеток», содержащий воду с температурой $36,5 \pm 0,5$ °С. Прибор переворачивали каждые 10 мин [4].

Антимикробную активность суппозитория определяли методом диффузии в агар способом колодцев на культурах одного возраста (18–24 часовые) по диаметру зон задержки роста, включая диаметр колодца [4].

Для исследований использовано аттестованное и поверенное оборудование: весы лабораторные электронные Сартосм CE224-С и OHAUS Adventure AX 324; спектрометр UV-1800 компании Shimadzu; спектрофотометре «Shimadzu UV mini-1240»; прибор

«Проточная ячейка»; прибор для определения времени полной деформации; прибор для определения распадаемости суппозитория; микроскоп ЛОМО МКС-1; секундомер электронный Интеграл ЧС-01.

Результаты. Опытные образцы суппозитория на липофильных основах, содержащие метилурацил и левомецетин, представляют собой цилиндры однородной окраски без вкраплений, мраморности и блесков торпедообразной формы с заостренным концом с максимальным диаметром 1,38 см. На поперечных срезах отдельных суппозитория наблюдался воздушный стержень или воронкообразное углубление.

Средняя масса суппозитория составила 2,44 г, отклонение от средней массы находилось в интервале от -3,7% до +2,5%, что укладывается в нормы, регламентированные ГФ [4].

Определение профиля высвобождения фармацевтических субстанций (биодоступности) показало, что на протяжении всего времени эксперимента наиболее полное высвобождение из суппозитория обеспечивает витепсол.

При этом уже через 60 минут в диализате содержится около 30% каждого ингредиента, которое продолжает расти и через 150 минут составляет соответственно 90,6% метилурацила и 79,7% левомецетина (рис. 1, 2, табл. 1).

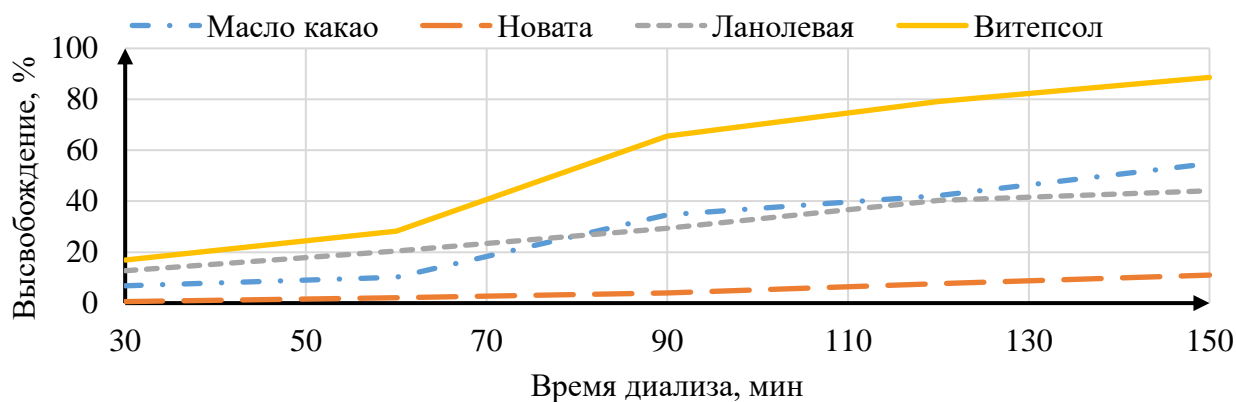


Рис. 1. Высвобождение метилурацила из суппозиторных основ.

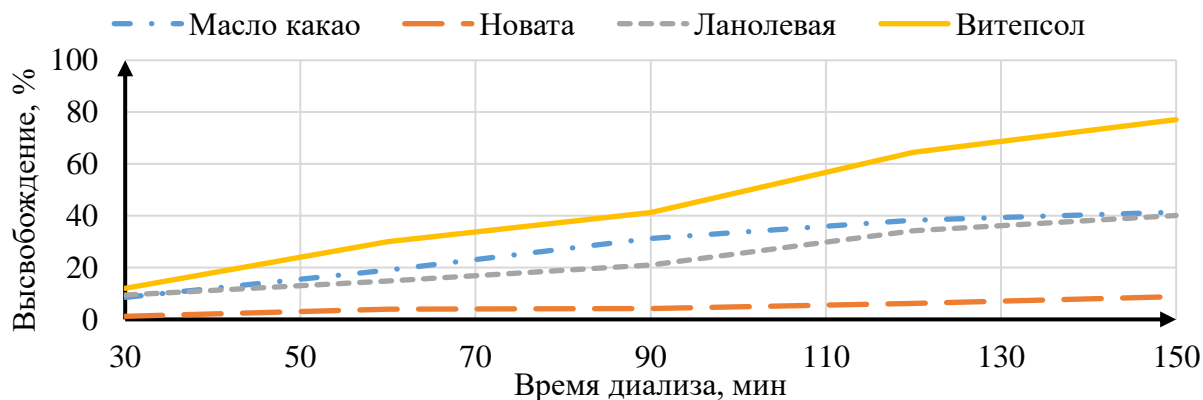


Рис. 2. Высвобождение левомецетина из суппозиторных основ.

**Профиль высвобождения фармацевтических субстанций
из суппозитория в опытах in vitro**

Суппозиторная основа	Время диализа, мин	Содержание в пробах диализата, %	
		Метилурацил	Левомецетин
Масло какао	30	6,9	8,5
	60	10,3	19,2
	90	35,2	31,4
	120	42,5	38,8
	150	55,8	42,7
Новата	30	0,8	1,4
	60	2,9	4,3
	90	4,2	5,2
	120	8,0	6,9
	150	11,5	9,2
Ланолевая основа	30	13,7	10,4
	60	22,5	16,8
	90	30,4	21,9
	120	41,7	36,2
	150	45,9	42,4
Витепсол	30	17,9	14,0
	60	29,8	32,5
	90	65,6	44,2
	120	82,7	66,5
	150	90,6	79,7

Определение профиля высвобождения действующих веществ из суппозиториев показало, что для характеристики растворения оптимальным является продолжительность высвобождения 120 минут. При этом из оптимальной основы витепсол в среду растворения перешло более 75% действующих веществ, что считается удовлетворительным [4].

Время полной деформации составляет для исследованных суппозиториев на липофильной основе от 5,4 минут до 9,5 минут и укладывается в норматив, рекомендованный фармакопеей [4] (табл. 2).

При оценке антимикробной активности суппозиториев метилурацила и левомецетина по диаметру зон задержки использовали следующие критерии:

– при отсутствии зоны задержки роста испытываемая культура нечувствительна к использованной концентрации препарата;

– при зоне задержки роста диаметром 10 мм испытываемая культура малочувствительна к использованной концентрации препарата;

– при зоне задержки роста свыше 10 мм испытываемая культура достаточно чувствительна к использованной концентрации препарата (табл. 3, рис. 3, 4).

Таблица 2

Характеристики качества суппозиториев, содержащих метилурацил и левомецетин

Основа суппозиториев	Размер частиц, мкм	Время полной деформации, мин	Растворение, %
Масло какао	37,6	5,4±0,3	42,5 / 38,8
Витепсол	36,5	6,0±0,3	82,7 / 66,5
Ланолевая основа	36,6	8,2±0,4	41,7 / 36,2
Новата	38,5	9,5±0,6	8,0 / 6,9
Должно быть согласно ГФ	не более 100 мкм	не более 15 мин	не менее 75%

Таблица 3

Антимикробная активность суппозиториев метилурацила и левомецетина

№ образца	Тест-культура								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	–	–	–	–	–	–	–	–	–
2	15	13	10	20	–	30	15	17	–
3	–	–	–	–	–	–	–	–	–
4	12	10	12	13	–	13	14	13	–
5	–	–	–	–	–	–	–	–	–
6	16	13	12	15	–	20	13	15	–
7	–			–	–	–	–	–	–
8	18	18	19	26	14	34	18	17	–

Примечание: 1 – масло какао (плацебо); 2 – суппозитории на основе масла какао; 3 – новата (плацебо); 4 – суппозитории на основе новата; 5 – ланолевая основа (плацебо); 6 – суппозитории на ланолевой основе; 7 – витепсол (плацебо); 8 – суппозитории на основе витепсола.

Тест-культуры: 1 – *St. aureus* 209; 2 – *St. aureus* (Макаров); 3 – *St. aureus* (Type); 4 – *St. epidermidis* Wood; 5 – *Esherichia coli* 675; 6 – *Shigella flexneri* 266; 7 – *Bacillus antracoides*-96; 8 – *Bacillus antracoides*-1; 9 – *Proteus vulgaris*.

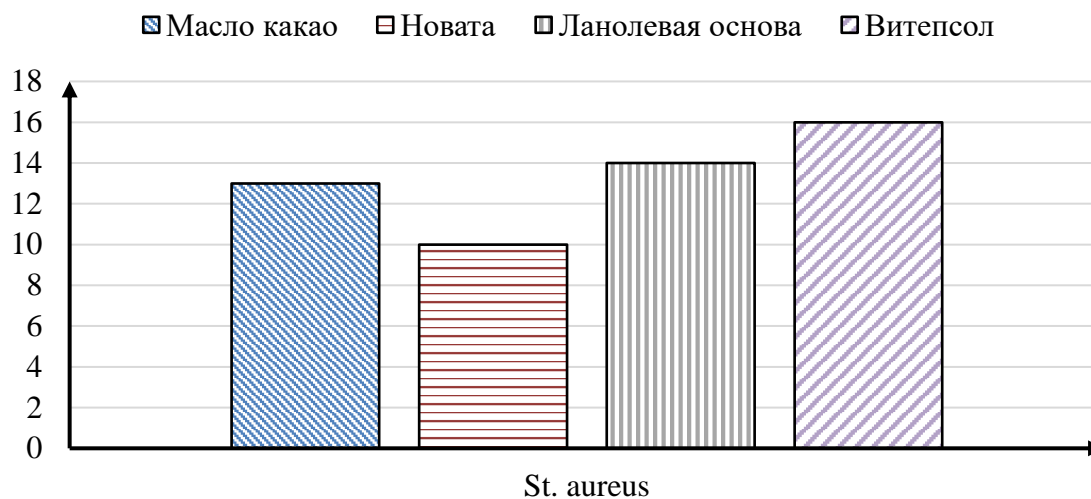


Рис. 3. Антимикробная активность суппозиторий метилурацила и левомецетина относительно *St. aureus*.

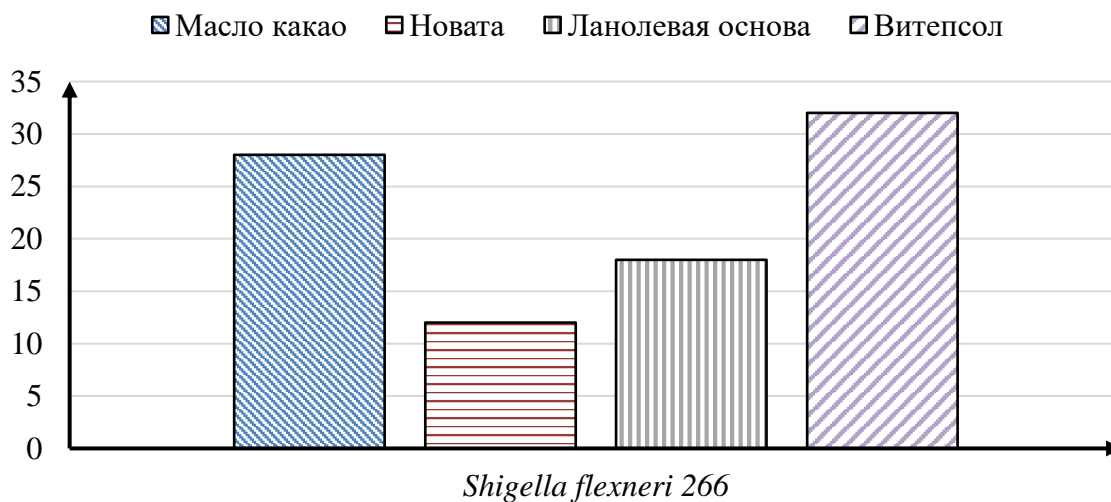


Рис. 4. Антимикробная активность суппозиторий метилурацила и левомецетина относительно *Shigella flexneri* 266.

Проведенные испытания показали, что все суппозитории проявляют выраженную, но различную по силе антимикробную активность относительно различных штаммов стафилококка за счет содержания левомецетина. Однако суппозитории на всех основах неэффективны в отношении протей.

Таким образом, на основании проведенных исследований разработаны состав и технология суппозиторий на липофильной основе витепсол, содержащих метилурацил и левомецетин, обладающих достаточно высокой антимикробной активностью.

Выводы. Разработаны состав и технология суппозиторий на основе масла какао, новата, ланолевой и витепсоло, содержащие метилурацил и левомецетин.

Для всех исследованных суппозиторияев определены размер частиц фармацевтических субстанций, время полной деформации, изучены профили высвобождения метилурацила и левомицетина.

Показано, что суппозитории на основе витепсол обуславливают существенное превышение высвобождения фармацевтических субстанций по сравнению с суппозиториями на других липофильных основах. Кроме того, указанная основа обеспечивает более продолжительное воздействие метилурацила и левомицетина на пораженный участок кишечника.

Проведенные испытания показали, что суппозитории метилурацила и левомицетина на основе витепсол обладают выраженной антимикробной активностью в отношении различных штаммов стафилококка, но практически не влияют на протей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд. – М.: Новая волна, 2019. – 1216 с.
2. Метилурацил. ФС 42-0256-07. Государственная фармакопея Российской Федерации. – 12-е изд. / Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – С. 588-590.
3. Левомицетин. ФС 42-0250-07. Государственная фармакопея Российской Федерации. – 12-е изд. / Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. – С. 576-578.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIV изд., Т. I. – М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2018. – 1814 с.