

РАЗРАБОТКА РЕКТАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА БАЗЕ ТАМБУКАНСКИХ ПЕЛОИДОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Х.Г. Карагулов¹
М.М. Евсеева¹
Э.Ф. Степанова²
А.М.Темирбулатова²

¹ ООО «Бивитекс», г. Нальчик

² Пятигорская государственная
фармацевтическая академия

² ФГУ «Научный центр акушерства,
гинекологии и педиатрии
им. В.И. Кулакова»,
г. Москва

e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

В статье изложены данные о грязелечении как одном из самых распространенных методов лечения гинекологических заболеваний. Разработан состав лекарственной формы – суппозиторий на базе тамбуканских пелоидов, обладающих антибактериальным, противовоспалительным, иммунокорректирующим действием. Проведены биофармацевтические исследования по выбору оптимальной суппозиторной основы с использованием двухфазного дисперсионного анализа. При этом концентрацию каротиноидов устанавливали спектрофотометрически. Проведена оценка качества суппозиториев по основным показателям, которые были положены в основу разработки нормативной документации.

Ключевые слова: тамбуканская грязь, пелоидотерапия, гинекология, каротиноиды, суппозитории, масляный экстракт.

Грязелечение – самый распространенный метод использования естественных физических факторов в гинекологии. Пелоидотерапия улучшает гемо- и лимфодинамику органов малого таза, снижает активность экссудативного и инфильтративного процессов, размягчает спаечные структуры, усиливает гормональную функцию яичников, способствует развитию мышечных волокон [1,2]. Установлена взаимосвязь иммунологических эффектов пелоидотерапии с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и модулирующее влияние пелоидов на формирование иммунного ответа. Оптимизация функционирования иммунной системы может быть расценена как одно из проявлений саногенетического действия пелоидов, повышения адаптационных возможностей организма [7]. Кроме того, пелоиды, в том числе пелоиды Тамбуканского озера, являются природным источником антибиотиков за счет большого количества содержащихся в них спорозоносных бактерий, актиномицетов, плесневых грибов, значительная часть которых вырабатывает пенициллиноподобные вещества, и этим обусловлен антибактериальный эффект при лечении кольпитов и цервицитов.

Всестороннее изучение физико-химического состава и фармакологических свойств иловой грязи доказало ее многогранное местное, и общее действие на организм человека [7]. Лечебная грязь Тамбуканского озера является иловой высокоминерализованной, среднесульфидной с щелочной реакцией. В ней содержится большое количество неорганических солей (минерализация воды в озере колеблется от 30 до 100 г на литр, удельный вес ее 1,43) и минералов: кальция, магния, железа, цинка, селена, серебра, стронция, марганца, а также различных органических соединений и биологических компонентов (витаминов, гормонов, антибиотиков).

Цель данной работы – изучение пелоидов озера Тамбукан, расположенного в окрестностях города Пятигорска.

Результаты. В современных условиях на курортах и, вне курорта, наиболее удобными являются лекарственные препараты грязи. Благодаря разработанному нами способу экстракции комплекса из Тамбуканской лечебной грязи удалось получить лекарственное средство, не нарушая активности ее биологических ингредиентов и, практически, исключив потери ценнейших составляющих. Уникальностью данного метода является использование различных экстрагентов спирта этилового и растительного масла, обеспечивающих безотходность данного процесса, позволяющих извлечь весь

состав полезных веществ. Фирмой «Бивитекс» (г. Нальчик) разработаны нормы качества собственно Тамбуканской грязи и лекарственных форм на ее основе, разработаны методики количественного определения основных компонентов – каротиноидов и хлорофиллов с помощью спектрофотометрии. Именно эти активные вещества обуславливают фармакологическое действие грязи.

Из сырьевой субстанции получен ряд лекарственных препаратов: масляный экстракт пелоидов, спиртовая эссенция, грязевой концентрат для аппликаций, препарат «Паратамга» – смесь концентрата грязи с парафином, ректальные и вагинальные свечи, позволяющие широко использовать пелоидотерапию во внекурортных и даже домашних условиях. [8]. В результате применения комплексной технологии переработки были получены и апробированы следующие лекарственные средства.

Тамбуканская лечебная грязь. Состав: лечебная иловая грязь (80%) и собственно пластифицирующие добавки (20%). Препарат используют в виде компрессов и аппликаций, для вагинальных и ректальных тампонов.

Грязевые компрессы и аппликации применяют при хронических воспалительных заболеваниях матки, ее придатков, тазовой брюшины и клетчатки, при гипоплазии и гипотрофии матки, послеоперационных инфильтратах при стихании остроты процесса, перитонеальных тазовых спайках, трубном и маточном бесплодии воспалительного генеза и гипофункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [9, 10].

Вагинальные грязевые тампоны назначают при хронических рецидивирующих кольпитах и цервицитах, эндо- и миометритах, гипоплазии и гипотрофии матки, а сочетанное их использование с токами надтональной частоты с ректальным расположением электрода эффективно при перитонеальных тазовых спайках с фиксированной или субфиксированной ретродевиацией матки [6].

При ректальной пелоидотерапии создается возможность проведения грязи в более высокие отделы малого таза, этим достигается усиление теплового влияния, а также возможность рефлекторного воздействия на более обширную рецептивную поверхность. [4, 5]. Продолжительность курса лечения устанавливают в зависимости от тяжести заболевания, активности патологического процесса, его давности, общего состояния и состояния сердечно-сосудистой системы, учитывая при этом реактивность больных.

«Паратамга». Состав: парафин медицинский – 1 часть; нативная Тамбуканская грязь – 2 части; экстрактивные вещества иловой грязи Тамбуканского озера – 1 часть. «Паратамга» – термостойкое средство, сочетающее в себе все лечебные свойства Тамбуканской иловой грязи, экстрактивных веществ и теплоносителя парафина. Температура плавления препарата 40-42°C. Для аппликаций средство «Паратамга» можно применять многократно.

Масляный экстракт пелоидов. Лекарственный препарат не требует разведения и может быть применен в готовом виде, как для внутреннего, так и для наружного использования. Масляный экстракт обладает противовоспалительным, биостимулирующим, антибактериальным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действием, ускоряет регенерацию [1, 8].

Для влагалищных тампонов используют 5 – 10 мл экстракта грязи. Применяют при хронических воспалительных и дистрофических процессах влагалища и шейки матки, а также в комплексном лечении эктопий [2].

Но наиболее эффективной и перспективной для использования в гинекологии лекарственной формы оказались суппозитории. Суппозитории обладают антибактериальным, противовоспалительным, обезболивающим и иммунокорректирующим действием, ускоряют регенерацию. Их используют в комплексной терапии воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки (кольпитов и цервицитов), а также для ускорения очищения раны и эпидермизации эктопий после химической и лазерной деструкции [3]. Для этого их вводят во влагалище ежедневно на ночь. Длительное ректальное введение свечей показано при хронических воспалительных процессах матки



и ее придатков, перитонеальных тазовых спайках, при сопутствующих заболеваниях прямой кишки (трещинах и проктитах).

Учитывая эти положительные показатели для суппозиториев, нами были проведены необходимые биофармацевтические исследования *in vitro*, с целью выбора оптимальной основы. Предварительно было проведено прогнозирование результатов с помощью двухфакторного дисперсионного анализа.

В качестве изучаемых факторов были взяты суппозиторные основы:

- А-1 – твердый жир;
- А-2 – масло какао с 10% добавкой воска;
- А-3 – комбинированная жировая основа;
- А-4 – смесь ПЭГ – 1500 и 400 (соотношение 9:1).

В качестве ПАВ использовали:

- В 1 – эмульгатор № 1;
- В 2 – моноглицериды дитиллированные;
- В 3 – без эмульгатора;
- В 4 – с лецитином.

Изучение динамики высвобождения основного действующего компонента из суппозиториев проводили по каротиноидам методом диффузии через целлофановую мембрану: диализной средой являлся спирт этиловый в 70% концентрации. Концентрацию каротиноидов устанавливали спектрофотометрически (табл. 1).

Таблица 1

Матрица планирования и результаты определения концентрации (в%) от содержания высвободившихся каротиноидов из суппозиториев (интервал 30 мин.)

Фактор А	Фактор В			
	В 1	В2	В 3	В4
	1	2	3	4
А1	1) 7,4	2) 5,2	3) 7,8	4) 4,2
	8,6	5,9	7,2	5,0
	8,0	6,4	8,4	3,7
А2	5) 9,2	6) 10,9	7) 9,0	8) 15,3
	8,7	11,0	7,8	16,0
	7,3	11,6	6,7	14,7
А3	9) 10,1	10) 11,8	11) 17,2	12) 15,7
	12,7	12,0	15,8	14,0
	11,4	12,6	18,0	17,4
А4	13) 4,0	14) 6,6	15) 6,4	16) 6,9
	3,7	10,7	7,1	8,9
	5,2	8,6	6,8	7,7

Дисперсионный анализ полученных данных приведен в табл. 2.

Как следует из представленных данных, природа изученных суппозиторных основ и ПАВ оказывали значимое ($F_{\text{эксп.}} > F_{\text{табл.}}$) влияние на высвобождение каротиноидов из приготовленных суппозиториев.

На основании полученных данных составлен ряд влияния изучаемых факторов на интенсивность высвобождения каротиноидов. Наибольшее влияние на высвобождение каротиноидов из суппозиториев оказывает вид суппозиторной основы и фактор взаимодействия основы и ПАВ.

Проверка различия средних значений результатов значимых факторов с помощью множественного рангового критерия Дункана позволили построить следующие ряды влияния: $a_3 > a_2 > a_4 > a_1$ и $v_4 > v_3 > v_2 > v_1$.

Таким образом, наиболее быстрое высвобождение каротиноидов отмечается из композиций на заводской жировой основе с лецитином. Для полиэтиленоксидной основы установлено более медленное высвобождение вещества из суппозиториев.

Для последующих исследований нами отобраны суппозиторные композиции на жировой основе с лецитином.

Таблица 2

Дисперсионный анализ результатов определения высвобождения каротиноидов из суппозиториев по схеме двухфакторного плана с повторными опытами

Источник изменчивости	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средний квадрат	F эксп. P = 0,05	F табл. P = 0,05
Фактор А	458,69	3	152,9	148,45	2,9
Фактор Б	46,83	3	15,61	15,61	2,9
А*В–взаимодействие	185,94	9	20,66	20,66	2,25
Ошибка	32,98	32	1,03	-	-
Общая сумма	5077,37	47	-	-	-

Определение структурно-механических показателей суппозиторных масс проводили с помощью ротационного вискозиметра «Реотест-2» с конусно-пластинчатым устройством.

Установлено, что вязкость систем падает с увеличением скорости сдвига, а величина касательного напряжения сдвига возрастает. Это свидетельствует о наличии структуры в изучаемых суппозиторных массах. На основании результатов определения зависимости касательного напряжения сдвига от скорости деформации построены реограммы течения суппозиторных масс.

Течение начинается не мгновенно, а лишь после определенного приложенного усилия, необходимого для разрыва элементов структуры. Касательное напряжение сдвига для систем на жировой основе возрастает до определенных значений, после этого следуют участки прямой, указывающие на разрушение структуры. В период убывающего напряжения сдвига вязкость исследуемых систем практически не восстанавливается, что вместе с большой величиной расхождения между восходящей и нисходящей кривыми свидетельствует о доминировании в системе невосстанавливающихся конденсационных связей. Реограмма находится в области структурно – механического оптимума консистенции суппозиторных основ.

Величина значений механической стабильности для исследуемых систем (2,5-3,1) свидетельствует о наличии в структуре обратимых тиксотропных связей, восстанавливающихся после приложения значительных сил деформации, и следовательно, позволяет прогнозировать стабильность систем при длительном хранении.

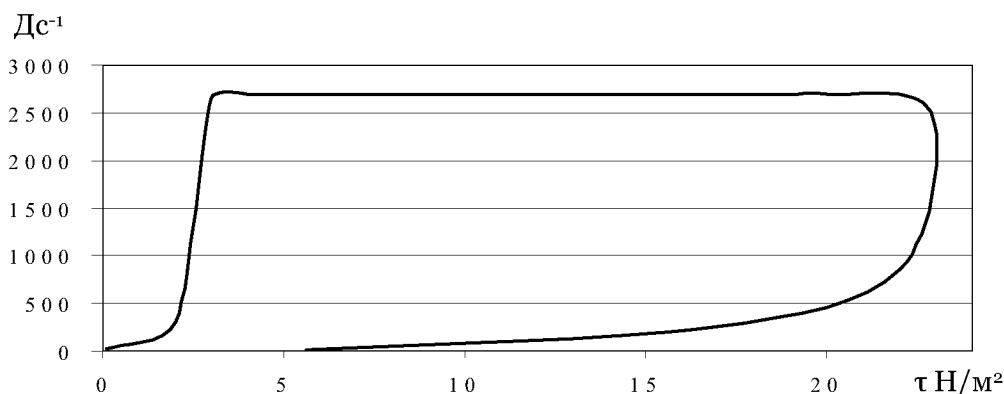


Рис. 1. Реограмма течения суппозиторной массы на жировой основе с лецитином



В результате биофармацевтических исследований и изучения структурно-механических свойств нами разработан состав суппозиториев с масляным экстрактом Тамбуканской грязи.

Основа жировая (твердый жир)	1,76
Тамбуканской грязи экстракт масляный	0,2
Лецитин	0,04
Общая масса	2,0

Технология: суппозитории готовили методом выливания с помощью плавления основы и смешивания с другими гидрофобными компонентами.

Оценку качества суппозиториев проводили в соответствии с требованиями ГФ XII изд., содержание каротиноидов определяли в соответствии с разработанным методом анализа спектрофотометрически. Показатели качества приведены в табл. 3.

Установленные показатели были положены в основу разработки нормативной документации на суппозитории с лекарственным препаратом Тамбуканской грязи.

Таблица 3

Органолептические и физико-химические показатели суппозиториев с масляным экстрактом Тамбуканской грязи

Показатель	Методы	Норма
Описание	Визуальный	Суппозитории в форме торпеды с заостренным концом
Подлинность каротиноиды	Цветная реакция	Сине-зеленое окрашивание с хлоридом сурьмы в хлороформе
Каротиноиды и хлорофиллы	Спектрофотометрия	Максимум при 450±3 нм максимум при 662±3 нм
Средняя масса	Отклонения не более ±5%	2,0±0,12
Время полной деформации	Не более 15 мин	Соответствует
Микробиологическая чистота		Не более 100 бактерий и грибов суммарно в 1 г при отсутствии <i>Pseudomonas aotusinos</i> , и бактерий семейства <i>Enterobacteriaceae</i>
Количественное определение: сумма каротиноидов	0,0015-0,0017 в одном суппозитории	Соответствует

Заключение. Проведены технологические, биофармацевтические и реологические исследования по разработке состава и технологии суппозиториев на жировой основе, содержащих масляный экстракт Тамбуканских пелоидов. Показана их перспективность как в технологическом, так и в фармакотерапевтическом отношениях.

Литература

1. Гринзайд, М.И. Иммуномодулирующие эффекты физических факторов: Пособие для врачей / М.И. Гринзайд [и др.]. – Пятигорск, 1996. – 29с .
2. Евсева, М.М. Внекурортное применение природных лечебных факторов при лечении, реабилитации и профилактике гинекологических заболеваний / М.М. Евсева // Вопр. курортол. – 2006. – №4. – С.44-49.
3. Евсева, М.М. Применение пелоидов в комплексном лечении псевдоэрозий шейки матки//Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний/Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: ПАНТОРИ, 2005. – С.357-358.
4. Евсева, М.М. Применение пелоидных препаратов в комплексном лечении воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки/ М.М. Евсева, В.Н. Серов // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». – 2005. – С.377-378.
5. Евсева, М.М. Применение лечебной грязи во внекурортной терапии хронического воспаления органов таза/ М.М. Евсева В.М. Стругацкий // Российский конгресс «Генитальные инфекции и патология шейки матки». – М., 2004. – С.90-91.
6. Евсева, М.М. Физические факторы в восстановительном лечении женщин с тазовыми перитонеальными спайками и ретродевиацией матки / М.М. Евсева // Третий международный конгресс «Восстановительная медицина и реабилитация 2006». – М., 2006. – С.54-55.

7. Калинин, С.В. Физиология грязелечения как частный случай неспецифической адаптации организма / С.В. Калинин // *Вопр. курортол.* – 2006. – №5. – С.29-31.

8. Карагулов, Х.Г. Разработка малоотходной технологии лекарственных препаратов пелоидов Тамбуканского озера, их исследование и стандартизация: автореф. дис. ... к.ф.н. / Х.Г. Карагулов. – Пятигорск, 2002. – 21 с.

9. Родин, Ю.А. Грязелечение Тамбуканской иловой грязью (методреком)./ Ю.А. Родин, А.А. Ушаков. – М.: Главный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 2004, 33 с.

10. Стругацкий, В.М. Восстановительное лечение больных хроническим воспалением органов таза: опыт внекурортной гидро-, пелоидо- и электротерапии / Ю.А. Родин, А.А. Ушаков // *Материалы IV Российского форума «Мать и дитя».* – 2002. – С.383-384.

DEVELOPMENT OF RECTAL MEDICAL PRODUCTS ON THE BASIS OF TAMBUKANSKY PELOIDS AND POSSIBILITIES OF THEIR USE IN GYNECOLOGICAL PRACTICE

H.G. Karagulov¹

M.M. Evseeva³

E.F. Stepanova²

A.M. Temirbulatova²

*¹⁾Limited liability company
«Bivitex», Nalchik*

*²⁾Pyatigorsk State
Pharmaceutical Academy,
Pyatigorsk*

*³⁾Scientific Center for Obstetrics,
Gynecology and Pediatrics
of the V.I. Kulakov, Moscow*

e-mail: e.f.stepanova@mail.ru

In article the data about mud cure as one of the most widespread methods of treatment of gynecologic diseases is stated. The structure of the medicinal form-suppositorii, on the basis of Tambukansky peloids, possessing antibacterial, anti-inflammatory, immunomodulatory is developed by action. Biopharmaceutical researches for choice optimum suppository bases with use of the diphasic dispersive analysis are carried out. Thus concentration carotinoids established spectrophotometric analysis. The quality estimation of suppositories on the basic indicators which have been taken as a principle workings out of the standard documentation is spent.

Key words: the Tambukansky dirt, peloidotherapy, gynecology, carotinoids, suppositories, an oil extract.