



УДК 618.15-002-085.28.37.454.1:547.854.4:615.014.41.076

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАРАБЕНОВ В ВАГИНАЛЬНОМ ГЕЛЕ С ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛОМ

**А.А. ФЕДОТОВА**  
**Г.В. АЮПОВА**  
**Г.Р. ИКСАНОВА**  
**В.А. КАТАЕВ**

*Башкирский государственный  
медицинский университет*

*e-mail :FedotovaBGMU@rambler.ru*

Микробиологическим методом определено оптимальное соотношение консервантов в вагинальном геле. Методом тонкослойной хроматографии проведено количественное определение парабенов в вагинальном геле с оксиметилурацилом.

Ключевые слова: вагинальный гель, бактериальный вагиноз, оксиметилурацил, консерванты, нипагин, нипазол, тонкослойная хроматография.

Сегодня одной из самых распространенных патологий в акушерско-гинекологической практике остается бактериальный вагиноз (БВ), занимающий 30–50% от общей заболеваемости вульвовагинальными инфекциями, сопровождающийся усиленным ростом преимущественно облигатно-анаэробных бактерий и резким снижением концентрации лактобактерий [1, 2].

Основную роль в возникновении БВ отводят нарушениям биоценоза влагалища в результате воздействия как эндогенных, так и экзогенных триггерных факторов. К эндогенным факторам относятся гормональные сдвиги при половом созревании, беременности, после родов, аборт; нарушения общего и местного иммунитета; изменение антибиоза между влагалищными микроорганизмами; снижение количества  $H_2O_2$ -продуцирующих лактобацилл и концентрации  $H_2O_2$  в содержимом влагалища; образование в желудочно-кишечном тракте резервуара микроорганизмов, ассоциированных с БВ [7].

Экзогенные факторы включают терапию антибиотиками, цитостатиками, кортикостероидами, противовирусными, противогрибковыми препаратами, лучевую терапию; частые и чрезмерные влагалищные души, спринцевания; пороки развития и анатомические деформации после разрывов в родах, хирургических вмешательств и/или лучевой терапии; инородные тела во влагалище, матке: влагалищные тампоны или диафрагмы, пессарии, внутриматочные спирали (ВМС); использование спермицидов [6].

Общеизвестно, что бактериальный вагиноз сопровождается нарушениями в системе местного иммунитета (уменьшение концентрации IgA, sIgA, IgG и увеличение концентрации IgM, дисфункция нейтрофилов вагинального содержимого). Нарушения в системе общего иммунитета заметны лишь при длительно текущем заболевании (более 5 лет) [5].

Учитывая наличие местного иммунодефицита у таких больных, перспективно использование иммуномодуляторов для интравагинального применения. Наибольший интерес представляют те препараты, иммуномодулирующее действие которых обусловлено несколькими механизмами действия. Такое поливалентное действие характерно для пиримидинов, и в частности, для оксиметилурацила, обладающего иммуностимулирующим, противовоспалительным, анаболическим, антиоксидантным и репаративным свойствами [3].

Нами разработан иммуномодулирующий гель оксиметилурацила для вагинального применения с целью коррекции местного иммунитета у больных с бактериальным вагинозом.

Для обеспечения качества лекарственной формы при хранении необходимо подобрать консервант и его концентрацию. Часто в качестве консервантов для гелей используются парабены – нипагин и нипазол в различных соотношениях. Нами выбрана концентрация консерванта 0,2 %, соотношение нипагин-нипазол 1:1 и 4:1.



Испытания проводили в соответствии с методикой, рекомендованной ГФ XII изд. – ч. 1, с. 216-219, ст. «Определение эффективности антимикробных консервантов лекарственных средств» (ОФС 42-0069-07).

Антимикробное действие консервантов определяли в отношении некоторых видов бактерий и грибов: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*.

Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Антимикробная активность консервантов в вагинальном геле**

Критерии оценки эффективности антимикробных консервантов	Нипагин:нипазол 4:1			Нипагин:нипазол 1:1		
	Вид тест-микроорганизма					
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>St. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>
Уменьшение логарифма числа бактерий в 1 мл через 14 сут. должно быть не менее, чем на 2	lg35	отсутствие тест-микроорганизма	lg30	lg75	lg53	lg50
С 14 до 28 сут. не должно быть увеличения числа бактерий	снижение числа бактерий	отсутствие тест-микроорганизма	снижение числа бактерий			нет увеличения числа бактерий
Через 14 и 28 сут. не должно быть увеличения числа грибов	<i>C. albicans</i>			<i>C. albicans</i>		
	нет увеличения числа грибов					

Из результатов исследования видно, что консерванты нипагин и нипазол в соотношениях 4:1 и 1:1 обеспечивают необходимый уровень противомикробной и противогрибковой активности и соответствуют требованиям ГФ XII изд. ОФС 42-0069-07 «Определение эффективности антимикробных консервантов лекарственных средств», категория 2.

С целью оптимизации технологии выбрано соотношение консервантов нипагин:нипазол 1:1.

При стандартизации полученного иммуномодулирующего геля мы проводили количественное определение парабеов методом тонкослойной хроматографии. В качестве экстрагентов использовали муравьиную кислоту и метанол, обеспечивающие эффективную экстракцию парабеов из лекарственной формы. Четкое деление между пятнами на хроматограмме достигалось использованием системы элюентов петролейный эфир: хлороформ: ледяная уксусная [4].

В стакан вместимостью 50 мл вносили навеску геля массой 1,0 г, приливали 0,5 мл муравьиной кислоты и 9,5 мл метанола и встряхивали на протяжении 1 мин. Экстракт оставляли на ночь. На пластинку для ТСХ (Sorbfil) наносили 10 мкл пробы исследуемого экстракта. Рядом для создания шкалы сравнения наносили 2, 3, 4, 5 и 6 мкл раствора, содержащего 0,025 % нипагина и 0,025 % нипазола (концентрация парабеов 0,05 %), и компоненты элюента (петролейный эфир: хлороформ: ледяная уксусная кислота в соотношении 20:6:2,5). После развития хроматограммы сравнивали интенсивность пятен пробы с пятнами шкалы сравнения.

**Приготовление раствора стандартного образца (PCO), содержащего нипагина 0,025 %, нипазола 0,025 % (1:1).** По 0,0025 г нипагина и нипазола (точные навески) помещают в сухую коническую колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 7 мл петролейного эфира, 2,1 мл хлороформа, 0,9 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивают. 1 мкл PCO содержит по 250 нг нипагина и нипазола.

Интенсивность пятен пробы идентична интенсивности пятен 4 шкалы сравнения (рис. 1). Отсюда содержание парабеов в нанесенной пробе соответствует 2000 нг, а массовая доля консервантов в вагинальном геле равна 0,2 %. Интенсивность пятен метилпарабена и пропилпарабена исследуемой пробы 3 соответствует интенсивности

пятен раствора 4, что подтверждает соотношение консервантов нипагин:нипазол в лекарственной форме 1:1.

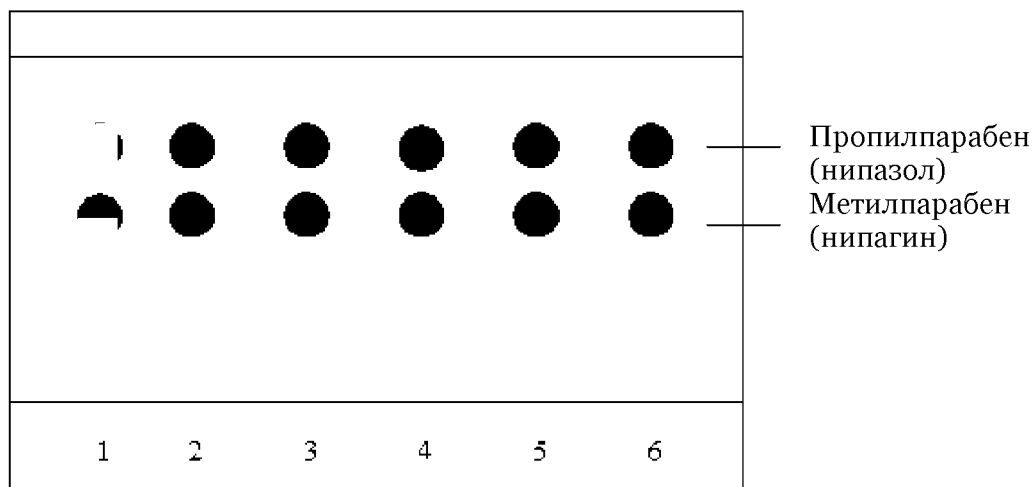


Рис. 1. Схема хроматограммы контроля содержания парабенов в вагинальном геле путем сравнения со стандартной шкалой:

3 – проба, 1-2 и 4-6 – стандартные растворы, содержащие нипагин и нипазол в соотношении 1:1 суммарно 1000 нг (1), 1500 нг (2), 2000 нг (4), 2500 нг (5), 3000 нг (6)

В ходе исследований установлено оптимальное соотношение консервантов в лекарственной форме. Методом тонкослойной хроматографии подтверждены концентрация парабенов и соотношение нипагин:нипазол в вагинальном геле с оксиметилурацилом.

#### Литература

1. Анкирская, А.С. Бактериальный вагиноз / А.С. Анкирская // Акушерство и гинекология. – 1995. – №6. – С. 13-16.
2. Гомберг, М.А. Терапия трихомониаза и бактериального вагиноза: проблемы и пути решения / М.А. Гомберг // Consilium medicum – 2005. – Т. 7, №3. – С. 210-214.
3. Лазарева, Д.Н. Иммурег / Д.Н. Лазарева [и др.]. – Уфа, 2004. – 103 с.
4. Логинова, Л.П. Контроль содержания п-гидроксibenзойной кислоты и парабенов в косметических средствах методом мицеллярной тонкослойной хроматографии / Л.П. Логинова, Д.В. Едаменко, А.Ю. Куликова [и др.] // Вісник Харківського національного університету. – 2006. – № 731. Хімія. – Вип. 14(37). – С. 127-134.
5. Олина, А.А. Папилломавирусная инфекция гениталий и бактериальный вагиноз / А.А. Олина, В.М. Падруль // Фарматека. – 2007. – № 1. – С. 49-54
6. Тихомиров, А.Л. Современные принципы лечения бактериального вагиноза / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Фарматека. – 2005. – № 15. – С. 1-3.
7. Nugent, R.P. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation / R.P. Nugent, M.A. Krohn, S.L. Hiller // J. Clin. Microbiol. – 1991. – Vol. 29. – P. 297-301.

## STUDY OF PARABENE EFFICASY IN A VAGINAL GEL CONTAINING OXYMETHYLURACIL

**A.A. FEDOTOVA**  
**G.V. AYUPOVA**  
**G.R. IKSANOVA**  
**V.A. KATAEV**

*Bashkir State Medical University*  
 e-mail: FedotovaBGMU@rambler.ru

Optimal ratio of conservants was determined in a vaginal gel by means of microbiological method. Parabene composition in a vaginal gel with oxymethyluracil was determined by means of thin-layer chromatography.

Key words: vaginal gel, bacterial vaginosis, oxymethyluracil, nipaagin, nipaazol, thin-layer chromatography.