

Рекомендована д.ф.н., професором С.В.Гладухом

УДК 615.014.22:615.454.2:665.52

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ДВОШАРОВИХ ПЕСАРІЇВ «ФІТОВАГІН»

Ю.В.Левачкова, Т.Г.Ярних, В.М.Чушенко

Національний фармацевтичний університет

На основі фізико-хімічних та технологічних досліджень розроблений склад та технологія двошарових песаріїв (з гідрофобною оболонкою та гідрофільним стрижнем) під умовною назвою «Фітовагін», що містять ефірні олії ромашки, чайного дерева, полину гіркою та екстракт алое водний. Вивчено зовнішній вигляд, однорідність, температуру плавлення та стійкість до руйнування двошарових песаріїв «Фітовагін» при зберіганні. Доведено, що показники якості розробленого препарату стабільні протягом двох років при температурі 8-15°C. При проведенні тесту «Розчинення» песаріїв вивчено залежність кількісного вмісту діючих речовин від часу. Встановлено, що спочатку розпадається гідрофобна оболонка песаріїв і вивільняються ефірні олії, потім розчиняється гідрофільний стрижень і вивільняється екстракт алое.

Для лікування запальних гінекологічних захворювань нами розроблені песарії під умовною назвою «Фітовагін». До складу препарату входять ефірні олії ромашки, чайного дерева та полину гіркою, а також екстракт алое водний. Проведені експериментальні дослідження показали, що оптимальною за фізико-хімічними та технологічними властивостями для виготовлення даних песаріїв виявилась основа вітепсол W15 з цетостеариловим спиртом та твіном-80 [3, 5].

Відмічено, що антисептична активність ефірних олій залежить від їх здатності розчинятись у жирах і таким чином проникати у клітину через ліпідні мембрани [4, 8]. Тобто, обрана основа раціональна і з фармакологічної точки зору. Це було підтверджено біологічними дослідженнями, які показали, що песарії «Фітовагін» мають виражену антимікробну, протизапальну та репаративну активність [5].

Екстракт алое водний – загальновідомий біостимулятор, який сприяє підвищенню імунітету, має виражені антисептичні, бактерицидні та репаративні властивості [2, 13].

З технологічної точки зору екстракт алое водний у кількості 0,5 мл раціонально вводити у гідрофільну основу. При лікуванні запальних захворювань, які супроводжуються значними виділеннями ексудату, найчастіше використовують поліетиленоксидну основу, так як вона за рахунок осмо-

тичних властивостей сприяє очищенню піхви від слизу [10, 11, 12].

Песарії з екстрактом алое водним на поліетиленоксидній основі чинять локально спрямовану дію та створюють «ефект спринцювання». Таким чином, як з технологічної, так і з медичної точки зору для створення песаріїв з ефірними маслами і екстрактом алое водним доцільно використовувати дві основи: жилову (вітепсол) і поліетиленоксидну.

В аспекті викладеного актуальним є розробка технології двошарових песаріїв «Фітовагін» (з гідрофобною оболонкою та гідрофільним стрижнем) того ж складу, що, в свою чергу, буде сприяти прояву інтервального фармакологічного ефекту даної лікарської форми.

За даними літератури доведено, що швидкість дифузії лікарської речовини з одного шару у другий незалежно від природи основи настільки мала, що при зберіганні двошарових супозиторіїв протягом 1 року не існує небезпеки змішування лікарських інгредієнтів в обох шарах [7, 9].

Метою даної роботи стала розробка технології двошарових песаріїв «Фітовагін» на основі комбінації природних речовин для лікування запальних гінекологічних захворювань з використанням пристрою для виготовлення двошарових супозиторіїв.

Матеріали та методи

У роботі використовували ефірні олії чайного дерева, полину, ромашки та екстракт алое водний, які відповідали вимогам нормативної документації [2]. Зразки песаріїв готували наступним чином: оболонки – на основі вітепсолу з додаванням парафіну, стрижні – на основі суміші поліетиленоксидів 1500 та 400 у співвідношенні (9:1).

Методику проведення тесту «Розчинення» здійснювали відповідно до ДФУ 2.9.2.

Для проведення тесту «Розчинення» використовували прилад з лопаттю-мішалкою виробництва фірми «Egweka», Німеччина типу ДТ 706 НН. Об'єм середовища розчинення – 900 мл, температура – (37±0,5)°C. Швидкість обертання лопатті – 50 об/хв. У якості середовища для розчинення використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої.

Тонкошарову хроматографію проводили відповідно до ДФУ п. 2.2.27.

Хроматографували на пластинках Кізелгель 60F²⁵⁴ рухома фаза – вода-метанол-етилацетат (13:17:100) з наступним висушуванням, обприскуванням 10%

Показники якості звичайних та двошарових песаріїв «Фітовагін» у процесі зберігання при температурі 8-15°C

Зразок, № серії	Зовнішній вигляд	Однорідність	Температура плавлення, °С	Стійкість до руйнування, + (*)	Термін зберігання, міс.
010109 звичайні (З)	Зеленкувато-блакитного кольору	Однорідні	37,0	+	Початковий
010209 двошарові (Д)	Зеленкувато-блакитного кольору, на розрізі двошарові: зеленкувато-блакитного по краю та білого кольору по центру	Однорідні	36,5	+	Початковий
010109З	Відповідає	Однорідні	37,0	+	3
010209Д	Відповідає	Однорідні	37,0	+	3
010109З	Відповідає	Однорідні	36,5	+	6
010209Д	Відповідає	Однорідні	36,5	+	6
010109З	Відповідає	Не однорідні	36,0	*	9
010209Д	Відповідає	Однорідні	37,0	+	9
010209Д	Відповідає	Однорідні	36,5	+	12
010209Д	Відповідає	Однорідні	37,0	+	15
010209Д	Відповідає	Однорідні	37,0	+	18
010209Д	Відповідає	Однорідні	36,5	+	21
010209Д	Відповідає	Однорідні	36,5	+	24
010209Д	Відповідає	Однорідні	37,0	+	27

Примітка: + – не нижче 1,5 кг, * – нижче 1,5 кг.

спиртовим розчином калію гідроксиду при нагріванні за температури 100°C протягом 3 хв. Пластики розглядали в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

Для аналізу відбирали 100 мл аліквоту і випарювали.

Результати та їх обговорення

Технологію двошарових песаріїв розробляли з використанням запропонованого нами пристрою для виготовлення двошарових песаріїв [6].

Технологія приготування оболонки: парафін відважують, вміщують у фарфорову чашку та розплавляють на водяній бані. Відважують вітепсол, додають до парафіну, перемішують до розплавлення. Послідовно відважують та додають у фарфорову чашку до розплавленої напівохолодженої основи олії чайного дерева, полину та ромашки і перемішують до однорідності. Готову супозиторну масу розливають у підготовлену форму та вставляють стрижні. Заповнену форму витримують протягом 10 хв при кімнатній температурі, а потім поміщають у холодильник і охолоджують при температурі (2-8)°C протягом 20 хв.

Технологія приготування стрижнів: відважують ПЕО-1500, вміщують у фарфорову чашку та розплавляють на водяній бані. Відважують ПЕО-400 та додають у чашку при перемішуванні. Відмірюють екстракт алое водний і додають у чашку до напівохолодженої суміші, ретельно перемішують. Після охолодження форми виймають стрижні та в отворі отвори оболонок заливають отриману масу. Заповнену форму витримують протягом 10 хв при

кімнатній температурі, а потім поміщають у холодильник і охолоджують при температурі (2-8)°C протягом 20 хв.

За зовнішнім виглядом зразки песаріїв мають торпедоподібну форму, ззовні зеленкувато-блакитного кольору, на розрізі двошарові: зеленкувато-блакитного по краю та білого кольору по центру зі специфічним запахом.

Зразки звичайних та двошарових песаріїв «Фітовагін» були закладені на зберігання при температурі (8-15)°C в захищеному від вологи місці. Оцінку якості песаріїв проводили за наступними критеріями: зовнішній вигляд, однорідність, температура плавлення, стійкість до руйнування.

Результати досліджень (таблиця) показали, що через 9 місяців зберігання по однорідності та стійкості до руйнування звичайні песарії «Фітовагін» не відповідали проекту МКЯ. Показники якості двошарових песаріїв «Фітовагін» були стабільними протягом 27 місяців.

Далі ми досліджували процес вивільнення діючих речовин. Проведення вивчення ступеня вивільнення ефірних олій із двошарових песаріїв методом діалізу є практично неможливим, так як це пов'язано з їх малою розчинністю та низькою здатністю проходити крізь напівпроникну мембрану у водний розчин. Тому при вивченні тесту «Розчинення» песаріїв визначали залежність кількісного вмісту ефірних олій від часу.

Вміст ефірних олій у відібраних зразках проб визначали методом газової хроматографії (ГХ). У приборі для визначення ефірних олій проводять відгон-

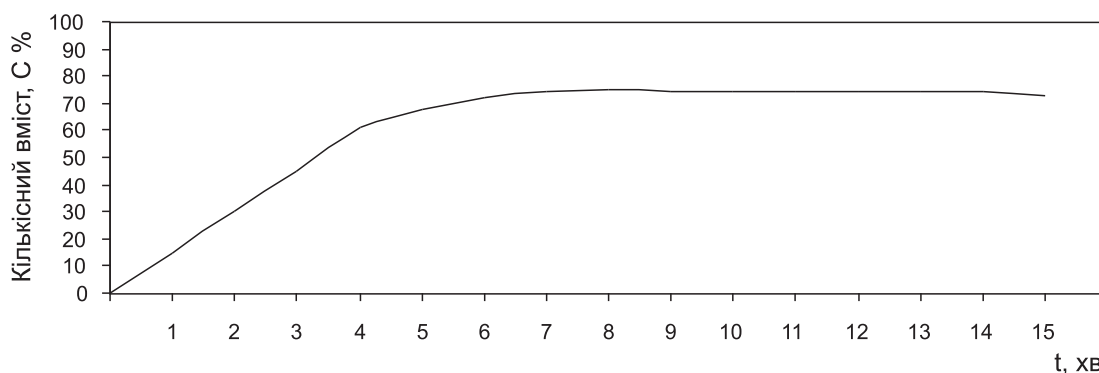


Рис. 1. Кількісний вміст ефірних олій при розчиненні песаріїв протягом часу.

ку ефірних олій у відповідності до методики ДФУ 2.8.12, тільки замість ксилолу у приймач вміщували 1,0 мл *циклогексану Р*. У якості розчинів порівняння використовували відповідні розчини ефірних олій. Відбір проб здійснювали через 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 хв.

Основним діючим компонентом екстракту алое водного є сума похідних гідроксіантрацену у перерахунку на барбалоїн і відповідно до МКЯ вона складає не менше 0,0012%. У зв'язку з низьким кількісним вмістом барбалоїну та алоезину їх визначали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) також при проведенні тесту «Розчинення» песаріїв [2]. Упарені аліквоти розчиняли у 0,5 мл *метанолу Р* і наносили 50 мкл на лінію старту хроматографічної пластинки у вигляді смужок, паралельно наносили екстракт алое водний, виготовлений аналогічно. Результати досліджень наведені на рис. 1 та 2.

З даних рис. 1 видно, що вже на 2 хв у пробах з'являються ефірні олії, їх кількість досягає максимуму через 6 хв.

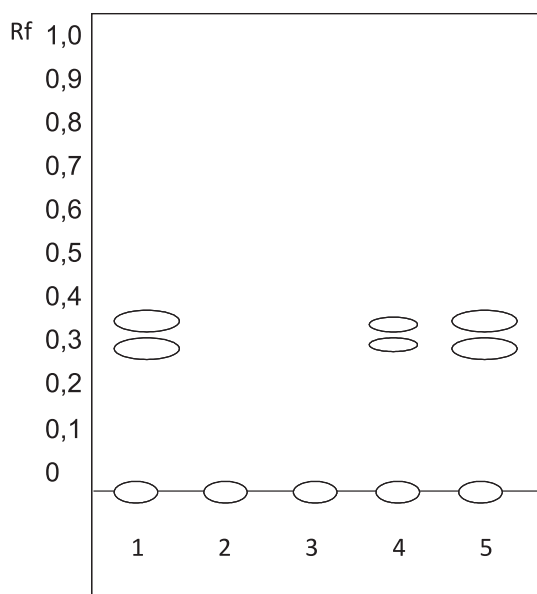
Барбалоїн та алоезин у пробах ідентифікували через 8 хв розчинення песаріїв. На хроматограмі через 8 хв з'являються зони жовтої флуоресценції з R_f біля 0,38, що відповідає барбалоїну, та блакитної – з R_f біля 0,28, що відповідає алоезину (рис. 2).

Тобто спочатку розпадається гідрофобна оболонка песаріїв і вивільняються ефірні олії, а вже потім розчиняється гідрофільний стрижень і вивільняється екстракт алое.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена технологія двошарових песаріїв «Фітовагін», до складу яких входять ефірні олії ромашки, чайного дерева, полину гіркою та екстракт алое водний.

2. Вивчено зовнішній вигляд, однорідність, температуру плавлення та стійкість до руйнування дво-

Рис. 2. Хроматограми водних розчинів песаріїв при проведенні тесту «Розчинення» протягом часу: 1 – екстракт алое у *метанолі Р* (50 мкл); 2 – проба метанольного розчину песаріїв через 4 хв розчинення; 3 – проба метанольного розчину песаріїв через 6 хв розчинення; 4 – 3 + проба метанольного розчину песаріїв через 8 хв розчинення; 5 – проба метанольного розчину песаріїв через 10 хв розчинення.

шарових песаріїв «Фітовагін» при зберіганні. Доведено, що показники якості розробленого препарату стабільні протягом 2-х років при температурі 8-15°C.

3. При проведенні тесту «Розчинення» песаріїв вивчено залежність кількісного вмісту діючих речовин від часу. Встановлено, що спочатку розпадається гідрофобна оболонка песаріїв і вивільняються ефірні олії, потім розчиняється гідрофільний стрижень і вивільняється екстракт алое.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрюкова Л.Н., Георгиевский В.П., Курищук К.В. и др. // *Фармаком.* – 2005. – №4. – С. 87-92.
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».* – Доп. 2. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
3. Левачкова Ю.В. // *Збірник наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л.Шутика.* – Вип. 20, кн. 3. – К., 2011. – С. 361-367.
4. Левачкова Ю.В., Ярних Т.Г. // *Сб. науч. трудов Пятигорской гос. фармацевт. академии «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции», г. Пятигорск, 2010.* – С. 205-208.

5. Левачкова Ю.В., Ярних Т.Г., Чушенко В.М. та ін. // *Клінічна фармація*. – 2011. – Т. 15, №1. – С. 30-33.
6. Пат. №53421 Україна МПК (2009) А 61 J 3/00. Пристрій для виготовлення двошарових супозиторіїв / Т.Г.Ярних, Ю.В.Левачкова, С.В.Грищенко. – Заявл.: 15.03.10. Опубл.: 11.10.2010. – Бюл. №19 / 2010.
7. Саенко А.Ю. // *Сб. науч. трудов Пятигорской гос. фармацев. академии «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции»*, г. Пятигорск, 2010. – С. 382-384.
8. Шаповалова Н.В., Оніщук А.П., Іванюк С.П. // *Фармац. часопис*. – 2008. – №4. – С. 53-55.
9. Шарова Н.С., Дашевская Б.И., Глузман М.Х. // *Фармація*. – 1969. – №2. – С. 21-25.
10. Chatwani A.J., Mehta R., Hassan S. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 196, №4. – P. 309-314.
11. De Backer E., Verhelst R., Verstraelen H. et al. // *BMC Microbiol.* – 2007. – Vol. 7. – P. 115.
12. Krist S., Halwachs, L., Sallaberger G. et al. // *Flavour Frag. J.* – 2007. – №22. – P. 44-48.
13. Verhelst R., Verstraelen H., Claeys G. et al. // *BMC Microbiol.* – 2005. – №5. – P. 61.

УДК 615.014.22:615.454.2:665.52

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ДВУХСЛОЙНЫХ ПЕССАРИЕВ «ФИТОВАГИН»

Ю.В.Левачкова, Т.Г.Ярних, В.Н.Чушенко

На основе физико-химических и технологических исследований разработан состав и технология двухслойных пессариев (с гидрофобной оболочкой и гидрофильным стержнем) под условным названием «Фитовагин», которые содержат эфирные масла ромашки, чайного дерева, полыни горькой и экстракт алоэ водный. Изучен внешний вид, однородность, температура плавления и стойкость при разрушении двухслойных пессариев «Фитовагин» при хранении. Доказано, что показатели качества разработанного препарата стабильны в течение двух лет при температуре 8-15°C. При проведении теста «Растворение» пессариев изучена зависимость количественного содержания действующих веществ от времени. Установлено, что сначала распадается гидрофобная оболочка пессариев и высвобождаются эфирные масла, потом растворяется гидрофильный стержень и высвобождается экстракт алоэ.

UDC 615.014.22:615.454.2:665.52

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY OF TWO-LAYERED VAGINAL SUPPOSITORIES «PHYTOVAGIN»

Yu.V.Levachkova, T.G.Yarnykh, V.M.Chushenko

Based on the physico-chemical and technological research the composition and technology of two-layered pessaries (with the hydrophobic cover and the hydrophilic core) under the conditional name «Phytovagin» containing essential oils of chamomile, common wormwood, tea tree and the extract of aloe have been developed. Appearance, homogeneity, the melting temperature and resistance to destruction of two-layered pessaries «Phytovagin» during storage have been studied. It has been proven that the quality indicators of the medicine developed are stable for two years at the temperature of 8-15°C. While carrying out the test «Dissolution» for pessaries the dependence of the quantitative content of the active substances on time has been studied. It has been found that at first the hydrophobic cover of pessaries disintegrates and essential oils are released, then the hydrophilic core dissolves and the extract of aloe is released.