

УДК 615.454.2.014.22: 615.322: 615.012.1

Ю. В. ЛЕВАЧКОВА

*Національний фармацевтичний університет*

## МЕТОДОЛОГІЯ СТВОРЕННЯ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ НА ОСНОВІ КОМБІНАЦІЇ ПРИРОДНИХ ТА СИНТЕТИЧНИХ РЕЧОВИН

*Актуальною проблемою в гінекологічній практиці залишаються інфекційно-запальні захворювання. Перспективним напрямком розробки нових препаратів для лікування даної патології є поєднання двох чи більше субстанцій у складі препарату, бо це дозволяє на основі існуючого асортименту фармакологічних засобів створювати нові більш ефективні та нешкідливі препарати.*

*Для створення комбінованих вагінальних супозиторіїв на основі синтетичних та природних речовин для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань обґрунтовано методологію та складено план експериментальних досліджень.*

**Ключові слова:** вагінальні супозиторії, методологія, алгоритм досліджень, технологія.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Однією з медико-соціальних проблем у сучасних умовах залишаються інфекційно-запальні захворювання репродуктивної системи у жінок. Частота гінекологічних захворювань (вульвіт, кольпіт, вагініт, ерозія шийки матки) має тенденцію до зростання. За останні десять років їхні показники збільшилися в 1,5 рази [4].

При лікуванні даних патологій важлива роль приділяється традиційній антибактеріальній терапії, яка в більшості негативних випадків спричиняє виникнення алергічних проявів, антибіотикорезистентність різних видів штамів мікроорганізмів, а також порушення нормального вагінального біоценозу. Тому вибір препаратів для лікування запальних гінекологічних захворювань залишається складним завданням особливо для вагітних жінок [2; 13].

З цією метою успішно застосовують такі фітопрепарати, як олія обліпихова, каротолін, олія шипшини, що сприяють стійкому відновленню мікроекосистеми піхви. Перспективними рослинними засобами для вирішення даної проблеми є ефірні олії (ефірна олія полину), які забезпечують інгібування розвитку патогенних анаеробів, у т. ч. і гарднерел. Основними механізмами є здатність ефірних олій знижувати судинну проникність, стабілізувати мембрани клітин, приглушувати ексудативний комплемент при інфекційному запаленні, активувати репаративні процеси.

Найбільш раціональними для лікування захворювань статевої сфери є вагінальні лікарські

форми, перевагами яких є безпосередня дія на збудників захворювання та висока інтенсивність проникнення діючих речовин до оточуючих тканин [1; 8; 9].

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Сьогодні існують наукові розробки щодо створення комбінованих препаратів для лікування гінекологічних захворювань [7; 9; 12]. Фармацевтичною промисловістю України випускається близько 20 найменувань ректальних супозиторіїв для лікування різних патологій (проктити, геморої, аденома простати) [6].

Разом з тим, асортимент вагінальних супозиторіїв протизапальної, антимікробної, спазмолітичної дії для застосування в акушерстві та гінекології є незначним.

Поєднання двох чи більше фармакологічних речовин в одній лікарській формі є досить поширеним біофармацевтичним прийомом. Такий підхід є доцільним як з фармацевтичної точки зору, так і з економічної, бо дозволяє на основі наявного асортименту фармакологічних засобів створювати практично нові більш ефективні та нешкідливі препарати, не витрачаючи коштів на пошук нових субстанцій, та максимально ефективно використовувати ті, що існують [10].

### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Враховуючи вищевикладене, продовження досліджень щодо створення комбінованих лікарських препаратів на основі природних та

синтетичних речовин для лікування запальних гінекологічних захворювань є актуальним.

Це є також важливим і тому, що в Україні існує проблема виробництва субстанцій, що створює вітчизняним виробникам певні труднощі як у плануванні випуску готових ліків, так і в приготуванні екстемпоральних препаратів.

#### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Створення нових лікарських препаратів повинно базуватися на загальному методологічному підході до фармацевтичної розробки з урахуванням вимог до визначеної лікарської форми [5].

Метою даної роботи є обґрунтування методології створення вагінальних супозиторіїв для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань на основі комбінації природних (олія обліпихи, екстракт алое, ефірні олії чайного дерева, ромашки та полину) та синтетичних речовин (кліндаміцин, метронідазол та дексаметазон).

Для визначення загальної концепції створення нових лікарських препаратів виділяють такі напрямки досліджень:

- отримання нових лікарських засобів з уже відомих природних джерел шляхом поєднання їх у новому комплексному препараті з іншими біологічно активними речовинами (аналоговий або напівемпіричний метод);
- поєднання природних та/або синтетичних речовин з метою виявлення синергізму (метод суцільного скринінгу).

Використання цих алгоритмів пошуку відбувається за традиційною схемою — виявлення сильного та швидкого ефекту дії лікарського засобу.

#### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розглянувши можливість і доцільність створення лікарських препаратів проти запальної, антимікробної, фунгіцидної, репаративної дії на основі комбінації природних (олія обліпихи, екстракт алое, ефірні олії чайного дерева, ромашки та полину) та синтетичних речовин (кліндаміцин, метронідазол та дексаметазон), ми врахували перспективність препарату, що розробляється, з позицій сучасних підходів до терапії даної патології, а також присутність на фармацевтичному ринку конкурентоспроможних аналогів.

Перший етап досліджень зі створення комбінованих препаратів для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань, на наш погляд, повинен містити мікробіологічний скринінг різноманітних варіантів складових

обраних субстанцій. Тому з метою визначення раціональних концентрацій діючих речовин у вагінальних супозиторіях необхідно насамперед вивчити їхні вихідні антимікробні властивості та дію на основні збудники інфекцій статевих органів та можливу синергічну дію, яка надасть можливість зменшити дозу синтетичної речовини та усунути побічні явища [12].

При розробці вагінальних лікарських засобів слід ураховувати анатомічну будову піхви, гістологічну структуру її слизової оболонки та біохімічний склад піхвової рідини. Знання цих фізіологічних параметрів допоможе спрогнозувати вибір допоміжних речовин в аспекті їх вивільнення та можливих механізмів прояву терапевтичної дії.

Методологія розробки раціонального складу та технології препарату залежить від обраної лікарської форми. За дисперсологічною класифікацією вагінальні супозиторії — дисперсні системи, що складаються з дисперсійного середовища (супозиторної основи) і дисперсної фази (лікарських речовин у твердому чи рідкому стані — розчини, емульсії, суспензії або комбінація систем), які рівномірно розподілені в дисперсійному середовищі та призначені в основному для місцевої дії [3].

З урахуванням вимог ДФУ до вагінальних супозиторіїв для забезпечення їхньої високої ефективності та нешкідливості слід теоретично та експериментально обґрунтовувати всі фармацевтичні фактори, що впливають на якість лікарського препарату. Це природа і кількість основи, фізичні властивості діючих і допоміжних речовин (ступінь дисперсності, поліморфізм, розчинність, в'язкість та інші структурно-механічні характеристики), технологічні операції та обладнання.

Для забезпечення терапевтичної ефективності вагінальних супозиторіїв важливого значення набувають методи спрямованого регулювання реологічних характеристик супозиторних основ і взаємопов'язаних з ними параметрів біологічної доступності.

Критеріями, які визначають стійкість супозиторіїв, їхню властивість до формування, опору до руйнування і деформації в процесі виготовлення, упакування або зберігання, є їхні структурно-механічні властивості: в'язкість, пружність, пластичність, міцність, межі міцності й текучості, модулі пружності і в'язкості [3; 7]. Алгоритм розробки раціонального складу й технології вагінальних супозиторіїв (з урахуванням зазначених факторів) наведено в схемі.

При проведенні перелічених вище досліджень необхідно визначити критичні парамет-

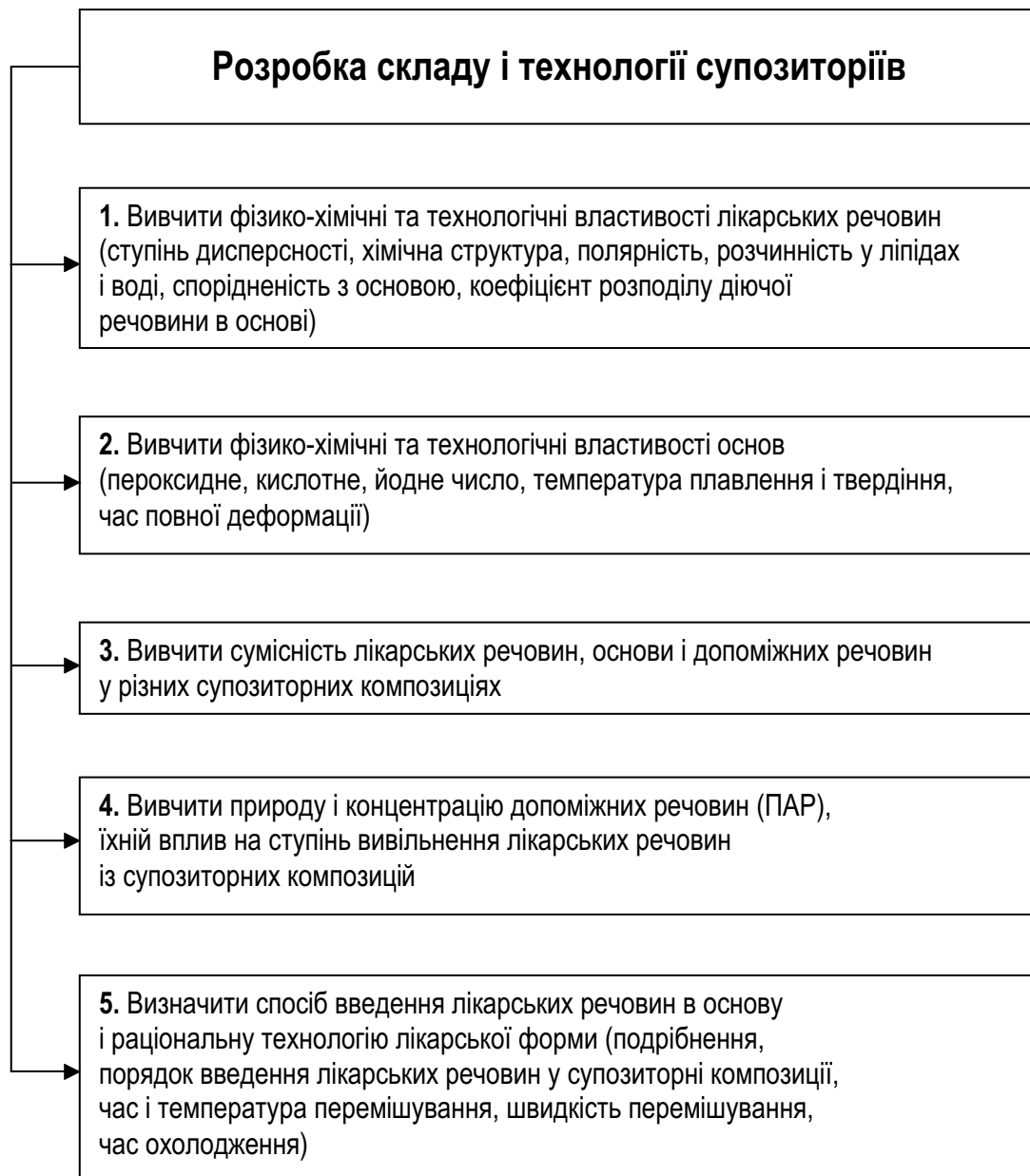


Схема. Алгоритм розробки складу і технології вагінальних супозиторіїв

ри: мікробіологічні, фізичні, фізико-хімічні та хімічні.

При виконанні біофармацевтичних та фармакологічних досліджень необхідно порівняти розроблені препарати за ступенем і швидкістю вивільнення діючих речовин та проявом основних фармакологічних ефектів з їхніми потенційними конкурентами.

При розробці нових лікарських препаратів у формі супозиторіїв необхідно також ураховувати такі основні вимоги, що висуваються до технологічних процесів:

- відтворюваність і надійність технології та виключення факторів, які негативно впливають на процес виробництва;
- мінімальна енергоємність технологічного процесу;
- мінімальна кількість стадій виробництва;
- наявність типового обладнання;
- надійна система контролю якості препаратів у процесі їх розробки, промислового виробництва та зберігання.

На даному етапі найбільш важливим є проведення економічної оцінки розробленого препарату в умовах конкретного виробництва. Порівняльна оцінка технологічних, біофармацевтичних і вартісних характеристик дозволить комплексно спрогнозувати конкурентоспроможність стосовно аналогів, представлених на ринку.

Таким чином, на підставі загального методичного підходу до фармацевтичної розробки нами обґрунтовано методологію та складено такий план експериментальних досліджень щодо створення комбінованих вагінальних супозиторіїв на основі синтетичних і природних речовин для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань:

- аналіз сучасного стану фармакотерапії інфекційно-запальних гінекологічних захворювань;
- проведення мікробіологічного скринінгу комбінацій обраних природних і синтетичних речовин з метою встановлення синергічної дії;
- визначення терапевтичної дози діючих речовин на підставі мікробіологічних та фармакологічних досліджень;
- обґрунтування типу супозиторної основи та допоміжних речовин на підставі проведення технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень;
- розробка раціональної технології вагінальних супозиторіїв у промислових та аптечних умовах;
- розробка методик аналізу та встановлення основних показників якості вагінальних супозиторіїв;
- дослідження терміну їх придатності та стабільності;
- апробація технології в промислових умовах, напрацювання стандартизованих зразків препаратів;
- валідація технологічного процесу та методик стандартизації;
- складання проектів аналітичної та технологічної нормативної документації;
- проведення біологічних досліджень препаратів;
- здійснення комплексного прогнозу конкурентоспроможності запропонованих вагінальних супозиторіїв.

#### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Обґрунтовано методологію створення вагінальних супозиторіїв на основі комбінації природних та синтетичних речовин у формі вагінальних супозиторіїв для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань.
2. Запропонований план, що ґрунтується на системному підході, буде використано для створення комбінованих лікарських препаратів, які мають у перспективі стати препа-

ратами вибору на вітчизняному фармацевтичному ринку.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Головкин В. А. Лекарственные средства для наружной терапии воспалений мочеполовых органов/В. А. Головкин, А. В. Головкин, В. В. Головкин. — Запорожье. — С. 73–87.
2. Гречканев Т. О., Качалина О. В. Использование озонотерапии в лечении неспецифического кольпита и бактериального вагиноза/Т. О. Гречканев, О. В. Качалина // *Акушерство и гинекология*. — 2001. — № 6. — С. 59–60.
3. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: ООО «РИРЕГ», 2001. — 556 с.
4. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз/Е. Ф. Кира. — СПб.: ООО «НЕВА-ЛЮКС», 2001. — 363 с.
5. Настанова 42-3.1: 2004. Настанови з якості: Лікарські засоби. Фармацевтична розробка/В. Георгіївський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін. — К.: МОЗ України, 2004. — 16 с.
6. Никитюк В. Г. Достижения лаборатории мягких лекарственных форм ГНЦЛС и ее роль в развитии отечественной фармации (сообщ. 1)/В. Г. Никитюк, Н. Г. Козлова // *Провизор*. — 2000. — № 9. — С. 8–10.
7. Столпер Ю. М., Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П., Сытник О. Ю., Зинченко А. А. Разработка вагинальных супозиториев антимикробного действия на новых гидрофильных основах / Ю. М. Столпер, Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, О. Ю. Сытник, А. А. Зинченко // *Фармаком*. — 2001. — № 3. — С. 84–90.
8. Саркисов С. Э., Крымшокалова З. С., Кафарская Л. И., Коршунов В. М. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах/С. Э. Саркисов, З. С. Крымшокалова, Л. И. Кафарская, В. М. Коршунов // *Журнал микробиологии*. — 2001. — № 1. — С. 88–90.
9. Столпер Ю. М. Розробка та стандартизація вагінальних супозиторіїв антимікробної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.03 «Стандартизація та організація виробництва лікарських засобів»/Ю. М. Столпер, кол. авт. ДНЦЛЗ. — Х.: Б. и., 2008. — 20 с.
10. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр./Под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. — Х.: «РИРЕГ», 1996. Т. 1. — 1996. — 786 с.

11. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр./Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А.Конева. — Х.: «РИРЕГ», 2000. Т. 2. — 2000. — 784 с.
12. Черних Ю.В. Розробка складу та технології вагінальних супозиторіїв з прополісом та олією обліпиховою: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи»/Ю.В. Черних; Нац. мед. акад. післядипл. освіти ім. П. Л. Шупика. — К.: Б. и., 2008. — 21 с.
13. Wilson J. Название статьи/J Wilson // Sex Transm. Infect. — 2004. — Vol. 80. — P.8–11.

**УДК 615.454.2.014.22: 615.322: 615.012.1**

**Ю.В. Левачкова**

**МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ НА ОСНОВЕ КОМБИНИЦИИ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

Актуальной проблемой в гинекологической практике остаются инфекционно-воспалительные заболевания. Перспективным направлением разработки новых препаратов для лечения данной патологии являются сочетания двух или больше субстанций в составе препарата, потому что это позволяет на основе существующего ассортимента фармакологических средств создавать новые более эффективные и безвредные препараты.

Для создания комбинированных вагинальных суппозиторииев на основе синтетических и природных веществ для лечения инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний обоснована методология и составлен план экспериментальных исследований.

**Ключевые слова:** вагинальные суппозитории, методология, алгоритм исследований, технология.

**UDC 615.454.2.014.22: 615.322: 615.012.1**

**Y. V. Levachkova**

**METHODOLOGY OF CREATION OF VAGINAL SUPPOSITORIES ON THE BASIS OF NATURAL AND SYNTHETIC SUBSANCES**

The actual problem in gynaecological practice are the infectious and inflammatory diseases. For treatment of this pathology combinations of two or more substances are perspective direction of development of new preparations in composition preparation, because it allows to create new more effective and harmless preparations on the basis of existent assortment of pharmacological facilities.

For the creation of combined vaginal suppositories on the basis of synthetic and natural substances for the treatment of infectious and inflammatory gynaecological diseases methodology was grounded and a plan of experimental researches was worked out.

**Key words:** vaginal suppositories, methodology, algorithm of investigations, technology.

*Адреса для листування:*  
НФаУ, вул. Блюхера, 4.  
Кафедра технології ліків  
Тел: (057) 67–91–84.

Надійшла до редакції:  
28.09.09