УДК 615.454.2:618.1:001.981.5

Ю. В. Левачкова

Національний фармацевтичний університет

БІОФАРМАЦЕВТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ПЕСАРІЇВ«МЕЛАНІЗОЛ»

Наведено дані біофармацевтичних досліджень із розробки складу песаріїв під умовною назвою «Меланізол» для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань.

Вивчена залежність ступеня вивільнення метронідазолу із вказаної лікарської форми від природи супозиторних основ та розміру часток.

Ключові слова: песарії; метронідазол; супозиторні основи; розмір часток; біофармацевтичні дослідження

ВСТУП

Перспективним напрямком розробки нових препаратів для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань є поєднання двох чи більше субстанцій у складі лікарського засобу. Використання комбінованих препаратів є більш ефективним у терапії даної патології, коли потрібна одночасна дія знеболюючого, протизапального і регенеруючого факторів [3,6,7].

Нами проводяться дослідження зі створення песаріїв «Меланізол», до складу яких введено природні та синтетичні речовини. Вибір діючих компонентів було обґрунтовано на підставі мікробіологічних даних [5].

Серед факторів, що впливають на вивільнення активної субстанції із вагінального засобу, суттєве місце займають природа основи та розмір часток лікарських речовин [1,4].

Метою роботи є науково-експериментальне обґрунтування типу основи та розміру часток субстанції метронідазол при створенні препарату «Меланізол».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досліджень були обрані супозиторні основи: гідрофобні (твердий жир, вітепсол W 35), гідрофільні (різні композиції поліетиленоксидів (ПЕО) 1500 та 400) та розроблені зразки песаріїв із метронідазолом і олією чайного дерева на вищезазначених основах.

Усі використані основи відповідали вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ), нормативно-технічної документації та сертифікатам якості виробника.

Ситовий аналіз метронідазолу проводили за ДФУ 1,0 п. 2.9.12. Розмір часток визначали методом мікроскопії (ДФУ 1,0 п. 2.9.13).

Здрібнювання метронідазолу проводили на барабанному млині типу 260.21/22, просіювання здійснювали крізь набір сит. Для досліджень були обрані три фракції порошку: не здрібнена (180–250 мкм) та дві здрібнені (63–90 мкм та 45–63 мкм).

Песарії «Меланізол» на різних основах приготовляли методом виливання. Метронідазол вводили в основи у вигляді суспензії дрібнодисперсного порошку і вивчали фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості песаріїв. Зразки песаріїв, показники яких відповідали вимогам ДФУ, використовували для досліджень.

Для вивчення кінетики вивільнення існує значна кількість методів *in vivo* та *in vitro*. При розробці складу песаріїв для вибору основи та інших фармацевтичних факторів часто використовують методи *in vitro*, що імітують умови вивільнення лікарських речовин із препаратів або дифузію крізь спеціально підібрані штучні ліпідні мембрани [8,9].

Вплив розміру часток метронідазолу на його вивільнення із песаріїв «Меланізол», приготовлених на різних основах, вивчали стандартизованим методом *in vitro*, заснованим на діалізі лікарських речовин крізь напівпроникну мембрану на імітаторі абсорбції фірми «Sartorius» із камерою типу SM 16754 та діалізуючою мембраною фірми «Hoechst» (Німеччина) з товщиною 5,5 мм.

Дослідження проводили при температурі (37±0,2) °С при перемішуванні магнітною мішалкою зі швидкістю 100 об/хв протягом 6 год. Діа-

© Ю. В. Левачкова, 2010

лізним середовищем був розчин 0,1 М хлористоводневої кислоти (100 мл). Через кожну годину аналізували вміст метронідазолу в діалізаті. Для визначення кількісного вмісту метронідазолу використовували спектрофотометричний метод в УФ-області спектра.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Графік залежності ступеня вивільнення метронідазолу від часу із основ різної природи наведено на рис. 1.

Із рис. 1 видно, що криві вивільнення метронідазолу з гідрофобних основ відрізняються між собою. За першу годину від початку досліду із вітепсолу вивільнилось 28,15 % метронідазолу, із твердого жиру — 6,08 %. Через 3,5 год кількість метронідазолу, що вивільнилась у діалізат із песаріїв на основі вітепсолу W 35, досягла максимуму 68,25 % і зберігалась протягом подальших 2,5 год на рівні 70–72 %, що дає можливість прогнозувати пролонгованість дії песаріїв «Меланізол».

Ступінь вивільнення метронідазолу із песаріїв на основі твердого жиру є значно меншим: через 3 год — 18,17 %, через 6 год — 23,6 %.

Ступінь вивільнення метронідазолу із песаріїв «Меланізол» на гідрофільній основі є вищим, ніж із твердого жиру. За першу годину від початку досліду із ПЕО основи вивільнилось 22,15 % метронідазолу, через 4 год — 68,32 %, що зберігалась протягом подальших 2 год на рівні 72–74 %.

За ступенем вивільнення метронідазолу із песаріїв «Меланізол», приготовлених на різних основах, їх можна розташувати у такій послідовності: ПЕО — вітепсол W 35 — твердий жир.

Таким чином, у результаті проведених досліджень виявлено, що вітепсол W 35 та ПЕО забезпечують повне та пролонговане вивільнення метронідазолу, що дозволить протягом тривалого часу підтримувати ефективну концентрацію метронідазолу в біологічних рідинах організму.

На наш погляд, високий ступінь вивільнення метронідазолу із песаріїв на основі вітепсолу W 35 спостерігався завдяки наявності у нього емульгуючих властивостей, що як відомо, сприяє підвищенню швидкості вивільнення діючих речовин. Щодо ПЕО основи, то метронідазол спочатку повільніше вивільнявся з неї, а через 4 год — практично на рівні з його вивільненням із песаріїв на основі вітепсолу W 35. Це може бути пов'язано з осмотичними властивостями даної основи, яка має гіперосмотичні властивості, що перешкоджають процесу дифузії.

Швидкість, повнота вивільнення та всмоктування лікарських речовин, їх концентрація, час перебування в організмі у значній мірі залежать від розміру часток лікарської речовини [2]. Тому при створенні песаріїв «Меланізол» доцільно регламентувати розмір часток субстанції — метронідазолу.

Графік залежності ступеня вивільнення метронідазолу з песаріїв «Меланізол» від розміру часток наведено на рис. 2.

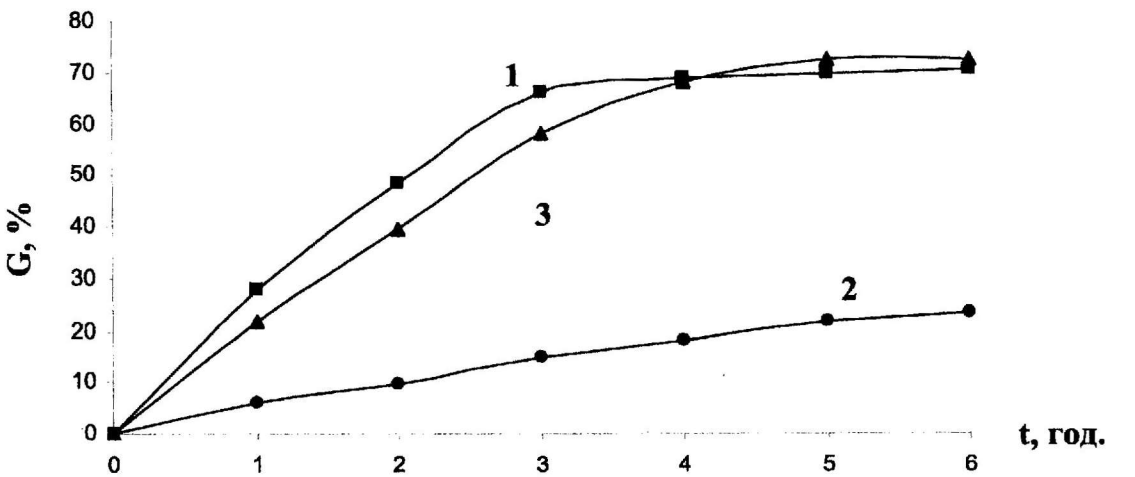

Рис. 1. *Залежність ступеня вивільнення метронідазолу (G,%) із песаріїв «Меланізол» на різних основах від часу (t, год). 1 — вітепсол W 35; 2 — твердий жир; 3 — ПЕО 1500:400 (9:1).*

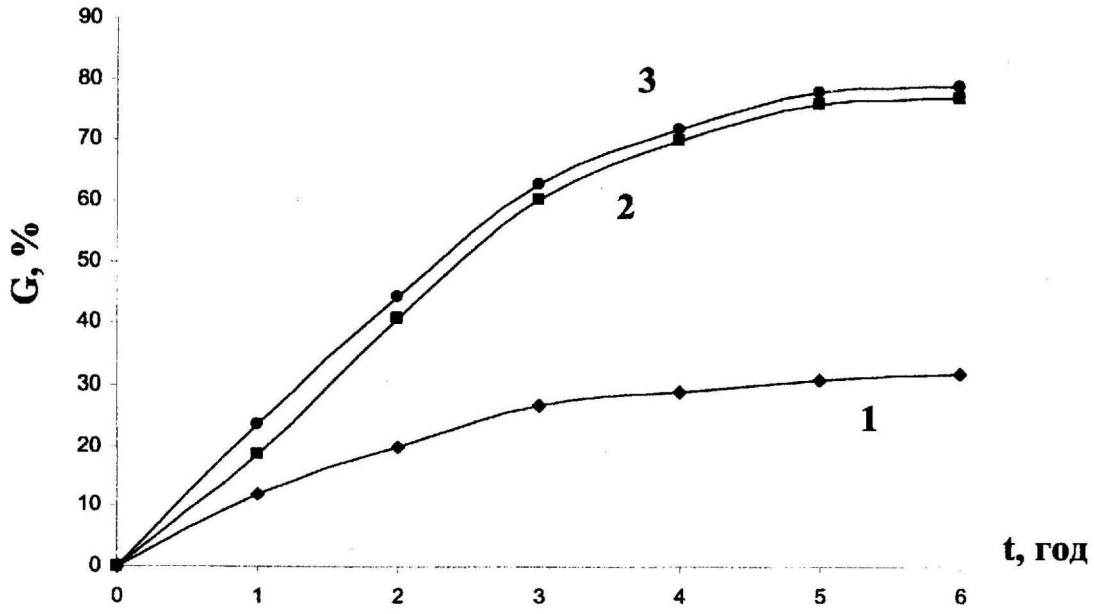

***Рис. 2.** Кінетика ступеня вивільнення метронідазолу (G,%) із песаріїв «Меланізол» на ПЕО основі з різним розміром часток метронідазолу від часу (t, год). 1 — (180–250) мкм; 2 — (63–90) мкм; 3 — (45–63) мкм.*

Дані результатів експерименту показали, що ступінь вивільнення метронідазолу з песаріїв на основах вітепсол та ПЕО зростає зі зменшенням розміру часток порошку субстанції. Максимальне вивільнення метронідазолу спостерігалося при використанні фракцій порошку (63–90) мкм та (45–63) мкм. Подальше здрібнення метронідазолу практично не впливає на процес збільшення його вивільнення.

ВИСНОВКИ

1. Експериментально в дослідах in vitro визначено залежність ступеня вивільнення метронідазолу з песаріїв «Меланізол» від природи основ.
2. Визначено, що гідрофобна основа вітепсол W 35 сприяє швидкому та повному вивільненню метронідазолу з песаріїв, а гідрофільна ПЕО основа — поступовому та також повному його вивільненню.
3. Встановлено залежність ступеня вивільнення метронідазолу від розміру його часток. Оптимальне вивільнення метронідазолу з песаріїв «Меланізол» спостерігалося при використанні метронідазолу з розміром часток (63–90) мкм.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Стандартизация метода высвобождения in vitro биологически активных веществ из суппозиториев и мазей [А. И. Гризодуб, Н. Г. Козлова, Л. И. Драник и др.] // Фармаком. — 1994. — № 12. — С. 4-20.
2. Державна фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Состояние и перспективы создания суппозиторных лекарственных форм в секторе суппозиторных лекарственных форм ГП ГНЦЛС/Н. Г. Козлова, Я. Ю. Романова, Е. Е. Замараева, И. Н. Долгая // Фармаком. — 2005. — № 2-3. — С. 25-30.
4. Біофармацевтичні аспекти створення вагінальних лікарських форм/Ю. В. Левачкова // Фармац. часопис. — 2009. — № 3. — С. 49-52.
5. Експериментальне обґрунтування вибору діючих речовин песаріїв для застосування в гінекології/Ю. В. Левачкова//Укр. біофармац. журн. — 2009. — № 5 (5). — С. 20-23.
6. Методологія створення вагінальних супозиторіїв на основі комбінації природних та

синтетичних речовин / Ю. В. Левачкова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2009. — №3(5). — С. 23-27.

7. Сучасний стан запальних захворювань у гінекології / Ю. В. Левачкова // Клінічна фармація. — 2009. — № 4. — С. 28-30.
8. Eur. Pharmacopoeia, 5-th ed. — Strasbourg: Council of Europe, 2005. — 3503 p.
9. USP Pharmacists' Pharmacopoeia. — 2-nd ed. — Rockville. The United State Pharmacopoeia, Inc. — 2008. — 1519 p.

УДК 615.454.2:618.1:001.981.5

Ю. В. Левачкова

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА ПЕССАРИЕВ «МЕЛАНИЗОЛ»

Приведены данные биофармацевтических исследований по разработке состава пессариев под условным названием «Меланизол» для лечения инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний. Изучена зависимость степени высвобождения метронидазола из указанной лекарственной формы от природы суппозиторных основ и размера его частиц.

Ключевые слова: пессарии; метронидазол; суппозиторные основы; размер частиц; биофармацевтические исследования

UDC 615.454.2:618.1:001.981.5

Yu. V. Levachkova

BIOPHARMACEUTICAL GROUNDING VAGINAL SUPPOSITORIES «MELANIZOL» COMPOSITION

Information of biopharmaceutical researches on development of vaginal suppositories under conditional name «Melanizol» composition for treatment of inflammatory gynecological diseases is resulted. Degree of freeing of metronidazol from the indicated medicinal form according nature of suppositories bases and size of its particles are studied.

Key words: vaginal suppositories; metronidazol; suppositories basis; size of particles; biopharmaceutical researches

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра технології ліків НФаУ.
Тел: (0572) 67-91-84.
e-mail: tl@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:
08.10.2010 р.