

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чушовим

УДК 615.011:615.454.2:167.23

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕСАРІЇВ “КЛІМЕДЕКС”

Ю.В.Левачкова, Т.Г.Ярних, В.М.Чушенко, Л.М.Малоштан

Національний фармацевтичний університет

На підставі фізико-хімічних та фармакологічних досліджень розроблено раціональний склад комбінованих песаріїв під умовною назвою “Клімедекс” на основі синтетичних (метронідазол, кліндаміцин, дексаметазон) і природних речовин (олія обліпихова) для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань. Запропонований склад дозволяє отримати препарат з вираженим проти-запальним ефектом та задовільними фізико-хімічними показниками у формі песаріїв.

Частота захворювань пацієнтів, які страждають на генітальну інфекцію або мають порушення у репродуктивній системі, обумовлена запальними захворюваннями органів малого тазу і неухильно зростає. При цьому відмічається змішаність інфекційних уражень статевих шляхів, хронічний перебіг захворювання, збільшення частоти появи резистентних до антибіотиків штамів мікроорганізмів та недостатня ефективність терапії [1, 9, 10, 13].

Для вирішення даної проблеми перспективним є створення комбінованих лікарських препаратів, які поєднують ефективність хімічних речовин із безпечністю рослинних засобів, дозволяючи знизити дозу та шкідливу побічну дію компонентів синтетичного походження [5, 6, 11].

Метою даної роботи стала розробка складу комбінованих песаріїв на основі компонентів синтетичного (кліндаміцин, метронідазол, дексаметазон) і рослинного походження (обліпихова олія) для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань.

Введення до складу засобу, що розробляється, метронідазолу та обліпихової олії обумовлене їх позитивними властивостями, доведеними нами раніше [7, 8].

Кліндаміцин (напівсинтетичний антибіотик групи лінкозамідів) володіє достатньо вузьким спектром антимікробної активності. Він активний по відношенню до грампозитивних коків (переважно в якості препарату другого ряду) і неспорутоутворюючої анаеробної мікрофлори. Кліндаміцин призупиняє внутрішньоклітинний біосинтез білка бактерій, спричиняючи таким чином бактеріостатичну дію. У високих концентраціях по відношенню

до високочутливих мікроорганізмів може виявляти бактерицидний ефект [11, 12].

Додатково в якості діючої речовини обрано дексаметазон [4], який є синтетичним фторованим глюкокортикостероїдом із вираженою проти-запальною, протиалергічною та імуносупресивною дією, проте засіб не проявляє антимікробної дії. Дексаметазон має досить великий перелік побічних ефектів, тому він введений до складу песаріїв у мінімальних дозах.

Експериментальна частина

Зразки препарату готували методом виливання на різних основах. Як основи використовували твердий жир (ФС 42 У-125-1241-01; ДФУ 1.0, С. 453), вітепсол W-35 (ТФС 42 У-36-743-98), поліетиленоксидну основу, яка складається із ПЕО 400 (ФС 42-1242-79) та ПЕО 1500 (ФС 42-1885-82; ЄФ 5 вид., 2004, С. 1950), взятих у пропорції 9:1, та супозиторної основи, до складу якої входить проксанол 268 як гелеутворювач та гідрофільні неводні розчинники — пропіленгліколь і ПЕО 400 у співвідношенні (40:35:25). Усі основи, використані в експерименті, відповідали вимогам нормативно-технічної документації.

Кількісний вміст кліндаміцину, метронідазолу, дексаметазону і обліпихової олії варіювали у діапазоні по 0,09-0,11, 0,135-0,165, 0,0225-0,0275, 0,18-0,22 відповідно на один песарій.

На отриманих зразках були визначені фізичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні показники песаріїв, приготовлених на гідрофільних основах. При цьому з використанням методик, наведених у ДФУ [2], було визначено стійкість песаріїв до руйнування, час розчинення, температуру плавлення і твердіння та розмір часток.

Стійкість песаріїв до руйнування (або механічну стійкість) визначали за методикою ДФУ 1.1 (п. 2.9.24) [2].

Для визначення часу розчинення песаріїв було використано прилад із кошиком (методика ДФУ, п. 2.9.2), середовищем розчинення була вода (1000 мл) із температурою $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Визначення температури плавлення проводили відкритим капілярним методом [2]. Температуру твердіння визначали за методикою ДФУ (п. 2.2.18) на п'яти паралельних дослідах.

Таблиця 1

Органолептичні характеристики песаріїв “Клімедекс”,
приготовлених на різних за природою основах

Гідрофобні основи		Гідрофільні основи	
твердий жир	вітепсол W-35	ПЕО 400 + ПЕО 1500 (9:1)	проксанол 268 + пропіленгліколь + ПЕО 400 (40:35:25)
неоднорідні на зрізі та нерівномірно забарвлені	неоднорідні на зрізі та нерівномірно забарвлені	однорідні на зрізі, рівномірно забарвлені	однорідні на зрізі, рівномірно забарвлені

Таблиця 2

Фізичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні показники песаріїв “Клімедекс”

Об'єкти дослідження	Показники				
	стійкість до руйнування, кг	час розчинення, хв	Т.пл., °С	Т.тверд., °С	розмір часток, мкм
Песарії на основі сплаву ПЕО 1500 і ПЕО 400 (9:1) та твіну-80	1,7	45,6±2,8	56,8	51,4	до 50
Песарії на основі складу проксанол 268 + пропіленгліколь + ПЕО 400 (40:35:25)	1,6	58,2±3,8	49,5	44,8	до 50

Примітка: n = 5.

Розмір часток субстанцій визначали, переглядаючи під мікроскопом порції гомогенної суспензії у воді після розчинення песаріїв (методика ДФУ 1.0, п. 2.9.13).

Ефективні дози діючих речовин у складі песаріїв визначали на підставі фармакологічних досліджень [8]. Дослідження протизапальної активності проводили на моделі гострого ексудативного запалення, викликаного субплантарним введенням класичного флогогену — карагеніну [3].

Результати та їх обговорення

Вивчали експериментальні зразки песаріїв. Результати органолептичних характеристик наведено в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, песарії, приготовлені на гідрофільних основах, за органолептичними характеристиками значно переважали зразки на гідрофобних основах.

Для остаточного прийняття рішення про можливість використання наведених вище основ у подальших дослідженнях були проведені експерименти з метою введення поверхнево-активних речовин (ПАР) для одержання песаріїв, однорідних на зрізі та рівномірно забарвлених.

Проведені випробування для песаріїв на гідрофобних основах не сприяли одержанню бажаних результатів навіть при введенні ПАР (твін-80, емуль-

гатор №1, емульгатор Т2, цетостеариловий спирт тощо). Тому гідрофобні основи були виключені з експерименту остаточно. Усі подальші дослідження проводили на гідрофільних основах.

Результати дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників зразків песаріїв наведено в табл. 2.

Як видно з даних табл. 2, середні показники часу розчинення песаріїв практично не перевищували 60 хв.

Показники температури плавлення та твердіння досліджуваної лікарської форми у даному випадку не впливали на ефективність та споживацькі властивості песаріїв, а визначались з метою їх подальшого використання при розробці технології та стандартизації препарату.

На підставі фармакологічних досліджень було встановлено, що при зменшенні кількості діючих речовин від 0,135 г (метронідазол), 0,0225 г (дексаметазон), 0,18 г (олія обліпихова) та 0,09 г (кліндаміцин) спостерігається зниження терапевтичної дії засобу. Збільшення вмісту діючих речовин понад 0,165 г, 0,0275 г, 0,22 г і 0,11 г (відповідно) не приводить до суттєвого зростання терапевтичної дії, проте може викликати зростання небажаних побічних явищ і є економічно недоцільним. Найбільш ефективний вміст речовин розроблюваного засобу складає 0,100 г кліндаміцину, 0,150 г мет-

Таблиця 3

Протизапальна активність песаріїв “Клімедекс” у порівнянні з “Мілагіном”

Група	Через 1 год	ПА, %	Через 2 год	ПА, %	Через 3 год	ПА, %
Контроль	13,8±1,3		28,0±2,3		33,2±2,6	
Песарії “Клімедекс”	10,6±0,6*	23,2	13,6±1,1*	51,4	15,8±0,8*	52,4
Песарії “Мілагін”	13,0±1,6	5,8	24,8±0,8	11,4	26,6±2,7*	19,9

Примітка: * — достовірно у порівнянні з контролем.

ронідазолу, 0,025 г дексаметазону та 0,200 г обліпихової олії на один песарій.

Експериментальним шляхом визначено неочевидний синергізм між діючими речовинами кліндаміцину, метронідазолу, дексаметазону та обліпиховою олією (у зазначених концентраціях), що дозволило підвищити фармакологічну активність препарату у порівнянні з прототипом (табл. 3) [9].

Як видно з даних табл. 3, песарії "Клімедекс" на моделі карагенінового набряку проявили виражений протизапальний ефект. Ступінь враженості дії засобу на набряк зростав у ході всього експерименту і максимальний ефект 52,4% спостерігався на третю годину (максимальний час розвитку карагенінового набряку). Досліджуваний засіб за ступенем вираженості протизапальної активності перевершував препарат порівняння "Мілагін" через 1, 2 і 3 год після початку експерименту у 3, 4 і 2 рази відповідно, що свідчить про вплив даного препарату на простагландинову ланку запалення.

Таким чином, введення до складу обліпихової олії дозволяє зменшити вміст компонентів з нега-

тивною побічною дією (метронідазол, дексаметазон) у порівнянні з існуючими відповідними однокомпонентними засобами при збереженні високого рівня фармакологічної активності песаріїв "Клімедекс" і зниженні їх токсичності.

Отримані дані свідчать про виражений протизапальний ефект песаріїв "Клімедекс" і представляють інтерес для подальших фармакологічних досліджень.

ВИСНОВКИ

1. На підставі фізико-хімічних та фармакологічних досліджень розроблено раціональний склад комбінованих песаріїв "Клімедекс" на основі синтетичних (метронідазол, кліндаміцин, дексаметазон) та природних речовин (обліпихова олія).

2. Встановлено дози діючих речовин та визначено як найбільш підходящу основу ПЕО 1500 та ПЕО 400 (9:1) і твін-80. Такий склад супозиторної основи дозволяє одержати песарії з високими терапевтичними та фізико-хімічними властивостями.

3. Встановлено протизапальну дію песаріїв "Клімедекс" на моделі карагенінового набряку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бенюк В.А., Никонюк Т.Р. // *Здоров'я жінки*. — 2009. — №7. — С. 132-136.
2. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр"*. — Доп. 2. — Х.: РІРЕГ, 2008. — 620 с.
3. *Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд.* / Под ред. А.В. Стефанова. — К.: Авиценна, 2002. — 567 с.
4. *Компендиум. Лекарственные препараты 2004* / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2004. — С. 65-66.
5. Левачкова Ю.В. *Актуальность эфирных масел для лечения воспалительных заболеваний в гинекологии: Юбилейна наук.-практ. конф. за міжнар. участю "Фармакогнозія ХХІ сторіччя. Досягнення та перспективи" (26 березня 2009 р.)*. — Х., 2009. — С. 136.
6. Левачкова Ю.В. // *Клінічна фармація*. — 2009. — Т. 13, №4. — С. 28-30.
7. Левачкова Ю.В. *Створення комбінованих препаратів у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань* // *Матер. XIV міжнар. мед. конгр. студентів та молодих учених, 13-15 квітня 2010*. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. — С. 297.
8. Степанова К.О., Малоштан Л.В., Левачкова Ю.В., Должикова О.В. *Вивчення репаративної активності нових комбінованих супозиторіїв "Клімедекс" / Фармація України. Погляд у майбутнє: матер. VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15-17 верес. 2010 р.)*. — У 2-х т. — Х.: НФаУ, 2010. — Т. 1. — С. 126.
9. Meri T., Jokiranta T.S., Suhonen L., Meri S. // *J. Clin. Microbiol.* — 2000. — Vol. 38. — P. 763-767.
10. Schmid G.P., Narcisi E.M., Mosure D. et al. // *J. Reprod. Med.* — 2001. — Vol. 46. — P. 545-549.
11. Swygard H., Sena A.C., Hobbs M.M. et al. // *Sex. Transm. Infect.* — 2004. — Vol. 80. — P. 91-95.
12. Paavonen J. // *Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 96. — P. 256-260.
13. Weir E. // *Canad. Med. Assoc. J.* — 2004. — №171. — P. 448.

УДК 615.011:615.454.2:167.23

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕССАРИЕВ "КЛИМЕДЕКС"

Ю.В.Левачкова, Т.Г.Ярных, В.Н.Чушенко, Л.Н.Малоштан
На основании физико-химических и фармакологических исследований разработан рациональный состав комбинированных пессариев под условным названием "Климедекс" на основе синтетических (метронидазол, клиндамицин, дексаметазон) и природных веществ (масло облепиховое) для лечения инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний. Предложенный состав позволяет получить препарат с выраженным противовоспалительным эффектом и удовлетворительными физико-химическими показателями пессариев как лекарственной формы.

UDC 615.011:615.454.2:167.23

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF "CLIMEDEX" PESSARIES

Yu.V.Levachkova, T.G.Yarnykh, V.M.Chushenko, L.M.Maloshtan
According to the physical, chemical and pharmacological research conducted the rational composition of the combined pessaries under the conditional name "Climedex" based on synthetic (metronidazole, clindamycin, dexamethasone) and natural substances (Hippophae oil) has been developed for treating infectious and inflammatory gynecological diseases. The composition offered allows to obtain the medicine with the expressed anti-inflammatory effect and satisfactory physical and chemical indexes of pessaries as a medicinal form.