

**Вибір гелеутворювача для вагінального гелю на  
підставі мікробіологічних досліджень  
Бегієва М.В., Криклива І.О., Стрілець О.П., Рубан О.А.**

*Кафедра заводської технології ліків  
Національний фармацевтичний університет  
м. Харків, Україна  
irinakrikliwa@ukr.net*

Вступ: В останні роки розповсюдженість кандидозного вульвовагініту постійно зростає та в структурі інфекційних уражень вульви та піхви складає 30 – 45%. Кандидозний вульвовагініт займає друге місце серед всіх інфекцій піхви і є однією з більш поширених причин звернення жінок до лікаря за медичною допомогою.

Під час вагітності розповсюдженість на цю хворобу досягає 40 – 60%. Вона є однією з причин ускладнень вагітності. Відомо, що 75% жінок репродуктивного віку мають хоча б один епізод кандидозного вульвовагініту у продовж життя, а 50% – і повторний епізод. 5% жінок страждають рецидивуючим кандидозним вульвовагінітом. Тому, розробка складу та технології вітчизняного препарату у формі гелю для лікування кандидозного вульвовагініту є актуальною задачею.

Матеріали та методи: Після проведеного аналізу з вибору діючих речовин, до складу гелю в якості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), нами було вирішено ввести кислоту молочну в кількості 1%, олію лаванди та чайного дерева 2%. В якості гелеутворювачів – Aristoflex AVC та Sepimax™ ZEN у концентрації 3%. Визначення антимікробної активності зразків гелів здійснювали на базі кафедри біотехнології НФаУ під керівництвом проф. О.П. Стрілець. Протимікробну активність дослідних зразків вивчали *in vitro* методом дифузії в агар (метод «колодязів»). Цей метод ґрунтується на здатності активні речовин дифундувати в агарове середовище, яке попередньо інокульовано культурами мікроорганізмів. Результати досліджень дозволяють характеризувати як антимікробну активність препарату, так і вивільнення антимікробних речовин з основи, оскільки зони затримки росту мікроорганізмів утворюються внаслідок дифузії цих речовин в щільне живильне середовище. Приготовані зразки зберігали в умовах холодильника (5±3 °C). Протимікробну активність визначали відразу після приготування засобу. Усі дослідження виконували у асептичних умовах, з використанням ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки AC2-4E1 «Esco», Індонезія). В якості тест-культур використовували чисті культури: грампозитивні мікроорганізми *Staphylococcus aureus* ATCC 25293, спорову культуру *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грамнегативні культури *Escherichia coli* ATCC 25922 і *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. При проведенні дослідів використовували однодобові суспензії бактеріальних мікроорганізмів у фізіологічному розчині. Мікробна загрузка складала 10<sup>7</sup> колонієутворюючих одиниць мікроорганізмів в 1 мл поживного середовища (КУО/мл).

До чашок Петрі, які встановлені на горизонтальній поверхні, вносили по 10 мл розтопленого «голодного» агару. Після застигання даного нижнього шару агару на його поверхні на рівній відстані один від одного та від краю чашки розміщали 3 стерильних сталевих тонкостінних циліндрів (внутрішній діаметр –  $6,0 \pm 0,1$  мм, висота –  $10,0 \pm 0,1$  мм). Навколо циліндрів заливали верхній шар, що складався з 14 мл розтопленого та охолодженого до  $45\text{--}48$  °С агару, змішаного з посівною дозою тест-мікроорганізму. При роботі з бактеріальними культурами для другого шару використовували м'ясо-пептонний агар (МПА). Після охолодження верхнього шару циліндри виймали стерильним пінцетом і в отримані лунки вносили досліджувані зразки до повного їх заповнення. Чашки Петрі витримували 30-40 хвилин при кімнатній температурі та поміщали в термостат – бактеріальні культури при температурі  $32,5 \pm 2,5$  °С на 18-24 години. Облік результатів проводили шляхом вимірювання зони пригнічення росту мікроорганізмів, включаючи діаметр лунок. Вимірювання проводили з точністю до 1 мм, при цьому орієнтувались на повну відсутність видимого росту. Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів характеризував антимікробну активність експериментальних зразків:

- відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також зону затримки діаметром до 10 мм, оцінювали як нечутливість мікроорганізмів до внесеного в лунку зразка;
- зони затримки росту діаметром 11-15 мм оцінювали як слабку чутливість культури до концентрації діючої протимікробної речовини, що досліджувалась;
- зони затримки росту діаметром 16-25 мм – як показник помірної чутливості штам мікроорганізму до досліджуваного зразка;
- зони затримки росту, діаметр яких перевищував 25 мм, свідчить про високу чутливість мікроорганізмів до досліджуваного зразка.

Результати та їх обговорення: В результаті проведених досліджень по вивченню протимікробних властивостей м'якої лікарської форми по відношенню до різних культур мікроорганізмів були отримані результати, які наведені у таблиці 1. Дані, які отримані експериментально та представлені в таблиці 1, свідчать про те, що досліджувані зразки № 1 і № 2 гелю володіють широким спектром протимікробної дії і значною антимікробною активністю по відношенню до використаних тест-штамів, а саме, до бактерійних грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25293 і спорової культури *Bacillus subtilis* ATCC 6633) і грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa* ATCC 27853) культур. Досліджуваний зразок гелю №2 проявляє більш високу активність по відношенню до усіх використаних культур мікроорганізмів у порівнянні з дією зразка №2 (*Staphylococcus aureus* -  $21,2 \pm 0,4$  і  $13,8 \pm 0,4$  відповідно; *Bacillus subtilis* -  $22,2 \pm 0,4$  і  $15,8 \pm 0,4$  відповідно; *Escherichia coli* -  $24,8 \pm 0,4$  і  $20,6 \pm 0,5$ ; *Ps. aeruginosa* -  $21,8 \pm 0,4$  і  $15,6 \pm 0,5$ ).

## Результати антимікробної активності зразків (n=5)

| Зразок (м'яка лікарська форма)                                      | Культури мікроорганізмів                         |                                    |                                 |  |
|---|--|------------------------------------|---------------------------------|--|
|   | <i>S. aureus</i><br>ATCC<br>25293                | <i>B. subtilis</i><br>ATCC<br>6633 | <i>E. coli</i><br>ATCC<br>25922 | <i>Ps. aeruginosa</i><br>ATCC<br>27853 |
|   | Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм |                                    |                                 |  |
| Гелеутворювач<br>Serimax™ ZEN в<br>концентрації 3%<br>(зразок №1)   | 13,8±0,4   | 15,8±0,4                           | 20,6±0,5                        | 15,6±0,5                               |
| Гелеутворювач<br>Aristoflex AVC<br>в концентрації 3%<br>(зразок №2) | 21,2±0,4   | 22,2±0,4                           | 24,8±0,4                        | 21,8±0,4                               |

Таким чином, для подальших досліджень нами був обраний зразок №2 де в якості гелеутворювача Aristoflex AVC в концентрації 3%.

## Література

1. Дудко, В. Л. Некоторые аспекты эпидемиологии и перспективы лечения вагинального кандидоза в современных условиях / В. Л. Дудко, И. В. Лахно, А. В. Сторчак, О. В. Грищенко, Л. В. Дудко, Н. В. Лисицина // Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. – 2006. – № 720. Сер. : Медицина, Вип. 12. – С. 61–66.
2. Евсеев, А. А. Современные принципы диагностики и лечения вагинального кандидоза / А. А. Евсеев // Вестник репродуктивного здоровья. – 2009. – С. 20-25.
3. Мельникова Н.В. Пошук нових лікарських засобів для сучасної гінекології / Н. В. Мельникова, Л. А. Фуклева, Л. О. Пучкан, І. С. Жадан, О. С. Лобода, Т. М. Літвіненко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. - №1. – С. 61-63
4. Петерсен, Э. Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Э. Э. Петерсен. – М: МЕДпрессинформ, 2007. – С. 104–112, 158–161.
5. Esim B. E. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis / B. E. Esim, B. Kars, A. Y. Karsidag, B. I. Karadeniz, O. Kaymaz, S. Gencer et. al. // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2010. – Vol. 282, Issue 5. – P. 515–559.