

ВИБІР СКЛАДУ ОСНОВИ ДЛЯ ПЕСАРІЇВ, ЩО ПРИЗНАЧЕНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНІТА

Ляпунова О.О., Середенко Д.Р.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Зростання вагінальних інфекцій є серйозною проблемою гінекології, вирішення якої залежить від наявності та впровадження в медичну практику сучасних лікарських засобів. Найвища ефективність в лікуванні бактеріальних вагінітів сьогодні належить метронідазолу та його лікарських форм - таблеткам і супозиторіям [1]. Однак, почастишали випадки рецидивування інфекції через резистентності мікроорганізмів до метронідазолу спонукають лікарів поєднувати його з іншими протимікробними препаратами.

Відомо також, що результат лікування залежить не тільки від правильно обраного лікарського засобу, але й від шляху його введення. Багато клініцисти віддають перевагу інтравагінальному введенню, відзначаючи при цьому такі його позитивні сторони, як: збільшення швидкості всмоктування і місцевого впливу лікарських речовин на вогнище запалення, пролонгування лікувального ефекту, зниження рівня побічної дії, можливість суміщення декількох лікарських речовин і т.п. [2].

Мета дослідження. У зв'язку з викладеним, метою наших досліджень є експериментальне обґрунтування та розробка складу і технології стабільних вагінальних супозиторіїв, що містять метронідазол в поєднанні з фуразолідонем.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження є Метронідазол (Metronidazolium), Фуразолідон (Furazolidonum), основи ліпофільного (масло какао, бутірол, вітепсол, ГХМ-5Т) і гідрофільного характеру (сплав поліетиленоксид з молекулярною масою 400 і 1500, желатино-гліцерінова) [3].

Песарії готували методом виливання, використовуючи основи ліпофільного (масло какао, бутірол, вітепсол, ГХМ-5Т) і гідрофільного характеру (сплав поліетиленоксид з молекулярною масою 400 і 1500, желатино-гліцерінова) [3].

Оцінку якості отриманих супозиторіїв проводили згідно з вимогами нормативної документації. Температуру плавлення, час повної деформації і час розчинення супозиторіїв визначали за методиками ДФУ.

Для визначення значень рН готували 10% водний витяг з супозиторіїв, вимірювання проводили потенціометрично на іономірі універсальному ЕВ - 74.

Розмір часток метронідазолу і фуразолідон в супозиторіях визначали за допомогою мікроскопа при збільшенні окуляра 7x і об'єктиву 40x, попередньо встановивши ціну поділки. Під мікроскопом переглядали більше 500 частинок (ДФУ). Кількісне визначення компонентів лікарської форми проводили спектрофотометрично. Антимікробну активність супозиторіїв вивчали фармакопейним методом дифузії в агар.

Основні результати. Перший етап експерименту - вибір оптимальної супозиторної основи - здійснювали в дослідах *in vitro* за оцінкою динаміки вивільнення метронідазолу з супозиторіїв.

З отриманих результатів випливає, що процес вивільнення метронідазолу з супозиторіїв в значній мірі залежить від основи. Найбільш швидке і повне вивільнення лікарської речовини забезпечують супозиторії, виготовлені на гідрофільній поліетіленоксидній основі. Максимальна концентрація метронідазолу відзначається вже через 30 хв з моменту початку експерименту і утримується на цьому рівні протягом 3-х годин. За час досвіду його вивільнилося 96,76%.

Другою, за повнотою вивільнення метронідазолу, є ліпофільна основа вітепсол Н-15. Концентрація лікарської речовини в діалізатах супозиторіїв, приготовлених на цій основі, приблизно тримається на одному рівні, починаючи з 45 хв. До кінця досліду з вітепсол вивільняється близько 80% метронідазолу.

Найнижчі показники по інтенсивності і повноти вивільнення антибактеріального речовини (9,68% о за 5 год експерименту) встановлені при аналізі супозиторіїв, виготовлених на основі бутірол.

Таким чином, за результатами досліджень можна зробити висновок про те, що найбільш прийнятними основами є поліетіленоксидна і вітепсол.

Дані літератури свідчать, що швидкість та повнота всмоктування лікарських речовин, що характеризуються малою розчинністю, значною мірою обумовлюється розміром їх часток. Підвищити ступінь дисперсності лікарських речовин можна кількома способами, одним з яких є використання поверхнево-активних речовин [4,5].

Серед ПАР найбільш широко застосовується твін-80, який у концентрації до 5% дозволяє отримати найбільш агрегативно-стійкі системи. Виходячи з цього, для виготовлення вагінальних супозиторіїв був використаний твін-80 і вивчено його вплив на ступінь дисперсності і динаміку вивільнення метронідазолу і фуразолідону.

Результати дослідження антимікробної активності свідчать, що біоцидна дія розроблених супозиторіїв не залежить від виду основи.

При дисперсійному аналізі виявлено, що в супозиторіях, що не містять ПАР, розмір часток субстанцій знаходиться в межах від 4,3 мкм до 63 мкм, з переважанням частки фракції частинок розміром від 4,3 до 21 мкм. При введенні твіну-80 дисперсність підвищилася: не було знайдено часток більше 42 мкм. У супозиторіях на ПЕО-основі фракція часток розміром до 4,2 мкм склала 75,34%. У супозиторіях, що приготованих на ліпофільній основі вітепсол і не містять ПАР, виявлено 76% часток розміром до 21 мкм, введення твіну-80 збільшило цю фракцію до 90,41%.

Висновки. В дослідах *in vitro* за оцінкою динаміки вивільнення метронідазолу з песаріїв нами були обрані оптимальні супозиторні основи - поліетіленоксидна і гідрофобна основа вітепсол.

Було вивчено вплив ПАР на ступінь дисперсності і динаміку вивільнення метронідазолу і фуразолідону. Для виготовлення вагінальних супозиторіїв був використаний твін-80, який у концентрації до 5% дозволяє отримати найбільш агрегативно-стійкі системи.

Результати дослідження антимікробної активності свідчать, що біоцидна дія розроблених супозиторіїв не залежить від виду основи. Супозиторії мають виражену протимікробну дію відносно всіх взятих тест-культур

мікроорганізмів, і найбільшою мірою воно виражено відносно *Bacillus subtilis* і *Escherichia coli* Їх активність набагато вище, ніж активність супозиторіїв, взятих в якості контролю.

Проведені дослідження показали, що наявність консервантів сприяє мікробіологічній стабільності лікарської форми протягом 2-х років зберігання. У якості консервантів використовували суміш ніпагіну і ніпазолу (3:1).

В результаті проведених досліджень були розроблені та запропоновані склади та раціональна технологія інтравагінальних супозиторіїв на ПЕО-основі і вітепсолі біоцидної дії для лікування неспецифічних вагінітів, що містять в якості активних інгредієнтів метронідазол і фуразолідон, допоміжних речовин - твін-80 і консервантів – ніпагін і ніпазол.

Список літератури

1. Алейник С. Л., Полова Ж. М. Обґрунтування способу введення субстанції *Lactobacillus casei* ІМВ В-7280 у дослідні зразки песаріїв із пробіотичною активністю. Фармацевтичний часопис. 2021. № 4. С. 5–11.

2. Алейник С.Л. Дослідження асортименту фармацевтичного ринку лікарських засобів для вагінального застосування з деталізацією сегменту препаратів з пробіотичною активністю. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2021. Т. 127. № 4. С. 55-67.

3. Державна Фармакопея України: в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014.

4. Засіб у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань: пат. 93885 Україна. заявл. 25. 03. 2014.

5. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*, 2013, 26: 86-89.