

## **АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ВАГИНАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ, ОБЛАДАЮЩИХ СПЕРМИЦИДНОЙ И АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

*Карамаврова Т.В., Кухтенко А.С.*

**Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина**

Актуальность данного исследования связана с тем, что Украина уже вошла в первую пятерку государств, лидирующих по количеству прерываний беременности. Невзирая на некоторое постепенное снижение показателей статистики прерывания беременности, из года в год в Украине проводится более 200 тысяч случаев искусственного прерывания беременности. Ситуация осложняется увеличением числа больных с инфекциями, передающимися половым путем. Поэтому современные методы контрацепции должны не только предупреждать нежелательную беременность, но и предоставлять возможность защиты от возможной инфекции. Внутриматочные и гормональные контрацептивы являются надежным противозачаточными средствами, однако они не могут защитить от заражения патогенными микроорганизмами. Однако существуют средства изначально сочетающие в себе как контрацептивные, так и антимикробные свойства.

Целью нашей работы стало разработать состав и проанализировать параметры качества суппозиториев комплексного действия – спермицидного и антимикробного. В качестве одного из действующих веществ нами был выбран бензалкония хлорид. Данное вещество при вагинальном применении не вызывает гинекологических или цитологических нарушений слизистой оболочки влагалища и шейки матки.

Препараты с содержанием бензалкония хлорида для интравагинального введения относятся к группе контрацептивов для местного применения. Они оказывают выраженное спермицидное действие и обладают широким спектром антимикробной активности. Бензалкония хлорид с 1937 г. используется в медицине как высокоэффективный антисептик из группы четвертичных аммониевых соединений. В настоящее время он применяется также как местный контрацептив, поскольку обладает выраженным спермицидным действием. В 1997 году в Украине были впервые зарегистрированы суппозитории с бензалкония хлоридом «Фарматекс» (компания Laboratories Innoteck International, Франция). Высокая спермицидная активность препарата «Фарматекс» обусловлена двойным механизмом действия.

Кроме бензалкония хлорида (четвертичного аммониевого соединения - ЧАС) в состав был включен полигексаметиленгуанидин (Акацид), позволяющий существенно расширить спектр антимикробной активности полученного лекарственного препарата, в частности относительно патогенных грибов и вирусов. Уникальное соотношение двух солей полигуанидина, которые входят в состав акацида, позволяет получить не только бактерицидный, но и фунгицидный и вирулицидный эффект с пролонгированным действием, что значительно расширяет область применения препарата. Соединение двух вышеуказанных компонентов в одном составе позволяет получить продукт быстрого действия (за счет ЧАС) и пролонгировать антимикробный эффект (за счет полигуанидинов, которые создают на поверхности слизистой пленку, что и обуславливает продолжительное действие).

Альтернативный лекарственный препарат «Суппозитории вагинальные с бензалкония хлоридом (ЧАС) и полигексаметиленгуанидином (Акацидом)» на гидрофобной основе разрабатывался в соответствии со II разделом (ст.6) Закона Украины «О лекарственных средствах». На стадии фармацевтической разработки лекарственного препарата были разработаны методы контроля лекарственной субстанции согласно требованиям Закона Украины «О лекарственных средствах» и Европейской Фармакопеи (European Pharmacopoeia, издание 7, 2010г. Далее Ph. Eur., раздел 2.9.2 ГФУ от 2006 года).

При анализе полученного препарата были проведены исследования на определение стойкости пессариев (вагинальных суппозиториев), определение распадаемости, антимикробной активности и стабильности. Данные исследования контроля качества лекарственного препарата были проведены в соответствии с п.4 р. XX Приказа Министерства Здравоохранения Украины от 26.08.2005, №426. Данный лекарственный препарат представляет собой гладкие пессарии белого цвета, без посторонних включений. Возможно присутствие запаха жира. Идентификация действующих веществ проводилась с помощью качественных цветных реакций. Распадаемость определяли по методике, указанной в Европейской Фармакопее. Для определения распадаемости использовали тестер распадаемости суппозиториев PTS 3E (рис. 1), предназначенный для ручного контроля времени распадаемости суппозиториев. Он соответствует требованиям, изложенным в Ph. Eur. 2.9.2., ГФУ, 2.9.2. Результаты показали соответствие полученных данных нормам Фармакопеи.



Рис. 1. Прибор для определения распадаемости ректальных и вагинальных суппозиториев (внешний вид тестера PTS 3E).

Стойкость пессариев к разрушению определяли по методике Ph. Eur. 2.9.24., ГФУ, 2.9.24. Результаты исследования соответствуют требованиям фармакопейных норм.

Антимикробную активность определяли в отношении следующих микроорганизмов: *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* методом диффузии в агар (соево-казеиновый агар ГФУ 2.6.13) на плотной питательной среде, не содержащей антибиотиков. Данные исследований соответствуют нормам ГФУ.

Количественное определение бензалкония хлорида в препарате проводили методом ВЭЖХ (Высокоэффективная жидкостная хроматография) (ГФУ, 2.2.29). Для определения содержания акацида использовался метод титрования. Полученные результаты соответствуют требованиям спецификации. Однородность дозированных единиц определяли прямым методом исходя из результатов количественного определения – методом ВЭЖХ (ГФУ 2.9.40). Исследования стабильности препарата проводились согласно требований следующих нормативных документов: CPMP/QVP/122/02 Rev1, CPMP/ICH/2736/99 (Q1AR2) «Stability Testing of New Drug Substances and Products»; Руководства по качеству 42-3.3:2004 «Лекарственные средства. Испытания стабильности». Изучение стабильности проводилось на двух опытно-промышленных сериях лекарственного средства в условиях долгосрочного и промежуточного хранения в упаковке, предназначенной для реализации в аптечной сети. На данный момент имеются результаты изучения стабильности, указывающие на стабильность суппозиториев в течение 6 месяцев. Дальнейшие исследования стабильности в условиях долгосрочного хранения будут проводиться в течение заявленного срока хранения (2 года).

Таким образом, разработанные нами суппозитории с содержанием бензалкония хлорида и полигексаметиленгуанидина соответствуют основным показателям качества, предъявляемым к вагинальным суппозиториям. Местная контрацепция с использованием данного препарата позволит снизить возможность заражения инфекциями, передающимися половым путем, и предупредит нежелательную беременность.