

УДК 615.014.2 (477.51)

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ НА  
АНТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ**

**А.О. Дроздова, Л.Л. Давтян, С.В. Бірюкова, Р.Л. Притула, Ю.В. Войда**  
*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика*  
*Українська військово-медична академія*  
*Харківська медична академія післядипломної освіти*

**Резюме.** *Вивчена протимікробна активність модельних зразків лікарських засобів, які містять метронідазол, хінозол та молочну кислоту. Встановлений оптимальний спосіб введення метронідазолу до складу основи.*

**Вступ.** На сьогодні важливу роль у збереженні репродуктивної функції населення відіграють методи контрацепції, які не тільки попереджують небажану вагітність, але й знижують ризик інфікування захворюваннями, що передаються статевим шляхом. Тому вибір певного методу контрацепції, враховуючи можливість належності пацієнтки до груп ризику, є надзвичайно важливим у профілактиці цих захворювань. Чітке дотримання рекомендацій щодо застосування засобів місцевої контрацепції не тільки попереджує незаплановану вагітність, але і знижує ризик інфікування [2].

На основі вище сказаного можна стверджувати, що основними напрямками збереження репродуктивного здоров'я жінок являється вирішення двох завдань: запобігання небажаній вагітності і медичного аборту; профілактика інфекцій, що передаються статевим шляхом. Тому ми більш детально зупинимось на вивченні засобів контрацепції місцевої дії, які володіють водночас протизаплідною та антимікробною активністю, а саме на сперміцидах.

Сперміциди – це хімічні речовини, що інактивують та руйнують сперматозоїди в піхві до того, як вони встигнуть проникнути у верхні відділи статевої системи.

Сьогодні існує ціла група сучасних сперміцидів, до складу яких, зазвичай, входять два компоненти: спермоушкоджуючі хімічні речовини та основа, тобто носій. Остання забезпечує рівномірний розподіл хімічного агента в піхві шляхом огортання шийки матки і утримання його на місці таким чином, щоб жоден сперматозоїд не уникнув контакту зі спермоушкоджуючим засобом.

Сперміциди класифікують за хімічною структурою: хлорид бензалконію; нітрат фенілртуті; ноноксинол-9; менефегол; хінозол; борна та лимона кислоти.

За лікарською формою засоби місцевої контрацепції розділяються на: розчинні супозиторії; вагінальні пінисті супозиторії; вагінальні пінисті таблетки; креми; тампони; капсули; аерозолі (піни); пасти; желе; розчинні плівки; губки [1].

В Україні зареєстровані сперміциди переважно у вигляді вагінальних супозиторіїв Еротекс — діюча речовина хлорид бензалконію, Патентекс овал — діюча речовина ноноксинол; Фарматекс — діюча речовина хлорид бензалконію у наступних формах випуску: вагінальні пінисті супозиторії, вагінальні пінисті таблетки, крем, тампони, капсули [3, 4].

Показанням до застосування сперміцидів є місцева контрацепція для всіх жінок репродуктивного віку, особливо у випадку, коли її переваги є незаперечними: при наявності протипоказів до гормональної оральної, інекційної та внутрішньоматкової контрацепції; у післяпологовий період; у період після переривання вагітності; при нерегулярних статевих контактах; у період заміни внутрішньоматкового засобу.

Жінки, які можуть застосовувати сперміциди є: жінки, які не хочуть або яким не показані гормональні методи (наприклад жінки, які курять, старші 35 р.); матері, які годують, і потребують контрацепції; жінки, які потребують тимчасового методу контрацепції; жінки які мають нечасті статеві відносини [5, 6]. Протипоказання до застосування сперміцидів є: підвищена чутливість до компонентів препарату.

Як видно, на фармацевтичному ринку контрацептивних засобів сперміцидів є недостатня кількість, а особливо у формі крему та гелю. Усі перелічені вище характеристики даної групи контрацептивів, доводять перспективу створення нових сперміцидних засобів з протизаплідною та протимікробною ефективністю.

Попередніми дослідженнями нами доведено актуальність розробки лікарських засобів у формі крему, що в структурі зареєстрованих ЛЗ групи G01A складають 3 %. Створення антисептичних лікарських форм з сперміцидною активністю у формі крему відкриває сприятливу перспективу для насичення вітчизняного фармацевтичного ринку оригінальними антимікробними препаратами.

**Метою роботи** є вивчення антимікробної активності препарату в залежності від способу введення АФІ до основи.

**Матеріали та методи дослідження.** У відповідності з рекомендаціями ВООЗ для оцінки активності препарату використовували тест-штами *S. aureus* ATCC 26923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. vulgaris* ATCC 4636, *C. albicans* ATCC 885/653. Мікробне навантаження (за стандартом McFarland) складало  $10^7$  мікробних клітин на 1 мл середовища.

У роботі використовували 18 “ 24 год культуру мікроорганізмів і агар Мюллера-Хинтона (Дагестанський НДІ живильних середовищ). Визначення антимікробної активності проводили методом дифузії в агар (метод «колодязів») на двох шарах суцільної живильного середовища в чашках Петрі. В нижньому шарі використовували «голодні» не засіяні середи, яка представляє собою підложку висотою 10 мм на яку суворо горизонтально встановлювали 3 “ 6 тонкостінних циліндра із нержавіючої сталі діаметром 8 мм і висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар із живильної агаризованої середи, (розплавленої та охолодженої до 40 °С), в яку вносили відповідний стандарт добової культури тест-мікроба. Об’єм середи для верхнього шару коливався від 14 до 16 мл. Після застигання агара циліндри стерильним пінцетом витягали і в ці лунки поміщали зразки опрацьованого лікарського засобу.

При оцінки результатів враховували слідуєчі критерії: відсутність зон пригнічення росту тест-культур навколо лунок, зони затримки до 10 мм вказує на нечутливість мікроорганізмів до внесеного в лунку препарату; зони затримки росту тест-культур діаметром 10-15 мм вказує на малу чутливість культури; зони діаметром 15-25 мм оцінюються як показник чутливості мікроорганізму до препарату; а зони пригнічення росту тест-культур вище 25 мм – висока чутливість мікроорганізмів до зразкам препарату [3].

**Результати та їх обговорення.** Попередніми дослідженнями нами була встановлена оптимальна концентрація антимікробних речовин у складі гелю в концентраціях метронідазолу 0,5 %, хінозолу 0,05 % і молочної кислоти 0,125 %.. При цьому метронідазол до основи був введений у вигляді розчину в ДМСО, хінозол у вигляді водного розчину, а молочна кислота – до готового препарату. Однак спостереження показали, що в процесі тривалого зберігання крем змінює свій колір, що є результатом взаємодії ДМСО з полімерами. Тому слідуєчим етапом наших досліджень став пошук оптимального способу введення метронідазолу до основи з подальшим виключенням ДМСО зі складу крему.

З метою подальшого обґрунтування доцільності технологічного способу введення АФІ до складу основи нами була досліджена антимікробна активність модельних зразків (таблиця), де метронідазол до основи був введений у вигляді суспензії з пропиленгліколем (ПГ).

Необхідно відмітити, що антимікробна активність зразків з різними концентраціями молочної кислоти суттєво не відрізнялися між собою. Тому нами обрана її 0,125 % концентрація, яка дозволяє регулювати рН середовище препарату.

Аналіз результатів табличних даних показав доцільність подальшого використання модельного зразку б при такому співвідношенні АФІ:

метронідазолу 0,25 %, хінозолу 0,75 % та молочної кислоти 0,125 %. При даних концентраціях зони пригнічення росту тест-культур виявились найбільшими.

Якщо провести паралель між дослідями, де в одному випадку нами метронідазол був введений до основи у вигляді розчину в ДМСО, а в іншому – суспензії з ПГ, то зони пригнічення росту тест-культур майже однакові. При цьому кількість метронідазолу якщо при першому способу введення складало 0,5 %, то при другому способі дорівнювало 0,25 %. Хоча хінозол в обох випадках вводили у вигляді розчину у воді, його кількість при першому способі складала 0,05 %, а при другому – 0,75 % .

Таблиця

### Антимікробна активність модельних зразків препарату

№	Модельні зразки	Зони пригнічення роста тест-культур, мм					
		S. aureus ATCC 25923	E. coli ATCC 25922	P. aeruginosa ATCC 27853	P. vulgaris ATCC 4636	B. subtilis ATCC 6633	C. albicans ATCC885/ 653
1	метронідазолу 0,5 %, хінозолу 0,25 %, молочна кислота 0,125%	20,8±0,8	18,8±0,8	ріст	13,0±0,9	22,0±0,9	ріст
2	метронідазолу 0,5 %, хінозолу 0,5 %, молочна кислота 0,125%	23,3±0,9	22,7±0,8	23,0±0,9	22,8±0,7	24,5±0,6	12,7±0,9
3	метронідазолу 0,5 %, хінозолу 0,75 %, молочна кислота 0,125%	20,8±0,8	20,3±0,9	19,0±0,9	19,0±0,9	26,5±1,1	12,8±0,8
4	метронідазолу 0,25 %, хінозолу 0,25 %, молочна кислота 0,125%	23,2±0,8	20,8±1,0	17,0±0,6	19,3±0,9	19,9±0,9	ріст
5	метронідазолу 0,25 %, хінозолу 0,5 %, молочна кислота 0,125%	21,2±0,8	22,2±0,8	18,8±0,8	23,8±1,2	26,7±1,1	13,2±0,8
6	метронідазолу 0,25 %, хінозолу 0,75 %, молочна кислота 0,125%	24,2±0,8	23,3±0,9	22,7±0,9	23,2±1,2	27,8±0,8	12,8±0,8
7	метронідазолу 0,125 %, хінозолу 0,75 %, молочна кислота 0,125%	16,8±0,8	20,7±0,9	19,2±0,8	22,8±0,8	24,2±1,0	ріст

### Висновки

Встановлена оптимальна концентрація АФІ – метронідазолу 0,5 %, хінозолу 0,05 % і молочна кислота 0,125 %. АФІ при зазначених концентраціях не потенціюють антимікробну активність.

Зони пригнічення росту тест-культур *C. albicans* ATCC885/653 вказує на малу чутливість культури (12,8 мм), *P. aeruginosa* ATCC 27853, *P. vulgaris* ATCC 4636 *S. aureus* ATCC 25923 і *E. coli* оцінюється як показник чутливості мікроорганізму до препарату (22,7 – 24,2 мм), а *B. Subtilis* ATCC 6633 до – як показник високої чутливості мікроорганізму до препарату (27,8 мм).

## Література

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.; 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2004. – Доп. 1. – 520с.; 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2008. – Доп. 2. – 620с.
2. Камаева С.С. Разработка средств местной контрацепции со спермицидной активностью / С.С. Камаева, Л.А. Поцелуева, Я.В. Морозова, С.М. Бейг //Материалы межрегиональной конференции дерматовенерологов, посвящённой 1000-летию города Казани “Актуальные вопросы дерматовенерологии” - Казань, 2005 - С. 130-131.
3. Поліщук Ю.П., Давтян Л.Л. Актуальність гінекологічних сперміцидних препаратів // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 верес. 2010 р.). У 2 т. / М-во охорони здоров'я України, Нац.фармац. ун-т ; ред.В.П. Черних. – Х.: НФаУ, 2010. — Т. 2. — 267 с.
4. Поліщук Ю.П., Давтян Л.Л. Аналіз фармацевтичного ринку України на наявність гінекологічних засобів //Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л.Шупика. – 2010. – вип. 19. – кн. 3. – С. 533 – 538
5. Metronidazole gel and dry socket Dental Abstracts-American Dental Association. Elsevier Science B.V. Amsterdam. – 2006. – Vol.51, N 6. – P. 358 – 359.
6. [http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N20/spermv\\_208.php](http://www.provisor.com.ua/archive/2008/N20/spermv_208.php)

**Резюме.** *Изучена антимикробная активность модельных образцов лекарственных препаратов, содержащих метронидазол, хинозол и молочную кислоту. Установлен оптимальный способ введения метронидазола в состав основы.*

**Summary.** *Studied of antibacterial activity of model samples of drugs containing metronidazole hinozol and lactic acid. The optimal method of administration of metronidazole in the crem.*