

УДК 615.454.2:618.1:001.891.53

Ю.В. ЛЕВАЧКОВА, Т.Г. ЯРНИХ, В.М. ЧУШЕНКО

Національний фармацевтичний університет

**БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕСАРІЇВ  
«КЛІМЕДЕКС»**

*Розроблено склад комбінованих песаріїв під умовною назвою «Клімедекс», до складу яких входять як синтетичні субстанції: метронідазол, кліндаміцина фосфат, дексаметазон натрію фосфат, флуконазол, так і природні, зокрема олія обліпихи.*

*З метою запобігання неоднорідності розподілу олії обліпихи у песаріях були проведені біофармацевтичні дослідження з вибору поверхнево-активних речовин. Результати експерименту свідчать, що введення емульгаторів в ПЕО основу песаріїв по-різному впливає на вивільнення лікарських речовин. Найбільш ефективно на вивільнення діючих речовин емульгатором впливає твін-80 у концентрації 5%.*

*Ключові слова:* песарії; метронідазол; кліндаміцину фосфат; дексаметазон натрію фосфат; флуконазол; олія обліпихи; діаліз

**ВСТУП**

Нами розроблено раціональний склад комбінованих песаріїв під умовною назвою «Клімедекс», до складу яких входять як синтетичні субстанції: метронідазол, кліндаміцину фосфат, дексаметазон натрію фосфат, флуконазол, так і природні, зокрема олія обліпихи. Вибір діючих компонентів було обґрунтовано на підставі фізико-хімічних та фармакологічних досліджень [2, 3, 6].

При введенні олії обліпихи у поліетиленоксидну (ПЕО) основу була виявлена неоднорідність розподілу цієї субстанції у песаріях. З метою вирішення цієї проблеми до складу песаріїв добавляли поверхнево-активні речовини (ПАР), а саме емульгатори №1 та Т-2, твін-80 у кількостях 1, 3, 5%. Дослідження показали, що дані речовини утворювали з супозиторною масою агрегативно стійку систему з необхідними реологічними властивостями при додаванні їх у кількості 5% [5].

Оскільки введення ПАР по-різному впливає на вивільнення лікарських речовин із песаріїв, необхідно було провести біофармацевтичні дослідження вищевказаних песаріїв [4].

Метою даної роботи є вивчення впливу ПАР на вивільнення діючих речовин із песаріїв для підтвердження оптимального складу та прогнозування необхідного терапевтичного ефекту.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Об'єктом дослідження були зразки песаріїв з діючими речовинами та зразки песаріїв з додаванням ПАР (емульгатор №1, емульгатор Т-2 і твін-80) у кількості 5%.

Субстанції, основа та ПАР відповідали вимогам ДФУ, НТД та сертифікатам якості виробника. Субстанції (метронідазол, флуконазол, дексаметазону натрію фосфат) вводили в основу, попередньо подрібнивши у сухому вигляді, а потім розтирали з ПЕО-400 [1, 10].

Вивчення швидкості вивільнення діючих речовин із приготованих зразків песаріїв проводили мембранно-дифузійним методом [1]. Діалізічним середовищем була вода. Кожної години аналізували вміст діючої речовини у діалізатах.

Для визначення кількісного вмісту вищевказаних субстанцій використовували абсорбційну спектрофотометрію в УФ-області. Оптичну густину розчинів метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату та флуконазолу вимірювали при довжині хвилі (277±2) нм, (242±2) нм та (266±2) нм відповідно у підкисленому розчині у кюветі з товщиною шару 10 мм.

У зв'язку з тим, що максимума поглинання розчинів метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату, флуконазолу знаходяться достатньо близько, визначити їх кількісний вміст при сумісній присутності у діалізаті спектрофотометричним методом не вдалося [7, 8, 9].

Тому, зразки песаріїв на гідрофільній основі (композиція ПЕО 1500 та ПЕО 400 у співвідношенні 9:1), готували методом виливання окремо

з кожною субстанцією (метронідазолом, дексаметазоном натрію фосфатом, флуконазолом) та олією обліпихи, яка входила до кожного зразка.

Для кліндаміцину фосфату, який внаслідок відсутності хромофорних груп специфічної хвилі поглинання не має, вивільнення не проводилось [7].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження представлені на рис. 1, 2, 3. Дані експерименту свідчать, що введення емульгаторів у ПЕО основу песаріїв по-різному впливає на вивільнення лікарських речовин.

При вивільненні метронідазолу з песаріїв, виготовлених із додаванням 5% твіну-80, спостерігалось збільшення діючої речовини у діалізаті. Так, через 1 год після початку досліджу вивільнилося біля 23% метронідазолу, через 2 год – біля 52%, через 4 год – 68% і утримувалося постійним протягом подальших 2 год і склало близько 72-74% (рис. 1).

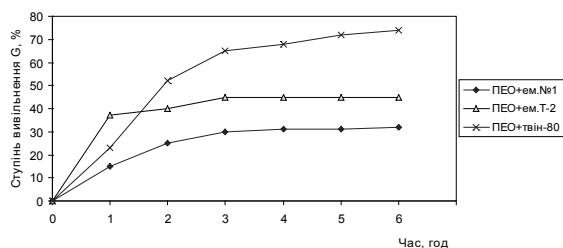


Рис. 1. Залежність ступеня вивільнення (G, %) метронідазолу з песаріїв на ПЕО основі з різними емульгаторами.

При вивільненні флуконазолу з песаріїв, виготовлених із додаванням 5% твіну-80, спостерігалось збільшення діючої речовини в діалізаті, зокрема через 1 год після початку досліджу вивільнялося 33% флуконазолу, через 2 год – 47%, а через 3-4 год близько 56% (рис. 2).

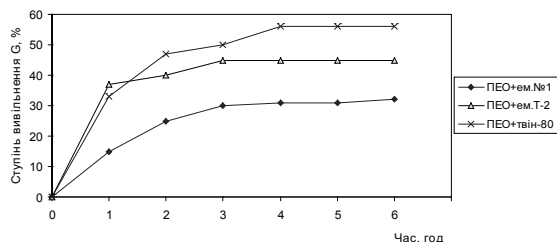


Рис. 2. Залежність ступеня вивільнення (G, %) флуконазолу з песаріїв на ПЕО основі з різними емульгаторами.

Як видно з рис. 3, кількість дексаметазону натрію фосфату, що вивільняється з песаріїв, виготовлених із додаванням 5% твіну-80, через 2 год після початку досліджу досягає максимального вивільнення і складає біля 69%, через 3 год – 75-76% і утримується протягом подальших 3 год (рис. 3) на тому же рівні.

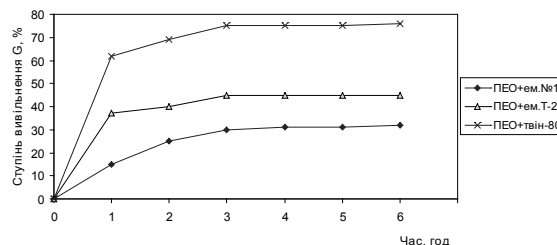


Рис. 3. Залежність ступеня вивільнення (G, %) дексаметазону натрію фосфату з песаріїв на ПЕО основі з різними емульгаторами.

Як видно з рис. 1-3, введення емульгатора №1 у кількості 5% до супозиторної маси не збільшувало вивільнення діючих речовин, а практично знаходилося на рівні вивільнення їх із основи без додавання ПАР.

Зразки песаріїв, виготовлених із додаванням 5% емульгатора Т-2, при вивільненні показали значне збільшення діючих речовин у гідролізаті, ніж у зразках, виготовлених із додаванням 5% емульгатора №1, але в діалізатах спостерігається менше вивільнення, ніж у зразках песаріїв, виготовлених із додаванням 5% твіну.

Таким чином, найбільше вивільнення у діалізатах метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату та флуконазолу з песаріїв спостерігалось у песаріях, виготовлених із додаванням 5% твіну.

Протягом експерименту емульгатор твін-80 збільшував швидкість вивільнення лікарських речовин порівняно з основою ПЕО без додавання ПАР у 2 рази. Емульгатор №1 зменшував швидкість вивільнення лікарських речовин приблизно у 1,5 рази, а емульгатор Т-2 збільшував приблизно у 1,5 рази.

### ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження показали, що найбільш ефективно на вивільнення діючих речовин: метронідазолу, дексаметазону натрію фосфату та флуконазолу впливає ПАР, а саме твін-80 у кількості 5%.

2. Результати проведеного дослідження були враховані при розробці технології песаріїв «Клі-медекс».

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ  
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – Доп. 2. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
2. Левачкова Ю.В. Мікробіологічне обґрунтування складу пессаріїв «Клімедекс» / Ю.В. Левачкова // Вісник фармації. – 2010. – №4. – С. 7-9.
3. Левачкова Ю.В. Дослідження протигрибової активності комбінованих пессаріїв «Клімедекс» / Ю.В. Левачкова, К.О. Степанова // Аналі Мечниківського інституту. – 2010. – №4. – С. 66-68.
4. Левачкова Ю.В. Біофармацевтичні аспекти створення вагінальних лікарських форм / Ю.В. Левачкова // Фармац. часопис. – 2009. – №3. – С. 49-52.
5. Левачкова Ю.В., Розробка складу та дослідження пессаріїв «Клімедекс» / Ю.В. Левачкова, Т.Г. Ярних, В.М.Чушенко Л.М. Малоштан // Вісник фармації. – 2011 р. – № 1 (65). – С. 6-8.
6. Степанова К.О. Дослідження впливу нових пессаріїв «Клімедекс» на морфологічний стан піхви щурів при експериментальному вагініті / [К.О. Степанова, О.В. Должикова, Л.М. Малоштан, Ю.В. Лар'яновська та ін.] // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. 12. – С. 39-43.
7. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: EDQM. – 2007. – pp. 1900-1902, 1568-1571, 1663-1664, 2441-2445.
8. Japanese Pharmacopoeia. – 15<sup>th</sup> ed. – The National Institute of Health Sciences, – 2007. – P. 560-561, 889-890.
9. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. – Eighth Chinese Pharmacopoeia Commission. – Beijing: People's Medical Publishing House. – 2005. – Vol. 2. – P. 259-264, 357-359, 533-536.
10. United States Pharmacopoeia. – XXIV ed. – Rockville: The United States Pharmacopoeial, Inc., 2010. – 2569 p. (United States Pharmacopoeia USP 34 & NF 29).

**УДК 615.454.2:618.1:001.891.53**

**Ю.В. Левачкова, Т.Г. Ярних, В.Н. Чушенко**

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕССАРИЕВ «КЛИМЕДЕКС»**

Разработан состав комбинированных пессариев под условным названием «Климедекс», в который входят как синтетические субстанции: метронидазол, клиндамицина фосфат, дексаметазон натрия фосфат, флуконазол, так и природные, в частности масло облепихи.

Сцелью предупреждения возникновения неоднородности распределения масла облепихи в пессариях были проведены биофармацевтические исследования по выбору ПАВ. Результаты эксперимента свидетельствуют, что введение эмульгаторов в ПЭО-основу пессариев по-разному влияет на высвобождение лекарственных веществ. Наиболее эффективно на высвобождение действующих веществ влияет эмульгатор твин-80 в концентрации 5 %.

**Ключевые слова:** пессарии; метронидазол; дексаметазон натрия фосфат; флуконазол; масло облепихи; диализ

**UDC 615.454.2:618.1:001.891.53**

**Yu.V. Levachkova, T.G. Yarnykh, V.M. Chushenko**

**BIOPHARMACEUTICAL INVESTIGATIONS OF PESSARIES «KLIMEDEX»**

Composition of combined pessaries under conditional name «Klimesdex», which consists of synthetic substances: metronidazole, clindamycin phosphate, dexamethasone sodium phosphate and fluconazole, and natural substance sea-buckthorn oil, has been developed. Biopharmaceutical investigations for choosing surface-active substances (SAS) to avoid appearance of inhomogeneity distribution of sea-buckthorn oil in pessaries were conducted. The results of experiment testify that introduction of emulgators in PEO-base of pessaries influences in differently at the evaluation of medicinal substances. The most effective influence at the evaluation of medicinal substances has emulgator Tween-80 in 5% concentration.

**Key words:** pessaries; metronidazole; clindamycin phosphate; dexamethasone sodium phosphate; fluconazole; sea-buckthorn oil; dialysis

*Адреса для листування:*

6168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Кафедра аптечної технології ліків НФАУ

Тел. роб. (0572)67-91-84.

E-mail: tl@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:

01.02.2012