



Н.В. Мельникова, Л.А. Фуклева, Л.О. Пучкан, І.С. Жадан, О.С. Лобода, Т.М. Литвиненко

## Пошук нових лікарських засобів для сучасної гінекології

*Запорізький державний медичний університет*

**Ключові слова:** лікарський засіб, гінекологія, інфекції, ефірна олія, технологія, біофармацевтичні дослідження.

**Ключевые слова:** лекарственное средство, гинекология, инфекции, эфирное масло, технология, биофармацевтические исследования.

**Key words:** pharmaceutical substance, gynaecology, infections, ether oil, technology, biopharmaceutical researches.

Проблема розробки нових лікарських засобів для сучасної гінекології (лікування вагінітів, кандидозів, вульвітів та ін.) є актуальною. Використання лікарських засобів з хімічними речовинами має багато побічних ефектів. Створення нових препаратів з використанням природних речовин є темою сьогодення. Розробниками використані сучасні основи-носії, обґрунтовано отримані та біофармацевтично підтверджено склад нового вагінального крему та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю як засоби для гінекології з бактеріостатичною і протигрибковою дією. Ці лікарські форми можуть бути рекомендовані як лікарські засоби.

Проблема разработки новых лекарственных средств для современной гинекологии (лечение вагинитов, кандидозов, вульвитов и др.) является актуальной. Использование лекарственных средств с химическими веществами дает в результате много побочных эффектов. Создание новых препаратов с использованием естественных веществ является темой настоящего. Разработчиками были использованы современные основы-носители, обоснованно полученные и биофармацевтично подтверждены составы нового влагалищного крема и влагалищных овулей с эфирным маслом чабреца как средства для гинекологии с бактериостатическим и противогрибковым действием. Эти врачебные формы могут быть рекомендованы как лекарственные средства.

Problem of development of new medications for modern gynecology (for treatment of vaginitis, candidosis, vulvitis and others is actual). The use of medications with chemical substances resulted in a lot of side effects. Creation of new preparations with natural substances is the theme of today. By the developers modern bases-carriers were used, compositions of new vaginal cream and vaginal ovuls with essential thyme oil as remedies for gynecology with a bacteriostatic and antifungal activity were worked out and pharmaceutically proved. These dosage forms can be recommended as medications.

В останні роки в нашій країні відзначається зростання урогенітальних захворювань інфекційного характеру у жінок. Вагінальні інфекції відносять до числа найчастіших запальних захворювань жіночих статевих шляхів. У репродуктивному віці вагініти зустрічаються у 40–50% випадків зумовлених бактеріальною інфекцією, у 20–25% – грибами роду *Candida*, а також інфекціями, які передаються статевим шляхом та вірусами. У 15–80% жінок вагініт зумовлений двома або більше збудниками [5,6].

Зовнішня терапія запальних захворювань сечостатевих органів є частиною комплексного лікування хворих [3].

Мета зовнішньої терапії запальних захворювань:

- етіологічна терапія – усунення причин запального захворювання, наприклад, при вульвіті, кольпіті, фурункулозі, циститі та ін.;
- патогенетична терапія – усунення патологічних змін в слизовій оболонці або шкірі урогеніталії при різноманітних запальних поразках;
- симптоматична терапія – усунення неприємних суб'єктивних відчуттів, наприклад, болю, свербіння, печіння та ін.;
- захист слизових оболонок і шкіри урогеніталії від несприятливих зовнішніх дій (променевих опромінювань, алергенів, вологи й ін.).

Для отримання ефекту від засобу, що призначається зовнішньо, лікареві необхідно не тільки провести правильний вибір лікарського препарату, але й визначитися з видом лікарської форми. Згідно загальноприйнятої

біофармацевтичної концепції, вигляд і властивість лікарського засобу для зовнішнього застосування мають істотний вплив на рівень його фармакологічної активності та, отже, терапевтичної дії. Після введення зовнішнього лікарського засобу в природні порожнини урогенітальних органів (уретру, вагіну), нанесення на слизову оболонку або шкіру цих органів досягається тісний контакт засобу із навколишніми тканинами, середовищем і мікроорганізмами, вивільнення активних речовин з лікарської форми і прояв їх фармакологічної активності. За певних умов можлива резорбція лікарських речовин і надходження їх в загальний крово- і лімфоток [4,6].

Істотний вплив на розподіл, вивільнення і прояв фармакологічної активності зовнішнього засобу надають основи-носії, а також включені до їх складу поверхнево-активні речовини [8].

Кафедрами технології ліків та фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО Запорізького державного медичного університету проведено дослідження в пошуках нових лікарських засобів – вагінального крему та вагінальних овулів «Тимодин» для лікування вагінітів, кандидозів та інших інфекційних захворювань у жінок.

### Мета роботи

Розробка складу та технології нових фітопрепаратів з ефірною олією чебрецю.

### Матеріали і методи роботи

Ефірна олія чебрецю (серія №3 10.12.08; заготовлена 15.07.08 м. Севастополь; отримана з трави чебрецю методом Клейвенджера 28.10.08 р.). Склад олії підтверджений методом газо-рідинної хроматографії кафедрами технології ліків та фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО ЗДМУ.

Основним складником олії є тимол, кількість якого складає 30% (від загальної кількості компонентів). Також ефірна олія містить багато таких біологічно-активних компонентів, як п-цимол, карвакрол,  $\gamma$ -терпінен та інші. Протизапальна, протигрибкова та антисептична дія тимолу вже підтверджена дослідниками [1,9].

### Результати та їх обговорення

Доречно було розробити нові лікарські засоби для лікування інфекційного вагініту, кандидозу та вульвіту у жінок.

Дослідження вагінального крему були проведені за обґрунтованим планом однофакторного експерименту з повторними наглядами.

Пошук нового лікарського засобу для лікування таких захворювань був спрямований на вибір основи-носія [3,8].

Носій повинен був володіти такими характеристиками:

- бути хімічно і фізично стабільним, не взаємодіяти з включеними в її склад лікарськими компонентами;
- бути нетоксичним, недратівливим, неалергенним;
- повинен легко наноситися на поверхню або вводитися у порожнину урогеніталії і легко видалятися;
- здатний вивільняти введені лікарські речовини і не перешкоджати їх біодоступності;
- не піддаватися мікробній контамінації і, в кращому разі, володіти бактеріо- й фунгіостатичними властивостями.

Нами досліджені вже відомі та широко використовувані в сучасній фармації основи-носії:

склад 1 – вазелін + твін80 + вода;

склад 2 – гліцерин + Т-2 + вода;

склад 3 – вазелін + Т-2 + гліцерин + ПЕО<sub>400</sub> + вода

очищ.;

склад 4 – метилцелюлоза + вода;

склад 5 – ПЕО<sub>400</sub> + ПЕО<sub>1500</sub>;

склад 6 – проксанол + пропиленгліколь + ПЕО<sub>400</sub>;

склад 7 – вазелін + ланолін;

склад 8 – соняшникова олія + віск + вазелін;

склад 9 – твердий жир + віск + парафін;

склад 10 – гідрогеніза́т + натрію альгетат + парафін + віск + вода.

Кількість ефірної олії чебрецю в лікарській формі складала 5%.

Параметрами оптимізації біофармацевтичних досліджень була взята кількість тимолу, вивільнена з мазі протягом 1 години. За основу взято методику Л. Крувчинського. Діаліз проводили в 20 мл 0,1 Н їдкого натру.

Лікарські форми розміщували в спеціальний пристрій для діалізу, який імітує проникнення лікарської речовини на слизові оболонки тканинного субстрату. Моделлю напівпроникаючої мембрани був целофан (марки «МСАТ-4») площею 9 см<sup>2</sup>, товщиною 0,09 мм. У якості акцепторної фази використовували 20 мл 0,1 Н їдкого натру. Діалізний пристрій розміщували в середину вивільнення (50мл) на глибину 2 мм. У ході експерименту система термостатувалась при температурі 37±2°C (для овулів) і 32±2°C (для мазі). Проби відбирались у кількості 5 мл через задані проміжки часу (15, 25, 35, 45, 55, 65 хв). Після взяття проби проводили відповідне поповнення акцепторної фази (5 мл).

Метод кількісного визначення тимолу нами розроблений і вдосконалений на підставі методу визначення тимолу згідно методики Державної Фармакопеї України (I доповнення с. 459) [2].

Проведений дисперсійний аналіз отриманих результатів наведено у *табл. 1*.

Дисперсійний аналіз встановив, що вид носія має суттєве значення ( $F_{\text{табл}} < F_{\text{експ}}$ ) на вивільнення тимолу з основ.

Таким чином, проведені дослідження дали змогу при мінімальній кількості дослідів знайти оптимальний склад вагінальної мазі.

Наступний етап дослідження був спрямований на розробку оптимального складу овулей з ефірною олією чебрецю.

З цією метою підібрані найбільш розповсюджені основи та емульгатори.

Матриця планування експерименту складена по двофакторному експерименту з повторними наглядами. Фактор А – вид носія, фактор В – вид емульгатора. Загальна маса овуля складала 4,0.

Таблиця 1

### Результати дисперсійного аналізу по однофакторному експерименту вивільнення тимолу з мазей

Джерело дисперсності	Сума квадратів	Число ступенів свободи	Середній квадрат	F-порівняння (p=0,05)	
				F <sub>експ</sub>	F <sub>табл</sub>
Фактор А	10854	9	1206	11,4	3,9
Залишок взаємодії	2113,6	20	105,7		
Загальна сума	12967,6	29			

Таблиця 2

## Результати дисперсійного аналізу по двохфакторному експерименту вивільнення тимолу з овулей

Джерело дисперсності	Сума квадратів	Число ступенів свободи	Середній квадрат	F-порівняння (p=0,05)	
				F <sub>екс</sub>	F <sub>табл</sub>
Фактор А	264,73	5	52,95	5,6	2,9
Фактор В	702,3	3	234,1	24,73	3,3
Залишок взаємодії	141,66	15	9,44		
Загальна сума	1108,69	23			

Нами досліджені такі основи для овулей:

склад 1 – масло какао,

склад 2 – заводська жирова,

склад 3 – ПЕО<sub>400</sub> + ПЕО<sub>1500</sub>,

склад 4 – ПЕО<sub>1500</sub> + гліцерин,

склад 5 – проксанол 268 + ПЕО<sub>400</sub> + ППГ,

склад 6 – вітепсол,

склад 7 – поліпропіленгліколь + ПЕО<sub>400</sub> + проксанол 268.

До кожного складу додавали один із емульгаторів: твін 80, емульгатор №1, емульгатор Т-2 у кількості 1%.

Кількість ефірної олії чебрецю в лікарській формі складала 5%.

Проведено дисперсійний аналіз і отримані результати

наведено в *табл. 2*.

Проведені дослідження підтвердили значущість виду носія ( $F_{\text{табл}} < F_{\text{експ}}$ ) та виду емульгатора ( $F_{\text{табл}} < F_{\text{експ}}$ ) для вивільнення тимолу з лікарської форми.

#### Висновки

У результаті проведених досліджень методи математичного моделювання та планування експерименту дали змогу знайти оптимальний склад лікарських форм при мінімальній кількості дослідів.

Достовірно встановити значний вплив різних факторів на фармацевтичну доступність розроблених лікарських форм.

Знайдено оптимальні склади двох лікарських засобів вагінального крему та вагінальних овулів «Тимодин».

#### Література:

1. *Бенюк В. А.* Современные аспекты диагностики и лечения бактериального вагиноза / В.А. Бенюк, Т.Р. Никонюк – Мед. аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 4. – С. 52-56.
2. *Головкін В.О.* Аромозасоби для аромотерапії та косметології / Головкін В.О., Боришук В.О., Кашенко Г.Ф. – Запоріжжя: Вид-во «Просвіта» 2007. – С. 42-43.
3. *Головкін В. А.* Лекарственные средства для наружной терапии воспалений мочеполовых органов / Головкін В. А., Головкін А. В., Головкін В.В. – Запорожье: ЗГМУ – 2003. – С.152.
4. Державна Фармакопея України. – 1 вид. – Харків – РІГЕР, 2001.
5. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. — 15-е изд., 2007. – С.1206.
6. *Паніотто В. Г.* Статистичний аналіз соціологічних даних. / В.Г. Паніотто, В.С. Максименко, Н.М. Харченко. – К.: Видавничий дім «КМ Академія». – 2004. – С. 270.
7. Рациональная антибиотикотерапия в гинекологической практике. – Здоровье женщины. – 2009. – №7. – С.22-23.
8. *Тихонов А. И.* Технология лекарств. [Учебник для фармацевт. вузов и фак.: Пер. с укр.] / А. И. Тихонова. – Х. НФЛУ; Золотые страницы. – 2002. – С.704.
9. *Фуклева Л. А.* Фітохімічне вивчення ефірної олії тим'яну кримського (*Thymus tauricus* L.) флори України. / Л.А. Фуклева, О.В. Мазулін. – Запорізький медичний журнал. Т. 11. – 2009. – С. 124-125.

#### Відомості про авторів:

Мельникова Н.В., викладач медичного коледжу «Монада», м. Євпаторія.

Фуклева Л.А., асистент кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків, ФПО ЗДМУ.

Пучкан Л.О., к. фарм. н., доц. кафедри технології ліків ЗДМУ.

Жадан І.С., студентка 5 курсу фарм. факультету ЗДМУ.

Лобода О.С., студентка 5 курсу фарм. факультету ЗДМУ.

Литвиненко Т.М., к. фарм. н., ст. викладач кафедри технології ліків ЗДМУ.

#### Адреса для листування:

Пучкан Л.О., 69118, м. Запоріжжя, вул. 40 років Перемоги, буд. 65а, кв. 24.

Тел.: (067) 5846727.