Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНий ФАРМАЦЕВТИЧНий Університет

#### БУР'ЯН КАТЕРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

# УДК 615.454.23:615.282

**розробка складу та ТЕХНОЛОГІЇ супозиторіїв З ФУНГІЦИДНОЮ АКТИВНІСТЮ**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі промислової фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров’я України.

#### Науковий керівник: **кандидат фармацевтичних наук, доцент**

#### КРУТСЬКИХ ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА

#### ***Національний фармацевтичний університет,***

#### ***доцент кафедри промислової фармації.***

#### Офіційні опоненти: **доктор фармацевтичних наук, професор**

#### ЗАЙЦЕВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ

#### ***Національний фармацевтичний університет,***

#### ***завідувач кафедри процесів та апаратів фармацевтичного виробництва;***

#### **доктор фармацевтичних наук, професор**

#### ДАВТЯН ЛЕНА ЛЕВОНІВНА

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,*

*професор кафедри технології ліків та*

*біофармації.*

#### **Захист дисертації відбудеться «24» квітня 2009 року о 12 00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.**

#### **З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).**

#### **Автореферат розісланий «23» березня 2009 р.**

#### **Вчений секретар**

#### **спеціалізованої вченої ради, професор Д.І Дмитрієвський**

#### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми**. Питання з охорони здоров’я жінки та майбутнього покоління завжди розглядалися в першу чергу. Особливо гостро постають перед лікарями проблеми бактеріальних та грибкових уражень урогеніталій жінок, причому відзначається значне збільшення захворюваності на кандидозну мікстінфекцію, вульвовагінальні кандидози та кандидозні вульвовагініти, які є найбільш частими причинами звернення жінок за медичною допомогою. Проблема лікування вульвовагінального кандидозу (ВВК), кандидозного вульвовагініту (КВВ) та створення ефективних лікарських засобів для боротьби з зазначеним видом грибкових захворювань є однією з актуальних для гінекології та фармації. Актуальність обраної теми можна суттєво підтвердити тим, що в теперішній час спостерігається значне зниження народжуваності, збільшення патології при перебігах вагітності та патологій новонароджених, що є прямим наслідком інфекційних та грибкових захворювань урогенітальної ділянки як у жінок, так і в чоловіків. Все більшої перспективності набувають вагінальні лікарські препарати у формі супозиторіїв для місцевого лікування урогенітальних інфекцій.

Інфекційні захворювання урогеніталій є багатоосередковими. Патогенні урогенітальні мікроорганізми можуть локалізуватися в усіх сечостатевих органах, взаємодіяти з нормальною мікрофлорою, проникати крізь слизові оболонки до лімфатичних щілин та судин, розповсюджуватися на інші системи та органи. Тому так важливо своєчасно виявити інфекційне ураження піхви та розпочати лікування відносно стадії процесу захворювання. У 70 % випадків найкращі результати лікування досягаються за умов своєчасної комплексної терапії, однією зі складових якої є місцеве застосування вагінальних лікарських форм.

Асортимент препаратів вітчизняного виробництва для місцевого лікування грибкових захворювань досить обмежений. Лікарські засоби, що зареєстровані на території України, мають однонаправлену фармакотерапевтичну дію та, на жаль, не мають значного попиту серед населення, в зв'язку з розвитком резистентності мікроорганізмів та грибів до діючих речовин у складі цих супозиторіїв.

Виходячи з наведеного слід зазначити, що проблема створення супозиторіїв для місцевого лікування гінекологічних захворювань, а саме вульвовагінального кандидозу, кандидозного вульвовагініту та мікстінфекцій, які мали б швидку, ефективну протигрибкову та протимікробну терапевтичну дії, усували виділення, властиві для цих захворювань, є важливою та актуальною. Розробка та впровадження у виробництво такого препарату дозволить підвищити ефективність лікування мікробних та грибкових уражень урогеніталій жінок та розширити асортимент вітчизняних препаратів для застосування в гінекології.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Хімічний синтез, виділення та аналіз нових фармакологічно активних речовин, встановлення зв’язку «структура-дія», створення нових лікарських препаратів», № державної реєстрації 0198U007011) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ України.

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є розробка науково обґрунтованого складу, технології та методів контролю якості вагінальних супозиторіїв протигрибкової та протимікробної дії під умовною назвою «Флугедин» для застосування в гінекології.

Реалізація поставленої мети вимагала вирішення таких завдань:

– провести аналіз літератури з питань медикаментозного лікування урогенітальних запальних захворювань;

– теоретично та експериментально обґрунтувати підхід до розробки лікарського препарату у вигляді супозиторіїв з фунгіцидною активністю;

– провести комплексні фармако-технологічні, фізико-хімічні та біофармацевтичні дослідження з метою вибору та обґрунтування оптимального складу лікарського препарату;

– провести фармако-технологічні та біофармацевтичні дослідження розробленої лікарської форми;

– експериментально обґрунтувати та розробити раціональну технологію препарату;

– дослідити методи визначення основних показників якості препарату, розробити проект аналітичної нормативної документації (АНД);

– вивчити специфічну активність та нешкідливість розробленого лікарського засобу;

– визначити умови та термін зберігання;

– розробити проект технологічного промислового регламенту на виробництво супозиторіїв та провести його апробацію в умовах промислового виробництва.

*Об'єкт дослідження* – супозиторні основи, субстанції флуконазолу, хлоргексидину біглюконату, супозиторії протигрибкової та протимікробної дії під умовною назвою «Флугедин».

*Предмет дослідження –* розробка науково обґрунтованого складу та технології супозиторіїв під умовною назвою «Флугедин» для лікування вульвовагінальних кандидозів та вагінітів різних форм. Визначення оптимальної концентрації діючих та допоміжних речовин, дослідження фармако-технологічних та біофармацевтичних властивостей розробленого складу, розробка методик контролю якості препарату.

*Методи дослідження.* При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані загальноприйняті органолептичні, технологічні, фізико-хімічні (потенціометричне визначення рН, дослідження реологічних характеристик, УФ-спектроскопія), хроматографічні (тонкошарова хроматографія (ТШХ) та високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), математичні (обробка експериментальних даних проводили за допомогою методів математичної статистики згідно з вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ)), мікробіологічні (обґрунтування концентрації флуконазолу, хлоргексидину біглюконату, визначення специфічної активності та нешкідливості препарату), біофармацевтичні (вивчення осмотичної активності, вивільнення діючих речовин in vitro), методи досліджень, які дозволяють об’єктивно оцінити якісні і кількісні показники розробленого лікарського засобу на підставі експериментально одержаних результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На підставі результатів фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад та технологію отримання лікарського препарату у формі вагінальних супозиторіїв на основі суміші поліетиленоксидів, до складу яких входить флуконазол та хлоргексидину біглюконат.

Вперше науково обґрунтована доцільність комбінування синтетичних субстанцій – флуконазолу та розчину 20% хлоргексидину біглюконату в одному лікарському засобі і розроблена технологія одержання препарату на основі цієї композиції.

Вперше доведено, що при поєднанні обраних діючих речовин у супозиторіях спостерігається ефект синергізму флуконазолу хлоргексидину біглюконатом, що дало змогу зменшити вміст флуконазолу у складі розроблюваного препарату, та мінімізувати побічну дію цієї речовини.

Запропоновані методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин розробленого препарату для створення АНД. Для підтвердження коректності методики кількісного визначення зроблено прогноз повної її невизначеності.

Встановлено протигрибкову та протимікробну дію і доведено відносну нешкідливість препарату.

Визначено оптимальні умови та термін зберігання супозиторіїв, які забезпечують стабільність препарату протягом двох років.

За одержаними результатами подано заявку на корисну модель (реєстраційний № u 2008 13312) та заявку на патент України на винахід (реєстраційний № а 2008 1331).

**Практичне значення одержаних результатів.** Створено та запропоновано для практичної медицини новий лікарський препарат на основі флуконазолу та хлоргексидину біглюконату для застосування у гінекології при комплексній терапії ВВК та КВВ. Розроблено проект технологічного промислового регламенту на виробництво супозиторіїв «Флугедин», а також проект АНД, що містить опис методик контролю якості супозиторіїв. Технологію виготовлення препарату апробовано в умовах промислового виробництва на ВАТ «Монфарм», м. Монастирище (акт апробації від 11.09.2008 р.).

Фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу кафедри технології ліків, організації та економіки фармації Луганського державного медичного університету (акт впровадження від 16.04.2008 р.), кафедри біологічно-активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 15.09.2008 р.), кафедри фармацевтичних дисциплін Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 12.09.2008 р.), кафедри технології ліків та біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 25.09.2008р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 30.09.2008 р.),

**Особистий внесок здобувача.** Особисто здобувачем проведено патентний пошук, аналіз та узагальнення літературних даних з досліджуваної проблеми.Проведено комплекс експериментальних досліджень фізико-хімічних, технологічних та біофармацевтичних властивостей модельних зразків. Теоретично обґрунтовано і розроблено склад комбінованого лікарського засобу «Флугедин». Вивчені фізико-хімічні властивості компонентів препарату, розроблено методики контролю якості супозиторіїв. Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, отримані автором особисто.

Розроблено проекти АНД і технологічного промислового регламенту на виробництво вагінальних супозиторіїв «Флугедин». За участю автора досліджена гостра токсичність та специфічна біофармацевтична активність супозиторіїв. Наукові праці опубліковані у співавторстві з Крутських Т.В., Стрілець О.П, Бур'ян Г.О., Бондарем В.С., Полуян С.М. Особистий внесок автора наведений за текстом дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені і обговорені на: науково-практичній конференції НФаУ «Косметичні і парфумерні засоби та технології майбутнього» (Харків, 2006р.), студентській науковій конференцій «Молодь – медицині майбутнього» (Одеса, 2007 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2007р.), І-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2008 р.), науково-практичній конференції «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 2009 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, у тому числі 4 статті у наукових фахових журналах, 8 тез доповідей, заявка на корисну модель (реєстраційний № u 2008 13312), заявка на винахід (реєстраційний № а 2008 13313).

#### Обсяг та структура дисертації. **Дисертаційна робота викладена на 149 сторінках машинопису, складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Список використаної літератури містить 185 джерел, у тому числі 54 іноземних авторів. Робота ілюстрована 31 таблицею та 17 рисунками.**

#### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

#### **У** вступі **викладена актуальність теми, формулюється мета та основні завдання досліджень, відзначається наукова новизна та практична цінність отриманих результатів.**

#### **У** розділі І **«Сучасні аспекти створення протигрибкових та протимікробних лікарських засобів у вигляді супозиторіїв для застосування в гінекології» охарактеризовані основні напрямки терапії ВВК та КВВ, складності в лікуванні зазначених урогенітальних інфекційних захворювань, відзначена обмеженість та недоліки існуючих препаратів, показані та спрямовані перспективи створення лікарських засобів на основі синтетичних сполук для місцевої терапії. Доведена доцільність створення нового комбінованого вагінального лікарського засобу у формі супозиторіїв на основі протигрибкової та протимікробної субстанції.**

#### **У** розділі ІІ **«Обґрунтування загальної концепції та методів досліджень» описана загальна методологія проведення досліджень, характеристика діючих та допоміжних речовин, які визначають технологію виробництва супозиторіїв.**

#### **Обґрунтований вибір методик, що використані для проведення фізико-хімічних, технологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, органолептичних досліджень та розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин в лікарській формі.**

#### **Першочерговим завданням став пошук ефективних та максимально нешкідливих субстанцій, а також вибір допоміжних речовин для супозиторної лікарської форми.**

#### **У** розділі ІІІ **«Експериментальне обґрунтування складу та розробка технології вагінальних супозиторіїв» наведені результати теоретичних та експериментальних досліджень з вибору допоміжних речовин та технології виготовлення супозиторіїв. Для вибору раціонального способу здійснення технологічного процесу нами досліджувались мікробіологічні властивості низки протигрибкових субстанцій, а також фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості супозиторних основ та експериментальних зразків супозиторіїв. Об'єктами досліджень були обрані такі субстанції з протигрибковою активністю: полієновий антибіотик – ністатин, похідні імідазолу – клотримазол, тріазолу – флуконазол та N-метилнафталіну – тербінафіну гідрохлорид.**

Були визначені мінімальні пригнічувальні концентрації (МПК) методом серійних розведень по відношенню до дріжджоподібного гриба роду кандида Candida albicans, грибів з групи аскоміцетів Aspergillus niger і дерматофіту Trichophyton rubrum (табл. 1). Встановлено, що досліджувані зразки мають протигрибкову активність різного ступеня по відношенню до різних груп грибів.

Таблиця 1

**Протигрибкова активність досліджуваних препаратів**

**з фунгіцидною активністю**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Тест-штам | Досліджувані зразки | | | |
| Ністатин | Флуконазол | Клотримазол | Тербінафін |
| Мінімальна пригнічувальна концентрація (МПК), мкг/мл | | | |
| Candida albicans АТСС 885-653 | 4,50±0,07 | 0,60±0,07 | 2,30±0,08 | 2,30±0,05 |
| Aspergillus niger  ATCC 16404 | 9,04±0,02 | 125,00±0,06 | 18,00±0,10 | 1,20±0,08 |
| Trichophyton rubrum | 9,00±0,03 | 1,20±0,03 | 0,60±0,01 | 1,21±0,08 |

Примітка: n = 5, Р=0,95%

Найбільшу специфічну дію відносно дріжджоподібних грибів роду кандида – збудників вагінальних кандидозів – має флуконазол. Він виявив протигрибкову активність у 7,5 разів більшу за ністатин та у 3,8 разів більшу за клотримазол та тербінафін.

У зв’язку з тим, що основною метою досліджень було обґрунтування вибору діючої субстанції для лікування ВВК та КВВ, отримані результати по відношенню до флуконазолу мали практичне значення щодо подальшої роботи зі створення лікарського препарату у формі супозиторіїв.

Відбір композицій допоміжних речовин є відповідальним завданням оскільки основа виконує роль носія і знаходиться у контакті як з діючими речовинами, так і зі слизовою оболонкою піхви. Склад модельних супозиторних основ представлено у табл. 2.

Таблиця 2

**Склад модельних супозиторних основ**

| № зразка | Тип супозиторної  основи | Допоміжні речовини, та їх вміст в  основі, % |
| --- | --- | --- |
| 1 | Гідрофобна | Твердий жир 100% |
| 2 | Гідрофільна | **ПЕО – 1500 95%** ПЕО – 400 5% |
| 3 | Гідрофільна | **ПЕО – 1500 90%** ПЕО – 400 10% |
| 4 | Гідрофобна | **Вітепсол W-35 100%** |
| 5 | Гідрофобна | **Супоцир АS2 100%** |

З урахуванням викладеного вище, наступним етапом нашої роботи стало дослідження протигрибкової активності модельних зразків супозиторіїв з флуконазолом масою 2,00 г.

Мікробіологічну активність дослідних зразків проводили методом дифузії в агар. Як тест-штам використовували еталонний штам з типової американської колекції культур мікроорганізмів дріжджеподібний гриб роду кандида – Candida albicans АТСС 885-653. При застосуванні тест-штаму та проведенні досліджень використовували дводобові культури мікроорганізмів, вирощених на відповідному середовищі № 2, яке використовують при дослідженні протигрибкової активності. Мікробіологічне навантаження складало 1×107 КУО на 1 мл середовища. Рівень фунгіцидної активності експериментальних зразків визначали за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів навколо лунки з внесеним зразком (табл. 3).

Як контроль використовували вагінальні супозиторії «Еконазол» виробництва ЗАТ «Лекхім-Харків».

Таблиця 3

**Протигрибкова активність досліджуваних зразків супозиторіїв з вмістом флуконазолу різної концентрації\***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Супозиторна основа | Вміст діючої речовини, г | Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм |
| ПЕО 400+ПЕО 1500 (5:95) | 0,02  0,05  0,10  0,15 | 51,0±0,58  55,3±0,34  58,0±0,58  58,5±0,29 |
| ПЕО 400+ПЕО 1500 (10:90) | 0,02  0,05  0,10  0,15 | 49,0±0,18  51,6±0,04  55,1±0,23  56,8±0,39 |
| Твердий жир | 0,02  0,05  0,10  0,15 | 47,0±0,58  47,3±0,96  51,5±0,25  52,0±0,58 |
| Вітепсол W-35 | 0,02  0,05  0,10  0,15 | 50,8±0,38  51,5±0,29  54,0±0,65  54,0±0,34 |
| Супоцир | 0,02  0,05  0,10  0,15 | 45,5±0,89  49,5±0,13  51,5±0,29  51,5±1,16 |
| Контроль  «Еконазол» | 0,15 | 41,5±0,29 |

Примітка.\* Склад наведений на 1 супозиторій масою 2,00 г,

n=5, Р=95%, р≤0,05 – відхилення показника достовірне у порівнянні з контролем

**Флуконазол до гідрофільної основи вводили у вигляді концентрату з ПЕО-400, до гідрофобних – шляхом безпосереднього розчинення у розплавленій основі. Кількість флуконазолу у зразках становила 0,02 г, 0,05 г, 0,10 г та 0,15 г. Спектр обраних концентрації було обрано на підставі даних літератури та практики екстемпорального приготування супозиторіїв.**

**Найкращі результати фунгіцидної активності досліджуваних зразків за діаметром зони затримки росту мікроорганізмів показали супозиторії на гідрофільній основі (ПЕО-1500 до ПЕО-400 як 95:5). Слід зазначити, що концентрація 0,1 г діючої речовини є найбільш оптимальною внаслідок того, що подальше збільшення концентрації флуконазолу незначно підвищує фунгіцидну активність лікарського засобу.**

**Для обґрунтування вибору супозиторної основи ми вирішили керуватися результатами дослідження за тестом «розчинення». Динаміка процесу вивільнення флуконазолу з дослідних зразків супозиторіїв на гідрофільній та гідрофобних основах представлена на рис. 1.**

**Рис. 1. Вплив основ на вивільнення флуконазолу із супозиторіїв (метод розчинення)**

**Найкращі результати показали супозиторії на поліетиленоксидній основі. З супозиторіїв на гідрофобних основах за 60 хв дослідження у розчин перейшло не більше 79% флуконазолу, тоді як з супозиторіїв на основі сплаву поліетиленоксидів вже за 30 хв перейшло у розчин 99% флуконазолу. Кон-центрацію флуконазолу визначали методом ВЕРХ. На підставі отриманих результатів нами було обрано попередній склад на 1 супозиторій: флуконазолу 0,1 г та поліетиленоксидної основи ПЕО-1500 та ПЕО-400, як 95:5 – до 2,00 г.**

**Останнім часом, нарівні з ВВК, великої значущості набуло розповсюдження кандидозного вагініту. Тому ми вирішили, що доцільним є додавання до основного складу препарату другої діючої речовини, яка б виявляла протимікробні властивості по відношенню до культур бактерій. За останні роки дуже добре проявив себе з цього боку розчин хлоргексидину біглюконату 20%. Протимікробну дію хлоргексидину вивчали методом серійних розведень (табл. 4.).**

Таблиця 4

**Антимікробна активність хлоргексидину біглюконату**

|  |  |
| --- | --- |
| Тест-штам | Мінімальна пригнічувальна концентрація (МПК), мкг/мл |
| Candida albicans АТСС 885-653 | 15±0,26 |
| Aspergillus nigerATCC 16404 | - |
| Trichophyton rubrum | - |
| Staphуlococcus aureus | 4,0±0,58 |
| Escherichia coli | 10,5±0,29 |

Примітка: n=5, Р=95.

Як видно з даних таблиці, хлоргексидину біглюконат не виявляє активності щодо грибів Aspergillus niger та Trichophyton rubrum, проте має бактерицидну та фунгіцидну дію на грампозитивні та грамнегативні культури: Staphуlococcus aureus, Escherichia coli та Candida albicans.

Далі ми з’ясовували сумісність флуконазолу та хлоргексидину біглюконату, а також можливий синергізм їх протигрибкової дії у складі супозиторіїв. Для цього при дослідженні фунгіцидної активності флуконазолу методом двократних серійних розведень до розведення додавали хлоргексидину біглюконат у суббактеріостатичних концентраціях. Склад зразків супозиторіїв представлений в табл. 5.

Таблиця 5

**Склад експериментальних зразків супозиторіїв з флуконазолом та хлоргексидину біглюконатом**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № зразка | Флуконазол, г | Хлор-гекси-дину  біглю-конат, г | ПЕО-1500 та  ПЕО-400 (90:10), г | ПЕО-1500 та  ПЕО-400 (95:5), г | Твердий жир, г | Вітепсол, г | Супоцир,г |
| 1 зразок | 0,05 | 0,02 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 |
| 2 зразок | 0,05 | 0,03 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 |
| 3 зразок | 0,05 | 0,04 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 |
| 4 зразок | 0,05 | 0,05 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 |
| 5 зразок | 0,1 | 0,02 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 |
| 6 зразок | 0,1 | 0,03 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 |
| 7 зразок | 0,1 | 0,04 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 |
| 8 зразок | 0,1 | 0,05 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 | до 2,00 |

Дослідження проводили по відношенню до гриба роду Candida albicans. Результати показали, що активність композиції «флуконазол-хлоргексидину біглюконат» у відношенні Candida albicans підвищувалась у порівнянні з діючою концентрацією флуконазолу в 3 рази (МПК флуконазолу – 0,6 мкг/мл, МПК флуконазол + хлоргексидину біглюконат – 0,2 мкг/мл). Таким чином, отримані результати вказують на появу синергізму препаратів по відношенню до протигрибкової активності

Також було виявлено сумісну протимікробну та протигрибкову дію субстанцій, які були введені у різних концентраціях у зразки супозиторіїв. Супозиторії виготовлялись на 5 основах: твердому жирі, вітепсолі, супоцирі та поліетиленоксидній основі ПЕО-1500 та ПЕО-400 у співвідношенні 95:5 та 90:10.

Аналізуючи результати мікробіологічних досліджень з підбору концентрації флуконазолу нами були отримані дані, що концентрація 0,10 г є найбільш оптимальною для розробляємого препарату. Але для визначення синергізму субстанцій у лікарській формі ми робили експериментальні зразки супозиторіїв з концентрацією флуконазолу 0,10 г та 0,05 г, тобто одразу враховуючи можливе взаємопідсилення фунгіцидного ефекту.

Після проведення органолептичного аналізу виготовлених зразків супозиторіїв було визначено, що зразки зі складом ПЕО-1500 та ПЕО-400 (90:10), були рівномірні, без сколів та тріщин, інколи був присутній повітряний стрижень, але, вони не забезпечували необхідної механічної міцності. За даними експерименту ми визначили, що найкращі органолептичні показники мають супозиторії на поліетиленоксидній основі з суміші макроголів, де співвідношення ПЕО-1500 та ПЕО-400 складає 95:5.

Визначення антимікробної та протигрибкової активності проводили методом дифузії в агар. Ми досліджувалась активність зразків супозиторіїв, виготовлених на 5 основах, але найкращі результати антибактеріальної та протигрибкової активності виявились у зразків супозиторіїв на гідрофільній основі (табл. 6).

Таблиця 6

**Антимікробна активність зразків супозиторіїв на**

**поліетиленоксидній основі**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Культури* | *Діаметри зон затримки росту зразків на основі* ***ПЕО-1500 та ПЕО-400****, мм* | | | | | | | |
| *Зразок № 1* | *Зразок № 2* | ***Зразок № 3*** | ***Зразок № 4*** | *Зразок № 5* | *Зразок № 6* | ***Зразок № 7*** | ***Зразок № 8*** |
| S. aur. | 25,5±0,29 | 32,0±0,58 | 41,2±0,58 | 45,3±0,30 | 25,6±0,41 | 30,3±0,38 | 42,3±0,38 | 45,7±0,13 |
| B. subt. | 24,5±0,25 | 27,5±0,33 | 39,7±0,33 | 41,0±0,62 | 25,0±0,58 | 27,7±0,20 | 40,0±0,58 | 42,3±0,38 |
| E. coli | 20,8±0,49 | 26,0±0,56 | 33,5±0,29 | 38,3±0,81 | 20,3±0,31 | 25,6±0,48 | 36,5±0,56 | 39,2±0,45 |
| C. alb. | 59,0±0,58 | 61,0±0,58 | **73,0±0,51** | **73,1±0,89** | 59,3±0,25 | 61,0±0,73 | **73,0±0,28** | **73,8±0,72** |
| Asp. niger | 55,5±0,12 | 56,6±0,69 | 60,5±0,13 | 61,4±0,95 | 55,3±0,65 | 55,3±0,22 | 61,8±0,84 | 61,1±0,55 |
| Tr.rubrum | 51,3±0,21 | 51,6±0,29 | 51,6±0,68 | 51,4±0,44 | 52,4±0,88 | 52,0±0,10 | 52,0±0,71 | 52,6±0,55 |

Примітка: n=5, Р=0,95

Підсумовуючи дані експерименту, робимо наступні висновки: зі збільшенням концентрації флуконазолу та хлоргексидину біглюконату зростає їх антимікробна та протигрибкова активність відносно культур Staphylococcus aureus, Candida albicans, Bacillus subtillis, Aspergillus niger та Escherichia coli. Але, враховуючи дані з табл. 6, хлоргексидин не виявляє активності щодо Aspergillus niger та Trichophyton rubrum. При попередньому дослідженні ступеня чутливості мікроорганізмів до флуконазолу (табл. 1) встановлено, що препарат практично не виявляє активності щодо Aspergillus niger. Проте при сполученні флуконазолу та хлоргексидину біглюконату в одній лікарській формі виявляється дуже добрий результат у всіх зразках, що свідчить про очевидний синергізм вказаних діючих речовин.

Після аналізу отриманих даних мікробіологічних досліджень, можна зробити висновок, що найкращі мікробіологічні властивості мають дослідні зразки препарату на гідрофільній основі ПЕО-1500 та ПЕО-400 (95:5). Комбінація «флуконазол + хлоргексидину біглюконат» у супозиторіях характеризується поєднанням фунгіцидної активності та перевищує активність, яку має кожна речовина окремо, тобто виявляється синергізм діючих речовин у супозиторіях досліджуваного складу, а також поширюється спектр протимікробної дії препарату. Ми припускаємо, що це відбувається за рахунок різних механізмів дії діючих речовин на мікробну клітину

**З даних, наведених у табл. 6, можна зробити висновок, що максимальна ефективна антимікробна дія супозиторіїв спостерігається у зразках № 3 та №** **4, а також № 7 і № 8. Результати затримки росту мікроорганізмів майже не відрізняються в цих 4-х зразках. Подальше збільшення концентрацій вагомих змін не дає, тому раціональною є подальша робота з вагінальними супозиторіями такого складу: флуконазолу – 0,05 г, хлоргексидину біглюконату – 0,04 г та основи ПЕО-1500 та ПЕО-400 (95:5) до 2,00 г.**

Вивчаючи осмотичні властивості супозиторіїв, які можна корегувати додаванням ПАР, встановлено, що введення діючих речовин до складу супозиторної основи також знижує її осмотичні властивості. Заміна частини поліетиленоксидів на діючі речовини, які мають значно меншу осмотичну активність (хлоргексидину біглюконат входить до складу супозиторіїв у вигляді водного розчину), дає змогу при збереженні маси супозиторія 2,00 г знизити осмотичну дію на 72,8%.

Враховуючи те, що інфекційні захворювання жінок на ВВК та змішані мікозно-бактеріальні хвороби в основному супроводжуються інтенсивними виділеннями, а вологе та близьке до нейтрального середовище піхви сприяє подальшому збільшенню кількості мікроорганізмів, достатні осмотичні властивості (200-250%) вагінальних супозиторіїв будуть позитивно впливати на лікувальний процес і не призведуть до надмірного порушення гідратаційного шару слизової оболонки піхви. У зв’язку з цим ми не вважаємо раціональним додавати до складу розроблюваного препарату емульгатор для досягнення зниження осмотичної активності поліетиленоксидної основи супозиторіїв.

Таким чином, на підставі проведених досліджень пропонується склад вагінальних супозиторіїв під умовною назвою «Флугедин»:

флуконазол 0,05 г

хлоргексидину біглюконату розчин 20% 0,04 г

поліетиленоксид-400 0,095 г

поліетиленоксид-1500 до отримання супозиторія масою 2,00 г

Відомо, що флуконазол у світовій фармацевтичній промисловості випускається у лікарських формах для перорального та внутрішньовенного застосування. За таким шляхом застосування препарат не рекомендується для жінок в період вагітності та лактації, бо, як вже вказувалось у першому розділі, дуже швидко надходить в системний кровотік і може спричинити негативну дію на плід або новонародженого. Місцева ж дія флуконазолу практично не досліджувалась. Від вибору лікарської форми розроблюваного препарату залежать процеси всмоктування діючої речовини та прояви можливого негативного впливу на організм людини.

**Ступінь вивільнення флуконазолу з супозиторної маси проводили методом діалізу крізь напівпроникну целофанову мембрану. Тривалість дослідження складала 8 годин. Як середовище для дiалiзу використовували фосфатний буферний розчин з рН 5,0, оскільки кислотність вагінального середовища при ВВК та вагінітах зсувається у лужний бік та в середньому значення рН 5,0-5,5. Кількісне визначення флуконазолу в дiалiзатi проводили методом ВЕРХ. Були виготовлені дослідні зразки супозиторіїв, що включали супозиторну основу та флуконазол (табл. 7).**

**Таблиця 7**

Склад дослідних зразків\*, г

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Компоненти** | **Зразок 1** | **Зразок 2** |
| **Флуконазол** | **0,050** | 0,050 |
| **ПЕО-400** | **0,098** | **0,095** |
| **ПЕО-1500** | **1,852** | **1,815** |
| **Хлоргексидину біглюконат** | **–** | 0,040 |

**Примітка.\* Склад наведений на 1 супозиторій масою 2,00 г.**

**Динаміку вивільнення флуконазолу з дослідних зразків наведено на рис. 2. Аналіз отриманих даних свідчить, що загальна кiлькiсть флуконазолу, яка перейшла у розчин, невелика: від 0,5 до 40% від його кількості у наважці та дорівнює 25·10-4 г та 0,02 г відповідно. Ці дані можуть пояснюватись низькою швидкістю дифузії флуконазолу з внутрішніх шарів супозиторної маси або впливом рН середовища у діалізаційній камері.**

Рис. 2. Динаміка вивільнення флуконазолу з дослідних зразків

При ВКК та вагінітах гриби роду Candida та характерні для цих захворювань патогенні мікроорганізми знаходяться у верхніх шарах слизової оболонки піхви. Ми припускаємо, що після введення препарату супозиторій, поступово розчиняючись у вагінальному секреті, буде вивільняти діючі речовини, 60 % яких розподілиться на стінках піхви, тобто буде діяти безпосередньо у вогнищі запалення.

Визначення оптимальної температури ведення технологічного процесу виробництва супозиторної основи та введення діючих речовин в основу здійснено шляхом дослідження реологічних властивостей. Після проведених досліджень та з урахуванням реограм, що зображені на рис.3, робимо деякі висновки стосовно реологічних характеристик досліджуваної супозиторної маси.



Рис. 3. Реограми супозиторної маси при різних температурах

(1 – 40оС, 2 – 45оС, 3 – 55оС)

По-перше, при зниженні температури реопараметри супозиторної маси значно збільшуються, при температурі 37оС та нижче текучість її зменшується настільки, що маса практично твердне .Супозиторна маса при температурі 45оС має псевдопластичний тип течії. При 50-55оС суттєво знижується структурна в’язкість маси і вона має рідку консистенцію. Наявність петель гістерезису свідчить про те, що дисперсна система, що досліджується, має тиксотропні властивості. Введення діючих речовин може значно вплинути на структурну в'язкість супозиторної маси. Як видно з рис. 4 в’язкість супозиторної маси майже на 9 одиниць нижче за в’язкість основи при температурі 40оС.

Рис. 4. Залежність структурної в'язкості супозиторної маси та основи супозиторіїв при градієнті швидкості зсуву 81 с-1

Зниження реопоказників супозиторної маси у порівнянні з основою може бути пов’язано з наявністю в її складі розчину хлоргексидину біглюконату. Діючі речовини розріджують супозиторну масу, особливо розчин хлоргексидину біглюконату, тим самим знижуючи її структурну в’язкість. Враховуючи отримані результати, можна підібрати оптимальний температурний режим виготовлення супозиторіїв. Таким чином, розчинення діючих речовин в основі, гомогенізація та розливання супозиторіїв у форми, а також температура приготування супозиторної основи і передавання її по трубопроводах повинна відповідати 50-55оС. Результати проведених досліджень покладені в основу технології виготовлення супозиторіїв (рис. 5).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Вихідна сировина, проміжні продукти, матеріали* |  | **Виготовлення супозиторіїв** |  | *Контроль в процесі*  *виробництва* |
|  |  |  |  |  |
| Флуконазол,  розчин  хлоргексидину  біглюконату 20%,  ПЕО-1500, ПЕО-400 |  | Стадія 1**Формування наважок** Збірник З 1, ваги КП 2, мірник М3 |  | Маса |
|  |  |  |  |  |
|  |  | **Стадія 2**  Приготування супозиторної основи  Реактор Р 4 |  | Температура приготування, швидкість перемішування |
|  |  |  |  |  |
|  |  | Стадія 3**Введення діючих речовин в** **основу** Реактор Р 4 |  | Температура приготування, швидкість перемішування |
|  |  |  |  |  |
|  |  | Стадія 4 Гомогенізація супозиторної маси  Реактор Р 4 |  | Температура  приготування,  однорідність маси |
|  |  |  |  |  |
| Супозиторна маса зі стадії 4  Термоклейка  плівка |  | Стадія 5 Розливання супозиторіїв  Лінія розливання  супозиторіїв ГФ 6 |  | Температура розливання, швидкість перемішування, температура склеювання |
|  |  |  |  |  |
|  |  | **Пакування супозиторіїв** |  |  |
|  |  |  |  |  |
| Пачки, листки-вкладиші |  | Упакування супозиторіїв у пачки  Автомат упакування ГФ 7 |  | Комплектність, печать маркування |
|  |  |  |  |  |
| Коробки, групові етикетки |  | Упакування пачок у коробки  Пакувальний стіл ГФ 8 |  | Кількість пачок у  коробці |
|  |  |  |  |  |
|  |  | Готова продукція |  | Карантинний склад |

Рис. 5. Технологічна блок-схема виготовлення супозиторіїв «Флугедин»

У **розділі IV** «Біофармацевтичні дослідження і розробка методів аналізу супозиторіїв "Флугедин"» наведені результати ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин у препараті, дослідження його стабільності та біофармацевтичних властивостей. Отриманий препарат являє собою супозиторії торпедоподібної форми, матово-білого кольору, без запаху. Середня маса 2,00 г (від 1,95 г до 2,05 г), відхилення від середньої маси не перевищує 5%. Розробка методів аналізу супозиторіїв проводилась за консультацією з завідувачем кафедри токсикологічної хімії НФаУ проф. Бондарем В.С. та канд. техн. наук. Ханіним В.А. з безпосередньою участю автора.

Для ідентифікації гідрофільної супозиторної основи запропоновано дослід з розчинення останньої у воді та відсутності крапель жиру на поверхні водній, а також осадова реакція з калію фероціанідом.

Для ідентифікації діючих речовин препарату запропоновано ТШХ на пластинках «Merk» у системі розчинників бутанол Р – льодяна оцтова кислота Р – вода Р (4:1:3). Ідентифікацію та кількісний вміст флуконазолу та хлоргексидину біглюконату здійснювали за допомогою методу ВЕРХ, застосовуючи градієнтне елюювання (рухома фаза – розчин, який містить 2 г/л октансульфонату натрію, 120 мл льодяної оцтової кислоти, 270 мл води Р та 730 мл метанолу дегазованого. Розраховано метрологічні характеристики запропонованого методу ВЕРХ.

Стабільність фізико-хімічних, біофармацевтичних та споживчих властивостей препарату під час зберігання є одними з головних показників його якості. Супозиторії зберігали при двох температурних режимах 15-25оС (кімнатна температура) та 2,0-8,0оС (у холодильнику) впродовж 27 місяців. Через кожні 6 місяців перевіряли відповідність зразків вимогам проекту АНД на препарат.

Згідно з отриманими даними супозиторії «Флугедин» відповідають вимогам ДФУ за всіма показниками впродовж 27 місяців зберігання. Кількісний вміст діючих речовин, значення ступеня розчинення та зовнішній вигляд супозиторіїв майже не змінюються протягом всього часу зберігання при обох температурних режимах та відповідають вимогам ДФУ. Антибактеріальна та протигрибкова активність супозиторіїв не змінюється. За ступенем мікробної контамінації препарат відповідає вимогам ДФУ для препаратів місцевого призначення. У препараті не виявлені бактерії родини Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa. Загальна кількість бактерій в 1 г препарату не перевищила 30, грибів – 10.

Таким чином, проведені дослідження вказують на те, що супозиторії залишаються стабільними протягом 27 місяців зберігання, оптимальною температурою зберігання можна вважати діапазон температур: від 2,0 до 25,0оС.

На підставі проведених досліджень встановлений орієнтовний термін придатності препарату – 2 роки.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

**1. Теоретично та експериментально обґрунтовано підхід до розробки та створено лікарський препарат протимікробної та протигрибкової дії у формі супозиторіїв для лікування інфекційних уражень піхви.**

**2. На підставі фізико-хімічних, технологічних, мікробіологічних, та біофармацевтичних досліджень розроблено супозиторії комбінованої дії з флуконазолом та хлоргексидину біглюконатом. Обґрунтовано склад супозиторної основи – сплав поліетиленоксидів у співвідношенні ПЕО-1500 до ПЕО-400 як 95:5.**

3. За результатами мікробіологічних досліджень встановлено оптимальну концентрацію флуконазолу – 0,05 г.

4. Мікробіологічними дослідженнями встановлено ефективну концентрацію хлоргексидину біглюконату в складі супозиторіїв – 0,04 г. Виявлено синергізм дії хлоргексидину біглюконату з флуконазолом у складі супозиторіїв на поліетиленоксидній основі.

5. Враховуючи специфіку гінекологічних захворювань і визначення осмотичної активності супозиторної основи, супозиторної маси та біодоступності флуконазолу, обґрунтовано склад вагінальних супозиторіїв.

**6. На підставі проведених реологічних досліджень розроблено раціональну технологію виготовлення препарату, а саме: температура приготування основи та передавання її по системі трубопроводів повинна бути 50-55оС, процес розчинення діючих речовин в основі, гомогенізація та розливання супозиторіїв у форми повинні також проводитися при температурі 50-55оС.**

7.З метою оцінки якості супозиторіїв вивчено їх органолептичні і фізико-хімічні властивості. Одержані результати були враховані при розробці проекту АНД на препарат.

8. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення компонентів препарату, експериментально доведено його стабільність впродовж 27 місяців зберігання. За результатами досліджень розроблено проект аналітичної нормативної документації, яка підготовлена до подання до Державного фармакологічного центру МОЗ України.

**9. Біологічними дослідженнями виявлено високу протигрибкову та антибактеріальну активність супозиторіїв «Флугедин». При дослідженні гострої токсичності доведено, що препарат є практично нетоксичним (ЛД50>3000 мг/кг).**

**10. За результатами досліджень складено технологічний промисловий регламент на виробництво лікарського препарату «Флугедин» та проведено його апробацію в умовах ВАТ «Монфарм» (м. Монастирище, Україна).**

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Крутських Т.В. Мікробіологічне обґрунтування вибору діючої речовини для вагінальних супозиторіїв з фунгіцидною активністю / Т.В. Крутських, К.О. Бур’ян, О.П. Стрілець // Збірник наукових праць НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2007. –– Вип. 16, кн. 1 –– С. 616-620. (*Особистий внесок* – аналіз літературних даних, планування досліду та участь у експерименті, узагальнення результатів, статична обробка результатів, підготовка статті).
2. Бур’ян К.О. Мікробіологічні дослідження та вибір основи вагінальних супозиторіїв з флуконазолом / К.О. Бур’ян, О.П. Стрілець, Т.В. Крутських // Фармацевтичний журнал. –– 2008. –– № 4. –– С. 74-77. (*Особистий внесок* – аналіз літературних даних, планування та участь у експерименті, узагальнення результатів, статична обробка результатів, підготовка статті).
3. Бондар В.С. Розробка методики ідентифікації вагінальних супозиторіїв з флуконазолом та хлоргексидину біглюконатом за допомогою тонкошарової хроматографії / В.С. Бондар, Г.О. Бур’ян, С.М. Полуян, К.О. Бур’ян // Запорізький медичний журнал. –– 2008. –– № 4. –– С. 95-97. (*Особистий внесок* – аналіз літературних даних, планування експерименту, узагальнення результатів, статична обробка результатів, підготовка статті).
4. Біофармацевтичні, мікробіологічні та реологічні дослідження вагінальних супозиторіїв «Флугедин» / К.О. Бур'ян, О.П. Стрілець, Т.В. Крутських, Г.О. Бур’ян // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. –– № 1. –– С. 46-49.
5. Бурьян Е.А. Актуальность создания нового лекарственного препарата в форме суппозиториев для лечения вагинальных кандидозов / Е.А. Бурьян, Т.В. Крутских // Український вісник психоневрології (додаток). — 2006. — Том 14. — вип. 2 (47). — С. 152.
6. Бур'ян К.О. Сучасні основи, що використовуються при виробництві вагінальних супозиторіїв / К.О. Бур'ян, Т.В. Крутських // Косметичні і парфумерні засоби та технології майбутнього: матеріали наук.-практ. конференції (8 грудня 2006 р.). – Х., 2006. – С. 35.
7. Бур'ян К.О. Актуальність створення вагінальних супозиторіїв з флуконазолом / К.О. Бур'ян, Т.В. Крутських, О.П. Стрілець // Молодь – медицині майбутнього: матеріали наук. конференції (26-27 квітня, 2007 р.). — Одеса. : ОДМУ, 2007. – С.70.
8. Бур'ян К.О. Підбір діючої субстанції для вагінальних супозиторіїв. / К.О. Бур'ян, Т.В. Крутських, О.П. Стрілець // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених (17-18 травня 2007р.) – Х.: Вид-во НФаУ, 2007. — С. 108.
9. Ідентифікація та кількісне визначення флуконазолу методом УФ-спектроскопії / В.В. Антинескул, Г.О. Бур'ян, К.О. Бур'ян та ін. // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали Всеукр. наук.-практ. конференції студ. та молод. вчених (16-17 квітня 2008 р.) – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 102.
10. Степанова К.О. Застосування методу тонкошарової хроматографії для ідентифікації флуконазолу і хлоргескидину біглюконату в супозиторіях вагінальних / К.О. Степанова, К.О. Бур'ян, Г.О. Бур'ян // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали Всеукр. наук.-практ. конференції студ. та молод. вчених (16-17 квітня 2008 р.) – Х.: Вид-во НФаУ, 2008.– С.111.
11. Бур'ян К.О. Підбір основи для супозиторіїв з флуконазолом на основі мікробіологічних досліджень / К.О. Бур'ян, О.П. Стрілець, Т.В. Крутських // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: матеріали Всеукр. наук.-практ. конференції студ. та молод. вчених (16-17 квітня 2008 р.). – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С.122.
12. Технологія та стандартизація препарату «Флугедин» у вигляді вагінальних супозиторіїв / Т.В. Крутських, К.О. Бур'ян, О.П. Стрілець, Г.О. Бур'ян // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій: матеріали наук.-практ. конф. (26 лютого 2009 р.). – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – С. 127.

**Анотація**

**Бур'ян К.О. Розробка складу та технології супозиторіїв з фунгіцидною активністю. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи». – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2009.

У дисертації наведено теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології нового препарату для застосування у гінекології, а також розроблено науково-методичний підхід до створення вагінальних супозиторіїв протигрибкової та протимікробної дії «Флугедин».

### На підставі комплексних біофармацевтичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних і мікробіологічних досліджень розроблено оптимальну технологію і методи стандартизації супозиторіїв для лікування таких урогенітальних захворювань, як вульвовагінальний кандидоз та кандидозний вульвовагініт. Досліджена стабільність супозиторіїв під час зберігання.

### Проведені біофармацевтичні дослідження розроблених супозиторіїв під умовною назвою «Флугедин». Проведено експериментальне дослідження мікробіологічної чистоти препарату. Доведена специфічна активність та нешкідливість препарату.

### Ключові слова: супозиторії, урогенітальні кандидозні інфекції, флуконазол, хлоргексидину біглюконату розчин 20%, супозиторна основа, синергізм, технологія.

**Аннотация**

**Бурьян Е.А. Разработка состава и технологии суппозиториев с фунгицидной активностью. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – «Технология лекарств и организация фармацевтического дела». – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2009.

В диссертации дано теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии нового препарата для применения в гинекологии, а также разработан научно-методический подход к созданию вагинальных суппозиториев противогрибкового и противомикробного действия «Флугедин».

С целью выбора суппозиторной основы в составе препарата были проведены биофармацевтические, органолептические и микробиологические исследования с рядом суппозиторных основ липофильной и гидрофильной природы, которые показали, что наиболее рациональной основой является полиэтиленоксидная с соотношением ПЭО-400 к ПЭО-1500 как 5:95. Суппозитории, где в составе было соотношение полиэтиленоксидов ПЭО-400 и ПЭО-1500, как 10:90 не соответствовали требованиям Государственной фармакопеи Украины.

Проведенные биофармацевтические и микробиологические исследования позволили определить оптимальную концентрацию действующих веществ: флуконазола 0,05 г, хлоргексидина биглюконата 0,04 г на 1 суппозиторий массой 2,00 г. В ходе микробиологических исследований совместимости флуконазола и хлоргексидина биглюконата в одной лекарственной форме был определен и доказан синергизм протигрибкового действия вышеупомянутых веществ по отношению к дрожжеподобному грибу рода Candida albicans АТСС 885-653. Результаты исследования, проводимого методом диффузии в агар, показали, что активность композиции «флуконазол+хлоргексидина биглюконат» повышалось в три раза по сравнению с действующей концентрацией флуконазола. Также было определено, что наилучшие результаты микробиологической активности показали суппозитории на гидрофильной основе ПЭО-400 к ПЭО-1500, как 5:95.

Основываясь на результатах исследования осмотической активности суппозиторной основы, суппозиторной массы и образцов суппозиториев с поверхностно-активными веществами, было определено, что суппозитории без поверхностно-активных веществ в основном составе разрабатываемого препарата проявляют достаточную осмотическую активность, для уменьшения выделений, свойственных кандидозным инфекциям женских половых органов.

На основе проведенных исследований структурно-механических свойств суппозиторной основы и массы была разработана рациональная технология производства суппозиториев. Оптимальной температурой основных стадий технологического процесса препарата, а также передачи суппозиторной основы и массы по трубопроводам является 50-55оС. Разработанная технологическая схема производства суппозиториев легла в основу проекта технологического регламента.

### Разработаны методики качественного и количественного анализа действующих веществ суппозиториев, которые вошли в проект аналитической нормативной документации. Предложены методики определения состава, природы и типа суппозиторной основы. Для идентификации флуконазола и хлоргексидина биглюконата в суппозиториях разработана методика и выбраны условия хроматографичекого определения методом тонкослойной хроматографии, в определенной системе растворителей достигнуто достоверное распределение действующих веществ и получены надежные значения Rf.

### Методика количественного определения действующих веществ в препарате – высокоэффективная жидкостная хроматография. Рассчитаны метрологические характеристики определения флуконазола и хлоргексидина биглюконата методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, также расчитаны некоторые валидационные характеристики метода высокоэффективной жидкостной хроматографии, которые показывают надежность и возможность осуществления разработанной методики количественного определения.

### Проведен контроль качества суппозиториев «Флугедин» в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины, установлено, что препарат сохраняет свои свойства в течение двух лет хранения в первичной ПВХ-упаковке. На основе полученных данных по исследованию стабильности разработанного препарата в форме суппозиториев в течение 24 месяцев разработаны рекомендации по выбору температуры хранения.

### Экспериментальная оценка специфической активности суппозиториев показала их выраженную противогрибковую и противомикробную активность. Изучение острая токсичности суппозиториев показало, что препарат является практически нетоксичным при вагинальном применении.

### Ключевые слова: суппозитории, урогенитальные кандидозные инфекции, флуконазол, хлоргексидина биглюконата раствор 20%, суппозиторная основа, синергизм, технология.

### Summary

**Buryan K.O. Development of composition and formulation of the of suppositories with fungicide activity. – Manuscript.**

**A thesis for the Candidate of Pharmacy Degree in speciality 15.00.01. – Technology of Drugs and Organization of Pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2009.**

The theoretical and experimental basement of composition and technology of new medicine for gynecological application and elaboration of scientific methodic researches for creation of vaginal suppositories with anti-microbes action «Flugedinum» have been represented in the thesis.

On the basis of complex biopharmaceutical, physicochemical, pharmacotechnologycal and microbiological researches the optimal technology and method for standardization of suppositories for vulvovaginal candidiasis and candidas vulvovaginalis treatment have been elaborated.

The stability of suppositories at storage has been investigated. Biopharmaceutical researches of the elaborated suppositories conventionally called «Flugedinum» have been carried out.

The specific activity and harmlessness of medicine have been proved.

*Key words:* suppositories, urogenital candidiasis infection, fluconazole, chlorgexidinum bigluconate 20% solution, suppositories basis, synergism, technology.

Підписано до друку 21.03.2009. Формат 60х84 1/16

Папір офсетний. Друк різографія.

Умовний друк. арк. 0.9. Тираж 100 пр. Зам. № .

Віддруковано з оригінал–макету на ПП “Арзамаєва В.П.”

Україна, 61111, м. Харків, вул. Познанська, 6, к.84. Тел.: 761-25-84

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>