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

**ПЕРЕДЕРІЙ ЄВГЕНІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ**

УДК 615.454.21:615.322:615.256.3

**РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ**

**ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ СПЕРМІЦИДНОЇ ДІЇ**

**З РОСЛИННИМ КОМПЛЕКСОМ „ГЛЮКОРІБІН”**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров’я України

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор

**ДМИТРІЄВСЬКИЙ Дмитро Іванович**,

*Національний фармацевтичний університет,*

*завідувач кафедри заводської технології ліків*

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

**ЯРНИХ Тетяна Григорівна**,

*Національний фармацевтичний університет, завідувачка кафедри технології ліків*

кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник

**КОЗЛОВА Неллі Георгіївна,**

*Державний науковий центр лікарських засобів, завідувачка сектору супозиторних лікарських форм*

**Провідна установа:** Національна медична академія післядипломної освіти

ім. П.Л. Шупика МОЗ України,

кафедра технології ліків та клінічної фармації

Захист дисертації відбудеться „6” квітня 2007 року о 1200 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53

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

Автореферат розісланий „\_\_” *березня* 2007 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

д-р. біол. наук, проф. Л.М. Малоштан

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** У зв’язку з тим, що в наш час питання охорони здоров’я жінки і майбутнього покоління висуваються як першочергові, все більшої актуальності набувають програми планування сім’ї та регулювання народжуваності. У розв’язанні цієї проблеми беруть участь не тільки лікарі, соціологи, демографи, але й аптечні працівники, які безпосередньо беруть участь у визначенні потреби в протизаплідних засобах та забезпеченні ними населення.

Спектр сучасних контрацептивних засобів представлений лікарськими препаратами з двома різними механізмами протизаплідної дії: гормональні та сперміциди.

Механізм контрацептивної дії всіх лікарських препаратів на гормональній основі пов’язаний із зворотним впливом цих засобів на фізіологічні процеси в організмі людини, що забезпечують її фертильну функцію: продукування, дозрівання та розвиток статевих клітин, збільшення густини цервікального слизу, зниження здатності ендометрія до імплантації бластоцисти та ін.

Неможливо уникнути загального впливу гормональних контрацептивів на організм людини через специфічність механізму їх контрацептивної дії. Тому всі гормональні контрацептиви вимагають виваженого підходу до призначення через велику кількість протипоказань до застосування та низку можливих небажаних побічних ефектів, які можуть значно знизити якість життя, по суті, здорової людини.

Сперміциди ж діють безпосередньо на сперматозоїди, руйнуючи їх мембрани, в порожнині піхви після еякуляції. Таким чином, вони унеможливлюють зачаття, локально знищивши одну з двох видів клітин, необхідних для запліднення. Деякі сперміциди через специфіку своєї дії здатні також згубно діяти на штами багатьох патогенних мікроорганізмів – збудників захворювань, що передаються статевим шляхом. Отже, застосовуючи сперміциди з метою контрацепції, досягається ще й можливість збереження здорового статевого партнера від зараження різними інфекціями.

Завдяки місцевій дії побічні ефекти сперміцидів можуть бути мінімальними, а їх застосування необмеженим. Головне, щоб речовини, які застосовуються для виготовлення контрацептивних лікарських препаратів, були безпечними.

Перспективним є використання для цього сперміцидів рослинного походження.

Такою речовиною є, наприклад, глюкорібін – рослинний комплексний препарат, виділений з листків смородини чорної, здатний пригнічувати рухівну активність сперматозоїдів.

Слід зазначити, що арсенал лікарських препаратів сперміцидної дії на фармацевтичному ринку України досить обмежений, а наявні лікарські форми представлені, в основному, лікарськими препаратами закордонного виробництва з високою вартістю, а вітчизняні засоби практично відсутні. Упровадження ж у медичну практику нового протизаплідного засобу на основі рослинної сировини дасть можливість підвищити ефективність, безпеку та доступність контрацепції для населення України.

В аспекті викладеного проблема створення вітчизняних контрацептивних лікарських препаратів сперміцидної дії є актуальною.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету („Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної та природної сировини, зокрема продуктів бджільництва, для дорослих і дітей”, номер державної реєстрації 0198U007008) та проблемної комісії „Фармація” МОЗ та АМН України.

**Мета і завдання дослідження.** Метою наших досліджень стала розробка науково обґрунтованого складу, технології та методик контролю якості вагінальної лікарської форми у вигляді супозиторіїв з речовиною рослинного походження глюкорібіном для місцевої контрацепції.

Реалізація поставленої мети вимагала вирішення таких завдань:

* дослідити стан вітчизняного фармацевтичного ринку протизаплідних лікарських засобів для місцевого застосування;
* вивчити літературні дані з проблем планування сім’ї та доцільність застосування вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном для запобігання запліднення;
* розробити оптимальний склад та технологію супозиторіїв з глюкорібіном;
* дослідити фізико-хімічні властивості розроблених супозиторіїв;
* встановити основні показники якості супозиторіїв з глюкорібіном, обґрунтувати терміни та умови їх зберігання;
* проаналізувати дані біологічних експериментів по вивченню контрацептивної, протизапальної і антимікробної активності та нешкідливості вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном;
* розробити необхідну аналітично-нормативну та нормативно-технологічну документацію на лікарський препарат з метою його впровадження у медичну практику.

*Об’єкт дослідження* – лікарська форма для вагінального застосування у вигляді супозиторіїв з глюкорібіном для контрацепції.

*Предмет дослідження* – розробка науково обґрунтованого складу і технології лікарської форми для вагінального застосування у вигляді супозиторіїв на основі біологічно-активної субстанції рослинного походження – „Глюкорібін”. Вивчення фізико-хімічних властивостей розробленого засобу, вибір та обґрунтування критеріїв якості препарату, а також методик їх визначення, розробка проекту аналітичної нормативної документації. Аналіз результатів дослідження специфічної біологічної активності і нешкідливості, а також обґрунтування типу упаковки і терміну придатності препарату. Розробка проекту технологічного регламенту для впровадження препарату в промислове виробництво.

*Методи дослідження.* Для вирішення поставлених у роботі завдань застосовувались загальноприйняті органолептичні, технологічні, фізико-хімічні (визначення температури плавлення, температури тверднення, розпадання, реологічних властивостей тощо), мікробіологічні та біологічні (вивчення активності та нешкідливості створених експериментальних зразків на тваринах та антимікробних властивостей на різних штамах мікроорганізмів) методи досліджень, що дозволяють об’єктивно оцінювати якісні та кількісні характеристики препарату на підставі експериментально одержаних та статистично оброблених результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів***.* Розроблено науково-методичний підхід до створення комбінованих вагінальних протизаплідних препаратів, що містять рослинний комплекс і синтетичну субстанцію. Вперше науково обґрунтовано доцільність та можливість створення вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном для медикаментозного планування сім’ї. На основі вивчення фізико-хімічних та технологічних властивостей рослинного комплексного препарату „Глюкорібін” вперше розроблено і теоретично обґрунтовано раціональний склад і технологію виготовлення нових супозиторіїв для вагінального застосування. Опрацьовані методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту діючих речовин, що ввійшли до проекту аналітичної нормативної документації, яка регламентує якість, умови зберігання та термін придатності запропонованого лікарського препарату. Доклінічним дослідженням доведена висока антимікробна та специфічна (контрацептивна) активність супозиторіїв з глюкорібіном.

За одержаними результатами проведених досліджень отримано патент України № 20216 на контрацептивний засіб у формі вагінальних супозиторіїв.

**Практичне значення одержаних результатів.** Створено новий оригінальний лікарський препарат з рослинним комплексом „Глюкорібін” для вагінального застосування. Розроблено проект АНД на запропонований препарат і проект технологічного регламенту на виготовлення вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном. Технологію виготовлення вагінальних супозиторіїв апробовано в умовах Луганської фармацевтичної фабрики ЛОКВП „Фармація” (акт про апробацію від 20.04.05 р.).

Розроблено технологічну інструкцію та апробовано технологію виготовлення препарату в умовах аптек (акти про апробацію від 16.02.05 р. та 17.05.05).

Фрагменти роботи впроваджені до навчального процесу кафедри технології ліків, організації та економіки фармації Луганського державного медичного університету (акт упровадження від 06.04.05 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт упровадження від 30.03.06 р.) та кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт упровадження від 20.11.06 р.).

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. У комплексному дослідженні зі створення нового препарату для місцевої контрацепції особисто здобувачем:

* проведено аналіз літературних даних із метою аналізу сучасного стану проблеми планування сім’ї в Україні та можливих способів її вирішення, методів та засобів контрацепції, що застосовуються для попередження небажаної вагітності;
* на основі аналізу літературних джерел визначено методологічні основи планування потреби в лікарських засобах та необхідність вивчення стану фармацевтичного ринку аналогів розроблюваного лікарського препарату;
* досліджено стан ринку місцевих контрацептивів та доведено необхідність у розробці ефективних та безпечних контрацептивів для місцевого застосування, бажано на рослинній основі;
* теоретично обґрунтовано найбільш доцільну лікарську форму для розробки нового контрацептиву місцевої дії;
* підібрані діючі і допоміжні речовини для їх включення до складу вагінальних супозиторіїв;
* вивчено можливість розширення спектру основ, що можуть бути застосовані при виготовленні вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном шляхом підбору поверхнево-активних речовин;
* розроблено технологію виготовлення вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном, визначено технологічні параметри та послідовність введення діючих речовин в основу;
* вивчено фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості запропонованих вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном;
* розроблено показники якості та методики стандартизації вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном, що увійшли до проекту АНД;
* вивчено стабільність вагінальних супозиторіїв у процесі зберігання;
* розроблено проект технологічного регламенту на виробництво препарату;
* узагальнено результати експериментальних досліджень по вивченню протизаплідної та антимікробної активності та нешкідливості препарату.

Персональний внесок у всіх опублікованих наукових працях зі співавторами (Дмитрієвський Д.І., Кисличенко В.С., Малоштан Л.М., Катаєва О.О.) вказується за текстом дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні теоретичні і практичні результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Фармація ХХІ століття” (Харків, 2002 р.), Міжнародній науково-практичній конференції “Здобутки та перспективи розвитку управління фармацевтичними організаціями в умовах ринкової економіки” (Харків, 2003 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених та студентів „Перспективи розвитку сімейної медицини в Україні” (Луганськ, 2003 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Фармацевтичне право в системі правовідносин: держава – закон – виробник – лікар - пацієнт – провізор – ліки - контролюючі та правоохоронні органи” (Харків, 2005), I-й Міжнародній науково-практичній конференції „Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів” (Тернопіль, 2006 р.) та на міжкафедральному науковому семінарі Національного фармацевтичного університету (Харків, 2006 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових робіт, у тому числі 4 статті (3 з яких у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК), 3 тез доповідей на науково-практичних конференціях, патент України.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота виконана на 134 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 17 таблицями та 21 рисунком. Бібліографія включає 179 джерел літератури, з них 138 на іноземній мові.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**У вступі** обговорюється актуальність теми, формулюються основні завдання досліджень, відзначається наукова новизна і практична цінність отриманих результатів.

У **першому розділі** охарактеризовані основні напрямки вирішення проблеми планування сім’ї, описані сучасні методи контрацепції та найбільш розповсюджені контрацептивні засоби, наведені результати вивчення ринку місцевих контрацептивів.

Фармацевтичний ринок лікарських препаратів для місцевої контрацепції представлений 12 торговими назвами (табл. 1), причому всі місцеві контрацептиви відпускаються з аптек без рецепта лікаря.

Таблиця 1

Асортимент протизаплідних засобів для місцевого застосування

на фармацевтичному ринку України (станом на 19.08.2002)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| №з/п | Торгова назвапрепарату | Форма випуску | Країна-виробник | Фірма-виробник |
| 1. | Фарматекс 18,9 мг № 10 | супоз. вагін. | Франція | „Innotech” |
| 2. | Фарматекс 18,9 мг № 5 | супоз. вагін. | Франція | „Innotech” |
| 3. | Фарматекс 20 мг № 12 | табл. вагін. | Франція | „Innotech” |
| 4. | Фарматекс 60 мг № 2 | тампони вагін. | Франція | „Innotech” |
| 5. | Фарматекс 72 г № 1 | крем вагін. | Франція | „Innotech” |
| 6. | Еротекс 18,9 мг № 5 | супоз. вагін. | Україна | СП „Сперко” |
| 7. | Еротекс 18,9 мг № 10 | супоз. вагін. | Україна | СП „Сперко” |
| 8. | Стерилін № 5 | супоз. вагін. | США | „Four Ventures” |
| 9. | Патентекс Овал 75 мг № 12 | супоз. вагін. | Німеччина | „Merz & Co.” |
| 10. | Супозиторії «Контрацептин Т” № 10 | супоз. вагін. | Росія | ВАТ „Нижфарм” |
| 11. | Деказоль 26 мг 30,0 г. | аерозоль | Україна | ВАТ „Стома” |
| 12. | Деказоль 52 мг 60,0 г. | аерозоль | Україна | ВАТ „Стома” |

Згідно з АТС класифікацією їх поділяють за складом діючої речовини. Із всієї сукупності асортименту протизаплідних засобів для місцевого застосування на фармацевтичному ринку України 58, 3 % - це препарати, що містять в своєму складі бензалконія хлорид (код АТС G 02BB01): французький препарат „Фарматекс” в пяти лікарських формах (виробник фірма “Innotech”), та український – „Еротекс” в двох лікарських формах (виробник СП “Сперко”). 16,7 % займають препарати, що містять нонаксинол (код АТС G02BB02) зарубіжного виробництва: Стерелін, США (виробник фірма „Four Ventures”) Патентекс овал, Німеччина (виробник фірма „Merz &Co”). До препаратів, що містять інші діючі речовини (код АТС G02BB10) відносяться „Супозиторії Контрацептин Т”, Росія (виробник “Нижфарм”) та „Деказоль”, Україна (виробник “Стома”).

Вивчено номенклатуру контрацептивів для місцевого застосування за лікарськими формами. Результати аналізу ринку місцевих контрацептивів за лікарськими формами представлено на рисунку 1.

Рис. 1. Характеристика контрацептивів для місцевого застосування за лікарськими формами.

На рис. 1. видно, що місцеві контрацептиви за лікарськими формами на ринку України представлені у вигляді: крему, тампонів та таблеток вагінальних, аерозолів та вагінальних супозиторіїв. Причому лікарська форма місцевих контрацептивів у вигляді супозиторіїв є найбільш розповсюдженою.

Нами були проаналізовані ринкові ціни на місцеві контрацептиви за пропозиціями гуртових фармацевтичних фірм у найбільш популярних виданнях, де публікується така інформація. Дослідження показало, що собівартість засобів для місцевої контрацепції коливається в межах 1-5 $ США за одиницю. А найдоступнішими з цієї групи є „Супозиторії Контрацептин Т” виробництва ВАТ “Нижфарм”. Препарати вітчизняного виробництва займають другу позицію, а найвищі ціни має продукція виробників дальнього зарубіжжя.

Не дивлячись на те, що на фармацевтичному ринку України з’явились контрацептиви вітчизняного виробництва, ціни на них досить високі. Найдешевшим є препарат російського виробництва, ціна на який втричі нижча ніж на свічки „Еротекс” виробництва України.

Узагальнено дані літератури, які характеризують стан проблеми планування сім’ї, контрацепції та перспективи розвитку технології місцевих контрацептивів і свідчать про доцільність розробки безпечних (бажано рослинного походження) та ефективних лікарських засобів для місцевої контрацепції.

Визначено медичні та етичні аспекти використання вагінальних супозиторіїв.

У **другому розділі** описана загальна методологія проведення дослідження, характеристики діючих та допоміжних речовин, які визначають спосіб приготування вагінальних супозиторіїв.

При опрацюванні складу місцевого контрацептиву у вигляді вагінальних супозиторіїв, як активна субстанція був використаний глюкорібін (полісахаридний комплекс). Ця речовина була виділена з лисків смородини чорної на кафедрі хімії природних сполук НФаУ (проф. В.С. Кисличенко) та у дослідах „іn vitro” показала сперміцидну активність, яка була запатентована.

Наші дослідження проводились з глюкорібіном отриманим в умовах промислового виробництва ВАТ „Лекхім Харків”.

При опрацювання складу вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном було вирішено застосувати ще одну діючу речовину: антисептик широкого спектру дії – бензалконію хлорид.

В процесі визначення оптимального складу застосовували допоміжні речовини, які широко використовуються у фармацевтичній технології.

Обґрунтовано вибір методик, що використані для проведення досліджень. Описані методики органолептичних, фізико-хімічних, реологічних, аналітичних досліджень та розроблена методика виділення діючих речовин із лікарської форми.

Нами запропоновані та опрацьовані методики кількісного визначення глюкорібіну та бензалконію хлориду за допомогою абсорбційної спектрофотометрії. Визначення глюкорібіну проводили на СФ-56 при λ=460 нм (за вмістом відновлюваних моносахарів після гідролізу полісахаридного комплексу), бензалконію хлориду при λ=257 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм.

У **третьому розділі** наведені результати теоретичних та експериментальних досліджень з вибору діючих речовин та їх контцентрації. Обґрунтована необхідність введення додаткової діючої речовини – бензалконію хлориду для надання вагінальним супозиторіям властивостей антисептика. За допомогою фармако-технологічних досліджень вибрано найбільш сприйнятну основу – твердий жир (табл. 2).

Таблиця 2

Зовнішній вигляд супозиторіїв із глюкорібіном виготовлених на різних основах

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Твердий жир | Вітепсол W-35 | ПЕО 400+ПЕО 1500 (5:95) | Основа чеська |
| Рівномірно забарвлені світло-коричневі, гладенькі, без тріщин та сколів супозиторії, інколи присутній невеликий повітряний стрижень | Часткова седиментація (більш інтенсивно забарвлена зона нижнього краю супозиторіїв), наявність деяких потрісканих супозиторіїв. | Більш виражена седиментація (майже повністю забарвлення перейшло у зону нижнього краю супозиторіїв) | Більш виражена седиментація (майже повністю забарвлення перейшло у зону нижнього краю супозиторіїв), наявність тріщин та сколів на супозиторіях після охолодження та розкриття форми |

Експериментально виключено можливість застосування інших основ, навіть при введенні до складу найбільш розповсюджених поверхнево-активних речовин (табл. 3).

Таблиця 3

Зовнішній вигляд супозиторіїв із глюкорібіном виготовлених на різних основах з додаванням ПАР

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ПАРОснова | Емульгатор № 1 | Твін-80 | Емульгатор Т-2 | Препарат ОС-20 |
| Твердий жир | Рівномірно забарвлені, світло-коричневі, гладенькі, без тріщин та сколів супозиторії |
| Вітепсол W-35 | Часткова седиментація (більш інтенсивно забарвлена зона нижнього краю супозиторіїв), наявність деяких потрісканих супозиторіїв. |
| ПЕО 400+ПЕО 1500 (5:95) | Більш виражена седиментація (майже повністю забарвлення перейшло у зону нижнього краю супозиторіїв) |

На підставі проведених фармако-технологічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень запропоновано оптимальний склад вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном:

Глюкорібіну 0,075

Бензалконію хлориду 0,0075

Твердого жиру до 4, 0 в перерахунку на один супозиторій.

Нами була розроблена технологія виготовлення вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном в умовах аптеки та промислового виробництва.

Підбираючи оптимальні умови введення лікарських речовин в основу, готували вагінальні супозиторії різними способами та контролювали фізико-хімічні і фармако-технологічні властивості отриманих зразків.

Спосіб 1. Подрібнений у сухому вигляді глюкорібін розтирають з рівною (або двохкратною) кількістю розтопленої основи, потім до ції суміші додають бензалконію хлорид і диспергують, додаючи по частинах розтоплену основу.

Спосіб 2. Подрібнений у сухому вигляді глюкорібін розтирають з невеликою кількістю соняшникової чи оливкової олії для формування пульпи, потім до ції суміші додають бензалконію хлорид і ретельно диспергують для максимального і рівномірного розподілу діючих речовин, далі розтирають з невеликою кількістю розтопленої основи, додаючи по мірі розподілу діючих речовин основу, що лишилась.

Теоретично було спрогнозовано, що кращих результатів буде досягнуто при приготуванні вагінальних супозиторіїв за допомогою способу 2 так як, диспергуючи молорозчинний у воді, та нерозчинний в органічних розчинниках глюкорібін з бензалконія хлоридом, який має властивості поверхнево-активної речовини, ми таким чином збільшуємо його спорідненість з основою (твердим жиром). Це припущення було підтверджене при вивченні фізико-хімічних та фармако-технологічних показників.

Проведено дослідження стану диспергованих частинок складу в основі за допомогою фотографування під мікроскопом зразків супозиторіїв, виготовлених різними способами (рис 2).



 Фото 1 Фото 2

Рис.2. Мікрофотографії зразків супозиторіїв з глюкорібіном, виготовлених за запропонованою технологією (фото 1) та іншим способом (фото 2) збільшення х 300 (масштаб 1: 33 мкм).

Дослідження показало що у супозиторіїв, виготовлених за запропонованою технологією (фото 1), досягається більш рівномірний розподіл нерозчинених часток в основі та їх краще подрібнення.

Доведена відсутность взаємодії між діючими речовинами складу вагінальних супозиторіїв за допомогою ІЧ-спектроскопії.

Наведені результати реологічних досліджень вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном, які дозволили визначити оптимальний діапазон температур розливу супозиторної маси у форми, що дає змогу водночас без перешкод розливати супозиторну масу та попереджувати можливу седиментацію нерозчинених частинок у розплаві. Встановлена залежність структурної в’язкості супозиторної маси від температури при різних градієнтах швидкості зсуву та побудовані реограми супозиторної маси вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном (рис 3).

τ, Па

Dr с-1

Рис. 3 Реограми супозиторної маси вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном при температурах (t): 1 – 33○С, 2 – 35○С, 3 - 37○С, 4 -38○С.

Вивчення стійкості до осідання нерозчинених частинок у розплаві супозиторних мас, виготовлених різними способами дозволило встановити найоптимальніший діапазон температур введення діючих речовин в основу, розливу супозиторної маси (35-37○ С) та розмір нерозчинених часток при якому система більш стабільна (2-30 мкм).

Розроблена технологічна схема виробництва вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном (рис. 4).

У **четвертому розділі** наведені результати фізико-хімічних досліджень вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном (табл. 4).

Таблиця 4

Фізико-хімічні та фармако-технологічні показники основи та супозиторіїв із глюкорібіном

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ПоказникиОб’єкти | t плавлення, 0С | Час повної деформації, хв. | Розпадан-ня, хв. | t тверднен-ня, °С  |
| Супозиторії з глюкорібіном  | 36,8 | 15,0 | 19,2 | 32,6 |
| Твердий жир | 36,2 | 13,5 | 16,5 | 31,4 |



**Виготовлення вагінальних супозиторіїв із глюкорібіном**

Контроль у процесі виготовлення

Жир твердий

Плівка ПВХ

Глюкорібін, бензалконія хлорид, олія соняшникова,

основа із стадії 1

Концентрат із стадії 2, основа із стадії 1

Вихідна сировина, проміжна продукція та матеріали

Підготовка

основи Р-9

Пакування пачок в коробки

Приготування концентрату лікарських речовин Р-10, РМ-13

Введення концентрату в основу

**Дозування та пакування супозиторіїв**

Підготовка контурних чарунок ГФ-16, ГФ-17

Температура нагріву і якість зварювання штампів

Температурний режим, повнота розплавлення

Температура, режим перемішування, розмір часток глюкорібіну

Температура, режим перемішування, гомогенність, контроль проміжної продукції

Маса супозиторна

Наповнення чару-нок супозиторною масою Р-11, ГФ-20

Охолодження супозиторіїв, запайка, різка, відбраковка Х-21, ГФ-23

Чарунки із супозиторіями

Пакування та маркування супозиторіїв, ГФ-26

Температура та час охолодження, температура запайки, чіткість нанесення друку

Точність дозування автомату, температура

Пачки, чарунки із супозиторіями

Комплектність, точність друку (номер серії, термін придатності)

Пачки із супозито-ріями, коробки, групові етикетки

Кількість пачок у коробці, чіткість друку

Карантинний склад

ДР 1

ДР 2

ТП 1

ТП 2

ТП 3

ТП 4

ПМВ 4.1.

ПМВ 4.2.

Контроль готової продукції за показниками АНД

Склад готової продукції

Мікробіологічна чистота

Втрати

Втрати

Втрати

Рис. 4. Технологічна схема виробництва вагінальних супозиторіїв із глюкорібіном.

Всі фізико-хімічні показники відповідають вимогам ДФУ, встановленим для вагінальних супозиторних лікарських форм.

Розроблені способи ідентифікації діючих речовин складу вагінальних супозиторіїв із глюкорібіном (табл. 5) та їх кількісного визначення.

Таблиця 5

Результати спостережень ідентифікації діючих речовин у вагінальних супозиторіях із глюкорібіном та субстанціях

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № з/п | Спосіб ідентифікації | Досліджуваний об’єкт |
| Глюкорібін | Бензалконію хлорид | Вагінальні супозиторії з глюкорібіном |
| 1. | Реакція виявлення полісахаридів з 96% спиртом етиловим | Пластивчаті згустки |  | З’являються пластивчаті згустки |
| 2. | Хроматографування у тонкому шарі сорбенту | Пляма бурого кольору на рівні плями бурого кольору стандартного зразка галактози, пляма рожевого кольору на рівні плями рожевого кольору стандартного зразка арабінози, наявні інші плями моносахаридів |  | З’являються пляма бурого кольору на рівні плями бурого кольору стандартного зразка галактози, пляма рожевого кольору на рівні плями рожевого кольору стандартного зразка арабінози, інші плями моносахаридів |
| 3. | Реакція з розведеною азотною кислотою |  | Білий осад, розчинний в 96 % етанолі | З’являється білий осад, розчинний в 96 % етанолі |
| 4. | Реакція з нітратом срібла на хлорид-іон |  | Білий сирнистий осад | З’являється білий сирнистий осад |
| 5. | Спектрофотометрія на ділянці від 220 до 350 нм. |  | Піки за довжини хвилі при 257, 263, 269 нм та плато при 250 нм. | Реєструються піки за довжини хвилі при 257, 263, 269 нм та платопри 250 нм. |

Були опрацьовані методики ідентифікації глюкорібіну за допомогою ТШХ та кількісного визначення діючих речовин супозиторіїв методом спектрофотометрії. У процесі вирішення цих завдань нами було розроблено схему відокремлення кожного компонента складу, що дозволило провести індивідуальний аналіз для всіх речовин окремо.

Слід відмітити, що визначення глюкорібіну методом ТШХ проводилось за наявністю певних моносахарів в гідролізаті препарату (арабіноза, галактоза). Кількісне визначення за опрацьованою методикою проводили на спектрофотометрі СФ-56.

Для бензалконію хлориду було встановлено, що найменша похибка та наявність прямої залежності оптичної густини розчину препарату від його концентрації (закон Бугера-Ламберта-Бера) спостерігалось при λ=257 нм, а для глюкорібіну спектрофотометричне визначення його гідролізату проводили при λ=460 нм.

За результатами статистичної обробки результатів кількісного аналізу, відносна похибка визначення глюкорібіну не перевищує ±4,3 %, а бензалконію хлориду ± 3,9 %.

При стандартизації вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном вивчались показники якості, які визначають терапевтичну ефективність даної лікарської форми та незмінність цих показників в процесі зберігання: опис, середня маса, однорідність маси, розпадання, температура плавлення, ідентифікація, однорідність вмісту, мікробіологічна чистота, кількісне визначення (глюкорібін (відновлювальні моносахариди) та бензалконію хлорид) на основі загальноприйнятих методик та ДФУ. За допомогою періодичного контролю (з інтервалом у 6 місяців) встановлено незмінність показників якості вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном протягом двох років зберігання (табл 6).

Таблиця 6

Результати поточних аналізів вагінальних супозиторіїв у процесі зберігання

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Параметри оцінки якості | Вимоги АНД | Дата аналізу та переконтролю |
| 10.01.03 | 12.06.03 | 14.11.03 | 12.03.04 | 10.09.04 |
| + (15÷25)0С / + (8÷15)0С |
| Опис | Вагінальні супозиторії, яйцеподібної форми, світло-коричневого кольору, без запаху. | Вагінальні супозиторії, яйцеподібної форми, світло-коричневого кольору, без запаху. |
| Середня маса | Від 3,8 до 4,2 г. | 3,95 / 3,90 | 4,05 / 3,95 | 4,10 / 4,05 | 4,05 / 4,05 | 4,0 / 3,95 |
| Однорідність маси | ± 5 % від середньої маси вагінального супозиторію, тільки 2 вагінальні супозиторії з 20 можуть вийти за ці межі, але не перевищувати ± 10 % | Відпов. | Відпов. | Відпов. | Відпов. | Відпов. |
| Розпадання | Не більше 60 хв. | 19,2 / 19,2 | 19,2 / 19,3 | 19,3 / 19,2 | 19,3 / 19,2 | 19,2 / 19,3 |
| Температура плавлення | Не більше 37 0 С. | 36, 8 / 36,8 | 36,9 / 36,8 | 36,7 / 36,7 | 36,8 / 36,7 | 36,8 / 36,7 |
| **Ідентифікація:** |  |  |  |  |  |  |
| *Глюкорібін:*1. (Полісахариди) Реакція з 96 % етанолом | Утворюються пластивчаті згустки. | Позитив. | Позитив. | Позитив. | Позитив. | Позитив. |
| 2. (Відновлювальні моносахариди після гідролізу полісахариду) ТШХ | На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися плями, забарвлені в буруватий колір – галактоза; у рожевий колір – арабіноза на рівні плями на хроматограмі розчину СЗ галактози та арабінози. Можлива наявність плям інших моносахаридів | Відпов. | Відпов. | Відпов. | Відпов. | Відпов. |
| *Бензалконію хлорид:*1. Реакція з розведеною азотною кислотою | Утворюється білий осад, розчинний в 95 % етиловому спирті | Позитив. | Позитив. | Позитив. | Позитив. | Позитив. |
| 2. Спеткрофото-метрія | Спостерігаються максимуми поглинання (піки) при 257, 263, 269 нм та плато при 250 нм±2 нм | Позитив. | Позитив. | Позитив. | Позитив. | Позитив. |
| 3. Реакція з розчином срібла нітрату | Утворюється білий сирнистий осад | Позитив. | Позитив. | Позитив. | Позитив. | Позитив. |
| Однорідність вмісту | Вміст діючих речовин у кожному з 10 вагінальних супозиторіїв повинен бути від 85,0 до 115 %, від вказаного в розділі “Склад на один супозиторій”, а відносне стандартне відхилення не повинне перевищувати 6,0 % . Вміст діючих речовин у кожному з 30 вагінальних супозиторіїв повинен бути від 85, 0 до 115 %, від вказаного у розділі “Склад на один супозиторій”, і тільки в одному з 30 супозиторіїв вміст кожної з діючих речовин може перевищувати ± 15 % від вказаної в розділі “Склад на один супозиторій” , але не більше ± 25 %, а відносне стандартне відхилення для 30 супозиторіїв не повинне перевищувати 7,8 % | Відпов. | Відпов. | Відпов. | Відпов. | Відпов. |
| Мікробіологічна чистота | У 1 г препарату допускається наявність не більше 100 бактерій і грибів (сумарно).Не допускається наявність ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій у 1 г. Не допускається наявність Pseudomonas aeruginosa у 1 г , Не допускається наявністьStaphylococcus aureus у 1 г . | Відпов. | Відпов. | Відпов. | Відпов. | Відпов. |
| Кількісне визначення*Глюкорібін (відновлювальні моносахариди)* | Не менше 0,006 г. | 0,0069 / 0,0071 | 0,0068 / 0,0070 | 0,0067 / 0,0068 | 0,0071 / 0,0070 | 0,0072 / 0,0069 |
| *Бензалконію**хлорид* | Від 0,0068 до 0,0083 г. В перерахунку на середню масу одного супозиторія | 0,0074 / 0,0075 | 0,0076 / 0,0075 | 0,0075 / 0,0077 | 0,0075 / 0,0075 | 0,0079 / 0,0078 |

У **п’ятому розділі** наведені результати біологічних, мікробіологічних і токсикологічних досліджень вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном. Вивчення контрацептивної, протимікробної дії, а також тератогенного та ембріотоксичного впливу на живий організм проведено на кафедрі фізіології Національного фармацевтичного університету під керівництвом доктора біологічних наук, професора Малоштан Л. М.

Дослідження на щурах показали, що вагінальні супозиторії з глюкорібіном виявляють контрацептивну активність не нижчу ніж препарат порівняння „Еротекс”.В умовах експерименту „in vitro” встановлений широкий спектр антимікробної активності вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном. Причому максимальну активність досліджувані супозиторії проявляють відносно Staphylococcys aureus, Bacillus subtilis і Klebsiella pneumoniae та перевищують активність препарату порівняння «Еротекс» відносно цих культур, але декілька поступаються йому щодо культур Streptococcus mitis і Candida albicans та практично не відрізняються відносно інших культур. В результаті біологічного дослідження доведена відсутність ембріолетальної та тератогенної дії вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном.

Матеріали доклінічного дослідження запропонованих супозиторіїв з глюкорібіном готуються для направлення до Фармакологічного центру МОЗ України.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

Дисертація присвячена розробці складу та технології і методик контролю якості вагінальних супозиторіїв сперміцидної дії з рослинним комплексом „Глюкорібін”.

1. На основі дослідження ринку лікарських препаратів контрацептивів для місцевої дії обґрунтована необхідність впровадження нового вітчизняного лікарського засобу для місцевої контрацепції.
2. З використанням системного підходу на основі проведених технологічних, фізико-хімічних, хімічних, мікробіологічних та біологічних досліджень вперше запропоновано склад і розроблено технологію виготовлення вагінальних супозиторіїв для місцевої контрацепції. Активні речовини: глюкорібін – рослинного походження та бензалконію хлорид. Підібрані оптимальні дози лікарських речовин.
3. Означено коло вимог і обмежень для препарату контрацептивної дії, на основі яких сформовано план дослідницьких робіт з вибору і обґрунтування компонентів основи розроблюваного засобу.
4. За результатами комплексу фармако-технологічних досліджень вибрано основу (твердий жир) та вивчена можливість застосування інших основ для виготовлення препарату.
5. Доведено відсутність взаємодії між компонентами за допомогою ІЧ-спектрофотометричного дослідження.
6. Розроблена раціональна технологія виготовлення препарату, на основі чого складено технологічний регламент на виробництво лікарського засобу „Вагінальні супозиторії з глюкорібіном”. Технологія апробована в умовах виробництва на базі Луганської фармацевтичної фабрики ЛОКВП „Фармація”.
7. З метою стандартизації розробленого лікарського препарату опрацьовані сучасні методики контролю якості, серед яких – абсорбційна спектрофотометрія та тонкошарова хроматографія (ідентифікація та кількісне визначення). На основі проведених досліджень розроблено проект АНД на запропонований препарат.
8. За допомогою комплексу біологічних досліджень доведено високу протизаплідну і антимікробну ефективність, відсутність тератогенної дії та ембріотоксичного впливу препарату.
9. Фрагменти роботи включено до навчальної літератури та впроваджено до навчального процесу ряду вищих освітніх закладів України.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Передерій Є. О., Дмитрієвський Д. І . Вивчення ринку протизаплідних лікарських засобів для місцевого застосування // Фармацевтичний журнал. – 2003. – № 3. - С. 20-22. (Особистий внесок дисертанта: аналіз ринку протизаплідних засобів для місцевого застосування, визначення перспективних напрямків розробки та виробництва вагінальних супозиторіїв сперміцидної дії, підготовка статті).

2. Дмитрієвський Д.І., Передерій Є.О., Малоштан Л.М. Розробка складу та дослідження вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном // Вісник фармації. – 2005. - № 3 (43). – С. 24-27. (Особистий внесок: планування експерименту, виготовлення зразків, експериментальна частина досліджень та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).

3. Дмитрієвський Д.І., Передерій Є.О., Катаєва О.О. Розробка методик стандартизації вагінальних супозиторіїв із глюкорибіном // Медична хімія. – 2006. - № 2. – С. 98-104. (Особистий внесок: планування експерименту, виготовлення зразків, експериментальна частина досліджень та узагальнення експериментальних даних, підготовка статті).

4. Патент України № 20216, МПК (2006) А 61 К 9102, А 61 К 31/205 (2006.01), А 61 К 36/00 Контрацептивний засіб у формі вагінальних супозиторіїв / Д.І. Дмитрієвський, Є.О. Передерій, Л.М. Малоштан та ін., заявл. 13.07.2006, опубл. 15.01.07. Бюл. № 1. (Особистий внесок: розробка складу та оформлення матеріалів патенту).

5. Гудзенко А.П., Бенюх Н.Ф., Передерий Е.А., Никифорова М.А. Изучение некоторых аспектов планирования семьи // Український медичний альманах. – 2003. – №6 (додаток). – С. 68-70 (Участь у дослідженні, проведення експерименту, аналіз та узагальнення результатів досліджень. Підготовка статті).

6. Передерій Є.О., Дмитрієвський Д.І. Аналіз ринку контрацептивів для місцевого застосування // Фармація 21 століття: Матеріали науково-практичної конференції (23-24 жовтня 2002 р., м. Харків) / Редкол.: В.П. Черних, І.С. Гриценко, В.М. Толочко. – Х.: Вид-во НФАУ: Золоті сторінки, 2002. – 312 с. (ISBN: 966-8032-51-9)

7. Передерій Є.О., Дмитрієвський Д.І., Кисличенко В.С. Медико-економічні аспекти створення лікарських препаратів контрацептивної дії // Здобутки та перспективи розвитку управління фармацевтичними організаціями в умовах ринкової економіки: Матеріали наук.-практ. конф. (26 березня 2003 р.). – Х.: Вид-во НФАУ, 2003. – 260 с. (217-218 стр).

8. Кисличенко В.С., Передерій Є.О., Катаєва О.О., Карамавров В.С. Новий лікарський препарат контрацептивної дії – вагінальні супозиторії з глюкорібіном // Ліки України. – 2005. – додаток № 9. – Фармацевтичне право в системі правовідносин: держава – закон - виробник – лікар – пацієнт – провізор – ліки – контролюючі та правоохоронні органи. – С. 190.

**АНОТАЦІЯ**

**Передерій Є.О. „Розробка складу і технології вагінальних супозиторіїв сперміцидної дії з рослинним комплексом „Глюкорібін”**. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – „Технологія ліків та організація фармацевтичної справи”. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2007.

З використанням системного підходу вперше проведено комплексне дослідження з метою створення засобу для місцевої контрацепції у формі вагінальних супозиторіїв на основі субстанції рослинного походження – глюкорібіну та синтетичної субстанції бензалконію хлориду.

На підставі аналізу результатів технологічних, фізико-хімічних, біологічних та мікробіологічних досліджень розроблено оптимальний склад та обґрунтовано раціональну технологію вагінальних супозиторіїв з глюкорібіном. Запропоновано показники якості препарату та методики їх визначення. Вивчено властивості супозиторіїв і дослідження їх стабільності у процесі зберігання. Проведено повний цикл доклінічних випробувань.

*Ключові слова:* глюкорібін, вагінальні супозиторії, місцева контрацепція, технологія, протизаплідні засоби.

**АННОТАЦИЯ**

**Передерий Е.А. Разработка состава и технологии вагинальных суппозиториев спермицидного действия с растительным комплексом «Глюкорибин».** - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – ”Технология лекарств и организация фармацевтического дела”. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2007.

С использованием системного подхода впервые проведено комплексное исследование с целью создания контрацептивного средства для местного применения – вагинальных суппозиториев на основе глюкорибина – вещества растительного происхождения, содержащего полипептид с остатками полисахаридных цепей, а также синтетического – бензалкония хлорида.

Выбор оптимальной основы был произведён в результате технологических экспериментов с использованием наиболее распространенных основ и тех, которые выпускаются отечественной промышленностью. Изучены возможности использования поверхностно-активных веществ для оптимизации состава. В результате выбрана основа – твёрдый жир без вспомогательных веществ, так как введение поверхностно-активных веществ не улучшает свойств суппозиториев, изготовленных на других основах.

В биологическом эксперименте на животных выбрана оптимальная концентрация действующих веществ: глюкорибина 0,075, бензалкония хлорида 0,0075.

Используя данные микробиологических исследований доказано антисептическое действие препарата, причём более выраженное в отношении Staphylococcys aureus, Bacillus subtilis і Klebsiella pneumoniae нежели препарата сравнения („Эротекс”) в состав которого входит только бензалкония хлорид.

В процессе разработки рациональной технологии изготовления препарата были изучены такие параметры как порядок смешивания компонентов, температурный режим, режим гомогенизации, отсутствие химического взаимодействия основы и компонентов. Предложенная схема производства легла в основу проекта технологического регламента. Технология получения вагинальных суппозиториев апробирована в условиях промышленного производства на базе Луганской фармацевтической фабрики ЛОКПП „Фармация”.

Теоретически и практически определена возможная связь структуры и антисептического действия препарата на основании химических и биологических исследований.

Предложены методики качественного и количественного анализа препарата, на основе которых составлен проект АНД. Идентификацию и количественное определение бензалкония хлорида, а также количественное определение глюкорибина предложено осуществлять с помощью метода абсорбционной спектрофотомерии, а идентификацию глюкорибина с помощью тонкослойной хроматографии. Кроме того, проработаны также методики определения показателей качества вагинальных суппозиториев з глюкорибином как описание, однородность содержания, распадаемость, температура плавления, микробиологическая чистота. Данные показатели позволяют всесторонне и в полной мере охарактеризовать качество разработанного препарата.

Изучены физико-химические свойства вагинальных суппозиториев и доказана их стабильность на протяжении 2-х лет хранения как в прохладном месте так и при комнатной температуре в защищенном от света месте.

В результате анализа биологических исследований доказано наличие контрацептивного, а также противомикробного и противовоспалительного действия (на модели искуственного вульвовагинита). Доказано также отсутсвие ембриотоксических и тератогенных свойств предложенного препарата.

*Ключевые слова:* глюкорибин, вагинальные суппозитории, местная контрацепция, технология, противозачаточные средства.

**SUMMARY**

**E.O. Perederiy. “Development of the composition and technology of vaginal suppositories of spermicide action with “Glucoribin” plant complex”. – Manuscript.**

The thesis for attaining the scientific degree of candidate of pharmaceutical sciences in speciality 15.00.01 – “Technology of drugs and organization of pharmaceutical business”. – National university of Pharmacy, Kharkov, 2007.

Using system approach we conducted complex research with the aim of creation of means for local contraception in the form of vaginal suppositories on the basis of substance of plant origin – glucoribin and synthetic substance of benzalconium chloride.

On the grounds of the results of technological, phyco-chemical, biological and microbiological investigations we developed optimum composition and described the foundations of rational technology of vaginal suppositories with glucoribin. We suggested the indices of quality of the preparation and methods of their definition.

We studies the properties of suppositories and investigated their stability in the process of storage. We conducted the full circle of preclinical research.

 *Key words:* glucoribin, vaginal suppositories, local contraception, technology, contraceptions means.

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