

Citric acid as a pH-regulating additive in granules and the tablet matrix in enteric-coated formulations for colon-

specific drug delivery // Pharmazie. – 2004. – Vol. 59, № 4. – P. 268-273.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК КИСЛОТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ

О.В. Тригубчак, Т.А. Грошовый

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: установлено взаимное влияние количеств вспомогательных веществ при получении таблеток кислоты ацетилсалициловой методом прямого прессования на основе уравнений регрессии. Предложен оптимальный состав и способ изготовления таблеток кислоты ацетилсалициловой.

Ключевые слова: таблетки, кислота ацетилсалициловая, метод прямого прессования, уравнения регрессии.

OPTIMIZATION OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF TABLETTING OF ACETYL SALICILIC ACID

O.V. Trigubchak, T.A. Hroshovy

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the cross-coupling of amounts of auxiliary matters was established at obtaining acetyl salicilic acid pills by the method of direct pressing on the basis of regression equalizations. Optimum composition and method of tableting acetyl salicilic acid was offered.

Key words: tablets, acetyl salicilic acid, method of direct pressing, equalization of regression.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.Г. Калинюком

УДК 615.032:615.45:618.1

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ВАГІНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

©Ю.В. Левачкова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: наведено біофармацевтичні аспекти вагінальних лікарських форм та обґрунтовано переваги інтравагінального шляху введення лікарських препаратів у вигляді вагінальних супозиторіїв для лікування інфекційно-запальних захворювань у гінекології.

Ключові слова: вагінальні супозиторії, супозиторні основи, інфекційно-запальні гінекологічні захворювання.

Вступ. Вагінальні лікарські засоби мають найважливіше значення і широко використаня у комплексній терапії кандидозних, трихомонадних, хламідійних, гонококових і різних змішаних уrogenітальних інфекцій. Локально спрямоване інтравагінальне введення

лікарських препаратів забезпечує їхню фармакологічну дію на осередок запального процесу, зниження ступеня і частоти прояву небажаних побічних ефектів, запобігання інактивуючій дії ферментів шлунково-кишкового тракту і печінки.

Слід зазначити, що інтравагінальний шлях введення препаратів, окрім створення досить високої концентрації лікарського засобу у місці найбільшої генерації мікроорганізмів, виключає згубний вплив на нормальну мікрофлору організму (кишечника, ротової порожнини, шкіри та ін.), який спостерігається при пероральному або парентеральному застосуванні [1, 12].

Доцільність розробки й застосування вагінальних лікарських форм також обумовлені поліетіологічністю та різноманітністю клінічних проявів інфекційно-запальних захворювань. До того ж, номенклатура вагінальних лікарських форм (супозиторіїв, мазей, таблеток тощо) охоплює багато відомих фармакологічних груп препаратів.

Методи дослідження. Підвищення місцевого впливу на вогнище ураження досягається використанням переважно м'яких лікарських форм. З них найбільш ефективними у гінекологічній практиці є вагінальні супозиторії [11].

Тривалий час вагінальні препарати розглядалися лише як засоби місцевої контрацепції, а зараз їх з успіхом використовують і для швидкої доставки в організм лікарських речовин при порушеннях імунологічної реактивності, ослабленій функції ендокринної системи та інших станах, які супроводжують рецидивуючі запальні ураження уrogenіталій [3].

Біологічна доступність лікарських речовин визначається особливостями структури тих органів і тканин, в яких відбувається їх специфічна дія. Тому під час використання вагінальних супозиторіїв, овулей тощо слід брати до уваги анатомічні параметри піхви.

Відомо, що стан мікробіоценозів вульви, піхви і шийки матки, а також розвиток інфекційно-запальних захворювань визначаються гістологічною структурою слизової оболонки піхви [3].

Слизова оболонка піхви вкрита багатощаровим пласким епітелієм, в якому розрізняють базальні, проміжні й функціональні клітини. Через піхвові складки, які більш виражені на передній та задній стінках, її поверхня шорсткувата. З усіх боків піхва оточена паравагінальною клітковиною, в якій проходять численні кровоносні й лімфатичні судини. Кровопостачання піхви відбувається з басейну маточної, внутрішньої статевої й нижньої сечоміхурової артерій. Численні вени утворюють навкруги піхви венозні сплетення, кров з яких потрапляє в систему внутрішньої клубової вени. Лімфа від піхви відтікає у пахові клубинні і крижові лімфатичні вузли [3].

Таким чином, при створенні вагінальних лікарських форм принципово важливо враховувати внутрішньопорожнинний розподіл препаратів, оскільки мікроорганізми можуть локалізуватися у глибоких складках і криптах, доступ лікарських засобів до яких може бути обмежений [14].

Враховуючи той факт, що залози в слизовій оболонці піхви відсутні, всмоктуваність у піхві незначна. Разом з цим, існує думка, що слизова оболонка піхви здатна до всмоктування плазми сперми [3].

Отримані дані про незначну абсолютну біодоступність (5,75%) кверцетину при вагінальному способі введення [11].

Доведено, що для лікування атрофічного вагініту, цистоуретриту, опущення стінок піхви більш ефективним є вагінальне використання естріолу у вигляді супозиторіїв. При цій формі введення посилюється всмоктування, що дозволяє зменшити добову дозу з 2-4 мг до 0,5 мг на добу. Ця доза не викликає розвитку побічних ефектів естріолу, в тому числі з боку печінки [5].

З біофармацевтичної точки зору, вивільнення активної субстанції з вагінального засобу включає механізми розчинення, дифузії, сорбції, осмосу. Серед факторів, які суттєво впливають на ці механізми, важливе місце займають фармацевтичні – природа основи-носія, вміст певного типу поверхнево-активної добавки (емульгатора), вид лікарської форми (супозиторій, крем, таблетки та ін.) і спосіб її приготування [8,13]. До носіїв вагінальних лікарських форм висувається ряд вимог: вони не повинні спричиняти подразнювальну дію на оточуючі тканини уrogenіталій, не взаємодіяти з лікарськими субстанціями і не заважати їх вивільненню й прояву фармакологічної активності. Температура їх розчинення або плавлення повинна бути близькою до температури середовища уrogenіталій; основи повинні мати належні реологічні, структурно-механічні і фізико-хімічні властивості для забезпечення комфортності нанесення або введення, збереження стабільності при виробництві, зберіганні і застосуванні.

Особливе місце в ряду основ, які використовують у вітчизняній та зарубіжній фармації, посіли продукти полімеризації – окиси етилену (ПЕО). Добра розчинність у воді, хімічна інертність, термостабільність, відсутність поліморфних модифікацій і стійкість до змін рН визначають придатність поліетиленоксидних основ для виробництва ряду вагінальних препаратів. Желатин-гліцеринові й колагенові гідрофільні основи використовуються значно рідше через їх нестійкість до дії мікрофлори [7].

На даний час проводяться дослідження зі створення нових гідрофільних основ для вагінальних супозиторіїв [6,9]. Н.А. Ляпунов та співавт. вдосконалили ПЕО основи шляхом заміни ПЕО-1500 на проксанол-268 і частковою заміною ПЕО-400 або ПЕО-1000 на пропіленгліколь. Використання проксанолу-268 як формотворювача дозволяє включати до супозиторіїв більшій концентрації розчинників і змінювати

склад супозиторних основ в широких діапазонах вмісту допоміжних речовин.

Результати й обговорення. Авторам вдалось довести, що включення до складу даних основ комплексних емульгаторів (наприклад, цетостеарилового спирту і колоїдного ПАР) зменшує і пролонгує не тільки абсорбцію супозиторними основами води, але і дифузю пропіленгліколю з супозиторіїв. При цьому збільшується час розчинення лікарських речовин, і, відповідно вивільнення лікарських речовин пролонгується.

Слід відзначити, що порівняно з жировими основами розроблені супозиторні основи забезпечують вивільнення як гідрофобних, так і гідрофільних лікарських речовин у водне середовище.

Вивчена кінетика вивільнення метронідазолу і міконазолу з вагінальних супозиторіїв залежно від типу основи. Більш повне вивільнення цих речовин спостерігалось із розробленої авторами основи.

Запропоновані основи дозволяють збільшити ефективність і нешкідливість дії препаратів порівняно з супозиторіями на жирових і поліетиленоксидних основах за рахунок спрямованості і виразності дифузійних процесів.

Розглядаючи вагінальні супозиторії як засіб доставки лікарської речовини в організм, можна створювати препарати із заданими фармакокінетичними властивостями, в яких закладений певний фармакологічний ефект: синергізм, потенціювання, антагонізм, пролонгація, розширення антибактеріального спектра та ін. З цією метою використовуються супозиторії двошарові, порожні, піноутворюючі [2].

Найважливішим завданням при розробці і виробництві вагінальних супозиторіїв є забезпечення оптимальних умов для вивільнення та прояву фармакологічної дії [4,10]. Відомо, що при цьому важливу роль відіграють не тільки фармацевтичні, але й ендогенні фактори організму (рН середовища, наявність ферментів, мікроелементів та ін.).

При вагінальному способі введення на даний процес може впливати біохімічний склад і рН піхової рідини (ПР). У свою чергу, лікарські речовини можуть подразнювати слизову оболонку піхви, вступати в хімічну взаємодію. При цьому продукти розкладання можуть викликати різні ускладнення.

ПР є своєрідним «індикатором» фізіологічних і патологічних станів в ділянці жіночої статеві сфери. Кількісний і якісний склад піхової рідини змінюється при різних захворюваннях, під впливом нераціонального використання антибіотиків широкого спектра дії та інших факторів.

Молочна, оцтова, а також леткі жирні кислоти з коротким вуглеводним ланцюгом (C_3-C_6) є важливими складниками вмісту піхви. Вони утворюються з вуглеродів, які потрапляють у піхову рідину (ПР) з клітин епітелію. Лактобактерії фер-

ментують вуглеводи до аліфатичних жирних кислот. Ці кислоти забезпечують підтримку кислотності вмісту піхви в межах рН 3,8-4,5.

У піховій рідині визначені 13 амінокислот (аланін, аргінін, гліцин, треонін та ін.), їх кількісний вміст близький до плазми крові.

ПР містить органічні і неорганічні речовини: іони натрію, калію, магнію, фосфати, залізо, мідь, хлориди. Вважається, що їхній вміст спричиняє регулюючий вплив на трансудацію речовин через слизову оболонку піхви. Залізо і мідь займають важливе місце в забезпеченні повноцінності процесів фертильності і овуляції при нормальному протіканні вагітності.

Концентрація білка у ПР (18 мг/л) має трансудаційне походження і залежить від стану слизової оболонки піхви. Особливо важливою є присутність у піховій рідині лактоферину, оскільки цей білок здатний утримувати залізо у кислому середовищі ПР [3].

Слід зазначити, що дослідження вмісту піхви як біологічної рідини активно продовжуються і є фундаментальним напрямком у медицині.

Знання біохімічних і біофізичних показників ПР дає можливість формуванню закономірностей патологічних процесів і розробки нових підходів у лікуванні гінекологічних захворювань, а з точки зору біофармації – встановленню особливостей біологічної доступності вагінальних лікарських форм.

Таким чином, науково обгрунтований вибір фармацевтичних факторів з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей урогеніталій, їх мікробіоценозу, патогенезу захворювання сприятимуть підвищенню ефективності локальної фармакотерапії вульвітів, вагінітів, вестибулітів, кольпітів, бартолінітів, цервіцитів, уретритів та інших запальних захворювань.

Успіх лікування запальних інфекційних уражень урогеніталій за допомогою вагінальних лікарських препаратів знаходиться у прямій залежності від їхнього виду (номенклатури), властивостей, здатності до проникнення в біологічні мембрани, стабільності фізико-хімічних та структурно-механічних характеристик.

Саме ці фактори враховувались нами при обгрунтуванні загальної методології розробки складу і технології вагінальних супозиторіїв з комбінацією природних та синтетичних речовин для лікування інфекційно-запальних гінекологічних захворювань.

Висновки. Узагальнено відомості щодо біофармацевтичних аспектів вагінальних лікарських форм, обгрунтовано перспективність розробки вагінальних супозиторіїв і переваги використання інтравагінального шляху введення лікарських засобів при лікуванні інфекційно-запальних гінекологічних захворювань.

Література

1. Алгоритмы реабилитации больных, перенесших воспалительные заболевания придатков матки: учеб. пособие для врачей / Е.И. Новиков, К.Ю. Бобров, Н.Н. Рухляда, Б.В. Аракелян. – СПб, 2004. – 14 с.
2. Головкин В.А. Вагинальные лекарственные средства: Особенности разработки, исследования и применения / В.А. Головкин, В.В. Головкин, А.В. Головкин. – Запорожье: РИП “Видавець”, 2000. – 271 с.
3. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. – 364 с.
4. Лекарственные препараты в терапии бактериального вагиноза / Е.И. Молохова, В.Н. Тарасович, Л.П. Чистохина и др. // Фармация. – 2000. – № 2. – С. 21-22.
5. Маслова Н.Ф., Бомко Т.В., Козлова Н.Г. и др. Суппозитории Эстриол-М – стероидное средство для применения в гинекологии // Мат. Всеукр. наук.-практ. семінару «Перспективи створення в Україні лікарських препаратів різної спрямованості дії» (26 лист. 2004 р.). – Х. : вид-во НФаУ, 2004. – С. 415-419.
6. Патент 15897 А. Украина, МПК А 61 К 9/06. Основа для мазей или суппозитория / Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Столпер Ю.М. и др. – № 96062333. Заявл. 13.06.96 г.; Опубл. 30.06.97 г. – Бюл. №3
7. Постолюк В.В. Склад та властивості нової супозиторної основи / В.В. Постолюк, І.М. Перцев // Вісник фармації. – 2002. – № 2 (30). – С. 84-86.
8. Розробка складу та дослідження вагінальних супозиторіїв з глюкорибіном / Д.І. Дмитрієвський, Є.О. Передерій, Л.М. Малоштан // Вісник фармації. – 2005. – №3. – С.24-27.
9. Столпер Ю.М., Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Сытник О.Ю., Зинченко А.А. Разработка вагинальных суппозиторияв антимикробного действия на новых гидрофильных основах // Фармаком. – 2001. – № 3. – С. 84-91.
10. Чайка Л.А. Лекарственная форма: биофармацевтические аспекты влияния на биодоступность и фармакодинамику лекарств / Л.А. Чайка // Фармаком. – 1994. – № 10/11 – С. 2-7.
11. Черних Ю.В. Розробка складу та технології вагінальних супозиторіїв з прополісом та олією обліпиховою: Автореф. дис... канд. фарм. наук. / Ю.В. Черних. – Київ, 2008. – С. 21.
12. Effect of lactic acid suppositories compared with oral metronidazole and placebo in bacterial vaginosis: a randomized clinical trial / A.P. Boeke, J.H. Dekker, J.T.H. Van Eyk et al. // *Gentourin. Med.* – 1995. – Vol. 3, № 5. – P. 388-392.
13. Eschenbach D.A. Vaginal infection // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 1983. – Vol. 26, № 1. – P. 186-202.
- Novikova N. Colonisation of extragenital sites by *Candida* in women with recurrent vulvovaginal candidosis / N. Novikova, S. Stukalova // *Int. J. Obstet. Gynaecol.* – 2003. – Vol. 110, № 6 – P. 934-937.

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Ю.В. Левачкова

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: приведены биофармацевтические аспекты вагинальных лекарственных форм и обоснованы преимущества интравагинального пути введения лекарственных препаратов в виде вагинальных суппозиторияв для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии.

Ключевые слова: вагинальные суппозитории, суппозиторные основы, инфекционно-воспалительные гинекологические заболевания.

BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF CREATION OF VAGINAL MEDICINAL FORMS

Y.V. Levachkova

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the biopharmaceutical aspects of vaginal medicinal forms are described and the advantages of the use of intravaginal way of introduction of medicines such as vaginal suppositories during the treatment of infectious and inflammatory gynaecological diseases is theoretically grounded.

Key words: vaginal suppositories, suppository bases, infectious and inflammatory gynaecological diseases.