

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**САЛІЙ ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК: 615.454.1/2.032.671:615.28].014.22

**РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ  
СУПОЗИТОРІВ І ГЕЛЮ МЕТРОНІДАЗОЛУ У  
ПОЄДНАННІ З МЕБЕТИЗОЛОМ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ  
ТЕРАПІЇ ВАГІНАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ**

15.00.01- технологія ліків та промислова фармація

**А в т о р е ф е р а т**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Запоріжжя-1999

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, доцент  
Гладишев Віталій Валентинович, Запорізький державний медичний університет, доцент кафедри технології ліків;

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор  
Грошовий Тарас Андрійович, АТ “Галичфарм” (м. Львів), заступник директора з наукової роботи та маркетингу;

доктор фармацевтичних наук, професор Спиридонов Володимир Миколайович, Державний науковий центр лікарських засобів (м. Харків), завідувач лабораторії дитячих лікарських форм

**Провідна установа:** Українська фармацевтична академія (м. Харків)

Захист відбудеться “23” квітня 1999 р. о 12-00 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради К 17.600.01 у Запорізькому державному медичному університеті за адресою: 330035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці медичного університету (330035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26).

Автореферат розіслано “ 18 ” березня 1999 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради К 17.600.01

Р.С. Синяк

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Проблема лікування інфекційних гінекологічних захворювань є однією з найскладніших у світовій медицині і залишається актуальною для охорони здоров'я населення України. Інфекційному захворюванню уrogenітальних органів в значній мірі сприяють неконтрольоване застосування антибіотиків, пероральних контрацептивів, антиандрогенів, похідних прогестерону, серед інших факторів - хронічні захворювання нирок, печінки, а також несприятливі економічні та екологічні умови проживання. У комплексній терапії таких захворювань важливе місце посідає локальне (місцеве) застосування лікарських засобів у формі супозиторіїв, мазей, кремів, вагінальних таблеток, тампонів, інстиляцій.

**Актуальність теми.** Вагінальний шлях введення лікарських засобів сприяє безпосередньому впливу активних субстанцій на збудників запального інфекційного процесу, створює можливість регулювання абсорбції, зниження ступеня та можливого рецидиву небажаних побічних ефектів. Швидкість настання терапевтичної дії, звичність і комфортність введення та аплікації, уникнення впливу ферментів шлунково-кишкового тракту дозволяє віднести вагінальні препарати до найбільш ефективних і водночас щадних до жіночого організму засобів лікування запальних гінекологічних захворювань.

Розширення номенклатури та розробка сучасних вагінальних лікарських форм ґрунтується на оптимальному доборі діючих речовин і фармацевтичних факторів з врахуванням анатомо-фізіологічних особливостей організму жінок.

У зв'язку з часто виникаючими ураженнями сечостатевої системи асоціаціями патогенних мікроорганізмів, різноманітністю клінічних проявів гінекологічних захворювань, їх рецидивами з виявленням нових генерацій збудників інфекційного процесу, виникає необхідність створення та застосування комбінованих засобів, які впливають одночасно на різні ланки патогенезу. При цьому своєчасне втручання у взаємовідносини мікробних асоціацій на слизових оболонках уrogenітальних шляхом призначення раціональних комбінованих препаратів перешкоджає негативному впливу новоутворюваних асоціацій на процес видужання, усуває загрозу різноманітних ускладнень.

Розробка вагінальних лікарських форм з відомим протипротозойним препаратом метронідазолом у поєднанні з мебетизолом, який відзначається значною антикандидозною активністю, сприятиме розширенню арсеналу засобів ефективного комплексного лікування комбінованих інфекційних уражень уrogenітальних органів. Виготовлення таких засобів в умовах аптеки чи фармацевтичного виробництва промислових підприємств України знизить залежність від аналогічних імпортованих вагінальних препаратів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідницької теми Запорізького державного медичного університету (реєстраційний номер 0197У015663) і є фрагментом науково-дослідницької теми МОЗ України (шифр теми 01.02.04/091.93).

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи є наукове обґрунтування складу і технології вагінальних супозиторіїв і гелю з метронідазолом і мебетизолом для комплексної терапії запальних інфекційних захворювань уrogenітальних органів.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні задачі:

- на підставі вивчення технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних властивостей основ підібрати оптимальний склад та раціональну технологію вагінальних супозиторіїв і гелю з метронідазолом і мебетизолом;
- вивчити вплив фармацевтичних факторів на біофармацевтичні показники якості вагінальних форм із згаданою композицією речовин в дослідах "in vitro" та "in vivo";
- дослідити протимікробні властивості композицій метронідазолу і мебетизолу та м'яких вагінальних лікарських форм з ними;
- визначити показники фармакокінетики та біологічну доступність досліджуваних речовин в вагінальних лікарських формах;
- опрацювати технологічні схеми виготовлення і методики стандартизації вагінальних форм з метронідазолом у поєднанні з мебетизолом;
- встановити стабільність фізико-хімічних, мікробіологічних властивостей, строки зберігання вагінальних супозиторіїв і гелю з вказаними речовинами;
- скласти інформаційні листи та раціоналізаторські пропозиції на склад і способи виготовлення відібраних стабільних і ефективних вагінальних лікарських форм для лікування запальних інфекційних захворювань уrogenітальних органів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На основі біофармацевтичних, реологічних, фізико-хімічних, фармакокінетичних досліджень вперше опрацьовані оптимальний склад і технологія вагінальних супозиторіїв і гелю з поєднанням метронідазолу і мебетизолу як засобів цілеспрямованої протимікробної дії.

Виявлений тісний взаємозв'язок між фармацевтичними факторами -

природою допоміжних речовин, видом лікарської форми і динамікою вивільнення та біологічною доступністю активних компонентів у вагінальних засобах.

Виведені шляхом математичного моделювання рівняння фармакокінетики метронідазолу і мебетизолу в залежності від типу і виду вагінальної форми добре апроксимують експериментальні дані і можуть використовуватись для прогнозування ефективності вагінальних засобів. Встановлено ряд фармакокінетичних показників і ступінь біологічної доступності метронідазолу з мебетизолом в залежності від лікарської форми та шляху її введення.

**Практичне значення одержаних результатів.** Опрацьовані технологічні схеми виготовлення та методики якісного і кількісного визначення метронідазолу і мебетизолу у вагінальних формах та біологічних рідинах. Виявлено, що поєднання метронідазолу і мебетизолу у м'яких вагінальних композиціях проявляє більш значну ( $p < 0,01$ ) затримку росту деяких патогенних мікроорганізмів, ніж кожний з окремих інгредієнтів. Після разового вагінального застосування опрацьованих супозиторіїв і гелю (дослідження "in vivo") мінімальна інгібуюча концентрація активних компонентів у біологічній рідині (сироватці крові) підтримується протягом 4-5 годин, що підтверджує можливість пролонгування ефективності таких лікарських форм.

Впроваджено в практику роботи аптек видані в Укрмедпатентінформі МОЗ України два інформаційних листа (№ 27-97, № 54-97) про склад і методи виготовлення вагінальних супозиторіїв, гелів для комплексного лікування запальних інфекційних захворювань уrogenітальних органів (акти впровадження від 22.07.1998 р., 27.07.1998 р., 10.09.1998 р.).

На способи виготовлення м'яких лікарських форм для вагінального введення та рецептуру вагінальних композицій з метронідазолом і мебетизолом Запорізьким державним медичним університетом видано два свідоцтва рацпропозицій № 1635, № 1636 (акти впровадження від 22 жовтня 1998р.)

#### **Особистий внесок здобувача.**

- Опрацьовано раціональні склади і технологічні схеми виробництва вагінальних супозиторіїв і гелю з метронідазолом у поєднанні з мебетизолом;
- на підставі біофармацевтичних досліджень встановлено вплив допоміжних речовин і виду лікарської форми на біологічну доступність вищезазначених композицій речовин у м'яких вагінальних засобах;
- проведено стандартизацію розроблених вагінальних лікарських форм, визначено їх стабільність і строки зберігання;
- із застосуванням математичного моделювання фармакокінетики метронідазолу у поєднанні з мебетизолом визначені константи швидкості всмоктування, елімінації, об'єму розпри-

ділення, плазматичного кліренсу та інші; виведені лінійні рівняння кінетики цих речовин для вагінальних супозиторіїв і гелю;

- підготовлено і впроваджено інформаційні листи і рацпропозиції на склад, технологію і стандартизацію композиційних вагінальних лікарських форм з метронідазолом і мебетизолом.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлені на I Конгресі світової федерації українських фармацевтичних товариств (Львів, 1994), міжрегіональній науково-практичній конференції “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики” (Запоріжжя, 1995, 1997), міжрегіональній науково-практичній конференції урологів (Запоріжжя, 1995), міжобласній науково-практичній конференції “Актуальные вопросы дермато-венерологии” (Днепропетровск-Хмельницький, 1996, 1997), конференції молодих вчених і спеціалістів-медиків Запорізького інституту вдосконалення лікарів і Запорізького державного медичного університету (Запоріжжя, 1996).

**Публікації.** Основний зміст роботи висвітлено у 3 статтях, опублікованих у наукових фахових виданнях, 2 інформаційних листах, 1 збірнику наукових статей, 5 тезах конференцій.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертаційна робота викладена на 134 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, 5 розділів, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 11 рисунками (10 сторінок), 31 таблицею (37 сторінок). Список використаних літературних джерел включає 179 назв, серед них 67 іноземних авторів.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### Розробка методик для біофармацевтичного і фармакокінетичного вивчення метронідазолу у поєднанні з мебетизолом. Характеристики матеріалів і методів дослідження

Проведено вивчення взаємодії метронідазола з білками нативної донорської крові, сироватки та плазми при різних інтервалах інкубації такількісному співвідношенні об’єктів дослідження. Встановлено, що зв’язування цієї речовини з альбумінами та іншими структурними елементами сироватки крові становить  $2,7 \pm 0,3\%$  і практично не залежить від рівня концентрації метронідазолу та інтервалу взаємодії. Опрацьовані методики кількісного визначення метронідазолу та його поєднань з мебетизолом у сироватці донорської крові, які відзначаються відтворюваністю і достатньою чутливістю (відносна помилка  $\varepsilon = 1,5-2,67\%$ ) для проведення біофармацевтичних і фармакокінетичних досліджень. Виявлено наявність сильного прямого ( $r=+0,93$ ,  $m_r=0,19$ ) статистично достовірного кореляційного зв’язку між кінетикою метронідазолу у вагінальному секреті і слині для інтервалу 3-12 год. від прийому лікарської форми (таблеток) з цією речовиною.

Виявлено, що композиція метронідазолу з мебетизолом у співвідношенні 1:1 проявляє широкий спектр антигрибкової та антибактеріальної активності. Лікарські і допоміжні речовини, які використовувались при проведенні досліджень відповідають вимогам існуючої ФС, ТФС, чинним на сьогодні ТУ-У, ГОСТ і ДЕСТ.

### Біофармацевтичне обґрунтування складу, технології та дослідження вагінальних супозиторіїв з метронідазолом у поєднанні з мебетизолом

Дослідження провели згідно схеми двохфакторного дисперсійного аналізу з повторними дослідженнями (табл. 1.). Вивчали вплив супозиторних основ (фактор А) і поверхнево-активних речовин на показники якості супозиторіїв з вмістом по 0,15 г метронідазолу і мебетизолу.

Виготовлені методом виливання зразки супозиторіїв відповідали вимогам нормуючої документації на таку лікарську форму. Тому параметром оптимізації було вибрано біофармацевтичний показник - вивільнення активних компонентів через напівпроникну мембрану. Дисперсійний аналіз одержаних даних показав, що від основи-носія і ПАР значуще ( $p=0,05$ ) впливає на інтенсивність вивільнення (для фактора А:  $F_{\text{експер. для метронідазолу}}=24,8$ ;  $F_{\text{експер. для мебетизолу}}=212,3 > F_{\text{табл.}}=4,05$ ; для фактора В:  $F_{\text{експер. для метронідазолу}}=18,3$ ;  $F_{\text{експер. для мебетизолу}}=167,5 > F_{\text{табл.}}=5,04$ ).

Перевірка різниці середніх значень для обох значущих факторів за допомогою множинного рангового критерію Дункана дозволила скласти ряди впливу основи і ПАР на вивільнення метронідазолу:  $a_3(a_4) > a_2 > a_1$  та  $b_2(b_1) > b_3 > b_4$ ; на вивільнення мебетизолу  $a_4(a_3) > a_1 > a_2$  та  $b_2 > b_1 > b_3 > b_4$ .

Наступне вивчення динаміки вивільнення активних компонентів із супозиторіїв на гідрофільній та ліпофільній основах показало, що супозиторії на поліетиленоксидній основі з додатком 1% емульгатора №1

Таблиця 1.

Матриця планування і результати визначення концентрації (мкг/мл) вивільнених метронідазолу (I) і мебетизолу (II) із супозиторіїв (інтервал - 60 хв.)

Фактор А-вид	Фактор В- вид ПАР			
	В <sub>1</sub>	В <sub>2</sub>	В <sub>3</sub>	В <sub>4</sub>

ос-нови	твін-80		емульг. №1		МГД		без ПАР	
	I	II	I	II	I	II	I	II
a <sub>1</sub> -	663, 0	173, 0	663, 0	178, 0	591, 0	130, 0	335, 0	126, 0
тверд.	632, 5	162, 0	636, 0	169, 0	629, 0	137, 0	343, 0	131, 0
жир	647, 5	179, 0	789, 0	173, 0	610, 0	128, 0	365, 0	123, 0
a <sub>2</sub> -зав од.	609, 5	141, 0	785, 0	149, 0	571, 5	137, 0	327, 5	121, 0
жи- рова.	762, 0	153, 0	800, 0	143, 0	603, 0	150, 0	422, 5	129, 0
ос- нова	686, 0	138, 0	775, 0	141, 0	557, 0	141, 0	371, 0	137, 0
a <sub>3</sub> - ПЕО	632, 0	208, 0	761, 9	229, 0	723, 8	184, 0	838, 1	145, 0
ос- нова I	636, 2	214, 0	723, 8	231, 0	647, 6	173, 0	876, 2	137, 0
	640, 0	201, 0	746, 7	228, 0	666, 7	196, 0	914, 3	149, 0
a <sub>4</sub> - ПЕО	1015, 0	211, 0	731, 4	221, 0	742, 9	191, 0	857, 1	138, 0
осно- ва II	1055, 0	219, 0	731, 4	219, 0	742, 9	203, 0	887, 6	145, 0
	986, 7	216, 0	773, 3	223, 0	769, 5	183, 0	841, 9	151, 0

за величиною константи швидкості вивільнення мають суттєву перевагу перед лікарською формою на твердому жирі.

Реологічними дослідженнями було встановлено, що для супозиторних мас на поліетиленоксидній основі граничне напруження деформації майже у 6 разів перевищує цю величину для ліпофільних систем. У період зняття напруги деформації супозиторні маси на ПЕО-основі швидко відновлюють в'язко-пластичні властивості, що підтверджує їх високу структурованість, прогнозує стабільність до механічних руйнувань при транспортуванні, зберіганні та практичному застосуванні.

За величинами зон затримки росту патогенних бактерій і грибів супозиторії з метронідазолом і мебетизолом на ПЕО-основі мають статистично достовірну перевагу перед супозиторіями на твердому жирі з таким же поєднанням активних речовин.

Складена технологічна схема виробництва вагінальних супозиторіїв відповідно до вимог ОСТ 42-У-2-92 і проведена стандартизація виготовленої лікарської форми. Основні показники якості супозиторіїв, вміст діючих речовин, біофармацевтичні характеристики і антимікробна активність істотно не змінюються протягом 24 місяців зберігання (при кімнатній температурі).

#### **Біофармацевтичне обґрунтування складу і технології та дослідження вагінального гелю з метронідазолом і мебетизолом**

Вагінальні гелі та мазі відносяться до найбільш шадних і водночас ефективних засобів комплексного лікування захворювань уrogenіталіїв,

особливо у осіб старшого віку, а також дітей та підлітків.

Як носії для вагінального гелю дослідили композиції допоміжних речовин - структуруючих, поверхнево-активних, гідрофілізуючих розчинників, які підвищують стабільність систем, зменшують здатність до висихання, забезпечують також зручність аплікації та змивання. Концентрація метронідазолу і мебетизолу у гелевих композиціях складала 1,5%, що забезпечувало згідно попереднім мікробіологічним дослідженням найбільшу протимікробну активність. Для одночасного варіювання усіма факторами, скорочення перебору дослідів всі експерименти проводили за схемою латинського квадрату 4x4. Виготовлені в однакових умовах композиції гелю за якісними показниками відповідали вимогам ДФ XI вид. Вивчення динаміки вивільнення метронідазолу і мебетизолу через діалізу мембрану купрофан (з апарату "штучна нирка") до водного середовища з різним значенням рН (рис.1.) дозволило вирізнити гелеві композиції № 8 і 9. Основи гліцерогелю натрію карбоксиметилцелюлози (пропис № 8 на діаграмі) та пектину яблучного (пропис № 9 на діаграмі) забезпечували самий високий рівень вивільнення активних компонентів. Дисперсійний аналіз результатів вивільнення, наведених у діаграмі, підтвердив значущість впливу структуроутворюючих і гідрофілізуючих допоміжних речовин на цей біофармацевтичний показник якості лікарської форми.

Для об'єктивності оцінки гелю на різних основах і гелю-плацебо встановлювали їх структурно-механічні характеристики. Результати вивчення залежності величини ефективної в'язкості і граничного напруження зсуву від швидкості деформації показали, що в'язкість у до-

сліджуваних системах різко знижується із зростанням деформаційних сил. У період зменшення прикладеної напруги в'язкість постійно відновлюється, що підтверджує структурованість гелевих композицій, обумовлених наявністю коагуляційних зв'язків з досить малим періодом релаксаційного часу. Реологічні характеристики гелів-плацебо суттєво не відрізняються від композиційних гелів з метронідазолом і мебетизолом. Величини механічної стабільності порівнюваних гелів на двох основах відрізняються незначно.

1-19,5%
2-17,1%
3-15,3%
4-21,9%
5-59,5%
6-57,2%
7-32,0%
8-61,1%
9-53,7%
10-49,9%
11-30,5%
12-50,4%
13-40,5%
14-37,0%
15-33,4%
16-42,7%
I
1-6,8%
2-5,2%
3-3,8%
4-7,1%
5-24,1%
6-21,3%
7-18,1%
8-36,3%
9-24,1%
10-21,3%
11-17,2%
12-20,0%
13-12,3%
14-11,4%
15-9,7%
16-14,0%
II

**Рис. 1.** Діаграми інтенсивності вивільнення (%) метронідазолу (I) та мебетизолу (II) з композицій (1-16) вагінальних гелів протягом 30 хв.

Для кінцевого визначення переваг гелю з метронідазолом і мебетизолом на різних носіях провели їх мікробіологічне дослідження у порівнянні з деякими препаратами-аналогами. Встановлено, що гель на основі натрію карбоксиметилцелюлози з додатками ПЕО<sub>400</sub> і димексиду проявляє достовірно ( $p < 0,05$ ) більшу активність по відношенню до штамів кандиди, аспергіла, стафілокока, ніж гель на основі пектину з такими ж добавками. Антигрибкова активність гелю на основі натріюкарбоксі-метилцелюлози (умовна назва - гель "Метрозоль") у 1,2 рази вища від аналогів - крему нізоралового і клотримазолового. А по відношенню до штамів аспергіла, антракоїда і стафілокока активність гелю "Метрозоль" у 1,7-2,5 рази перевищує вказані зарубіжні аналоги. Відмічено також достовірно більшу (у 1,3-1,5 рази) активність гелю на основі натрію-карбоксиметилцелюлози порівняно з гелем на основі пектину.

Відпрацьовано технологію та представлено схему виробництва вагінального гелю "Метрозоль" (рис. 2), які забезпечують виготовлення стабільної, якісної лікарської форми.

ДР1. Допоміжні роботи
-----------------------

ДР1.1. Підготовка приміщення
------------------------------

ДР1.2. Підготовка обладнання
------------------------------

ДР1.3. Підготовка персоналу
-----------------------------

ТП2.1. Приготування гліцерогелю
---------------------------------



**Рис. 2.** Технологічна схема виробництва вагінального гелю “Метрозоль”

Встановлено, що основні показники якості вагінального гелю та його протимікробна активність не змінюється протягом 24 місяців при зберіганні в захищеному від світла місці і температурі  $+12 \pm 3^\circ\text{C}$ .

### Вивчення біологічних властивостей вагінальних лікарських форм з метронідазолом і мебетизолом

Дослідження впливу виду вагінальних лікарських форм на кінетику всмоктування метронідазолу і мебетизолу провели на кроликах-самках, доза активних компонентів становила по 50 мг/кг маси тварини. Для порівняння використали мікросуспензію цих же речовин на крохмальному гелі (стандарт) з такою ж дозою компонентів. Графічний аналіз кривих кінетики, побудованих на основі визначень концентрації речовин у сироватці крові, дозволив встановити кінетичні показники - константи швидкості всмоктування, елімінації, плазматичного кліренсу, тощо. Виведені рівняння фармакокінетики ( $C_t$ , мкг/мл) для метронідазолу (I) і мебетизолу (II) в залежності від лікарської форми. Так, для вагінальних супозиторіїв “Трихозол”:

$$C_t(I) = 145,0[\exp(-0,54 \cdot t) - \exp(-6,0 \cdot t)], \text{ де } t \geq 0,14 \text{ год};$$

$$C_t(II) = 125,0[\exp(-0,36 \cdot t) - \exp(-9,5 \cdot t)], \text{ де } t \geq 0,13 \text{ год};$$

для вагінального гелю “Метрозоль”:

$$C_t(I) = 180,0[\exp(-0,61 \cdot t) - \exp(-5,82 \cdot t)], \text{ де } t \geq 0,10 \text{ год};$$

$$C_t(II) = 130,0[\exp(-0,38 \cdot t) - \exp(-7,2 \cdot t)], \text{ де } t \geq 0,07 \text{ год}.$$

Рівняння на основі одночастинної моделі з всмоктуванням задовільно апроксимують результати експериментальних визначень концентрації метронідазолу і мебетизолу у сироватці крові.

Порівняльний аналіз параметрів фармакокінетики метронідазолу і мебетизолу засвідчив, що після вагінального застосування супозиторіїв і гелю обидві речовини досить добре розподіляються і насичують фізіологічні рідини. Ступінь відносної біодоступності обох речовин у формі супозиторіїв - 109%, у формі гелю - 115,4% (метронідазол) і 105,2% (мебетизол).

Підтверджена відсутність місцевопоздражняючої та алергізуючої дії опрацьованих лікарських форм, які у експерименті не викликали відхилень від норми основних параметрів життєдіяльності дослідних тварин, не спричинювали змін макро- і мікроскопічної будови органів і тканин. Супозиторії “Трихозол” і гель “Метрозоль” проявляли виразний терапевтичний ефект на моделях вагініту щурів і трихомонадного абсцесу лабораторних мишей.

## ВИСНОВКИ

1. На основі комплексних технологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних та біологічних досліджень розроблені оптимальний склад і технологія вагінальних супозиторіїв і гелю з метронідазолом у поєднанні з мебетизолом, які відзначаються стабільністю, нешкідливістю, специфічною активністю по відношенню до збудників інфекційних захворювань урогеніталіїв.

2. Розроблені методики кількісного визначення поєднань метронідазолу і мебетизолу у м'яких і твердих лікарських формах, фізіологічних рідинах - сироватці крові, вагінальному секреті та інші. Методики відзначаються доброю відтворюваністю та чутливістю; відносна помилка визначена у лікарських формах знаходиться у межах 0,7-1,19%, у фізіологічних рідинах - 1,5-2,67%.

3. Біофармацевтичними дослідженнями *in vitro* встановлено суттєвий вплив поліетиленоксидної основи з додатком емульгатора № 1 на інтенсивність вивільнення метронідазолу і мебетизолу з вагінальних супозиторіїв. Розроблено технологію, складено виробничу схему виготовлення вагінальних супозиторіїв "Трихозол" (метронідазол:мебетизол як 1:1), які забезпечують випуск якісної лікарської форми.

4. Опрацьовано склад і технологію вагінального гелю з 1,5% вмістом метронідазолу і мебетизолу (гель "Метрозоль"), який характеризується стабільністю фізико-хімічних властивостей при зберіганні, інтенсивністю вивільнення діючих речовин і повністю відповідає вимогам існуючої нормативної документації для м'яких лікарських форм.

5. Вивчені реологічні властивості вагінальних супозиторіїв і гелю з метронідазолом і мебетизолом. Структури утворених тиксотропних систем характеризуються відновлюваними коагуляційними зв'язками, оптимальними структурно-механічними характеристиками, які прогнозують стабільність цих систем в умовах виробництва, зберігання та застосування.

6. В порівняльних мікробіологічних дослідженнях вагінальні супозиторії та гель з метронідазолом і мебетизолом проявляють виразну протигрибкову, протистощидну і антибактеріальну активність. Вагінальні супозиторії "Трихозол" на поліетиленоксидній основі за величинами зон затримки росту кандіди, протей, антракоїда, стафілокока у 2,5-3,0 рази перевищують результати для таких же супозиторіїв на основі твердого жиру. Вагінальний гель "Метрозоль" за протигрибковою та антибактеріальною активністю достовірно перевищує активність відомих імпортованих аналогів - нізоралового та клотримазолового кремів.

7. На підставі біофармацевтичних досліджень *in vivo* шляхом математичного моделювання експериментальних результатів визначені фармакокінетичні параметри і біологічна доступність метронідазолу і мебетизолу у вагінальних лікарських формах. Константи швидкості всмоктування, елімінації, стаціонарного об'єму розподілення, плазматичного кліренсу та інші підтверджують рівномірне розподілення і повне насичення фізіологічних рідин і тканин живого організму активними компонентами після вагінального введення супозиторіїв і гелю з метронідазолом і мебетизолом. Відносна біологічна доступність цих речовин у формі супозиторіїв становить 109,0-109,7%, у формі гелю - 105-115%, що додатково підтверджує оптимальність запропонованого складу і технології лікарських форм.

8. В експериментальних фармакологічних досліджах доказана відсутність місцевоподразнюючої та алергізуючої дії опрацьованих вагінальних лікарських форм з метронідазолом і мебетизолом. Супозиторії "Трихозол" і вагінальний гель "Метрозоль" проявляють виразний терапевтичний ефект на моделі вагініту щурів і трихомонадного абсцесу лабораторних мишей.

9. За результатами проведених досліджень підготовлені та впроваджені в практику фармацевтичних виробництв два інформаційних листа про склад і технологію вагінальних супозиторіїв і гелю для комплексного лікування запальних інфекційних захворювань урогеніталіїв.

Одержано два свідоцтва рацпропозицій на способи виготовлення та рецептуру вагінальних лікарських засобів з метронідазолом і мебетизолом, які впроваджені в роботу аптек, учбовий процес інтернів-провізорів і студентів фармацевтичних вузів.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Салій О.О. Порівняльна характеристика структурно-механічних властивостей композицій гелів з мебетизолом та метронідазолом // Фарм. журнал. - 1997. - № 3. - С. 78-81.

2. Салій О.О., Головкін А.В. Розробка та дослідження вагінальних супозиторіїв з метронідазолом та мебетизолом // Акт. питання фарм. та мед. науки і практики: Сб. наук. стат. - Запоріжжя, 1997. - Вип. 1. - С. 123-126.

3. Салій О.О. Про кореляційну залежність результатів біофармацевтичних та фармакокінетичних досліджень комбінованих супозиторіїв з метронідазолом // Акт. питання фарм. та мед. науки і практики: Сб. наук. стат. - Запоріжжя, 1999. - Вип. 3. - С. 67-70.

4. Про розширення арсеналу лікарських засобів для терапії захворювань, які передаються статевим шляхом / В.П. Федотов, А.В. Головкін, В.В. Гладишев, І.О. Пухальська, О.О. Салій // Труды межрегиональной научн.-практ. конференции урологов. - Запорожье, 1995. - С. 72.



5. Салій О.О., Гладішев В.В., Стец В.Р. Деякі особливості біофармацевтичних досліджень нових лікарських форм в терапії дерматозів // Акт. питання фарм. науки та практики: Мат-ли міжрегіональної науки.-практ. конф. - Запоріжжя, 1995. - С. 119-120.

6. Салій Е.А., Гладішев В.В., Гусакова А.В. Разработка и исследование гелевых композиций метронидазола и мебетизола // Акт. вопросы дермато-венерологии: науч.-практ. сборник. - Днепропетровск-Хмельницкий, 1996. - С. 130.

7. Салій Е.А., Головкин В.А., Гладішев В.В. Биофармацевти-ческое и реологическое исследование вагинального геля "Трихозол" // Сб. науч. трудов. - Запорожье, 1996. С. 97-98.

8. Салій Е.А., Гладішев В.В. Биофармацевтическое изучение вагинальных суппозиторийев, содержащих метронидазол в сочетании с мебетизолом // Акт. вопросы дермато-венерологии: науч.-практ. сборник. - Днепропетровск-Хмельницкий, 1997. - С. 64.

9. Салій О.О., Гладішев В.В., Головкин А.В. Виготовлення вагінальних гелів за магістральними прописами для комплексного лікування запалень бактеріального та грибового походження // Інформаційний лист № 27-97. - Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України. - 1997.

10. Салій О.О., Гладішев В.В., Головкин А.В. Методи виготовлення комбінованих суппозиторіїв "Трихозол" для вагінального застосування // Інформаційний лист № 54-97. - Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України. - 1997.

Салій О.О. Розробка складу, технології та дослідження суппозиторіїв і гелю метронидазолу у поєднанні з мебетизолом для комплексної терапії вагінальних інфекцій. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 - технологія ліків та промислова фармація. - Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 1999.

Дисертацію присвячено створенню оптимального складу і технології вагінальних суппозиторіїв і гелю з метронидазолом і мебетизолом. Досліджені різні групи допоміжних речовин і способи виготовлення вказаних м'яких лікарських форм. Розроблені методики визначення метронидазолу у поєднанні з мебетизолом у суппозиторіях, гелях, біологічних рідинах - сироватці крові, вагінальному секреті, слині. Вивчені нешкідливість, специфічна активність розроблених вагінальних суппозиторіїв і гелю, а також їх стабільність і протимікробна активність у процесі зберігання. Складені і впроваджені в практику інформаційні листи і рацпропозиції на склад і виготовлення м'яких лікарських форм для комплексної терапії вагінальних інфекційних захворювань.

Ключові слова: метронидазол, мебетизол, суппозиторії, гель, вагінальні засоби, технологія, біофармацевтичні дослідження, стабільність.

Салій Е.А. "Разработка состава, технологии и исследование суппозиторийев и геля метронидазола в сочетании с мебетизолом для комплексной терапии вагинальных инфекций" - Рукопись.

Дисертація в виде рукописи на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 - технология лекарств и промышленная фармация. - Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, 1999.

Дисертація посвящена созданию оптимального состава и технологии вагинальных суппозиторийев и геля с метронидазолом и мебетизолом. Изучены различные группы вспомогательных веществ и способы приготовления указанных мягких лекарственных форм. Биофармацевтическими исследованиями in vitro установлено значительное влияние полиэтиленоксидной основы с добавлением эмульгатора № 1 на интенсивность высвобождения метронидазола и мебетизола из вагинальных суппозиторийев. Разработан оптимальный состав и способ приготовления вагинального геля с 1,5% содержанием метронидазола и мебетизола, который отвечает требованиям существующей нормативной документации на мази и обеспечивает равномерное высвобождение действующих веществ. На основании разработанных технологий составлены производственные схемы изготовления вагинальных суппозиторийев "Трихозол" и вагинального геля "Метрозол". Разработаны методики количественного определения метронидазола в сочетании с мебетизолом в суппозиторіях, гелях, биологических жидкостях - сыворотке крови, вагинальном секрете и слюне, которые характеризуются чувствительностью и простотой воспроизведения. Изучены реологические свойства вагинальных суппозиторийев и геля с метронидазолом и мебетизолом. Структуры образованных тиксотропных систем характеризуются восстановленными коагуляционными связями, оптимальными структурно-механическими характеристиками, которые прогнозируют стабильность этих систем в условиях производства, хранения и применения. В результате микробиологических исследований установлена высокая противогрибковая, противопростагландинная и антибактериальная активность разработанных суппозиторийев и геля. Установлены условия и сроки хранения вагинальных лекарственных форм, которые обеспечивают стабильность органолептических, физико-химических и микробиологических свойств. Изучены безвредность и специфическая активность разработанных вагинальных суппозиторийев и геля. Составлены и внедрены в практику информационные письма и рацпредложения по составу и приготовлению мягких лекарственных форм для комплексной терапии вагинальных инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: метронидазол, мебетизол, суппозитории, гель, вагинальное средство, технология, стабильность, биофармацевтические исследования.

Saliy H.A. "Working out of composition, technology and analyses of suppositories and gel of metronidazole in combination with mebetizolum for complex therapeutics of vaginal infections". - Manuscript.

The thesis in the form of manuscript for obtaining the scientific degree of candidate of pharmacy in speciality 15.00.01 - technology of drugs and manufacture farmacie. Zaporozhian state medical university, Zaporozhye, 1999.

Thesis is devoted to creation of optimal composition and technology of vaginal suppositories and gel with methronidazole and mebetizolum. Different groups of supplementary substances and ways of preparing of mentioned soft medical forms have been studied. Methodics of determination of methronidazole

in combination with mebetizolum suppositories, gels, biological liquids - in blood serum, vaginal secretion and saliva have been worked out. Innocuous, special activity of laborated vaginal suppositories and gel, their stability and antiallergical activity in helping have been studied. Informational letters and rational suggestions concerning of soft medical forms for complex therapeutics of vaginal infectious diseases have been composed and inculcate on practice.

Key words: metronidazole, mebetizolum, suppositories, gel, vaginal remedies, technology, stability, biopharmaceutical investigations.

Підписано до друку 11.02.99. Формат 60х84/32.  
Папір офсетний. Умов. друк. арк. 1. Тираж 100 пр. Зам. № 319.  
Надруковано в типографії ПІК "Запорожжє", 330095,  
м. Запоріжжя, пр. Леніна, 152.

---