

УДК 615.454.2:618.1

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА РАЗРАБОТАННЫХ СУППОЗИТОРИЕВ С ФЛУКОНАЗОЛОМ

**Т.В. АВТИНА<sup>1</sup>**  
**Т.А. ПАНКРУШЕВА<sup>1</sup>**  
**М.В. ПОКРОВСКИЙ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Курский государственный  
медицинский университет*

<sup>2</sup> *Белгородский государственный  
национальный  
исследовательский университет*

*e-mail: tatyanaavtina@yandex.ru*

В статье приведены показатели качества, разработанные для стандартизации и изучения стабильности суппозиториев с флуконазолом.

Ключевые слова: суппозитории, флуконазол, стандартизация, вагинальный кандидоз.

В настоящее время, в связи с увеличением числа факторов риска и широким распространением кандидозной инфекции, появлением новых данных о патогенезе на фоне иммунодефицитных состояний, вопросы профилактики и лечения кандидоза представляют весьма сложную проблему [1].

Кандидоз слизистых оболочек – самый распространенный вид патологии среди кандидозных поражений организма человека. Наиболее частым его проявлением является вагинальный, который прочно занимает лидирующую позицию в гинекологии среди специфических инфекций репродуктивных органов, уступая лишь бактериальному вагинозу [2, 3].

В арсенале клиницистов имеется большое количество высокоэффективных средств для системного и местного лечения кандидозного вульвовагинита. Однако, несмотря на широкое применение системных антимикотических препаратов, сохраняется вероятность развития побочных эффектов [4]. Недостатки системных средств определяют актуальность поиска и разработки новых лекарственных препаратов антифунгального действия, способных создавать высокие концентрации в месте введения и оказывать выраженный терапевтический эффект при отсутствии системного действия.

Подтвержденная исследователями клиническая эффективность системных препаратов флуконазола в лечении микозов слизистых оболочек различной локализации [5, 6, 7] указывает на перспективность их применения для профилактики и лечения кандидозов, а также обуславливает целесообразность разработки препаратов флуконазола локального действия.

Изучение литературы и ассортимента, представленных на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов, используемых наружно для лечения интравагинальных инфекций, не оставляет сомнения, что одной из перспективных форм являются суппозитории [8].

В результате проведения комплекса экспериментальных исследований (физических, физико-химических, технологических, биофармацевтических и микробиологических) нами обоснованы и разработаны составы и технология суппозиториев флуконазола на липофильной (витепсол Н-15) и гидрофильной (полиэтиленоксидной) основах, предназначенных для местной терапии вагинальных кандидозов слизистых оболочек.

**Цель исследования** – разработать показатели качества суппозиториев с антимикотическим средством – флуконазолом.

Для оценки качества разработанных составов суппозиториев опирались на ОСТ №91500.05.001-00 «Стандарт качества лекарственных средств. Основные положения» и ФС «Суппозитории» ГФ XI изд. [9]. Согласно указанной нормативной документации обязательными показателями качества разрабатываемой лекарственной формы явля-



ются такие как: описание; подлинность; средняя масса и отклонение от нее; температура плавления; время полной деформации или время растворения; количественное определение; микробиологическая чистота; однородность дозирования.

Кроме перечисленных, устанавливали соответствие таким требованиям, как «Размер частиц» для исследования суппозиторий с ЛВ, вводимыми по типу суспензии и тест «Растворение», которые предлагаются разработчиками проекта общей фармакопейной статьи «Суппозитории» для включения в Государственную Фармакопею Российской Федерации XII изд [10].

Полученные методом выливания суппозитории по внешнему виду одинаковой торпедовидной формы, однородные, белого цвета, с гладкой поверхностью (на продольном срезе отсутствуют вкрапления), средней массой 1,5 г, отклонение от средней массы не превышает  $\pm 5\%$ .

Температура плавления суппозиторий, изготовленных на основе липофильного характера (витепсол Н-15) находится в пределах от  $(34,5-35,5)^\circ\text{C}$ , а время полной деформации – в интервале 12,5-13,5 мин. Значения данных показателей качества суппозиторий не превышают нормативного: по температуре плавления –  $(37,0\pm 1,0)^\circ\text{C}$  и времени полной деформации (не более 15 мин.).

Суппозитории на гидрофильной ПЭО-основе растворяются в течение 9–11 мин, что соответствует требованиям НД.

В литературе описаны разнообразные методы количественного определения флуконазола. В нормативной документации на субстанцию предложен метод неводного титрования [ФСП 42-10217-05]. Широко используют метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, с помощью которого определяют флуконазол в фармацевтических препаратах и биологических жидкостях [ФСП 42-7685-07]. При нормировании показателя «однородность дозирования» в капсулах применяют метод спектрофотометрии в ультрафиолетовой области [ФСП 42-7685-07]. Каждая из указанных методик имеет свои положительные и отрицательные стороны.

Как одна из доступных и простых в исполнении, для количественного определения флуконазола в суппозиториях, нами была использована и модифицирована в экспериментальных исследованиях УФ-спектрофотометрия.

Для анализа отбирали точную навеску из измельченной суппозиторной массы двадцати суппозиторий. Учитывая свойства растворимости флуконазола (легко растворим в метаноле, умеренно растворим в этаноле 96%, растворим в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной, мало растворим в воде), его извлекали из суппозиторий, используя в качестве экстрагента 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Анализ проводили по собственному поглощению в диапазоне длин волн  $200\div 400$  нм в кювете с толщиной слоя 1 см на спектрофотометре фирмы Shimadzu UV-1700. В указанном диапазоне наблюдали выраженный максимум при длине волны 261 нм, которая была выбрана в качестве аналитической для количественного определения флуконазола. Спектрофотометрическое определение проводили с использованием раствора стандартного образца (СО) флуконазола (Eur Ph CRS).

Проведенный количественный анализ флуконазола методом УФ-спектрофотометрии позволил определить, что его содержание в лекарственной форме, приготовленной на основах витепсол Н-15 и ПЭО находится в пределах от 0,142 г до 0,158 г и укладывается в допустимые нормы отклонений.

Для идентификации флуконазола в суппозиториях были изучены УФ-спектры поглощения извлечений из лекарственной формы в 0,1М растворе кислоты хлористоводородной в области от 200 до 400 нм. Они имеют полосу поглощения с максимумом при  $(261\pm 1)$  нм. Характер полученных спектральных кривых и максимум поглощения идентичны раствору СО флуконазола (Eur Ph CRS).

Кроме того, была проведена идентификация антимикотического средства методом ТСХ восходящим способом в тонком слое сорбента в экспериментально подобранной системе растворителей – этилацетат:изопропиловый спирт:раствор аммиака концентрированный (8:7:3) по величине  $R_f$ . Зоны адсорбции флуконазола визуализировали в УФ свете, наблюдая на хроматограмме пятно фиолетового цвета. В процессе опре-

деления действующего вещества в суппозиториях, приготовленных на двух основах, на хроматограммах не наблюдали посторонних пятен и шлейфов у пятен. Rf испытуемого раствора соответствует значению Rf раствора стандартного образца вещества-свидетеля флуконазола (Eur Ph CRS), что подтверждает его подлинность.

Как известно, биофармацевтическая доступность лекарственной субстанции из лекарственной формы, в том числе суппозитория, во многом определяется размером ее частиц. Разработанные составы и технология суппозитория позволили существенно изменить фракционный состав частиц субстанции флуконазола, в сравнении с исходным. Их размер не превышает 30 мкм, что вполне соответствует требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

Достигнутая степень дисперсности положительно сказалась на таких показателях как «Однородность дозирования» и «Растворение». Для количественной оценки активной субстанции в лекарственной форме при определении этих показателей так же использован метод спектрофотометрии в УФ-области.

Для проведения анализа по показателю «Однородность дозирования» отбирали по десять единиц испытуемых суппозитория и из каждой готовили исследуемый раствор. Результаты анализа суппозитория находятся в пределах допустимых отклонений. Это в очередной раз доказывает, что разработанная технология позволяет достичь точности дозирования флуконазола при изготовлении суппозиторной массы.

Суппозитории оценивали по тесту «Растворение» в приборе «вращающаяся корзинка» с использованием тестера для определения растворимости Erweka серии DT 606, позволяющего одновременно испытывать 6 образцов. При скорости вращения корзинки 100 об/мин. в 0,1М растворе кислоты хлористоводородной (объем среды 1000 мл) и продолжительности эксперимента 30 мин. в аццепторной среде содержание флуконазола достигает установленного нами критерия оценки качества данной лекарственной формы – не менее 80% (Q).

При разработке новых лекарственных препаратов чрезвычайно важную роль играет обеспечение их микробиологической стабильности, отсутствие которой может привести к разрушению действующего вещества, снижению его активности, возможному повышению токсичности, изменению технологических и органолептических свойств лекарственной формы.

Известно, что суппозитории относятся к лекарственным средствам нестерилизуемым в процессе производства, и могут быть контаминированы микроорганизмами. В связи с этим, приготовленные суппозитории оценивали по показателю «Микробиологическая чистота». Анализ проводили в соответствии с требованиями ГФ XII изд (ОФС 42-0067-07) методом мембранной фильтрации, включающим в себя количественное определение грибов и бактерий, а так же наличие грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. При изучении суппозитория по данному показателю не выявили роста микроорганизмов. Это означает, что свежеприготовленные и хранившиеся в течение 24 мес. суппозитории на основе витепсол Н-15 и ПЭО, содержащие флуконазол и ПАВ (бензалкония хлорид и твин-80), соответствуют требованиям ГФ XII изд. по показателю «Микробиологическая чистота».

Наличие биоцидного действия суппозитория в отношении специфического тест-штамма *Candida albicans* ATCC 885-653, а также грамотрицательных (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.) и грамположительных (*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus cereus* ATCC 10702 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 – P) бактерий оценивали методом диффузии в агар. Полученные результаты свидетельствуют о наличии биоцидного действия разработанных суппозитория в отношении изучаемых тест-штаммов микроорганизмов.

Таким образом, при разработке показателей качества суппозитория и их оценке ориентировались на современные требования, предъявляемые к лекарственной форме. Проведенный анализ суппозитория, изготовленных на основах витепсол Н-15 и ПЭО, выявил их соответствие по всем анализируемым показателям.



### Литература

1. Кисина, В.И. Оптимизация подходов к лечению кандидоза вульвы и влагалища / В.И. Кисина // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 2. – С. 96-103.
2. Мирзабалаева, А.К. Кандидоз гениталий и бактериальный вагиноз в практике акушера-гинеколога / А.К. Мирзабалаева, Ю.В. Долго-Сабурова // Проблемы медицинской микологии. – 2004. – Т. 6. – № 3. – С. 18-24.
3. Хмельницкий, О.К. О кандидозе слизистых оболочек / О.К. Хмельницкий // Архив патологии. – 2000. – № 6. – С. 3-10.
4. Просовецкая, А.Л. Новые аспекты в лечении кандидозного вульвовагинита / А.Л. Просовецкая // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 6. – С. 31-33.
5. Кунельская, В.Я. Опыт применения микофлюкана (флуконазола) при лечении фарингомикоза / В.Я. Кунельская // Лечащий врач. – 2005. – № 1. – С. 74-76.
6. Рецидивирующий урогенитальный кандидоз: лечение с использованием флуконазола / Е.В. Соколовский, А.М. Савичева, З.М. Мартикайнен [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – № 1. – С. 41-46.
7. Дмитриева, Л.А. Использование препарата микомакс при лептоспирозе и кандидозе полости рта / Л.А. Дмитриева, В.Н. Царев // Стоматология. – 2003. – № 3. – С. 63-64.
8. Глембоцкая, Г.Т. Востребованность нового лекарственного препарата в форме вагинальных суппозиториях. Биофармацевтические исследования суппозиториях для лечения вагинального кандидоза / Г.Т. Глембоцкая, И.В. Филатова, О.В. Козуб // Фармация. – 2010. – № 2. – С. 31-33.
9. Государственная фармакопея СССР: 11-е изд. / МЗ СССР. – М. : Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
10. Митькина, Л.И. Проект общей фармакопейной статьи «Суппозитории» / Л.И. Митькина, Р.А. Лавренчук, В.Л. Багирова // Тез. докл. XVII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (12-16 апр. 2010 г., Москва). – М., 2010. – С. 532.

## DEVELOPMENT OF INDICATORS OF QUALITY SUPPOSITORIES WITH FLUCONAZOLE

**T.V. AVTINA<sup>1</sup>**

**T.A. PANKRUSHEVA<sup>1</sup>**

**M.V. POKROVSKY<sup>2</sup>**

The indicators of quality developed for standardization and studying of stability suppositories with fluconazole are given in the article.

<sup>1</sup> *Kursk State Medical University*

<sup>2</sup> *Belgorod National Research University*

Key words: suppositories, fluconazole, standardization, vaginal candidiasis.

*e-mail: tatjanaavtina@yandex.ru*