

Разработка состава и технологии вагинальных суппозиторий с экстрактом листьев шалфея лекарственного

И.А. Юнусова, Е.А. Передерий

Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки;
Луганская Народная Республика, 91045, Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, д. 1г

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юнусова Инна Алексеевна – аспирант кафедры технологии лекарств, организации и экономики фармации Луганского государственного медицинского университета им. Святителя Луки. Тел.: +3 (8066) 026-81-86. E-mail: i.a.tokovaya@gmail.com

Передерий Евгений Алексеевич – заведующий кафедрой технологии лекарств, организации и экономики фармации Луганского государственного медицинского университета им. Святителя Луки, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +3 (8050) 667-03-78. E-mail: oef.kafedra@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Инфекционно-воспалительные заболевания половых органов ухудшают репродуктивное здоровье женщины. Основная цель лечения данных патологий – восстановление нормального микробиоценоза влагалища, ликвидация патогенных возбудителей, купирование воспаления и общая стимуляция организма. Альтернативой синтетическим антибактериальным препаратам для местного применения является использование природных антимикробных веществ в интравагинальных лекарственных формах.

Цель исследования – разработка состава и технологии вагинальных суппозиторий противомикробного действия на основе густого экстракта листьев шалфея лекарственного, произрастающего в районе Донбасса.

Материал и методы. Антимикробную активность густого экстракта листьев шалфея лекарственного в составе модельных смесей с лимонной, бензойной кислотами и лактулозой определяли методом диффузии в агар в модификации колодцев. Образцы суппозиторий изготавливали методом выливания в суппозиторные формы с объемом гнезда 3,0. Качество суппозиторий оценивали в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV издания.

Результаты. Установлен оптимальный состав для введения в суппозиторную основу густого экстракта листьев шалфея лекарственного. Рационально использовать полиэтиленоксидные основы.

Заключение. Разработан состав суппозиторий вагинальных для лечения инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний, обоснованы выбор суппозиторной основы и оптимальная технология вагинальных суппозиторий, отвечающих требованиям нормативной документации.

Ключевые слова: вагинальные суппозитории, технология, листья шалфея лекарственного, *Folia Salviae officinalis*, густой экстракт.

Для цитирования: Юнусова И.А., Передерий Е.А. Разработка состава и технологии вагинальных суппозиторий с экстрактом листьев шалфея лекарственного. Фармация, 2019; 68 (8): 28–33. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-08-05>

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF VAGINAL SUPPOSITORIES CONTAINING A GARDEN SAGE (*SALVIA OFFICINALIS*) LEAF EXTRACT

I.A. Yunusova, E.A. Perederiy

Saint Luke Lugansk State Medical University, 1g, 50th Anniversary of the Defense of Lugansk Quarter, Lugansk 91045, Lugansk People's Republic

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yunusova Inna A. – Postgraduate student, Department of Drug Technology, Organization and Economics of Pharmacy, Lugansk State Medical University named after Saint Luke. Tel.: +3 (8066) 026-81-86. E-mail: i.a.tokovaya@gmail.com

Perederiy Yevgeniy A. – Head of Department of Drug Technology, Organization and Economics of Pharmacy, Lugansk State Medical University named after Saint Luke. Phd. Tel.: +3 (8050) 667-03-78. E-mail: oef.kafedra@yandex.ru.

SUMMARY

Introduction. Infectious and inflammatory diseases of the female genital organs impair the women's reproductive health. The mainstay of treatment in these diseases is restoration of normal vaginal microbiocenosis, elimination of their pathogens, relief of inflammation, and general stimulation of the body. Natural antimicrobial agents used as intravaginal dosage forms are an alternative to topical synthetic antibacterial drugs.

Objective: to develop the composition and technology of antibacterial vaginal suppositories containing a solid extract from the leaves of garden sage that grows in the Donbass region.

Material and methods. The antimicrobial activity of a solid garden sage leaf extract as part of model mixtures with citric and benzoic acids and lactulose was determined by modified well agar diffusion. Suppository samples were prepared by pouring into suppository molds with a 3.0 nest volume. The quality of suppositories was assessed in accordance with the requirements of the 14th Edition of the State Pharmacopeia of the Russian Federation.

Results. The investigators established the optimal composition for the incorporation of a solid extract garden sage leaf extract into the suppository base. It is rational to use polyethylene oxide bases.

Conclusion. The composition of vaginal suppositories was developed for the treatment of gynecological infectious and inflammatory diseases, the choice of a suppository base and the optimal technology of vaginal suppositories that met the requirements of regulatory documentation were justified.

Key words: vaginal suppositories, technology, garden sage leaves, *Folia Salviae officinalis*, solid extract.

For citation: Yunusova I.A., Perederiy E.A. Development of the composition and technology of vaginal suppositories containing a garden sage (*Salvia officinalis*) leaf extract. Farmatsiya (Pharmacy), 2019; 68 (8): 28–33. <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-08-05>

Введение

Сохранение репродуктивного здоровья женщин имеет высокую социальную значимость для развития общества. Отрицательное влияние на детородную функцию женщин оказывают инфекционно-воспалительные заболевания нижних отделов половых органов, которые являются доминирующими в структуре гинекологических патологий [1]. Лечение данных заболеваний направлено на эрадикацию патогенных возбудителей, купирование воспаления и общую стимуляцию организма. Известно, что сдвиг pH влагалищного секрета в щелочную сторону способствует изменению количественного и качественного состава микробиоценоза влагалища в сторону уменьшения количества лактобацилл и значительного увеличения роста условно-патогенных микроорганизмов. Поэтому важным аспектом лечения рассматриваемых патологий является восстановление нормальных значений pH (3,8–4,5) влагалищного секрета. Кроме того, при лечении инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний необходимы меры по снижению риска возникновения резистентности штаммов микроорганизмов, дисбактериоза, аллергических реакций [2].

В настоящее время альтернативой синтетическим антибактериальным препаратам для местного применения считаются природные антимикробные вещества в интравагинальных лекарственных формах. Из существующих растительных экстрактов выраженной антимикробной активностью обладает густой экстракт листьев шалфея лекарственного (ГЭЛШЛ). При изучении противовоспалительных свойств ГЭЛШЛ ранее было выявлено также выраженное антиэкссудативное и противовоспалительное действия экстракта [3]. Полученные данные позволяют рассма-

тривать ГЭЛШЛ как перспективный компонент интравагинальных лекарственных форм для лечения инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний.

Анализ ассортимента интравагинальных лекарственных форм, зарегистрированных в Российской Федерации и применяемых для лечения инфекционно-воспалительных гинекологических заболеваний, показал, что наиболее распространенной и перспективной лекарственной формой являются суппозитории [4–6].

Цель работы – разработка состава и технологии вагинальных суппозиторияев противомикробного действия на основе густого экстракта листьев шалфея лекарственного, произрастающего в районе Донбасса.

Материал и методы

Основные задачи эксперимента – обоснование оптимального содержания ГЭЛШЛ в суппозиториях, а также выбор основы и вспомогательных веществ, которые влияют на терапевтическую эффективность лекарственной субстанции. ГЭЛШЛ был получен по методике, разработанной группой ученых НФаУ (Харьков) и ЛГМУ (Луганск) [7, 8]. В качестве растительного сырья использовали листья шалфея лекарственного (*Folia Salviae officinalis*), произрастающего в районе Донбасса, собранные и высушенные согласно требованиям Государственной фармакопеи РФ XIV издания (ГФ РФ XIV) [9].

Выбор оптимальной основы для суппозиторияев осуществлялся на основании результатов технологических исследований различных композиций гидрофильных, дифильных и липофильных суппозиторных основ (табл. 1): полиэтиленоксидных (образцы 15–18), масло какао (образцы 3, 13, 14), твердого кулинарного жира (образцы 1, 5–8),

витепсоло Н-15 (образцы 2, 9–12). Вспомогательными веществами служили: вода очищенная, спирто-водно-глицериновая смесь, ланолин безводный, эмульгатор Т-2.

В качестве агентов, способных изменять кислотность среды влагалища, использовали в различных комбинациях лимонную и бензойную кислоты, а также лактулозу. В каждый образец состава суппозиторий в вагинальных вводили 0,05 г ГЭЛШЛ, в образцы 1–4 добавляли бензойную кислоту в количестве 0,03, 0,05, 0,08, 0,10 г соответственно, в образцы 5–8 – 0,03, 0,05, 0,08, 0,10 г лимонной кислоты соответственно, в образцы 9–11 добавляли лактулозу в количестве 0,05, 0,15 и 0,30 г соответственно.

Дозировки действующего вещества и компонентов оптимального состава суппозиторной

массы выбирались по результатам изучения антимикробной активности ГЭЛШЛ в составе модельных смесей с добавлением лимонной, бензойной кислот и лактулозы по зонам задержки роста стандартных штаммов микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885-653. В ходе исследования использовали фармакопейный метод диффузии в агар в модификации колодцев [9]. Работа проводилась на базе микробиологической лаборатории СП «Фармацевтическая фабрика» ГУП ЛНР «Лугмедфарм» (Луганск).

Образцы суппозиторий изготавливали методом выливания в суппозиторные формы с объемом гнезда 3,0 г, с учетом физико-химических свойств основных и вспомогательных ингредиентов. Суппозиторные основы плавляли на водяной бане, составные части сложных основ сплавляли в фарфоровой чашке с учетом температур их плавления. Густой липофильный экстракт листьев шалфея лекарственного вводили в суппозиторные основы классическим методом – путем растирания с равным количеством спирто-водно-глицериновой смеси (1:6:3), а также с использованием ПАВ, с целью достижения лучшего распределения вещества в основе. Процесс получения суппозиторий на гидрофильной основе предусматривал: подготовку рассчитанных количеств ингредиентов; растирание густого экстракта с равным объемом спирто-водно-глицериновой смеси; смешивание с предварительно растворенной в воде лимонной кислотой; добавление расплавленной основы к полученной смеси; выливание суппозиторной массы в формы; охлаждение; оценку качества.

Этапы получения суппозиторий на липофильных и гидрофильных основах: подготовка рассчитанных количеств ингредиентов, смешивание густого экстракта и лимонной кислоты (предварительно растертой с несколькими каплями воды) с эмульгатором Т-2 или ланолином, в различных соотношениях, после чего следовало постепенное добавление основы и выливание полученной массы в формы, охлаждение, оценка качества.

Оценку качества суппозиторий осуществляли согласно требованиям ГФ РФ XIV в зависимости от природы применяемой основы по следующим критериям: «Описание», «Размер частиц», «Распадаемость», «Однородность массы», «рН». Размеры частиц дисперсной фазы, представ-

Таблица 1

Составы суппозиторных основ

Table 1

Compositions of suppository bases

№ состава	Компоненты в основе, %							
	Твердый жир	Витепсол Н 15	Масло какао	ПЭО 400	ПЭО 1500	ПЭО 4000	Эмульгатор Т2	Ланолин безводный
1	100							
2		100						
3			100					
4					100			
5	99						1	
6	97						3	
7	99							1
8	97							3
9		99					1	
10		97					3	
11		99						1
12		97						3
13			99					1
14			97					3
15				20	80			
16				10	90			
17				5	95			
18				10	70	20		

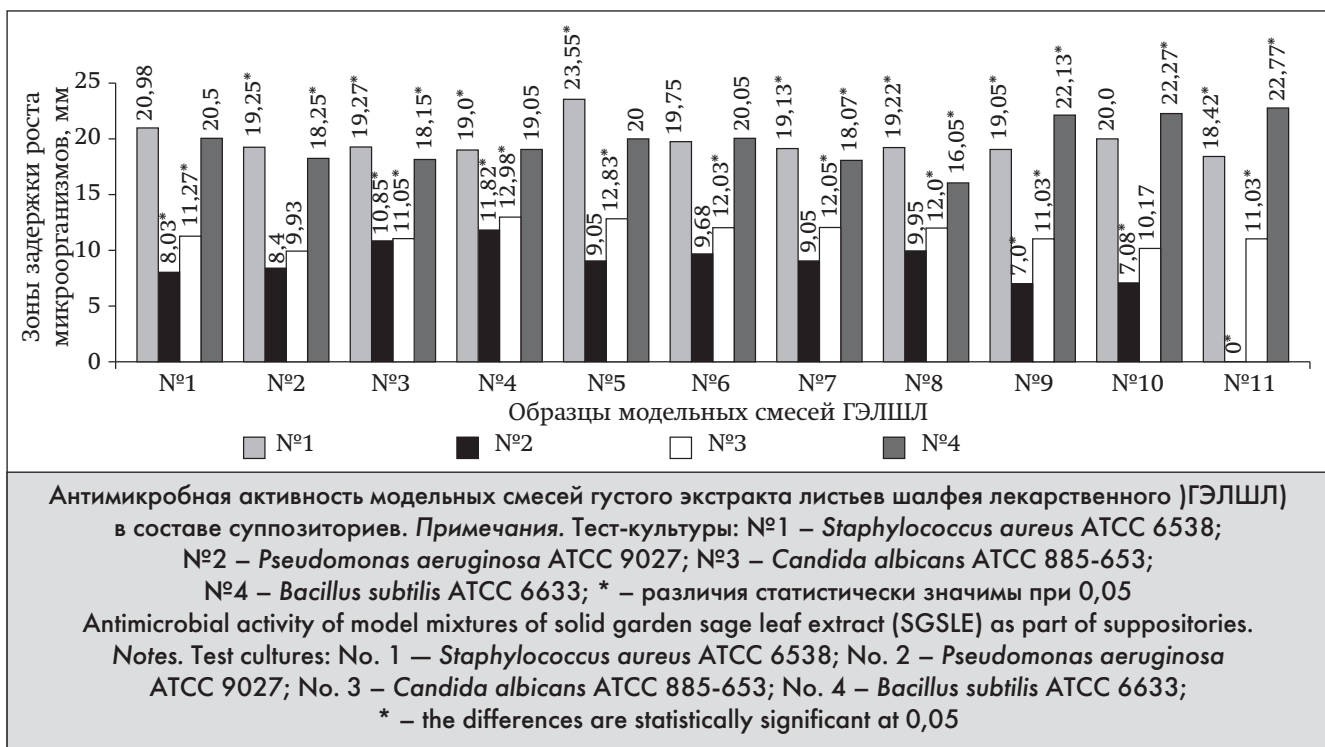
ленной ГЭЛШЛ, определяли методом оптической микроскопии с помощью монокулярного микроскопа Delta Optical Genetic Pro, снабженного цифровой камерой MicroQ 13 при общем увеличении 400×. Распадаемость устанавливали с помощью прибора, состоящего из стеклянного полого цилиндра с закрепленными внутри 2 перфорированными дисками на расстоянии 3 см друг от друга. При испытании использовали 3 прибора, помещенные в отдельные сосуды с мешалкой и дистиллированной водой, температура которой поддерживалась в пределах 36–37°C. Суппозитории на липофильной основе выдерживали испытание, если распадаемость составляла менее 30 мин, суппозитории на гидрофильной основе – менее 60 мин. Однородность массы определяли путем взвешивания 20 суппозиторияв каждого состава на электронных весах CERTU Sbalance CBA-300-0.005 с точностью до 0,001 г. Суппозитории выдерживали испытание, если отклонение индивидуальной массы не превышало 5% от средней массы. Потенциометрически определяли pH водной вытяжки из суппозиторияв, согласно требованиям ГФ РФ XIV [9]. В колбу объемом 50 мл с содержанием 30 мл воды очищенной, нагретой до температуры 60±5°C, помещали суппозиторий и перемешивали до полного растворения. После остывания определяли pH с помощью pH-метра лабораторного pH-150 МИ.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы «Statistica 6.0». Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Количественный состав действующего вещества в предполагаемой лекарственной форме был установлен на основании результатов проведенного ранее микробиологического исследования антибактериальной активности ГЭЛШЛ [10]. Для создания вагинальных суппозиторияв был выбран образец с массой вещества 0,05 г, обладающий наибольшей антибактериальной активностью.

Оптимальный количественный и качественный модельный состав для введения в суппозиторийную основу определяли по результатам микробиологического исследования (см. рисунок) антибактериальной активности модельных смесей ГЭЛШЛ, лимонной, бензойной кислот и лактулозой. Установлено, что при добавлении лимонной кислоты к ГЭЛШЛ антимикробная активность последнего возрастала. Однако при увеличении количества лимонной кислоты влияние на зону задержки роста микроорганизмов было обратно пропорциональным. Максимальной антибактериальной активностью обладал образец № 5, содержащий 0,05 г ГЭЛШЛ и 0,03 г лимонной кислоты на 1 суппозиторий.



Показатели качества суппозиторий с густым экстрактом листьев шалфея лекарственного и лимонной кислоты

Quality indicators of suppositories with a solid garden sage leaf extract and citric acid

Основа	Описание	Размер частиц, менее 100 мкм	Распадаемость, мин	Однородность массы	pH
№2	+	+	21	+	6,21
№9	+	+	18	+	6,12
№10	+	+	18	+	6,10
№16	+	+	37	+	3,25
№17	+	+	40	+	3,21

На 1-м этапе обоснования технологии изготовления предлагаемой лекарственной формы была проанализирована совместимость густого экстракта с суппозиторными основами (см. табл. 1), а также осуществлена оценка органолептических свойств полученных образцов. Составы суппозиторных основ №№ 1, 5, 7, 11, 12 после смешивания с ГЭЛШЛ и кислотой лимонной не были однородными массами, в связи с чем их нельзя было использовать в дальнейших исследованиях. Образцы суппозиторий составов №№ 3, 4, 8, 13, 14, 18 при визуальной оценке однородности оказались неудовлетворительными: на продольном срезе отмечались вкрапления и мраморное окрашивание. Образцы суппозиторий №№ 6, 15 не обладали достаточной твердостью и легко деформировались при изъятии из формы и в руках. Образцы суппозиторий №№ 2, 9, 10, 16 и 17 соответствовали предъявленным требованиям (табл. 2).

Как оказалось, дорогостоящие зарубежные основы, используемые в суппозиториях №№ 2, 9 и 10 (производители – компании «Dynamit Nobel Chemical», Великобритания и «Sasol Germany GmbH», Германия), не имели выраженных преимуществ перед отечественными основами в суппозиториях №№ 16, 17. По этой причине дальнейшие исследования с ними не проводились.

По внешнему виду суппозитории №№ 16, 17 на отечественных основах имеют одинаковую цилиндрическую форму с конусообразным концом, однородные, от зеленого до темно-зеленого цвета, с гладкой поверхностью, на продольном срезе присутствует воронкообразное углубле-

Таблица 2

ние. Средняя масса суппозиторий составляла 3,292 и 3,272 г соответственно, отклонение в массе не превышало $\pm 5\%$. Распадаемость и размер частиц в этих суппозиториях также соответствовали требованиям ГФ РФ XIV.

Table 2

Заключение

Таким образом, на основании экспериментальных данных был обоснован состав суппозиторий вагинальных для лечения инфекционно-воспалительных гинекологических заболева-

ний: ГЭЛШЛ – 0,05 г, лимонная кислота – 0,03 г, основы – до 3,0 г. В ходе технологических, биофармацевтических и физико-химических исследований подтвержден выбор суппозиторной основы и оптимальная технология вагинальных суппозиторий, отвечающих требованиям нормативной документации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

1. Mhatre M., McAndrew T., Carpenter C., Burk R.D., Einstein M.H., Herold B.C. Cervical intraepithelial neoplasia is associated with genital tract mucosal inflammation. Sex. Transm. Dis., 2012;39. (8): 591–7. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e318255aeef>.
2. Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. Акушерство и гинекология, 2017; 6:151-158. <https://doi.org/10.1856/aig.2017.6.151-8>
3. Передерий Е.А., Юнусова И.А. Экспериментальное изучение противовоспалительных свойств модельных смесей густого экстракта шалфея лекарственного. Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 2018;17. 3: 26–30.
4. Graziottin A., Zanello P.P., D'Errico G. Recurrent cystitis and vaginitis: role of biofilms and persister cells. From pathophysiology to new therapeutic strategies. Minerva Ginecol., 2014;66. 5:497–512.
5. Foxman B., Buxton M. Alternative approaches to conventional treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. Curr. Infect. Dis. Rep., 2013; 15. 2: 124–9. <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0317-5>

6. Аминодова И.П., Посисеева Л.В. Оптимизация лечения вирусных заболеваний гениталий. Российский вестник акушера-гинеколога, 2015; 15. 6:104-108. <https://doi.org/10.17116/rosakush2015156104-108>

7. Кошевой О.М., Передерий Е.А., Кащенко И.С.и др. Перспективы получения густых модифицированных этилацетатных экстрактов из листьев шалфея лекарственного. Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2011; 6. 3: 118–22.

8. Кошовий О.М., Передерій Є.О., Кухтенко О.С.и др. Спосіб одержання засобу з антимікробною активністю з цінеоловмісної рослинної сировини. Патент України на винахід № 89924, 2010.

9. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV изд. [Электронное издание]. Режим доступа:<http://femb.ru/feml>

10. Передерий Е.А., Юнусова И.А. Изучение антимикробной активности густого экстракта листьев шалфея лекарственного в сочетании с различными веществами с целью создания лекарственного препарата для применения в гинекологии. Аспирантский вестник Поволжья, 2018; 5–6: 27–31. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2018.18.3.27-31>

References

1. Mhatre M., McAndrew T., Carpenter C., Burk R.D., Einstein M.H., Herold B.C. Cervical intraepithelial neoplasia is associated with genital tract mucosal inflammation. Sex.Transm.Dis., 2012; 39. (8): 591–7. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e318255aeef>.

2. Dikke G.B. Polimikrobnye associations in the etiology of inflammatory diseases of the genital organs in women. Akusherstvo i ginekologiya, 2017; 6: 151–8. <https://doi.org/10.1856/aig.2017.6.151-8> (in Russian).

3. PerederiieA., Yunusova I.A. Experimental study of the anti-inflammatory properties of model mixtures of thick *Salvia officinalis* extract. Vestnik Smolenskooy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii, 2018;17. 3: 26–30 (in Russian).

4. Graziottin A., Zanello P.P., D'Errico G. Recurrent cystitis and vaginitis: role of biofilms and persister cells. From pathophysiology to new therapeutic strategies. Minerva Ginecol., 2014; 66. 5: 497–512.

5. Foxman B., Buxton M. Alternative approaches to conventional treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. Curr. Infect. Dis. Rep., 2013; 15. 2: 124–9. <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0317-5>

6. Aminodova I.P., Posiseyeva L.V. Optimization of treatment for genital viral infections. Rossiyskiy Vestnik Akushera-ginekologa, 2015; 15. 6: 104–8. <https://doi.org/10.17116/rosakush2015156104-108> (in Russian).

7. Koshevoy O.N., Perederiy IeA., Kashchenko I.S. et al. The prospects of creation thick modifiedethylacetate extracts from *Salvia officinalis* leaves. Ukraïns'kyjzhurnalklinichnoi' ta laboratornoi' medycyny, 2011;6. 3: 118–22. (in Ukrainian).

8. Koshevoy O.N., Perederiie. O., Kukhtenko O.S., et al. Method for obtaining of biologically active gents with antimicrobial activity from cineol-containing plant raw material. Patent of Ukraine for invention № 89924, 2010. (InUkr.) Украина

9. The State Pharmacopoeia of The Russian Federation, XIV-ed. [Electronic resource]. Accessmode: <http://femb.ru/feml> (in Russian).

10. Perederii Ye.A., Yunusova I.A. Study on the antimicrobial activity of the thick *Salvia officinalis* leaf extract in combination with various substances in order to make a medicine for applying in gynecology. Aspirantskiy Vestnik Povolzhyya. 2018; 5-6:27-31. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2018.18.3.27-31> (in Russian).

Поступила 14 февраля 2019 г.

Received 14 February 2019

Принята к публикации 20 мая 2019 г.

Accepted 20 May 2019