



М. Л. Бавикіна, Л. І. Вишневська, В. А. Мегалінський, Н. М. Косяченко

## Дослідження з розробки складу комбінованого вагінального гелю з екстрактом суплідь хмелю

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** гелі, гінекологія, хімічний склад, рослинні екстракти.

Лікування інфекційно-запальних захворювань у гінекології залишається однією з актуальних проблем. Пріоритетним напрямом цього дослідження є впровадження протимікробних лікарських засобів місцевої дії. Аналіз вітчизняного ринку засобів лікування інфекційно-запальних захворювань у гінекології виявив незначну кількість препаратів місцевої дії для лікування цієї патології. Опрацьовані джерела з приводу терапевтичної активності олії насіння розторопші.

Мета роботи – обґрунтування складу комбінованого препарату місцевої дії на рослинній основі з протизапальною, антимікробною, естрогенною, репаративною активностями для комплексної терапії вагінітів різної етіології. При розробці складу гелю використовували природні, напівсинтетичні та синтетичні гелеутворювачі. Для забезпечення необхідного рН до складу гелів вводили аскорбінову та молочну кислоти, дозволені до медичного застосування. Вивчали структурно-механічні й органолептичні властивості дослідних зразків.

Визначили, що введення аскорбінової та молочної кислот у необхідних концентраціях призводить до розрідження гелів на основі карбомеру. Стабільність гелів забезпечується використанням ксантанової камеди в концентрації 2–3% та гідроксиетилцелюлози 1–2%. За результатами досліджень обрали необхідну концентрацію молочної (0,1–0,2%) та аскорбінової (3–4%) кислот. Дослідили органолептичні, фізико-хімічні та реологічні властивості розроблених гелів.

### Исследования по разработке состава комбинированного вагинального геля с экстрактом шишек хмеля

М. Л. Бавыкина, Л. И. Вишневская, В. А. Мегалинский, Н. Н. Косяченко

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии остаётся актуальной проблемой. При анализе отечественного рынка лекарственных средств было обнаружено незначительное количество растительных препаратов местного действия для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии. Цель исследования – обосновать состав комбинированного препарата местного действия на растительной основе для комплексной терапии вагинитов различной этиологии с противовоспалительной, антимикробной, эстрогенной, репаративной активностью. При разработке состава геля использовали природные, полусинтетические и синтетические гелеобразователи. Для обеспечения необходимого рН в состав гелей вводили аскорбиновую и молочную кислоты, разрешённые для медицинского применения. Изучали структурно-механические и органолептические свойства исследуемых образцов с использованием кислот различных концентраций. Установлено, что введение аскорбиновой и молочной кислот в необходимых концентрациях приводит к разжижению гелей на основе карбомера. Стабильность гелей обеспечивается при использовании ксантановой камеди в концентрации 2–3% и гидроксипропилцеллюлозы 1–2%. По результатам исследований выбрали необходимую концентрацию молочной (0,1–0,2%) и аскорбиновой (3–4%) кислот. Исследованы органолептические, физико-химические и реологические свойства разработанных гелей.

**Ключевые слова:** гели, гинекология, химический состав, растительные экстракты.

*Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.* – 2015. – № 3 (19). – С. 34–37

### The study of development the composition of the combination vaginal gel with hop extract

M. L. Bavykina, L. I. Vyshnevskya, V. A. Megalinskyi, N. M. Kosyachenko

**Introduction.** The problem of infectious and inflammatory diseases' treatment in gynecology still remains open. As the result of analysis of the domestic market of drugs for infectious and inflammatory diseases treatment in gynecology, the insufficiency of herbal drugs with local action for this pathology treatment has been identified.

**The aim** is composition justification of the combined plant-based drug of local action, with anti-inflammatory, antimicrobial, estrogenic, and reparative activities for complex therapy of vaginitis with different etiologies.

**Methods and result:** during development of gel composition, natural semi-synthetic and synthetic gelatinizing agents have been used for gelatinization. In order to ensure required pH, ascorbic and lactic acids approved for medical use have been included into gel composition. Structural and mechanical properties have been investigated in experimental samples using a viscometer BROOKFIELD HB DV-2 PRO (CША). Determination of pH by potentiometric method using an ionometer (PH-150 MI) has been performed in accordance with the State Pharmacopoeia of Ukraine 1.2 .

**Conclusions.** The introduction of ascorbic and lactic acids into gel composition at required concentrations leads to liquefaction of carbomer-based gels. Stability of gels is ensured by using xanthane gum at a concentration of 2–3% and hydroxyethyl cellulose at a concentration of 1–2%. As the result of the study the required concentration of lactic (0.1–0.2%) and ascorbic (3–4%) acids has been selected. Organoleptic, physical-chemical and rheological properties of the developed gels have been investigated.

**Key words:** Gels, Gynecology, Chemical composition, Plant Extracts.

*Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 3 (19): 34–37*

Системний підхід у лікуванні гінекологічних захворювань інфекційно-запального характеру залишається пріоритетним напрямом сучасної медицини [7]. Важливим аспектом у лікуванні інфекційно-запальних захворювань в гінекології є комплексний підхід до терапії, застосування комбінованих лікарських засобів, значну роль серед яких відіграють лікарські форми місцевого застосування [7]. Інтравагінальний шлях уведення лікарського препарату забезпечує фармакологічний ефект активних компонентів у вогнищі інфекційно-запального процесу [5]. Одна з перспективних лікарських форм для застосування в гінекології – гелі [4,6], що мають багато переваг: легкість нанесення та всмоктування слизовою оболонкою, здатність до адгезії на слизовій оболонці, зволожувальний і пом'якшувальний ефекти тощо [6,1,7].

**Мета роботи**

Обґрунтування складу комбінованого препарату місцевої дії на рослинній основі для комплексної терапії вагінітів різної етіології з протизапальною, антимікробною, естрогенною, репаративною активностями.

**Матеріали і методи дослідження**

При розробці складу гелю використовували природні, напівсинтетичні та синтетичні гелеутворювачі. Для забезпечення необхідного рН у піхві з фізіологічною нормою (4,0–4,5) до складу гелів вводили аскорбінову та молочну кислоти, котрі дозволені до медичного застосування. У дослідних зразках визначали структурно-механічні властивості з використанням віскозиметра Brookfield HB DV-2+Pro (США). Дослідження рН виконали потенціометричним методом на іонометрі (РН-150 МИ) за ДФУ 1.2.

У процесі розробки складу гелю як діючі речовини – регулятори рН, обрані дві кислоти: L–лактатна (молочна) та аскорбінова. Молочна кислота є фізіологічною кислотою піхвового середовища. Аскорбінову кислоту обрали за результатами аналізу ринку, де вона представлена оригінальним препаратом Вагінорм С (Artesan Pharma Gm bH&Co. KG, ФРН). Дані про клінічні випробування цього препарату в комплексній терапії підтверджують його ефективність [7].

Як рослинні компоненти, на підставі результатів літературного пошуку, обрали рідкий екстракт суплідь хмелю звичайного, олію насіння розторопші плямистої та олію лаванди. Для забезпечення необхідної в'язкості гелю використали різні за походженням гелеутворювачі:

ксантанову камедь, гідроксиетилцелюлозу, пектин яблуневий, альгінат натрію, Carbopol Ultrez 10.

Як допоміжні речовини використовували пропіленгліколь, що запобігає висиханню водної фази в гелях, покращує всмоктування, пом'якшує консистенцію гелю, стабілізує систему, має осмотичну активність, а також є малотоксичною речовиною. У лікарських формах використовується в концентраціях 5–80% [4]. ПЕГ-40 гідрогенізовану рицинову олію застосували як солубілізатор гідрофобних речовин, ліпофільних сполук, олій [4,9]. Олія лаванди – натуральний ароматизатор з антимікробними, регенерувальними властивостями. Як консерванти обрали різні групи антимікробних сполук: бензоат натрію, ніпагін, ніпазол, гермабен, еуксил PE 9010, феноксіетанол. Як стабілізатор до складу гелю вводили натрію ЕДТА (трилон Б). Трилон Б обрали також як антиоксидант, бо до складу гелю входять легко окислювальні речовини та нестабільна молочна кислота, поліфенольні сполуки. Розробку гелевої основи розпочали з вивчення асортименту гелеутворювачів, що широко представлені різними групами сполук: полісахариди (пектин яблуневий, пектин цитрусовий, альгінат натрію, камеді, аубазидан), полімерні глини (бентоніт, каолін), поліетиленгліколі (поліетиленоксид), сополімери акрилових кислот (карбомери), похідні целюлози (метилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза тощо) [2,4,6]. Вибір гелеутворювачів здійснювали за параметрами: відносна частота згадки в науковій літературі, вивченість фізико-хімічних властивостей, обґрунтованість гелеутворювальних концентрацій, фармакокінетичні властивості, безпека для людини, дозволеність для медичного використання [4,8]. Для досліджень обрали ксантанову камедь і гідроксиетилцелюлозу (ГЕЦ). Зразки гелю з карбомером у композиції з аскорбіновою та молочною кислотами не досліджували, оскільки вони розріджувалися та втрачали гелеподібну структуру.

Для визначення концентрації кислот, що забезпечують необхідні показники рН, готували зразки з 3% ксантану та 2% гідроксиетилцелюлози, до складу котрих вводили аскорбінову кислоту (2%, 3%, 4%) та молочну кислоту (0,05%, 0,1%, 0,2%).

**Результати та їх обговорення**

Результати досліджень рН 10% розчинів гелів, що досліджували, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Значення рН гелів на основі ксантанової камеді та гідроксиетилцелюлози**

Показник	Аскорбінова кислота				Молочна кислота		
	0	2,0	3,0	4,0	0,05	0,1	0,2
Концентрація кислоти, %	0	2,0	3,0	4,0	0,05	0,1	0,2
Значення рН гелю на основі ксантанової камеді	7±1,0	4,45±0,05	4,30±0,03	4,20±0,01	4,65±0,01	4,45±0,01	4,35±0,01
Значення рН гелю на основі гідроксиетилцелюлози	7,0±1,5	4,30±0,02	4,15±0,01	4,00±0,01	4,6±0,02	4,35±0,03	4,15±0,01

## Залежність структурної в'язкості гелевих основ від концентрації кислот

Концентрація гелеутворювача, %	Структурна в'язкість $\eta$ при 20 об/хв, 18,5°C					
	Аскорбінова кислота, %			Молочна кислота, %		
	2,0	3,0	4,0	0,1	0,2	0,3
Ксантанова камедь 1,5%	1004±27	920±15	700±10	1200±30	1100±20	950±13
Ксантанова камедь 2%	1340±25	1076±20	850±13	1520±35	1300±25	1110±22
Ксантанова камедь 3%	2040±30	850±15	1120±25	2400±40	2220±30	2005±25
Гідроксиетилцелюлоза 1%	1620±17	1300±20	1100±23	1920±22	1780±15	1500±14
Гідроксиетилцелюлоза 1,5%	2497±25	2300±23	2140±20	2900±29	2300±23	2100±19
Гідроксиетилцелюлоза 2%	7590±0	7300±35	7140±33	7800±50	7400±45	7200±34

Виходячи з даних *таблиці 1*, обидві кислоти в різних концентраціях значно зменшували рН гелю в порівнянні з рН гелевої основи. Показники, які входили в інтервал фізіологічної норми рН 4,0–4,5 [4], створювали аскорбінова кислота в концентраціях 3–4% та молочна кислота в концентраціях 0,1–0,2%.

Введення кислот зумовлювало зниження показників в'язкості гелів, тому вивчили показники структурної в'язкості. Визначення здійснили при стандартних умовах – 20 об/хв, що відповідає швидкості зсуву 18,6 с<sup>-1</sup>. Готували зразки гелів на основі ксантану (1,0%, 1,5%, 2,0%) та гідроксиетилцелюлози (1,0%, 1,5%, 2,0%). Вимірювали структурну в'язкість у порівнянні з чистими зразками ксантану та гідроксиетилцелюлози (*табл. 2*).

Структура в'язкості (*табл. 2*) суттєво збільшувалась при збільшенні концентрації гелеутворювача. Однак під час додавання кислот значення структурної в'язкості зменшувались. Більш низькі показники в'язкості характерні для гелів, що містили 1% та 1,5% ксантану при введенні 4% аскорбінової кислоти. Реологічні й органолептичні характеристики 2% і 3% гелю з ксантаном були задовільними після додавання різних концентрацій аскорбінової та молочної кислот.

Структурна в'язкість гелів на основі ГЕЦ залежить від збільшення концентрації гелеутворювача (*табл. 2*). При додаванні молочної кислоти структурна в'язкість дещо зменшувалась. Органолептичні властивості залишаються сталими. Гель із концентрацією 2% мав оптимальні реологічні та органолептичні властивості. Проте, молочна кислота менш за аскорбінову впливала на зміну реологічних властивостей.

Отже, на основі досліджень обрали гелеутворювач ГЕЦ і молочну кислоту в концентрації 0,2% для нормалізації фізіологічних порушень рН піхви в комплексній терапії вагінітів різної етіології.

**Висновки**

1. На підставі аналізу літературних даних як основні діючі речовини обрали рідкий екстракт суплідь хмелю, олію насіння розторопші плямистої та лавандову олію.

2. Вивчили фізико-хімічні властивості гелевих основ. Доведена стабільність гелів при зміні значень рН. Встановили, що за показниками в'язкості доцільним є використання основ із 2% гідроксиетилцелюлози та 2–3% ксантанової камеді.

3. Експериментально обрали концентрацію аскорбінової та молочної кислот, що забезпечує оптимальне значення рН.

**Список літератури**

1. Баранова І.І. Изучение структурно-механических и физико-химических свойств гелевых основ с ксантаном / И.И. Баранова // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – №5(50). – С. 106–108.
2. Дослідження сортів хмелю як вихідної сировини екстракту з підвищеним вмістом пренілових флаваноїдів / О.О. Добровольний, А.С. Шаламай, О.П. Шматенко, Л.В. Проценко // Фармацевтичний часопис. – 2014. – №2. – С. 11–16.
3. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.- уклад. : І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
4. Кира Е.Ф. Комбинированная терапия инфекционных заболеваний женских половых органов / Е.Ф. Кира // Гинекология. – 2010. – Т. 12. – №1. – С. 26–29.
5. Молчанов О.Л. О роли модуляции кислотности влагалищной жидкости в терапии бактериального вагиноза / О.Л. Молчанов, Ю.Л. Тимошкова, В.Г. Абашин // Гинекология. – 2010. – №12(1). – С. 33–36.
6. Полимеры в фармации / под ред. А.И. Тенцовой, М.Т. Алю-

шина. – М. : Медицина, 1985. – 244 с.

7. Прилепская В.Н. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии для локального применения / В.Н. Прилепская // Геникология. – 2010. – Т. 2. – №2. – С. 57–59.
8. Цыдендамбае П.Б. Биологические эффекты флавоноидов / П.Б. Цыдендамбае // БЮЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАММ. – 2006. – №6. – С. 52.

**References**

1. Baranova, I. I. (2008) Izuchenie strukturno-mekhanicheskikh fiziko-khimicheskikh svojstv gelevykh osnov s ksantanom [The study of the structural-mechanical and physico-chemical properties of the gel with xanthan bases]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5(50), 106–108. [in Ukrainian].
2. Dobrovolnyi, O. O., Shalamai, A. S., Shmatenko, O. P., & Protsenko, L. V. (2014). Doslidzhennia sortiv khmeliu yak vykhidnoi syrovyny ekstraktu z pidvyshchenym vmistom prenilovykh flavanoidiv [Study varieties of hops extract as a feedstock with a high content of flavonoids prenilovykh]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 2, 11–16. [in Ukrainian].
3. Pertsev, I. M., Dmytriievskiy, D. I., Rybachuk, V. D., et al. (2010). *Dopomizhni rehovyny v tekhnologii likiv: vplyv na tekhnolohichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky i*

- terapevtychnu efektyvnist [Excipients in drug technology: impact on technology, consumer, economic characteristics and therapeutic effectiveness]. I.M. Pertseva (Ed). Kharkiv: Zoloti storinky. [in Ukrainian].
4. Kira, E. F. (2010) Kombinirovannaya terapiya infekcionnykh zabolovaniy zhenskikh polovnykh organov [Combination therapy of infectious diseases of the female genital organs]. *Ginekologiya*, 12(1), 26–29. [in Russian].
  5. Molchanov, O. L., Timoshkova, Ya. L., & Abashin, V. G. (2010). O roli modulyacii kislotnosti vlagalishchnoj zhidkosti v terapii bakterial'nogo vaginoza [On the role of modulating the acidity of vaginal fluid in the treatment of bacterial vaginosis]. *Ginekologiya*, 12(1), 33–36. [in Russian].
  6. Tenzova, A. I., & Alyushina, M. T. (Eds.) (1985). *Polimery v farmacii «Medizina» [Polymers in pharmacy]*. Moscow: Medecina. [in Russian].
  7. Prilepskaya, V. N. (2010) Osobennosti infekcionnykh processov nizhnego otdela polovnykh putej. Vozmozhnosti terapii dlya lokal'nogo primeneniya [Features of infectious processes of the lower genital tract. Possibilities of therapy for localized use]. *Ginekologiya*, 2(2) 57–59. [in Russian].
  8. Cydendabae, P. B. (2006) Biologicheskie 'effekty flavonoidov [The biological effects of flavonoids]. *BIULETEN VSNTS SO RAMM*, 6, 52. [in Ukrainian].

**Відомості про авторів:**

Бавикіна М. Л., аспірант, старший лаборант, Національний фармацевтичний університет, E-mail: marina\_bavikina@hotmail.com.  
Вишневецька Л. І., д. фарм. н., професор, зав. каф. аптечної технології ліків, декан фармацевтичного факультету, Національний фармацевтичний університет.

Мегалінський В. А., старший лаборант, Національний фармацевтичний університет.

Косяченко Н. М., к. фарм. н., КВНЗ «Житомирський базовий фармацевтичний коледж імені Г. С. Протасевича», голова циклової комісії фармацевтичних дисциплін.

**Сведения об авторах:**

Бавыкина М. Л., аспирант, старший лаборант, Национальный фармацевтический университет, E-mail: marina\_bavikina@hotmail.com.

Вишневская Л. И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. аптечной технологии лекарств, декан фармацевтического факультета, Национальный фармацевтический университет.

Мегалинский В. А., старший лаборант, Национальный фармацевтический университет.

Косяченко Н. Н., к. фарм. н., КВУЗ «Житомирский базовый фармацевтический колледж имени Г. С. Протасевича», председатель цикловой комиссии фармацевтических дисциплин.

**Information about authors:**

Bavykina M. L., Postgraduate student, Laboratory Assistant, National Pharmaceutical University, E-mail: marina\_bavikina@hotmail.com.

Vyshnevskaya L. I., Ph.D., Dr.hab., Professor, Dean of Pharmaceutical Faculty, Head of pharmacy Technology Department, National Pharmaceutical University.

Megalinsky V. A., Laboratory Assistant, National Pharmaceutical University.

Kosiachenko N. M., Ph.D., Chairman of cyclic commission of pharmaceutical discipline, Zhytomyr Basic College of Pharmacy n.a. G.S. Protasevycha.

Надійшла в редакцію 22.05.2015 р.