

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ СПЕРМИЦИДНЫХ СРЕДСТВ

Камаева С.С.¹, Меркурьева Г.Ю.¹

¹Институт фармации, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, e-mail: farm64@bk.ru

Вопросы предупреждения непланируемой беременности всегда являлись актуальной проблемой различных специалистов. Используемые средства оральной гормональной контрацепции имеют большое количество противопоказаний. Существенным фактором, ограничивающим их применение, является то, что данные препараты не способны защитить от инфекций, передающихся половым путём. В связи с широким распространением половых инфекций актуальным является использование средств местной контрацепции, сочетающих в себе спермицидное, антибактериальное, противовирусное или фунгицидное действие и способных не только предохранять женщин от нежелательной беременности, но и являться средствами профилактики заболеваний, передающихся половым путём. Для систематизации исследований, проводимых в этом направлении, необходимо выстроить алгоритм поиска лекарственных веществ со спермицидной активностью, которые параллельно обладали бы и противомикробным действием. Методологическая концепция поиска спермицидных веществ среди противомикробных средств отсутствует. Был разработан алгоритм поиска современных конкурентоспособных местных противозачаточных лекарственных средств с комбинированной активностью, состоящий из последовательно выполняющихся и взаимосвязанных этапов: информационно-поискового, исследовательского и стандартизационно-фармакологического. Согласно установленным критериям нами был осуществлён поиск веществ с потенциальным спермицидным действием. На третьем этапе исследований по разработке лекарственных препаратов - стандартизационно-фармакологическом - проводятся эксперименты по выявлению специфической фармакологической активности разработанных лекарственных форм на доклиническом уровне и разрабатывается нормативная документация на них. Методологический подход на основе алгоритмического принципа позволит осуществить скрининг веществ со спермицидной активностью среди противомикробных лекарственных средств.

Ключевые слова: спермицидные средства, противозачаточные лекарственные средства, местная контрацепция, лекарственные средства с антимикробной и спермицидной активностью, методологические аспекты разработки лекарственных средств.

METHODOLOGICAL ASPECTS OF CREATING SPERMICIDES

Kamaeva S.S.¹, Merkuryeva G.Yu.¹

¹Institute of Pharmacy, Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: farm64@bk.ru

The problem of preventing unplanned pregnancy have always been an urgent problem of various specialists. The oral hormonal contraceptives have a large number of contraindications. A significant factor limiting their use is that these drugs are unable to protect against sexually transmitted infections. Due to the widespread prevalence of genital infections, it is important to use local contraceptives that can combine spermicidal, antibacterial, antiviral or fungicidal effects, and can not only protect women from unwanted pregnancies, but also be a means of preventing sexually transmitted diseases. To systematize research, carried out in this direction, it is necessary to build an algorithm for the search for medicinal substances with spermicidal activity, which in parallel would have an antimicrobial effect. There is no methodological concept for the search for spermicidal substances among antimicrobial agents. An algorithm was developed to search for modern competitive local contraceptive drugs with combined activity, consisting of successively performed and interconnected stages: information search, research and standardization-pharmacological aspect. According to the established criteria, we searched for substances with a potential spermicidal effect. At the third stage of research of the development of medicinal products - standardization-pharmacological - experiments are carried out to identify the specific pharmacological activity of the developed dosage forms at the preclinical level and regulatory documentation is developed for them. A methodological approach based on an algorithmic principle will allow for screening of substances with spermicidal activity among antimicrobial drugs.

Keywords: spermicidal drugs, contraceptive drugs, local contraception, drugs with antimicrobial and spermicidal activity, methodological aspects of drug development.

Вопросы предупреждения непланируемой беременности всегда являлись актуальной проблемой различных специалистов – акушеров-гинекологов, репродуктологов, эндокринологов, а также самой женщины, поскольку здоровье женщины зависит от правильного применения контрацептивных средств и их рационального выбора с учётом всевозможных факторов (возраста женщины, состояния организма, гормонального статуса, наличия сопутствующих заболеваний и дурных привычек). Преимущественно в настоящее время используются средства оральной гормональной контрацепции. Следует признать, что гормональные средства имеют большое количество противопоказаний и не могут быть использованы женщинами в возрасте старше 40 лет, курящими женщинами, а также имеющими в анамнезе диабет, варикозное расширение вен, различные заболевания крови, миомы и другие опухолевые процессы и ещё целый ряд заболеваний. Существенным недостатком оральной гормональной контрацепции является также то, что необходима определённая аккуратность приёма таблеток – использовать их желательно в одно и то же время дня, соблюдая временной интервал, пропуск приёма таблеток может повлиять на гарантированность контрацептивного действия, всё это создаёт определённые сложности. Данный вид предупреждения нежелательной беременности противопоказан также женщинам в послеродовой период. Анализ противопоказаний для их использования выявляет необходимость более широкого внедрения барьерных средств контрацепции, а именно тех, которые могут одновременно оказать спермицидное и противомикробное действие, защитив тем самым от венерических болезней, так как в связи с распространением СПИДа и заболеваний, передающихся половым путём, отношение к методам гормональной контрацепции во многих странах пересматривается [1; 2]. Отрицательным моментом, ограничивающим применение оральных контрацептивов, является то, что данные препараты не способны защитить от инфекций, передающихся половым путём. Считается, что наиболее предпочтительным является так называемый метод пояса и подтяжек, когда рекомендуется сочетание оральных контрацептивов, позволяющих надёжно защитить от нежелательной беременности, и презервативов, предохраняющих от инфекций, передающихся половым путём, а также сочетание презервативов со спермицидами, которые создают барьер на пути распространения половых инфекций [3; 4].

С глубокой древности для предупреждения нежелательной беременности использовались местные контрацептивы. В их состав входят спермицидные вещества, при этом средства местной контрацепции могут быть в виде различных лекарственных форм: мазей, гелей, паст, аэрозолей, суппозиторий, вагинальных таблеток. Значительное преимущество средств местной контрацепции заключается в их безвредности, отсутствии противопоказаний, а также в защитном действии против заболеваний, передающихся

половым путём, к которым в настоящее время отнесены и те инфекционно-воспалительные заболевания, которые до недавнего времени не относились к половым инфекциям, а именно хламидиоз, гарднереллёз и др., что делает использование средств местной контрацепции, сочетающих в себе спермицидное и антибактериальное, противовирусное или фунгицидное действие, особенно актуальным [5; 6]. К относительным недостаткам вагинальных контрацептивов можно отнести появление излишнего увлажнения, ощущения «запаханности», а также возникающие у некоторых женщин жжение слизистых, покраснение и раздражение. Однако их несомненные достоинства в предупреждении половых инфекций перевешивают возможные отрицательные свойства. Ввиду простоты использования, доступности, отсутствия противопоказаний и минимальных побочных действий они могут быть использованы женщинами различных возрастных групп. Однако номенклатура таких средств, обладающих сочетанной активностью, достаточно ограничена [7]. Вместе с тем не существует конкретных критериев отбора среди различных классов соединений веществ с указанными видами активности. В этой связи поиск, разработка и изучение спермицидных средств комбинированного действия является актуальной задачей. В мире существует огромное количество лекарственных веществ синтетического происхождения. Выявить среди них необходимое вещество, способное впоследствии стать востребованным средством, используя чисто эмпирический подход, крайне сложно, это будет делом случая. Поэтому необходимо обосновать определённые критерии, которым должны отвечать потенциальные спермициды, и отобрать среди уже использующихся в медицинской практике веществ соединения с установленными свойствами. Для систематизации исследований, проводимых в этом направлении, необходимо выстроить четкий алгоритм поиска лекарственных веществ со спермицидной активностью, которые параллельно обладали бы и противомикробным действием.

Известно, что внедрение новых классов соединений в медицинскую практику затягивается на годы, так как занимает длительный период исследований. С этой точки зрения целесообразно обратить внимание на уже использующиеся в медицинской практике вещества, отобрав по определённым критериям химические соединения с сочетанной активностью, расширив тем самым показания по их применению. Это позволило бы сократить время и материальные ресурсы для поиска и разработки новых препаратов, а также расширить показания к применению для уже существующих на фармацевтическом рынке лекарственных средств.

Методологический подход позволяет на основе определённых теоретических положений решить задачу поэтапного выявления необходимых критериев для поиска

необходимых веществ и последующего технологического решения по разработке лекарственных форм и их стандартизации.

Учитывая вышесказанное, цель наших исследований заключалась в разработке методологических подходов при создании лекарственных средств с комплексной спермицидной и противомикробной активностью. Осуществление данной цели позволило бы решить одновременно две ключевые проблемы: проблему нежелательной беременности, которая приводит к увеличению количества абортов, потере трудоспособности на период госпитализации, отдаленным осложнениям (невозможность иметь детей в будущем), и проблему распространения заболеваний, передающихся половым путем. На современном этапе развития науки и фармацевтической индустрии разработка лекарственных препаратов возможна при грамотно выстроенном процессе планирования и проведения экспериментов, в основе которого лежит методологический подход к фармацевтической разработке. При этом в настоящее время отсутствует четко сформулированный методологический подход к разработке и изучению лекарственных препаратов с комбинированной спермицидной и антимикробной активностью.

Материалы и методы исследования

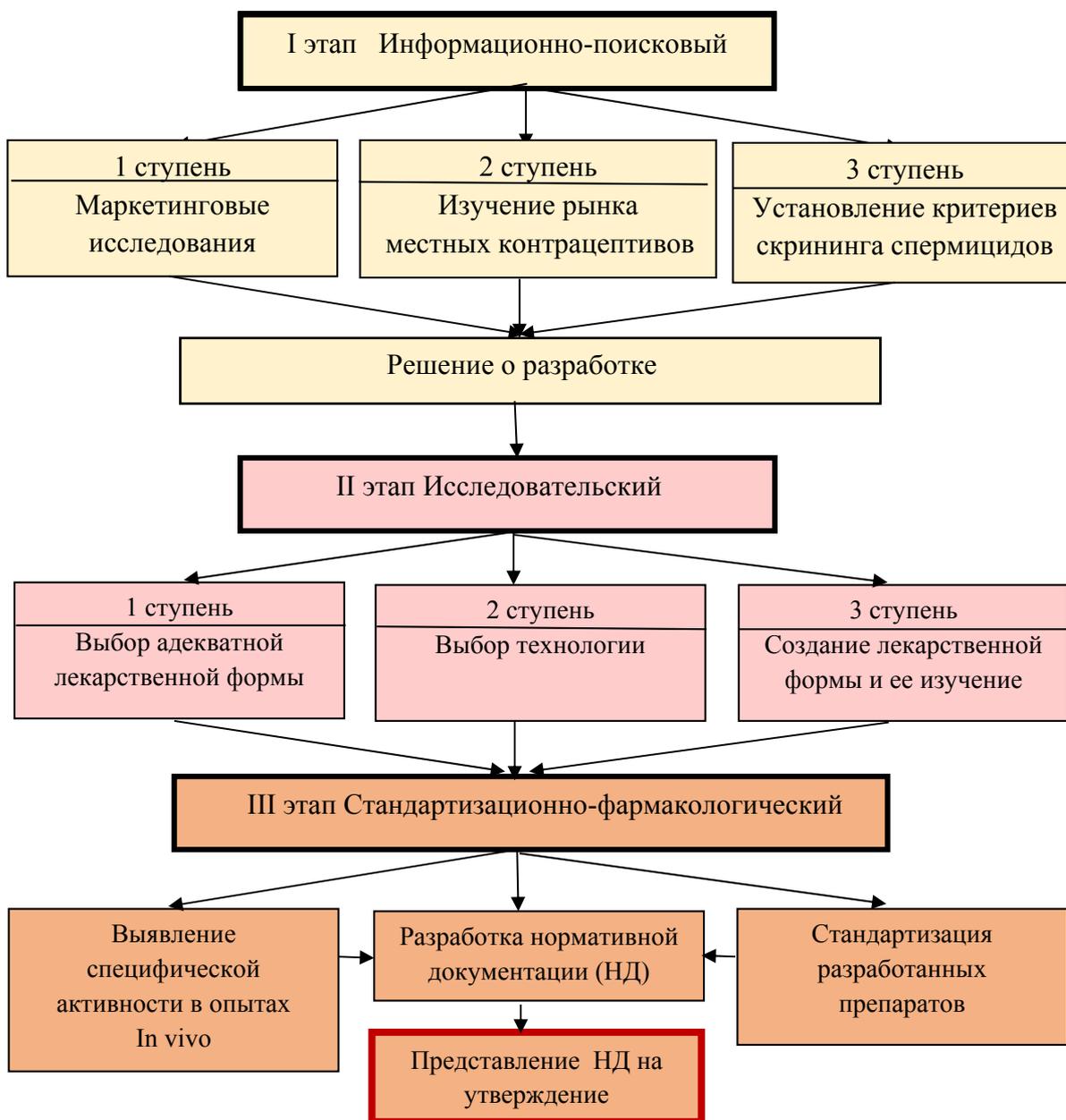
Объектами изучения являлись антибактериальные официальные вещества. При разработке методологической концепции был использован комплекс маркетинговых, физико-химических, технологических и биофармацевтических исследований.

Результаты исследования и обсуждение

Методологическая концепция базировалась на определённых теоретических положениях, связанных, с одной стороны, со строением сперматозоида, а с другой - с закономерностями в структуре потенциальных спермицидов. Данный методологический подход был направлен на решение чисто практической задачи, а именно выявления среди известных противомикробных средств веществ со спермицидным действием. Постадийная реализация разработанного методологического подхода приводит к разработке средства местной контрацепции с одновременным антимикробным действием.

С учетом того, что разработка лекарственных препаратов должна базироваться на методологическом подходе к фармацевтической разработке, исчерпывающей информации о лекарственных и вспомогательных веществах, научном подходе к их применению, нормативных требованиях к производству и качеству лекарственных препаратов, воспроизводимости методик, был разработан алгоритм поиска современных конкурентоспособных местных противозачаточных лекарственных средств с комбинированной активностью, состоящий из последовательно выполняющихся и

взаимосвязанных этапов: информационно-поискового, исследовательского и стандартизационно-фармакологического (рисунок) [8].



Методологические подходы к разработке спермицидных лекарственных препаратов с сочетанной антимикробной активностью

Любое исследование должно начинаться с информационного поиска, что и было положено в основу построения методологии фармацевтической разработки комбинированного спермицидного средства. Информационно-поисковый этап реализуется в несколько ступеней, выполняющихся последовательно. Основная задача, которая преследовалась на этапе информационного поиска, заключалась в выявлении потребности в

лекарственных препаратах со спермицидной и антимикробной активностью. Проведенные маркетинговые исследования позволили представить картину состояния фармацевтического рынка, провести анализ конкурентной среды и установить приоритетные направления использования противозачаточных средств.

Изучение аналоговых по составу и фармакотерапевтическому действию препаратов, реализуемых в настоящее время на фармацевтическом рынке, дает ответ на вопрос о заполненности рынка и необходимости дальнейшего поиска и разработки препаратов, конкурентоспособных в сравнении с аналоговыми препаратами по тем или иным характеристикам (удобство применения, себестоимость, доступность и т.д.) [9]. Полученные данные ложатся в основу стратегического плана фармацевтической разработки нового лекарственного препарата [10].

На третьей ступени информационно-поискового этапа исследований на основании изучения литературных источников дается ответ на вопрос о современном состоянии поиска спермицидных веществ с сочетанной антимикробной активностью. При анализе химической структуры существующих местных контрацептивных средств устанавливаются критерии скрининга спермицидов среди известных лекарственных средств с антимикробной активностью. В основу отбора критериев положены два основополагающих фактора, а именно химическая природа вещества и строение и свойства сперматозоида как биологического объекта. На этом же этапе проводятся начальные экспериментальные исследования по выявлению в опытах *in vitro* спермицидной активности у веществ, отобранных по установленным критериям.

Рассматривая химическую структуру уже известных и использующихся спермицидов, можно выявить некоторые закономерности. Используемый как спермицидное средство бензалкония хлорид по химической природе является бисчетвертичным аммониевым основанием, содержащим четвертичный атом азота. Являясь катионным поверхностно активным веществом, бензалкония хлорид при местном применении повреждает мембраны сперматозоидов, тем самым проявляя выраженную спермицидную активность [11]. Согласно многочисленным литературным данным он обладает также определённым спектром антимикробной активности.

Атом четвертичного азота имеется в структуре метиленового синего – метилтиониния хлорида. Следовательно, можно предположить, что он также будет проявлять и спермицидную активность, что подтверждено литературными данными и нашими собственными исследованиями.

Другое вещество, входящее в состав современных противозачаточных средств – это ноноксинол-9 - моно(пара-нонилфениловый) эфир полиэтиленгликоля, который относится к

поверхностно-активным веществам, и механизм его спермицидного действия основан на разрушающем воздействии на сперматозоиды. Ноноксинол-9 обладает при этом бактерицидным и вирусоцидным действием. Следовательно, целесообразным является поиск потенциальных спермицидов среди соединений, относящихся к классу поверхностно-активных веществ.

С учетом природы сперматозоида можно предположить, что спермицидной активностью должны обладать лекарственные вещества, обладающие противопротозойной активностью. В частности, известен в качестве спермицида хинина гидрохлорид с антипротозойной активностью.

Анализируя вышесказанное, можно заключить, что оценка химической структуры известных спермицидов свидетельствует либо о наличии в их молекуле четвертичного атома азота, либо отражает принадлежность к классу поверхностно-активных веществ. Известные официальные противопротозойные лекарственные средства также должны проявлять спермицидную активность.

Следует учитывать особенности области применения местных контрацептивных средств. Очень важно наличие хорошей растворимости лекарственного вещества, отсутствие раздражающего действия, соответствующий рН водных растворов лекарственных веществ - потенциальных спермицидов, отсутствие цвета и неприятного запаха у предполагаемого спермицида, так как при выборе местных контрацептивных средств это имеет принципиальное значение.

Выявленные признаки определили критерии отбора потенциальных спермицидов среди официальных лекарственных средств. Согласно установленным критериям нами был осуществлён поиск веществ с потенциальным спермицидным действием. Одним из таких веществ, обладающих широким спектром противомикробной активности, а также установленным нами спермицидным действием, является этоний, представляющий собой бисчетвертичное аммониевое соединение [12]. Другим соединением является поверхностно-активное вещество с катионной активностью хлоргексидина биглюконат, также широко используемый в гинекологической практике для местного применения ввиду выраженного антимикробного действия в отношении различных видов микроорганизмов. Следующим объектом, привлёкшим внимание, явился мирамистин – мирастамидопропилдиметил-бензиламмония хлорид, обладающий широким спектром антибактериального действия в отношении грамположительных (стафилококков, стрептококков) и грамотрицательных (гонококков, микобактерий и др.) возбудителей инфекций, патогенных грибов, некоторых вирусов и простейших (трихомонад), также являющийся поверхностно-активным соединением с катионной активностью [13]. В

экспериментах была изучена спермицидная активность указанных соединений и установлено, что водные растворы этония в концентрации 0,5% и выше, хлоргексидина биглюконата – 0,25% и выше, мирамистина – 0,1% и выше вызывают мгновенную гибель спермиев. Выявление спермицидной активности объектов исследования позволяет расширить спектр их медицинских показаний и обеспечивает возможность использования в гинекологии в качестве местных противозачаточных средств отечественного производства с одновременным антимикробным действием. На основе полученной на всех трех ступенях информационно-поискового этапа информации принимается решение о фармацевтической разработке.

Второй этап – исследовательский, реализующийся также в несколько ступеней, приводит к разработке лекарственных форм местного контрацептивного действия с сочетанной антимикробной активностью. В качестве наиболее адекватных для вагинального применения лекарственных форм для разработки были выбраны плёнки вагинальные, мази и суппозитории [14]. Подбор вспомогательных веществ при создании лекарственной формы проводился с учётом их доступности, воспроизводимости технологии и легкости переноса её из лабораторных условий в промышленное производство. Разработанные препараты отвечают по показателям качества всем критериям, установленным действующими нормативными актами, а по эффективности не уступают аналоговым препаратам сравнения и имеют дополнительные преимущества относительно них.

Заключительный этап - стандартизационно-фармакологический – является одним из наиболее значимых и ответственных, поскольку именно на данном этапе устанавливается специфическая активность препарата в опытах *in vivo*, проводится доклиническое изучение по установлению общетоксического действия, аллергизирующих свойств, иммунотоксического действия, мутагенных и канцерогенных свойств, репродуктивной токсичности. На полученные образцы препаратов разрабатываются методики анализа, позволяющие проводить его стандартизацию, и нормативная документация [15].

Заключение

Таким образом, разработанный методологический подход на основе алгоритмического принципа позволяет осуществить скрининг веществ со спермицидной активностью среди официальных противомикробных лекарственных средств. Приоритетными для изучения в качестве потенциальных спермицидных средств являются химические соединения, относящиеся к классу бисчетвертичных аммониевых оснований и обладающие поверхностно-активными свойствами. В дальнейшем целенаправленный синтез катионоактивных веществ, имеющих четвертичный атом азота в своей структуре, установление их антимикробной и спермицидной активности, а также весь комплекс

последующих необходимых исследований по разработке и стандартизации на их основе лекарственных форм позволит внедрить их в медицинскую практику и расширить ассортимент лекарственных средств местного контрацептивного действия с сочетанной антимикробной активностью.

Список литературы

1. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М., Бостанджян Л.Л. Гормональная контрацепция / Под общей ред. проф. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 24–46.
2. Петров Ю.А., Шаталов А.Е., Купина А.Д. Гормональная контрацепция: безопасность и переносимость // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2019. № 9. С. 37-43.
3. Уварова Е.В. Виды и преимущества использования внутривлагалищных средств контрацепции в подростковом и юношеском возрасте // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 36. С. 4-11.
4. Lisa L. Bayer, Jeffrey T. Jensen. ACIDFORM: a review of the evidence. Contraception. 2014. Vol. 90. no.1. P. 11–18.
5. Камаева С.С. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных форм противомикробных средств со спермицидной активностью: дис. ... докт. фарм. наук: 15.00.01. Москва, 2009. 393 с.
6. Михайлова О.И., Вересова А.А. Особенности послеродовой контрацепции в современных условиях // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 18. С. 26-31.
7. Справочник VIDAL. Лекарственные препараты в России: справочник. М.: Видаль Рус, 2020. 1120 с.
8. Решетников В.И. Методология разработки лекарственных форм с иммунобиологической и адсорбционной активностью: автореф. дис. ... докт. фарм. наук: 15.00.01. Пермь. 2005. 51 с.
9. Хамама З., Хомик А.С., Суслина С.Н. Обзор рынка контрацептивных лекарственных препаратов спермицидного действия в настоящее время // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24. № 3. С. 109-115.
10. Яковлева Л.В., Ткачева О.В., Беркало Н.Н., Ващинец М.Г. Оценка экономической доступности контрацептивных лекарственных средств // Клиническая фармация. 2013. Т. 17. № 2. С. 13-17.

11. Камаева С.С., Поцелуева Л.А. К вопросу скрининга спермицидов среди официальных лекарственных средств с противомикробной активностью // Успехи современного естествознания. 2009. № 10. С. 34-37.
12. Камаева С.С., Поцелуева Л.А., Сабирова Ф. М. Спермицидная активность этония // Патент РФ №2229878. Патентообладатель Казанский государственный медицинский университет. 2004. Бюл. № 16.
13. Jain A., Lal N. Novel Trichomonocidal Spermicides // Ashish Jain, Nand Lal, Lokesh Kumar, Vikas Verma, Rajeev Kumar, Lalit Kumar, Vishal Singh, Raghav K. Mishra, Amit Sarswat, S.K. Jain, J.P. Maikhuri, V.L. Sharma, Gopal Gupta. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011. Vol. 55. no. 9. P. 4343–4351.
14. Камаева С.С., Меркурьева Г.Ю., Поцелуева Л.А., Галеева А.Ф. Разработка вагинальных плёнок с мирамистином // Материалы 74 научной конференции КГМУ сессии Центрально-Чернозёмного научного центра РАМН и отделения РАЕН. Курск. 2009. Т.2. С. 234- 238.
15. Саканян Е.И., Шемерянкина Т.Б., Осипова И.Г., Каргина Т.М., Шишова Л.И., Бармин А.В., Орлов А.П., Лякина М.Н., Терёшина Н.С. Создание фармакопейных стандартов качества для государственной фармакопеи Российской Федерации // Химико-фармацевтический журнал. 2017. Т.51. № 2. С. 40-45.