



Разработка полимерных пленок с гентамицина сульфатом для терапевтической коррекции эрозий (псевдоэрозий) шейки матки

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: полимерная пленка, гентамицина сульфат, эрозия, эксперимент.

Фармакотерапевтическое лечение больных с эрозией шейки матки основывается на выборе патогенетически обоснованного метода лечения. С применением математического планирования эксперимента проведен научно обоснованный выбор фармацевтических факторов – вида носителя и пластификатора – вагинальных пленок с гентамицина сульфатом для терапевтической коррекции эрозий шейки матки. Отмечено, что оба изучаемых фактора значимо влияют на интенсивность высвобождения гентамицина сульфата из вагинальных пленок. При этом влияние вида носителя-основы значительно превышает влияние вида пластификатора. Установлено, что оптимальный уровень высвобождения гентамицина сульфата из вагинальных пленок обеспечивает композиция на основе 0,5% раствора желатина с добавлением в качестве пластификатора 2% глицерина.

Розробка полімерних плівок із гентаміцину сульфатом для терапевтичної корекції ерозій (псевдоерозій) шийки матки

Т. М. Литвиненко

Фармакотерапевтичне лікування хворих із ерозією шийки матки засноване на обранні патогенетично зумовленого методу лікування. Із використанням математичного планування експерименту проведено науково обгрунтований вибір фармацевтичних факторів – виду носія та пластифікатора – вагінальних плівок із гентаміцину сульфатом для терапевтичної корекції ерозій шийки матки. Визначили, що обидва фактори суттєво впливають на інтенсивність вивільнення гентаміцину сульфату з вагінальних плівок. При цьому вплив виду носія-основи істотно перевищує вплив виду пластифікатора. Встановили, що оптимальний рівень вивільнення гентаміцину сульфату з вагінальних плівок забезпечує композиція на основі 0,5% розчину желатину із додаванням як пластифікатора 2% гліцерину.

Ключові слова: полімерна плівка, гентаміцину сульфат, ерозія, експеримент.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 2 (15). – С. 8–10

The development of polymeric pellicles with gentamicine sulfate for therapeutic correction of cervical erosion (pseudoerosion)

T. N. Litvinenko

Aim. A science-based selection of pharmaceutical factors, such as type of medium and softener, of vaginal pellicles with gentamicin sulfate for therapeutic correction of cervical erosion has been conducted using mathematical experiment planning.

Methods and results. It has been established that both factors make significant influence on intensity of gentamicine sulfate release from vaginal pellicles. Moreover, the influence of base significantly exceeds influence of softener.

Conclusion. It has been determined that composition of 0,5% solution of gelatin with addition of 2% glycerine provides optimal gentamicine sulfate releasing from vaginal pellicles.

Key words: Plasticizers, Gentamicins, Uterine Cervical Erosion, Therapeutic Human Experimentation.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 2 (15): 8–10

Эрозии шейки матки отмечают в 12–15% случаях гинекологических заболеваний [1]. Истинная эрозия (эктопия цилиндрического эпителия) представляет собой стадию патологического процесса с повреждением многочисленного плоского эпителия слизистой оболочки влажной части шейки матки с последующим замещением его цилиндрическим эпителием. После завершения формирования истинной эрозии может наблюдаться процесс развития эрозийных желез и других изменений [3,4].

Эрозии могут возникать в результате воспалительного, посттравматического или дисгормонального нарушения [7]. Нормальная микрофлора половых путей характеризуется наличием лактобацилл, поддерживающих кислую среду и выполняющих защитную функцию по отношению к патогенной флоре. Патогенная флора может быть представлена в виде кокковой флоры, синегнойной палочки, стрептококков, энтерококков, а также

энтеробактериями – представители вида *Proteus* и др. [3].

Фармакотерапевтическое лечение больных с эрозией шейки матки основывается на выборе патогенетически обоснованного метода лечения [1,4].

Этиотропная терапия сводится к применению ванночек и орошений (20% протаргол, квасцы, карболовая кислота, марганцовокислый калий). Ряд исследователей доказывают разрушительное действие этих процедур на шейку матки, а в некоторых случаях они приводят к развитию лейкоплакии [2,6]. Лечение тампонами, пропитанными лекарственными веществами (10% синтомициновая эмульсия, рыбий жир, облепиховое масло, сок каланхоэ, прополис, ваготил, цигерол, галантамин и др.), также не дает желаемого результата [2,4,7].

Среди медикаментозных средств находят применение сульфаниламиды, антибиотики, средства, повышающие регенеративные способности эпителия, кислотообразующие биологические препараты (бифидум- и лактобактерии), солковагин, тиотриазолин [2,6].

Таблица 1

Матрица планирования эксперимента и результаты определения количества (%) растворения гентамицина сульфата из вагинальных пленок

Фактор А (вид полимерного носителя)	Фактор В (вид пластификатора)			
	b ₁	b ₂	b ₃	b ₄
a ₁	48,11	46,55	46,15	46,82
a ₂	52,82	50,45	49,69	48,11
a ₃	35,18	33,49	31,35	30,80
a ₄	71,81	62,32	58,45	52,72

Примечания: фактор А – вид основы-носителя: a₁ – метилцеллюлоза (5% раствор); a₂ – натрий-карбоксиметилцеллюлоза (2% раствор); a₃ – биополимер растворимый (2% раствор); a₄ – желатин (0,5% раствор); фактор В – пластификатор: v₁ – глицерин; v₂ – пропиленгликоль; v₃ – полиэтиленгликоль 400; v₄ – твин 80.

В таблице 2 представлены результаты дисперсионного анализа.

Таблица 2

Результаты дисперсионного анализа по выбору оптимального состава пленок с гентамицина сульфатом

Источник изменчивости	Сумма квадратов (SS)	Число степеней свободы (F)	Средний квадрат (MS)	F _{эмп.}	F _{табл.(p=0,05)}
Фактор А	1672,65	3	557,55	52,88	3,9
Фактор В	125,47	3	41,82	5,62	3,9
Ошибка	94,88	9	10,54	-	-
Общая сумма	1893	15	-	-	-

Как следует из полученных данных, на интенсивность высвобождения гентамицина сульфата из пленок существенное влияние оказывают оба изучаемых фактора (F_{эмп.} > F_{табл.}). При этом влияние основы-носителя значительно существеннее влияния вида пластификатора. Проведена проверка различия средних значений результатов значимых факторов с помощью множественного рангового критерия Дункана.

По влиянию вида пленкообразующего вещества и пластификатора на степень высвобождения гентамицина сульфата из вагинальных пленок полученные данные расположили в такой последовательности: a₄ > a₂ > a₁ > a₃; v₁ > v₂ > v₃ > v₄. Таким образом, оптимальное высвобождение гентамицина сульфата из вагинальных пленок обеспечивает композиция 5% желатина с пластификатором глицерином.

Для дальнейших исследований отобран состав вагинальных пленок с гентамицина сульфатом (на одну пленку):

- Гентамицина сульфата 0,08 г
- Желатина 0,5 г
- Глицерина 0,7 г
- Воды очищенной 4 мл.

В настоящее время фармацевтическая технология работает над созданием таких препаратов в гинекологической практике, которые представляли бы собой систему-«депо» с высокой точностью дозирования, обеспечивающей длительное и равномерное высвобождение лекарственных веществ [6,8].

К такой форме относят полимерные пленки, которые нашли широкое применение в лекарственной терапии [6,8].

Достоинства этой лекарственной формы: высокая биологическая доступность, терапевтическая эффективность, портативность, удобство применения и др. [8].

В последние годы появляются новые полимерные пленки с антибактериальными веществами, которые вводят непосредственно в область поражения, обеспечивая поддержание в нем высокой концентрации препарата [5,8]. Однако значительным препятствием на пути современной фармакотерапии является лекарственная устойчивость микроорганизмов. Особенно сложность представляют их частая полирезистентность к традиционно применяемым антибактериальным средствам [4].

Наблюдения последних лет показали, что наиболее перспективными в этом направлении лечения являются аминогликозидные антибиотики, что связано с выраженным действием их на β-лактамазопродуцируемую микрофлору [2,6].

С этой целью в качестве объекта исследования использовали гентамицина сульфат (аминогликозидный антибиотик 2 поколения), обладающий широким спектром антимикробного действия. К нему чувствительны все штаммы стафилококков, 75% штаммов протей, 87% кишечной и 85% синегнойной палочки [2,4]. Препарат почти полностью выводится с мочой, хорошо переносится больными [8].

Цель работы

Разработать оптимальный состав полимерных пленок с гентамицина сульфатом для гинекологической практики, научно обосновать выбор вспомогательных веществ (полимерного носителя и пластификатора), используя современные методы фармацевтических экспериментов.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены в соответствии с моделью 2-факторного эксперимента с повторными наблюдениями [5].

Высвобождение гентамицина сульфата из лекарственных пленок проводили в воду, очищенную методом равновесного диализа по Кривчинскому [5].

Количественное содержание гентамицина сульфата в пленках проводили фотоэлектроколориметрическим методом (ГФУ 1 изд.).

Пленочные массы готовили с использованием полимерных основ и пластификаторов, широко используемых в химико-фармацевтической промышленности [8].

Содержание гентамицина сульфата в каждой прописи составило 80 мг. Количество пластификатора в каждой прописи – 2% от массы композиции.

Параметром оптимизации выбрана интенсивность высвобождения гентамицина сульфата из пленок через 45 мин.

Результаты и их обсуждение

Матрица планирования и результаты эксперимента представлены в таблице 1.

Выводы

1. С применением математического планирования эксперимента проведен научно обоснованный выбор фармацевтических факторов – вида носителя и пластификатора – вагинальных пленок с гентамицина сульфатом для терапевтической коррекции эрозий (псевдоэрозий) шейки матки.

2. Отмечено, что оба изучаемых фактора значимо влияют на интенсивность высвобождения гентамицина

сульфата из вагинальных пленок. При этом влияние вида носителя-основы значительно превышает влияние вида пластификатора.

3. Установлено, что оптимальный уровень высвобождения гентамицина сульфата из вагинальных пленок обеспечивает композиция на основе 0,5% раствора желатина с добавлением в качестве пластификатора 2% глицерина.

Список литературы

1. Адашкевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем / В.П. Адашкевич. – М. : Мед. книга, 2006. – 425 с.
2. Байрамов Г.Р. Оценка эффективности и безопасности применения препарата клиндамицин в терапии больных с антибактериальным вагинозом / Г.Р. Байрамов, В.Н. Прилепская, Е.В. Цаллагова // Гинекология. – 2006. – Т.8. – № 5. – С. 6.
3. Воробьев А.А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / А.А. Воробьев. – М. : Медицинское информативное агентство, 2006. – 704 с.
4. Делекторский В.В. Лечение уреоплазменной инфекции урогенитального тракта женщин гентамицином / В.В. Делекторский // Вестник дерматологии и венерологии. – 1990. – № 10. – С. 17–22.
5. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін.] ; під. ред. Т.А. Грошового. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
6. Навашин С.М. Рациональная антибиотикотерапия / С.М. Навашин, И.П. Фомина. – М. : Медицина, 2000. – 320 с.
7. Назарова Е.К. Микробиоциноз влагалища и его нарушения / Е.К. Назарова, Е.И. Гиммельфарб, Л.Г. Созаева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 25–32.
8. Современный взгляд на лекарственную форму / [В.А. Багирова, Н.Б. Демина, Н.А. Куминиченко и др.] // Фармация. – 2002. – № 2. – С. 24–26.
2. Bajramov, G. R., Prilepskaya, V. N., & Callagova, E. V. (2006) Ocenka e`ffektivnosti i bezopasnosti primeneniya preparata klindamicin v terapii bol'nykh s antibakterial'nym vaginozom [Valuation of efficiency and safety klindamicin in antibacterial vaginosis therapy]. *Ginekologiya*, 8(5), 6. [in Russian].
3. Vorobyov, A. A. (2006) *Medicinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya* [Medical microbiology, virology and immunology]. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. [in Russian].
4. Delektorskij, V. V. (1990) Lechenie ureaplazmennoj infekcii urogenital'nogo trakta zhenschin gentamicinom [Treatment of ureaplasma infection of women's urogenital tract by gentamicine]. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 10, 17–22. [in Russian].
5. Groshovyj, T. A., Marcenyuk, V. P., Kucherenko, L. I., et al. *Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen u farmatsii* [Mathematic planning of experiment at carrying out of scientific research in pharmacy] T. A. Groshovyj (Ed). Ternopil: UkrMedBook. [in Ukrainian].
6. Navashin, S. M., Fomina, I. P. (2000) *Racional'naya antibiotikoterapiya* [Rational antibiotic therapy]. Moscow: Medicine. [in Russian].
7. Nazarova, E. K., Gimmel`farb, E. I., & Sozaeva, L. G. (2003) Mikrobiocinoz vlagalishha i ego narusheniya [Microbiocynosis of vagina and its malfunctions]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2, 25–32. [in Russian].
8. Bagirova, V. A., Demina, N. B., Kuminichenko, N. A., et al. Sovremennyj vzglyad na lekarstvennyy formu [Modern look on dosage form]. *Pharmaciya*, 2, 24–26. [in Russian].

Сведения об авторе:

Литвиненко Т.Н., к. фарм. н., доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет,
E-mail: Dom_doctor@bigmir.net.

Надійшла в редакцію 13.02.2014 р.