

Т. Н. Литвиненко

Перспективы использования полимерных пленок для лечения воспалительных заболеваний мочеполовой системы у женщин

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: воспаление, пленка, хинозол, мочеполовая система.

Лечение бактериальных вагинозов занимает сегодня одно из значимых мест в гинекологической практике. Разработка вагинальных пленок с хинозолом позволит расширить ассортимент лекарственных препаратов для терапии этой патологии.

Перспективи використання полімерних плівок для лікування запальних захворювань сечостатевої системи у жінок

Т. М. Литвиненко

Лікування бактеріальних вагінозів посідає сьогодні одне зі значущих місць у гінекологічній практиці. Розробка вагінальних плівок із хінозолом дасть можливість розширити асортимент лікарських препаратів для терапії цієї патології.

Ключові слова: запалення, плівка, хінозол, сечостатева система.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 115–117

Perspective of polymeric films use for treatment of urogenital system inflammatory diseases in women

T. M. Litvinenko

At present treatment of bacterial vaginosis has the great importance in gynaecological practice. Development of vaginal films with Chinosol will allow to widen assortment of medications for therapy of this pathology.

Key words: inflammation, film, Chinosol, urogenital system.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 115–117

Воспалительные заболевания мочеполовых органов, этиологическими агентами которых могут быть как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы, являются одной из наиболее частых причин обращения женщин к гинекологам [1]. Это обусловлено возможностью развития таких заболеваний, как хламидиоз, трихомониаз, кандидоз, вагинальный бактериоз и др., приводящих к хроническим заболеваниям, бесплодию, внематочной беременности, психоэмоциональным проблемам и т.п. [3].

Мочеполовые пути женщин представляют собой экологическую нишу, каждый биотип которой колонизирован определенной популяцией микроорганизмов [3].

Изменения вагинального биоценоза связаны с выработкой эндогенных эстрогенов и поддерживается с помощью сложной системы нейрогуморальной регуляции [4].

К настоящему времени достоверно установлено, что влагалище здоровой женщины содержит грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы, 95–98% из которых представлено лактобактериями [1,5].

Одним из самых широко распространенных заболеваний у женщин является бактериальный вагиноз. Именно он характеризуется резким снижением количества лактобактерий и повышением численности облигатных анаэробов [4].

Основными клиническими симптомами бактериального вагиноза являются наличие влагалищных выделений, часто с неприятным запахом, 25–30% пациенток могут отмечать жжение, зуд, боли в области наружных половых

органов. Симптомы воспаления, как правило, отсутствуют и появляются при сочетании с другими инфекционными агентами [2].

Другое наиболее распространенное заболевание у женщин – хламидиоз, вызванный *Chlamidia trachomatis*. Хламидии обладают тропизмом к эпителиальным клеткам, поэтому любые изменения pH среды ведут к поражению шейки матки (49–93%) [2].

Современная фармакотерапия этих заболеваний основывается на применении антибиотиков (азитромицин, доксициклин, цефтриаксон и др.) и препаратов, производных имидазолов (метронидазол, орнидазол, секнидазол и др.). Она эффективна в отношении микробных инвазий, но с наличием значительного количества побочных эффектов (высокая токсичность, плохая переносимость, возникновение резистентности к источникам патологии, необходимость длительного применения, сложность применения в период беременности, лактации и в педиатрической практике) [2].

Достижения последних десятилетий подтверждают необходимость применения в этих целях щадящих лекарственных средств, минимизирующих риск побочных эффектов от применения, обладающих высокой биодоступностью и комплаентностью [7].

Ассортимент препаратов в арсенале терапии данной патологии ограничен и не соответствует требованиям клиницистов. Это обусловлено недостаточной эффективностью предлагаемых промышленных средств, а также узким спектром их антимикробного действия [2,4].



Разработка новых лекарственных композиций для гинекологической практики с комбинированным противомикробным, противовоспалительным, репаративным действием, направленным на повышение активности иммунного статуса, является актуальной задачей отечественной медицинской и фармацевтической науки [6]. В этой связи разработка мягких лекарственных форм – вагинальных пленок с препаратами, комплексно воздействующими на вирусные инфекции, – является актуальной для современной гинекологии.

Выбор состава такой композиции должен основываться на данных патогенеза бактериальных и грибковых поражений полового тракта, особенностями клиники и анатомо-физиологическими особенностями строения женских половых органов [5].

Учитывая все факторы, а также данные специализированной литературы о применении полимерных пленок для местного и общего оказания терапевтического действия, при лечении воспалений уrogenиталий выбор пал на вагинальные пленки.

Полимерные пленки широко применяются в офтальмологии (глазные лекарственные пленки) и стоматологии (Л.Н. Давтян, 2006) [6].

В качестве лекарственного вещества выбрали хинозол – производное 8-оксихинолина, который широко применяется как антисептическое средство. Кроме того, хинозол относится к антибактериальным, антигрибковым средствам, малотоксичен и не вызывает раздражающего действия [4].

Возможность введения хинозола в полимерную пленку позволит оказывать антибактериальное действие непосредственно в очаге поражения уrogenиталий, не вызывая раздражения слизистой оболочки и инактивации препарата белками. Полимерная матрица позволит хорошо закрепиться на пораженном участке, регулируемо высвобождать лекарственное вещество и быстро достигать уровня концентрации в крови [6].

Цель работы

Разработать оптимальный состав вагинальных пленок с хинозолом.

Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования взят хинозол (8-оксихинолина сульфат).

Исследования проведены в соответствии с моделью 2-факторного эксперимента [7].

Высвобождение хинозола из лекарственных пленок проводили в воду очищенную методом равновесного диализа по Крувчинскому при $t = 37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целлофан марки «Купрофан» [2].

Количественное содержание хинозола в пленках проводили титриметрическим методом (ГФУ 1 изд.).

Пленочные массы готовили с использованием полимерных основ и пластификаторов, широко используемых в химико-фармацевтической промышленности [6].

Содержание хинозола в каждой прописи составило 0,01 г.

Параметр оптимизации – интенсивность высвобождения хинозола из пленок через 45 мин.

Результаты и их обсуждение

Изучено влияние носителей – полимерных основ и пластификаторов, широко применяемых в заводском производстве [6], – на интенсивность высвобождения хинозола. Пленочные массы готовили по всем правилам приготовления пленочных масс на полимерных носителях [7].

Приготовление пленочных масс согласно прописи каждой ячейки плана проводили по методике: в фарфоровой чашке замачивали рассчитанное количество высокомолекулярного соединения частью воды очищенной; через 30 минут после полного набухания основы добавляли пластификатор и перемешивали до однородности; в части воды растворяли хинозол, полученный концентрат смешивали с готовой основой и перемешивали до однородности. Готовые пленочные массы разливали в формы и высушивали при температуре $30 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 2 суток до постоянной массы пленки.

Результаты определения высвобождаемости хинозола из вагинальных пленок через 45 мин в диализатах и матрица планирования эксперимента приведены в таблице 1.

Таблица 1

Матрица планирования и результаты определения интенсивности высвобождения хинозола (%) из пленок

Фактор А	Фактор В				Сумма
	В ₁	В ₂	В ₃	В ₄	
A ₁	60,18	58,13	57,49	57,01	232,81
A ₂	30,18	29,05	28,17	27,00	114,40
A ₃	55,77	54,18	54,00	53,31	217,26
A ₄	68,55	67,13	65,11	65,01	265,80
Сумма	214,68	208,49	204,77	202,33	830,27

Примечания: А – вид основы-носителя: А₁ – метилцеллюлоза; А₂ – натрий-карбоксиметилцеллюлоза; А₃ – биополимер растворимый; А₄ – желатин; фактор В – пластификатор: В₁ – глицерин; В₂ – пропиленгликоль; В₃ – полиэтиленгликоль 400; В₄ – твин 80.

Параметром оптимизации выбрана интенсивность высвобождения хинозола из пленок через 45 минут. Высвобождение хинозола из пленок проводили на приборе «вращающаяся корзинка». В таблице 2 представлены результаты дисперсионного анализа.

Таблица 2

Дисперсионный анализ экспериментальных данных по интенсивности высвобождения хинозола из вагинальных пленок

Источник изменчивости	Сумма квадратов (SS)	Число степеней свободы (f)	Средний квадрат (Ms)	F _{эксп.}	F _{табл.}
Фактор А	3200,58	3	1068,86	1430,10	3,9
Фактор В	16,553	3	5,517	7,39	3,9
Ошибка	6,717	9	0,746	-	-
Общая ошибка	3223,85	15	-	-	-

Как следует из полученных данных, на интенсивность высвобождения хинозола из пленок существенное влияние оказывает природа основы-носителя ($F_{\text{эксп.}} 7,39 > F_{\text{табл.}} 3,9$). Проведена проверка различия средних значений результатов значимых факторов с помощью множественного рангового критерия Дункана.



По влиянию вида пленкообразующего вещества и пластификатора на степень высвобождения хинозола из вагинальных пленок полученные данные расположили в такой последовательности: $A_4 > A_1 > A_3 > A_2$; $B_1 (B_2) > B_3 (B_4)$.

Таким образом, оптимальное высвобождение хинозола из вагинальных пленок обеспечивает композиция 5% желатина с пластификатором глицерином.

Для дальнейших исследований отобран такой состав вагинальных пленок с хинозолом (на одну пленку): хинозол – 0,01 г, желатин – 0,5 г; глицерин – 0,7 г; вода очищенная – 4 мл.

Выводы

1. С применением математического планирования эксперимента проведен научно обоснованный выбор фармацевтических факторов (вида носителя и пластификатора) для создания вагинальных пленок с хинозолом для терапии кандидозных вульвовагинитов.

2. Изучено влияние этих фармацевтических факторов на интенсивность высвобождения хинозола. Установлено, что желатиновая основа с пластификатором глицерином обеспечивает максимальное высвобождение вещества.

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 информационное агентство, 2006. – 704 с.
4. Каминский В.В. Современный взгляд на проблему лечения бактериального вагиноза / В.В. Каминский, А.А. Саханова, М.В. Зеленская. – К., 2007. – 30 с.
5. Назарова Е.К. Микробиоценоз влагалища и его нарушения / Е.К. Назарова, Е.И. Гиммельфарб, Л.Г. Созаева // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 25–32.
6. Современный взгляд на лекарственную форму / В.А. Багирова, Н.Б. Демина, Н.А. Куминиченко [и др.] // Фармация. – 2002. – № 2. – С. 24–26.
7. 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.
2. Bajramov, G. R., Priliepskaya, V. N. & Czallagova, E. V. (2006) Ocenka e'ffektivnosti i bezopasnosti primenenija preparata klindamicin v terapii bol'nyh s antibakterial'nym vaginozom [Valuation of efficiency and safety klindamicin in antibacterial vaginosis therapy] *Ginekologiya*, 8(5), 6. [in Russian].
3. Vorob'yov A. A. (2006) *Medicinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya* [Medical microbiology, virology and immunology] Moscow: Mieditsinskoie informatsionnoie agienstvo. [in Russian].
4. Kaminskiy, V. V., Sakhanova, A. A. & Zelenskaya, M. V. (2007) *Sovremennyy vzglyad na problemu lecheniya bakterial'nogo vaginoza* [Modern look on problem of bacterial vaginosis treatment] Kyiv. [in Ukrainian].
5. Nazarova, E. K., Gimmelfarb, E. I. & Sozaeva, L. G. (2003) *Mikrobiocinoz vlagalishha i ego narusheniya* [Microbiocynosis of vagina and its malfunctions] *Klinicheskaya i laboratornaya diagnosyika*, 2, 25–32. [in Russian].
6. Bagirova, V. A., Dyomina, N. B. & Kuminichenko, N. A., et al. (2002) *Sovremennyy vzglyad na lekarstvennuyu formu* [Modern look on dosage form] *Farmatsia*, 2, 24–26. [in Russian].
7. Hroshovyi, A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., et al. (2008) *Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii* [Mathematic planning of experiment at carrying out of scientific research in pharmacy] T. A. Hroshovyi (Ed.) Ternopil: Ukrmedknyha. [in Ukrainian].

References

1. Adaskevich, V. P. (2006) *Infekcii, peredavaemye polovym putem* [Sexually transmitted infections]. Moscow: Miedkniha. [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.

Поступила в редакцию 07.02.2014 г.