

*Т.А. Бредихина<sup>1</sup>, Т.А. Панкрушева<sup>2</sup>, Г.И. Шведов<sup>1</sup>*  
**РАЗРАБОТКА ГЕЛЯ ПРОТИВОМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ  
МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

<sup>1</sup> – ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, каф. организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии; <sup>2</sup> ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России

**Резюме.** Предложен состав геля для местной терапии урогенитальных инфекционных заболеваний, содержащий в качестве основного компонента азитромицин – макролидный антибиотик широкого спектра действия. В результате биофармацевтических и микробиологических исследований осуществлен выбор концентрации лекарственного вещества и основообразующих компонентов.

**Ключевые слова:** урогенитальные инфекционные заболевания, азитромицин, гель.

**Актуальность.** В гинекологической практике серьезной проблемой является распространенность заболеваний, передающихся половым путем, которые могут привести к многочисленным осложнениям, в том числе к бесплодию. При неправильном лечении острый воспалительный процесс часто переходит в хронический, поэтому рациональная лекарственная терапия является основным фактором, влияющим на течение и исход заболевания. Однако, важное значение имеет не только оптимальный выбор эффективного лекарственного средства, но и путь его введения.

В дерматовенерологии наряду с назначением препаратов, оказывающих общее воздействие на организм, широко используются лекарственные средства для местного применения [5]. Кроме суппозиториев, составляющих на российском рынке основную часть препаратов локального действия, особое место занимают мази и, в частности, их разновидность – гели. Номенклатура указанной лекарственной формы незначительна, несмотря на ряд положительных свойств: поступление действующих веществ непосредственно в очаг воспаления, снижение уровня побочного действия, а также возможность выбора пути введения – вагинально, уретрально или аппликационно. В некоторых случаях, с учетом возрастных, физиологических или психологических особенностей, для местной терапии могут быть использованы только аппликационные формы. Кроме того, при промышленном производстве возможны варианты технологического процесса на стадии фасовки – получение однодозовых упаковок (дозированная лекарственная форма) или фасовка в общей массе, что дает возможность индивидуального подхода к дозированию в соответствии с тяжестью заболевания.

В настоящее время в клинической практике отмечается увеличение резистентности возбудителей к традиционным антимикробным препаратам, что обуславливает актуальность поиска эффективных лекарственных средств и разработки для них новых лекарственных форм, в том числе для местного применения.

Широким спектром действия характеризуется антибиотик группы макролидов азитромицин. Он активен в отношении грамположительных бактерий,

внутриклеточных возбудителей и некоторых грамотрицательных микроорганизмов [4].

В связи с изложенным, целью исследований явилась разработка геля с азитромицином, а основными этапами – обоснование оптимальной концентрации антибиотика и выбор основы-носителя.

**Материал и методы исследования.** В качестве объектов исследования использовали субстанцию азитромицина, отвечающую требованиям фармакопейной статьи ГФ XII изд.; полусинтетические производные целлюлозы – метилцеллюлозу (МЦ) и натрий карбоксиметилцеллюлозу (Na-КМЦ), а также полиэтиленоксиды (ПЭО) с различной молекулярной массой – ПЭО-400 и ПЭО-1500, как основообразующие компоненты гелей. Глицерин (до 10 % в составе целлюлозных основ) исследован как пластификатор и вещество препятствующее высыханию гелей [1]. На указанных основах получали экспериментальные образцы гелей с различным содержанием азитромицина (0,25 %; 0,5 %; 1 % и 2 %).

Выбор концентрации антибиотика и изучение антибактериальной активности модельных образцов гелей осуществляли методом диффузии в агар, основанном на способности антибиотиков угнетать рост микроорганизмов на плотной питательной среде (ГФ XII изд., ОФС 42-0068-07) [3]. Результат учитывали по зонам ингибирования роста тест-микробов, величина которых коррелирует с количеством высвободившегося антибиотика [2, 6]. В опыте использовали наиболее чувствительные к азитромицину микроорганизмы *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 и *Escherichia coli* ATCC 25922.

Обоснование оптимального состава основообразующих веществ проводили с использованием метода равновесного диализа через полупроницаемую мембрану [1]. Образцы гелей массой по 1,0 г помещали в прибор, состоящий из стеклянной трубки диаметром 20 мм, закрытой с одной стороны полупроницаемой мембраной, которую опускали в среду высвобождения. Количественное содержание азитромицина, перешедшего в диализат в течение 6 ч, определяли методом УФ-спектрофотометрии, интервал между измерениями – 1 ч. В качестве диализной среды и раствора сравнения использовали 0,05 М раствор калия фосфата двузамещенного в смеси вода – ацетонитрил (9:11). Степень высвобождения активной субстанции выражали в процентах по отношению к содержанию в исследуемой навеске лекарственной формы.

Осмотическую активность гелей, характеризующую способность поглощать экссудат, изучали с помощью прибора, состоящего из стеклянной трубки диаметром 30 мм, закрытой с одной стороны целлофановой пленкой. Навеску исследуемого геля массой 2 г помещали в трубку, опускали в сосуд с водой очищенной и термостатировали (температура  $(37\pm 1)$  °С). Прибор взвешивали до начала опыта, а затем через каждый час до установления постоянной массы. Количество абсорбированной воды выражали в процентах от первоначальной массы геля.

Статистическую обработку результатов исследований проводили согласно ГФ XI изд.

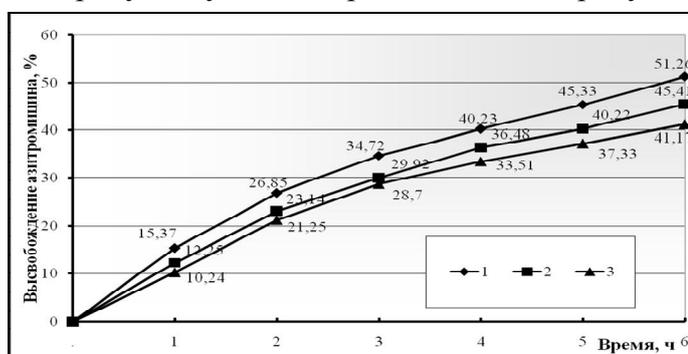
**Полученные результаты и их обсуждение.** Выбор концентрации азитромицина в геле осуществляли методом диффузии в агар. Исследовали модельные образцы с содержанием антибиотика от 0,25 % до 2 %. Результаты шести параллельных опытов представлены в таблице 1.

**Таблица 1.**  
**Оценка антимикробной активности азитромицина в составе модельных гелей**

Объекты исследования	Содержание азитромицина, %	Зоны задержки роста тест-микроорганизмов, мм			
		St. aureus ATCC 6538-P	B. cereus ATCC 10702	B. subtilis ATCC 6633	E. coli ATCC 25922
гель азитромицина	0,25	15,33±0,70	12,15±0,81	11,82±0,30	12,75±0,43
	0,5	19,21±0,52	15,64±0,27	13,42±0,61	14,24±0,51
	1	24,32±0,60	18,40±0,73	17,03±0,92	15,90±0,52
	2	25,22±1,03	19,31±0,80	18,22±0,54	17,00±0,91
водная суспензия азитромицина (контроль)	0,25	23,74±0,36	14,73±0,41	13,34±0,23	13,01±0,52
	0,5	26,08±0,62	17,70±0,84	15,04±0,80	14,50±0,53
	1	27,82±0,80	19,43±0,47	18,82±0,83	16,90±0,84
	2	29,03±0,91	20,73±1,10	19,42±0,55	18,24±1,02

Полученные результаты свидетельствуют, что наибольшую активность проявляют гели, содержащие 1 и 2 % активного вещества. Однако, при увеличении концентрации до 2 % изменение диаметра ингибирования роста тест-штаммов статистически недостоверно и, поэтому, оптимальной концентрацией следует считать 1 %.

При выборе основы на первом этапе экспериментальные гели на полимерных гидрофильных основах (МЦ и Na-КМЦ в концентрации от 3 до 5 %; ПЭО-400 и ПЭО-1500 в соотношении 6:3; 7:2 и 7,5:2) оценивали по показателям внешний вид и консистенция. Из изученных образцов наиболее приемлемыми оказались 4 % глицерогели МЦ и Na-КМЦ и полиэтиленоксидная основа с содержанием ПЭО-400 и ПЭО-1500 в соотношении 6:3. На указанных основах были приготовлены 1 % гели азитромицина, для которых изучена осмотическая активность, а также биофармацевтические показатели высвобождения антибиотика методом диализа через полупроницаемую мембрану. Результаты представлены на рисунке 1 и в таблице 2.



**Рис. 1.** Динамика процесса высвобождения азитромицина из гелей на основе полимеров: МЦ (1), Na-КМЦ (2), ПЭО (3)

Таблица 2

**Осмотическая активность гелей с азитромицином**

Количество абсорбированной воды (%) за время опыта (ч)	Объекты исследования			
	1 % гель азитро мицина на основе			10 % раствор натрия хлорида (контроль)
	МЦ	Na-КМЦ	ПЭО	
1	7,8± 1,5	7,2± 1,1	7,0± 1,4	5,1± 1,0
2	16,9±1,3	14,7±1,3	19,9±1,2	7,3± 1,1
3	22,6±1,7	23,2±1,0	25,7±1,1	9,0± 0,5
4	27,2±1,0	27,9±0,7	30,5±1,1	9,4± 1,5
5	29,2±0,6	30,1±0,4	32,6±0,7	-
6	30,7±0,7	31,3±0,7	34,4±0,6	-
7	32,1±0,5	32,6±0,5	34,8±0,7	-
8	33,6±0,7	33,9±1,0	-	-
9	34,7±0,3	-	-	-
10	35,3±0,7	-	-	-

Из анализа данных (таблица 2) следует, что все отобранные составы обладают выраженной осмотической активностью, значительно превосходящей гипертонический раствор натрия хлорида. За 7 ч взятые в эксперимент основы в равных условиях абсорбировали более 30 % воды от начальной массы. При этом, наибольшая длительность абсорбционного действия (до 10 ч) отмечена для глицерогеля МЦ.

По результатам полученным в опытах *in vitro* методом равновесного диализа (рисунок 1) установлено, что все основы обеспечивают полноту и пролонгированность процесса высвобождения лекарственной субстанции. Однако, лучшие биофармацевтические показатели обеспечивает состав на основе 4 % глицерогеля МЦ. Через 6 ч от начала эксперимента его содержание азитромицина в диализной среде составило 51,26 % и превысило аналогичный показатель из гелей на основе Na-КМЦ и ПЭО. Таким образом, природа основообразующего полимера оказывает значительное влияние на динамику высвобождения азитромицина из лекарственной формы. По результатам ее изучения в качестве оптимальной основы геля был выбран состав, содержащий 4 % МЦ и 10 % глицерина.

**Выводы.** Предложен состав геля на основе метилцеллюлозы (4 %) с добавлением глицерина (10 %), содержащего в качестве активного компонента антибиотик азитромицин (1 %). Лекарственная форма характеризуется пролонгированностью и полнотой высвобождения лекарственной субстанции, обладает выраженной противомикробной активностью и предназначена для местной терапии урогенитальных инфекций.

**Литература.**

1. Автина Н.В. Некоторые биофармацевтические аспекты в разработке технологии стоматологической мази / Н.В. Автина // Сборник статей 68-й итоговой научной сессии КГМУ и

отдела медико-биологических наук Центрально-Черноземного научного центра РАМН : в 2-х ч. – Курск, 2002. – Ч. 2. - С. 187-188.

2. Государственная фармакопея РФ. - 12-е изд. – Москва : Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. – Ч. 1. - 704 с.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 16 изд. / М.Д. Машковский. – Москва : Новая волна, 2010. – 1216 с.

4. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных ИППП и заболеваний кожи. Протоколы ведения больных, лекарственные средства / под ред. А.А. Кубановой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 448 с.

5. Микробиологические исследования при разработке стоматологической пленки антибактериального действия / Н.В. Автина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 1. – С. 120-121.

6. Суппозитории для лечения бактериального вагинита / Т.А. Панкрушева [и др.] // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2004. – № 2. – С. 249-253.

**Abstract.**

***T.A. Bredikhina<sup>1</sup>, T.A. Pankrusheva<sup>2</sup>, G.I. Shvedov<sup>1</sup>***

***THE DEVELOPMENT OF GEL ANTIMICROBIAL EFFECTS FOR THE LOCAL THERAPY OF URINOGENITAL VIRULENT DISEASES***

*1–Dep. of organization of pharmacy, clinical pharmacy and pharmacognosii Voronezh State Medical Academy, 2–Department of pharmaceutical technology Kursk State Medical University*

A gel compound for the local therapy of urogenital virulent diseases containing an azithromycin – a macrolide antibiotic of wide spectrum activity as a main component is offered. As a result of biopharmaceutical and microbiological investigations a choice of concentration of medicine substance and basic components.

**Key words:** urogenital virulent diseases, azithromycin, gel.

**Reference.**

1. Avtina N.V. Some aspects in the development of biopharmaceutical technology dental ointment / N.V. Avtina // Proc. 68 minutes total. scientific. Cess. KSMU and Dep. honey-biologist. Sciences Center-Black Earth. scientific. Center of RAMS : a 2-hr. - Kursk, 2002. – Part 2. - P. 187-188.

2. Mashkovskii M.D. Drugs. – 16-th ed. / M.D. Mashkovskii. – Moscow : New Wave, 2010. - 1216 p.

3. Microbiological studies in the development of dental film antibacterial action / N.V. Avtina [et al.] // Herald of new medical technologies. - 2010 - Vol. XVII, № 1. – P. 120-121.

4. RF State Pharmacopoeia. – 12-th ed. Moscow : Teach. Centre of Expertise of medical de Use, 2008. – Part 1. - - 704 p.

5. Suppositories for the treatment of bacterial vaginosis / T.A. Pankrusheva [et al.] // Vestn. VSU. Ser. Chemicals. Biology. Pharmacy. - 2004. - № 2. - P. 249-253.

6. Training materials for diagnosis and treatment of the most common sexually transmitted infections and skin diseases. Protocols for patients, medicines / ed. A.A. Cubane. – Moscow : GEOTAR-Media, 2003. - 448.

**Сведения об авторах:**

Бредихина Татьяна Александровна – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ВГМА им. Н.Н. Бурденко;

Панкрушева Татьяна Александровна – доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии КГМУ;

Шведов Григорий Иванович – кандидат медицинских наук, доцент, декан фармацевтического факультета, зав. кафедрой организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ВГМА им. Н.Н. Бурденко