



А.В. Куринной, В.В. Гладышев, О.И. Скаковская, А.А. Рыжов
**Влияние интенсивности высвобождения
полигексаметиленгуанидина фосфата
из различных основ-носителей
инстилляционных линиментов-гелей**
Запорожский государственный медицинский университет

Ключові слова:

полігексаметиленгуанідину
фосфат, інстиляційні
лініменти-гелі, основи-носії,
вивільнення.

Ключевые слова:

полигексаметиленгуанидина
фосфат, инстилляционные
линименты-гели, основы-носители,
высвобождается.

Key words:

polyhexamethylenguanidine
phosphate, instillations liniment-gels,
bases-carriers, release.

Встановлено, що вид основи-носія впливає на вивільнення полігексаметиленгуанідину фосфату з інстиляційних лініментів-гелів. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення полігексаметиленгуанідину фосфату з інстиляційних лініментів-гелів забезпечує носій на основі полівінілпірролідонного гліцерогелю.

Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение полигексаметиленгуанидина фосфата из инстилляционных линиментов-гелей. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождается полигексаметиленгуанидина фосфата из инстилляционных линиментов-гелей обеспечивает носитель на основе поливинилпирролидонного глицерогеля.

It was found that the base-carrier kind makes the significant impact on polyhexamethylenguanidine phosphate liberation from liniment-gels for instillation. Dispersion analysis of results shown that optimal releasing polyhexamethylenguanidine phosphate from instillations liniment-gels provides the carrier based on polyvinylpyrrolidone glycerogels.

Одной из значимых проблем современной челюстно-лицевой хирургии остаются вопросы терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (ГВЗ ЧЛО) [1,2]. Возбудителями при абсцессах и флегмонах челюстно-лицевой области является резидентная смешанная микрофлора – стрептококки в симбиозе с другими видами кокков, кишечной и другими палочками. По многочисленным данным отечественных и зарубежных исследователей, такие тяжелые осложнения одонтогенных флегмон, как сепсис, тромбофлебит лицевых вен и тромбоз кавернозного синуса, медиастинит, являются основной причиной летальности при острой одонтогенной инфекции [3–7]. Данные ряда авторов подтверждают высокую смертность от развившейся флегмоны за счет выраженной интоксикации, вызывающей нарушения функций органов и систем, что приводит организм больного к критическому состоянию [8–10]. Поэтому вопросы профилактики, прогнозирования течения и исходов осложнений одонтогенных флегмон остаются актуальными.

Что касается вопросов, связанных с лечением острых ГВЗ ЧЛО, то в современных условиях «фармакологической перенасыщенности» организма, снижения чувствительности микрофлоры к антибиотикам, подавления иммунной защиты экологическими факторами, аллергии организма отмечается низкая эффективность общепринятых методов. Исходя из результатов многочисленных исследований специалистов, достаточно часто антибактериальная терапия ГВЗ ЧЛО является неэффективной, что увеличивает количество и тяжесть осложнений [11]. Это убедительно доказывает, что проблема лечения острых ГВЗ ЧЛО актуальна и требует разработки и внедрения новых технологий.

Одним из путей повышения эффективности лечения является совершенствование способов доставки антибиотиков к месту гнойно-септического очага, в частности, повышения эффективности местной терапии ГВЗ ЧЛО, путем непосредственного инстилляционного введения растворов лекарственных веществ на стадии дренирования раны после хирургической обработки гнойного очага [12]. Лекарственная форма раствора не способствует длительному нахождению антимикробных лекарственных веществ в нем ввиду достаточно быстрого вытекания фармакотерапевтического средства из точки введения. Это приводит к снижению эффекта от проводимой терапии и значительному увеличению расхода лекарственных форм [4,9]. Устранению этих недостатков будет способствовать замена медицинского раствора на линимент-гель, который будет обеспечивать пролонгацию антимикробного эффекта за счет вязкостных консистентных свойств лекарственной формы.

В качестве действующего вещества для инстилляционного геля-линимента предлагается использовать полигексаметиленгуанидина фосфат – вещество, обладающее широким спектром антибактериальной, противогрибковой и противовирусной активности. Вещество в составе антисептического средства «Биоцид» разрешено для медицинского применения Минздравом Украины, по токсикологической классификации относится к практически безвредным, его синтез осуществляется в Украине по оригинальной отечественной запатентованной технологии [13–15]. Разработка на основе полигексаметиленгуанидина фосфата линимента-геля для инстилляций в процессе антимикробной терапии ГВЗ ЧЛО позволит

повысить эффективность проводимой этиотропной терапии и расширит арсенал отечественных лекарственных средств для использования в хирургии.

Исходя из биофармацевтических концепций, создание новых мягких лекарственных средств невозможно без учета фармацевтических факторов, влияющих на степень и скорость высвобождения лекарственных веществ, а также их биодоступности [16–18]. Одним из основных факторов при этом является вид основы-носителя. Благодаря оптимальному выбору основы можно в значительной степени управлять уровнем терапевтического эффекта. Поэтому первоочередной задачей при разработке инстилляционного линимента-геля полигексаметиленгуанидина фосфата является научное обоснование вида основы-носителя.

Цель работы

Биофармацевтическое обоснование рационального состава линимента-геля с полигексаметиленгуанидина фосфатом для инстилляционного использования в терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для разрабатываемой мягкой инстилляционной формы полигексаметиленгуанидина фосфата изучены гели на основе натуральных или полусинтетических гелеобразователей, не нарушающих отток раневого отделяемого, не вызывающих аллергических, сенсibilизирующих и биодegradирующих проявлений по окончании использования [19]. Поскольку в процессе антимикробной терапии ГВЗ ЧЛЮ лекарственную форму вводят инстилляционно при помощи шприца с длинной канюлей по перчаточному или перфорированному силиконовому дренажу, обязательным требованием к линименту-гелю является вязкость, позволяющая успешно осуществлять этот процесс. Известно, что системы вязкостью около 1,8 сПз еще позволяют содержимому шприца перемещаться через иглу в область назначения лекарственного средства [20]. Исходя из этого, предварительными исследованиями консистентных свойств

линиментов-гелей установлены концентрации гелеобразователей, обеспечивающие системам вышеуказанное значение вязкости. Также предварительные микробиологические исследования показали, что 3% концентрация полигексаметиленгуанидина фосфата обеспечивает оптимальные антимикробные свойства инстилляционного линимента-геля. В качестве пластификатора во все композиции, кроме системы на проксаноле 268, вводили глицерин в количестве 10% от массы линимента-геля. В линимент-гель на основе проксанола 268 в качестве пластификатора вводили 10% полиэтиленоксида-400 с учетом технологических особенностей приготовления данного носителя [21].

Оценку вязкости линиментов-гелей проводили при помощи ротационного вискозиметра «Реотест-2» (Германия) по ТУ 64-19-162-92 «Гели косметические. Общие технические условия». Состав композиций с вязкостью 1,8 сПз представлен в *таблице 1*.

Для полученных в одинаковых условиях композициях для всех образцов устанавливали показатели термо- и коллоидной стабильности по ГОСТ 29188.3. Во всех исследованных системах расслоение в условиях повышенной температуры и центрифугирования не отмечено.

Дальнейшие исследования по научному обоснованию вида основы-носителя для инстилляционных линиментов-гелей с полигексаметиленгуанидина фосфатом проводили по плану однофакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [22]. В качестве параметра оптимизации использовали высвобождаемость полигексаметиленгуанидина фосфата, как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение полигексаметиленгуанидина фосфата из инстилляционных линиментов-гелей изучали методом равновесного диализа по Кривчинскому [23] при температуре $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ через целлофановую полупроницаемую мембрану – пленку «Купрофан» по ГОСТ 7730-89. В качестве диализной среды с учетом растворимости полигексаметиленгуанидина фосфата использовали воду очищенную. Концентрацию высвободившегося через 30 минут полигексаметиленгуанидина фосфата устанавливали амперометрически [24].

Таблица 1

Состав инстилляционных линиментов-гелей с полигексаметиленгуанидина фосфатом

Компоненты	Основы-носители (№№)				
	1	2	3	4	5
Полигексаметиленгуанидина фосфат	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Желатин	0,6				
Проксанол-268		2,0			
Энтеросгель			25,0		
Метилцеллюлоза				1,0	
Поливинилпирролидон					3,35
Глицерин	10,0		10,0	10,0	10,0
Полиэтиленоксид-400		10,0			
Вода очищенная	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

Таблица 2

Матрица планирования и результаты определения высвобождения полигексаметиленгуанидина фосфата (%) из инстилляционных линиментов-гелей (интервал 30 минут)

Вид основы в соответствии с табл. 1 (фактор А)	Номера испытаний			Сумма	Среднее
	1	2	3		
Желатин	26,0	28,0	28,8	82,8	27,6
Проксанол-ПЭО	30,0	32,0	34,8	96,8	32,26
Энтеросгель	39,8	40,0	39,8	119,6	39,86
МЦ	46,0	52,0	39,8	137,8	48,93
ПВП	54,0	58,0	62,8	174,8	58,26
Сумма				611,8	

Таблица 3

Дисперсионный анализ экспериментальных данных по определению высвобождения полигексаметиленгуанидина фосфата из инстилляционных линиментов-гелей (интервал 30 минут)

Источник изменчивости	Число степеней свободы	Сумма квадратов	Средний квадрат	F _{эсп.}	F _{табл.}
Фактор А	4	1738,09	434,45	33,65	3,5
Ошибка	10	129,07	12,91	–	–
Общая сумма	14	1867,16	–	–	–

Результаты и их обсуждение

В табл. 2 приведены матрица планирования и результаты определения концентрации полигексаметиленгуанидина фосфата в диализатах (номера соответствуют составам композиций, приведенных в табл. 1).

В таблице 3 представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, природа изученных гелевых основ-носителей оказывает значимое ($F_{\text{эсп.}} > F_{\text{табл.}}$) влияние на высвобождение полигексаметиленгуанидина фосфата из приготовленных лекарственных форм.

Проверка различия средних значений результатов высвобождения полигексаметиленгуанидина фосфата проведена с помощью множественного рангового критерия Дункана [22]. При этом установлено, что по влиянию гелевых основ на интенсивность высвобождения полигексаметиленгуанидина фосфата из инстилляционных линиментов-гелей их можно расположить в следующий ряд (номера соответствуют составам композиций, приведенных в табл. 1): 5>4>3>2 (1)

Исходя из полученных данных, для дальнейших исследований отобран инстилляционный линимент-гель с полигексаметиленгуанидина фосфатом на основе поливинилпирролидинового глицерогеля по следующей прописи:

Полигексаметиленгуанидина фосфат	3,0
Поливинилпирролидон	3,35
Глицерин	10,0
Вода очищенная	До 100,0

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя оказывает значимое влияние на высвобождение полигексаметиленгуанидина фосфата из инстилляционных линиментов-гелей.

2. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальную высвобождаемость полигексаметиленгуанидина фосфата из инстилляционных линиментов-гелей обеспечивает носитель на основе поливинилпирролидинового глицерогеля.

Список литературы

1. Состояние и перспективы профилактики и лечения гнойных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Н.Н. Бажанов, В.А. Козлов, Т.Г. Робустова [и др.] // *Стоматология*. – 1997. – №2. – С. 15–20.
2. Шаргородский А.Г. Воспалительные заболевания тканей челюстно-лицевой области и шеи / А.Г. Шаргородский. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 271 с.
3. Инфекции головы и шеи / Г.И. Прохвятилов, И.А. Ерюхин, Б.Р. Гельфанд, С.А. Шляпников [и др.] // *Хирургические инфекции*; под ред. И.А. Ерюхина. – СПб.: Питер, 2003. – С. 409–440.
4. Алешкин И.Г. Оптимизация комплексного лечения гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Алешкин И.Г. – Иркутск, 1997. – 131 с.
5. Губин М.А. Клинико-лабораторная характеристика форм гнойной инфекции у стоматологических больных / М.А. Губин, Ю.М. Харитонов, О.В. Лазутиков // *Стоматология*. – 1998. – №1. – С. 28–31.
6. Saxton V.J. Sinusitis and intracranial sepsis, the CT imaging end clinical presentation / V.J. Saxton, D.W. Boldt, L.K. Shield // *Pediatr. Radiol.* – 1995. – V. 25. – P. 212–217.
7. Winkelhoff A.J. Microbiology in diagnosis and treatment planning in periodontics / A.J. Winkelhoff // *J. Dent. Hig.* – 2003. – V. 3. – P. 131–137.
8. Гарайшин Р.М. Комплексное лечение одонтогенных флегмон с применением сульфатированных гликозамино-

- гликанов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Р.М. Гарайшин. – Пермь, 2009. – 24 с.
9. *Азимов М.М.* Диагностика и патогенетические аспекты терапии воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: автореф. дис. ... мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / М.М. Азимов. – Ташкент, 1991. – 39 с.
 10. *Гольдберг В.Л.* Применение антиоксиданта Гипоксен в комплексном лечении одонтогенных флегмон: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / В.Л. Гольдберг. – М., 2002. – 20 с.
 11. *Тарасенко С.В.* Клинико-микробиологическое обоснование профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний в челюстно-лицевой хирургии: автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / С. В. Тарасенко. – М., 2002. – 49 с.
 12. *Лобода Г.П.* Перспективы совершенствования регионарного лимфотропного введения антибиотиков в челюстно-лицевой хирургии / Г.П. Лобода, Ю.Ф. Григорчук // Стоматолог. – 2002. – №10. – С. 9–10.
 13. *Гембицкий П.А.* Полимерный биоцидный препарат полигексаметиленгуанидин / П.А. Гембицкий, И.И. Воинцева. – Запорожье: Полиграф, 1998. – 42 с.
 14. *Гладышев В.В.* Перспективы створення м'яких лікарських форм з полігексаметиленгуанидину фосфатом для місцевого застосування / В.В. Гладышев, В.В. Федорчук, А.В. Головкин, Л.В. Гусакова, Г.І. Баранова. // Запорожский медицинский журнал. – 2002. – №4. – С. 66–68.
 15. *Малецкий М.М.* Обгрунтування складу, технології та дослідження вагінальних лікарських форм з полігексаметиленгуанидину фосфатом: дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / М.М. Малецкий, 2010. – 143 с.
 16. *Грецкий В.М.* Носители лекарственных веществ в мазях / В.М. Грецкий, Г.В. Цагарейшвили. – Тбилиси: Мецниереба, 1979. – 202 с.
 17. *Соколова Л.В.* Вплив мазевих основ на антимікробні властивості назальних препаратів на основі природних компонентів / Л.В. Соколова, О.І. Павх // Матеріали XIII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль, 2009. – С. 204.
 18. *Николаев Н.П.* Технология мазей / Н.П. Николаев – К.: Морион, 1998. – 250 с.
 19. 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.
 20. *Потехина Ю.П.* Значение морфологической картины биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения некоторых распространенных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста: дис. ... докт. мед. наук : 14.00.53 / Ю.П. Потехина. – М., 2004. – 187 с.
 21. *Бурлака Б.С.* Розробка та дослідження композиційних лікарських засобів для зовнішнього застосування з бішофітом і димексидом: дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Б.С. Бурлака, 2010. – 147 с.
 22. Методические указания по обработке результатов эксперимента по технологии лекарств / А.И. Тенцова, Т.А. Грошовый, В.А. Головкин, С.М. Махаматов. – Ташкент: НИИ «Узгипрозем», 1980. – 71 с.
 23. *Krowczynski L.* Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych / L. Krowczynski, H. Krasowaka // Biul. Inform. Inst.przem.pharm. – 1975. – Т. 23, №3. – S. 284–293.
 24. *Куринний А.В.* Розробка методики аналізу полімерного антисептика полігексаметиленгуанидину фосфату / А.В. Куринний, А.С. Коржова, С.О. Васюк // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. –2006. – Вип. XVII. – С. 221–223.

Сведения об авторах:

Куринной А.В., ассистент каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Гладышев В.В., д. фарм. н., профессор, зав. каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Скаковская О.И., к. мед. н., ассистент каф. стоматологии ЗГМУ.

Рыжов А.А., д. фарм. н., профессор, зав. каф. медицинской и фармацевтической информатики ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Гладышев Виталий Валентинович. 69035, г.Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. технологии лекарств ЗГМУ.

Тел.: (061) 224 69 23.

E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла в редакцію 16.01.2012 р.