



ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА РАСТВОРИМОСТЬ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛА

Г.В. АЮПОВА¹
А.А. ФЕДОТОВА¹
Д.В. ПЛЕЧЕВА¹
Ж.М. КОЗЛОВА²

¹⁾ *Башкирский государственный
медицинский университет»*

²⁾ *Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова*

e-mail: FedotovaBGMU@rambler.ru

Спектрофотометрически было изучено влияние высокомолекулярных соединений на растворимость оксиметилурацила. Показана способность производных поливинилпирролидона улучшать растворимость оксиметилурацила.

Ключевые слова: оксиметилурацил, растворимость, высокомолекулярные соединения, бактериальный вагиноз.

Введение. Самой распространенной патологией в акушерско-гинекологической практике остаются инфекции влагалища, снизить заболеваемость которыми до сих пор не удается, несмотря на очевидный прогресс антибактериальной терапии. 30-50% от общей заболеваемости вульвовагинальными инфекциями составляет бактериальный вагиноз (БВ), сопровождающийся усиленным ростом преимущественно облигатно-анаэробных бактерий и резким снижением концентрации лактобактерий [1, 2]. Данная патология сопровождается нарушениями в системе местного иммунитета – уменьшением концентрации IgA, sIgA, IgG, увеличением концентрации IgM, дисфункцией нейтрофилов вагинального содержимого [3]

Широко используемая при бактериальном вагинозе антибактериальная терапия вызывает выраженные дисбиотические нарушения в многочисленных экологических нишах, подавляет общий и местный иммунитет, что усугубляет дисбиоз и создает благоприятные условия для развития рецидивирующих форм заболевания.

Препаратами выбора для лечения бактериального вагиноза в настоящее время считаются антимикробные средства: метронидазол, орнидазол и клиндацин, которые обладают антианаэробными свойствами. Указанные препараты используются в различных лекарственных формах – таблетки, кремы, мази, суппозитории и др.

Следует особо отметить, что антибактериальная терапия способна привести к еще большей иммуносупрессии, вызвать ряд нежелательных побочных эффектов, а применение некоторых препаратов противопоказано при беременности (метронидазол в первом триместре не применяется).

Учитывая наличие местного иммунодефицита у больных с БВ, перспективно использование иммуномодуляторов для интравагинального применения. Наибольший интерес представляют те препараты, иммуномодулирующее действие которых обусловлено несколькими механизмами действия. Такое поливалентное действие характерно для пиримидинов, и в частности, для оксиметилурацила (ОМУ), обладающего иммуностимулирующим, противовоспалительным, анаболическим, антиоксидантным и репаративным свойствами [4].

Разработка рациональной лекарственной формы ОМУ для вагинального применения позволит расширить возможности лекарственной терапии в коррекции местных иммунодефицитов у больных с БВ.

Известно, что ОМУ нерастворим или мало растворим в различных растворителях. Подбор вспомогательных веществ и технологических операций, повышающих растворимость ОМУ является важной технологической задачей.

Улучшения растворимости лекарственных веществ (ЛВ) можно достигнуть получением твердых дисперсий (ТД). Существует два основных метода. Первый – получение ТД путем растворения ЛВ и носителя в органическом растворителе с его последующим удалением. Второй – получение ТД совместным плавлением ЛВ с носителем и дальнейшим охлаждением смеси. В ряде случаев оба метода имеют свои недостатки. Для первого метода это проблемы, касающиеся остаточных количеств растворителя в ТД. Дисперсии, полученные вторым методом, могут приобрести ряд нежелательных свойств: клейкость или стекловидность, способность к спонтанной кристаллизации ЛВ, кристаллизацию при измельчении ТД, приводящую к изменению растворимости ЛВ [7-8]. С другой стороны, если труднорастворимый лекарственный компонент дисперсной системы находится с гидрофильным носителем в эвтектическом соотношении, то происходит существенное увеличение не только скорости его перехода в раствор в стандартных



условиях проведения теста на высвобождение, но и абсолютной растворимости этого трудно растворимого компонента. Последнее обстоятельство не может быть объяснено с позиции размеров кристаллов, а свидетельствует об основных свойствах эвтектических составов. Так, эвтектические составы, приготовленные простым механическим смешением компонентов, обычно не обладающие высокой дисперсностью, тем не менее имеют примерно такие же характеристики по растворимости, как и составы, приготовленные методом плавления с последующим охлаждением [5].

В качестве компонентов, повышающих растворимость труднорастворимых ЛВ, могут выступать различные высокомолекулярные соединения (ВМС), обладающие поверхностно-активными и солюбилизующими свойствами.

Целью наших исследований явилось изучение влияния высокомолекулярных соединений, используемых в качестве формообразующих веществ, на растворимость ОМУ. Для оценки степени взаимодействия ОМУ с ВМС был использован метод спектрофотометрии [6]. В качестве ВМС изучались поливинилпирролидон низкомолекулярный, сополимер стирола с малеиновым ангидридом, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилловый спирт и коллидон VA 64.

С целью исследования влияния различных ВМС на растворимость ОМУ в конические колбы вместимостью 250 мл помещали по 100 мл растворов ВМС различных концентраций – от 0,005% до 2%. В каждую колбу помещали по 200 мг ОМУ и встряхивали в течение 1 ч, затем растворы отстаивали в течение суток и вновь встряхивали. Параллельно по той же методике определяли растворимость ОМУ в воде. Опыт проводили в пятикратной повторности.

После окончательного отстаивания растворы фильтровали и в фильтрах спектрофотометрически ($\lambda=278$ нм, $E=328$) определяли концентрацию ОМУ по формуле:

$$X = \frac{D \cdot b}{A \cdot a},$$

где D – оптическая плотность,

b – разведение,

E – коэффициент поглощения,

a – навеска оксиметилурацила.

Результаты исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

Влияние ВМС на растворимость оксиметилурацила

№ n/n	ВМС	0,05%	0,5%	1%	1,5%	2%	Вода
		Концентрация оксиметилурацила, мг/мл					
1	ПВП	1,281±0,015	1,208±0,017	1,202±0,014	1,227±0,019	1,224±0,012	1,137 ±0,012
2	ПВС	1,171±0,017	1,122±0,014	1,165±0,015	1,183±0,016	1,172±0,015	
3	NaКМЦ	1,142±0,011	1,153±0,013	1,133±0,011	1,027±0,017	1,053±0,016	
4	МЦ	1,145±0,015	1,236±0,009	1,149±0,009	1,136±0,014	1,017±0,017	
5	Коллидон	1,180±0,014	1,198±0,016	1,195±0,014	1,193±0,012	1,217±0,014	
№ n/n	ВМС	0,05%	0,1%	0,2%	0,3%	0,4%	
6	ССМА	1,054±0,014	1,139±0,015	1,053±0,017	1,138±0,015	1,158±0,011	
№ n/n	ВМС	0,05%	0,1%	0,2%	0,5%	1,0%	
7	ГОПМЦ	1,185±0,013	1,129±0,011	1,165±0,017	1,125±0,014	1,224±0,012	

Примечание. Различные концентрации ВМС обусловлены отличающейся вязкостью.

Результаты эксперимента показывают, что статистически достоверное улучшение растворимости может быть достигнуто введением в лекарственную форму производных ПВП.

Для поливинилпирролидона характерно солюбилизующее действие. В интервалах концентраций ПВП от 0,05% до 2% растворимость ОМУ значительно выше, чем в воде. Это позволяет говорить о том, что ПВП в данных концентрациях способен образовывать с ОМУ продукты взаимодействия, растворимость которых превышает растворимость ОМУ в воде. Коллидон в концентрациях от 0,05% до 2% также способен образовывать с ОМУ продукты взаимодействия, растворимость которых превышает растворимость ОМУ в воде.

Известно, что совместное измельчение с ВМС может повышать растворимость трудно растворимого соединения [5]. С целью подбора оптимальной концентрации было изучено влияние ВМС на растворимость ОМУ при предварительном измельчении компонентов. Для этого точную навеску ОМУ растирали в ступке с рассчитанным количеством ВМС. Затем компоненты количественно переносили в колбу с водой. Дальнейшие действия производили согласно вышеописанной методике.



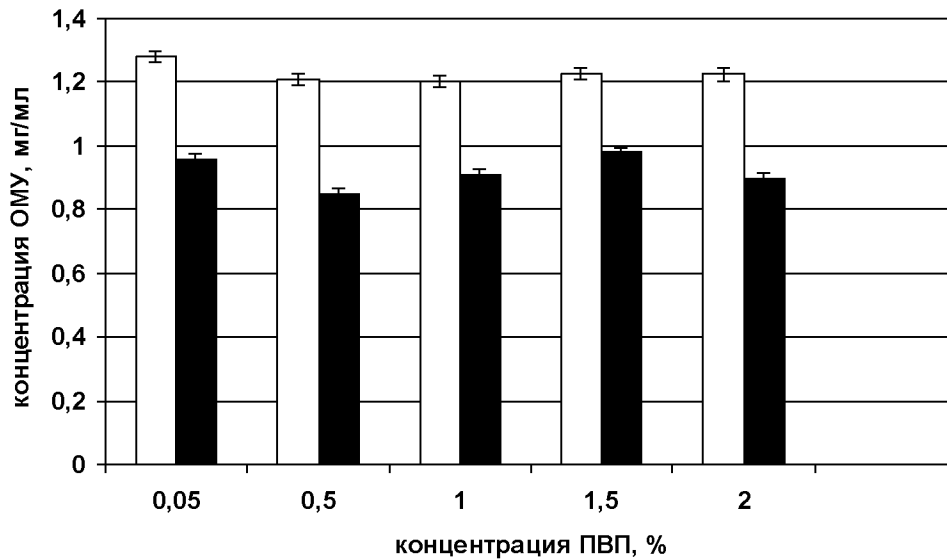
Для опыта были отобраны ПВП и Коллидон VA-64, показавшие хорошие результаты в исследовании влияния ВМС на растворимость ОМУ без предварительного измельчения компонентов.

Результаты исследования представлены в табл. 2 и на рис. 1, 2.

Таблица 2

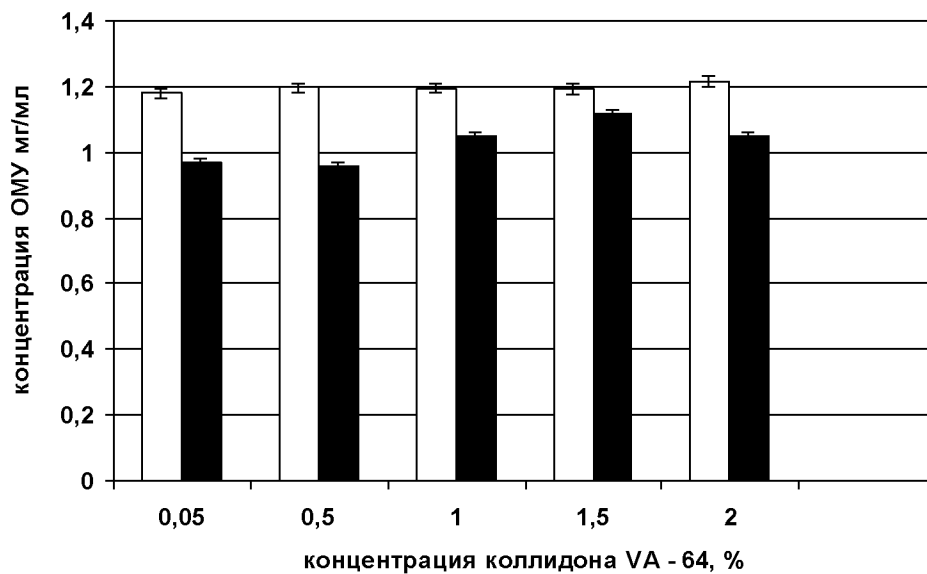
**Влияние производных ПВП на растворимость оксиметилурацила
(с механическим диспергированием)**

№ п/п	ВМС	0,05%	0,5%	1%	1,5%	2%	Контроль – вода
		Концентрация оксиметилурацила, мг/мл					
1	ПВП	0,96±0,011	0,85±0,009	0,91±0,015	0,98±0,014	0,9±0,008	1,137±0,012
2	Коллидон	0,97±0,015	0,96±0,012	1,05±0,012	1,12±0,015	1,05±0,011	



□ без применения диспергирования ■ с применением диспергирования

Рис. 1. Влияние ПВП на растворимость оксиметилурацила



□ без применения диспергирования ■ с применением диспергирования

Рис. 2. Влияние коллидона VA-64 на растворимость оксиметилурацила

Из таблиц и рисунков видно, что предварительное совместное измельчение с ВМС ухудшает растворимость ОМУ, что делает эту технологическую стадию нецелесообразной.

Выводы. В результате исследований выявлена рациональность включения в состав лекарственной формы вагинального иммуномодулирующего средства производных ПВП для повышения растворимости ОМУ.

Литература

1. Анкирская, А.С. Бактериальный вагиноз / А.С. Анкирская // Акушерство и гинекология.- - 1995. - № 6. - С. 13-16.
2. Гомберг, М.А. Терапия трихомониаза и бактериального вагиноза: проблемы и пути решения / М.А. Гомберг // Consilium medicum. - 2005. - Т. 7, № 3. - С. 210-214.
3. Олина, А.А. Папилломавирусная инфекция гениталий и бактериальный вагиноз / А.А. Олина, В.М. Падруль // Фарматека. - 2007. - № 1. - С. 49-54
4. Лазарева, Д.Н. Иммурег / Д.Н. Лазарева и др. - Уфа, 2004. - 103 с.
5. Ткаченко, М.Л. Взаимодействие компонентов системы салициламид-парацетамол на растворимость / М.Л. Ткаченко, Л.Е. Жнякина, А.С. Космынин // Фармация. - 2003. - Т. 51. - № 1. - С. 23-25.
6. Гаврилин, М.В. Исследование взаимодействия ибупрофена с различными полимерами / М.В. Гаврилин, Л.А. Лукашова, Е.А. Фатьянова и др. // Хим. фарм. журнал. - 1999. - №11. - С. 33-35.
7. Попков, В.А. Перспективы использования твердых дисперсий в разработке лекарственных форм лечебного и профилактического назначения / В.А. Попков, Ю.В. Сковпень, В.Ю. Решетняк // Вестник РАМН. - 2001. - № 1. - С. 46-48.
8. Suzuki, H. Isolation of four new acylated flavan-3-ols from oolong tea / H. Suzuki, H. Sanada // Cem. Pharm. Bull. - 1997. - Vol. 45. - P. 1688-1693.

THE STUDY OF HIGH MOLECULAR COMPOUNDS ON OXYMETHYLURACIL SOLUBILITY

**G.V. AYUPOVA¹,
A.A. FEDOTOVA¹,
D.V. PLECHEVA¹,
Zh.M. KOZLOVA²**

¹⁾ *Bashkortostan State
Medical University*

²⁾ *First Moscow State Medical University
Named after I.M. Sechenov*

e-mail: FedotovaBGMU@rambler.ru

The effect of high molecular compounds on oxymethyluracil solubility has been studied by spectrophotometry. The ability of polyvinylpyrrolidone to improve oxymethyluracil solubility has been demonstrated.

Keywords: oxymethyluracil, solubility, high molecular compounds, bacterial vaginosis.