

## РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ

Новиков О.О.<sup>1</sup>, Жилиякова Е.Т.<sup>1</sup>, Попов Н.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия (308015, г. Белгород, ул. Победы, 85), e-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Выявлены недостатки офтальмологических препаратов антимикробного действия, представленных на российском фармацевтическом рынке: резистентность возбудителей инфекции к действующим веществам – антибиотикам, сопутствующие аллергические реакции, отсутствие пролонгированного действия. Обосновано использование в составе разрабатываемых антимикробных глазных капель мирамистина, обладающего широким спектром антисептического действия, к которому не возникает резистентность микроорганизмов. В качестве противоаллергического агента выбран димедрол, обладающий выраженным антигистаминным действием. Увеличить время нахождения лекарственных веществ в конъюнктиве предложено путем использования в составе лекарственной формы пролонгаторов (натрий карбоксиметилцеллюлозы, поливинилового спирта, комбинированного пролонгатора натрий карбоксиметилцеллюлозы и поливинилового спирта), подвергнутых механохимической обработке, в результате которой происходит увеличение вязкости их водных растворов в 2-2,5 раза по сравнению с растворами необработанных пролонгаторов.

Ключевые слова: капли глазные, мирамистин, димедрол, пролонгатор, механохимия, натрий карбоксиметилцеллюлоза, поливиниловый спирт.

## DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY PROLONGED COMBINED EYE DROPS OF ANTIMICROBIAL ACTION

Novikov O.O.<sup>1</sup>, Zhiljakova E.T.<sup>1</sup>, Popov N.N.<sup>1</sup>

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia (308015, Russia, Belgorod, Pobedy Street, 85), e-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Identified weaknesses ophthalmic antimicrobial drugs on the Russian pharmaceutical market: the resistance of pathogens to existing substances - antibiotics, concomitant allergic reactions, lack of prolonged action. Justified in the use of emerging antimicrobial eye drops miramistina a broad- spectrum antiseptic action, which did not become resistant microorganisms. In an antiallergic agent is selected diphenhydramine, an antihistamine which has a pronounced effect. Increase the finding of drugs in the conjunctiva suggested using formulation comprising prolongators (sodium carboxymethyl cellulose, polyvinyl alcohol, combined prolongator sodium carboxymethylcellulose and polyvinyl alcohol), subjected to mechanochemical processing, which result in an increase in viscosity of aqueous solutions 2-2.5 fold compared with untreated prolongators solutions.

Keywords: eye drops, miramistin, diphenhydramine, prolongator, mechanochemistry, sodium carboxymethyl cellulose, polyvinyl alcohol.

**Введение.** На сегодняшний день инфекционные конъюнктивиты бактериальной этиологии составляют более 50% от всех офтальмологических заболеваний [7]. Зачастую лечение патологии состоит в использовании лекарственных препаратов на основе антибиотиков различной химической природы. Такой подход к лечению бактериальных конъюнктивитов требует назначения дополнительных препаратов противоаллергического и противовоспалительного действия. Кроме того, известны основные недостатки имеющихся на рынке глазных капель: во-первых – быстрое вымывание лекарственного вещества из конъюнктивы, в связи с чем возникает необходимость увеличения количества инстилляций препарата. Во-вторых – высокая резистентность микроорганизмов – возбудителей инфекции к действующим веществам-антибиотикам [6]. Эти недостатки существенно снижают

эффективность лечения бактериальных конъюнктивитов и могут привести к возникновению осложнений вплоть до слепоты. Поэтому разработка состава и технологии эффективных пролонгированных глазных капель антимикробного действия является актуальной и своевременной.

**Цель исследования** – разработка состава и технологии пролонгированных комбинированных глазных капель антимикробного действия.

**Материалы и методы.** Материалы: мирамистин (ФС 42-3498-98), дифенгидрамина гидрохлорид (ФСП 42-0275-6204-05), натрия хлорид (ФС 42-2572-88), Na-КМЦ Камцел Экстра 1000 (ТУ 2231-002-50277563-00), поливиниловый спирт 16/1 (ГОСТ 10779-78). Методы: порошок пролонгаторов массой 20 г подвергался механообработке в шаровой вибрационной мельнице МЛ-1 в различных временных режимах: Na-КМЦ – 5, 15, 30, 45, 60 минут; ПВС – 15, 30, 45 минут, комбинированный пролонгатор Na-КМЦ и ПВС в соотношениях 1:1, 1:2, 1:3, 2:3, 2:5 в режимах 5, 15, 30, 45, 60 минут. Вязкость определяли на вискозиметре капиллярном ВПЖ-2 диаметром 1,31 мм, рН определяли потенциометрическим методом на иономере лабораторном И-160 по методике [2], контроль на механические включения производили визуально согласно РДИ 42-504-00.

**Результаты исследований и их обсуждение.** На рисунке 1 представлен дизайн исследований разработки состава и технологии комбинированных пролонгированных глазных капель антимикробного действия, состоящий из 4 основных этапов.

**I Этап.** Выбор пролонгатора и оборудования для механохимической обработки, анализ ассортимента фармацевтического рынка глазных капель, изучение конструктивных особенностей измельчителей.

**II Этап.** Проведение твердофазной механохимической обработки пролонгаторов с последующим изучением их физико-химических и технологических характеристик. По результатам исследований выбор пролонгаторов для глазных капель с учетом эффекта увеличения вязкости их растворов после механохимической обработки.

**III Этап.** Разработка составов модельных смесей глазных капель на основании полученных данных, определение физико-химических характеристик лекарственной формы, соответствие референтным значениям изотоничности, изогидричности, вязкости. Результатом исследований этапа является разработка модельной смеси глазных капель.

**IV Этап.** Изучение стабильности состава разрабатываемых глазных капель. Разработка норм качества, включающих качественное и количественное определение действующих веществ в лекарственной форме, составление спецификации на препарат.

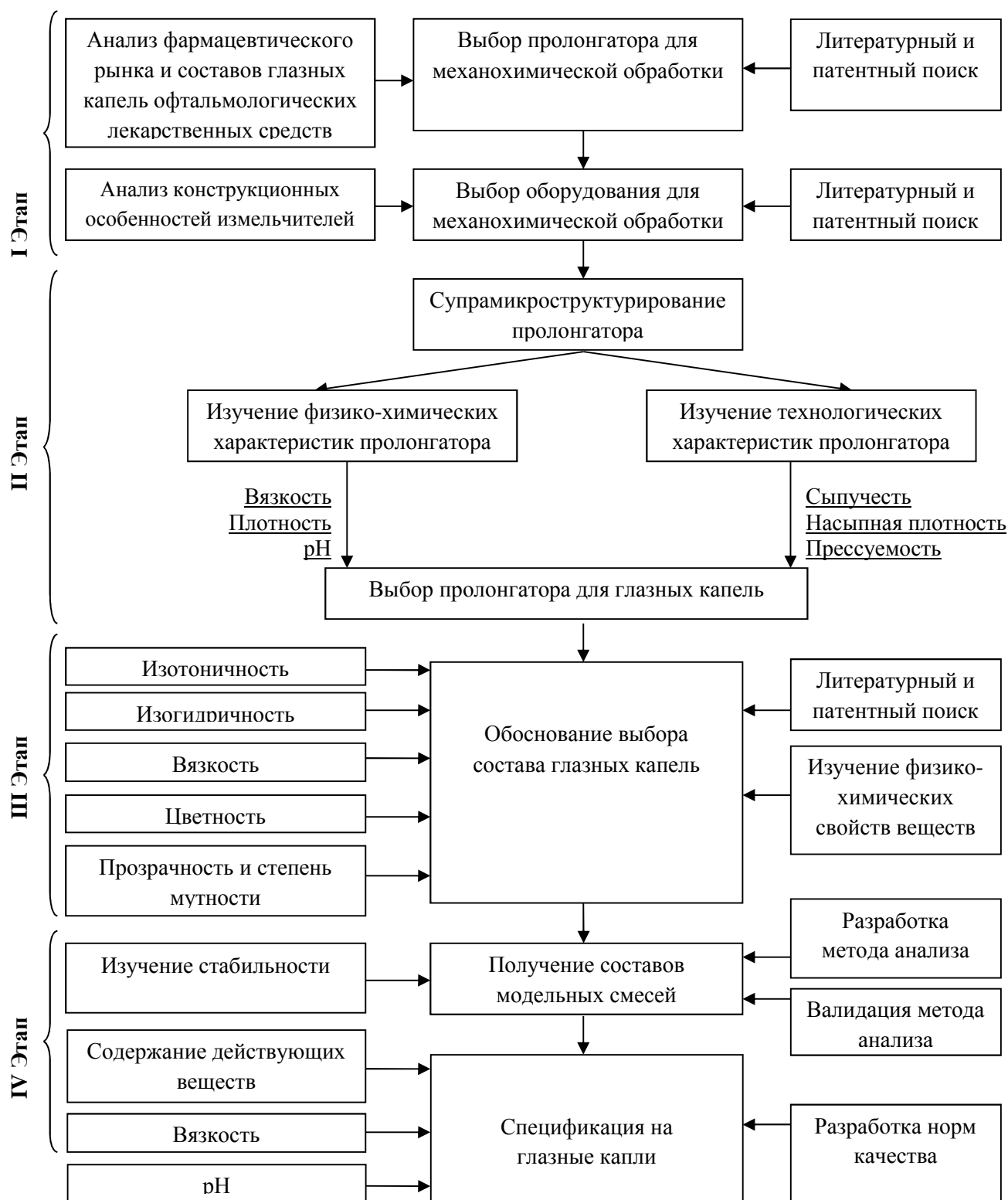


Рисунок 1. Дизайн исследований разработки состава и технологии пролонгированных глазных капель антимикробного действия

На I этапе проводилось изучение ассортимента противомикробных офтальмологических препаратов, которое показало, что на сегодняшний день представлен 51 лекарственный препарат антибактериального действия для местного применения в офтальмологии [3]. Лекарственные формы: капли глазные – 72%, капли глазные и ушные – 12%, мазь глазная – 14%, порошок для приготовления капель глазных – 2%. На российском фармацевтическом

рынке представлены офтальмологические препараты на основе 21 действующего антимикробного вещества следующих фармакологических групп: фторхинолоны – 23,81%, антисептики – 23,81%, аминогликозиды – 19,05%, сульфаметамид – 4,76%, другие группы – 28,57% (рисунок 2).

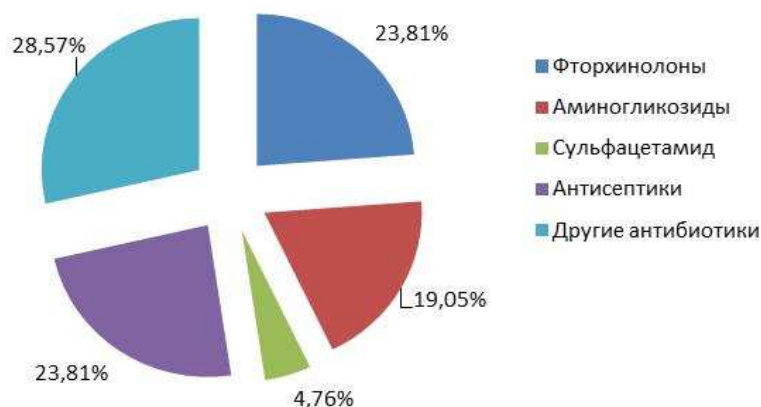


Рисунок 2. Ассортимент фармакологических групп действующих веществ офтальмологических препаратов антимикробного действия российского фармацевтического рынка

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что в качестве действующих веществ применяются антибиотики, которые составляют 71,43%. Так как к веществам антибиотического действия возможно возникновение резистентности, то возникает необходимость введения в состав лекарственного вещества антимикробного действия, к которому нет антибиотикорезистентности. Таковым является мирамистин – четвертичная аммониевая соль, эффективно уничтожающая основных возбудителей бактериальных конъюнктивитов и позволяющая исключить введение консерванта в лекарственную форму [6]. Так как в основе возникновения инфекционных конъюнктивитов лежит аллергическая реакция, в состав разрабатываемых глазных капель для устранения аллергических проявлений заболевания рационально включение дифенгидрамина гидрохлорида, обладающего выраженным антигистаминным действием.

Как известно, одним из основных недостатков лекарственной формы «глазные капли» является очень малое время контакта лекарственного раствора с конъюнктивой и слизистой оболочкой глаза, в результате чего велика вероятность удерживания на поверхности очень низких концентраций активных веществ. Кроме того, часть действующих веществ в результате обильного слезотечения быстро вымывается, и тем самым снижается результативность лечения. Для эффективного лечения заболевания крайне необходимо, чтобы препарат находился в конъюнктиве достаточно продолжительное время, чтобы оказать необходимый терапевтический эффект. В этой связи очень важны характеристики лекарственной формы с точки зрения пролонгированности. Косвенным показателем пролонгированности глазных капель является их вязкость. На сегодняшний день вязкость

всех глазных капель, кроме препаратов искусственной слезы, находится в пределах 1 мПа•с, однако, по литературным данным, рядом исследователей рекомендуется значение показателя вязкости глазных капель в пределах 15-30 мПа•с [8].

Увеличить продолжительность контакта лекарственных веществ с конъюнктивой можно путем использования в составе глазных капель пролонгаторов. В настоящее время перспективно использование механохимической обработки лекарственных и вспомогательных субстанций, в результате которой изменяются физико-химические свойства известных веществ [1; 5]. Нами установлено, что твердофазная механохимическая обработка натрий карбоксиметилцеллюлозы, поливинилового спирта, комбинированного пролонгатора натрий карбоксиметилцеллюлозы и поливинилового спирта способствует уменьшению размера частиц, разрушению глобулярной структуры натрий карбоксиметилцеллюлозы, агрегации и агломерации микрочастиц [4].

Рабочая гипотеза исследования состояла в том, что твердофазная механохимическая обработка пролонгаторов будет способствовать увеличению вязкости их водных растворов. На II этапе исследований проведено определение кинематической вязкости водных растворов пролонгаторов, результаты представлены на рисунке 3.

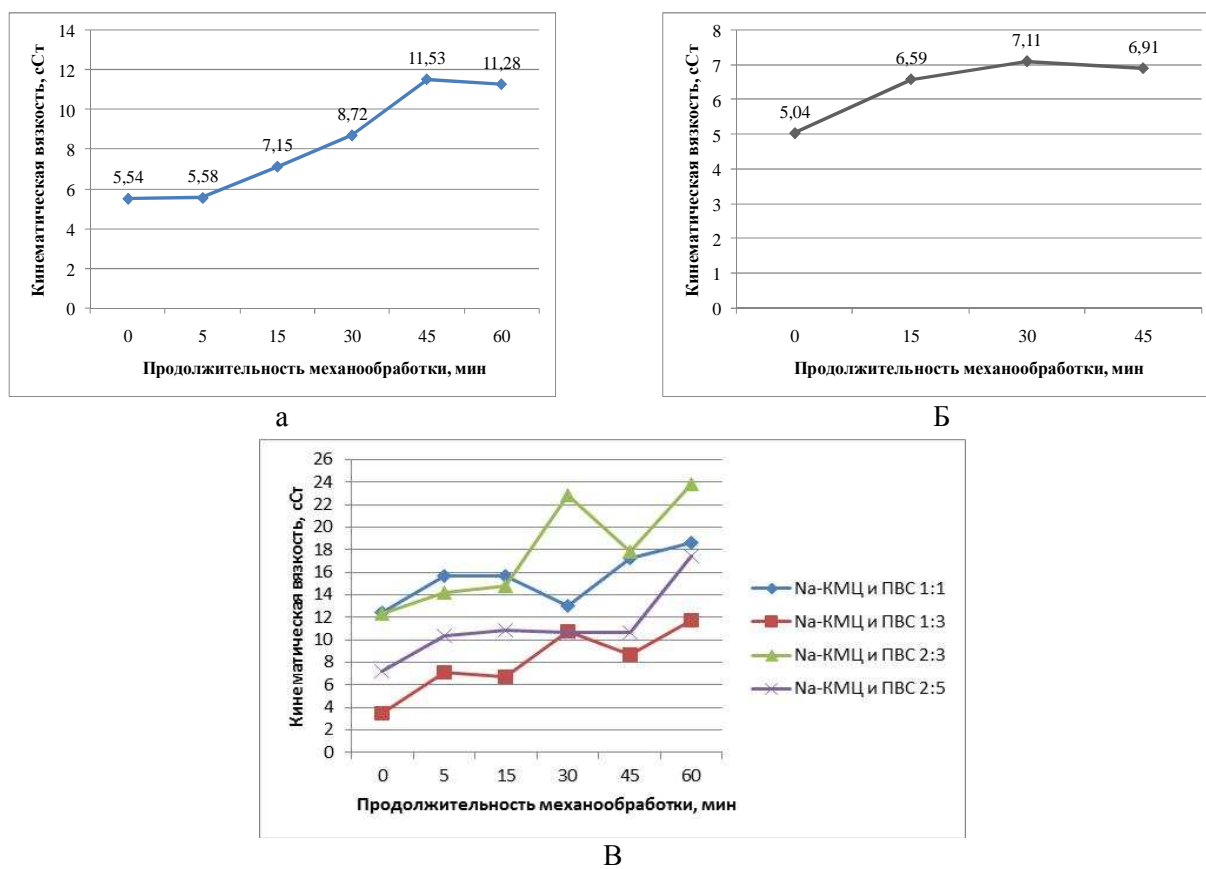


Рисунок 3. Зависимость кинематической вязкости растворов пролонгаторов от продолжительности механохимической обработки: а - 1%-ный водный раствор Na-КМЦ, б - 3%-ный водный раствор ПВС, в - 2%-ный водный раствор комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в различных соотношениях

Так, для Na-КМЦ кинематическая вязкость ее 1%-ного водного раствора увеличивается в 2 раза с 5,54 сСт раствора необработанного пролонгатора до 11,53 сСт после механообработки продолжительностью 45 минут (рис. 3а). Кинематическая вязкость 3%-ного водного раствора ПВС увеличивается на 41% с 5,04 сСт раствора неизмельченного полимера до 7,11 сСт для раствора пролонгатора после механообработки продолжительностью 45 минут (рис. 3б). Исследования кинематической вязкости 2%-ных водных растворов комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в различных соотношениях показали, что с увеличением продолжительности механохимической обработки пролонгаторов максимальное повышение кинематической вязкости наблюдается в режиме 60 минут: для соотношения 1:1 в 1,5 раза с 12,39 сСт раствора необработанного пролонгатора до 18,67 сСт; для соотношения 1:3 в 3,35 раз с 3,5 сСт раствора до 11,74 сСт; для соотношения 2:3 в 2 раза с 12,37 сСт до 23,82 сСт; для соотношения 2:5 в 2,4 раза до 17,43 сСт с 7,23 сСт (рис. 3в). Таким образом, установлено, что с увеличением продолжительности механохимической обработки пролонгаторов различной химической природы отмечается рост кинематической вязкости их водных растворов, что подтверждает первоначальную гипотезу.

На III этапе наработаны модельные смеси разрабатываемых глазных капель, составы и описание их внешнего вида сразу после наработки и через месяц представлены в таблице 1.

Таблица 1. Описание внешнего вида составов модельных смесей разрабатываемых глазных капель антимикробного действия

Составы модельных смесей на 100 мл воды для инъекций										Описание внешнего вида после наработки	Описание внешнего вида на момент контроля	Описание характера осадка
№ состава	Мирамистин	Димедрол	Натрия хлорид	Na-КМЦ (45 минут)	ПВС (45 минут)	Na-КМЦ и ПВС 2:5 (15 минут)	Na-КМЦ и ПВС 1:3 (60 минут)	Na-КМЦ и ПВС 1:2 (15 минут)	Na-КМЦ и ПВС 2:3 (15 минут)			
1	*	*	*	*						Прозрачный желтоватый раствор	Прозрачный желтоватый раствор, осадок на дне	Взвесь на дне флакона
2	*	*	*		*					Опалесцирующий белый раствор	Опалесцирующий белый раствор, осадок на дне	Осадок в виде тонких нитей
3	*	*	*			*				Опалесцирующий белый раствор	Опалесцирующий белый раствор	Осадок нет
4	*	*	*				*			Опалесцирующий белый раствор	Опалесцирующий белый раствор с осадком	Взвесь на дне флакона
5	*	*	*					*		Опалесцирующий	Опалесцирующий	Взвесь на

										белый раствор	белый раствор с осадком	дне флакона
6	*	*	*						*	Опалесцирующий белый раствор	Опалесцирующий белый раствор с осадком	Взвесь на дне флакона

Таким образом, по органолептическим показателям стабильной оставалась модельная смесь № 3, внешний вид которой не изменялся, механические включения отсутствовали. По данным проведенных исследований, модельная смесь № 3 наиболее полно соответствует рекомендуемым физико-химическим показателям (таблица 2), что определило ее выбор в качестве объекта для дальнейших исследований.

Таблица 2. Соответствие физико-химических показателей модельной смеси № 3 разрабатываемых глазных капель рекомендуемым значениям

Показатели	Значение показателя для модельной смеси	Рекомендуемые значения
Кинематическая вязкость	12,98 сСт	10-30 сСт
pH	6,64	4,5-9,0
Теоретическая осмолярность	315,33 мосм/л	239-376 мосм/л

Как видно из таблицы 2, физико-химические показатели выбранной модельной смеси глазных капель входят в пределы рекомендуемых значений: теоретическая осмолярность модельной смеси составляет 315,33 мОсм/л; кинематическая вязкость составляет 12,98 сСт, pH = 6,64. Полученные данные подтверждают наличие высокой вязкости, как косвенного показателя пролонгированности лекарственной формы, ее изотоничность и изогидричность аналогичны таковым показателям слезной жидкости.

На IV этапе были разработаны качественный и количественный анализ содержания мирамистина и димедрола методом ВЭЖХ, нормы качества на лекарственную форму.

### Выводы

1. Анализ ассортимента антимикробных офтальмологических препаратов показал, что основную долю действующих веществ составляют антибиотики – 71,43%, к которым может возникнуть резистентность микроорганизмов. Обосновано использование мирамистина и димедрола в составе разрабатываемых глазных капель.
2. Изучено изменение физико-химических характеристик водных растворов Na-КМЦ, ПВС и комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в различных соотношениях. Установлено, что с увеличением продолжительности механообработки пролонгаторов возрастает кинематическая вязкость их водных растворов: для Na-КМЦ в 2 раза в режиме 45 минут, для ПВС на 41% в режиме 45 минут, для комбинированных пролонгаторов в 2,5 раза в режиме 60 минут. Выбраны пролонгаторы-загустители для модельных смесей глазных капель с учетом рекомендуемых показателей вязкости лекарственной формы.
3. Изучена стабильность модельных смесей разрабатываемых пролонгированных глазных капель антимикробного действия по органолептическим показателям. Установлено, что в

процессе хранения в модельных смесях №№ 1, 2, 4, 5, 6 образуется осадок, в модельной смеси № 3 механические включения отсутствуют, ее физико-химические показатели соответствуют рекомендуемым: теоретическая осмолярность составляет 315,33 мОсм/л; кинематическая вязкость – 12,98 сСт, рН = 6,64. Разработаны методы качественного и количественного содержания мирамистина и димедрола методом ВЭЖХ, нормы качества на лекарственную форму.

Таким образом, разработка пролонгированных глазных капель предложенного состава предположительно позволит устранить основные проявления бактериального конъюнктивита и будет способствовать расширению ассортимента глазных капель антимикробного действия в рамках «Стратегии развития фармацевтической промышленности в Российской Федерации на период до 2020 года».

**Исследования выполнены в рамках государственного задания № 3.2473.2011 от 11.02.2013 «Технологические аспекты разработки новых составов инновационных лекарственных форм на основе субмикро/наноструктурированных субстанций».**

### Список литературы

1. Болдырев В.В. Механохимия и механическая активация твердых веществ // Успехи химии. – 2006. – 75 (3). – С. 203-215.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XII. - М. : Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. - Часть 1. ОФС «Вязкость», «Ионометрия». - С. 41-91.
3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. - Режим доступа: URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 17.08.2013).
4. Жилиякова Е.Т., Придачина Д.В., Новиков О.О., Попов Н.Н. Исследование свойств микро-структурированных субстанций производных целлюлозы // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. - URL: [www.science-education.ru/105-7035](http://www.science-education.ru/105-7035) (дата обращения: 14.09.2013).
5. Жилиякова Е.Т., Новикова М.Ю., Попов Н.Н., Придачина Д.В., Бондарев А.В. Твердофазная механохимическая обработка – перспективный метод модификации крахмалов для фармацевтической промышленности // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. - URL: [www.science-education.ru/106-7805](http://www.science-education.ru/106-7805) (дата обращения: 06.06.2013).
6. Кривошеин Ю.С. Мирамистин : сборник трудов. - М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 130-156.
7. Майчук Ю.Ф. Алгоритмы терапии бактериальных конъюнктивитов и кератитов // Справочник поликлинического врача. – 2005. – № 4. – С. 73-76.



8. Технология и стандартизация лекарств : сб. н. труд. – Харьков : ИГ «РИРЕГ», 2000. – Т. 2.  
- 784 с.

**Рецензенты:**

Голивец Т.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии факультета последипломного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВПО НИУ «БелГУ», г.Белгород.

Павлова Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологии факультета лечебного дела и педиатрии медицинского института ФГАОУ ВПО НИУ «БелГУ», г.Белгород.