



УДК 661.122+661.123+615.015.14

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ИННОВАЦИОННОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ КОНЪЮНКТИВИТОВ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Е.Т. ЖИЛЯКОВА
О.О. НОВИКОВ
М.Ю. НОВИКОВА
Н.Н. ПОПОВ

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: EZhilyakova@bsu.edu.ru

В статье описана разработка состава и технологии инновационного комбинированного лекарственного препарата для лечения бактериальных патологий глаз, сочетающего в себе антимикробное и антигистаминное действие и обладающего пролонгированным эффектом.

Ключевые слова: фармацевтическая технология, глазные капли, пролонгатор, механохимия, инфекционный конъюнктивит, мирамистин

Постановка проблемы. Конъюнктивиты являются одной из важнейших проблем практической офтальмологии. По данным Отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз Московского НИИ Глазных болезней имени Гельмгольца (2010 г.), на воспалительную патологию глаз приходится 40-60% амбулаторного приема, до 50% стационарных больных, 80% временной нетрудоспособности, связанной с глазными заболеваниями. До 10-30% слепоты составляют патологии в результате воспалительных заболеваний глаз. Кроме того, лечение конъюнктивитов по-прежнему является затруднительным и требует подбора оптимального лекарственного препарата [1].

Инфекционные конъюнктивиты являются наиболее распространенной формой воспалительных заболеваний глаз, нередко сопровождаются сопутствующими аллергическими реакциями и состоянием «синдром сухого глаза», что крайне резко снижает результативность и отягощает переносимость местной антибактериальной терапии [2].

При лечении бактериальных патологий глаз проблема заключается в использовании препаратов различных антибиотиков, основным недостатком которых является возрастающая резистентность микроорганизмов, следствием последней является осложнение клинических симптомов заболевания.

В этой связи особого внимания заслуживают препараты, действие которых направлено на ликвидацию большинства патологических проявлений заболевания.

Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что снижению эффективности терапии бактериальных конъюнктивитов способствует недостаточная продолжительность действия большинства офтальмологических лекарственных форм, в частности глазных капель – наиболее часто используемой лекарственной формы в глазной практике. Это связано с тем, что лекарственное средство быстро вымывается слезной жидкостью из конъюнктивального мешка. Обеспечить оптимальную продолжительность нахождения лекарственного вещества в конъюнктиве позволяет использование в составе глазных капель пролонгаторов – вспомогательных веществ, создающих повышенную вязкость жидкой лекарственной формы.

Таким образом, разработка пролонгированных глазных капель для лечения инфекционных заболеваний глаз является актуальной.

Анализ литературы. Маркетинговые исследования ассортимента лекарственных препаратов на российском фармацевтическом рынке, используемых для лечения инфекционных воспалительных заболеваний глаз [3], выявили, что основную долю занимают препараты на основе антибиотиков различных групп. Однако ко всем этим веществам возникает резистентность микроорганизмов. Кроме того, большинство из них могут вызвать токсико-аллергические реакции органа зрения и организма в целом. Это обуславливает необходимость использования противомикробных веществ, не вызывающих лекарственной устойчивости микроорганизмов, т. к. лечение инфекци-



онных конъюнктивитов должно начинаться с самого эффективного препарата во избежание утяжеления клинической картины заболевания.

В качестве антимикробного агента в составе глазных капель наиболее перспективно использование лекарственных веществ, эффективно уничтожающих микроорганизмы за счет воздействия на стенки микробной клетки с минимальным резорбтивным действием. Этим условиям полностью соответствует мирамистин – катионное поверхностно-активное вещество с широким спектром антисептического действия. По данным табл. 1 видно, что мирамистин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, актиномицетов, простейших, грибов.

Таблица 1

**Антимикробная активность мирамистина
в отношении различных таксономических групп микроорганизмов [4]**

Наименование микроорганизмов	Минимальная подавляющая концентрация препарата (мкг/мл)
1. Грамположительные организмы: стафилококки, стрептококки, бациллы	1-100
2. Грамотрицательные организмы:	
2.1. Гонококки, эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, вибрионы, хламидии.	2-100
2.2. Протей, псевдомонады	50-500
2.3. Коринебактерии, микобактерии	50-200
3. Актиномицеты	50-200
4. Простейшие: трихомонады	2-50
5. Грибы:	1-100
5.1. Дрожжевые (<i>Rhodotorula</i> , <i>Torulopsis</i>);	
5.2. Дрожжеподобные (<i>Candida</i>);	
5.3. Аскомицеты (<i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i>);	
5.4. Дерматофиты (<i>Trichophyton</i> , <i>Epidermophyton</i> , <i>Microsporum</i> и др.)	

Известен один препарат в форме глазных капель на основе мирамистина – «Окомистин» ЗАО «Инфамед». Его клинические исследования показали отсутствие побочных эффектов, уменьшение выраженности симптомов воспаления, 100% восстановление трудоспособности больных. Однако «Окомистин» не является пролонгированным препаратом, и его применение требует инстилляций до 6-8 раз в сутки [6].

По литературным данным известно, что аллергическая реакция лежит в основе клиники инфекционных заболеваний глаз, и ее можно рассматривать как проявление глазной инфекции. Такой подход требует для построения эффективной терапии инфекционных конъюнктивитов включения антиаллергических лекарственных средств в состав глазных капель.

Терапевтический эффект глазных капель существенно зависит от времени нахождения лекарства в конъюнктивальной полости. Использование пролонгаторов в составе лекарственной формы позволяет увеличить время нахождения лекарственного вещества в конъюнктивальной полости, что в свою очередь позволит уменьшить частоту инстилляций глазных капель.

Следует отметить, что ГФ РФ XI и XII издания не регламентируют такой показатель качества глазных капель, как пролонгированность действия. Одним из показателей пролонгированности глазных капель является их вязкость. В настоящее время вязкость всех глазных капель, кроме препаратов искусственной слезы, находится в пределах 1 сСт. Однако рядом исследователей рекомендуется значение показателя вязкости глазных капель в пределах 15-30 мПа•с [5].

Резюмируя вышесказанное, можно констатировать, что разработка пролонгированных комбинированных глазных капель представляет значительный научно-практический интерес и обладает существенной технической значимостью в силу отсутствия на российском фармацевтическом рынке аналогов таковым.

Цель работы – разработка состава и технологии пролонгированных глазных капель для комплексного лечения инфекционных конъюнктивитов бактериальной этиологии.

Результаты и их обсуждение. В технологии офтальмологических лекарственных форм в качестве пролонгаторов используются различные высокомолекулярные соединения (натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), поливиниловый спирт (ПВС), гидроксипропилцеллюлоза (ГЭЦ) и др.). Главными критериями, допускающими применение полимера в офтальмологии, являются отсутствие аллергических реакций, низкая токсичность, фармакологическая индифферентность, а также отсутствие физико-химических взаимодействий с активным веществом и вспомогательными компонентами лекарственной формы. Использование растворов высокомолекулярных соединений различной концентрации позволяет регулировать время пролонгирования. В свою очередь использование в составе глазных капель слишком большого количества пролонгатора может привести к раздражению слизистых глаза, нарушению четкости зрения.

Решить проблему высокой вязкости глазных капель при минимальном содержании пролонгатора позволяет создание новых или модификация известных вспомогательных веществ. Одним из перспективных методов модификации является механохимическая обработка веществ, в частности твердофазная обработка в мельницах различного типа.

В ходе исследований, проводимых на кафедре фармацевтической технологии, управления и экономики здравоохранения НИУ «БелГУ» под руководством доктора фарм. наук, профессора Е.Т. Жилияковой разработана методика механохимического получения супрамикроструктурированных форм полимеров различной химической природы (Na-КМЦ, ПВС, ГЭЦ, комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в различных соотношениях и др.) и установлена прямопропорциональная зависимость повышения кинематической вязкости водных растворов этих пролонгаторов от продолжительности их механообработки.

Как видно из графика на рис. 1, в процессе механохимической твердофазной обработки Na-КМЦ кинематическая вязкость ее 1% водного раствора увеличивается в 2 раза с 5,54 сСт необработанного до 11,53 сСт в режиме 45 минут.



Рис. 1. Зависимость кинематической вязкости водных растворов 1% Na-КМЦ от продолжительности механообработки

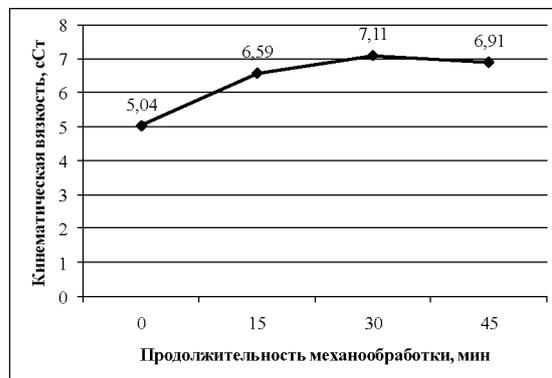


Рис. 2. Зависимость кинематической вязкости водных растворов 3% ПВС от продолжительности механообработки

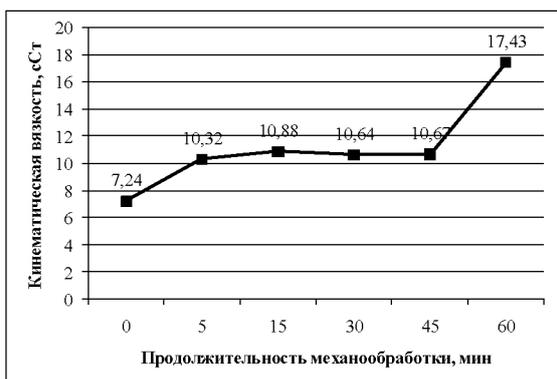


Рис. 3. Зависимость кинематической вязкости водных растворов 2% комбинированного пролонгатора-загустителя Na-КМЦ и ПВС (2:5) от продолжительности механообработки

зависимости кинематической вязкости 3% раствора ПВС от режима механообработки, на котором показано увеличение показателя



вязкости на 41% с 5,04 сСт раствора незмельченного полимера до 7,11 сСт для раствора пролонгатора в режиме 45 минут.

Как видно из графика на рис. 3, кинематическая вязкость раствора комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в соотношении 2:5 в режиме обработки 60 минут увеличивается в 2 раза до 17,43 сСт с 7,23 сСт раствора необработанного пролонгатора.

Установлены диапазоны pH водных растворов полученных супрамикроструктурированных пролонгаторов: для растворов 1% Na-КМЦ 6,5-7,5; для растворов 3% ПВС 7,36-7,55; для комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС 2% 4,48-6,31.

Высокая вязкость глазных капель способствует долговременной фиксации слезной пленки, предотвращает вымывание нативной слезы при условии сохранения питания и защиты роговицы. Поливиниловый спирт, входящий в состав комбинированного пролонгатора, прочно связывается со слезной пленкой, создавая ее утолщение, и обладает способностью удерживать влагу, что возможно предотвратит развитие такого сопутствующего негативного эффекта при лечении инфекционных конъюнктивитов, как синдром сухого глаза.

Поэтому, исходя из указанных выше рекомендаций оптимального значения вязкости для глазных капель [5], а также учитывая химическую природу пролонгаторов и их действие на орган зрения, рациональным является использование в составе модельной смеси глазных капель разработанного комбинированного пролонгатора Na-КМЦ и ПВС в соотношении 2:5 в режиме обработки 60 минут в мельнице МЛ-1.

Выводы. Таким образом, использование пролонгированных глазных капель глазных капель для лечения инфекционных конъюнктивитов на основе мирамистина позволяет предположить высокую терапевтическую эффективность препарата в сочетании с отсутствием резистентности микроорганизмов.

Работа выполнена в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 гг., государственный контракт № П865 от 25 мая 2010 г «Разработка технологии производства супрамикроструктурированных полимеров, используемых для создания пролонгированных лекарственных средств».

Литература

1. Астахов, Ю.С. Первый опыт использования Флоксала для лечения хламидийного конъюнктивита [Текст] / Ю.С. Астахов, И.А. Олисова, Г.И. Логинов // Клиническая офтальмология. – 2002. – Т. 3, № 4. – С.188-189.
2. Егоров, Е.А. Результаты исследование эффективности и безопасности препарата Окуметил® [Текст] / Е.А. Егоров, Т.Е. Егорова // Клиническая офтальмология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С.89-92.
3. Электронный справочник ВИДАЛЬ 2011. [Электронный ресурс.] URL: <http://www.vidal.ru> (дата обращения 17.03.2011).
4. Кривошеин, Ю.С. Мирамистин / Ю.С. Кривошеин // Сб. трудов. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 156.
5. Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. трудов [Текст] Т. 2. – Харьков : ИГ «РИРЕГ», 2000. – 784 с.
6. Применение Окомистина® для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний глаз [Текст] // Terra Medica. – 2010. – № 4. – С. 20-23.

THE DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF INNOVATIONAL COMBINED MEDICINAL PREPARATION FOR TREATMENT OF INFECTIOUS CONJUNCTIVITIS BACTERIAL ETIOLOGY

**E.T. ZHILYAKOVA, O.O. NOVIKOV
M.Yu. NOVIKOVA, N.N. POPOV**

*Belgorod National Research
University*

e-mail: EZhilyakova@bsu.edu.ru

This article describes the development of composition and technology of innovational combined medicinal preparation for treatment of infectious conjunctivitis bacterial etiology, combining antimicrobial and antihistamine action and having a prolonged effect.

Key words: pharmaceutical technology, eye drops, prolon-gator, mechanochemistry, infectious conjunctivitis, miramistin.