

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-41-48>
УДК 615.12



Оригинальная статья / Research article

Изучение биофармацевтических свойств новой мукоадгезивной лекарственной формы для терапии дегенеративных заболеваний глаз

М. Н. Анурова✉, Е. О. Бахрушина, И. В. Лапик, А. Р. Тураева, Н. Б. Демина, Б. Б. Сысуев, И. И. Краснюк

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Анурова Мария Николаевна. E-mail: amn25@yandex.ru

ORCID: М. Н. Анурова – <https://orcid.org/0000-0002-7649-9616>; Е. О. Бахрушина – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>; И. В. Лапик – <https://orcid.org/0000-0002-1590-7268>;

А. Р. Тураева – <https://orcid.org/0000-0003-0707-4574>; Н. Б. Демина – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>; Б. Б. Сысуев – <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>;

И. И. Краснюк – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Статья поступила: 05.07.2022

Статья принята в печать: 05.07.2023

Статья опубликована: 25.08.2023

Резюме

Введение. Дегенеративные заболевания сетчатки, в том числе глаукома, являются основной причиной потери зрения у взрослого населения. Разработка и усовершенствование медикаментозного лечения данной группы заболеваний представляет собой актуальную проблему.

Цель. Изучение новой лекарственной формы метилэтилпиридинола в виде офтальмологического геля.

Материалы и методы. Объекты исследования – образцы глазных гелей, содержащих метилэтилпиридинол, для которых изучали мукоадгезию комбинацией методов *in vitro* / *ex vivo*. Биодegradацию и кинетику высвобождения действующего вещества из лекарственной формы изучали на тестере растворения в среде искусственной слезной жидкости. Срок годности лекарственной формы устанавливали в соответствии с программой изучения стабильности. Определение местнораздражающего действия проводили методом конъюнктивальной пробы у 10 кроликов породы шиншилла массой 3,6–4,1 кг.

Результаты и обсуждение. В работе представлены результаты изучения биофармацевтических характеристик ранее разработанного офтальмологического геля метилэтилпиридинола на основе неионного полимера – гидроксипропилцеллюлозы марки Natrosol™ 250 ННХ. Проведено сравнительное изучение мукоадгезии методом потока *in vitro* / *ex vivo* образцов офтальмологического геля в диапазоне концентрации гидроксипропилцеллюлозы в геле 1–1,5%. Лучшими адгезивными характеристиками обладал образец с содержанием полимера 1,5%, который имел минимальную скорость потока: *in vitro* $2,7 \cdot 10^6$ м/с и *ex vivo* $2,3 \cdot 10^6$ м/с. Изучены кинетика растворения и визуальная биодegradация образца после теста «Растворение», которая говорит о пролонгированном высвобождении метилэтилпиридинола из геля. Показана стабильность разработанной лекарственной формы в долгосрочных и стрессовых условиях. Выполнена оценка местнораздражающего действия методом конъюнктивальной пробы.

Заключение. Были определены основные биофармацевтические характеристики разработанного офтальмологического геля метилэтилпиридинола и показано, что он может быть использован как система доставки для лечения дегенеративных заболеваний сетчатки, так как обладает выраженными биоадгезивными свойствами, пролонгированным высвобождением. По результатам определения срока годности готовой лекарственной формы сделан вывод, что он составляет 2 года. Проведены стрессовые исследования геля метилэтилпиридинола. Разработанный офтальмологический гель не обладает местнораздражающим действием.

Ключевые слова: метилэтилпиридинол, эмоксипин, дегенеративные заболевания сетчатки, глазные гели, мукоадгезия, местнораздражающее действие

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. М. Н. Анурова – руководство исследованием. М. Н. Анурова, Е. О. Бахрушина – разработка дизайна исследования, оценка результатов исследования, редактирование текста статьи. И. В. Лапик и А. Р. Тураева – выполнение экспериментальной части исследования, валидация. Н. Б. Демина, Б. Б. Сысуев, И. И. Краснюк – редакционные замечания, утверждение текста статьи к публикации. В написании статьи участвовали все соавторы.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (договор № 02.G25.31.0001) в рамках реализации Постановления Правительства РФ от 09.04.2010 г. № 218.

Для цитирования: Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Лапик И. В., Тураева А. Р., Демина Н. Б., Сысуев Б. Б., Краснюк И. И. Изучение биофармацевтических свойств новой мукоадгезивной лекарственной формы для терапии дегенеративных заболеваний глаз. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(3):41–48. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-41-48>

Biopharmaceutical Properties of New Mucoadhesive Dosage Form for Eye Degenerative Diseases Treatment

Maria N. Anurova✉, Elena O. Bakhrushina, Ivan V. Lapik, Anastasia R. Turaeva, Natalia B. Demina, Boris B. Sysuev, Ivan I. Krasnyuk

I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ Corresponding author: Maria N. Anurova. E-mail: amn25@yandex.ru

© Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Лапик И. В., Тураева А. Р., Демина Н. Б., Сысуев Б. Б., Краснюк И. И., 2023

© Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Lapik I. V., Turaeva A. R., Demina N. B., Sysuev B. B., Krasnyuk I. I., 2023

ORCID: Maria N. Anurova – <https://orcid.org/0000-0002-7649-9616>; Elena O. Bakhrushina – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>; Ivan V. Lapik – <https://orcid.org/0000-0002-1590-7268>; Anastasia R. Turaeva – <https://orcid.org/0000-0003-0707-4574>; Natalia B. Demina – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>; Boris B. Sysuev – <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>; Ivan I. Krasnyuk – <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>.

Received: 05.07.2022 Revised: 05.07.2023 Published: 25.08.2023

Abstract

Introduction. Degenerative retinal diseases, including glaucoma, are the main cause of vision loss in the adult population. The development and improvement of drug treatment of this group of diseases is an urgent problem.

Aim. Study of a new dosage form of methylethylpyridinol in the form of an ophthalmic gel.

Materials and methods. The objects of the study were samples of eye gels containing methylethylpyridinol, for which mucoadhesion was studied by a combination of *in vitro* / *ex vivo* methods. Biodegradation and release kinetics of the active substance from the dosage form were studied using a dissolution tester in an artificial tear fluid medium. The shelf life of the dosage form was established in accordance with the stability study program. Determination of the local irritative action was carried out by conjunctival test in 10 rabbits of chinchilla breed weighing 3,6–4,1 kg.

Results and discussion. The article presents the results of the study of biopharmaceutical characteristics of the previously developed ophthalmic gel of methylpyridinol based on a nonionic polymer – hydroxyethylcellulose brand Natrosol™ 250 HHX. A comparative study of mucoadhesion by *in vitro* / *ex vivo* flow of ophthalmic gel samples in the range of hydroxyethylcellulose concentration in the gel of 1–1.5 % was performed. The sample with 1.5 % polymer content had the best adhesive characteristics because it had a minimum flow rate: *in vitro* $2.7 \cdot 10^6$ m/s and *ex vivo* $2.3 \cdot 10^6$ m/s. Dissolution kinetics and visual biodegradation of the sample after "Dissolution" test were studied, which indicates prolonged release of methyl ethyl pyridinol from the gel. The stability of the developed dosage form under long-term and stress conditions was shown. The local irritating effect was estimated by the conjunctival test.

Conclusion. The main biopharmaceutical characteristics of the developed ophthalmic gel methylpyridinol were determined and it was shown that it can be used as a delivery system for the treatment of degenerative retinal diseases because it possesses marked bioadhesive properties and prolonged release. The shelf life of the dosage form was determined, which was 2 years. Stress studies of methylethylpyridinol gel were carried out. The developed ophthalmic gel has no local irritating effect.

Keywords: methylethylpyridinol, emoxipine, degenerative retinal diseases, eye gels, mucoadhesion, local irritant effect

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Maria N. Anurova – management of the study. Maria N. Anurova, Elena O. Bakhrushina – development of the study design, evaluation of the study results, editing the article text. Ivan V. Lapik and Anastasia R. Turaeva – performance of the experimental part of the study, validation. Natalia B. Demina, Boris B. Sysuev, Ivan I. Krasnyuk – editorial comments, approval of the article text for publication. All co-authors participated in writing the article.

Funding. The work was supported financially by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (contract no. 02.G25.31.0001) as part of the implementation of Decree of the Government of the Russian Federation No. 218 dated April 9, 2010.

For citation: Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Lapik I. V., Turaeva A. R., Demina N. B., Sysuev B. B., Krasnyuk I. I. Biopharmaceutical properties of new mucoadhesive dosage form for eye degenerative diseases treatment. *Drug development & registration*. 2023;12(3):41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-3-41-48>

ВВЕДЕНИЕ

Дегенеративные заболевания сетчатки, в том числе глаукома, представляют собой значимую проблему в сфере современного здравоохранения, так как являются основной причиной потери зрения у взрослого населения [1–3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 105 млн человек по всему миру страдают глаукомой, более 5 млн человек необратимо потеряли зрение вследствие этого заболевания [4]. Количество новых выявленных случаев дегенеративных патологий глаз в Российской Федерации составляет 3–4 % ежегодно, что коррелирует с показателями других развитых стран [5].

Важнейшими патогенетическими звеньями глаукомы являются увеличение внутриглазного давления и оптическая нейропатия [6]. Широкий ассортимент гипотензивных препаратов позволяет надежно справляться с контролем уровня внутриглазного дав-

ления, однако эффективных препаратов, обладающих выраженными нейропротекторными свойствами, недостаточно.

Метилэтилпиридинол является вторичным нейропротекторным препаратом отечественного производства, обладающим антиоксидантным, ангиопротекторным, антиагрегационным и антигипоксическим действием. Препарат быстро проникает в ткани глаза, где происходит его депонирование и метаболизм [7]. Еще в конце 70-х годов XX века в эксперименте на дрозофилах была выявлена выраженная антиоксидантная активность лекарственного вещества [8], а в настоящее время накоплен большой опыт морфологических и фармакокинетических исследований [7, 9]. Метилэтилпиридинол широко используется в комплексной терапии глаукомы, входит в схемы лечения, рекомендованные практическими руководствами для врачей [6, 10], что подтверждается рядом

клинических исследований, проводившихся в 1990–2000-е годы на базе ведущих лечебных учреждений: НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, кафедр глазных болезней Киевской медицинской академии им. П. Л. Шупика и Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, Одесского НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. акад. В.П. Филатова [11–13], и более современными исследованиями на базе офтальмологической клиники Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург) [14].

Препараты метилэтилпиридинола показаны не только при глаукоме, но и при других дегенеративных заболеваниях, таких как диабетическая ретинопатия и хориоретинальная дистрофия. Кроме того, метилэтилпиридинол защищает ткани глаза, в том числе сетчатку, от травмирующего действия света высокой интенсивности, что делает его актуальным как профилактическое средство для людей, интенсивно работающих за компьютером. С каждым годом растет количество людей, использующих контактные линзы, а основными их недостатками являются механическое воздействие на роговицу и хроническая гипоксия [15, 16]. Препараты метилэтилпиридинола защищают роговицу при ношении контактных линз.

На российском фармацевтическом рынке препараты метилэтилпиридинола представлены двумя лекарственными формами: глазными каплями и раствором для парентерального введения.

Отмечается, что для повышения приверженности пациентов с дегенеративными заболеваниями сетчатки терапии необходимо разрабатывать лекарственные формы, обеспечивающие пролонгированное действие и снижающие кратность введения лекарственного препарата, чтобы повысилась эффективность проводимой терапии. Статистически достоверное количество ошибок при инстилляции пациентами традиционной жидкой лекарственной формы в виде глазных капель смещает фокус современных исследований в сторону вязко-пластичных и твердых систем доставки лекарственных средств [17–19].

Таким образом, **целью работы** являлось изучение новой лекарственной формы метилэтилпиридинола для местного применения в офтальмологии, обладающей улучшенными биофармацевтическими характеристиками, способной повысить комплаентность пациентов лечению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являются экспериментальные образцы глазных гелей, содержащих активную фармацевтическую субстанцию метилэтилпиридинола (ООО «Кемикал Лайн», Россия) в концентрации 1,0 % на основе полимера гидроксипропилцеллюлозы марки Natrosol™ 250 ННХ (Ashland, США) в диапазоне концентраций от 1 до 1,5 %. Для повышения

стабильности в состав лекарственной формы вводили натрия сульфит в количестве 0,1 г, натрия гидрофосфат в количестве 0,5 г, натрия бензоат в количестве 0,5 г, 0,2 М раствор хлористоводородной кислоты 22 мл на 100 г геля, как консервант использовали бензалкония хлорид в количестве 0,02 г.

В предварительно проведенной работе [20] был обоснован выбор гелеобразователя. Рассматривали возможность использования одобренных для офтальмологического применения полимеров: Carborol® 974P (Lubrizonl, Бельгия); метилцеллюлозы (МЦ) марки Metolose® SM100 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Япония); гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ) марки Natrosol™ 250 ННХ (Ashland, США); гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) марки Venecel™ K100M (Ashland, Бельгия). Выбор полимера осуществляли на основе результатов изучения агрегативной стабильности, реологических, осмотических свойств и стабильности в краткосрочных экспериментах лабораторных образцов гелей. Наиболее перспективными для дальнейших исследований посчитали составы на основе гидроксипропилцеллюлозы марки Natrosol™ 250 ННХ.

В рамках данной работы получали экспериментальные образцы гелей по следующей технологии: получали раствор эмоксипина и вспомогательных веществ с рН $7,0 \pm 0,1$ и затем вносили полимер при постоянном перемешивании при температуре 25 ± 2 °С с использованием верхнеприводной лопастной мешалки Eurostar 20 digital (IKA, Германия).

Полученные образцы представляли собой текучие растворы полимеров и вспомогательных веществ, не имеющие запаха, бесцветные и прозрачные. Осмотическая активность и реологические характеристики полученных экспериментальных образцов [20, 21] лежат в диапазоне оптимума для офтальмологических вязко-пластичных лекарственных форм [22].

У полученных экспериментальных образцов изучали мукоадгезивные свойства, биodeградацию, высвобождение метилэтилпиридинола, стабильность в долгосрочных испытаниях, устойчивость показателей в стресс-тестах и отсутствие местнораздражающего действия.

Для изучения мукоадгезии использовали комбинацию методов *in vitro / ex vivo* [23, 24] – метода потока на наклонной плоскости с использованием разработанной модели слизистой [25] и метода потока окрашенного геля на глазном яблоке кролика, замороженном после резекции. На стеклянную пластину размером 70 × 150 мм, покрытую нетканым материалом спанбонд (ООО «Спанлаб», Россия), равномерно наносили 4%-й раствор муцина (Mucin from porcine stomach, type II, Sigma-Aldrich, USA). Толщину слоя муцина, которая составляла 0,1 мм, контролировали с помощью микрометра МКЦ 25 (GRIFF, Россия). Эксперимент проводили в климатической камере

MKF 115 (BINDER GmbH, Германия) при температуре $37 \pm 0,5$ °C. На линию старта наносили по 0,2 мл образца, пластину неподвижно закрепляли вертикально под углом 90°, чтобы капля геля стекала по муцину, имитирующему слизистую оболочку глаза. Замеряли время, за которое образец преодолевал определенное расстояние.

Для проведения эксперимента по изучению мукоадгезии образцов и однородности их распределения по главному яблоку кролика после резекции гели предварительно окрашивали метиленовым оранжевым. Глазное яблоко кролика закрепляли в штативе неподвижно, с помощью капельного дозатора в область зрачка наносили каплю образца и измеряли время и расстояние, на которое стекла капля образца геля. Делали вывод о мукоадгезивных свойствах по времени стекания и площади распределения геля.

Изучение биодеградаци и кинетики высвобождения действующего вещества из лекарственной формы проводили на тестере растворения DT 820 (ERWEKA GmbH, Германия), в качестве среды растворения использовали искусственную слезную жидкость (натрия хлорид 0,2 %, натрия гидрокарбонат 0,67 %, кальция хлорид дигидрат 0,008 %, вода очищенная, 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH 7,4) [26]. В эксперименте использовался аппарат 5 (USP 5, «Лопасть над диском»), рекомендуемый для определения высвобождения из мягких лекарственных форм. Объем среды растворения – 100,0 мл, скорость вращения лопасти – 50 об/мин, температура среды – $37 \pm 0,5$ °C. Перед началом теста среду растворения деаэрировали. Диализную пленку OrDial D14b с диаметром пор 12–14 кДа (Orange Scientific, Бельгия) промывали водой очищенной, закрепляли на металлическом диске поверх нанесенной навески образца офтальмологического геля. Пробы отбирали каждые 30 минут. Продолжительность теста «Растворение» составила 180 минут. Объем отбираемой аликвоты – 5 мл. Аликвоты анализировали без предварительной пробоподготовки, измеряя оптическую плотность растворов. Количественное определение метилэтилпиридинола в пробах теста «Растворение» проводили с помощью метода УФ-спектрофотометрии при длине волны 325 ± 2 нм на приборе UV-3600 (Shimadzu Corporation, Япония), программное обеспечение UVProbe 2.42. Раствор сравнения – искусственная слезная жидкость. Методика количественного определения была предварительно валидирована в соответствии с ОФС «Валидация аналитических методов» по показателям специфичности, линейности, прецизионности. Валидационные характеристики метода подтверждены. Скорость высвобождения лекарственного вещества рассчитывали по уравнению диффузии [27].

Статистическую обработку результатов определения мукоадгезии и высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы (по шести измерениям) проводили по критерию Стьюдента (доверительная вероятность 0,95).

Биодеграцию образцов гелей фиксировали визуально при осмотре диализного диска аппарата 5 (USP) в процессе проведения теста «Растворение» и по его завершении.

Стабильность лекарственной формы оценивали на трех лабораторных сериях в долгосрочных испытаниях с целью установления срока годности в соответствии с ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5 % в климатической камере KBF-S 115 (BINDER GmbH, Германия). Стрессоустойчивость лекарственной формы определяли также для трех лабораторных серий по воздействию температуры 50 ± 1 °C (плюс 10 °C к температуре в краткосрочных испытаниях [25]), pH в диапазоне от 6 до 8 и фотостабильность.

Определение местнораздражающего действия проводили методом конъюнктивальной пробы. В качестве экспериментальных животных использовали 10 кроликов породы шиншилла массой 3,5–4,0 кг. Исследования проводили на основании «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Содержание животных и уход за ними осуществляли в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Инстилляцию геля (0,1 мл) осуществляли три раза в сутки в течение 1 недели. Один глаз служил для нанесения средства, другой являлся контролем, в него вводили 0,1 мл воды очищенной соответственно. Отмечали выраженность гиперемии, отека конъюнктивы, инъекцию сосудов склеры, состояние роговицы и радужной оболочки, количество и качество выделений из глаза в течение 14 дней, которые оценивали в баллах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования изучали мукоадгезивные свойства образцов гелей метилэтилпиридинола. По результатам исследования мукоадгезии методами *in vitro* и *ex vivo* (рисунок 1) наилучшими адгезивными характеристиками обладал образец с содержанием полимера Natrosol™ 250 ННХ 1,5 %, который имел минимальную скорость потока: *in vitro* – $2,7 \cdot 10^6$ м/с, что более чем в 70 раз меньше, чем образец с концентрацией 1,25 %; *ex vivo* – $2,3 \cdot 10^6$ м/с, что также ниже почти в полтора раза по сравнению с образцом с концентрацией 1,25 % и в 5,5 раз по сравнению с образцом с концентрацией 1,0 %. Оба использовавшихся метода давали коррели-

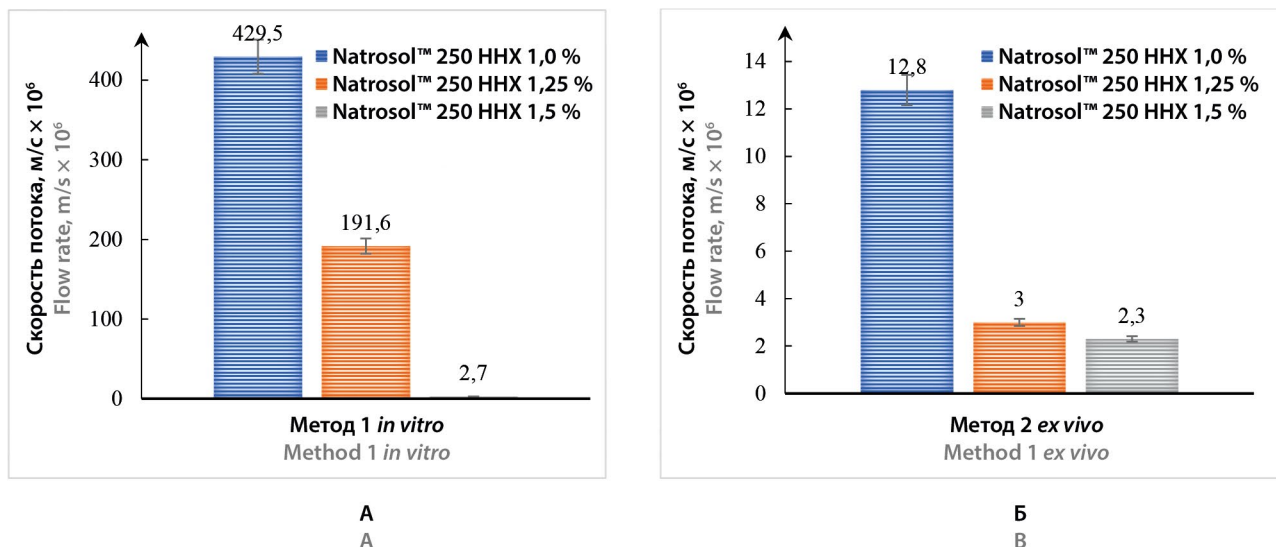


Рисунок 1. Результаты определения мукоадгезии по скорости потока на моделях *in vitro* (А) и *ex vivo* (Б)

Figure 1. Results of mucoadhesion determination by flow velocity in *in vitro* (A) and *ex vivo* models (B)

рующие результаты. Мукоадгезивные свойства определяют длительность экспозиции системы доставки и, как следствие, эффективность терапии и приверженность ей пациентов.

На следующем этапе изучали высвобождение метилэтилпиридинола из экспериментальных образцов гелей с различным содержанием гелеобразователя. На рисунке 2 изображен график изменения скорости высвобождения метилэтилпиридинола из образцов на основе Natrosol™ 250 HNH 1,0 %, 1,25 % и 1,5 %.

Наиболее пролонгированное высвобождение лекарственного вещества из геля продемонстрировал образец с содержанием гидроксипропилцеллюлозы 1,5 %: к 30-й минуте теста скорость высвобождения была более чем в 2,1 раза ниже, чем из образца на основе 1,0 % Natrosol™ 250 HNH, и в 1,58 раз ниже, чем из образца на основе 1,25 % Natrosol™ 250 HNH. Наивысшую скорость высвобождения образцы демонстрируют на 35–40-й минуте теста «Растворение», после чего скорость постепенно снижается и к третьему

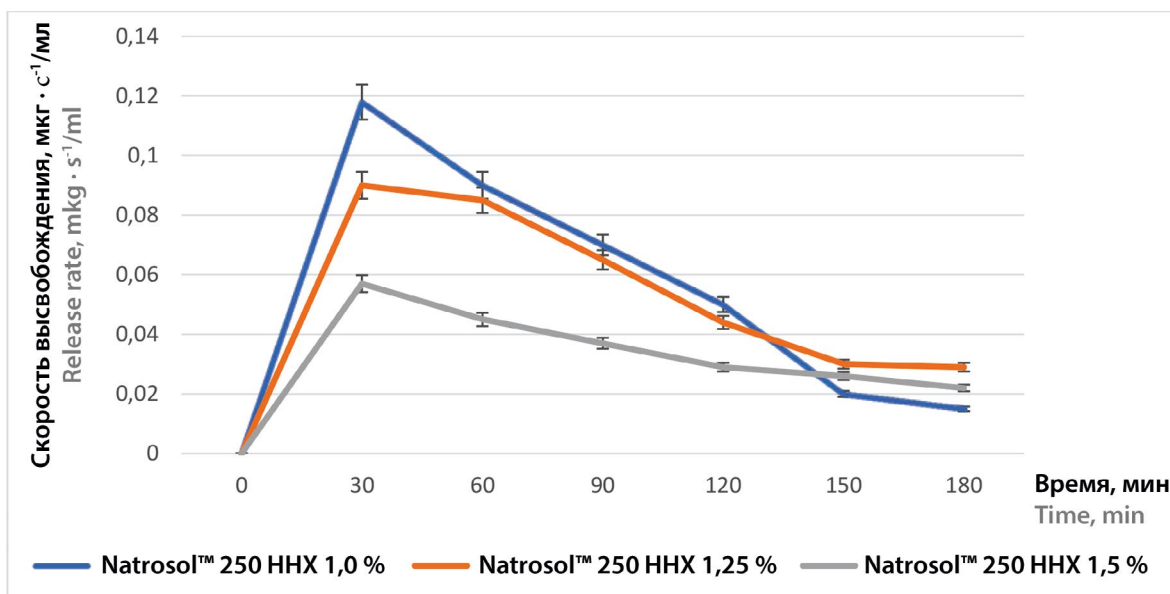


Рисунок 2. Профиль изменения скорости высвобождения метилэтилпиридинола из образцов офтальмологических гелей в среде искусственной слезной жидкости

Figure 2. Methyl ethylpyridinol release rate profile from ophthalmic gel samples in artificial tear fluid medium

часу выходит на плато. Биодegradация образцов наступает менее чем за 30 минут теста «Растворение». Лучшими биоадгезивными свойствами обладал образец на основе Natrosol™ 250 ННХ 1,5 %, также он показал наиболее медленное высвобождение метилэтилпиридинола, поэтому этот образец использовали для дальнейших исследований.

Одним из определяющих параметров лекарственной формы наряду с эффективностью является стабильность. В долгосрочных испытаниях разработанной лекарственной формы показатели качества геля метилэтилпиридинола соответствовали критериям приемлемости в отношении внешнего вида и функциональных характеристик (цветности, прозрачности, стерильности, pH, однородности массы и дозы) в течение 24 месяцев. Таким образом, при соотношении полученных данных с данными по краткосрочным испытаниям [20] срок годности разработанного геля составляет 2 года.

Во время проведения стрессовых испытаний при температурном воздействии показатели качества лекарственной формы соответствовали спецификации в течение 5 месяцев, затем показатели цветности и pH вышли за пределы приемлемости. Фотостабильность лекарственная форма демонстрировала в течение 1 года. В течение 2 лет она была стабильна в интервале pH 6,5–7,5. При pH 6,0 ± 0,1 параметры геля не выходили за нормы спецификации в течение 6 месяцев, а при pH 8,0 ± 0,1 – в течение 1 месяца.

Затем изучали местнораздражающее действие геля метилэтилпиридинола, результаты представлены в таблице 1.

В проведенном исследовании геля по определению и оценке местнораздражающего действия на глаза лабораторных животных степень местнораздражающего действия соответствует «слабому или отсутствует» (0–1 балл).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Были определены основные биофармацевтические характеристики разработанного офтальмологического геля метилэтилпиридинола и показано, что он может быть использован как система доставки для лечения дегенеративных заболеваний сетчатки, так как обладает выраженными биоадгезивными свойствами, пролонгированным высвобождением. Срок годности готовой лекарственной формы составил 2 года. Проведены стрессовые исследования геля метилэтилпиридинола. Разработанный офтальмологический гель не обладает местнораздражающим действием. Дальнейшей разработкой темы станут доклинические и клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. He S., Stankowska D. L., Ellis D. Z., Krishnamoorthy R. R., Yorrio T. Targets of Neuroprotection in Glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2018;34(1–2):85–106. DOI: 10.1089/jop.2017.0041.

Таблица 1. Результаты изучения местнораздражающего действия геля метилэтилпиридинола на глаза с 1-го по 14-й день

Table 1. Results of the study of the local irritant effect of methylpyridinol gel on the eyes from day 1 to day 14

Признаки местнораздражающего действия Signs of local irritant effect	Кролик № Баллы Rabbit № Points		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Среднее Average
	Покраснение века и бульбарная конъюнктивa, не затрагивающая роговицу и радужную оболочку Eyelid redness and bulbar conjunctiva not affecting the cornea and iris	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
Отек век Eyelid edema	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0,2
Выделения Emissions from the eye	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,1
Помутнение роговицы – степень плотности, участок наибольшей плотности Corneal opacity – degree of density, area of greatest density	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Площадь поражения роговицы Corneal lesion area	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2. Jeon S., Oh I. H. Regeneration of the retina: toward stem cell therapy for degenerative retinal diseases. *BMB Reports*. 2015;48(4): 193–199. DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.4.276.
3. Zhang N., Wang J., Li Y., Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Scientific Report*. 2021;11(1):13762. DOI: 10.1038/s41598-021-92971-w.
4. Kisa A., Kisa S., Renzaho A. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global Health*. 2021;9(2):e144–e160. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
5. Нероев В. В., Зайцева О. В., Михайлова Л. А. Заболеваемость диабетической ретинопатией в Российской Федерации по данным Федеральной статистики. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(2):5–9. DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-5-9.
6. Паштаев Н. П., Иванова Т. Г., Горбунова Н. Ю., Артемьева Т. Ф., Маркова А. А., ред. Комплексное лечение пациентов глаукомной оптической нейропатией: практическое руководство для врачей. Чебоксары: ГОУ «Институт усовершенствования врачей»; 2008. 24 с.
7. Егоров Е. А., Гветадзе А. А. Новые возможности применения метилэтилпиридинола в офтальмологической практике. *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. 2018;19(4):190–192. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-4-190-192.
8. Obukhova L. K., Nakaidze N. Sh., Serebryany A. M., Smirnov L. D., Akifiev A. P. Experimental analysis of the mechanisms of ageing in *Drosophila melanogaster*. *Experimental gerontology*. 1979;14(6):335–341. DOI: 10.1016/0531-5565(79)90046-9.
9. Даутова З. А., Митрофанова Н. В. Применение препарата Эмоксипин в комплексном лечении глаукомы. *Практическая медицина*. 2016;2:150–156.
10. Ченцова Е. В., Алексеева И. Б., Куликов А. Н. Диагностика и лечение первичной открытоугольной глаукомы. Федеральные клинические рекомендации. М.: ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России; 2012. 32 с.
11. Stavitskaya T. V., Egorov E. A., Voitova S. P. Study of Separate and Combination application Timoptic XL. *Ophthalmic research*. 1999;1(31):45.
12. Ставицкая Т. В. Изучение фармакокинетики прямых нейропротекторов, применяемых у больных глаукомой. *Клиническая офтальмология*. 2003;2(4):61–63.
13. Ставицкая Т. В. Нейропротекторное действие некоторых гипотензивных препаратов. *Глаз*. 2004;3(37):31–37.
14. Kim Y. H., Lin M. C., Radke C. J. Central-to-peripheral corneal edema during wear of embedded-component contact lenses. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2022;45(1):101443. DOI: 10.1016/j.clae.2021.101443.
15. Liu Y. M., Xie P. The Safety of Orthokeratology-A Systematic Review. *Eye contact lens*. 2016;42(1):35–42. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000219.
16. Cassano R., Di Gioia M. L., Trombino S. Gel-Based Materials for Ophthalmic Drug Delivery. *Gels*. 2021;7(3):130. DOI: 10.3390/gels7030130.
17. Jeon S., Oh I. H. Regeneration of the Retina: Toward Stem Cell Therapy for Degenerative Retinal Diseases. *BMB Reports*. 2015;48(4):193–199. DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.4.276.
18. Sakamoto K., Mori A., Ishii K., Nakahara T. Selective Neuronal Cell Death in Retinal Degenerative Diseases *Nihon Yakurigaku. Zasshi*. 2018;152(2):58–63. DOI: 10.1254/fpj.152.58.
19. Salinger C. L., Gaynes B. I., Rajpal R. K. Innovations in Topical Ocular Corticosteroid Therapy for the Management of Postoperative Ocular Inflammation and Pain. *The American journal of managed care*. 2019;25(12 Suppl):S215–S226.
20. Анурова М. Н., Лапик И. В., Бахрушина Е. О., Кречетов С. П., Краснюк И. И. Технологические аспекты фармацевтической разработки офтальмологического геля эмоксипина. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2017;4:117–123.
21. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Лапик И. В., Шитова А. С., Краснюк И. И. Определение осмотической активности офтальмологических гелей. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;3(24):36–40.
22. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Лапик И. В., Кречетов С. П. Современные аспекты создания глазных лекарственных форм: Определение реологических оптимумов офтальмологических гелей. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;4(21):46–52.
23. Tripathi R., Balne P. K., Sinha N. R., Martin L. M., Kamil S., Landreneau J. R., Gupta S., Rodier J. T., Sinha P. R., Hesemann N. P., Hofmann A. C., Fink M. K., Chaurasia S. S., Mohan R. R. A Novel Topical Ophthalmic Formulation to Mitigate Acute Mustard Gas Keratopathy In Vivo: A Pilot Study. *Translational vision science & technology*. 2020;9(12):6. DOI: 10.1167/tvst.9.12.6.
24. Glickman R. D., Onorato M., Campos M. M., O'Boyle M. P., Singh R. K., Zarembinski T. I., Binette F., Nasonkin I. O. Intraocular Injection of HyStem Hydrogel Is Tolerated Well in the Rabbit Eye. *Journal ocular pharmacology & therapeutics*. 2021;37(1):60–71. DOI: 10.1089/jop.2020.0042.
25. Bakhrushina E., Anurova M., Demina N., Kashperko A., Rastopchina O., Bardakov A., Krasnyuk I. Comparative Study of the Mucoadhesive Properties of Polymers for Pharmaceutical Use. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2020;8(4):639–645. DOI: 10.3889/oamjms.2020.4930.
26. Bao Q., Newman B., Wang Y., Choi S., Burgess D. J. In vitro and ex vivo correlation of drug release from ophthalmic ointments. *Journal of Controlled Release*. 2018;276:93–101. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.03.003.
27. Краснюк И. И., Демина Н. Б., Анурова М. Н., Соловьева Н. Л. Биофармация или основы фармацевтической разработки, производства и обоснования дизайна лекарственных форм. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 184 с.

REFERENCES

1. He S., Stankowska D. L., Ellis D. Z., Krishnamoorthy R. R., Yorrio T. Targets of Neuroprotection in Glaucoma. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2018;34(1–2):85–106. DOI: 10.1089/jop.2017.0041.
2. Jeon S., Oh I. H. Regeneration of the retina: toward stem cell therapy for degenerative retinal diseases. *BMB Reports*. 2015;48(4): 193–199. DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.4.276.
3. Zhang N., Wang J., Li Y., Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Scientific Report*. 2021;11(1):13762. DOI: 10.1038/s41598-021-92971-w.
4. Kisa A., Kisa S., Renzaho A. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Global Health*. 2021;9(2):e144–e160. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
5. Neroyev V. V., Zaytseva O. V., Mikhailova L. A. Incidence of diabetic retinopathy in the Russian Federation according to federal statistics. *Russian Ophthalmological Journal*. 2018;11(2):5–9. (In Russ.) DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-5-9. (In Russ.)
6. Pashtaev N. P., Ivanova T. G., Gorbunova N. Yu., Artem'eva T. F., Markova A. A., editors. Comprehensive treatment of patients with glaucoma optic neuropathy: a practical guide for physicians. Cheboksary: GOU «Institute for the Improvement of Physicians»; 2008. 24 p. (In Russ.)
7. Egorov E. A., Gvetadze A. A. New possibilities of using methyl-ethylpyridinolum in ophthalmological practice. *RMJ "Clinical ophthalmology"*. 2018;4:190–192. (In Russ.)
8. Obukhova L. K., Nakaidze N. Sh., Serebryany A. M., Smirnov L. D., Akifiev A. P. Experimental analysis of the mechanisms of ageing in *Drosophila melanogaster*. *Experimental gerontology*. 1979;14(6):335–341. DOI: 10.1016/0531-5565(79)90046-9.
9. Dutova Z. A., Mitrofanova N. V. The use of Emoxipin in the complex treatment of glaucoma. *Practical medicine*. 2016;2:150–156. (In Russ.)

10. Chentsova E. V., Alexeeva I. B., Kulikov A. N. Diagnostics and treatment of primary open angle glaucoma. Federal clinical guidelines. Moscow: FGBU "MRI GB named after Helmholtz" of the Ministry of Health and Social Development of Russia; 2012. 32 c. (In Russ.)
11. Stavitskaya T. V., Egorov E. A., Voitova S. P. Study of Separate and Combination application Timoptic XL. *Ophthalmic research*. 1999;1(31):45.
12. Stavitskaya T. V. Study of the pharmacokinetics of direct neuroproteectors used in patients with glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2003;2(4):61–63. (In Russ.)
13. Stavitskaya T. V. Neuroprotective effect of some antihypertensive drugs. *The Eye*. 2004;3(37):31–37. (In Russ.)
14. Kim Y. H., Lin M. C., Radke C. J. Central-to-peripheral corneal edema during wear of embedded-component contact lenses. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2022;45(1):101443. DOI: 10.1016/j.clae.2021.101443.
15. Liu Y. M., Xie P. The Safety of Orthokeratology-A Systematic Review. *Eye contact lens*. 2016;42(1):35–42. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000219.
16. Cassano R., Di Gioia M. L., Trombino S. Gel-Based Materials for Ophthalmic Drug Delivery. *Gels*. 2021;7(3):130. DOI: 10.3390/gels7030130.
17. Jeon S., Ohl. H. Regeneration of the Retina: Toward Stem Cell Therapy for Degenerative Retinal Diseases. *BMB Reports*. 2015;48(4):193–199. DOI: 10.5483/bmbrep.2015.48.4.276.
18. Sakamoto K., Mori A., Ishii K., Nakahara T. Selective Neuronal Cell Death in Retinal Degenerative Diseases Nihon Yakurigaku. *Zasshi*. 2018;152(2):58–63. DOI: 10.1254/fpj.152.58.
19. Salinger C. L., Gaynes B. I., Rajpal R. K. Innovations in Topical Ocular Corticosteroid Therapy for the Management of Postoperative Ocular Inflammation and Pain. *The American journal of managed care*. 2019;25(12 Suppl):S215–S226.
20. Anurova M. N., Lapik I. V., Bakhrushina E. O., Krechetov S. P., Krasnyuk I. I. Technological aspects of emoxipine ophthalmic gel formulation development. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2017;4:117–123. (In Russ.)
21. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Lapik I. V., Shitova A. S., Krasnyuk I. I. The study of the osmotic activity of ophthalmic gels. *Drug development & registration*. 2018;(3):30–34. (In Russ.)
22. Anurova M. N., Bakhrushina E. O., Lapik I. V., Krechetov S. P. The determination of the rheological optimum of ophthalmic gels. Modern aspects of the ophthalmic dosage forms development. *Drug development & registration*. 2017;(4):64–70. (In Russ.)
23. Tripathi R., Balne P. K., Sinha N. R., Martin L. M., Kamil S., Landreneau J. R., Gupta S., Rodier J. T., Sinha P. R., Hesemann N. P., Hofmann A. C., Fink M. K., Chaurasia S. S., Mohan R. R. A Novel Topical Ophthalmic Formulation to Mitigate Acute Mustard Gas Keratopathy In Vivo: A Pilot Study. *Translational vision science & technology*. 2020;9(12):6. DOI: 10.1167/tvst.9.12.6.
24. Glickman R. D., Onorato M., Campos M. M., O'Boyle M. P., Singh R. K., Zarembinski T. I., Binette F., Nasonkin I. O. Intraocular Injection of HyStem Hydrogel Is Tolerated Well in the Rabbit Eye. *Journal ocular pharmacology & therapeutics*. 2021;37(1):60–71. DOI: 10.1089/jop.2020.0042.
25. Bakhrushina E., Anurova M., Demina N., Kashperko A., Rastopchina O., Bardakov A., Krasnyuk I. Comparative Study of the Mucoadhesive Properties of Polymers for Pharmaceutical Use. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2020;8(A):639–645. DOI: 10.3889/oamjms.2020.4930.
26. Bao Q., Newman B., Wang Y., Choi S., Burgess D. J. In vitro and ex vivo correlation of drug release from ophthalmic ointments. *Journal of Controlled Release*. 2018;276:93–101. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.03.003.
27. Krasnyuk I. I., Demina N. B., Anurova M. N., Solovyova N. L. Biopharmacy or the basics of pharmaceutical development, production and justification of the design of dosage forms. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 184 p. (In Russ.)