

1 – Московский
технологический
университет (МИТХТ),
119571, Россия, г. Москва,
пр-т Вернадского, 86

1 – Moscow Technological
University (MITHT), 86,
Vernadskogo prospect,
Moscow, 119571, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: domnina.yulia@mail.ru

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ИЗУЧЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ КАРБОМЕРОВ ACRYPOL 974P И CADPOL 980

Ю.М. Домнина^{1*}, С.А. Кедик¹, В.В. Суслов¹, Е.А. Шняк¹

Резюме. Работа посвящена разработке нового офтальмологического лекарственного средства пролонгированного действия для лечения катаракты различного генеза, дистрофии и травмы роговицы. Результаты исследования показали возможность создания офтальмологического геля на основе карбомеров с добавлением таурина. Полученный препарат был исследован по основным показателям на соответствие требованиям, предъявляемым к глазным лекарственным формам.

Ключевые слова: офтальмологические гели, карбомер, таурин.

DEVELOPMENT AND STUDY OF THE CHARACTERISTICS OF OPHTHALMIC GELS BASED ON CARBOMER ACRYPOL 974P AND CADPOL 980

Y.M. Domnina^{1*}, S.A. Kedik¹, V.V. Suslov¹, E.A. Shnyak¹

Abstract. The work is devoted to the development of novel ophthalmic drug prolonged action in the treatment of cataract of different genesis, degeneration and corneal injury. The results showed the possibility of creating an ophthalmic gel based on carbomers with the addition taurine. The resulting preparation was studied on the basic parameters that demand for ophthalmic dosage forms.

Keywords: ophthalmic gels, carbomer, taurine.

ВВЕДЕНИЕ

Важной проблемой современной медицины является создание новых офтальмологических средств для лечения заболеваний глаза. Согласно Международной классификации болезней, травм и причин смерти заболевания глаз являются наиболее распространенными. При анализе ассортимента лекарственных форм, представленных на сегодняшний день, лидирующее место занимают глазные капли, глазные мази, лиофилизат для интравитреального введения, глазные гели, глазные кремы [1, 2].

Наиболее распространенными офтальмологическими заболеваниями являются катаракта, дистрофия сетчатки, синдром сухого глаза и травматические заболевания глаз. Анализ литературы, посвященной вопросам медикаментозной терапии катаракт и глаукомы, показывает ограниченность лечения данных заболеваний. Широкое применение в офтальмологии нашел 4% раствор таурина (глазные капли «Тауфон») в связи с тем, что он стимулирует репаративные процессы в тканях глаза, позволяет ускорить метаболизм

клеточных мембран, активизировать энергетические и обменные процессы в цитоплазме, улучшить проведение нервного импульса [3].

Однако у глазных капель существует ряд недостатков: короткий период терапевтического эффекта и низкая биодоступность лекарственных средств, обусловленная сложным механизмом всасывания, неэффективным способом введения и вымыванием лекарственного вещества слезной жидкостью при моргании. Установлено, что только одна десятая дозы лекарственного вещества проникает в глаз [4].

Для устранения этих недостатков целесообразно применять пролонгированные офтальмологические лекарственные формы, такие как глазные гели, мази, пленки. Данные формы позволят снизить количество введений препарата при сохранении терапевтического эффекта [5, 6].

Цель нашей работы состояла в изучении возможности получения устойчивых гелей на основе карбомера, содержащих в качестве активного вещества таурин, и определении характеристик лекарственной формы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основываясь на литературных данных, в качестве полимерной матрицы для формирования геля был выбран карбомер – редкосшитый полимер полиакриловой кислоты марок Acrypol 974P (Corel Pharma Chem, India, USP) и Cadpol 980 (Shree Chemicals, India, USP). Применение карбомеров позволяет достичь длительного и прочного соединения пленки лекарственного препарата с роговицей, а также увеличивает вязкость слезы. В качестве лекарственного вещества использовали таурин («Вьетнамская акционерная химико-фармацевтическая компания», Вьетнам, НД ЛСР-005100/10-010610, серия TP 11082118, срок годности 2 года). Вспомогательными элементами были выбраны бензалкония хлорид (Unilab chemicals and pharmaceuticals Pvt. Ltd., India, USP) и сорбитол (C*PharmSorbindex P 16616, USP).

Для получения геля предварительно смешивали навески карбомеров (0,25 мас.%) Acrypol 974P или Cadpol 980 с дистиллированной водой объемом 40–50% от готового препарата и оставляли на 8 ч для набухания. Затем приливали водный раствор (объемом 40% от готового препарата) таурина (4,0 мас.%), сорбитола (1,0 мас.%) и бензалкония хлорида (0,006 мас.%). Для формирования гелевой структуры добавляли по каплям при перемешивании на магнитной мешалке C-NAG HS-7 (IKA, Германия) 0,1 М NaOH (чда, ГОСТ 4328-77) в количестве, достаточном для достижения pH 6,0–7,5. Следует отметить, что при добавлении водного раствора таурина уже к сформированной структуре геля происходило разрушение гелевой структуры. Это связано с изменением значения pH геля. При pH<3 осаждается свободная полиакриловая кислота. Соль полностью нейтрализованной полиакриловой кислоты, существующая обычно



Магнитная мешалка C-NAG HS-7, IKA

при pH>10, не способна образовывать гелевую структуру [7]. Оптимальные характеристики гелей полиакриловой кислоты достигаются в диапазоне pH 6–10, а для глазных – 6,0–7,5.

Измерение значений pH, прозрачности, цветности, осмоляльности и вязкости гелей проводили в соответствии с требованиями фармакопейных статей [8]. Значение осмоляльности было получено на автоматическом криоскопическом осмометре ОСКР-1М («КИВИ осмометрия», Россия). Измерение вязкости осуществляли на ротационном вискозиметре типа Rheotest RN 4.1 (RHEOTEST Medingen GmbH, Германия), снабженном термостатируемой и измерительной ячейками в виде коаксиальных цилиндров. Испытания проводили при постоянной температуре 25±0,1 °C и скорости 100 об/мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные образцы исследовали по показателям, представленным в таблице 1. В качестве образца сравнения использовали имеющийся на фармацевтическом рынке офтальмологический препарат «Офтагель», в состав которого входят: карбомер 974P,

Таблица 1.

Результаты измерений основных характеристик гелей

Измеряемые показатели	Методы	Гель на основе карбомера 0,25%		«Офтагель» 0,25%
		974P	980	
Внешний вид	Визуальный	Прозрачный, однородный, без осадка	Прозрачный, однородный, без осадка	Прозрачный, однородный, без осадка
pH	ГФ XIII; потенциометрически	6,1±0,3	6,8±0,3	7,0±0,4
Осмоляльность	ГФ XIII	520±26 мОсм/кг	621±31 мОсм/кг	320±16 мОсм/кг
Вязкость	ГФ XIII	331±16 мПа·с	1033±52 мПа·с	336±17 мПа·с
Цветность	ГФ XIII	Выдерживает сравнение с эталоном ВУ7	Выдерживает сравнение с эталоном ВУ7	Выдерживает сравнение с эталоном ВУ7
Прозрачность	ГФ XIII	Не превышает эталон сравнения III	Не превышает эталон сравнения III	Не превышает эталон сравнения III

бензалкония хлорид, сорбитол, лизина моногидрат, натрия ацетат, поливиниловый спирт, вода для инъекций.

Одним из важнейших показателей качества офтальмологических гелей является вязкость, от величины которой зависят терапевтические свойства препарата. Гель, разработанный на основе карбомера марки Cadpol 980, имеет значения вязкости, отличные от значений вязкости препарата «Офтагель», в то время как гель на основе карбомера 974Р имеет идентичные значения при одинаковых концентрациях полимерной основы.

Многие глазные лекарственные препараты вызывают неприятные ощущения при использовании. В большинстве случаев дискомфортные явления обусловлены несоответствием осмотического давления и значения pH. Для комфортного применения глазные формы должны быть изотоничны и соответствовать осмотическому давлению растворов натрия хлорида с концентрациями $0,9 \pm 0,2\%$. Наиболее предпочтительное значение осмоляльности определяется диапазоном от 260 до 340 мОсм/кг. Компонентом, позволяющим отрегулировать осмоляльность при данном составе, является сорбитол. В связи с этим нами были исследованы составы глазных гелей с различной концентрацией сорбитола. В таблице 2 представлены результаты.

Таблица 2.

Зависимость осмоляльности 0,25% геля на основе карбомера 974Р от процентного содержания сорбитола

№ образца	Концентрация сорбитола	pH	Осмоляльность, мОсм/кг H ₂ O	Прозрачность
1	–	$6,6 \pm 0,4$	278 ± 14	Не превышает эталон сравнения III
2	0,25%	$6,6 \pm 0,4$	282 ± 14	Не превышает эталон сравнения III
3	0,50%	$6,6 \pm 0,4$	284 ± 14	Не превышает эталон сравнения III
4	1,0%	$6,6 \pm 0,4$	335 ± 15	Не превышает эталон сравнения III
5	1,5%	$6,6 \pm 0,4$	358 ± 18	Не превышает эталон сравнения III
6	2,0%	$6,6 \pm 0,4$	360 ± 18	Не превышает эталон сравнения III

В офтальмологических препаратах, имеющих на фармацевтическом рынке, количественное содержание сорбитола варьируется от 0,5 до 5,0%, при

этом показано, что оптимальными являются значения $0,5 \div 2,0\%$ [9]. Из полученных результатов видно, что при концентрациях сорбитола 0,5% и 1,0% осмоляльность гелей соответствует осмоляльности слезной жидкости, что обеспечивает комфортное применение лекарственного средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения работы были определены оптимальные составы гелей с содержанием таурина 4%, карбомера 0,25% и сорбитола 0,5–1,0%, которые удовлетворяют требованиям ГФ XIII, предъявляемым к глазным лекарственным формам. Эффективность гелей разработанных составов и их стабильность будет изучена в ходе дальнейшей работы.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ РФ (НШ-7946.2016.11.).

ЛИТЕРАТУРА

1. И.М. Перцев. Фармацевтические и биологические аспекты мазей. – Харьков: НФаУ: Золотые страницы, 2003. 288 с.
2. Л.С. Новикова. Разработка глазных препаратов на коллагене // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: Материалы X Междунар. конф. (Минск, 6-7 апр. 2012 г.). – Минск: Изд. центр БГУ, 2012. С. 428–430.
3. Л.К. Мошетьева. Препарат видисик в лечении синдрома сухого глаза // Синдром сухого глаза: Спец. издания Московской ассоциации офтальмологов. 2002. № 3. С. 7–8.
4. А.С. Гаврилова. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 624 с.
5. А.Е. Егоров. Новый препарат искусственной слезы пролонгированного действия «Офтагель» для коррекции синдрома сухого глаза// Клиническая офтальмология, 2001. № 3(2). С. 123–124.
6. Е.Т. Жиякова. Офтальмологические препараты антикатарактального действия: современное состояние проблемы и пути ее решения// Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармакология. 2006. № 2, Вып. 4. С. 78–85.
7. А.Ю. Кривова. Технология производства парфюмерно-косметических продуктов. – М.: ДеЛи принт, 2009. 668 с.
8. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание. Т. 2. – Москва, 2015.
9. Патент US № 6159458 A. Sustained release ophthalmic compositions containing water soluble medicaments / L.M. Bowman, J.F. Pfeiffer. Заявл. 4.11.1997; опублик. 12.12.2000.