

Разработка состава глазных капель бишофита с использованием биофармацевтических критериев

Сысуюев Б.Б.¹, Сысуюев Е.Б.², Митрофанова И.Ю.¹

Elaboration of the bischofite eye drops using the biopharmaceutical criteria

Sysuev B.B., Sysuev Ye.B., Mitrofanova I.Yu.

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

² ГУ «Волгоградский научный медицинский центр», г. Волгоград

© Сысуюев Б.Б., Сысуюев Е.Б., Митрофанова И.Ю.

Основной целью проводимых исследований являлась разработка состава и технологии пролонгированной жидкой лекарственной формы бишофита (природный минеральный комплекс, состоящий на 96% из магния хлорида с включением макро- и микроэлементов) для применения в офтальмологии. На основании комплексных физико-химических и биофармацевтических исследований *in vitro* разработаны состав и технология 10%-го раствора бишофита в форме глазных капель. По результатам иерархического анализа Т. Саати отобрана оптимальная композиция глазных капель с учетом всех выбранных критериев для данной лекарственной формы.

Ключевые слова: минерал бишофит, глазные капли бишофита, технологические исследования, репаративные процессы.

Our research is of theoretical and practical importance and aims at the development of ophthalmological dosage form comprising mineral component (bischofite). It is mineral complex consisting of 96% magnesium chloride with macro- and microelements. Having carried out complex physicochemical and biopharmaceutical researches *in vitro*, we developed composition and technology of 10% bischofite solution in the form of eye drops. After is one of the perspective tools in technological researches. After using of the analytic hierarchy process by T. Saaty the optimal eye drops composition was selected according to all chosen criteria for this pharmaceutical form.

Key words: mineral bischofite, bischofite's eye drops, technological researches, reparative process.

УДК 615.326:549.456.1:615.457.014.24

Введение

За последние 10 лет уровень заболеваний органа зрения увеличился в среднем на 26%. Ведущими нарушениями являются катаракта и глаукома, которые вместе составляют более 86,9% всех заболеваний глаза и его придаточного аппарата [4]. Несмотря на достижения в изучении патогенеза, диагностики и лечения глазных болезней, на сегодняшний день эффективным и радикальным методом восстановления зрения при катаракте и стабилизации глаукомного процесса является микрохирургия. Однако в большинстве случаев в послеоперационном периоде развиваются осложнения [1].

В структуре глазного травматизма поражения роговицы и их последствия составляют более 30%. Из них наиболее тяжелую группу патологии, ведущую к зна-

чительному снижению зрения, представляют ранения роговицы химическими, термическими и термохимическими агентами, которые составляют 30—62,8% общего количества травм глаза [3].

В связи с этим наряду с дальнейшим совершенствованием хирургических методов лечения актуальным направлением остается разработка и внедрение новых, более эффективных лекарственных средств, направленных на интенсификацию регенераторно-репаративных процессов роговицы глаза. В настоящее время в качестве средств кератопластической и репаративной терапии применяют препараты на основе глюкозаминогликанов, азотистых оснований и их нуклеозидов (нуклеотидов), аденозинтрифосфата (АТФ), аминокислот и пептидов, а также препараты искусственной слезы, улучшающие утилизацию кислорода и глюкозы [6].

В последние годы особый интерес вызывают исследования, направленные на поиск и создание новых препаратов на основе природных биологически активных веществ, характеризующихся менее выраженными побочными эффектами, низкой иммуногенностью, большой проницаемостью через биологические барьеры и экономической доступностью. Одним из соединений, отвечающих этим требованиям, является минерал бишофит, значительные запасы которого находятся на территории Нижнего Поволжья.

Основной целью проводимых исследований являлась разработка состава и технологии получения пролонгированной жидкой лекарственной формы бишофита для применения в офтальмологии.

Материал и методы

Бишофит — это природный минеральный комплекс, представляющий собой концентрированный водный раствор магния хлорида и содержащий примеси щелочноземельных и тяжелых металлов, железа, сульфатов, органических соединений. Он весьма гигроскопичен, легко растворяется в воде и спирте. Бишофит имеет горьковато-соленый острый жгучий вкус, твердость его 1,5; удельный вес 1,59—1,61 г/см³, электропроводен [8].

Бишофит — это концентрированный раствор электролита в воде, поэтому при выборе вспомогательных веществ для изготовления образцов растворов руководствовались его физико-химической совместимостью с рассматриваемыми вспомогательными веществами.

Изучена возможность получения стабильного офтальмологического раствора с бишофитом, отвечающего современным требованиям, предъявляемым к глазным лекарственным формам, без добавления консервантов и буферных агентов. Введение в состав разработанных глазных капель гидрофильных полимеров, повышающих вязкость, позволяет достичь оптимального значения рН и вязкости показателя, обуславливающих комфортность применения препарата. Стерильность препарата достигается его производством в асептических условиях и применением адекватного метода стерилизации. Кроме того, микробиологическая стабильность предлагаемой формы в некоторой степени определяется бактерио- и фунгистатическим действием бишофита [7].

Было приготовлено 19 модельных смесей растворов с бишофитом с использованием следующих пролонгирующих компонентов: водорастворимых эфиров целлюлозы, полимеров винилпирролидона (ПВП) и этиленгликоля (ПЭГ).

У всех модельных смесей растворов с бишофитом были определены некоторые технологические характеристики (кинематическая вязкость, относительная плотность, динамическая вязкость, водородный показатель). Анализ проводился согласно методикам Государственной фармакопеи Российской Федерации 12-го издания [2].

По результатам испытаний для дальнейшего изучения были выбраны составы, технологические характеристики которых отвечают требованиям, предъявляемым к глазным каплям. Все композиции, отобранные в результате предварительного скрининга, были подвергнуты биофармацевтическим исследованиям: оценке степени высвобождения ионов действующего вещества *in vitro*. Определение степени высвобождения магния из исследуемых растворов проводилось методом диализа через полупроницаемую мембрану по методике Крувчинского. В качестве контроля использовали 10%-й раствор бишофита [8].

Процедуре иерархического анализа Т. Саати были подвергнуты четыре модельные смеси растворов с бишофитом, включающие различные пролонгирующие компоненты (водорастворимые эфиры целлюлозы, ПВП и ПЭГ, отобранные в результате предварительного скрининга на основании технологических и биофармацевтических исследований. Метод анализа иерархий Т. Саати предусматривает составление матриц парных сравнений, оценивая альтернативы с точки зрения наиболее важных параметров оценки качества разрабатываемой лекарственной формы [5]. В частности, составлены матрицы сравнений модельных смесей 1, 2, 3 и 4 по критериям «значение рН», «вязкость», «пролонгирующий эффект», «технологичность» соответственно. Для получения общей оценки (интегральной весомости) каждого вспомогательного вещества умножали вес оценки этого пролонгатора по некоторому критерию на вес критерия и складывали значения, полученные для каждого вспомогательного вещества по всем критериям.

Результаты и обсуждение

Составы модельных смесей растворов с бишофитом с использованием различных пролонгирующих компонентов представлены в табл. 1.

Таблица 1
Составы растворов с бишофитом

Концентрация, %	Наименование вспомогательного вещества					
	МЦ-100	Натрий-КМЦ	ГЭЦ	ГПМЦ	ПЭГ-400	ПВП Kollidon VP 64
0,1	1			11		
0,2	2					
0,25		6	9	12		
0,5	3	7	10	13		
1,0	4	8		14		17
1,5						18
2,0	5			15		19
25,0					16	

Из данных табл. 2 следует, что технологические характеристики, отвечающие требованиям, предъявляемым к глазным каплям, присущи модельным смесям под условными номерами 3—5, 9, 10, 12, 13, 16—19.

Значения вязкости образцов 1 и 11 находятся в пределах интервала значений вязкости слезной жидкости и не позволяют ожидать пролонгированного эффекта. Кроме того, значение водородного показателя (9,34) образца под номером 1 выходит за границы интервала значений pH, комфортного для глаза. Значения pH образцов под номерами 2, 6—8 также не попадают в область значений pH, благоприятную с точки зрения переносимости.

Модельные смеси 14 и 15 имеют вязкую гелеобразную консистенцию, непригодную для глазных капель.

Таким образом, по результатам проведенных испытаний для дальнейшего изучения были выбраны составы 3—5, 9, 10, 12, 13, 16—19.

Зависимость степени высвобождения магния из растворов от времени представлена на рисунке. Скорость диализа ионов магния из водного раствора бишофита оказалась высокой в течение первых 3 ч, при этом степень высвобождения достигает максимума к концу 3-го ч и составляет 89,5%. Далее прирост концентрации препарата резко уменьшается и к 48-му ч составляет 19,5%.

Введение в состав растворов пролонгирующих веществ замедляет скорость высвобождения ионов магния

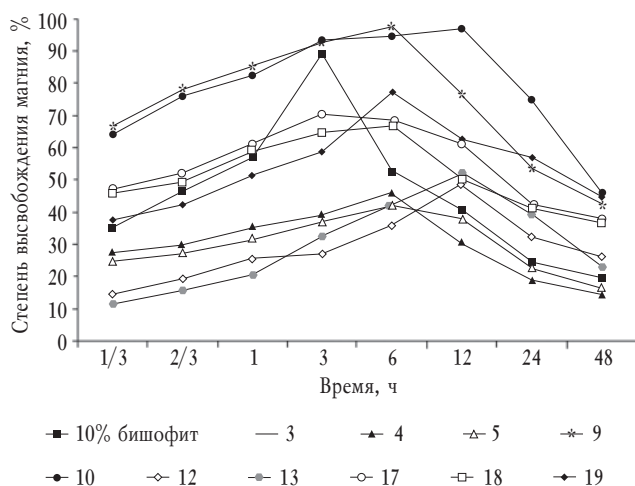
Таблица 2

Результаты определения технологических характеристик растворов с бишофитом, изготовленных на основе различных пролонгирующих веществ

Номер модельной смеси	Кинематическая вязкость, мм ² /с	Относительная плотность, г/см ³	Динамическая вязкость, сПз	pH
1	1,666	1,028	1,712	9,34
2	2,813	1,027	2,889	9,31
3	12,60	1,026	12,93	8,50
4	43,23	1,028	44,44	8,40
5	— ¹	1,040	— ²	8,13
6	2,51	1,026	2,58	9,1
7	2,70	1,027	2,77	9,12
8	3,43	1,030	3,53	9,14
9	3,72	1,025	3,81	8,92
10	19,54	1,026	20,05	8,49
11	1,698	1,027	1,744	7,63
12	3,28	1,026	3,37	7,31
13	5,14	1,029	5,29	7,60
14	9,675	1,028	9,946	7,9
15	34,645	1,029	35,650	9,3
16	4,26	1,058	4,50	7,15
17	2,47	1,028	2,54	7,24
18	2,63	1,028	2,70	6,80
19	2,65	1,031	2,73	6,54

^{1,2} Показатели не измеряли ввиду высокой вязкости образовавшейся гелеобразной массы

в диализную жидкость, при этом наблюдается линейная зависимость между концентрацией пролонгатора и временем высвобождения действующего вещества. Для растворов на основе эфиров целлюлозы были получены довольно высокие показатели доступности магния, при этом концентрация препарата поддерживалась на достаточно высоком уровне (82,6—96,9%) в течение 1—12 ч.



Динамика высвобождения магния из растворов бишофита

При оценке степени высвобождения магния из раствора на основе ПЭГ установлено постепенное увеличение концентрации ионов магния в диализате, достигающей своего максимума через 24 ч (74,1%) от начала эксперимента, и ее снижение к 48-му ч.

В модельных смесях 17—19, изготовленных на основе полимера поливинилпирролидона, отмечается увеличение времени диализа бишофита, о чем свидетельствует замедление скорости его высвобождения по сравнению с водным раствором. Максимальное высвобождение препарата из растворов ПВП отмечается через 3 и 6 ч и составило 67,2; 70,8 и 77,3% в зависимости от концентрации полимера. Анализ динамики высвобождения из растворов ПВП свидетельствует, что концентрация препарата не подвергалась резким колебаниям.

При оценке степени высвобождения магния из модельных смесей 12 и 13 максимум наблюдался через 12 ч и составлял 48,7 и 51,8%, уже к 48-му ч концентрация препарата уменьшалась до 26,2 и 23,1% соответственно.

Высвобождение магния из модельных смесей 3, 4 и 5 достигало максимума в течение 6 ч (46,1; 42,4 и 48,6% соответственно), через 48 ч приводило к полному завершению диализа.

Приведенные данные позволяют сделать вывод, что значительно замедляют скорость диффузии магния пролонгаторы в модельных смесях 10, 13, 16 и 19, однако степень его высвобождения из модельной смеси 10 почти в 2 раза выше, чем из растворов других вспомогательных веществ.

Значения интегральных весомерностей рассматриваемых вспомогательных веществ отражают приоритеты каждого из них относительно всех характеристик в совокупности и представлены в табл. 3. Из полученных данных следует, что интегральная весомерность (0,445) модельной смеси 10 превосходит интегральные весомерности других вспомогательных веществ. Таким образом, использованное в модельной смеси 10 вспомогательное вещество является оптимальным пролонгатором для глазных капель бишофита с учетом всех выбранных критериев для данной лекарственной формы.

Таблица 3

Значения интегральных весомерностей некоторых модельных смесей

Номер модельной смеси	Значение интегральной весомерности
10	0,445
16	0,235
19	0,173
13	0,145

В результате проведенных технологических и физико-химических исследований была предложена технологическая схема производства глазных капель с бишофитом.

Заключение

В результате комплексных биофармацевтических и физико-химических исследований разработан состав и технология пролонгированного 10%-го раствора бишофита. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что в наибольшей степени удовлетворяет требованиям, предъявляемым к вспомогательным веществам для глазных лекарственных форм, раствор ГЭЦ. Этот факт свидетельствует, что наиболее целесообразно использование данного пролонгатора в технологии глазных капель бишофита, предлагаемых в качестве стимулятора

репарации роговицы после оперативных вмешательств и травматических повреждений.

Литература

1. Алексеев И.Б., Узунян Д.Г., Аксирова М.М. Способ хирургического лечения закрытоугольной глаукомы [Электронный ресурс]. Электрон. дан. Глаукома. 2004. № 1. Режим доступа: <http://www.opthalmology.ru/article/a70>.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. часть 1. 696 с.
3. Олиневич В.Б. и др. Морфологические особенности регенераторно-репаративных процессов в роговице при действии синтетических аналогов эндогенных пептидных фрагментов белка S100b в эксперименте // Вестник офтальмологии. 2009. № 2. С. 3—6.
4. Попова И.В. Рационализация управления региональной заболеваемостью органа зрения на основе мониторинга медико-биологических и социально-гигиенических факторов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2007. 18 с.
5. Саати Т. Принятие решений. Метод анализа иерархий. Пер. с англ. М.: «Радио и связь», 1993. 320 с.
6. Свердлов С.М., Чухман Т.П. Средства местной фармако-терапии в офтальмологии: уч. пособие. 2-е изд., перераб. и доп. Волгоград: ГУ «Издатель», 2004. 80 с.
7. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград: ООО «Отрок», 2000. 272 с.
8. Сысуев Б.Б. Биологическая доступность магния из мазей на основе минерала бишофит // Бюл. Волгоградского научного центра РАМН и администрации Волгоградской области. 2004. № 1. С. 28—30.
9. ФСП 42-015018-2001 Бишофит.

Поступила в редакцию 07.04.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

Сведения об авторах

Б.Б. Сысуев — канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ВолГМУ (г. Волгоград).

Е.Б. Сысуев — канд. фарм. наук, Волгоградский научный медицинский центр (г. Волгоград).

И.Ю. Митрофанова — аспирант кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ВолГМУ (г. Волгоград).

Для корреспонденции

Митрофанова И.Ю., тел. 8-905-335-1923; e-mail: I.U.Mitrofanova@yandex.ru