

Разработка состава и технологии антикатарактальных глазных капель с аминокислотами

Фадеева Д. А.

кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НИУ «БелГУ», e-mail: fadееva_d@bsu.edu.ru

Аннотация

В статье представлены результаты исследований по разработке состава и технологии комплексных глазных капель с таурином и карнозином. Приведены данные по подбору вспомогательных компонентов, обоснован выбор действующих веществ. Исследовано высвобождение лекарственных веществ из лекарственной формы. Разработана технология производства глазных капель.

Ключевые слова: глазные капли, карнозин, таурин, пролонгированные лекарственные формы

На сегодняшний день одним из важных направлений современной фармацевтической науки является создание новых отечественных глазных капель антикатарактального действия, т.к. существующий спектр препаратов не позволяет решать в полной мере задачи фармакотерапии катаракты. Одним из широко применяемых средств антикатарактального действия является 4%-ный раствор таурина («Тауфон») [4]. Известно, что его применение требует частых инстилляций, что приводит к механическому раздражению слизистой оболочки глаза и увеличению срока лечения из-за отсутствия пролонгированного эффекта. Дальнейшее эффективное использование таурина возможно при его рациональном сочетании с лекарственными веществами альтернативного действия, а также за счет увеличения длительности действия активных компонентов при одной инстиляции. Это представляется возможным в случае сочетания таурина с природными антиоксидантами и введения в состав глазных капель дополнительных вспомогательных веществ [12]. Таким образом, разработка состава и технологии комплексного пролонгированного лекарственного препарата, содержащего таурин и антиоксидантный компонент, является актуальной проблемой фармацевтической технологии.

Лекарственная терапия катаракты допускает использование природных антиоксидантов для предотвращения окислительного стресса, ведущего к помутнению хрусталика [3]. В качестве потенциальных антикатарактальных агентов могут быть предложены дипептид карнозин и полифенол резвератрол. Карнозин повышает содержание эндогенных антиоксидантов в хрусталике, таким образом, опосредованно предотвращая развитие катаракты [10]. Антикатарактальное действие карнозина и резвератрола также заключается в их способности препятствовать воздействию окислительного стресса на белки хрусталика [11]. Наличие в составе глазных капель карнозина, являющегося активным биологическим стабилизатором pH, позволит не вводить в композицию дополнительных буферных агентов [1].

Увеличение продолжительности длительности терапевтического эффекта глазных капель может быть достигнуто повышением их вязкости путем введения в лекарственную форму пролонгаторов-загустителей [2, 5].

В качестве действующих веществ разрабатываемых глазных капель были выбраны антиоксиданты карнозин и резвератрол, а также таурин как вещество, улучшающее метаболизм тканей глаза. Для улучшения растворимости резвератрола в воде были использованы солюбилизаторы – твин 20, твин 80, полиэтиленоксид 400. В ходе предварительных экспериментов было установлено, что наиболее подходящим солюбилизатором в глазных лекарственных формах является твин 20, имеющий потенциал раздражения 100, характеризующий его воздействие на глаз как «отсутствие раздражения». Твин 20 добавляли в раствор в количестве 3%, что позволило получить водный раствор солюбилизированного резвератрола с содержанием 0,1% [7].

Для обоснования выбора действующих веществ разрабатываемой лекарственной формы было проведено определение антиоксидантной активности потенциальных компонентов глазных капель *in vitro* [8]. Полученные результаты подтвердили целесообразность использования в качестве антиоксидантов резвератрола и карнозина. Кроме того, необходимым является введение в разрабатываемый состав дополнительного активного компонента метаболического действия, которым является таурин.

При обосновании состава были проведены исследования по выбору вспомогательных веществ – полимеров, повышающих вязкость глазных капель и консерванта. Известно, что вязкость водных растворов глазных капель повышают с помощью загустителей для продления контакта лекарственного вещества с роговицей глаза и предупреждения его вымывания. Полученные результаты позволили подобрать полимеры, наиболее подходящие для составов разрабатываемых глазных капель по показателям вязкости и pH. Таковыми явились 0,4%-ный раствор гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), 0,2%-ный раствор гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ), 3,0%-ный раствор поливинилового спирта (ПВС) [6]. Ввиду высокой реакционной способности резвератрола, подтвержденной рядом экспериментов, в дальнейших экспериментах было принято решение не использовать дополнительные загустители в составах, его содержащих. Увеличения вязкости раствора глазных капель с резвератролом добивались за счет присутствия в их составе солюбилизатора твина 20.

В качестве потенциальных консервантов разрабатываемых глазных капель рассматривались хлоргексидин, бензалкония хлорид (БАХ) и хлорбутанол. Широкое использование БАХ в технологии глазных лекарственных форм, а также его совместимость с остальными компонентами послужило основой для выбора именно этого консерванта. Кроме того, бензалкония хлорид, являясь поверхностно-активным веществом, снижает поверхностное натяжение раствора глазных капель, что приводит к его более равномерному распределению по роговице.

По результатам исследований были разработаны экспериментальные составы (модельные смеси) глазных капель, представленные в Таблице 1. Для приготовления составов № 1 и 2 согласно прописи в стакан отвешивали твин 20, туда же помещали навеску резвератрола и перемешивали до получения прозрачного раствора, после чего вводили навеску карнозина или таурина, натрия хлорид и БАХ, предварительно растворенный в воде, перемешивали и доводили объем до 1 л. Для приготовления составов №№ 3-11 предварительно оставляли для набухания навеску полимера в 80% воды, затем вводили раствор БАХ, карнозин и таурин, перемешивали и доводили объем до 1 л.

Таблица 1. Составы модельных смесей глазных капель

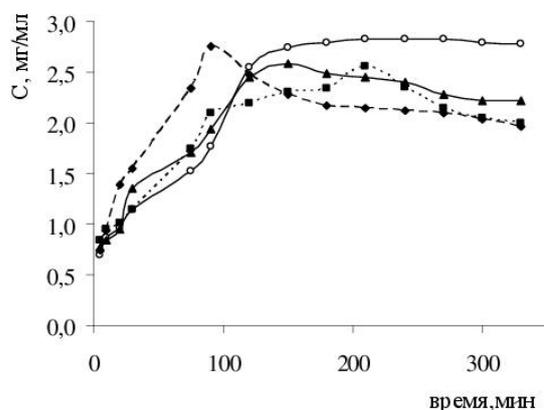
Компонент	Состав										
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	№ 10	№ 11
Карнозин	20,0		20,0	20,0	20,0	30,0	30,0	30,0	40,0	40,0	40,0
Таурин		20,0	20,0	20,0	20,0	30,0	30,0	30,0	40,0	40,0	40,0
Резвератрол	1,0	1,0									
Твин 20	30,0										
ГПМЦ			4,0			4,0			4,0		
ГЭЦ				2,0			2,0			2,0	
ПВС					30,0			30,0			30,0
БАХ	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Натрия хлорид	5,67	3,58									
Осмолярность, мОсм/л	308	308	248	248	248	372	372	372	496	496	496
рН	7,24	5,74	7,58	7,65	7,45	7,15	7,22	7,07	6,63	6,45	6,32
Вязкость, мПа·с	2,13	2,25	11,18	10,78	8,05	11,52	10,85	8,11	11,68	10,88	8,20

Рассчитанные показатели осмолярности были подтверждены экспериментально с помощью миллиосмометра-криоскопа термоэлектрического МТ-5 с ошибкой $\pm 2,1\%$.

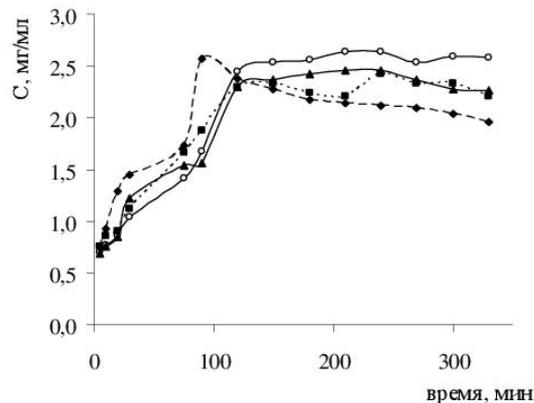
При изучении стабильности экспериментальных составов установлено, что модельные смеси № 1 и № 2 неустойчивы при хранении.

Способность загустителей увеличивать время высвобождения действующих веществ была доказана при проведении метода равновесного диализа по Кривчинскому. Исследовали скорость высвобождения карнозина и таурина из модельной смеси без полимера и составов №№ 3-11 (рис. 1).

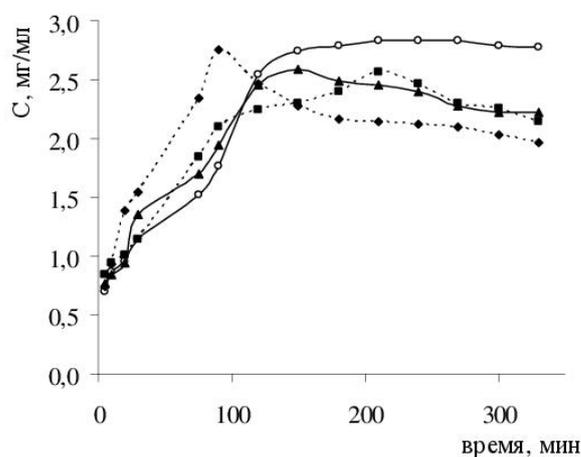
Рисунок 1. Высвобождение карнозина и таурина из модельных смесей



Модельные смеси № 3-5



Модельные смеси № 6-8



Модельные смеси № 9-11

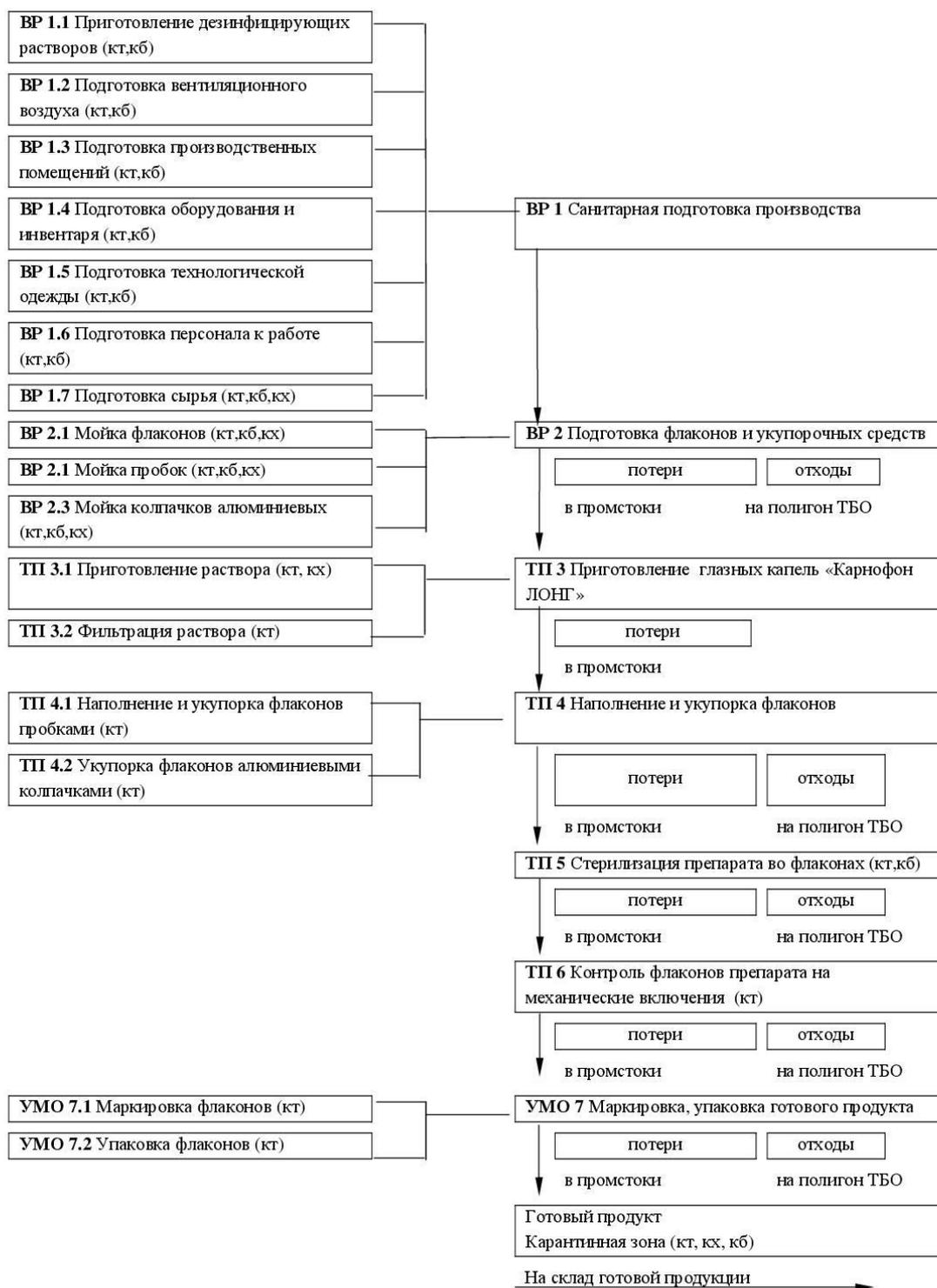
- Карнозин+Таурин+ГПМЦ
- ▲ Карнозин+Таурин+ГЭЦ
- Карнозин+Таурин+ПВС
- ◆ Карнозин+Таурин

На основании проведенного биофармацевтического эксперимента было установлено, что оптимальным загустителем для композиции карнозин – таурин является 0,4%-ный раствор гидроксипропилметилцеллюлозы (состав № 3). Результаты исследований свидетельствуют о быстром начале высвобождения действующих веществ, которое начинается через 5-10 минут. Максимальная концентрация карнозина и таурина в диализате наблюдается через 120 минут и поддерживается постоянной в течение 6 часов.

Таким образом, предварительные эксперименты по установлению сроков годности и биофармацевтические исследования показали, что оптимальной по всем показателям является модельная смесь № 3, которой было дано рабочее название «Карнофон ЛОНГ».

Для глазных капель «Карнофон ЛОНГ» разработана технологическая схема (рис. 2), а также лабораторный регламент производства.

Рисунок 2. Технологическая схема производства глазных капель Карнофон ЛОНГ (кх – контроль химический, кб – контроль биологический, кт – контроль технологический)



Приготовление водного раствора проводили в помещении класса чистоты С массо-объемным методом. Ввиду того, что гидроксипропилметилцеллюлоза относится к набухающим полимерам, его вводили в раствор в первую очередь для предварительного набухания. В реактор загружали около 90% воды для инъекций, а затем навеску ГПМЦ, включали мешалку и перемешивали в течение 25-30 минут до полного растворения. После достижения однородности раствора отключали мешалку и оставляли раствор ГПМЦ для набухания в течение 12 часов.

Навеску бензалкония хлорида растворяли отдельно в емкости с плотно закрывающейся крышкой, в 50 мл воды для инъекций ввиду того, что данный компонент гигроскопичен (при адгезии воды происходит инактивация консерванта). После набухания в раствор ГПМЦ переносили раствор бензалкония хлорида и перемешивали в течение 5 минут. Затем в полученный раствор вручную количественно переносили карнозин, таурин, перемешивали с помощью мешалки в течение 10 минут. После растворения всех компонентов объем раствора в реакторе доводили до необходимого уровня водой для инъекций, включали мешалку и еще раз перемешивали раствор в течение 10 минут.

После окончания процедуры приготовления раствора «Карнофона ЛОНГ», глазные капли, отбирали пробу для контроля полупродукта по показателям: внешний вид, цветность, количественное содержание карнозина, таурина, бензалкония хлорида.

Полученный раствор «Карнофон ЛОНГ», глазные капли фильтровали при помощи вакуума и фильтра типа «Миллипор» с фильтрующим материалом из полипропилена с диаметром пор 0,22 мкм и осуществляли розлив глазных капель во флаконы стеклянные и укупорку резиновыми пробками под обкатку алюминиевыми колпачками. Стерилизацию глазных капель проводили в стерилизаторе паровом текучим паром при давлении пара 0,11 МПа в течение 15 минут при температуре 121°C.

Стабильность показателей по основным нормам качества глазных капель «Карнофон ЛОНГ» продемонстрировала жизнеспособность технологической схемы и формы выпуска глазных капель. При изучении стабильности глазных капель «Карнофон ЛОНГ» установлено, что срок хранения глазных капель на момент наблюдения составляет 24 месяца.

Для разработанной лекарственной формы были проведены опыты по установлению острой и подострой токсичности, в результате которых установлено, что глазные капли «Карнофон ЛОНГ» относятся к малотоксичным препаратам, не оказывающим негативного воздействия на основные функции организма. Также была исследована фармакологическая активность глазных капель «Карнофон ЛОНГ» на модели селенитовой катаракты. В качестве препарата сравнения использовали глазные капли, содержащие 4%-ный раствор таурина. Исследуемые препараты вводили субконъюнктивально 3 раза в день по 1 капле в каждый глаз, начиная со дня инъекции селенита натрия. В результате исследований установлено, антикатарактальный эффект от применения глазных капель

«Карнофон ЛОНГ» оказался на 22,5% выше, чем у глазных капель, содержащих 4%-ный раствор таурина [9].

Таким образом, разработан состав и технология комплексных пролонгированных антикатарактальных капель, содержащих карнозин и таурин. Проведенные частичные фармакологические исследования подтвердили эффективность разработанного состава.

Список литературы

1. Болдырев, А.А. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине [Текст] / А.А. Болдырев. – М.: Издательство МГУ им.М.В.Ломоносова, 1998. – 320 с.
2. ГФ 13. ОФС.1.4.1.0003.15 Глазные лекарственные формы.
3. Лумпова, Т.Н. Применение глазных капель Офтан Катахром для лечения осложненной катаракты при глаукоме [Электронный ресурс] / Т.Н. Лумпова // Клиническая офтальмология. – 2007. – Т. 8, № 4. – Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_5623.htm.
4. Майчук, Ю.Ф. Тауфон в лечении глазных болезней. Обзор литературы и собственные наблюдения [Текст] / Ю.Ф. Майчук // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2011. – Т. 11 №1. – С. 56-61.
5. Сакаева, И. В. Определение требований, предъявляемых к ряду стерильных лекарственных форм [Текст] / И.В. Сакаева, К.А. Биченова, Р.А. Лавренчук и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 18. – №. 10-2 (129). – С. 70-75.
6. Фадеева, Д.А. Изучение физико-химических свойств пролонгаторов для глазных лекарственных форм [Текст] / Фадеева Д.А, Халикова М.А., Новикова М.Ю. и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – №3. – С.132-135.
7. Фадеева, Д.А. Исследование растворимости *транс*-резвератрола [Текст] / Д.А. Фадеева, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова // Современные наукоемкие лечебные и фармацевтические технологии для офтальмологии: Сборник материалов Всеросс. школы-семинара. – Белгород, ИПЦ «Политерра», 2009. – С 140-145.
8. Фадеева, Д.А. Определение антиоксидантной активности некоторых веществ аминокислотной, пептидной и полифенольной природы *in vitro* [Текст] / Д.А. Фадеева, М.А. Халикова, Т.С. Полухина и др. // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – №4 (99). Выпуск 13/2. – С. 178-181.
9. Фадеева, Д.А. Токсикологические исследования новых антикатарактальных капель [Текст] / Д.А. Фадеева, М.А. Халикова, М.В. Покровский и др. // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2010. – №10 (81). Выпуск 10. – С. 93–96.
10. Chylack, L.T. Jr. The Roche European American Cataract Trial (REACT): a randomized clinical trial to investigate the efficacy of an oral antioxidant micronutrient mixture to slow progression of age-related cataract [Text] / L.T. Jr Chylack, N.P. Brown, A. Bron et al. // Ophthalmic Epidemiol. – 2002. – Vol.9. – P. 49-80.
11. Doganay, S. The effect of resveratrol in experimental cataract model formed by sodium selenite [Text] / S.Doganay, M. Borazan, M. Iraz et al. // Curr Eye Res. – 2006. – Vol. 31(2). – P.147-153.
12. Gritz, D.C. Can cataracts be prevented? [Text] / D.C. Gritz // Bulletin of the World Health Organization. – 2001. – Vol. 79. – P. 260-261.

Development of composition and technology of anti-cataract eye drops with amino acids

D. A. Fadeeva

candidate of pharmaceutical sciences, senior lector of the Department of pharmaceutical chemistry and pharmacognosy of The National Research University "Belgorod State University", e-mail: fadeeva_d@bsu.edu.ru

Abstracts

The article presents the results of studies on the development of composition and technology of complex eye drops with taurine and carnosine. The data on the selection of excipients is represented. Approved the selection of the active ingredients. The release of drugs from the dosage form was studied. The technology of production of eye drops was represented.

Key words: eye drops, carnosine, taurine, prolonged dosage forms

References

1. Boldyrev A.A. Carnosine. The biological significance and applications in medicine. Moscow: MSU Publ., 1998. 320 p.
2. Russian Federation Pharmacopoeia 13. General monograph 1.4.1.0003.15. Eye dosage forms OFS.
3. Lumpova, T.N. The use of eye drops Oftan Katahrom for the treatment of complicated cataract with glaucoma. *Klinicheskaja oftalmologija*, Vol. 8, № 4 (2007). http://www.rmj.ru/articles_5623.htm.
4. Majchuk J.F. Taufon (taurine) in the treatment of eye diseases. Review. *Kataraktalnaja i refrakcionnaja hirurgija*, Vol. 11, № 1 (2011): 56-61.
5. Sakaeva I.V. et al. Determining the requirements for a number of sterile dosage forms. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*, Vol.18, № 10-2(129) (2012): 70-75.
6. Fadeeva D.A. et al. Studying of physical and chemical properties of prolongators for ophtalmic medicinal forms. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*, № 3 (2009): 132-135.
7. Fadeeva D.A. et al. Study of trans-resveratrol's solubility. *Sovremennye naukoemkie lecebnye i farmaceuticheskie tehnologii dlja oftal'mologii: Sbornik materialov Vseross. shkoly-seminara*, Belgorod (2009): 140-145.
8. Fadeeva D.A. et al. Estimation of antioxidant activity of some aminoacids, peptides and polyphenols in vitro. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija*, № 4(99) (2011): 178-181.
9. Fadeeva D.A. et al. Toxicological study of new antycataract eye drops. *Nauchnye vedomosti BelGU. Serija Medicina. Farmacija*, № 10(81) (2010): 93–96.
10. Chylack L.T. Jr. et al The Roche European American Cataract Trial (REACT): a randomized clinical trial to investigate the efficacy of an oral antioxidant micronutrient mixture to slow progression of age-related cataract. *Ophthalmic Epidemiol.* Vol.9. (2002): 49-80.
11. Doganay S. et al The effect of resveratrol in experimental cataract model formed by sodium selenite. *Curr Eye Res.* Vol. 31(2). (2006): 147-153.
12. Gritz D.C. Can cataracts be prevented? *Bulletin of the World Health Organization.* Vol. 79. (2001): 260-261.