

УДК 615.33'457.014.24'47.015.154

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ, СОДЕРЖАЩИХ АЗИТРОМИЦИН

Гусов Р.М., Степанова Э.Ф.

ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия»,
Пятигорск, e-mail: 393332@rambler.ru e.f.stepanova@mail.ru

Обоснован выбор пролонгирующего полимера для глазных капель азитромицина с помощью метода диализа. Предложен состав глазных капель с азитромицином и разработана технологическая схема их производства. Изучена антимикробная активность предлагаемых капель методом диффузии в агар.

Ключевые слова: азитромицин, глазные капли, бактериальный конъюнктивит, технологическая схема, антимикробная активность

Среди инфекционных поражений глаз на первом месте находятся конъюнктивиты бактериальной природы [1]. В последнее время отмечается стойкая тенденция к росту резистентности микроорганизмов к применяющимся в офтальмологической практике антибактериальным лекарственным препаратам различных групп, в частности, к традиционно используемым фторхинолонам, аминогликозидам, а также тетрациклинам [4, 6].

Имеющиеся в арсенале офтальмолога глазные капли с антибиотиками в большинстве случаев представлены водными растворами, которые не способны обеспечить пролонгированный эффект, так как быстро удаляются с поверхности глазного яблока [7]. В результате не удается достичь постоянной необходимой для терапии концентрации антибиотика в тканях глаза. Приходится рекомендовать инстилляцию до 6 и более раз в сутки, что представляет неудобство для пациента, способствует повышению вероятности развития вторичной инфекции за счет уменьшения концентрации естественных факторов защиты, а также повышает вероятность развития аллергических реакций [3, 2]. Вышеперечисленное свидетельствует о необходимости создания пролонгированных глазных капель с высокоэффективным антибиотиком широкого спектра действия.

Цель исследования. Разработка состава и технологии получения глазных капель ази-

тромицина, предназначенных для терапии поражений глаз бактериальной природы.

Материал и методы исследования

Динамику высвобождения азитромицина из модельных смесей капель изучали методом диализа через полупроницаемую мембрану – целлофановую пленку «Купрофан». В качестве среды для диализа использовали фосфатный буферный раствор с рН, эквивалентным слезной жидкости и равным 7,4. Пробы диализата отбирали через 30 мин, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 и 4 часа, восполняя эквивалентным аликвоте количеством буферного раствора. Объем системы составил 50 мл при объеме пробы, равном 5 мл. На мембрану наносили 20 мл капель, затем диализную трубку погружали в среду на 0,2 см. Диализ проводили в термостате при температуре, равной 36,6 °С.

Для количественного определения азитромицина в пробах диализата использовали методику экстракционной фотометрии, основанную на реакции образования ионного ассоциата с эозинатом натрия.

Для изучения антимикробной активности капель использовался метод диффузии в агар. При проведении эксперимента использовали 24-часовые культуры, выращенные на скошенном мясопептонном агаре (МПА).

Микробные культуры с МПА смывали 3 мл стерильного 0,9%-го раствора натрия

хлорида и готовили взвесь. Затем все культуры разводили до содержания 10^8 КОЕ/мл, с этой целью использовали стандарт мутности ОСО 42-28-53-85/10 единиц. Приготовленные инокуляты микроорганизмов использовали для проведения испытания.

На поверхности МПА в чашках Петри одинакового диаметра делали посев стандартных взвесей используемых тест-культур. Для этого 2 мл инокулюма наносили на поверхность агара и равномерно распределяли по поверхности покачиванием, избыток инокулюма полностью удаляли пипеткой.

Стерильным сверлом диаметром 6 мм формировали 6 лунок на расстоянии 2,5 см от центра и равноудаленных друг от друга, а также в центре. Лунку перед внесением исследуемого образца на треть объема заполняли каплей расплавленного агара. В лунки помещали одинаковые навески модельных смесей капель. Под крышку чашки Петри помещали стерильный фильтр для исключения попадания конденсата на лунки.

Чашки ставили в термостат строго горизонтально для получения круглых зон угнетения роста микрофлоры. Термостатирование проводили при температуре $6 \pm 2,5$ °C в течение 18 часов. После окончания инкубации чашки помещали вверх дном на темную матовую поверхность, источник света располагали таким образом, чтобы свет падал на чашку под углом 45°. Диаметр зон угнетения роста культур микроорганизмов вокруг лунки измеряли штангенциркулем с точностью до 1 мм.

Результаты исследования и их обсуждение

Для создания глазных капель пролонгированного действия изучено влияние различных полимеров на скорость высвобождения азитромицина из данной лекарственной формы. С этой целью в состав разрабатываемых капель были введены следующие полимеры: натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na – КМЦ), карбопол 943, поливиниловый спирт (ПВС), метилцеллюлоза – 16 (МЦ – 16), как наиболее

широко использующиеся в настоящее время [5].

Готовили следующие модельные смеси: капли, представляющие собой растворы карбопола 934 в концентрациях 0,1 и 0,2 %, метилцеллюлозы марки МЦ-16 и Na-КМЦ в концентрациях 1 и 2 %, ПВС в концентрациях 1 и 2 %.

В результате проведенного эксперимента было установлено, что все использованные полимеры замедляли высвобождение азитромицина из капель в различной степени. Во всех случаях при повышении их концентрации в растворе наблюдалось снижение скорости высвобождения.

На рис. 1 представлены графики, демонстрирующие динамику высвобождения азитромицина из капель, содержащих предложенные полимеры в сравнении с каплями, приготовленными с использованием фосфатного буфера.

Как видно из рис. 1, наиболее интенсивное высвобождение азитромицина происходило из капель, для которых в качестве пролонгатора использовались 1%-й поливиниловый спирт и 0,2%-й карбопол 934. Данные образцы были отобраны для проведения дальнейших исследований.

На следующем этапе биофармацевтических исследований для окончательного обоснования выбора полимера-пролонгатора, а также изучения антибактериальной активности разрабатываемых глазных капель были проведены исследования с помощью микробиологического метода диффузии в агар. Диаграммы, иллюстрирующие антимикробную активность предложенных капель, представлены на рис. 2.

Из диаграмм следует, что азитромицин в большей степени высвобождается из капель с добавлением 1% ПВС. Проведенные исследования подтвердили выбор ПВС в концентрации 1% в качестве полимера-пролонгатора для глазных капель азитромицина.

Вышеописанные исследования позволили обосновать состав глазных капель азитромицина (на 100 мл), приведенный ниже:

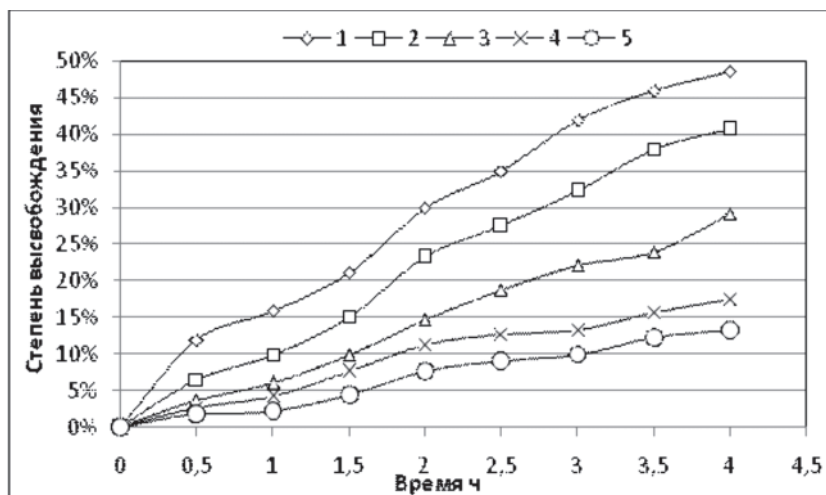


Рис. 1. Графики зависимости высвобождения азитромицина из капель, приготовленных с использованием различных полимеров:

1 – капли без пролонгирующего полимера; 2 – капли с 1% с поливиниловым спиртом; 3 – капли с 0,2% карбополом 934; 4 – капли с 1% МЦ-16; 5 – капли с 1% Na-КМЦ

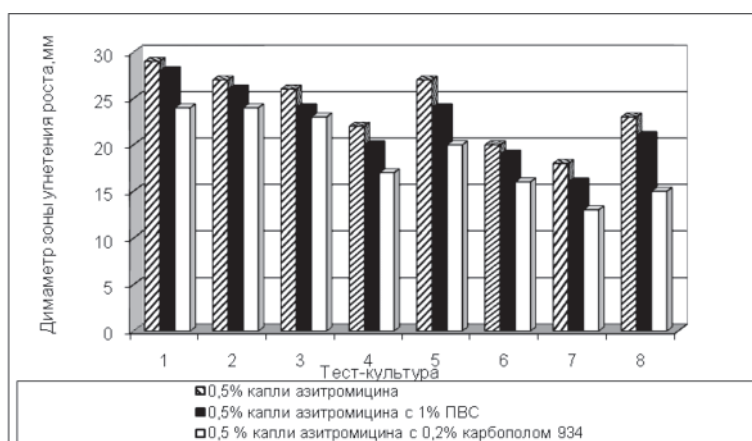


Рис. 2. Результаты оценки антимикробной активности капель азитромицина 0,5% концентрации с различными пролонгаторами. Перечень тест-культур микроорганизмов:

1 – *Staphylococcus epidermidis* Wood-46; 2 – *Staphylococcus aureus* 209 P; 3 – *Staphylococcus aureus* Type; 4 – *Escherichia coli* ATCC 25922; 5 – *Salmonella gallinarum*; 6 – *Bacillus anthracoides* – 96; 7 – *Bacillus subtilis* var L_2 ; 8 – *Pseudomonas aeruginosa* ГИСК 453

Азитромицина дигидрата	0,5
Кислоты хлористоводородной 1М	1,5
Поливинилового спирта	1,0
Натрия хлорида	0,52
Бензалкония хлорида	0,01
Фосфатного буфера (рН =7,4)	98,0

Нами предложена технологическая схема производства офтальмологических капель азитромицина, представленная на рис. 3.

Для производства глазных капель используют реактор, изготовленный из нержавеющей стали, снабженный мешалкой якорного или рамного типа, паровой рубашкой. В реактор загружают воду для инъекций и необходимое количество ПВС. Включают систему перемешивания и нагрев паровой рубашки, температура поддерживается равной 40°С. Процесс перемешивания ведут 10 ми-

нут, затем оставляют на 1 час при выключенной мешалке для гидратации молекул ПВС. После чего включают мешалку и доводят температуру до 95 °С. Перемешивание про-

должают до полного растворения поливинилового спирта с образованием коллоидного раствора. Проводят стерилизацию раствора при 120 °С в течение 20 минут.

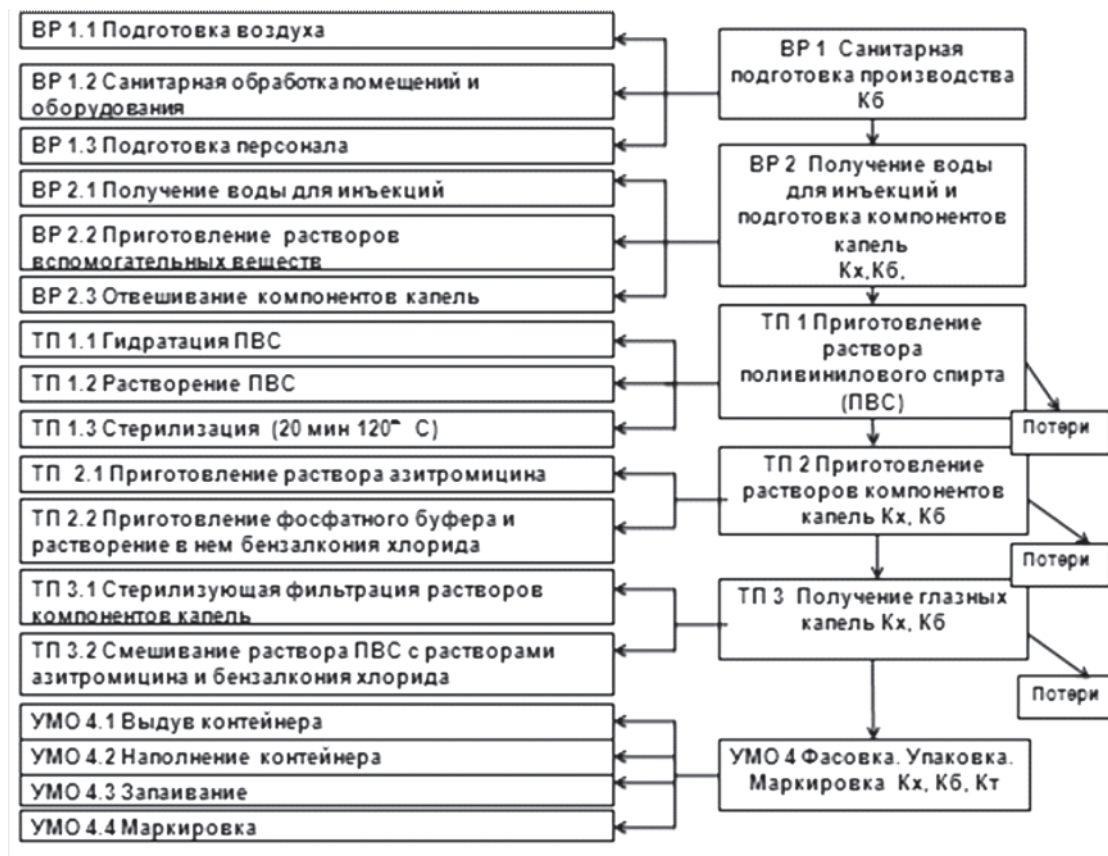


Рис. 3. Технологическая схема производства глазных капель азитромицина:
Kx – контроль химический, *Kб* – контроль биологический,
Kт – контроль технологический

Далее в смеситель загружают необходимое количество 1 М раствора соляной кислоты и частями, при перемешивании, добавляют субстанцию азитромицина. Перемешивание продолжают до полного растворения антибиотика. Затем в смеситель загружают необходимое количество воды для инъекций. Частями при перемешивании добавляют необходимое количество натрия гидрофосфата и калия гидрофосфата. Добавляют рассчитанное количество натрия хлорида и бензалкония хлорида. Перемешивают до полного растворения компонентов с образованием прозрачного раствора.

Растворы азитромицина и вспомогательных веществ, кроме раствора ПВС, подвергают стерилизующей фильтрации под вакуумом. Предварительную фильтрацию проводят через мембранные фильтры с отсекающей способностью не более 0,45 мкм. Затем растворы пропускают через мембранные фильтры с номинальным размером пор не более 0,22 мкм. Проводят смешивание растворов азитромицина и вспомогательных веществ с раствором ПВС. Систему перемешивают в течение 10 минут до получения однородного коллоидного раствора.

Для упаковки капель рекомендуется использовать упаковочные линии, работающие на основе технологии BFS (blow – fill – seal): «выдув – наполнение – запаивание». Важнейшей особенностью технологии BFS является то, что три последовательных процесса: стерильное апиrogenное формирование контейнеров непосредственно из экструдированного полимера в охлаждаемой матрице, заполнение стерильным продуктом в атмосфере стерильного воздуха и герметичное запаивание – объединены в одной машине. Такое решение обеспечивает высокую технологичность процесса и максимальную защиту фасуемого геля от контаминации.

Таким образом, проведенные биофармацевтические и фармакотехнологические исследования позволили обосновать выбор 1% ПВС в качестве пролонгатора, а также предложить состав и технологическую схему производства глазных капель азитромицина. Выполненные микробиологические исследования показали эффективность разработанных капель против штаммов микроорганизмов, вызывающих бактериальные поражения глаз.

Список литературы

1. Майчук Ю.Ф. Лекарственная терапия бактериальных конъюнктивитов и кератитов // *Consilium – medicum*. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 24–29.
2. Майчук Ю.Ф. Колбиоцин, глазные капли и мазь. Пятнадцать лет в офтальмологической

практике в России // *РМЖ: Клиническая офтальмология*. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 43–47.

3. Chandler D. Topical treatment or prevention of ocular infections // *Pat.U.S.* № 0161250A1, 03.06.2008.

4. Khan M.A., Ahmad S.B. Molecular characterisation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from keratitis patients: a microbiological analysis // *The British journal of ophthalmology*. – 2010. – Vol. 94, № 8. – P. 994–998.

5. Vijay D.W., Beena I.K., Samanta M.K. Polymers used in ocular dosage form and drug delivery systems // *Asian journal of Pharmaceutics*. – 2008. – Vol. 2, № 1. – P. 12–17.

6. Wagner R.S. Kinetics of kill of bacterial conjunctivitis isolates with moxifloxacin, a fluoroquinolone, compared with the aminoglycosides tobramycin and gentamicin // *Clinical Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 2, № 4. – P. 41–45.

7. Yasmin S., Rahul J., Aqil M. Advances in Ophthalmic Drug Delivery Systems : Part I // *Pharmaceutical Reviews*. – 2005. – Vol. 3, № 2. – P. 564–584.

Рецензенты:

Молчанов Геннадий Иванович, д.фарм.н., профессор кафедры «Социально-гуманитарные науки», Филиала ГОУ ВПО «Северо-Кавказский государственный технический университет» Пятигорск;

Околов Виктор Леонидович, д.м.н., врач высшей категории, зав. хирургическим отделением МУЗ «Поликлиника №1» Пятигорска.

WORKING OUT OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF THE EYE DROPS CONTAINING AZITHROMYCIN

Gusov R.M., Stepanova E.F.

*GOU VPO «Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk»,
e-mail: 393332@rambler.ru*

The choice of prolonging polymer for eye drops azithromycin by means of a dialysis method is proved. The structure of eye drops with azithromycin is offered and the technological scheme of their manufacture is developed. Antimicrobial activity of offered drops by a diffusion method in an agar is studied.

Keywords: azithromycin, eye drops, bacterial conjunctivitis, the technological scheme, antimicrobial activity