



НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОБОСНОВАНИЯ СОСТАВА ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ АЗИТРОМИЦИНА

Р.М. ГУСОВ

Е.Н. ВЕРГЕЙЧИН

Б.А. ГУСОВА

*Пятигорский медико –
фармацевтический институт
филиал ГБОУ ВПО
ВолгГМУ Минздрава России*

e-mail: 61312@mail.ru

В работе сообщается о результатах исследований по экспериментальному обоснованию состава глазных капель азитромицина с учетом требований изотоничности и изогидричности глазных капель слезной жидкости.

Ключевые слова: азитромицин, глазные капли, изотоничность, изогидричность.

Глазные капли являются лекарственной формой, требующей все стороннего обоснования их состава, так как ткани глаза весьма чувствительны к воздействию любых физических и химических факторов.

Наряду с такими требованиями к глазным каплям, как стабильность, стерильность, отсутствие механических включений, особое значение придается их изотоничности и изогидричности слезной жидкости. Несоответствие глазных капель этим параметрам слезной жидкости может вызвать болевые ощущения, обильное слезотечение, блефароспазм, чувство жжения, резь, гиперемию и отек конъюнктивы глазного яблока, изменения в роговице, усилить воспалительный процесс [1].

Известно, что слезная жидкость имеет осмотическое давление, равное осмотическому давлению плазмы крови и осмотическому давлению, создаваемому 0,9% раствором натрия хлорида. Следовательно, капли, не вызывающие местнораздражающего действия, должны иметь такое же осмотическое давление, как и 0,9 % раствор натрия хлорида. При этом значение депрессии слезной жидкости равно депрессии плазмы крови, значение которой равно 0,52°С, следовательно, капли, изотоничные слезной жидкости, должны иметь такое же значение депрессии, как плазма крови [2].

Целью данной работы явилось проведение криоскопических исследований, необходимых для экспериментального обоснования состава глазных капель азитромицина.

Материалы и методы. Определение осмолярности проводили в соответствии с ОФС-42-0042-07. Использовали способ определения осмолярности криоскопическим методом. В работе использовали автоматический криоскопический осмометр МТ-5 (НПП «Буревестник»).

Измерение проводили следующим образом. Устанавливали температуру термостатирующего устройства, равную минус 2°С. В стеклянную кювету помещали испытуемый раствор в объеме, равном 0,2 мл, кювету устанавливали в держатель термостата прибора. Затем фиксировали температурную депрессию. Осмолярность раствора рассчитывали по формуле 1:

$$C_{\text{осм}} = \frac{\Delta T}{K} \times 1000$$

где:

C осм – осмолярность мОсм/л,

ΔT – температурная депрессия (°С),

K – криоскопическая константа растворителя (для воды 1,86).

Определение pH проводили в соответствии с ОФС 42-0048-07 потенциометрическим методом. В работе использовали прибор pH-метр, милливольтметр pH – 410 (ОАО «Аквилон»), снабженный комбинированной измерительной электродной парой. Перед работой проводили калибровку прибора в соответствии с инструкцией по эксплуатации по двум растворам стандарт – титров, приготовленным из фиксалянов. В каждом случае проводили три измерения значения pH.

Результаты и их обсуждение. Для изотонирования глазных капель в фармацевтической технологии наиболее часто используют натрия хлорид. Расчет необходимого количества натрия хлорида проводят с учетом осмотического давления, создаваемого всеми ингредиентами глазных капель.

На первом этапе работы проведено определение изотонического коэффициента азитромицина. Для этого было необходимо определить значение депрессии растворов азитромицина.

Так как азитромицин нерастворим в воде, то для повышения растворимости использовался прием солеобразования, обычно применяемый для повышения растворимости антибиотиков. Азит-



ромицин растворяли в 1 М хлористоводородной кислоте, количество которой было найдено экспериментально. Оказалось, что ее количество, необходимое для полного растворения азитромицина, соответствует молярному отношению азитромицин – хлористоводородная кислота 1 : 2, поскольку азитромицин в своей структуре содержит два атома азота и является двукислотным основанием.

Для проведения эксперимента готовили растворы азитромицина с концентрацией от 0,1% до 1%. Данные, полученные в результате эксперимента, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Значения депрессии растворов азитромицина различной концентрации

| C(%) | ΔT | C(%) | ΔT |
|------|-------|------|-------|
| 0,1 | 0,013 | 0,6 | 0,043 |
| 0,2 | 0,020 | 0,7 | 0,048 |
| 0,3 | 0,026 | 0,8 | 0,054 |
| 0,4 | 0,030 | 0,9 | 0,060 |
| 0,5 | 0,035 | 1,0 | 0,065 |

С использованием данных, приведенных в таблице 1, были вычислены значения изотонического коэффициента для растворов азитромицина. Расчет проводился по формуле 2:

$$\Delta t = K \times i \times C, \quad \text{откуда} \quad i = \frac{\Delta t}{K \times C} \quad \text{где:}$$

i – изотонический коэффициент азитромицина,
 Δ t – депрессия раствора с данной концентрацией,
 K – криоскопическая константа растворителя (для воды 1,86),
 C – концентрация азитромицина (моль/л).

Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

Значения изотонического коэффициента растворов азитромицина

| C(%) | i | C(%) | i |
|------|------|------|------|
| 0,1 | 2,91 | 0,6 | 2,88 |
| 0,2 | 2,84 | 0,7 | 2,75 |
| 0,3 | 2,67 | 0,8 | 2,71 |
| 0,4 | 2,53 | 0,9 | 2,69 |
| 0,5 | 2,81 | 1,0 | 2,61 |

Учитывая молярную концентрацию азитромицина и используемое количество хлористоводородной кислоты в соотношении 1:2, можно предположить, что азитромицин с хлористоводородной кислотой образует соль, которая диссоциирует не полностью. Это предположение подтверждают значения изотонического коэффициента, рассчитанные на основе данных измерения депрессии растворов азитромицина.

На следующем этапе эксперимента были рассчитаны количества натрия хлорида, необходимые для изотонирования растворов азитромицина. Для этого использовали среднее значение изотонического коэффициента для натрия хлорида, которое равно 1,82. Его применили в нижеприведенной формуле. Количество натрия хлорида, необходимое для доведения растворов азитромицина до изотоничности слезной жидкости, вычислялось по следующей формуле 3:

$$X = \frac{\Delta T \times Mr}{K \times 1,82 \times 10}$$

где:

X – количество (%) натрия хлорида, необходимое для изотонирования раствора азитромицина,
 ΔT – величина, равная разности значений депрессии сыворотки крови и испытуемого раствора,
 K – криоскопическая константа растворителя (для воды 1,86),
 1,82 – значение изотонического коэффициента натрия хлорида,
 Mr – молярная масса натрия хлорида.



Результаты, полученные при выполнении вычислений, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Количества натрия хлорида, необходимые для изотонирования растворов азитромицина

| С(%) | Кол-во NaCl г/100мл | С(%) | Кол-во NaCl г/100мл |
|------|---------------------|------|---------------------|
| 0,1 | 0,88 | 0,6 | 0,80 |
| 0,2 | 0,86 | 0,7 | 0,79 |
| 0,3 | 0,85 | 0,8 | 0,77 |
| 0,4 | 0,83 | 0,9 | 0,75 |
| 0,5 | 0,82 | 1,0 | 0,72 |

Из результатов, приведенных в таблице, следует, что осмотическое давление, создаваемое азитромицином в водном растворе, незначительно. Расчетные данные были проверены экспериментально. Для этого определены значения депрессии растворов азитромицина, содержащих натрия хлорид в количествах, приведенных в табл. 4.

Таблица 4

Значения депрессии растворов азитромицина различной концентрации после изотонирования натрия хлоридом

| С(%) | ΔТ | С осм мОсм/л | С(%) | ΔТ | С осм мОсм/л |
|------|-------|--------------|------|-------|--------------|
| 0,1 | 0,528 | 284 | 0,6 | 0,514 | 276 |
| 0,2 | 0,520 | 280 | 0,7 | 0,519 | 279 |
| 0,3 | 0,529 | 284 | 0,8 | 0,524 | 283 |
| 0,4 | 0,510 | 274 | 0,9 | 0,526 | 282 |
| 0,5 | 0,521 | 280 | 1,0 | 0,528 | 284 |

Представленные в таблице результаты подтверждают правильность рассчитанных теоретически количеств натрия хлорида, необходимых для доведения растворов азитромицина до изотонических концентраций. Следующим важным параметром, характеризующим качество глазных капель, является соответствие их требованию изогидричности слезной жидкости. Известно, что оптимальным для глазных лекарственных форм являются значения рН, находящиеся в интервале от 7,2 до 7,8 [3].

Для установления соответствия этому требованию потенциометрически были измерены значения рН растворов азитромицина после изотонирования натрия хлоридом. В результате проведенных исследований было установлено, что рН всех указанных растворов не соответствует оптимальному интервалу значений, характерному для слезной жидкости, а находятся в интервале от 4 до 5.

Следовательно, для поддержания оптимального значения рН, нормально переносимого тканями глаза, в состав капель необходимо ввести буферную систему. Для поддержания значения рН, равного 7,4 и являющегося оптимальным для тканей глаза, была выбрана фосфатная буферная смесь следующего состава (на 100 мл): 1,2% – раствора гидрофосфата натрия 81,8 мл и 0,91 % раствора дигидрофосфата калия 18,2 мл [4].

Выбор данной смеси обусловлен тем фактом, что фосфатная буферная система является одним из регуляторов кислотно – щелочной среды в организме человека и физиологична для тканей глаза [5]. Кроме того, данная система применяется в технологии глазных капель длительное время и зарекомендовала себя как хорошо совместимая с водной средой глаза [6].

Компоненты буферной системы являются солями сильной кислоты и сильного основания. С учетом этого факта в водном растворе происходит диссоциация на ионы, вклад которых в суммарное осмотическое давление значителен. Поэтому были определены значения депрессии растворов азитромицина в фосфатной буферной системе.

Приготовление растворов и измерение депрессий проводили в соответствии с описанной выше методикой, используя для доведения растворов до заданного объема вместо воды очищенной фосфатный буфер с рН = 7,4. Данные, полученные в результате эксперимента, представлены в таблице 5.



Таблица 5

Значения депрессии растворов азитромицина, приготовленных с использованием фосфатной буферной системы

| C(%) | ΔT | C(%) | ΔT |
|------|-------|------|-------|
| 0,1 | 0,188 | 0,6 | 0,230 |
| 0,2 | 0,195 | 0,7 | 0,235 |
| 0,3 | 0,210 | 0,8 | 0,240 |
| 0,4 | 0,218 | 0,9 | 0,246 |
| 0,5 | 0,225 | 1,0 | 0,252 |

Из данных, приведенных в таблице, видно, что компоненты буферной смеси вносят свой вклад в осмотическое давление системы.

По вышеописанной формуле (2) были рассчитаны количества натрия хлорида, необходимые для изотонирования данных растворов. Полученные результаты представлены в следующей табл. 6.

Таблица 6

Количества натрия хлорида, необходимые для изотонирования растворов азитромицина в фосфатном буфере

| C(%) | Кол-во NaCl г/100мл | C(%) | Кол-во NaCl г/100мл |
|------|---------------------|------|---------------------|
| 0,1 | 0,57 | 0,6 | 0,50 |
| 0,2 | 0,56 | 0,7 | 0,49 |
| 0,3 | 0,54 | 0,8 | 0,48 |
| 0,4 | 0,52 | 0,9 | 0,47 |
| 0,5 | 0,51 | 1,0 | 0,45 |

Так как возможен процесс протекания химической реакции между азитромицином, натрия хлоридом и компонентами буферной системы, был проведен контроль депрессии растворов азитромицина в буфере после изотонирования рассчитанными количествами натрия хлорида. Соответствующие значения депрессии представлены в следующей табл. 7.

Таблица 7

Значения депрессии растворов азитромицина, приготовленных с использованием фосфатной буферной системы, после изотонирования натрия хлоридом

| C(%) | ΔT | C осм мОсм/л | C(%) | ΔT | C осм мОсм/л |
|------|-------|--------------|------|-------|--------------|
| 0,1 | 0,524 | 282 | 0,6 | 0,525 | 282 |
| 0,2 | 0,517 | 278 | 0,7 | 0,493 | 265 |
| 0,3 | 0,499 | 268 | 0,8 | 0,517 | 278 |
| 0,4 | 0,510 | 274 | 0,9 | 0,513 | 275 |
| 0,5 | 0,529 | 284 | 1,0 | 0,520 | 279 |

ОФС 42-0047-07 ГФ XII издания «Осмолярность» регламентирует осмолярность изотонических растворов в пределах 239 – 376 мОсм/л [7]. Отклонения значений депрессий, полученных экспериментальным путем, незначительно отличаются от депрессии 0,9% раствора натрия хлорида, а, следовательно, и слезной жидкости. Тем самым значение осмотического давления, создаваемого данными растворами, близко к давлению слезной жидкости.

На заключительном этапе было проведено фармакологическое исследование отсутствия у капель раздражающего действия. Для этого в эксперименте на интактных глазах кроликов породы шиншилла определяли местнораздражающее действие разработанных капель, которые инстиллировали в конъюнктивальную полость глаз. Визуально оценивали раздражающее действие по возможному появлению, степени выраженности и длительности проявления гиперемии и отека конъюнктивы, блефароспазма, слезотечения и влиянию на роговицу.

Инстилляция разработанных капель азитромицина вызывала слабо выраженную кратковременную гиперемию конъюнктивы глазного яблока и незначительный блефароспазм. Слезотечения, отека конъюнктивы, изменений со стороны роговицы не наблюдалось. Кроме того, при гистологическом исследовании на срезах конъюнктивы и роговицы глаз кроликов, на которые проводилась ин-



стилляция капель, патологических изменений воспалительного, или какого-либо другого характера, выявлено не было.

Выводы:

1. Проведенные исследования позволили экспериментально обосновать состав глазных капель азитромицина с точки зрения соответствия их требованиям изотоничности и изогидричности слезной жидкости.

2. Кроме того, было показано, что при нанесении на интактный глаз капли азитромицина обладают кратковременным слабо выраженным раздражающим действием, и переносимость тканями глаза разработанных капель азитромицина вполне удовлетворительная.

Литература

1. Михайлова, Н.Н. Изотоничность и изогидричность глазных капель промышленного производства / Н.Н. Михайлова // Фармация. – 2007. – № 2. – С.33 – 35.
2. О роли исследования осмолярности слезной жидкости в диагностике синдрома «сухого глаза» и оценке эффективности лечебных мероприятий / Е.С.Леонова [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 38 – 41.
3. Effects of bathing solution on tensile properties of the cornea. / H. I. Hatami-Marbini [et al.] //Exp Eye Res. – 2013. – Vol. 9, №6. – P.1065– 1078.
4. Халева Е.Л., Перцев И.М., Тихонова С.А. [и др.] Глазные лекарственные препараты. Медико-биологические и фармацевтические аспекты. – Харьков: Изд – во НФаУ, 2006.-116 с.
5. Soft contact lenses for controlled ocular delivery: 50 years in the making / C. González-Chomón [et al.] // Ther. Deliv. – 2013. – Vol. 4, №9. – P. 1141– 1161.
6. In situ gelling systems: a strategy to improve the bioavailability of ophthalmic pharmaceutical formulations / H. Almeida [et al.] // Drug Discov Today.- 2013. – Vol. 7, №3. – P. 879– 901.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации.-XII изд.ч.1 -М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения,2008.-704 с.

SOME ASPECTS OF EXPERIMENTAL BASIS OF AZITHROMYCIN EYE DROPS

R.M. GUSOV

E.N. VYARHEJCHYK

B.A. GUSOVA

*Piatigorsky Medical and
Pharmaceutical Institute, a branch
of the Ministry of Health Medical
University VolgGMU Russia*

e-mail: 61312@mail.ru

In this paper we report the results of studies on the experimental foundations of azithromycin eye drops to meet the requirements and Isohydricity isotonic eye drops tear fluid.

Keywords: azithromycin eye drops, isotonic, Isohydricity.