

Проблема збільшення строку терапевтичної дії лікарських засобів є однією з основних вимог, які ставляться офтальмологами до ліків, що застосовуються при лікуванні очей (3). З цією метою запропоновано застосування полімерних плівок (2, 5) на біорозчинних основах, які в попередніх випробуваннях показали легку переносність у медично-біологічному досліді і є сумісними з слизовою оболонкою ока: полівінілового спирту (ПВС), поліакриламіді (ПАА), полівінілпіролідоні (ПВП) і натрій-карбоксиметилцелюлозі (МаКМЦ) (3).

Із зазначених вище полімерів на спеціальному приладі було виготовлено очні лікарські плівки (ОЛП) з 1% і 10% вмістом аренарину прямокутної форми розміром 8 ммХ4 ммХ0,4 мм, які і використовувалися в наступних дослідях.

Для поліпшення технологічних властивостей плівок з підвищеною крихкістю можливе введення в полімерні основи пластифікаторів, що надаватимуть плівкам еластичність. Такими речовинами є гідрофільні олігоєфіри (4), цетиловий спирт, трибутилцитрат та інші (7).

Для дослідів з метою одержання ОЛП з заниженою крихкістю використовували олігоєфір лимонної кислоти і гліцерину (ЛГ-1,5), одержаний в молярному співвідношенні відповідно 1:1,5; олігоєфір на основі винної, адипінової кислот та діетиленгліколю (ВАД-3) в молярному співвідношенні відповідно 1:1:3 та цетиловий спирт у концентраціях 0,5, 1, 2,5, 5%.

Беручи до уваги технологію приготування і зовнішній вигляд ОЛП, найпридатнішими для дослідів виявились плівки з 0,5 і 1 % вмістом пластифікаторів.

Попередньо оцінку полімерів у комбінаціях з пластифікаторами проводили вимірами таких величин, як еластичність, густина, міцність на розрив, профілограма поверхні, блиск, адгезія та ін.

Беручи до уваги, що ОЛП при лікуванні або профілактиці захворювань мають застосовуватися не частіше одного разу на добу, вміст в них аренарину не повинен перебільшувати вищої добової дози, дозволеної ТФС. У зв'язку з цим особлива увага приділялась вазі ОЛП і кількості аренарину, що міститься в них, бо цей фактор є важливим показником точності дозування препарату в кон'юнктивальну порожнину (табл. 1).

Таблиця 1

Деякі фізичні параметри ОЛП з введеними пластифікаторами

Основи	Пластифікатори та їх процентний вміст в ОЛП	Середня вага ОЛП, мг	Відхилення ваги ОЛП, %	Вміст аренарину в ОЛП, мг	рН	Розчинність ОЛП	
						у спокійному стані, хв.	при 120 колів. хв.
ПАА	ЛГ-1,5 0,5	23,4	±0,03	0,23	6,4	13	7
	1	23,6	±0,04	0,24	6,4	15	8
	ВАД-3 0,5	23,4	±0,02	0,23	6,2	14	6
	1	23,5	±0,03	0,24	6,2	15	7
	ПС 0,5	23,2	±0,03	0,23	6,0	14	8
NaКМШ	1	23,6	±0,06	0,23	6,0	16	9
	ЛГ-1.5 0,5	22,8	±0,04	0,23	6,2	18	10
	1	22,8	±0,02	0,23	6,4	20	11
	ВАД-3 0,5	22,2	±0,02	0,22	6,6	20	8
	1	22,4	±0,03	0,22	6,5	22	9
ПВС	ПС 0,5	22,6	±0,08	0,23	6,4	23	9
	1	22,8	±0,06	0,23	6,2	24	10
	ЛГ-1.5 0,5	23,8	±0,02	0,24	5,8	80	40
	1	24,0	±0,03	0,24	5,6	86	45
	ВАД-3 0,5	24,2	±0,02	0,24	5,8	82	40
ПВП	1	24,4	±0,04	0,24	5,4	84	42
	ПС 0,5	23,8	±0,02	0,24	5,5	83	42
	1	24,0	±0,04	0,24	5,3	85	43
	ЛГ-1.5 0,5	24,2	±0,03	0,24	5,8	60	30
	1	24,4	±0,04	0,24	6,0	60	32
ПВП	ВАД-3 0,5	24,8	±0,05	0,25	6,2	60	30
	1	24,8	±0,03	0,25	6,0	62	34
	ПС 0,5	23,8	±0,02	0,24	6,2	55	32
	1	24,0	±0,03	0,24	5,8	58	33

З даних, наведених в табл. 1, видно, що спосіб приготування ОЛП дає можливість готувати їх з незначними змінами у вазі, дозування аренарину характеризується високою точністю, а рН плівок близьке до кислотно-лужного балансу водяної вологи ока людини, що становить 7,33 г (1).

Спосіб використання ОЛП вимагає надійної їх стерилізації. З цією метою було проведено досліді по добору режимів стерилізації ОЛП.

Найбільшу біологічну активність зберігали ОЛП, виготовлені на стерильних основах (стерилізованих в паровому стерилізаторі при температурі 120°C на протязі 20 хв.) з наступними операціями введення аренарину в асептичних умовах в стерильному боксі або у великому боксі, обробленому бактерицидною лампою.

Для попередньої оцінки пролонгуючих властивостей зазначених полімерів з пластифікаторами завдяки трудомісткості і тривалості існуючих методів визначення концентрації лікарських речовин у кон'юнктивальній порожнині (метод дифузії в агар із застосуванням тонких дисків) було використано методику так званої «нікелевої» проби, яка дає можливість визначити тривалість контакту основи з поверхнею оболонок ока (6). Попередні контрольні досліді показали, що забарвлення нікелю хлориду й аренарину в різних співвідношеннях не змінюється.

Суть зазначеної методики полягає в тому, що в полімерні основи ОЛП додавали нікелю хлорид, який потім визначали в слізній рідині ока за зміною забарвлення фільтрувального паперу, змоченого реактивом Чугаєва (1% спиртовий розчин диметилглюксиму). Час, протягом якого нікелю хлорид знаходився в кон'юнктивальній порожнині, був індикатором тривалості контакту взятого полімеру з оболонками ока. Цей тест, на думку авторів, має переваги перед іншими (використання флуоресцеїну, метиленового синього), тому що нікелю хлорид нерозчинний в ліпоїдних мембранах і не сорбується оболонками ока (3).

Таблиця 2

Динаміка концентрації нікелю хлориду в діалізаті, о/о

Діалізуючий розчин	Інтервали часу, хв							Метрологічні характеристики
	50	60	90	120	165	210	240	
5% ПВП	0,115	0,160	0,210	0,250	0,285	—	—	$X = 0,212$ $n = 6$ $c = 0,7 \cdot 10^3$ $c_x = 1,75 \cdot 10^3$
5% ПАА	0,120	0,180	0,215	0,265	0,290	0,284	0,285	$I_{0,95} = 0,002$ $A = \pm 0,94\%$
5% ПВС	0,100	0,175	0,210	0,245	0,255			
5% NaКМЦ	0,116	0,168	0,234	0,250	0,265	0,288	0,288	
Вода	0,165	0,260	0,285					

Примітка. Концентрація нікелю хлориду в діалізуючому розчині становила 0,3%.

Для визначення сорбуючої здатності взятих полімерів відносно катіона нікелю і можливого комплексоутворення нами був здійснений діаліз нікелю хлориду з полімерних розчинів через напівпрониклу мембрану.

Визначення концентрації нікелю хлориду в діалізаті проводили з допомогою інтерферометра ультразвукового лабораторного УЗІЛ-1 на основі залежності швидкості розподілення ультразвукових коливань у речовині від довжини хвилі в досліджуваному розчині і частоти коливань

$$C = Lf, \text{ де}$$

C —швидкість розподілення коливань,

f —частота коливань,

L —довжина хвилі.

В табл. 2 наведено сумісні концентрації нікелю хлориду через відповідні інтервали часу.

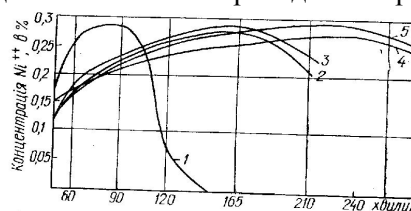
Дані, наведені в табл. 2, показують, що нікелю хлорид повністю вимивається з полімерних розчинів і відповідно катіони нікелю не зв'язуються вільними функціональними групами полімерів.

Таким чином, наведена методика (6) може бути використана для порівняльної оцінки пролонгуючої здатності зазначених полімерів.

Для визначення пролонгуючого ефекту полімерних плівок у дослідах на кроликах завчасно було приготовлено шкалу кольорів, яка відрізнялась за інтенсивністю забарвлення. З цією метою смужки фільтрувального паперу змочували 1% спиртовим розчином диметилглюксиму, проявляли розчинами нікелю хлориду відомих концентрацій — 0,05, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25 і 0,3%.

В дослідах *in vivo* було використано 10 кроликів вагою 2,0—2,5 кг породи шиншила. Кожна ОЛП містила кількість нікелю хлориду, рівну кількості останнього у двох краплях 0,3% розчину, який використовували для порівняння. Визначення концентрації іонів нікелю проводили через відповідні інтервали часу.

У результаті було встановлено, що максимальна концентрація іонів нікелю досягається на протязі перших 10хв. Наступні зміни концентрації іонів нікелю залежать від виду полімеру, в якому він знаходиться.



Динаміка концентрації іонів нікелю в кон'юнктивальній порожнині кроликів: 1 — 0,3% водний розчин, 2 — ОЛП на основі ПВП, 3 — ОЛП на основі ПАА, 4 — ОЛП на основі ПВС, 5 — ОЛП на основі NaКМЦ.

На рисунку зображено динаміку концентрації іонів нікелю в присутності полімерних основ.

При введенні у водному розчині нікелю хлорид майже не визначається вже через 30хв. (див. рис, крива 1). Застосування полімерів у кілька разів збільшує тривалість контакту іонів нікелю з оболонками ока, причому найменший час контакту спостерігався з плівок на ПВП і ПАА з пластифікаторами (рис, криві 2, 3); в 2—3 рази більший — з плівок на ПВС і №КМЦ з пластифікаторами (рис, криві 4, 5).

Це явище, зокрема, пояснюється повільною розчинністю ОЛП на основах ПВС і №КМЦ, що зумовлює більш тривалий контакт нікелю хлориду з оболонками ока.

Таким чином, за допомогою раціональної методики (6) вдалося визначити пролонгуючу дію ОЛП в порівнянні з очними краплями, приготовленими з одним і тим же препаратом, але на різних основах-носіях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бунин А. Я., Яковлев А. А., Вестник офтальмологии, 1973, № 5, 5.—2. Майчук Ю. Ф., Антибиотики, 1967, № 5, 432. —3. Хромов Г. Д., Старунова Л. Н., Майчук Ю. Ф., Давыдов А. Б., Кондратьева Т. С., Хим.-фарм. журн., 1974, № 6, 24. —4. Чукурова Р. И., В кн.: Материалы конференции молодых ученых 1-го Московского мед. ин-та, М., 1971, ч. I, 85. —5. Яковлев А. А., Ленкевич М. М., Вестник офтальмологии, 1966, № 6, 40.
6. Krishna N., Brow R, Am. J. Ophthal., 1964, 57, 99.-7. Sciarra J. J, Gidwani R. N., J. Pharm. Sri., 1972, 61, 5, 754.

Надійшла 23.02.1977 р.

ON THE INVESTIGATION OF EYE DRUG FILMS

L. A. KHRISTENKO, D. P. SALO, I. M. PERTSEV and A. K. NEGRASH

Kharkov Pharmaceutic Institute

SUMMARY

The technology is described of manufacturing eye drug films with arenarin showing a reduced friability as a result of introducing plastificators.

It was shown experimentally in vivo that arenarin from eye drugs film manufactured on different polymere base produced a prolonged effect.

•