УДК 615.276´457.014.22´24.07:543

Разработка состава, технология и стандартизация офтальмологических лекарственных форм с ортофеном

Э.Ф. Степанова, С.Н. Степанюк, С.В. Тараненко

Пятигорская государственная фармацевтическая академия,
Пятигорск, Россия

Предложены офтальмологические лекарственные формы с ортофеном – глазные лекарственные пленки и пролонгированные глазные капли. Разработан их состав, технология длч производства в аптечных условиях, стандартизация. Проведены подробные биофармацевтические исследования in vitro по выбору оптимальных вспомогательных компонентов. Выбран способ количественного анализа ортофена в разработанных лекарственных форм – с помощью спектрофотометрии.

В настоящее время все большее внимание уделяют рациональным способам лечения различных заболеваний. В связи с этим находят наибольшее применение лекарственные формы, обеспечивающие оптимальное действие лекарственного средства и его высокую биологическую доступность.

Актуален этот вопрос и для глазных лекарственных форм. Глазная лекарственная форма - одна из наиболее ответственных структурных единиц современной фармакотерапии, требующая использования современных четких технологий и методов стандартизации.

Одним из распространенных противовоспалитедьных средств является ортофен – препарат-дженерик, синтезированный в России. Поэтому ассортимент его лекарственных форм, в том числе офтальмологических может быть достаточно широк. [1]

Вопросы индивидуального изготовления глазных лекарственных форм (ГЛФ) имеют в том числе технолого-экономическое значение, т.к. отечественные препараты промышленного выпуска не обеспечивают широкого ассортимента, достаточно дороги по цене, поэтому для больных с хроническими офтальмологическими заболеваниями глазные лекарственные формы, приготовленные в условиях аптеки, практически необходимы. [7]

Поэтому при выборе лекарственных форм с ортофеном, необходимо учитывать возможность выполнения их технологий в условиях аптечного производства.

Нами была разработана современная ГЛФ с ортофеном – глазные лекарственные пленки (ГЛП), которые способны оказывать пролонгированное тера-

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version http://www.fineprint.c

певтическое воздействие на воспалительные процессы, часто встречающиеся в офтальмологической практике.

Накоплен многочисленный опыт, свидетельствующий о зависимости качества, стабильности и фармакотерапевтической эффективности лекарственных форм от фармацевтических факторов. Исследования подтверждают необходимость тщательного выбора вспомогательных веществ (ВВ) при разработке глазных лекарственных форм, учета влияния концентрации лекарственного вещества, методов приготовления на биофармацевтические показатели качества лекарственной формы – высвобождаемость и всасываемость из неё активных ингридиентов. Выбор оптимальной композиции ВВ для глазных лекарственных форм очень важен.

В качестве исследуемых ВВ были взяты следующие композиции:

с применением поливинилпирролидона (ПВП);

с применением поливинилового спирта (ПВС);

с применением метилцеллюлозы (МЦ).

В качестве пластификатора во все основы добавлялся глицерин. Состав основ представлен в таблице 1.

Основа	МЦ, г	ПВС, г	Глицерин, г	ПВП, г	Вода очищенная, мл
Основа №1	-	-	1,0	3,0	До 20
Основа №2	-	5,0	1,0	-	До 20
Основа №3	0,5	-	1,0	-	До 20

При этом оказалось, что оптимальным составом является основа №3 на базе МЦ, которая образует эластичные пленки, однородные, бесцветные и прозрачные.

Т.о., нами выбран следующий состав:

Натрия тиосульфат	0,02
Трилон Б	0,01
МЦ	0,5
Вода очищенная	9,5 мл.
Глицерин	1,0
Боратная буферная система с pH 8,85	до 20 мл

Боратная буферная система вводится в состав ГЛП для стабилизации лекарственной формы и обеспечения оптимального терапевтического эффекта. [4]

Натрия тиосульфат и трилон Б в равных количествах используются в ГЛП в качестве комбинированного антиоксиданта. По данным литературы, оптимальная стабильность раствора ортофена достигается при равных количествах антиоксиданта и ортофена. [3]

Технология предложенной ГЛП была традиционна, выполнялась с соблюдением всех требований асептики, необходимых для изготовления ГЛФ. За-

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version http://www.fineprint.c

вершающим технологическим этапом было получение пленочной массы и формование собственно пленок, для чего гомогенезированную смесь выливали в чашку Петри, смазанную 95% этиловым спиртом. Далее сушили при температуре 45°С, охлаждали до 36°С. Готовую пленку снимали с формы и оставляли на 6-8 часов для удаления деформационных напряжений, после чего разрезали на отдельные ГЛП необходимых размеров.

Полученная плёнка отвечала всем требованиям, предъявляемым к внешнему виду ГЛП: плёнка гладкая, без шероховатостей, без трещин и разрывов. [6]

Кроме ГЛП, нами были приготовлены 0,1% глазные капли ортофена с применением тех же антиоксидантов и стабилизаторов по двум прописям.

Пропись №1.

Ортофен	0,05
Натрия тиосульфат	0,025
Трилон Б	0,025
ПВП	1,0
Вода очищенная	9 мл
Боратная буферная система с pH 8,85	до 50 мл

Пропись №2.

Ортофен	0,05
Натрия тиосульфат	0,025
Трилон Б	0,025
МЦ	0,05
Вода очищенная	10 мл
Боратная буферная система с pH 8,85	до 50 мл

Технология глазных капель выполнялась традиционно для аптечных условий, обеспечивающих получение стерильного целевого продукта. [5]

Для установления основных биофармацевтических характеристик предложенных форм были использованы методы in vitro, в т.ч. диализ через полупроницаемую мембрану.

В качестве диализной среды брали очищенную воду: отобранные пробы проверяли на количественное содержание ортофена: измеряли оптическую плотность с помощью спектрофотометра СФ-26 при длине волны 276 нм. В качестве раствора сравнения использовали разведение 2,5% раствора МЦ.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version http://www.fineprint.c

Расчет содержания ортофена в диализаторе в граммах проводили по формуле:

$$C_x = \frac{A_x * W * P}{E_{1см}^{1\%} * a * 1}$$

где Сх – содержание ортофена,г;

W – объем диализата, мл;

Р – масса одной ГЛП, г;

Ах – оптическая плотность пробы раствора ортофена в диализате;

а – навеска ГЛП, взятая на анализ, г;

$E_{1см}^{1\%}$ - удельный коэффициен поглощения раствора ортофена, равный 313;

1- толщина кюветы, см.

Результаты степени высвобождения ортофена из ГЛП представлены на рис. 1.

Высвобождение ортофена из ГЛП на основе МЦ

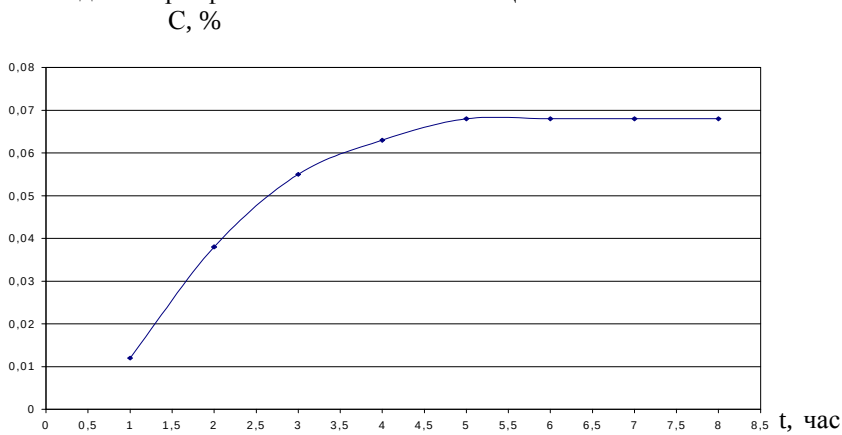

Рис. 1

Как видно из рисунка, высвобождение ортофена из ГЛП наблюдалось уже через 30 минут от начала опыта и достигло максимального значения через 2,5 часа.

Аналогичные исследования были проведены и в отношении глазных капель с ортофеном, приготовленных по вышеуказанным прописям.

Оказалось, что наиболее полное высвобождение действующего компонента происходит из глазных капель, содержащих МЦ.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version http://www.fineprint.c

Анализируя проведенные сравнительные биофармацевтические исследования можно заключить, что ГЛП обладают более выраженным пролонгированным действием: максимум высвобождения ортофена из ГЛП наступал через 2,5 часа от начала опыта, в то время как максимум высвобождения его из глазных капель наступал через 40 минут от начала опыта.

Что касается стандартизации ГЛП, то она проводилась по следующим показателям: растворимость, прочность, эластичность пленки, отклонения от средней массы, величины pH, содержание влаги, подлинность ортофена и его количественное содержание.

Отклонения от средней массы, определяли по формуле:

$$X\% = \frac{(X - X_{cp})*100}{X_{cp}}$$

где X – масса одной ГЛП, в г;

Xср –средняя маса ГЛП, в г.

Среднее значение pH слёзной жидкости составляет 7,4. Комфортными считаются глазные лекарственные формы с интервалом pH от 4,5 до 9,0.

Для определения pH водного раствора полученных ГЛП, 20 плёнок растворяли в 5 мл воды очищенной, раствор фильтровали. Измеряли pH полученного фильтрата с помощью потенциометра. Среднее значение pH трёх определений оказалось 7,6, что также соответствовало существующим в отношении глазных форм требованиям. Подлинность препарата в исследуемых лекарственных формах определяли с помощью соответствующих качественных реакций и тонкослойной хроматографии. Количественное определение ортофена в разработанных лекарственных пленках проводили с помощью спектрофотометрии. Результаты определений представлены в табл. 2. [5]

Таблица 2

Результаты количественного определения ортофена в приготовленных ГЛП

Навеска, г	Оптическая плотность	Найдено ортофена		Метрологические характеристики.
		г	%	
0,0722	0,692	0,000088	98,7	$\overline{X}$ =98,4% S2=1,78 S $\overline{x}$ =0,35 ΔX=0,91 E=0,92%
0,0754	0,692	0,000085	98,5	
0,0823	0,694	0,000076	96,9	
0,0684	0,690	0,000090	99,6	
0,0739	0,692	0,000085	98,5	
0,0783	0,693	0,000083	98,3	

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version http://www.fineprint.c

Как видно из приведенных в таблице 2 данных, разработанная методика позволяет определить ортофен в ГЛП с относительной погрешностью ±0,92% и может быть рекомендована для стандартизации данной лекарственной формы.

Результаты количественного определения ортофена в глазных каплях спектрофотометрическим способом представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты количественного определения ортофена в глазных каплях

Навеска, мл	Оптическая плотность	Найдено ортофена %		Метрологические характеристики
0,75	0,64	0,099	98,7	$\overline{X}$ =0,0995% S2=0,0000018 S $\overline{x}$ =0,00055 ΔX=0,0014 E=1,42%
0,75	0,62	0,099	98,5	
0,75	0,66	0,10	96,9	
0,75	0,69	0,10	99,6	
0,75	0,61	0,099	98,5	
0,75	0,66	0,10	98,3	

Как видно из приведенных в таблице 3 данных, разработанная методика позволяет определить ортофен в глазных каплях с относительной погрешностью ±1,42%, что также позволяет рекомендовать её для стандартизации данной лекарственной формы.

Далее была установлена стабильность разработанных ГЛФ с ортофеном. Оказалось, что глазные капли с ортофеном могут храниться в течение 3-х месяцев, а ГЛП более полугода, что свидетельствует о большей стабильности ортофена в виде ГЛП.

Т.о., разработаны составы противовоспалительных пролонгированных глазных капель и ГЛП с ортофеном.

Проведено их биофармацевтическое изучение in vitro, выполнена их стандартизация и установлены сроки хранения. В итоге показано, что по составу и технологии, стабильности и предложенным способам анализа настоящая лекарственная форма может быть использована в офтальмологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антиоксидантные свойства ортофена./А.В. Лебедев, А.В. Кузьмин, Д.О. Левицкий, Г.И. Степанюк // Фармакология и токсикология.-1989.-Т.52,№3.- С. 59-62.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version http://www.fineprint.c

2. Белоусов Ю.В., Макеев В.С., Лепахин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. - М.: Медицина, 1993. – 544С.
3. Бессонова Н.И., Васлевская В.Ю. Стабильность глазных капель в процессе использования. // Фармация-1991 - №3. -С. 59-62.
4. Гендролис А. Ю. Глазные лекарственные формы в фармации. - М., 1988.-256С.
5. Глазные капли ортофена 0,1% и 0,2%. Проекты фармакопейных статей // Фармация. – 1998. - №4 - С. 17-18.
6. Триус Н.В. Суранова А.В., Нерасимова Г.А. Общие показатели оценки качества лекарственной формы - плёнки лекарственные // Резервы совершенствования лекарственного обеспечения населения РСФСР-Владимир, 1991.- 94С.
7. Фомина А.В., Кича Д.И. Формирование ассортиментной политики // Новая аптека. – 2001. - №2 - С. 33-35.

The development of composition, technology and standardization of ophthalmologic medicinal forms including orthophenum

E.F. Stepanova, S.N. Stepanyuk, S.V.Taranenco

The ophthalmologic medicinal forms including orthophenum proposed are the officinal eye-pellicles and the prolonged eye-drops. The chemical compound, the technology of manufacturing in chemist's shops conditions and standardization have been developed as well. Detailed biopharmaceutical research in vitro on selection of optimal subsidiary components has been conducted. Method of quantitative analysis of orthophenum in developed medicinal forms based on the spectrophotometry has been selected.

PDF created with FinePrint pdfFactory Pro trial version http://www.fineprint.c