



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 20234 (13) C1

(51)6 A 61 K 33/00

ОПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІД

(54) АНТИМІКРОБНІ ОЧНІ КРАПЛІ "ОФТАДЕК"

1

- (21) 95031423  
 (22) 30.03.95  
 (24) 28.02.2000  
 (46) 28.02.2000. Бюл. № 1  
 (56) Машковский М.Д. Лекарственные средства, - М.: Медицина. - 1993. - Т. 2. - С. 477-478.  
 (72) Палій Гордій Кіндратович, Ковальчук Валентин Петрович, Когет Тамара Олександрівна, Палій Ірина Гордіївна, Сидорук Алла Володимирівна, Палій Віктор Гордійович  
 (73) Палій Гордій Кіндратович

2

- (57) Антимікробні очні краплі, що містять протимікробну речовину, хлорид натрію та воду, які відрізняються тим, що як антимікробну речовину містять декаметоксин та додатково містять поліглюкін при наступному співвідношенні, мас. %:
- |               |           |
|---------------|-----------|
| Декаметоксин  | 0,1-0,02  |
| Хлорид натрію | 0,87-0,93 |
| Поліглюкін    | 6,0       |
| Вода          | Решта     |

Винахід належить до медицини, а саме, до офтальмології і може застосовуватись для профілактики та лікування інфекційно-запальних і вірусних захворювань очей.

Інфекційно-запальні захворювання очей (кон'юнктивіт, гонобленорея, хламідіозні пошкодження слизової оболонки ока) спричиняються мікроорганізмами. Комплексне лікування вказаних захворювань очей полягає в місцевому застосуванні антимікробних засобів. Для місцевого лікування найпоширенішим є використання інстиляції розчинів фурациліну, сульфацил-натрію, норсульфазол-натрію, сульфадіазин-натрію, протарголу, пеніциліну, стрептоміцину, що проявляють протимікробну активність.

Найбільш близьким за технічною суттю до винаходу, який заявляється, є спосіб лікування пошкодження слизових оболонок очей шляхом закапування 10% розчину сульфадіазину натрію на 7% по-

лівініловому спирті (ПВС). Препарат застосовується при лікуванні захворювань, викликаних бактеріями (Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах, т. 2 - 12-е изд. переработанное и доп. - М.: Медицина, 1993. - С. 477-478).

Задачею винаходу є створення антимікробних очних крапель шляхом сполучення сукупності речовин, направленою на максимальне пригнічення збудників захворювань і пролонгування антимікробної дії препарату.

Поставлена задача вирішується тим, що антимікробні очні краплі, згідно з винаходом, як протимікробну речовину утримують декаметоксин та додатково містять хлорид натрію та поліглюкін при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

Декаметоксин	0,01-0,02
Натрій хлорид	0,87-0,93
Поліглюкін	6,0
Вода для ін'єкцій	Решта

(19) UA (11) 20234 (13) C1

Основними діючими речовинами антимікробних крапель є декаметоксин і поліглюкін.

Декаметоксин – [1,10-декаметиленбіс(N,N-диметилментоксикарбонілметил)амонію дихлорид] – має широкий спектр антимікробної дії відносно грам-позитивних (стафілококи, стрептококи, пневмококи), грамнегативних (гонококи, менінгококи) коків, коринебактерій, ентеробактерій, псевдомонад, найпростіших, дерматофітів, дріжджеподібних грибів роду *Candida*, хламідій та вірусів.

Декаметоксин підсилює дію традиційних антимікробних засобів у випадках комплексного лікування. Препарат діє бактерицидно, фунгіцидно, вірусцидно (Палій Г.К., Волянський Ю.Л., Демчук В.И. К механизму действия декаметоксина на микробную клетку // Молекулярная биология бактерий. – Краснодар, 1978. – С. 176). Препарат дозволений до медичного застосування як протимікробний засіб.

Поліглюкін (ФС 42-2023-86) – полісахарид декстран з молекулярною масою 50000–70000, білий аморфний порошок без запаху, що використовується для виготовлення 6% розчину на 0,9% ізотонічному розчині натрію хлориду.

Як відомо, ефективність крапель збільшується при зменшенні швидкості їх елімінації. Мікробний полісахарид поліглюкін надає краплям необхідну в'язкість, що, в свою чергу, призводить до пролонгованої дії антисептика декаметоксина, збільшує час контакту з тканинами слизових оболонок, зменшує швидкість елімінації препарату, сприяє більш тривалій дії на збудників інфекційних захворювань.

Вирішення задачі винаходу ілюструють такі конкретні приклади.

**П р и к л а д 1.** Технологія виготовлення антимікробних очних крапель.

В простерилізований реактор, перевірений на окислюваність, набирають воду для ін'єкцій (приблизно 2/3 необхідного об'єму), завантажують розраховану кількість (на весь заданий об'єм) порошку поліглюкіну (до одержання 6% розчину) і розчиняють його при помірному нагріванні. До розчину додають розраховану кількість (на весь заданий об'єм) натрію хлориду, за допомогою мішалки розчин перемішують до повного розчинення натрію хлориду. Потім доливають воду для ін'єкцій до заданого об'єму і перемішують протягом 10 хвилин. Розчин стерилізують при 120°C протягом 20 хвилин, після чого охолоджують до 20°C. Декаметоксин в асептичних умовах розчиняють у воді для ін'єк-

цій при температурі близько 30°C (приблизно 10% розчин). Приготований розчин декаметоксину в асептичних умовах (під факелом) кількісно переносять в реактор і перемішують протягом 15 хвилин. Відбирають проби на аналіз і після відповідності показників кількісного вмісту декаметоксину, натрію хлориду, поліглюкіну, рН готовий розчин по стерильному трубопроводу під тиском 0,1 МПа (1,0 бар) подають на фільтр; фільтруючим матеріалом є передфільтр бельтінг з подальшою подачею на фільтр "PALL" (0,5 мкм) і стерилізуючий фільтр "PALL" (0,01 мкм) перед розливом та укупокою).

Розлив стерильного препарату здійснюють в стерильні флакони в локальній зоні 1 класу чистоти у флакони по 5 або 10 мл, герметично укупокоюють.

Одержаний препарат є безбарвною прозорою рідиною.

**П р и к л а д 2.** Дослідження антимікробних властивостей очних крапель проводили на 22 тестових та клінічних штаммах мікроорганізмів. В експерименті використовували грам-позитивні та грамнегативні мікроорганізми. Антимікробну активність очних крапель визначали за методом серійних розведень препаратів у рідкому поживному середовищі.

Результати досліджень протимікробної дії крапель порівняно з розчином сульфапіридазину натрію 10% на 7% ПВС наведені в табл. 1.

Як свідчать дані експерименту, очні краплі, згідно з винаходом, за своєю бактериостатичною дією перевищували активність крапель прототипу стосовно *S.aureus* 209 P в 668–1335 раз, в 80–1300 раз – відносно *S.epidermidis* 130, в 800–1592 рази – відносно *S.saprophyticus* 15303. Слід відзначити відсутність бактерицидної активності крапель сульфапіридазину натрію, що узгоджується з даними літератури.

Високочутливими до крапель з декаметоксином виявились представники родини Enterobacteriaceae. На них краплі без поліглюкіну діяли в МБцК 6,25–33,3 мкг/мл. Ці показники зменшувались у присутності поліглюкіну. Наприклад, відносно *E.coli* M-17 МБцК 4,17 мкг/мл, на *P.vulgaris* МБцК 3,125 мкг/мл.

Аналізуючи дані щодо антибактеріальної дії крапель з декаметоксином та поліглюкіном відносно представників родини Pseudomonadaceae можна зробити висновки про їх високу активність порівняно з розчином прототипу: МБсК крапель без поліглюкіну 12,5–100 мкг/мл, МБцК – 41,7–200 мкг/мл. При внесенні до складу кра-

пель поліглюксіну 6% МБсК дорівнювала 12,5–41,7 мкг/мл, МБцК – 25–41,7 мкг/мл.

На грам-позитивні мікроорганізми краплі сульфадіазино натрію 10% не 7% ПВС діяли в дуже великих концентраціях, не проявляючи при цьому бактеріцидного ефекту. Наприклад, стосовно *P.aeruginosa* F-51 краплі діяли в концентрації 5000 мкг/мл, тобто були в 400 раз менш ефективними, ніж краплі з декаметоксином і поліглюкіном.

**П р и к л а д 3.** Терапевтичну ефективність антимікробних очних крапель вивчали на моделі гнійного кон'юнктивіту у тварин. Експерименти проводили на кролях породи шиншила, у яких відтворювали гострий стафілококовий кон'юнктивіт за відомою методикою (Кутская И.П., Голубев В.Н., Королева В.Г., Лобусева А.Н. Глазные капли гентамицина сульфата пролонгированного действия // Антибиотики. – 1981. – С. 60–64). Як препарат порівняння застосовували розчин сульфадіазино натрію 10% на 7% ПВС. Першій контрольній групі інстилювали ізотонічний розчин хлориду натрію.

Через 24 год. після зараження у всіх тварин розвивався гострий стафілококовий кон'юнктивіт. Він характеризувався значним виділенням гною з очей кролів, гіперемією кон'юнктиви, набряком.

Тварин почали лікувати через 24 год після зараження. Інстиляцію проводили протягом 10 днів з інтервалом 4 год. Схема лікування та доза лікування були загальноприйнятими. Ефективність крапель визначали за кількістю колонієутворюючих одиниць (КУО) *S.aureus*, що давали ріст на пластинчатому м'ясопептонному агарі

(МПА) після посіву досліджуваного матеріалу та за інтенсивністю перебігу запального процесу, який оцінювався в балах за трибальною системою.

5 Результати лікування подані в табл. 2.

При використанні крапель з декаметоксином та поліглюкіном на 2–4 дні швидше знижувалась кількість гною, зменшувались гіперемія та набряк, не спостерігалось подразнюючої дії порівняно із застосуванням крапель прототипу. Використання останніх призводило до ускладнення перебігу захворювання, що проявлялось в інтенсивному виділенні гною, почервоначенні та гіперемії кон'юнктиви, протягом перших чотирьох днів лікування, і, як наслідок, реєструвалось підвищення ступеня важкості від 2,0 до 2,7. Деякий час після одужання тварин спостерігалось незначне почервоначення слизової оболонки ока.

Зменшення концентрації декаметоксинової нижче 0,01% призводить до втрати лікувальної ефективності у випадку інфікування слизової ока грамнегативною флорою. Концентрації декаметоксинової вище 0,02%, можуть негативно діяти на високочутливий до хімічних впливів епітелій рогики.

Аналіз результатів досліджень дозволяє зробити закономірний висновок про виражені протимікробні та хімотерапевтичні властивості антимікробних очних крапель, одержаних згідно з винаходом, порівняно з краплями прототипу. Повна нешкідливість, висока лікувальна активність дозволяє застосовувати очні краплі з декаметоксином та поліглюкіном в практиці лікування та профілактики очних хвороб і після операційних ускладнень, як у дорослих так і дітей.

Таблиця 1

Порівняльна протимікробна активність крапель сульфадіазино натрію та антимікробних очних крапель, згідно з винаходом, мкг/мл

Мікроорганізми	Прототип		Очні краплі з декаметоксином			Очні краплі з декаметоксином та поліглюкіном		
	Розчин сульфадіазино натрію 10% на 7% ПВС		МБсК	Р	МБцК	МБсК	Р	МБцК
	МБсК	МБцК						
<i>S aureus</i> 209 P	520	0	0,78	<0,05	1,56	0,65	<0,05	1,31±0,34
<i>S epidermidis</i> 130	390	0	0,049	<0,05	0,195	0,003	<0,05	0,012
<i>S saprophyticus</i> 15303	156	0	0,195	<0,05	0,39	0,098	<0,05	0,195
<i>E coli</i> M-17	0	0	5,21±1,38		6,25	3,125		4,17±1,39
<i>P vulgaris</i>	0	0	16,7±5,14		25,0	1,56		3,125
<i>P mirabilis</i>	0	0	29,7±13,5		33,3±10,2	10,4±2,6		16,7±5,1
<i>P aeruginosa</i> ATCC	0	0	12,5		41,7±10,2	12,5		25,0
<i>P aeruginosa</i> F-51	0	0	100,0		200,0	41,7		41,7

Примітка. Р – показник достовірності.

Таблиця 2  
Кількість КУО (%) та середній індекс важкості перебігу захворювання при застосуванні крапель прототипу та антимікробних крапель, згідно з винаходом

День лікування	Прототип краплі сульфадимідазину натрію 10% на 7% ПВС		Очі краплі з декаметоксином				Очі краплі з декаметоксином та поліглукіном			
	К-сть КУО, %	Середній індекс важкості	К-сть КУО, %	P	Середній індекс важкості	P	К-сть КУО, %	P	Середній індекс важкості	P
1	100	2	100		2		100		2	
2	126,5	2,3	40,2	<0,001	2	<0,05	47,3	<0,01	1,3	<0,05
3	116,5	2,7	30,1	<0,05	2,7	<0,05	7,3	<0,05	1,7	<0,05
4	120,4	2,3	33,9	<0,01	2	<0,05	14,0	<0,01	1	<0,05
5	202,0	1,7	8,5	<0,05	1,7	<0,05	9,5	<0,05	0,3	<0,05
6	181,6	1,3	6,3	<0,05	1	<0,05	0	<0,001	0	<0,05
7	112,2	1,3	2,5	<0,05	0,3	<0,05	0	<0,001	0	<0,05
8	42,9	0,7	0,9	<0,05	0	<0,05	0	<0,05	0	<0,05
9	40,8	0,3	0	<0,05	0	<0,05	0	<0,05	0	<0,05

Примітка P - показник достовірності

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор О. Обручар

Замовлення 544

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101