



УКРАЇНА

(19) UA (11) 27838 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/695

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ОФТАЛЬМОЛОГІЧНА СУСПЕНЗІЯ "ОФТАСИЛ"

1

2

(21) u200708773

(22) 30.07.2007

(24) 12.11.2007

(72) ГЕРАЩЕНКО ІГОР ІВАНОВИЧ, UA, МІШИНА
ЛЮДМИЛА ГЕННАДІЇВНА, UA, САЛДАН ЮЛІЯ
ЙОСИПІВНА, UA

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, UA, ІНСТИТУТ
ХІМІЇ ПОВЕРХНІ ІМ. О.О. ЧУЙКА НАН УКРАЇНИ,
UA

(56)

(57) Офтальмологічна суспензія, що містить
високодисперсний діоксид кремнію та
левоміцетин, яка **відрізняється** тим, що
додатково містить глюкозу як ізотонічну речовину
при такому складі компонентів на 100 мл готового
продукту:

високодисперсний діоксид кремнію	1,0-2,5 г
левоміцетин	0,25 г
глюкоза	4,8-5,3 г
вода	до 100 мл.

Корисна модель належить до лікарських форм на основі синтетичного високодисперсного діоксиду кремнію (ВДК), який має високу ранцілюючу здатність, що може бути використано у офтальмологічній практиці для лікування запальних процесів переднього відділу ока.

Відомий досвід використання сорбентів, зокрема ВДК, у комплексному лікуванні хімічних опіків і гнійно-запальних процесів переднього відділу ока. ВДК застосовують у вигляді суспензії для інстиляцій в око з метою нейтралізації і видалення пошкоджуючого агента під час первинної допомоги при опіках очей, видалення з раневої поверхні токсичних продуктів, денатурованих білків як причини аутоінтоксикації та аутосенсибілізації, зв'язування патогенної мікрофлори та мікробних токсинів [Якименко С.А., Давыденко Г.И., Бондаренко Г.И. Применение сорбента "Полисорб МП" для оказания неотложной помощи и лечения ожогов глаз // Офтальм. Журнал. -1998. -№4.-с.273-276]. Недоліками цього методу є те, що суспензія, яку готують ех tempore, неоднорідна за розмірами частинок; у суспензії відсутня антимікробна дія.

Найбільш близькою за технічною суттю і лікувальною дією є комплексна суспензія, що містить 1,5 - 2,5мас. % ВДК і 0,25% левоміцетину. З метою надання більшої однорідності суспензію готують методом диспергування за допомогою електромеханічних пристроїв (високооборотова мішалка, кульовий млин [Спосіб одержання лікарської форми на основі аморфного високодисперсного діоксиду кремнію / О.О. Чуйко,

М.Б. Луцюк, Є.П. Воронін, Є.М. Пахлов, І.І. Геращенко, О.О. Пентюк, І.Р. Салдан // Пат. №52744 (Укр.), опубл. 15.01.03., Бюл. №1]), для ізотонування вводять боратний (рН 6,7) або борно-ацетатний (рН 6,05) буфер. Суспензія має дезінтоксикаційний ефект завдяки білоксорбційним властивостям ВДК та антимікробну дію завдяки левоміцетину [Буглова Т.Ю., Салдан Й.Р., Геращенко І.І. Експериментальне обґрунтування використання колоїдного розчину полісорбу в офтальмологічній практиці // Ліки, 1999. - №3-4. - с.82-84]. Проте, сольові буферні системи викликають електролітну коагуляцію суспензії ВДК: вона швидко розшаровується, при цьому розмір частинок збільшується, що є небажаним для офтальмологічних лікарських форм.

В основу корисної моделі поставлено завдання створити офтальмологічну суспензію антимікробної і сорбційно-детоксикаційної дії, яка відрізнялась би від прототипу коагуляційною стійкістю. Вирішення цього завдання надасть можливість більш ефективно та безпечно лікувати запальні процеси переднього відділу ока різноманітної етіології.

Поставлене завдання досягається тим, що офтальмологічна суспензія "Офтасил" на основі ВДК та левоміцетину згідно корисної моделі містить у своєму складі також глюкозу як ізотонічну речовину при такому складі компонентів на 100мл готового продукту:

Високодисперсний діоксид кремнію	від 1,0 до 2,5г;
----------------------------------	------------------

UA (19) 27838 (11) (13)

Левоміцетин	0,25г;
Глюкоза	4,8-5,3г;
Вода	до 100мл.

Для приготування офтальмологічної суспензії (очних крапель) використовується ВДК, який дозволений для медичного використання у вигляді препарату "Силікс" [Геращенко І.І. Силікс - отечественный сорбент многоцелевого назначения // Провизор, 2005.- №9.- с.22-23]. Лікувальна дія силіксу ґрунтується на здатності адсорбувати патогенні білкові субстанції (до 800мг/г), у тому числі мікробні ферменти, антигени, ендо- та екзотоксини і мікроорганізми. Силікс майже не адсорбує з вогнища запалення низько- і середньомолекулярні токсичні метаболіти.

Левоміцетин є синтетичним лівообертаючим ізомером, ідентичним природному антибіотику хлорамфеніколу. Має широкий спектр антимікробної дії. Відомо багато лікарських форм левоміцетину для зовнішнього застосування. В офтальмологічній практиці використовують 0,25% розчин левоміцетину, саме таку концентрацію використано у заявленій суспензії.

Глюкоза у вигляді розчинів різної концентрації широко використовується у медичній практиці. Ізотонічний (4,5 - 5,0%) розчин глюкози застосовують для поповнення організму рідиною, разом з тим він є джерелом енергії для здійснення функцій організму [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1994. - Т. 2. - 688с.]. У фармацевтичній практиці 5,0% розчин глюкози може застосовуватися для ізотонування очних крапель [Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків. - Х.: РВП "Оригінал", 1995.- 599с.]. Глюкоза не є електролітом і тому, на відміну від сольових буферних систем, не викликає коагуляцію суспензії ВДК.

Суспензію (очні краплі) "Офтасил" готують в умовах аптеки масо-об'ємним способом, параметри якого наведені в таблиці 1.

Наважку силіксу вносять у необхідний об'єм води і диспергують у подрібнювані тканин РТ-1 з інтенсивністю 8000об/хв протягом 7-8хв. (прикладі №№1 та 3) або у кульовому млині протягом 2год. (прикладі №№2 та 4). Одержану зав'язь залишають на ніч для осадження грубодисперсної фракції, після чого центрифугують з частотою 3000об/хв протягом 30 хвилин. Продукт обережно декантують. Відбирають близько 10мл і методом висушування при 105-110°C визначають вміст сухого залишку. Необхідні для приготування 100мл суспензії «Офтасил» кількості глюкози і левоміцетину (табл. 1) розчиняють у воді та фільтрують в колбу з відповідним об'ємом суспензії силіксу, додають воду до 100мл, перемішують. Через 1год. центрифугують з частотою 1000об/хв. протягом 15 хвилин. Одержану суспензію - «Офтасил» - розливають у пеніцилінові флакони по 10мл, герметично закупорюють стерильною гумовою пробкою під обкатку металевим ковпачком і стерилізують текучою парою при 100°C 30 хвилин. Виготовлені зразки зберігають седиментаційну стійкість протягом 2 тижнів.

Специфічну білоксорбційну активність суспензії "Офтасил" визначали наступним чином. До об'єму суспензії з вмістом силіксу 40мг додавали 5мл 1% розчину яєчного альбуміну, помірно перемішували на апараті для струшування протягом 0,5год., після чого центрифугували протягом 20хв. з частою 3000об/хв. Концентрацію білка встановлювали спектрофотометрично біуретовим методом. Величину адсорбції розраховували як різницю між вихідною і залишковою концентраціями білка, яку відносили до 1г сорбенту. Результати наведені в таблиці 2.

Як видно, присутність додаткових інгредієнтів - левоміцетину та глюкози - суттєво зменшує білоксорбційну властивість силіксу лише у випадку 1% суспензії. Але зі збільшенням концентрації силіксу зниження активності стає менш вираженим і вона зберігає досить високі значення, достатні для прояву дезінтоксикаційного ефекту.

Вивчення антимікробних властивостей заявленого препарату виконували методом дифузії в агар. Як тест-культури використовували музейні штами аеробних мікроорганізмів.

Як впливає з наведених результатів (табл. 3), у переважній більшості випробувань чутливість мікроорганізмів, за винятком грибів роду *Candida*, до багатоконпонентної суспензії «Офтасил» залишається на рівні "чутливі" та "сильночутливі" (діаметр затримки росту більше 15мм), а суспензії з вмістом силіксу 2,0 і 2,5% за активністю до протеза і синьогнійної палички не поступаються контролю. У випадку дріжджеподібних грибів типу *Candida*, до яких контрольний препарат виявився малоактивним, введення силіксу призводить до втрати активності. Використання ізотонічного розчину глюкози замість фізіологічного розчину не позначається на антимікробних властивостях препаратів.

Наведені результати свідчать, що в заявляемому інтервалі співвідношення інгредієнтів суспензії "Офтасил" проявляє як високу білоксорбуючу здатність (від 386 до 637мг/г), так і достатню антимікробну дію. Відтворення таких властивостей у поєднанні з коагуляційною стійкістю свідчить про досягнення мети корисної моделі і дає можливість використовувати очну суспензію "Офтасил" для ефективного та безпечного лікування запальних процесів переднього відділу ока різноманітної етіології.

Дослідження заявленого засобу на моделі виразкового кератиту у тварин (кролей) виявили, що за терапевтичною ефективністю він не поступається препарату порівняння - 0,25% розчину левоміцетину. Крім швидшого очищення рани від некротично змінених тканин в дослідній групі тварин спостерігалось зниження мікробного забруднення рани, симптомів запалення та інтоксикації, раніше починалися грануляції та епітелізація.

5

27838

6

Найменування компонентів, параметри способу		Приклади, №№			
		1	2	3	4
Водна суспензія силіксу – вихідний продукт *)	Концентрація, мас. %	8,0	8,6	8,0	8,6
	Об'єм, мл	800	1000	800	1000
Відстоювання, 12 годин; центрифугування, 3000об/хв, 30 хвилин					
Водна суспензія силіксу - центрифугат	Концентрація, мас. %	3,6	4,2	3,6	4,2
	Об'єм, мл	27,6	35,7	55,2	71,4
Левоміцетин, г		0,25	0,25	0,25	0,25
Глюкоза, г **)		5,71	5,47	5,71	5,47
Вода, мл		до 100мл	До 100мл	до 100мл	до 100мл
Відстоювання, 1 година; центрифугування, 1000об/хв, 15 хвилин					
Багатокомпонентна суспензія «Офтасил»	Концентрація силіксу, мас. %	1,0	1,5	2,0	2,5
	Кількість флаконів по 10мл, штук	9	9	9	8
Закатка флаконів; стерилізація текучою парою при 100°C, 30 хвилин					
Вихід продукту, %		90	90	90	80

*) Не урахується у матеріальному балансі способу;

**) З урахуванням вологості, 8,6мас. %.

Таблиця 2

Адсорбція білка (мг/г) індивідуальною суспензією силіксу та багатокомпонентною суспензією «Офтасил»

Вміст силіксу, %	Індивідуальна суспензія силіксу	Суспензія «Офтасил»
1,0	730	385
1,5	747	637
2,0	726	523
2,5	644	540

Таблиця 3

Порівняння антимікробних властивостей індивідуальної суспензії силіксу та багатокомпонентної суспензії «Офтасил»

Вміст SiO ₂ , %	Препарат	Діаметри зон затримки росту, мм					
		Staphylococcus aureus ATCC 25923	Escherichia coli ATCC 25922	Bacillus subtilis ATCC 6633	Proteus vulgaris ATCC 4636	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Candida albicans ATCC 885/653
1,0	Індивідуальна суспензія ВДК	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
	Суспензія «Офтасил»	25	24	30	20	24	ріст
1,5	Індивідуальна суспензія ВДК	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
	Суспензія «Офтасил»	23	20	28	17	20	ріст
2,0	Індивідуальна суспензія ВДК	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
	Суспензія «Офтасил»	28	24	34	24	26	ріст
2,5	Індивідуальна суспензія ВДК	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
	Суспензія «Офтасил»	28	22	36	24	26	ріст
-	Розчин 0,25% левоміцетину + 5% глюкози	35	35	37	24	24	12
-	Розчин 0,25% левоміцетину + 0,9% NaCl (контроль)	35	34	40	22	24	12