

7. Sweeney Z. K., et al. // J. Med. Chem. — 2008. — Vol. 51. — P. 7449—7458.

8. Trott O., Olson A. J. // J. Comput. Chem. — 2010. — Vol. 31. — P. 455—461.

9. Ren J., Chamberlain P. P., Stamp A., et al. // J. Med. Chem. — 2008. — Vol. 51. — P. 5000—5008.

10. Tucker T. J., Sisko J. T., Tynebor R. M., et al. // J. Med. Chem. — 2008. — Vol. 51. — P. 6503—6511.

11. Soltani Rad M. N., Khalafi-Nezhad A., et al. // Tetrahedron. — 1993. — Vol. 49. — P. 1457—1464.

12. Malik V., Singh P., Kumar S. // Tetrahedron. — 2006. — Vol. 62. — P. 5944—5951.

**Б. Б. Сысуев, И. Ю. Митрофанова**

Кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии ВолгГМУ

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО УСТАНОВЛЕНИЮ СРОКОВ ГОДНОСТИ СПРЕЯ БИШОФИТА И КИСЛОТЫ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

УДК 615.457:615.326:615.322

На основании комплексных технологических и физико-химических исследований разработаны состав и технология получения раствора бишофита и глицирризиновой кислоты в форме офтальмологического спрея, предлагаемого нами в качестве противовоспалительного средств с выраженной ранозаживляющей, иммуномодулирующей и противовирусной активностью. Была изучена стабильность разработанного препарата в условиях естественного и искусственного хранения, установлен срок годности, равный не менее 2 годам.

*Ключевые слова:* офтальмологический спрей, минерал бишофит, стабильность.

**B. B. Sysuev, I. U. Mitrofanova**

## STUDY ON DETERMINING SHELF LIFE OF BISHOFITE AND GLYCYRRHIZINIC ACID OPHTHALMOLOGICAL SPRAY

The stability of bischofite solution with glycyrrhizinic acid in the form of ophthalmological spray that can be used as an anti-inflammatory agent with reparative, immunomodulatory and pronounced anti-viral activity, in natural and factitious conditions was studied and we determined the shelf life period, which was 2 years.

*Key words:* ophthalmological spray, bishofite mineral, stability.

Среди глазных болезней широко распространенными являются воспалительные заболевания глаз. Так, в Российской Федерации число обращающихся с воспалительными заболеваниями глаз достигает 16 млн в год, составляя 40,2 % среди амбулаторных больных и свыше 50 % среди госпитализированных. Наиболее часто встречаются конъюнктивиты (66,7 %) и блефариты (23,3 %). Реже обнаруживают воспалительные поражения роговицы (4,2 %) и внутренних оболочек глаза (5,8 %) [9]. За последние десятилетия характер инфекционной патологии глаз существенно изменился, важнейшее значение сегодня приобрели вирусы.

Лечение инфекционных заболеваний глаз представляет большие трудности и всегда должно быть комплексным, включающим средства как специфической (антибактериальные, противовирусные, антигрибковые, антипаразитарные средства), так и патогенетической (противовоспалительные и противоаллергические средства, метаболического воздействия, иммунотерапии, заменители слезной жидкости и др.) терапии [5].

Современный ассортимент офтальмологических средств проотивовоспалительной терапии представлен стероидными и нестероидными противовоспалительными препаратами. Однако применение препаратов, обладающих мощным противовоспалительным и противоаллергическим действием, сопряжено с риском развития некротических изменений и грубого рубцевания роговицы, задержкой репаративных процессов при травме роговицы, повышением внутриглазного давления, развитием стероидной катаракты, иммунодепрессивным действием. Несмотря на обилие имеющихся на фармацевтическом рынке глазных лекарственных средств противовоспалительного действия, приходится констатировать, что желаемая степень терапевтического эффекта и выраженность побочных эффектов не достигнуты.

В связи с этим наряду с дальнейшим совершенствованием хирургических методов лечения актуальным направлением остается разработка и внедрение новых, более эффективных противовоспалительных офтальмологических средств.

В настоящее время широко используются во врачебной практике лекарственные препараты в форме аэрозоля, предназначенные для нанесения лекарственных веществ на кожу, раны, слизистые оболочки. Популярность применения аэрозолей в медицинской практике определяется, прежде всего, высокой терапевтической эффективностью, удобством применений и экономичностью [4, 8].

Среди аэрозолей все большее распространение получают лекарственные препараты в форме спрея. Последний, обладая преимуществами аэрозольной упаковки, лишен недостатков, связанных с применением флаконов под повышенным давлением и использованием пропеллентов в качестве газоносителя [8]. Использование препарата в форме спрея позволяет наносить его небольшими порциями на кожу и слизистые оболочки, отсутствие в его составе хладона позволяет избежать возникновения у пациента сильного жжения, что обеспечивает комфортность применения препарата и имеет особое значение для применения в офтальмологии и на открытые раневые поверхности.

Нами был разработан состав и технология получения офтальмологического раствора бишофита и кислоты глицирризиновой в форме спрея, который может быть использован в качестве противовоспалительного средства с выраженной ранозаживляющей, антимикробной и противовирусной активностью [7].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение стабильности раствора бишофита и глицирризиновой кислоты в форме офтальмологического спрея в условиях естественного и искусственного хранения.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В лабораторных условиях были приготовлены 5 серий раствора бишофита и глицирризиновой кислоты, которые были заложены в термостат при 40 °С для изучения стабильности и установления срока годности [1].

Одновременно 5 серий раствора бишофита и глицирризиновой кислоты были подвергнуты хранению в естественных условиях при температуре не выше 25 °С в течение 2 лет.

Для оценки качества глазного спрея и изучения его стабильности в процессе хранения нами была изучена возможность установления подлинности и количественного определения отдельных ингредиентов в данном лекарственном препарате при их совместном присутствии.

Подлинность бишофита определяли путем проведения качественной реакции раствора с хлоридом аммония в присутствии раствора аммиака и раствора фосфата натрия, подтверждающей наличие ионов магния в препарате. Присутствие хлорид-ионов подтверждали реакцией с нитратом серебра.

Подлинность глицирама определяли путем проведения качественных реакций [20].

Значение pH глазного спрея бишофита и кислоты глицирризиновой определяли потенциометрически согласно ГФ XII, часть 1, с. 71 [3]. Величина pH должна находиться в интервале от 6,0—8,0.

Количественное содержание бишофита оценивали по содержанию ионов магния методом комплексометрического титрования согласно ФСП 42-015018-2001 «Бишофит». Титрант — раствор трилона Б, индикатор — эриохром черный. Титрование проводили в присутствии аммиачного буферного раствора (pH 9,5—10,0) [10].

Определение содержания кислоты глицирризиновой проводили спектрофотометрическим методом согласно ВФС 42-419-75 «Глицирам. Моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты». Оптическую плотность определяли при длине волны 252 нм в кювете с толщиной слоя в 1 см, в качестве раствора сравнения использовали 50%-й спирт [2].

Разработанный спрей должен выдерживать требования Инструкции по контролю на механические включения глазных капель (РДИ 42-504-00), быть прозрачным и стерильным согласно ГФ XII, часть 1, с. 84 и 122 соответственно [2, 6].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изменения физико-химических свойств спрея бишофита и кислоты глицирризиновой по результатам 2 лет естественного и искусственного хранения приведены в табл. 1—2.

Как следует из табл. 1, в результате хранения предлагаемого средства в течение 184 дней при температуре 40 °С, эквивалентным 2 годам хранения в естественных условиях, раствор бишофита и кислоты глицирризиновой остается стабильным, то есть предварительный срок годности офтальмологического спрея составляет не менее 2 лет.

Анализ данных табл. 2 показал, что раствор бишофита и кислоты глицирризиновой в форме офтальмологического спрея соответствуют требованиям нормативной документации в течение 2 лет.

В процессе хранения раствора бишофита и кислоты глицирризиновой отмечалось незначительное смещение pH (до 3,5 %) в область кислых значений, что может быть объяснено частичным распадом супрамолекулярных образований бишофита и кислоты глицирризиновой и высвобождением последней в свободном виде. Сорбция ионов магния не превышает 3,5 %, кислоты глицирризиновой — до 1 %.

В течение указанного срока годности не было обнаружено роста микроорганизмов и потери стерильности, что свидетельствует о качественной технологии и высокой микробиологической стабильности разработанного препарата.

ТАБЛИЦА 1

Результаты изучения разработанного спрея методом ускоренного хранения при температуре 40 °С

Показатель качества	Требования проекта ТУ	Результаты анализов				
		Срок хранения, сут.				
		0	46	92	138	184
Описание	Прозрачная жидкость соломенно-желтого цвета, без запаха	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
<i>Подлинность</i>						
Ионы магния	Ионы магния с хлоридом аммония (белый кристаллический осадок)	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Хлорид-ион	Хлорид-ион серебра с нитратом (белый творожистый осадок)	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Глицирризиновая кислота	После прибавления р-ра аммиака и сильного взбалтывания, образуется стойкая пена	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Значение pH	6,0—8,0	7,15 ± 0,11	7,12 ± 0,10	6,96 ± 0,10	6,83 ± 0,11	6,69 ± 0,11
Прозрачность	Прозрачен	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Стерильность	Стерилен	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Механические включения	Отсутствуют	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
<i>Количественное определение</i>						
Концентрация Mg <sup>2+</sup> , %	0,77—0,99	0,90 ± 0,03	0,90 ± 0,03	0,89 ± 0,03	0,87 ± 0,04	0,85 ± 0,04
Концентрация ГК, %	0,09—0,11	0,1	0,1	0,1	0,092	0,092

ТАБЛИЦА 2

Результаты изучения стабильности разработанного спрея, подвергнувшегося хранению в естественных условиях

Показатель качества	Требования проекта ТУ	Результаты анализов				
		Срок хранения, сут.				
		0	46	92	138	184
Описание	Прозрачная жидкость соломенно-желтого цвета, без запаха	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
<i>Подлинность</i>						
Ионы магния	Ионы магния с хлоридом аммония	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Хлорид-ион	Хлорид-ион серебра с нитратом (белый творожистый осадок)	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Глицирризиновая кислота	После прибавления р-ра аммиака и сильного взбалтывания, образуется стойкая пена	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Значение pH	6,0—8,0	7,13 ± 0,08	7,1 ± 0,1	7,06 ± 0,09	7,01 ± 0,09	7,15 ± 0,11
Прозрачность	Прозрачен	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Стерильность	Стерилен	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Механические включения	Отсутствуют	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
<i>Количественное определение</i>						
Концентрация Mg <sup>2+</sup> , %	0,77—0,99	0,90 ± 0,03	0,90 ± 0,03	0,89 ± 0,04	0,89 ± 0,04	0,90 ± 0,03
Концентрация ГК, %	0,09—0,11	0,1	0,1	0,1	0,1	0,092

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом разработанный раствор бишофита и кислоты глицирризиновой показывает высокую физико-химическую стабильность в процессе хранения. Срок годности разработанного офтальмологического спрея составляет не менее 2 лет. Таким образом, изучена стабильность раствора бишофита и кисло-

ты глицирризиновой в форме офтальмологического спрея и установлен его срок годности, равный не менее 2 годам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Временная инструкция «По проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств

на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре». — М., 1983. — 13 с.

2. ВФС 42-419-75 Глицирам. Изменение № 1. — Введ. 04.02.1980. — 4 с.

3. Государственная Фармакопея Российской Федерации — 12-е изд. — М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. — Ч. 1. — 696 с.

4. Губин М. М., Азметова Г. В. // Фармация. — 2007. — № 2. — С. 26 — 28.

5. Егоров Е. А., Астахов Ю. С., Ставицкая Т. В. // Офтальмофармакология. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 464 с.

6. Инструкция по контролю на механические включения глазных капель РДИ 42-504-00 // Новая аптека. — 2001. — № 4. — С. 72—74.

7. Митрофанова И. Ю. Разработка состава и технологии офтальмологического спрея бишофита и кислоты гли-

цирризиновой / И. Ю. Митрофанова, Б. Б. Сысуев, Факхир Отман // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. / под ред. М. В. Гаврилина. — Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2011. — Вып. 66. — С. 291—292.

8. Промышленная технология лекарств: учебник / В. И. Чуешов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова [и др.]; под ред. проф. В. И. Чуешова. — Харьков: МТК-Книга; Изд-во НФАУ, 2002. — Т. 2. — 716 с.

9. Суров А. В. Герпесвирусные увеиты у населения Омской области (эпидемиологические аспекты, диагностика и лечение): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.30, 14.00.08. — Омск, 2006. — 18 с.

10. ФСП 42-015018-2001 Бишофит. — Введ. 10.10.2001. — Волгоград: ГП «Фармацевтическая фабрика», 2001. — 6 с.