

УДК 617.7-002.3

© Коллектив авторов, 2020

М.Т. Азнабаев¹, Г.Я. Гайсина¹, Г.А. Азаматова¹, Р.Х. Мударисова², Л.А. Бадькова²**ГЛАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПЛЕНКИ С МОКСИФЛОКСАЦИНОМ**¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБУН «Уфимский институт химии» РАН, г. Уфа

В последнее время существенно возрос интерес к взаимодействию природных биомолекул с различными лекарственными препаратами. Глазные лекарственные пленки обладают значительным преимуществом перед широко применяемыми методами профилактики и лечения внутриглазных инфекций. Разработаны глазные полимерные пленки на основе поливинилового спирта и дигидрохверцетина с моксифлоксацином. Спектрофотометрическими методами изучены взаимодействие антибиотика с полимерными композициями и сорбционные свойства пленок, определены расчетным путем константы устойчивости разработанных основ, проведен сравнительный анализ применяемых матриц глазных пленок. Результаты исследования показали, что спектральные изменения свидетельствуют об образовании комплексного соединения между моксифлоксацином – полимером-носителем и дигидрохверцетином. Полимерная глазная пленка на основе поливинилового спирта и дигидрохверцетина с моксифлоксацином характеризуется более высоким значением константы устойчивости по сравнению с пленкой на основе поливинилового спирта с моксифлоксацином. Введение в систему дигидрохверцетина на порядок повышает устойчивость комплекса и обеспечивает более выраженный пролонгирующий эффект глазной лекарственной пленки.

Ключевые слова: полимерная композиция, глазная лекарственная пленка, поливиниловый спирт, дигидрохверцетин, моксифлоксацин.

M.T. Aznabaev, G.Ya. Gaysina, G.A. Azamatova, R.Kh. Mudarisova, L.A. Badykova

OPHTHALMIC POLYMERIC FILMS SATURATED BY MOXIFLOXACIN

Recently, interest to the interaction of natural biomolecules with various drugs has significantly increased. Ophthalmic medicinal films have significant advantages over widely used methods for the prevention and treatment of intraocular infections. Ophthalmic polymer films based on polyvinyl alcohol and dihydroquercetin with moxifloxacin have been developed. Spectrophotometric methods studied the interaction of the antibiotic with polymer compositions, the sorption properties of the films, determined by calculating the stability constants of the developed bases, a comparative analysis of the used matrixes of eye films. The results of the study showed that spectral changes indicate the formation of a complex compound between moxifloxacin, the carrier polymer and dihydroquercetin. A polymer ophthalmic film based on polyvinyl alcohol and dihydroquercetin with moxifloxacin is characterized by a higher stability constant than a film based on polyvinyl alcohol with moxifloxacin. The introduction of dihydroquercetin into the system increases the stability of the complex by an order of magnitude and provides a more pronounced prolonging effect of the ophthalmic medicinal film.

Key words: polymer composition, ophthalmic medicinal film, polyvinyl alcohol, dihydroquercetin, moxifloxacin.

На сегодняшний день известны различные способы доставки лекарственных препаратов в ткани глаза для профилактики и лечения инфекционной патологии глаза. Необходимо отдельно выделить метод доставки антибиотика с помощью глазной лекарственной пленки (ГЛП) [1,3,4,5].

Глазные пленки с антибиотиком обеспечивают непрерывное, целенаправленное и дозированное поступление лекарственного препарата в структуры глазного яблока [1,4,5,6]. Вышеуказанные свойства глазных пленок достигаются благодаря полимерной основе. По данным литературы в полимерных пленках происходит физико-химическое взаимодействие иммобилизованного препарата с матрицей пленки [4,6]. Благодаря определенной структуре полимеров пленки, изготовленные на их основе, могут растворяться в биологических жидкостях с определенной заданной скоростью [4,6,8]. В качестве основы для закрепления и пролонгирования действия лекарственных препаратов выгодно от-

личается поливиниловый спирт (ПВС), который нетоксичен и обладает уникальными физиологическими свойствами. Наличие гидроксильных и карбоксильных групп в молекуле ПВС предопределяет значимое их свойство – комплексообразование с органическими и неорганическими комплексами.

Известно, что соединение антибиотиков с природными биоактивными молекулами увеличивает биодоступность, снижение терапевтической дозы, уменьшение побочных эффектов [1,5,8]. В связи с этим разработка полимерных пленок, содержащих наряду с лекарственными препаратами природные вещества, является актуальной задачей.

Цель исследования: изучить взаимодействие полимерных матриц глазных пленок с моксифлоксацином.

Материал и методы

Предлагаемые полимерные глазные пленки с антибактериальным действием были разработаны в учреждении ФГБУН «Уфимский институт химии» РАН. В качестве объ-

ектов исследования выбраны ПВС марки 16/1 сорт 1, ГОСТ 10779-78 (молекулярная масса 72000), образец дигидрокверцетина (ТУ 9354-020-39094141-07) и фармацевтический препарат – 0,5% раствор моксифлоксацина.

Нами разработана глазная лекарственная пленка со специфическим действием антибиотика, обладающая дополнительно антиоксидантными, иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами. Вышеуказанные свойства были достигнуты благодаря включению в состав полимерной матрицы полифенольного флавоноида – дигидрокверцетина (ДКВ), активно применяемого в медицине. Он обладает широким спектром биологической активности: иммуномодулирующей, антиоксидантной, капилляропротекторной, радиопротекторной, дезинтоксикационной, противоотечной [7].

С целью изучения взаимодействия моксифлоксацина (МФ) с полимерными матрицами (поливиниловый спирт и поливиниловый спирт+дигидрокверцетин) использовали спектрофотометрические методы изомольных серий и мольных отношений [2]. Спектры записаны при температуре 25°C с задержкой между импульсами 15 секунд. УФ-спектры растворов снимали на спектрофотометре «SPECORD M-40» в области 220-900 нм.

Комитетом по вопросам этики ФГБУН «Уфимский институт химии» РАН дано разрешение на производство ГЛП с моксифлоксацином на основе ПВС и ГЛП с моксифлоксацином на основе ПВС и ДКВ и проведение экспериментальных исследований на лабораторных животных с использованием разработанных ГЛП.

Результаты и обсуждение

При исследовании водных растворов ПВС и ПВС+ДКВ с МФ установлено, что спектр моксифлоксацина при его концентрации в водном растворе $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л характеризуется наличием одного максимума поглощения при 292 нм. При добавлении ПВС к раствору антибиотика наблюдаются возрастание интенсивности пика поглощения МФ и гипсохромный сдвиг полосы поглощения до 287 нм. Рост интенсивности сигнала и сдвиг максимума поглощения при взаимодействии моксифлоксацина с ПВС свидетельствуют о протекающей между ними реакции и образовании комплексного соединения. Комплекс (ПВС+ДКВ) обладает спектром, имеющим две полосы поглощения при pH=7 (288 и 323 нм). При добавлении моксифлоксацина в спектрах растворов наблюдаются изменения интенсивности пиков поглощения соединения

(ПВС+ДКВ), увеличиваются и появляется новая широкая полоса поглощения в области 253 нм. Происходящие спектральные изменения свидетельствуют о влиянии, оказываемом антибиотиком на электронную систему ПВС и ДКВ, и образовании между ними комплексного соединения.

На основании данных метода молярных отношений был сделан расчет констант устойчивости (β_K) полученных комплексов. Для ПВС+МФ $\beta_K = 2,0 \times 10^4$ и для (ПВС+ДКВ)+МФ $\beta_K = 4,0 \times 10^5$ л/моль. Глазная полимерная пленка с моксифлоксацином на основе модифицированного дигидрокверцетином поливинилового спирта характеризуется более высоким значением константы устойчивости по сравнению с глазной пленкой с моксифлоксацином на основе поливинилового спирта. Введение в систему ДКВ повышает устойчивость комплекса, что может быть обусловлено образованием большого количества водородных связей между компонентами системы.

Данный факт подтверждается методом ИК-спектроскопии. В спектре комплекса (ПВС+ДКВ)+МФ по сравнению с системой ПВС+МФ наблюдается смещение и уширение максимумов поглощения ОН-групп ($3200-3139 \text{ см}^{-1}$) на $50-150 \text{ см}^{-1}$ в низкочастотную область. Интенсивность полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы ДКВ уменьшается и сдвигается в высокочастотную область на 24 см^{-1} , а максимум полосы поглощения валентных колебаний бензольного кольца ДКВ сдвигается в низкочастотную область до 8 см^{-1} . Это может свидетельствовать об образовании межмолекулярных водородных связей за счет гидроксильных и карбонильных групп молекул полимерной матрицы (ПВС+ДКВ) и кислородсодержащих групп антибиотика.

Таким образом, варьируя соотношение компонентов полимерной композиции, можно влиять на физико-химические и, соответственно, на транспортные свойства полимерных композиций.

Заключение

Результаты исследования показали, что добавление в полимерную матрицу дигидрокверцетина способствует более длительному удерживанию моксифлоксацина в глазной лекарственной пленке. Глазная лекарственная пленка с моксифлоксацином на основе поливинилового спирта и дигидрокверцетина обладает выраженным пролонгирующим эффектом по сравнению с глазной пленкой на основе поливинилового спирта.

Сведения об авторах статьи:

Азнабаев Марат Талгатович – д.м.н., профессор, академик АН РБ, профессор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: (347) 275-97-65. ORCID ID 0000-0002-5401-9407.

Гайсина Гульфия Яудатовна – к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gaysina7@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-6372-5290.

Азаматова Гульнара Азаматовна – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: (347) 275-97-65. ORCID ID 0000-0001-8158-8333.

Мударисова Роза Ханифовна – к.х.н., старший научный сотрудник ФГБУН «Уфимский институт химии» УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. Тел./факс: (347) 235-60-66.

Бадыхова Лилия Абдулхаевна – к.х.н., старший научный сотрудник ФГБУН «Уфимский институт химии» УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. Тел./факс: (347) 235-60-66.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев, М.Т. Метод профилактики внутриглазных инфекций после факоэмульсификации катаракты с помощью глазной лекарственной пленки с левофлоксацином / М.Т. Азнабаев, Г.А. Азаматова // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2010. – №12. – С. 8-10.
2. Булатов, И.П., Калинин М.И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. – Л.: Химия, 1986. – С. 432.
3. Гайсина, Г.Я. Глазные лекарственные пленки в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений (обзор) / Г.Я. Гайсина, М.Т. Азнабаев, Г.А. Азаматова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018 – Т.14. – № 4 – С.933-938.
4. Гендролис А.Ю. Глазные лекарственные формы в фармации. – М.: Медицина, 1988. – С. 256.
5. Ерофеева Л.Н. Лекарственные пленки. История и современность: материалы Международной научной конференции, посвященной 83-летию КГМУ. – 2018. – №2. – С. 52-57.
6. Релиз лекарственных препаратов из полимерных глазных пленок / Е.О. Батырбеков [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 233-234.
7. Сравнительная оценка реакционной способности кверцетина и дигидрокверцетина по отношению к пероксильным радикалам / И.Г. Конкина [и др.] // Химия растительного сырья. – 2011. – №13. – С. 207-208.
8. Recent Developments in Ophthalmic Drug Delivery Systems for Therapy of Both Anterior and Posterior Segment Diseases/ Hao Chen [et al.] // Colloid and interface science communications. – 2018. – V. 24. – N. 5. – P. 54-61.

REFERENCES

1. Aznabaev, M.T. Metod profilaktiki vnutriglaznykh infektsii posle fakoehmulsifikatsii katarakty s pomoshch'yu glaznoi lekarstvennoi plenki s levofloksatsinom / M.T. Aznabaev, G.A. Azamatova // Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. – 2010. – №12. – P. 8-10. (in Russ).
2. Bulatov, I.P. Prakticheskoe rukovodstvo po fotometricheskim metodam analiza / I.P. Bulatov, M.I. Kalinkin // L.: Khimiya. – 1986. – P.432. (in Russ).
3. Gaysina, G.Ya. Ophthalmic medicinal films in the prevention on infectious and inflammatory complications / G.Ya. Gaysina, M.T. Aznabaev, G.A. Azamatova // Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2018 – № 14 (4) – P.933-938. (in Russ).
4. Gendrolis, A.Yu. Glaznye lekarstvennye formy v farmatsii / A.Yu. Gendrolis. – Moskva: Meditsina, 1988. – S. 256. (in Russ).
5. Erofeeva, L.N. Medicinal films: history and modernity. Materials of the International Scientific Conference dedicated to the 83rd anniversary of KSMU 2018; (2): 52-57. (in Russ).
6. Release of drugs from polymeric ophthalmic films / Bатырбеков Е.О. [et al.] / Basic research 2011; (7): 233-234. (in Russ).
7. Sravnitel'naya otsenka reaktsionnoi sposobnosti kvartsetina i digidrokvertsetina po otnosheniyu k peroksil'nym radikal'm / I.G. Konkina [i dr.] // Khimiya rastitel'nogo syr'ya. – 2011. – №13. – S. 207-208. (in Russ).
8. Recent Developments in Ophthalmic Drug Delivery Systems for Therapy of Both Anterior and Posterior Segment Diseases/ Hao Chen [et al.] // Colloid and interface science communications. – 2018. – V. 24. – N. 5. – P. 54-61.

УДК 617.736

© Т.И. Дибеев, А.С. Вафиев, Т.Н. Исмагилов, 2020

Т.И. Дибеев^{1,2}, А.С. Вафиев^{1,2}, Т.Н. Исмагилов^{1,2}
**ПРИЖИЗНЕННАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ОПТИЧЕСКАЯ
 КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ
 ВИТРЕКТОМИИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ЗАО «Оптимедсервис», г. Уфа

Разработан метод фрагментации и эмульсификации стекловидного тела с помощью энергии ультразвука. При апробации метода фрагментации стекловидного тела с помощью ультразвуковых колебаний немаловажна оценка состояния сетчатки в аспекте возможного негативного воздействия ультразвуковой энергии. Интраоперационная оптическая когерентная томография (иОКТ) предоставляет возможность неинвазивного и высокоточного изучения структуры биологических тканей в режиме реального времени. Целью исследования явился анализ результатов иОКТ-исследований заднего полюса глаза 40 кроликов, прооперированных методом ультразвуковой и гильотинной витректомии 25G. Отсутствие отличий в микроархитектонике сетчатки обеих групп животных иОКТ-томограмм до и после ультразвуковой и гильотинной пневматической витректомии и специфических осложнений, связанных с воздействием ультразвуковой энергии, может свидетельствовать о безопасности метода ультразвуковой витректомии.

Ключевые слова: интраоперационная оптическая когерентная томография, ультразвуковая витректомия, сетчатка, кролики.