



Наукове обґрунтування концентрації допоміжних речовин для виготовлення очних крапель Ангіолін

Л. І. Кучеренко^{*1,2,E,F}, І. А. Мазур^{1,2,D}, Р. Р. Акопян^{1,A,C,D}, О. О. Портна^{1,B}, Г. І. Ткаченко^{1,B}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Протягом усієї історії людства катаракта – одна з основних причин сліпоти. Вивчили ринок лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва для терапії цього захворювання. Об'єкт дослідження – підгрупа S10X Інші офтальмологічні засоби. Співробітники кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) спільно з фахівцями НВО «Фарматрон» синтезували нову сполуку, яка отримала назву Ангіолін. Для нового лікарського засобу запропонована раціональна лікарська форма – очні краплі, оскільки це найпоширеніша лікарська форма для терапії цієї патології. Раніше визначили оптимальний вміст діючої речовини в очних краплях. За технологічними параметрами очні краплі необхідно ізотонувати, тобто в їхній склад слід додати допоміжні речовини.

Мета роботи – наукове обґрунтування концентрації допоміжних речовин для виготовлення очних крапель Ангіолін.

Матеріали та методи. Під час роботи на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ виготовили три розчини очних крапель Ангіолін із різним складом, розраховали теоретичну осмолярність.

Результати. Точний теоретичний розрахунок осмолярності розчинів, що містять речовини з великою молекулярною масою, комплексних сумарних екстрактів і висококонцентрованих розчинів неможливий. Оскільки як допоміжну речовину використовували метилцелюлозу, такий розрахунок доцільно виконати експериментальним шляхом через визначення осмолярності. На підставі виконаних досліджень для коригування осмолярності обрали натрію хлорид. Оптимальна концентрація натрію хлориду – 7,0 г/л, яка створює осмолярність препарату, що дорівнює 234,3 мосмоль/кг. Розрахункове значення при тій самій концентрації натрію хлориду становить 239,56 мосмоль/л. Розраховане з нього значення осмолярності очних крапель становить 302,18 мосмоль/л, що підтверджує правильність визначеної концентрації натрію хлориду у складі очних крапель.

Висновки. Науково обґрунтували концентрацію допоміжних речовин для виготовлення очних крапель Ангіолін.

Ключові слова: очні краплі, ангіолін, осмолярність, осмолярність, натрію хлорид, метилцелюлоза.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 52–55

Scientific substantiation of the concentration of excipients for the manufacture of eye drops Angiolin

L. I. Kucherenko, I. A. Mazur, R. R. Akopian, O. O. Portna, H. I. Tkachenko

Throughout human history, cataracts have been one of the leading causes of blindness. For this disease, we studied the market of drugs of domestic and foreign production. The object of our study was the subgroup S10X Other ophthalmic drugs. Employees of the Department of Pharmaceutical Chemistry of Zaporizhzhia State Medical University (ZSMU) together with specialists of the NGO "Pharmatron" was synthesized a new compound, which was named Angiolin. A rational dosage form in the form of eye drops was proposed for the new drug. Since the drops continue to be the most common and widely used in practice dosage form. We have previously selected the optimal content of the active substance in eye drops. As is known from the technological parameters, eye drops must be isotonic, ie in their composition should be added excipients.

The aim of our work is to select the concentration of excipients for the manufacture of eye drops Angiolin.

Materials and methods. During the work at the Department of Pharmaceutical Chemistry of ZSMU, three solutions of eye drops Angiolin with different composition were prepared, and later the theoretical osmolarity was calculated.

Results. Accurate theoretical calculation of the osmolarity of solutions containing substances with high molecular weight, complex total extracts, and highly concentrated solutions is impossible. Since the excipient was used methylcellulose, it was better to perform such a calculation experimentally, through the determination of osmolality. On the basis of the conducted researches, for correction of osmolarity,

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/226773>

UDC 615.31-021.633-022.11:615.457.1.014.24

DOI: [10.14739/2409-2932.2021.1.226773](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226773)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 52–55

Key words: eye drops, angiolin, osmolarity, osmolality, sodium chloride, methylcellulose.

*E-mail: farm_chem@bigmir.net

Received: 02.11.2020 // Revised: 12.11.2020 // Accepted: 16.11.2020

we were chosen – sodium chloride. Sodium chloride was selected at a concentration of 7.0 g/l, which creates an osmolality of the drug equal to 234.3 mosmol/kg. The estimated value at the same concentration of sodium chloride was 239.56 mosmol/l. The value of osmolality of eye drops was calculated from it makes 302,18 mosmol/l that was confirmed the correctness of the chosen concentration of sodium chloride as a part of eye drops.

Conclusions. Based on the above, we selected the concentration of excipients for the manufacture of eye drops Angiolin.

Key words: eye drops, angiolin, osmolality, osmolality, sodium chloride, methylcellulose.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2021; 14 (1), 52–55

Научное обоснование концентрации вспомогательных веществ для изготовления глазных капель Ангиолин

Л. И. Кучеренко, И. А. Мазур, Р. Р. Акоюн, Е. А. Портная, Г. И. Ткаченко

На протяжении всей истории человечества катаракта – одна из основных причин слепоты. Исследовали рынок лекарственных средств отечественного и зарубежного производства для лечения данного заболевания. Объект исследования – подгруппа S10X Другие офтальмологические средства. Сотрудники кафедры фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского университета (ЗГМУ) совместно со специалистами НПО «Фарматрон» синтезировали новое соединение, получившее название Ангиолин. Для нового лекарственного средства предложена рациональная лекарственная форма – глазные капли, так как это самая распространенная лекарственная форма для терапии этой патологии. Ранее определили оптимальное содержание действующего вещества в глазных каплях. По технологическим параметрам глазные капли необходимо изотонировать, то есть в их состав следует добавить вспомогательные вещества.

Цель работы – научное обоснование концентрации вспомогательных веществ для изготовления глазных капель Ангиолин.

Материалы и методы. В ходе работы на кафедре фармацевтической химии ЗГМУ приготовлены три раствора глазных капель Ангиолин с разным составом, в дальнейшем рассчитали теоретическую осмолярность.

Результаты. Точный теоретический расчет осмолярности растворов, содержащих вещества с большой молекулярной массой, комплексных суммарных экстрактов и высококонцентрированных растворов невозможен. Поскольку как вспомогательное вещество использовали метилцеллюлозу, такой расчет лучше провести экспериментальным путем через определение осмолярности. В результате проведенных исследований для корректировки осмолярности выбран натрия хлорид. Оптимальная концентрация натрия хлорида – 7,0 г/л, которая создает осмолярность препарата, равную 234,3 мосмоль/кг. Расчетное значение при той же концентрации натрия хлорида составляет 239,56 мосмоль/л. Рассчитанное из него значение осмолярности глазных капель – 302,18 мосмоль/л, что подтверждает правильность выбранной концентрации натрия хлорида в составе глазных капель.

Выводы. Научно обоснована концентрация вспомогательных веществ для изготовления глазных капель Ангиолин.

Ключевые слова: глазные капли, ангиолин, осмолярность, осмолярность, натрия хлорид, метилцеллюлоза.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 52–55

Протягом усієї історії людства катаракта була і залишається однією з основних і найпоширеніших причин сліпоти. Для лікування катаракти використовують офтальмологічні лікарські засоби вітчизняного та іноземного виробництва [2].

Дослідили ринок лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва для лікування катаракти. Результати систематизували на основі чинної класифікації АТС (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), де лікарські засоби класифікуються відповідно до терапевтичного застосування, чітко простежується поєднання фармакологічних, фізико-хімічних і терапевтичних властивостей лікарських препаратів в анатомічні групи та підгрупи.

Об'єкт дослідження – засоби, що застосовуються в офтальмології, як-от підгрупа S10X Інші офтальмологічні засоби. Виявили: 60 % фірм-виробників постачають лікарські препарати для лікування захворювання склери, рогівки, райдужної оболонки, циліарного тіла, а асортимент для лікування захворювань кришталика (катаракта) вкрай малий.

Серед українських фармацевтичних компаній лідером із виробництва лікарських препаратів для лікування

катаракти є ТОВ ДЗ ДНЦЛЗ, препарати якої становлять 12 % від усього виробництва. Крім того, чималий обсяг продукції на фармацевтичний ринок України надходить від ТОВ «Фармекс груп», по 4 % – від фармацевтичних компаній ФК «Здоров'я», АТ «Фармак», АТ «БІОЛІК».

Співвідношення між лікарськими засобами вітчизняних і закордонних виробників становить 40 % і 60 % відповідно.

Отже, асортимент лікарських засобів для лікування катаракти обмежений, складається насамперед із лікарських препаратів закордонного походження. Тому перспективним є створення нових офтальмологічних лікарських засобів для збільшення лікувального ефекту, а також розширення асортименту вітчизняного фармацевтичного ринку, надалі – отримання відносно недорогого лікарського засобу порівняно з іншими лікарськими препаратами [9,10].

Незважаючи на наукові досягнення останніх років у галузі створення нових офтальмологічних лікарських засобів, очні краплі залишаються найпоширенішою лікарською формою завдяки традиційності виробництва, зручності застосування [1].

Співробітники кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) спільно з фахівцями НВО «Фарматрон» синтезували нову сполуку, що отримала назву Ангіолін ((S)-2,6-діаміногексанова кислота 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-гіоацетат). Ангіолін має протизапальну, ранозагоювальну, репаративну дію [6]. Для нового лікарського засобу запропонована і створена раціональна лікарська форма – очні краплі. Раніше визначили оптимальний вміст діючої речовини в очних краплях. Як відомо, за технологічними параметрами очні краплі необхідно ізотонувати, тобто в їхній склад слід додати допоміжні речовини [3–5].

Мета роботи

Наукове обґрунтування концентрації допоміжних речовин для виготовлення очних крапель Ангіолін.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженнях використовували сертифіковану субстанцію ангіолін (виробник: Державне підприємство «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, серія 2451117), як допоміжні речовини використовували метилцелюлозу (серія 26101197551, виробник: Вайсенборн, ФРН), натрію хлорид, воду очищену [7,8].

Під час роботи в лабораторії зі стандартизації та технології лікарських засобів на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ виготовили три розчини очних крапель Ангіолін із різним складом:

– **Розчин № 1.** Склад із трьома компонентами: ангіолін 1 г, 0,5 г метилцелюлози, NaCl 0,7 г, води очищеної 1000,00 мл;

– **Розчин № 2.** Склад із двома компонентами: ангіолін 1 г, 0,5 г метилцелюлози, води очищеної 100,00 мл;

– **Розчин № 3.** Склад з одним компонентом: ангіолін 1 г, води очищеної 100,00 мл.

Надалі розраховували теоретичну осмолярність. Використали формулу:

$$O_s = \frac{P \cdot n \cdot 1000}{M}$$

де P – концентрація речовин в 1 л розчину (г/л);

n – кількість дисоційованих іонів;

M – молекулярна маса речовини.

Результати

У нормі осмотичний тиск плазми крові, слізної рідини і 0,9 % розчину натрію хлориду становить 730 кПа, осмолярність – 307 мосмоль/л, осмолярність – приблизно 310 мосмоль/кг.

Необхідна область осмолярності очних крапель досягається додаванням розрахованих кількостей ізотонічних компонентів. Під час розрахунку встановили, що значення осмолярності для ангіоліна з молярною масою 319,84 становить 62,2. Для натрію хлориду з молярною

Таблиця 1. Осмолярність трьох розчинів очних крапель Ангіолін

Розчини	Склад розчину, %	Осмолярність, мосмоль/кг
Розчин № 1	ангіолін 1 г, 0,5 г метилцелюлози, NaCl 0,7 г, води очищеної 1000,00 мл	62; 61; 61 = 61,3
Розчин № 2	ангіолін 1 г, 0,5 г метилцелюлози, води очищеної 100,00 мл	61; 62; 62 = 61,7
Розчин № 3	ангіолін 1 г, води очищеної 100,00 мл.	297; 295; 296 = 296

масою 58,44 дорівнює 239,56. Загальна осмолярність для очних крапель Ангіолін – 302,18. Однак точний теоретичний розрахунок осмолярності розчинів, що містять речовини з великою молекулярною масою, комплексних сумарних екстрактів і висококонцентрованих розчинів неможливий. Оскільки в нашому випадку допоміжною речовиною для очних крапель є метилцелюлоза, то такий розрахунок краще виконати експериментальним шляхом через визначення осмолярності.

Наступний етап дослідження – експериментальна частина визначення осмолярності розчину очних крапель Ангіолін. Дослідження виконали за допомогою приладу – осмометру The Advanced® Osmometer Model 303. Встановили, що цей показник становить 296,0 мосмоль/кг, тобто близьке до значення осмолярності слізної рідини (300,0 мосмоль/кг). Розрахункове значення осмолярності, як правило, вище від значення, що отримане експериментально.

Обговорення

Для вимірювання осмолярності виготовили три розчини очних крапель. Визначення здійснювали зі зниженням температури замерзання розчину (фармакопейний метод) (ДФУ). Прилад калібрували та перевіряли на стандартному розчині натрію хлориду 290 мосмоль/кг. У пробірку поміщали 0,20–0,25 мл і вимірювали осмолярність. Результати вимірювання наведені в таблиці 1.

За результатами дослідження, що подані в таблиці 1, для коригування осмолярності обрали натрію хлорид.

Визначили, що оптимальна концентрація натрію хлориду – 7,0 г/л, яка створює осмолярність препарату, що дорівнює 234,3 мосмоль/кг.

Розрахункове значення при тій самій концентрації натрію хлориду становить 239,56 мосмоль/л. Розраховане з нього значення осмолярності очних крапель становить 302,18 мосмоль/л, що підтверджує правильність визначеної концентрації натрію хлориду у складі очних крапель.

Висновки

Науково обґрунтували концентрацію допоміжних речовин для виготовлення очних крапель Ангіолін.

Перспективи подальших досліджень. Планується розробити технологію нового офтальмологічного лікарського

засобу – очні краплі на основі похідних 1,2,4-тріазолу ((S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетату); визначити оптимальні методи аналізу та проєкт методик контролю якості для розроблених очних крапель.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, віцепрезидент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

Мазур І. А., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, президент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.

Акопян Р. Р., очна аспірантка каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Портна О. О., доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ткаченко Г. І., старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Vice-President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Mazur I. A., Dr.hab., Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Akopian R. R., PhD-student of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Portna O. O., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachenko H. I., Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, вице-президент НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина.

Акопян Р. Р., дневной аспирант каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Мазур И. А., д-р фарм. наук, профессор, каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, президент НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина.

Портная Е. А., доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Г. И., старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1126 с.
- [2] Сомов Е. Е. Клиническая офтальмология. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : МЕДпресс-информ, 2017. 416 с.
- [3] Акопян Р. Р. Щодо створення нового офтальмологічного лікарського засобу для лікування опіків очей та катаракти. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації 2019* : зб. тез доповідей наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів. Запоріжжя, 2019. С. 135.
- [4] Experimental evaluation of the specific activity of the new Angiolin dosage form in the research corneal burn's condition / I. F. Bielenichev, L. I. Kucherenko, I. A. Mazur et al. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21, № 6. С. 815-819. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.6.186626>

- [5] Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф., Акопян Р. Р. Доклінічні дослідження специфічної активності 1% очних крапель Ангіолін в умовах експериментальної катаракти. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14-15 лист. 2019 р.). Харків : Вид-во НФаУ, 2019. С. 113-114.
- [6] Щодо стандартизації таблеток L-лізинію 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат / О. С. Бідненко, Л. І. Кучеренко, І. А. Мазур, Г. І. Ткаченко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 2. С. 38-42. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.70708>
- [7] Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Склярченко; под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.
- [8] Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов : учеб. пособие / Лойд В. Аллен, А. С. Гаврилов. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 512 с.
- [9] Theoretical study about L-arginine complexes formation with thiotriazolol / L. I. Kucherenko, O. V. Hromylova, I. A. Mazur, S. V. Shishkina. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. Т. 19, № 1. С. 108-112. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.1.91736>
- [10] Гладунова Е. П., Шиrolапова А. Ю., Куркин В. А. Совершенствование обеспечения населения контролируемыми группами лекарственных препаратов. *Фармация*. 2015. № 2. С. 32-36.

References

- [1] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality (2014). *Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (Vol. 1, 2nd ed.). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- [2] Somov, E. E. (2017). *Klinicheskaya oftalmologiya* [Clinical ophthalmology. Moscow] (4th ed.). Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].
- [3] Akopian, R. R. (2019). Shchodo stvorennia novoho oftalmologichnoho likarskoho zasobu dlia likuvannia opikiv ochei ta katarakty [Regarding the development of a new ophthalmic drug for the treatment of eye burns and cataracts]. *Aktualni pytannia sushasnoi medytsyny i farmatsii 2019* (pp. 135). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [4] Bielenichev I. F., Kucherenko L. I., Mazur I. A., Akopian R. R., Khromylova O. V., & Pavliuk I. V. (2019). Experimental evaluation of the specific activity of the new Angiolin dosage form in the research corneal burn's condition. *Zaporozhye medical journal*, 21(6), 815-819. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.6.186626>
- [5] Kucherenko, L. I., Belenichev, I. F., & Akopian, R. R. (2019, November 14-15). Doklinichni doslidzhennia spetsyifichnoi aktyvnosti 1% ochnykh krapel Anhiolin v umovakh eksperymentalnoi katarakty [Preclinical studies of the specific activity of 1% of Angiolin eye drops in experimental cataracts]. *Technological and biopharmaceutical aspects of developing of drugs with different orientation of action*. Materials of Scientific and Practical Conference (pp. 113-114). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [6] Bidnenko, O. S., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., Tkachenko, G. I. (2016). Shchodo standartyzatsii tabletok L-lizynii 3-metyl-1,2,4-tryazoliil-5-tioatsetat [On the standardization of tablets of L-lysine 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 38-42. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.70708>
- [7] Krasnyuk, I. I., Mikhailova, G. V., Denisova, T. V., & Sklyarenko, V. I. (2015). *Farmatsevticheskaya tekhnologiya. Tekhnologiya lekarstvennykh form* [Pharmaceutical technology. Technology of dosage forms]. Moscow: GEOTAR-Media. [in Russian].
- [8] Allen, Loid V., & Gavrilov, A. S. (2014). *Farmatsevticheskaya tekhnologiya. Izgotovlenie lekarstvennykh preparatov* [Pharmaceutical technology. Manufacturing of medicines]. Moscow : GEOTAR-Media. [in Russian].
- [9] Kucherenko L. I., Hromylova O. V., Mazur I. A., & Shishkina S. V. (2017). Theoretical study about L-arginine complexes formation with thiotriazolol. *Zaporozhye medical journal*, 19(1), 108-112. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.1.91736>
- [10] Gladunova, E. P., Shirolapova, A. Yu., & Kurkin, V. A. (2015). Sovershenstvovanie obespecheniya naseleniya kontroliruemymi gruppami lekarstvennykh preparatov [Improving the provision of the population with controlled drug groups]. *Pharmacy*, (2), 32-36. [in Russian].