

## УДК 615.1

### **Изучение микробиологической активности многокомпонентных глазных капель для лечения конъюнктивитов**

Баскакова А.В., Жилиякова Е.Т., Новиков О.О., Новикова М.Ю.

Изучена микробиологическая активность модельных смесей глазных капель комплексного действия для лечения конъюнктивитов на культурах условно-патогенных микроорганизмов *St. epidermidis* и офтальмомикозов *Candida albicans*.

Ключевые слова: конъюнктивиты, ацикловир, глазные капли

### **The study of microbial activity of multicomponent of eye drops for the treatment of conjunctivitis**

Baskakova A.V., Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Novikov M.Yu.

Microbiological activity of model mixtures of eye drops for the treatment of complex action conjunctivitis in cultures opportunistic pathogens *St. epidermidis* and *Candida albicans* oftalmomikozov been studied. The sterility of test solutions of eye drops has been studied. The zone destruction of microorganisms has been established.

Keywords: conjunctivitis, acyclovir eye drops

### **Введение**

Согласно последним оценкам Министерства здравоохранения и социального развития РФ, в Российской Федерации в течение каждого года регистрируется 250—300 тысяч случаев первичного или рецидивирующего офтальмогерпеса, а в последние годы отмечается учащение и утяжеление данного заболевания [1], а с учетом рецидивов, общее число страдающих герпетической инфекцией глаз в нашей стране составляет несколько миллионов [2].

Среди герпетических поражений глаз преобладают герпетические кератиты (ГК), ведущие к помутнению роговицы и роговичной слепоте. По многолетним наблюдениям МНИИ ГБ им. Гельмгольца у 50—83 % пациентов возникают рецидивы [3].

В результате проведения анализа ассортимента лекарственных препаратов для лечения вирусных заболеваний глаз установлено, что наиболее эффективной противовирусной субстанцией для лечения конъюнктивитов является ацикловир, который согласно ГФ XII очень мало растворим в воде [4], что затрудняет его применение в глазных каплях, как самой распространенной офтальмологической лекарственной форме. Повышение растворимости ацикловира является реальным решением задачи создания глазных капель.

В этой связи возникают два пути проведения исследований: изучение возможности улучшения растворимости с использованием технологических методик и приемов и введение солюбилизаторов. Технологические методики и приемы дисперсной обработки, и выбор комплекса солюбилизаторов были ранее изучены и представлены в статьях [5, 6].

Одним из проявлений глазной инфекции является полиморбидное течение, что требует включения в состав глазных капель репаративного и антиоксидантного агента, к которым относится цианокобаламин, обладающий выраженной репаративной активностью, и являющегося стимулятором синтеза пуриновых нуклеозидов, к которым относится ацикловир. Другим проявлением глазных инфекций является вторичное бактериальное или грибковое поражение поврежденной слизистой оболочки глаза на фоне общего снижения защитных функций иммунной системы организма, что обуславливает необходимость введения антибактериального и антимикотического агента, в роли которого были выбраны такие активные фармацевтические субстанции как мирамистин, бензалкония хлорид и ципрофлоксацин.

Рабочая гипотеза предполагает, что повышение растворимости ацикловира в воде даст возможность создать высокоэффективный многокомпонентный препарат, который будет способствовать лечению комплексного течения конъюнктивита, устраняя не только вирусное поражение глаза, но и вторичную бактериальную инфекцию. Выбор наиболее эффективного противомикробного агента позволит повысить эффективность разрабатываемых глазных капель.

### **Цель исследования**

Учитывая, что одним из основных требований, предъявляемых к глазным каплям, является стерильность, целью данного исследования является изучение стерильности растворов ацикловира и определения микробиологической активности в отношении микроорганизмов *St. epidermidis* и *Candida Albicans*, являющихся основными возбудителями вторичных заболеваний при вирусных конъюнктивитах.

## Результаты и обсуждения

В ходе исследования были разработаны модельные смеси глазных капель с рабочим названием «Ациклир». Растворы модельных смесей готовили путем диспергирования ацикловира в шаровой мельнице МЛ-1 и струйной мельнице ВСМ-10П с комплексным солюбилизатором, затем растворяли в воде или водном растворе с мирамистином при ультразвуковой гомогенизации. Разработанные составы модельных смесей глазных капель «Ациклир» представлены в таблице №1.

Таблица 1 — Составы модельных смесей глазных капель «Ациклир»

№ п/п	Противовирусный агент	Противомикробный агент, концентрация %
0	Ацикловир	—
1	Ацикловир	Мирамистина 0,005% раствор
2	Ацикловир	Бензалкония хлорид 0,0001
3.1.	Раствор сравнения противомикробной активности бензидамина гидрохлорид	
3.2.	Раствор сравнения противомикробной активности 10% раствор канамицина	
4	Ацикловир	Ципрофлоксацин 1%
5	Ацикловир	Мирамистина 0,01% раствор

Как видно из таблицы 1, во всех составах анализируемых образцов противовирусным агентом является ацикловир, при этом использованы растворы сравнения для определения антимикотической и противомикробной активности разрабатываемых составов.

Для определения стерильности наработанных растворов глазных капель, каждый исследуемый раствор в количестве 1 мл засеивали методом прямого посева на костно-мозговой бульон и жидкую среду Сабуро при соотношении (раствор — питательная среда 1:4 мл). При испытании растворов посева на агар термостатировали при температуре 37°C, как и при испытании на среде Сабуро — 37°C.

Посевы просматривали в рассеянном свете ежедневно и по окончании периода инкубации. Наличие роста микроорганизмов в питательных средах оценивали визуально по появлению мутности, пленки, осадка и других микроскопических изменений. Полученные результаты представлены на рисунке 1.



Рисунок 1 — Посевы глазных капель «Ациклир» на костно-мозговом агаре и среде Сабуро

Как видно из рисунка 1, рост микроорганизмов в разрабатываемых глазных каплях отсутствует. Испытуемый препарат считается удовлетворяющим требованиям испытания на стерильность при отсутствии роста микроорганизмов ГФ XII «Испытание на стерильность».

Активность этих субстанций в отношении основных возбудителей сопутствующих вирусным конъюнктивитам заболеваниям выявляли на культурах условно-патогенных микроорганизмов *St. Epidermidis* и офтальмомикозов *Candida Albicans*.

Активность компонентов в составе модельных смесей глазных капель «Ациклир» проводили путем посевов на костно-мозговой бульон и среду Сабуро. Посев в чашки Петри производили следующим образом: плотную питательную среду в пробирках или колбах расплавляли на кипящей водяной бане, охлаждали до 48—50 °С и, соблюдая правила асептики, разливали ровным слоем толщиной 3 — 5 мм в стерильные чашки. Посев делали стеклянным шпателем Дригальского при равномерном распределении по окружности. Схема полученных посевов представлена на рисунке 2.

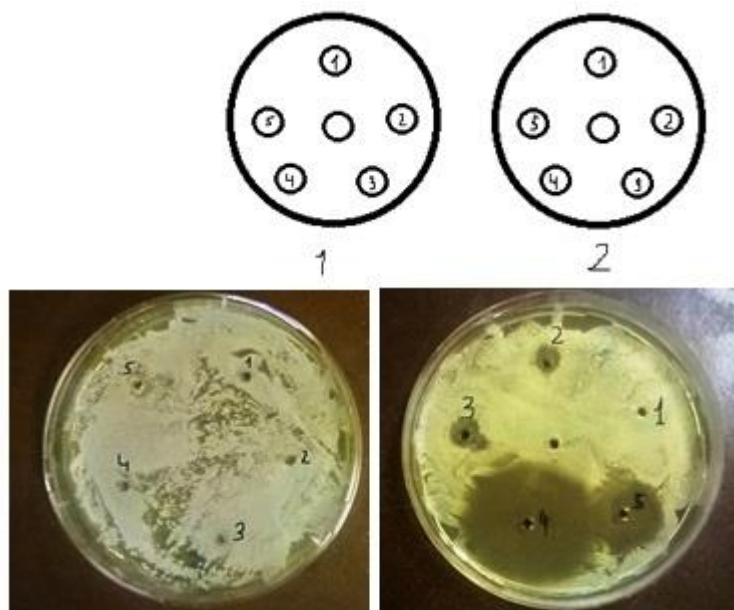


Рисунок 2 — Схема посевов на среду Сабуро (1) и костно-мозговой бульон (2)

Порядковый номер	Тип раствора
0	раствор ацикловира без введения противомикробных и противогрибковых агентов
1	Раствор глазных капель ацикловира с 0,005 % раствором мирамистина
2	Раствор глазных капель ацикловира с БАХ
3	3.1. Раствор сравнения — бензидамина гидрохлорид, 3.2. — 10 % раствор канамицина
4	Раствор глазных капель ацикловира с 1 % раствором ципрофлоксацина
5	Раствор глазных капель ацикловира на 0,01 % растворе мирамистина.

На рисунке 2, при посеве на среду Сабуро установлено, что зона подавления грибов рода *Candida* отсутствует, что может быть объяснено их выработанной резистентностью к современным фармацевтическим субстанциям. В ходе культивирования микроорганизмов на питательных средах было установлено, что ни один использованный противомикробный агент не обладает антимикотическим действием.

Однако, при изучении посевов с использованием культуры *St. epidermidis* на спинномозговом бульоне установлено, что наибольшей зоной подавления роста микроорганизмов (около 35 мм) обладает состав, кроме ацикловира, содержащий в составе ципрофлоксацин, при этом меньшая концентрация этого антибиотика, чем у антибиотика из раствора сравнения, канамицина, говорит о

большей чувствительности этого микроорганизма к ципрофлоксацину (более чем в 10 раз).

При применении 0,01 % раствора мирамистина установлено, что зона подавления роста микроорганизмов около 29 мм, что также свидетельствует о бактерицидном действии этой активной фармацевтической субстанции.

Состав с бензалкония хлоридом обладает достаточным бактериостатическим действием ввиду достаточной зоны подавления роста микроорганизмов, около 10 мм, при этом состав с 0,005 % концентрацией мирамистина не обладает бактериостатическим действием в отношении *St. epidermidis*.

## Выводы

Таким образом, введение в состав ципрофлоксацина позволит разработать комплексный препарат широкого спектра действия на возбудителей вирусных конъюнктивитов и вторичной бактериальной инфекции, что позволит решить проблему полиморбидного течения герпетических конъюнктивитов

## Литература

1. Жилиякова Е.Т., Новикова М.Ю., Новиков О.О., Придачина Д.В. Изучение ассортимента противовирусных глазных лекарственных форм // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 1 . — стр. 179—183;
2. Жилиякова Е.Т., Баскакова А.В. Разработка технологической методики повышения растворимости ацикловира // Успехи современного естествознания. — 2013. — № 11 . — стр. 199;
3. Жилиякова Е.Т., Новикова М.Ю., Фадеева Д.А. Разработка технологической методики повышения растворимости // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 5
4. Государственная фармакопея XII издания, вып. 1. — М.: Медицина, 2007.
5. V. Tomar, N. Garud, P. Kannoja, A. Garud, N. K. Jain, N. Singh Enhancement of Solubility of Acyclovir by Solid Dispersion And Inclusion Complexation Methods // Scholars Research Library. -2010.- <http://scholarsresearchlibrary.com/DPL-vol2-iss5/DPL-2010-2-5-341-352.pdf>
6. Жилиякова Е.Т. Разработка методики улучшения растворимости ацикловира / Жилиякова Е.Т., Новиков О.О., Комиссаров М.И., Фадеев А.Н., - Научные ведомости Белгородского государственного университета, № 25 (168) 2013 Выпуск 24/1

## Literature

1 Zhilyakova ET, Novikov M., Novikov OO, Pridachin DV Studying the range of antiviral ophthalmic dosage forms // Fundamental research. — 2012. — № 1. — P. 179—183;

2 Zhilyakova ET, AV Baskakova Development of technological methods to enhance the solubility of acyclovir // successes of modern science. — 2013. — № 11. — P. 199;

3 Zhilyakova ET, M. Novikov, DA Fadeev Development of technological methods to enhance the solubility // Modern problems of science and education. — 2012. — № 5

4 State Pharmacopoeia XII edition, vol. 1 — M.: Medicine, 2007.

5. V. Tomar, N. Garud, P. Kannoja, A. Garud, NK Jain, N. Singh Enhancement of Solubility of Acyclovir by Solid Dispersion And Inclusion Complexation Methods // Scholars Research Library. —2010.— [Http://scholarsresearchlibrary.com/DPL-vol2-iss5/DPL-2010-2-5-341-352.pdf](http://scholarsresearchlibrary.com/DPL-vol2-iss5/DPL-2010-2-5-341-352.pdf)

6 Zhilyakova ET Development of a technique for improving the solubility of acyclovir / Zhilyakova ET, Novikov OO, Commissioners MI, Fadeev AN — Scientific statements, Belgorod State University, № 25 (168) 2013 Issue 24/1