



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96193 (13) C2

(51) МПК

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

## (54) ОФТАЛЬМОЛОГІЧНИЙ ГЕЛЬ ТА СПОСІБ ЙОГО ПРИГОТУВАННЯ

1

(21) a200912475

(22) 23.04.2008

(24) 10.10.2011

(86) PCT/RU2008/000259, 23.04.2008

(31) 2007116779

(32) 03.05.2007

(33) RU

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) РАСНЕЦОВ ЛЕВ ДАВІДОВІЧ, RU, ШВАРЦ-  
МАН ЯКОВ ЮДЕЛЕВІЧ, RU, ЯШНОВА ОЛЬГА  
КОНСТАНТИНОВНА, RU, МЄЛЬНИКОВА НІНА БО-  
РИСОВНА, RU, КОЛЬЧІК ОЛЬГА ВЛАДІМІРОВНА,  
RU, ГУСІХІНА МАРІЯ СЕРГЄЄВНА, RU

(73) РАСНЕЦОВ ЛЕВ ДАВІДОВІЧ, RU

(56) RU 2172169 C2, 10.08.1999

US 5441732 A, 15.08.1995

(57) 1. Офтальмологічний гель, який містить 0,2-  
0,5 % рідкозшитої поліакрилової кислоти і/або її  
похідних, консерванти, стабілізатори, лікарську  
речовину з групи репаративів, воду очищену, і який  
має значення рН в межах рН слізної рідини, який  
**відрізняється** тим, що як лікарська речовина з  
групи репаративів використовується 1-(β-оксіетил)-  
4,6-диметил-1,2-дигідро-2-оксипіримідин (ксиме-  
дон).2. Гель за п. 1, який **відрізняється** тим, що він  
додатково містить водний розчин поліетиленокси-  
дів, гідроксид натрію в кількості, достатній для  
отримання гелю з рН 6,0-7,9, як консерванти і  
стабілізатори містить бензалконію хлорид, динат-  
рію едетат та аміноглікозидний антибіотик - гента-

2

міцину сульфат, при наступному співвідношенні  
компонентів, мас. %:

|                                 |             |
|---------------------------------|-------------|
| рідкозшита поліакрилова кислота |             |
| і/або її похідні                | 0,2-0,5     |
| водний розчин поліетиленоксиду  | 10-30       |
| ксимедон                        | 1-10        |
| бензалконію хлорид              | 0,005-0,015 |
| динатрію едетат (трилон Б)      | 0,002-0,004 |
| гентаміцину сульфат             | 0,02-0,03   |
| вода очищена                    | до 100.     |

3. Спосіб приготування гелю за п. 1 або 2, який  
полягає в тому, що при інтенсивному перемішу-  
ванні в сухий порошок рідкозшитої поліакрилової  
кислоти і/або її похідних додають водний 10-30 %  
розчин поліетиленоксиду, взятого принаймні в де-  
сятиразовому надлишку за масою відносно поро-  
шку, потім при перемішуванні додають 70-90 %  
очищеної води від загальної маси гелю, після чого  
коректують рН до величини 6,0-7,0 розчином гід-  
роксиду натрію, далі додають при перемішуванні  
заздалегідь приготований в окремому реакторі  
лужний розчин стабілізатора, консерванту та ан-  
тибіотика шляхом змішування водних розчинів  
бензалконію хлориду, динатрію едетату і гентамі-  
цину сульфату з подальшим додаванням 10-20 %  
розчину гідроксиду натрію, після чого додають  
ксимедон в масовій концентрації 1-10 % і повторно  
коректують рН до необхідної величини 10-20 %  
розчином гідроксиду натрію, отриманий гель сте-  
рилізують.

Вінахід відноситься до медицини, зокрема до  
офтальмології, і може бути використаний для ліку-  
вання синдрому "сухого ока" як штучна слізної рі-  
дина, лікування травматичних пошкоджень, трофі-  
чних порушень і хімічних опіків кон'юнктиви,  
рогівки, шкіри, а також під час і після проведення  
різних операцій на рогівці. Попередній рівень тех-  
ніки

Клінічна практика свідчить, що частка пацієнтів  
з синдромом "сухого ока" (ССО) в структурі пер-

винного звернення до офтальмолога складає 30-  
45 %. Найбільш частими причинами звернень є:  
кліматеричний синдром, патологія, пов'язана з  
наслідками кератитів і дистрофії рогівки, очний  
офісний і моніторний синдроми, зміни слъозпро-  
дукції унаслідок інстиляції блокативів β-  
адренорецепторів та синдром С'єгрена. Також  
однією з частих причин порушення стабільності  
слізної плівки є оперативні втручання, що про-  
водяться з приводу аномалій рефракції. Ексімерла-

(13) C2

(11) 96193

(19) UA

зерне випромінювання під час операції на рогівці викликає пошкодження її епітелію, яке призводить до порушення зв'язку слюзи з поверхнею рогівки. Достатньо поширене застосування очних крапель, що мають судинозвужуючу дію, що при частому і тривалому використанні викликає сухість ока, не кажучи про інші ускладнення.

Необхідність виключення несприятливих наслідків (порушення живлення, помутніння рогівки, погана епітелізація розрізу, і як наслідок, зниження зору) примушує шукати нові засоби, які б сприяли швидкій регенерації тканин рогової оболонки ока.

Відомі препарати місцевого застосування - "штучні слюзи", які широко використовуються для захисту рогівки при зниженій секреції слізної рідини, при синдромі "сухих очей", для прискорення епітелізації рогівки при травмах (в т.ч. термічних опіках кон'юнктиви і рогівки), ерозіях і трофічних виразках рогівки. Ці препарати достатньо ефективні після пластичних операцій на повіках, після кератопластики, кератоектомії, при подразненні очей, викликаному димом, пилом, холодом, вітром, сонцем, солоною водою, контактними лінзами; після видалення токсичних речовин і чужорідних тіл з ока; при проведенні гоніоскопії, електроретинографії, електроокулографії, УЗД очей та ін.

Локальні регідранти застосовують в офтальмології переважно у вигляді очних крапель (гіпромелоза, Лакрісин і ін.) і гелів (карбомер 974Р, Відісик і ін.). Основні вимоги, що пред'являються до замінників слюзи, це - фізіологічне значення рН 7,2-7,4, оптимальна в'язкість, прозорість і безбарвність для збереження ясного зору, а також пролонгованість дії.

Найбільш відомим гелем є очний гель Відісик (проспект фірми Dr. Mann Pharma, Німеччина, 2005 р.), призначений для полегшення симптомів сухого кератокон'юнктивіту. Він містить рідко-зшити поліакрилово кислоту (Мм~4000000) 0,2 %, сорбітол (4 %), що підсилює тиксотропні властивості, очищену воду (95,69 %) і як допоміжну речовину, що виконує роль консерванта і стабілізатора, - катіоно-активну ПАР - цетримід (0,01 %). До складу гідрогеля входить також гідроксид натрію в кількості, достатній для досягнення рН слізної рідини рН 7,2-7,8.

В процесі нейтралізації лугом неіоногенних ланок поліакрилової кислоти, утворюється натрієва сіль поліакрилової кислоти, а також відбувається адсорбція молекул гідроксиду натрію на полімерні ланки поліакрилової кислоти, що і обумовлює як набухання гелю, так і його тиксотропні властивості, які підсилює Сорбітол. Під впливом сил зрушення (морганні) відбувається перехід гелю в рідку фазу, сприяючи його рівномірному розподілу по поверхні очного яблука. В стані спокою структура препарату відновлюється.

Поліакрилова кислота і сорбітол, присутні навіть в тій невеликій кількості, сильно зв'язують воду, таким чином, препарат тривалий час утримується на поверхні очного яблука. Показник заломлення гелю (1,3365-1,3405) дуже близький до показника заломлення рогівки і слізної плівки (1,375).

Гель Відісик отримують зануренням сухого полімеру на водну поверхню (стадія змочування), після набухання і осідання полімеру гель перемішують, вводять допоміжні речовини (стабілізатор і консервант - цетримід, а також речовину, регулюючи тиксотропні властивості - сорбітол).

При лікуванні складніших офтальмологічних захворювань, що потребують протекторної функції рогівки, стимулювання процесів регенерації рогівки, а також протизапального ефекту, таких як, ерозії рогівки, опіки очей, кератити різної етіології, дистрофічні захворювання рогівки, а також профілактики пошкодження рогівки при носінні контактних лінз, необхідно до складу гелю вводити стимулятор регенерації тканин.

В даний час для посилення репаративної регенерації застосовуються наступні гелеві засоби: діалізати крові тварин (актовегін-гель 20 %, солкосерил-гель 20 %), протектор рогівки - Корнерегель. Механізм дії більшої частини цих препаратів заснований на посиленні кисневого метаболізму.

Активна речовина Актовегіну і Солкосерилу - депротейнізований гемодериват з телячої крові з низькомолекулярними пептидами і дериватами нуклеїнових кислот. Препарати активізують обмін речовин в тканинах, покращують трофіку і стимулюють процес регенерації. Недоліками даних лікарських засобів є - гіперчутливість препарату, алергічні реакції, місцеві реакції: свербіння, печіння, слюзотеча, ін'єкованість склер.

Найбільш відомим гелем, обраним авторами за прототип, є Корнерегель (проспект фірми Dr. Mann Pharma, Німеччина, 2005 р.).

Корнерегель є гідрогелем, основу якого складає рідко-зшита поліакрилова кислота марки карбомер (карбопол), допоміжними речовинами - стабілізатором і консервантом - є цетримід, комплексон динатрію едетат, а як лікарська речовина використовується декспантенол (Пантенол) - (+) 2,4-Діокси-N-(3-оксипропіл) 3,3-диметилбутирамід, що відноситься до групи репаративів. Декспантенол, що міститься в Корнерегелі, перетворюється в живих клітинах в пантотенову кислоту, яка не виконує самостійної функції, а є складовою частиною досить поширеного в живій природі, мало не ключового в багатьох біосистемах, коферменту А ( $K_{0a}$ ,  $K_{0a}$ -SH) і бере участь в багатьох клітинних реакціях, внаслідок чого прискорюється ділення клітин і епітелізація проходить в коротші терміни. Крім того, до складу гелів входить гідроксид натрію, який вводиться для досягнення потрібного рН.

Спосіб приготування Корнерегелю аналогічний способу приготування Відісика з додаванням на кінцевій стадії лікарського засобу.

Недоліком гелю Корнерегель є відносно низька в'язкість гелю, що потребує частих інстиляцій. В деяких випадках, через недостатню в'язкість, препарати цієї групи не формували стабільну слізну плівку, що згладжує нерівності рогівки, які виникають після оперативного втручання.

Склад Корнерегелю не обумовлює тиксотропних властивостей, необхідних для лікування складнішого комплексу офтальмологічних захворювань. Крім того, в процесі приготування гелю

основна лікарська речовина - декспантенол, здатний частково інактивуватися, що пов'язане з можливістю цього з'єднання гідролізуватися, як в кислому середовищі при додаванні в гель поліакрилової кислоти на початковій стадії, так і при контакті з гідроксидом натрію в процесі доведення гелю до необхідного рН. Реакції відбуваються за аналогією з реакціями гідролізу пантотенової кислоти.

За своїми властивостями пантотенова кислота типова оксикислота, яка може утворювати похідні як по карбоксильній групі (аміди), так і по спиртовій. Хімічно ця кислота і пантотеновий спирт нестійкі в будь-якому середовищі (кислому і лужному) легко гідролізується до β-аланіну і пантолактону.

Отже, фармакологічні властивості пантенолу і, відповідно, Корнерегелю визначатимуться способом приготування гелю, що запобігає гідролізу лікарської речовини, і збереженням тиксотропних та в'язкісних характеристик.

Завдання, на вирішення якого направлений винахід, полягає в створенні офтальмологічного гелю, що забезпечує функції регідранта, кератопротектора і репаранта, що проявляє необхідні якості по гомогенності, однорідності, в'язкості, осмолярності, тиксотропності на поверхні очного яблука.

Вказане завдання вирішується групою винаходів, об'єднаних єдиним винахідницьким задумом. Пропонується склад офтальмологічного гелю і спосіб його приготування.

У пропонованому офтальмологічному гелі, що містить 0,2-0,5 % рідко-зшитої поліакрилової кислоти і/або її похідних, консерванти, стабілізатори, лікарську речовину з групи репаративів, воду очищену, і що має значення рН в межах рН слізної рідини, відповідно до винаходу, як лікарська речовина з групи репаративів використовують 1-(β-оксіетил)-4,6-диметил-1,2-дигідро-2-оксіпіримідин (ксимедон).

Також, відповідно до винаходу, гель додатково містить водний розчин поліетиленоксиду, гідроксид натрію в кількості, достатній для отримання гелю з рН 6,0-7,9, як консерванти і стабілізатори містить бензалконію хлорид, динатрію едетат і аміноглікозидний антибіотик - гентаміцину сульфат

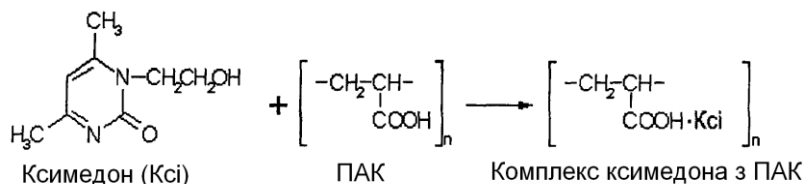
при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

|   |               |
|---|---------------|
| Рідко-зшита поліакрилова кислота і/або її похідні | - 0,2-0,5     |
| Водний розчин поліетиленоксиду                    | - 10-30       |
| Ксимедон  | - 1-10        |
| Бензалконію хлорид                                | - 0,005-0,015 |
| Динатрію едетат (Трилон Б)                        | - 0,002-0,004 |
| Гентаміцину сульфат                               | - 0,02-0,03   |
| Вода очищена                                      | - до 100.     |

Спосіб приготування запропонованого гелю полягає в тому, що при інтенсивному перемішуванні в сухий порошок рідко-зшитої поліакрилової кислоти і/або її похідних додають водний 10-30 % розчин поліетиленоксиду, узятого, принаймні, в десятиразовому надлишку за масою по відношенню до порошку, потім при перемішуванні додають 70-90 % очищеної води від загальної маси гелю, після чого коректують рН до величини 6,0-7,0 розчином гідроксиду натрію, далі додають при перемішуванні заздалегідь приготований в окремому реакторі лужний розчин стабілізатора, консерванта і антибіотика шляхом змішування водних розчинів бензалконію хлориду, динатрію едетата і гентаміцину сульфата з подальшим додаванням 10-20 % розчину гідроксиду натрію, після чого додають ксимедон в масовій концентрації 1-10 % і повторно коректують рН до необхідної величини 10-20 % розчином гідроксиду натрію, отриманий гель стерилізують.

Суть запропонованого винаходу полягає в тому, що як лікарську речовину з групи репаративів використовують ксимедон {1-(β-оксіетил)-4,6-диметил-і, 2-дигідро-2-оксіпіримідин} - речовину, що має протизапальну і регенеративну активність.

Полімери на основі поліакрилової кислоти (ПАК) та її похідних (рН~3) утворюють комплексні сполуки з амінами (етилендіаміном, піридином, морфоліном, діетиламіном, піперидином і ін.) (Полімери в фармації, гл. IV. Полімери і сополімери акрилової і метакрилової кислот. С.65). Ксимедон є органічною основою (похідне піримідинової основи), яка так само, як і інші аміни утворюють комплексні сполуки з кінцевими карбоксильними групами поліакрилової кислоти (часто використовувана марка Карбопол).



Оскільки в початкових карбополах 56-68 % кінцевих карбоксильних груп (рН~3, динамічна в'язкість 0,8 Па/с), то залежно від ступеня нейтралізації кислотних груп комплексні сполуки амінів з карбоксильними групами полімерів або випадають в осад з водного розчину, або розчиняються в ньому. Аналогічно в нейтральному або слабколужному середовищах утворюються розчинні комплекси поліакрилової кислоти з лізоцимом, кума-

рином, інсуліном та іншими природними речовинами.

Отже, утворення комплексних сполук ксимедону з карбоксильними групами карбополів, залежатиме від послідовності введення гідроксиду натрію, регулюючого ступінь нейтралізації карбоксильних груп в карбополі. Необхідні якості по гомогенності, однорідності, в'язкості, осмолярності, тиксотропності, пропонованого гелю, можуть

бути досягнуті тільки при певному способі його приготування.

Найбільш оптимальним рН для введення ксимедону є рН~6-7. Часткова заміна іонів натрію на ксимедон сприяє не тільки підвищенню в'язкості, але і зменшенню осмолярності. Нижча осмотичність (осмолярність) по відношенню до епітелію рогівки покращує якість офтальмологічних гелів, оскільки відомо, що гіпотонічний розчин має кращий ефект на епітелій рогівки в порівнянні з ізотонічним (Aragona P. et. al. // Br.J. Ophthalmol., 2002, Aug.; 86(8), p. 879-884). Злегка гіпотонічний розчин протидіє гіперосмолярності слізної плівки, типової для синдрому "сухого ока" і відновлює нормальний осмотичний тиск. Осмолярність полімерної плівки з ксимедоном 250-270 мОсм (для сльози 303-310 мОсм).

Утворення полімер-колоїдних комплексів ПАК-КСИМЕДОН призводить до збільшення в'язкості середовища без введення додаткової кількості іонів натрію. У таблиці 1 наведені приклади зміни в'язкості розчинів карбополів при рН~7 у присутності ксимедону та без нього.

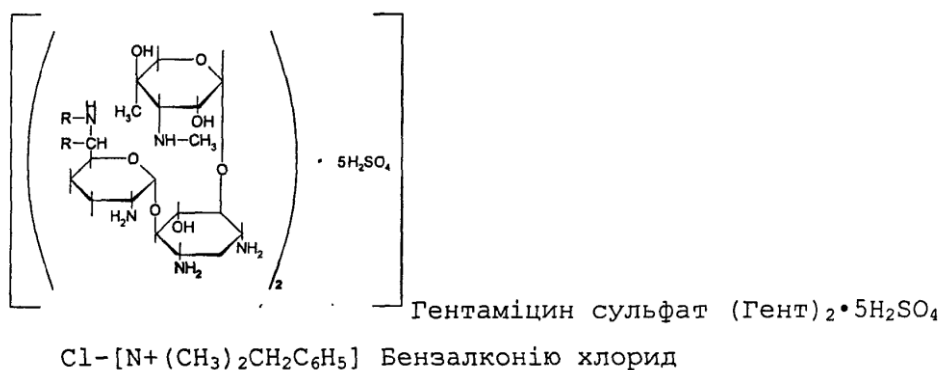
При введенні сухого карбополу у воду, відбувається грудкування та утворюється неоднорідна

композиція; нанесення сухого карбополу на поверхню води призводить до збільшення часу технологічного процесу, оскільки на цій стадії неприпустиме перемішування, особливо в турбулентному режимі.

Попереднє змочування сухого порошку рідкозшитиї поліакрилової кислоти та її похідних десятикратним надлишком (за масою) водного 10-30 % розчину поліетиленоксиду при перемішуванні з подальшим введенням 70-90 % очищеної води дозволяє скоротити терміни приготування гелевої основи і забезпечити високі тиксотропні властивості і однорідність гелю.

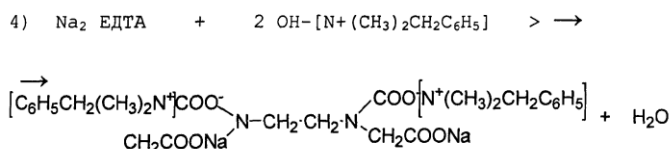
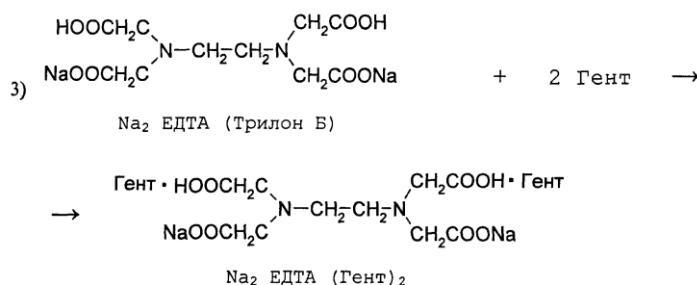
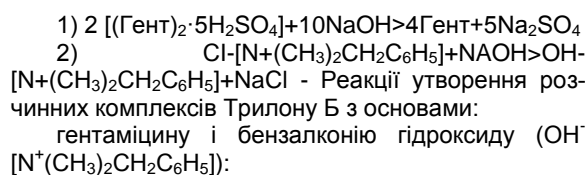
Поетапне коректування рН дозволяє ввести допоміжні компоненти (стабілізатори, консерванти, антибіотики), зберігаючи однорідність гелю, не викликаючи утворення осадів, пластівців і помутніння.

Як консерванти і стабілізатори пропонується використовувати катіоактивні ПАР, наприклад, бензалконію хлорид, комплексон, наприклад, динатрію едетат (Трилон Б) і аміноглікозидний антибіотик - наприклад, гентаміцину сульфат:



При введенні солей антибіотиків і бензалконію хлориду, одночасно з динатрієм едетатом (Трилон Б) в розчин, що містить гідроксид натрію, можуть протікати наступні процеси:

- Реакції нейтралізації з утворенням нерозчинних основ:



В результаті спільного введення суміші гентаміцину сульфату, бензалконія хлориду, Трилону Б в лужному розчині утворюються розчинні комплексні сполуки, що рівномірно розподіляються в гелі-свій основі.

Таким чином, тільки спільне введення лужного розчину стабілізаторів, консервантів і антибіотиків в гелеву основу з рН 6,0-7,0, дозволяє отримати однорідний, в'язкий гель, з розмірами клубків і глобул меншим 0,5 мкм.

Введення ксимедону в нейтральне середовище не викликає інактивації основної лікарської речовини. Введення ксимедону в слабкокислое середовище призводить до утворення забарвлених в рожево-малинові кольори продуктів окислювальної конденсації (Резник В.С., Муслинкін А.А., Шишов А.Н., Спиридонова Н.А., Пашкуров Н.Г., Акамсин В.Д., Гурилев Э.А. Химико-технологические основы производства ксимедона // Химико-фармацевтический журнал. Том 35, №12, 2001). При рН $\geq$ 6 в гелях ксимедон стійкий. Введення ксимедону при концентраціях менших 1 %, не призводить до необхідної фармакологічної дії, не викликає підвищення в'язкості і не обумовлює необхідну тиксотропність. Збільшення концентрації ксимедону вище 10 % не покращує фармакологічний ефект і економічно недоцільне. Вторинне коректування рН до необхідної величини не змінює якості гелів і не викликає інактивації ксимедону.

Корекція рН лугом з концентрацією меншою 10 % призводить до формування менш стабільної слізної плівки. Використання лугу з концентрацією більше 20 %, призводить до виникнення градієнта рН і неоднорідності гелів.

Склади приготування гелів представлені в таблиці 2.

Приклад здійснення способу покажемо на прикладі складу №4. У реактор поміщають 0,5 г порошку карбопол, при інтенсивному перемішуванні додають 5 г 10-30 % водного розчину поліетиленоксиду, після чого при перемішуванні додають 70-90 % очищеної води від загальної маси гелю. Далі коректують рН до величини 6,0-7,018 % розчином гідроксиду натрію. Після цього в склад додають при перемішуванні заздалегідь приготований в окремому реакторі лужний розчин стабілізатора, консерванта і антибіотика шляхом змішування водних розчинів бензалконія хлориду, динатрія едетата і гентаміцину сульфата з подальшим додаванням 18 % розчину гідроксиду натрію. У отриману масу додають ксимедон в кількості 4 г і повторно, за необхідності, коректують рН до необхідної величини 18 % розчином гідроксиду натрію. Отриманий гель стерилізують протягом 1 години при температурі 80 °С. Готовий гель розфасовують.

На базі очних відділень ГУЗ НОКБ ім. Семашко було проведено дослідження дії пропонованого препарату. Дослідженню піддавали наступні групи хворих:

1. пацієнти з синдромом "сухого ока";

2. пацієнти з пошкодженнями рогівки в результаті оперативного лікування катаракти (факоемультсифікація + імплантація окулярної лінзи (ІОЛ));

3. оперовані пацієнти (гель використовувався як контактне середовище при проведенні лазерних операцій);

4. пацієнти з іншими захворюваннями очей.

У таблиці 3 представлені дані за станом пре-корнеальної слізної плівки (ПСП) у пацієнтів з симптоматичним синдромом "сухого ока" при контактній корекції (носіні контактних лінз) до і після застосування препаратів Відісик і пропонованого препарату.

Спостереження склали 22 пацієнти у віці від 19 до 54 років, з них: жінок - 16, чоловіків - 6. Пацієнти були розділені на 2 рівних групи. 1 група - лікування препаратом Відісик; 2 група - лікування запропонованим препаратом. Всі пацієнти, відібрані для дослідження, спостерігалися раніше і були ще раз обстежені перед застосуванням препаратів, через 2 тижні і через 1 місяць після їх застосування.

Використовувалися традиційні офтальмологічні методи дослідження: візометрія, визначення рефракції, офтальмометрія, обстеження стану повік і переднього відрізка очного яблука методом бічного освітлення, біомікроскопія переднього відрізка очного яблука і оптичних середовищ, офтальмоскопія. Для дослідження стану ПСП визначали час її розриву (проба за M.S. Norn, 1969), оцінювали стан слізного меніска. Кількісний склад ПСП визначали за допомогою проби Ширмера. Стан епітелію рогівки оцінювали після інстиляції 1 % розчину флюоресцеїну. Проведені дослідження показали, що пропонований препарат формує стабільну слізну плівку достатньої в'язкості, що згладжує нерівності рогівки, і має пролонговану дію. Препарат не поступається традиційно вживаному слюозозаміннику на основі гелю Відісик. Обидва препарати ефективні при лікуванні післяопераційного транзиторного синдрому "сухого ока".

Якісною відмінністю препарату за винаходом від препарату Відісик є наявність в його складі ксимедону. Механізм дії ксимедону полягає в стимуляції процесу регенерації епітелію. Пропонований препарат, крім зволоження, згладжування поверхні рогівки сприяє прискоренню епітелізації рогівки в післяопераційному періоді. Терміни епітелізації і якість епітелію, впливають на прозорість приживлюваного трансплантата.

У таблиці 4 приведені порівняльні дані застосування офтальмологічних гелів Відісик, Корнергель, Актовегін і пропонованого винаходом гелю після операції катаракти з наявністю розрізу рогівки (факоемультсифікації + ІОЛ). Як правило, після проведення оперативного лікування порушується цілісність нервових закінчень, що веде до порушення слюозопродукції та конгруентності поверхні рогівки і повік.

Критерієм клінічної ефективності лікування були епітелізація розрізу рогівки, зникнення набряку рогівки, поліпшення зору і ін.

У даному дослідженні встановлений виражений позитивний вплив пропонованого за винахо-

дом препарату на протікання та результат післяопераційного процесу. В порівнянні з іншими гелями, при лікуванні пропонованим препаратом спостерігалось зменшення явищ набряку, що сприяло укороченню термінів купірування запальної реакції, зменшенню больового і рогівкового синдрому. У коротші терміни наступала епітелізація розрізу рогівки, в контрольній групі хворих без застосування препаратів, процеси епітелізації рогівки протікали значно повільніше. Слід зазначити, що за рахунок стимуляції процесів міграції епітеліальних клітин під впливом пропонованого препарату відбувається швидша реепітелізація раневої поверхні, закриваються ворота для інфекції і підвищується відсоток прозорого загоєння рогівки.

Пропонований за винаходом препарат застосовувався також при виконанні лазерних операцій як контактне середовище. Препаратами порівняння використовувалися Відісик і Олігель. У таблиці 3 приведені порівняльні результати застосування препаратів як контактне середовище при виконанні лазерних операцій. Дослідження показали, що пропонований у винаході препарат має оптимальну в'язкість і відповідає всім вимогам, що пред'являються до даної групи лікарських засобів.

Також проведено клінічне вивчення місцевого застосування пропонованого у винаході препарату при ерозіях рогівки і травматичних кератитах (11 очей), опіках очей (5 очей), епітеліально-ендотеліальній дистрофії рогівки (10 очей), герпетичних кератитах (4 ока).

При лікуванні ерозій і травматичних кератитів використання препарату у поєднанні з основним комплексом підвищувало ефективність лікування. Епітелізація дефектів рогівок при цій патології наступала на 3-5 день. Прискорення епітелізації в порівнянні з контрольною групою хворих, що отримували препарат Відісик, склало 3-4 дні.

При поверхневих травматичних кератитах помутнінь рогівки не спостерігалось. При глибоких кератитах в обох групах результатом процесу було помутніння різного ступеня інтенсивності, але при лікуванні препаратом за винаходом помутніння було неінтенсивним, в основному у вигляді "хмарки". Призначення препарату не викликало побічних і алергічних реакцій.

Встановлено виражений позитивний вплив препарату на протікання і результат опікового процесу. Цей препарат у поєднанні з комплексним

лікуванням сприяв зниженню вираженості і укороченню термінів купірування запальної реакції, що виражалось в зменшенні больового і рогівкового синдромів, явищ набряку і десцеметиту. У хворих в коротші терміни наступала повна епітелізація опікової поверхні. Терміни епітелізації залежно від ступеня тяжкості опіку - від 3 до 16 діб, тоді як в контрольній групі при використанні Відісика вони склали від 6 до 24 діб.

При епітеліально-ендотеліальній дистрофії препарат застосовували у поєднанні з м'якими лікувальними контактними лінзами. За наявності бульозних змін рогівки доцільне застосування лікувальних контактних лінз, на тлі носіння яких відбувається поступове сплюснення і редукування бульозних елементів. Потім можлива відміна лікувальної м'якої контактної лінзи з одночасним призначенням дезінфікуючих засобів у поєднанні з препаратом за винаходом. Призначення даного препарату призводило до епітелізації дефектів епітелію і до значного поліпшення стану поверхні рогівки. Хворі відзначали зменшення больового і рогівкового синдромів, а у ряді випадків і повне зникнення хворобливих відчуттів. Позитивна дія препарату є дуже цінною у разі втрати лінзи пацієнтом і неможливості її швидкої заміни або при інших обставинах, коли виникає необхідність відміни контактної лінзи.

При герпетичних кератитах препарат застосовувався тільки як доповнення до специфічного лікування. Проте у випадках поверхневих герпетичних поразок його ефективність була достатньо виражена: завершення епітелізації наступало до кінця першого тижня лікування.

Слід зазначити також, що суб'єктивна переносимість пацієнтами препарату хороша, ні в одному з випадків його застосування не спостерігалось погіршення або затуманення зору, почервоніння очей або больових відчуттів. Всі хворі відзначали зменшення больового синдрому і світлобоязні, що було не характерним при лікуванні препаратом Відісик.

Таким чином, запропонований офтальмологічний гель, до складу якого входить ксимедон, проявляє необхідні якості по гомогенності, однорідності, в'язкості, осмолярності, тиксотропності на поверхні очного яблука і забезпечує функції регідранта, кератопротектора і репаранта.

Таблиця 1

Характеристика технологічного процесу приготування гелів на основі карбополів.

| № прикладу | Марка полімеру | Набухання 10-30 % розчину поліетилен гліколю | Час повної гомогенізації | В'язкість без ксимедону мПа·с | В'язкість 0,5 % розчину в присутності 5 % розчину ксимедону мПа·с |
|------------|----------------|--|--------------------------|-------------------------------|---|
| 1          | Ultrez-20a)    | -  | 20-30 хв.                | 25                            | 50  |
|            | Ultrez-20б)    | 3 хв.<br>ПЕО-400<br>(30 %)                   | 10-15 хв.                | 25                            | 50  |
| 2          | Ultrez-21a)    | -  | 20 хв.                   | 25                            | 50  |
|            | Ultrez-21б)    | 3 хв.<br>ПЕО-1500<br>(20 %)                  | 15 хв.                   | 25                            | 50  |
| 3          | Ultrez-10a)    | -  | 40 хв.                   | 25                            | 55  |
|            | Ultrez-10б)    | 5 хв.<br>ПЕО-1500<br>(20 %)                  | 20 хв.                   | 27                            | 55  |
| 4          | Carbopol-980a) | -  | 60 хв.                   | 25                            | 55  |
|            | Carbopol-980б) | 5 хв.<br>ПЕО-6000<br>(10 %)                  | 30 хв.                   |                               |   |

а) 2,5 г порошку розпилювали на водну поверхню води, після повного змочування порошку, потім при перемішуванні додавали 500 мл води;

б) 2,5г порошку змочували 30 мл 10-30 % розчину поліетиленоксиду, потім при перемішуванні додавали 220 мл води.

Таблиця 2

| №  | Приготування кислої гідрофільної основи |                 |                        |     | Загущення основи |     | Ксимедон % | Корекція рН |
|----|---|-----------------|------------------------|-----|------------------|-----|------------|-------------|
|    | полімер                                 | мас. % полімеру | поліетиленоксид мас. % | рН  | С%(NAOH) розчину | рН  |            |             |
| 1. | Carbopol-980                            | 0,5             | ПЕГ-400<br>1,0         | 5,0 | 18               | 7,0 | 5,0        | 7,3         |
| 2. | Carbopol-20                             | 0,3             | ПЕГ-1500<br>0,5        | 5,3 | 10               | 6,8 | 10,0       | 7,4         |
| 3. | Carbomer-940                            | 1,0             | ПЕГ-6000<br>0,1        | 4,5 | 18               | 6,9 | 5,0        | 7,3         |
| 4. | Carbopol-10                             | 0,5             | ПЕГ-400<br>1,0         | 5,0 | 18               | 7,1 | 4,0        | 7,3         |
| 5. | Carbopol-10                             | 0,5             | -                      | 5,3 | 8                | 7,0 | 3,0        | 7,4         |

\* Концентрація бензалконію хлориду (0,01 %), Трилону Б (0,04 %) і гентаміцину сульфату (0,02 %) залишалися постійними у вказаних прикладах

Таблиця 3

Стан прекорнеальної слізної плівки (ПСП) у пацієнтів з симптоматичним синдромом "сухого ока" при контактній корекції до і після застосування препаратів

| Терміни спостереження | Час розриву ПСП по Norm (сик) |                       | Тест Ширмера-1 (мм) |                       | Слізний меніск (мм) |                       |
|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|
|                       | Відісик                       | Препарат за винаходом | Відісик             | Препарат за винаходом | Відісик             | Препарат за винаходом |
| Початкові             | 3±0,8                         | 3,2±0,9               | 7,5±0,9             | 7,8±1,0               | 0,1±0,02            | 0,1±0,01              |
| 2 тижні               | 8,3±1,2                       | 8,4±1,0               | 9,2±1,5             | 10,0±1,4              | 0,3±0,04            | 0,3±0,03              |
| 1 місяць              | 13,1±1,4                      | 14,2±1,3              | 15,0±0,2            | 15,2±0,5              | 0,3±0,04            | 0,3±0,03              |

Таблиця 4

Порівняльні дані застосування препаратів після операції факоемulsифікації + ІОЛ катаракти з наявністю розрізу рогівки

|  | Відісик  | Корнерегель  | Актовегін   | Препарат за винахо-дом                            |
|--|--|--|---|---|
| Чоловіки                                   | 7  | 7  | 9   | 8   |
| Жінки                                      | 12   | 10   | 11  | 10  |
| Вік  | 56-75  | 55-81  | 60-78   | 58-82   |
| Середній вік                               | 65,4   | 64,8   | 66,9  | 66,2  |
| Операція                                   | Факоемulsифікація + ІОЛ  |  |   |   |
| Епітелізація розрізу рогівки               | 14 чол. - 1-а доба<br>5 чол. - 2-а доба  | 13 чол. - 1-а доба<br>4 чол. - 2-а доба                            | 15 чол. - 1-а доба<br>5 чол. - 2-а доба                               | 15 чол. - 1-а доба<br>3 чол. - 2-а доба           |
| Набряк рогівки в зоні тунелю на першу добу | 1 пацієнт ++++<br>5 пацієнтів +++<br>10 пацієнтів ++<br>1 пацієнт +                      | 1 пацієнт ++++<br>4 пацієнти +++<br>9 пацієнтів ++<br>3 пацієнти + | 2 пацієнти ++++<br>6 пацієнтів +++<br>10 пацієнтів ++<br>2 пацієнти + | 7 пацієнтів +++<br>9 пацієнтів ++<br>2 пацієнти + |
| Відсутність набряку рогівки в зоні тунелю  | В середньому на 4-5 діб  | В середньому на 3-4 доби   | В середньому на 4-5 діб   | В середньому на 3 доби                            |
| Супутнє лікування                          | 1. Левоміцетин по 1 краплі 4-6 разів на день<br>2. Накло-ф по 1 краплі 4-6 разів на день |  |   |   |
| Visus під час вступу                       | Pr.l.certa-0,2   | Pr.l.certa-0,3   | Pr.l.certa-0,2  | Pr.l.certa-0,2                                    |
| Visus при виписці                          | 0,2-0,9  | 0,2-0,9  | 0,2-0,8   | 0,2-1,0   |

Таблиця 5

Порівняльні дані застосування препаратів як контактне середовище при виконанні лазерних операцій

| Оцінювані параметри   | Відісик  | Олігель   | Препарат за винахо-дом |
|---|--|-----------|------------------------|
| Прозорість  | повна  | повна     | повна                  |
| В'язкість   | недостатня   | підвищена | оптимальна             |
| Наявність реактивного набряку рогівки   | немає  | іноді     | немає                  |
| Необхідність закапування антибактеріальних препаратів після проведення операції | Необхідно промивати кон'юнктивальну порожнину розчином антибіотика |           | Немає необхідності     |