

Винахід належить до медицини, а саме, до офтальмології і може застосовуватись для профілактики та лікування інфекційно-запальних і вірусних захворювань очей.

Інфекційно-запальні захворювання очей (кон'юнктивіт, гонобленорея, хламідіозні пошкодження слизової оболонки ока) спричиняються мікроорганізмами. Комплексне лікування вказаних захворювань очей полягає в місцевому застосуванні антимікробних засобів. Для місцевого лікування найпоширенішим є використання інстиляції розчинів фурациліну, сульфацил-натрію, норсульфазол-натрію, сульфадіпідазину-натрію, протарголу, пеніциліну, стрептомицину, що проявляють протимікробну активність.

Найбільш близьким за технічною суттю до винаходу, який заявляється, є спосіб лікування пошкодження слизових оболонок очей шляхом закапування 10% розчину сульфадіпідазину натрію на 7% полівініловому спирті (ПВС). Препарат застосовується при лікуванні захворювань, викликаних бактеріями (Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах, т. 2 - 12-е изд. переработанное и доп. - М.: Медицина, 1993. - С. 477 - 478).

Задачею винаходу є створення антимікробних очних крапель шляхом сполучення сукупності речовин, направлено на максимальне пригнічення збудників захворювань і пролонгування антимікробної дії препарату.

Поставлена задача вирішується тим, що антимікробні очні краплі, згідно з винаходом, як протимікробну речовину утримують декаметоксин та додатково містить хлорид натрію та поліглюкін при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

Декаметоксин	0,01 - 0,02
Натрій хлорид	0,87 - 0,93
Поліглюкін	6,0
Вода для ін'єкцій	Решта

Основними діючими речовинами антимікробних крапель є декаметоксин і поліглюкін.

Декаметоксин - [1,10-декаметиле-бис(N,N-диметилментоксикарбонілметил)амонію дихлорид] - має широкий спектр антимікробної дії відносно грам-позитивних (стафілококи, стрептококи, пневмококи), грам-негативних (гонококи, менінгококи) коків, коринебактерій, ентеробактерій, псевдомонад, найпростіших, дерматофітів, дріжджеподібних грибів роду *Candida*, хламідій та вірусів.

Декаметоксин підсилює дію традиційних антимікробних засобів у випадках комплексного лікування. Препарат діє бактерицидно, фунгіцидно, вірусцидно (Палий Г.К., Волянський Ю.Л., Демчук В.И. К механизму действия декаметоксина на микробную клетку // Молекулярная биология бактерий. - Краснодар, 1978. - С. 176). Препарат дозволений до медичного застосування як протимікробний засіб.

Поліглюкін (ФС 42-2023-86) - полісахарид декстран з молекулярною масою 50000 - 70000, білий аморфний порошок без запаху, що використовується для виготовлення 6% розчину на 0,9% ізотонічному розчині натрію хлориду.

Як відомо, ефективність крапель збільшується при зменшенні швидкості їх елімінації. Мікробний полісахарид поліглюкін надає краплям необхідну в'язкість, що, в свою чергу, призводить до пролонгованої дії антисептика декаметоксина, збільшує час контакту з тканинами слизових оболонок, зменшує швидкість елімінації препарату, сприяє більш тривалій дії на збудників інфекційних захворювань.

Вирішення задачі винаходу ілюструють такі конкретні приклади.

Приклад 1. Технологія виготовлення антимікробних очних крапель.

В простерилізований реактор, перевірений на окислюваність, набирають воду для ін'єкцій (приблизно 2/3 необхідного об'єму), завантажують розраховану кількість (на весь заданий об'єм) порошку поліглюкіну (до одержання 6% розчину) і розчиняють його при помірному нагріванні. До розчину додають розраховану кількість (на весь заданий об'єм) натрію хлориду, за допомогою мішалки розчин перемішують до повного розчинення натрію хлориду. Потім доливають воду для ін'єкцій до заданого об'єму і перемішують протягом 10 хвилин. Розчин стерилізують при 120°C протягом 20 хвилин, після чого охолоджують до 20°C. Декаметоксин в асептичних умовах розчиняють у воді для ін'єкцій при температурі близько 30°C (приблизно 10% розчин). Приготований розчин декаметоксину в асептичних умовах (під факелом) кількісно переносять в реактор і перемішують протягом 15 хвилин. Відбирають проби на аналіз і після відповідності показників кількісного вмісту декаметоксину, натрію хлориду, поліглюкіну, рН готовий розчин по стерильному трубопроводу під тиском 0,1МПа (1,0бар) подають на фільтр; фільтруючим матеріалом є передфільтр бельтінг з подальшою подачею на фільтр "PALL" (0,5мкм) і стерилізуючий фільтр "PALL" (0,01мкм) перед розливом та укупоркою).

Розлив стерильного препарату здійснюють в стерильні флакони в локальній зоні 1 класу чистоти у флакони по 5 або 10мл, герметично укупорюють.

Одержаний препарат є безбарвною прозорою рідиною.

Приклад 2. Дослідження антимікробних властивостей очних крапель проводили на 22 тестових та клінічних штаммах мікроорганізмів. В експерименті використовували грам-позитивні та грам-негативні мікроорганізми. Антимікробну активність очних крапель визначали за методом серійних розведень препаратів у рідкому поживному середовищі.

Результати досліджень протимікробної дії крапель порівняно з розчином сульфадіпідазину натрію 10% на 7% ПВС наведені в табл. 1.

Як свідчать дані експерименту, очні краплі, згідно з винаходом, за своєю бактериостатичною дією перевищували активність крапель прототипу стосовно *S.aureus* 209 P в 668 - 1335 раз, в 80 - 1300 раз - відносно *S.epidermidis* 130, в 800 - 1592 рази - відносно *S.saprophyticus* 15303. Слід відзначити відсутність бактерицидної активності крапель сульфадіпідазину натрію, що узгоджується з даними літератури.

Високочутливими до крапель з декаметоксином виявились представники родини *Enterobacteriaceae*. На них краплі без поліглюкіну діяли в МБЦК 6,25 - 33,3мкг/мл. Ці показники зменшувались у присутності поліглюкіну. Наприклад, відносно *E.coli* M-17 МБЦК 4,17мкг/мл, на *P.vulgaris* МБЦК 3,125мкг/мл.

Аналізуючи дані щодо антибактеріальної дії крапель з декаметоксином та поліглюкіном відносно представників родини *Pseudomonadaceae* можна зробити висновок про їх високу активність порівняно з розчином прототипу: МБСК крапель без поліглюкіну 12,5 - 100мкг/мл, МБЦК - 41,7 - 200мкг/мл. При внесенні до складу крапель поліглюкіну 6% МБСК дорівнювала 12,5 - 41,7мкг/мл, МБЦК - 25 - 41,7мкг/мл.

На грам-позитивні мікроорганізми краплі сульфадіпідазину натрію 10% на 7% ПВС діяли в дуже великих

концентраціях, не проявляючи при цьому бактеріцидного ефекту. Наприклад, стосовно *P.aeruginosa* F-51 краплі діяли в концентрації 5000мкг/мл, тобто були в 400 раз менш ефективними, ніж краплі з декаметоксином і поліглюкіном.

Приклад 3. Терапевтичну ефективність антимікробних очних крапель вивчали на моделі гнійного кон'юнктивіту у тварин. Експерименти проводили на кролях породи шиншила, у яких відтворювали гострий стафілококовий кон'юнктивіт за відомою методикою (Кутская И.П., Голубев В.Н., Королева В.Г., Лобусева А.Н. Глазные капли гентамицина сульфата пролонгированного действия // Антибиотики. -1981. - С. 60 - 64). Як препарат порівняння застосовували розчин сульфадіридазину натрію 10% на 7% ПВС, Першій контрольній групі інстилювали ізотонічний розчин хлориду натрію.

Через 24 год. після зараження у всіх тварин розвивався гострий стафілококовий кон'юнктивіт. Він характеризувався значним виділенням гною з очей кролів, гіперемією кон'юнктиви, набряком.

Тварин почали лікувати через 24 год після зараження. Інстиляцію проводили протягом 10 днів з інтервалом 4 год. Схема лікування та доза лікування були загальноприйнятими. Ефективність крапель визначали за кількістю колонієутворюючих одиниць (КУО) *S.aureus*, що давали ріст на пластинчатому м'ясопептонному агарі (МПА) після посіву досліджуваного матеріалу та за інтенсивністю перебігу запального процесу, який оцінювався в балах за трибальною системою.

Результати лікування подані в табл. 2.

При використанні крапель з декаметоксином та поліглюкіном на 2 - 4 дні швидше знижувалась кількість гною, зменшувались гіперемія та набряк, не спостерігалось подразнюючої дії порівняно із застосуванням крапель прототипу. Використання останніх призводило до ускладнення перебігу захворювання, що проявлялось в інтенсивному виділенні гною, почервонінні та гіперемії кон'юнктиви, протягом перших чотирьох днів лікування, і, як наслідок, реєструвалось підвищення ступеня важкості від 2,0 до 2,7. Деякий час після одужання тварин спостерігалось незначне почервоніння слизової оболонки ока.

Зменшення концентрації декаметоксину нижче 0,01% призводить до втрати лікувальної ефективності у випадку інфікування слизової ока грамнегативною флорою. Концентрації декаметоксину, вищі 0,02%, можуть негативно діяти на високочутливий до хімічних впливів епітелій рогівки.

Аналіз результатів досліджень дозволяє зробити закономірний висновок про виражені протимікробні та хіміотерапевтичні властивості антимікробних очних крапель, одержаних згідно з винаходом, порівняно з краплями прототипу. Повна нешкідливість, висока лікувальна активність дозволяє застосовувати очні краплі з декаметоксином та поліглюкіном в практиці лікування та профілактики очних хвороб і після операційних ускладнень, як у дорослих так і дітей.

Т а б л и ц я 1

Порівняльна протимікробна активність крапель сульфадіридазину натрію та антимікробних очних крапель, згідно з винаходом, мкг/мл

Мікроорганізми	Прототип Розчин сульфадіридазину натрію 10% на 7% ПВС		Очні краплі з декаметоксином			Очні краплі з декаметоксином та поліглюкіном		
	МБсК	МБцК	МБсК	Р	МБцК	МБсК	Р	МБцК
<i>S.aureus</i> 209 P	520	0	0,78	<0,05	1,56	0,65	<0,05	1,31±0,34
<i>S.epidermidis</i> 130	390	0	0,049	<0,05	0,195	0,003	<0,05	0,012
<i>S.saprophyticus</i> 15303	156	0	0,195	<0,05	0,39	0,098	<0,05	0,195
<i>E.coli</i> M-17	0	0	5,21±1,38		6,25	3,125		4,17±1,39
<i>P.vulgaris</i>	0	0	16,7±5,14		25,0	1,56		3,125
<i>P.mirabilis</i>	0	0	29,7±13,5		33,3±10,2	10,4±2,6		16,7±5,1
<i>P.aeruginosa</i> ATCC	0	0	12,5		41,7±10,2	12,5		25,0
<i>P.aeruginosa</i> F-51	0	0	100,0		200,0	41,7		41,7

Т а б л и ц я 2

Кількість КУО (%) та середній індекс важкості перебігу захворювання при застосуванні крапель прототипу та антимікробних крапель, згідно з винаходом

День лікування	Прототип краплі сульфадіридазину натрію 10% на 7% ПВС		Очні краплі з декаметоксином				Очні краплі з декаметоксином та поліглюкіном			
	К-сть КУО, %	Середній індекс важкості	К-сть КУО, %	Р	Середній індекс важкості	Р	К-сть КУО, %	Р	Середній індекс важкості	Р
1	100	2	100		2		100		2	
2	126,5	2,3	40,2	<0,001	2	<0,05	47,3	<0,01	1,3	<0,05
3	116,5	2,7	30,1	<0,05	2,7	<0,05	7,3	<0,05	1,7	<0,05
4	120,4	2,3	33,9	<0,01	2	<0,05	14,0	<0,01	1	<0,05
5	202,0	1,7	8,5	<0,05	1,7	<0,05	9,5	<0,05	0,3	<0,05
6	181,6	1,3	6,3	<0,05	1	<0,05	0	<0,001	0	<0,05
7	112,2	1,3	2,5	<0,05	0,3	<0,05	0	<0,001	0	<0,05
8	42,9	0,7	0,9	<0,05	0	<0,05	0	<0,05	0	<0,05
9	40,8	0,3	0	<0,05	0	<0,05	0	<0,05	0	<0,05