

А. В. Баранников // Бессеребряные и необычные фотопроцессы: тезисы докл. III Всесоюз. конф. – Вильнюс, 1980. – С. 199 – 200.

13. Бин, С. В. Исследование релаксации тока в наноразмерных системах медь – оксид вольфрама (VI) – медь / С. В. Бин, Н. В. Борисова, Э. П. Суrowsкой, И. В. Титов // Материаловедение. – 2007. – № 4. – С. 23 – 29.

14. Технология тонких пленок / под ред. Л. Майссела, Р. Гленга. Т. 1. – М.: Советское радио, 1977. – 664 с.

15. Борисова, Н. В. Формирование систем «медь – оксид меди (I)» в процессе термической обработки пленок меди / Н. В. Борисова, Э. П. Суrowsкой, И. В. Титов // Материаловедение. – 2006. – № 7. – С. 16 – 20.

16. Томашов, Н. Д. Теория коррозии и защиты металлов / Н. Д. Томашов. – М.: Изд-во АН СССР, 1960. – 592 с.

17. Титов, И. В. Исследование процесса окисления наноразмерных слоев меди: автореф. дис. ... канд. хим. наук / И. В. Титов. – Кемерово: КемГУ, 2006. – 21 с.

УДК 543.42:547.712.5

ОБМЕННЫЕ СВОЙСТВА МЯГКИХ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ НА ОСНОВЕ МАТЕРИАЛА «КЕМЕРОН-1» ПО ОТНОШЕНИЮ К ТАУРИНУ И ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ

Т. В. Дикунова, В. Д. Жевняк, В. Х. Пак, Г. Н. Шрайбман

В настоящее время в разных странах мягкими контактными линзами (МКЛ) пользуется от 2 до 10 % населения. МКЛ изготавливают из гидрофильных полимеров, которые легко поглощают воду до определенной максимальной концентрации. Полимерный каркас МКЛ может содержать различные гидрофильные группы (гидроксильные, амидные, лактамные, карбоксильные) и поперечные сшивки, которые и определяют равновесное состояние наполненного водой гидрогеля.

В основном МКЛ используются для коррекции зрения, для усиления или изменения цвета глаз и как бандажное средство в офтальмотерапии [1]. Известно также, что МКЛ, пропитанные лекарственными веществами, продлевают их лечебное действие и вследствие этого являются более эффективным методом введения препаратов в глаз по сравнению с инстилляционным. Возможность применения МКЛ в качестве средства для введения лекарственных веществ в орган зрения зависит от сорбции данного вещества материалом линзы и последующей десорбции [2, 3]. Для изготовления более качественных МКЛ ведутся постоянные поиски новых материалов с более высоким содержанием воды, повышенной кислородной проницаемостью, увеличенной прочностью.

В проблемной научно-исследовательской лаборатории КемГУ разработан высокогидрофильный полимерный материал для МКЛ «Кемерон-1», признанный соответствующим зарубежным аналогам и рекомендованный к промышленному производству [4]. «Кемерон-1» представляет собой сополимер на основе N-винилпирролидона и метилметакрилата, синтезированный в присутствии дивинилового сшивающего агента методом радиационной (γ -излучение ^{60}Co) блочной полимеризации.

В настоящей работе представлены результаты исследования обменных свойств МКЛ на основе материала «Кемерон-1» по отношению к широко при-

меняемым в офтальмотерапии лекарственным препаратам: тауфону и ципромеду.

Методика эксперимента

В работе использовали специально приготовленные модельные калиброванные линзы диаметром 12,0 мм, толщиной 0,60 мм, массой в сухом состоянии от 0,1054 до 0,1082 г и готовые лекарственные формы препаратов:

тауфон – 4 % водный раствор таурина (2-аминоэтансульфоновой кислоты – $\text{C}_2\text{H}_7\text{NSO}_3$);

ципромед – 0,3 % водный раствор ципрофлоксацина (1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолин карбоновой кислоты, антибиотика фторхинолонового ряда – $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$).

Сорбция и десорбция компонентов препаратов проводилась в статических условиях.

Схема изучения сорбции веществ из препаратов:

– каждую линзу с известной массой (m_n), предварительно насыщенную водой, помещали в 2 мл препарата на определенное время;

– оставшийся раствор после извлечения линзы анализировали, отбирая на анализ аликвоту раствора и определяя массу оставшегося вещества (m_n); массу поглощенного вещества (Δm) находили по разности масс в исходном растворе капле (m_0) и после поглощения (m_n);

– сорбцию оценивали по отношению к массе сухой линзы ($\Delta m/m_n$), а степень извлечения оценивали по отношению к m_0 ($\Delta m/m_0$).

Схема изучения десорбции веществ из МКЛ:

– линзу, насыщенную препаратом, последовательно выдерживали по 30 минут в склянках с 2 мл бидистиллированной воды или физраствора; в этих растворах определяли массу десорбированного вещества (m_n) и степень десорбции ($m_n/\Delta m$).

Содержание компонентов препаратов в исходных и конечных растворах определяли, в ос-

новном, спектрофотометрическим методом с использованием спектрофотометра СФ-26 с цифровым милливольтметром и кювет с $l = 10$ мм. Для регистрации спектров использовали спектрофотометр «SPECORD UV-VIS»; для контроля pH при постановке методики определения таурина – универсальный иономер ЭВ-74 со стеклянным индикаторным электродом (ЭСЛ-43-07) и хлорсеребряным электродом сравнения (ЭВЛ-1М3).

Анализ на содержание ципрофлоксацина в растворах проводили по собственному поглощению при 277 нм (рис. 1а) в среде 0,1 М HCl [5]. Характеристики градуировочной зависимости: $y = (43400 \pm 300) \cdot x$; предел обнаружения (x_{\min}) $1,78 \cdot 10^{-7}$ моль/л; область линейности – до $2,4 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Для анализа растворов таурина модифицирована ранее разработанная методика [6], основанная на фотометрической реакции взаимодействия аминов с нингидрином в водно-органической среде с образованием красителя фиолетового Руэманна – найдены условия, обеспечивающие высокий аналитический сигнал пробы по сравнению с «холостым» опытом (рис. 1б). Раствор нингидрина (I) готовили растворением 2 г реактива в 70 мл смеси этилцеллозольва с этанолом (1:1). Соотношение объемов раствора

реагента (I), ацетатного буферного раствора (рН 6,2) и водного раствора таурина при анализе и получении градуировочной зависимости 3:2:5. Время проведения реакции (кипящая водяная баня) 10 минут. Измерение оптической плотности проводили при 570 нм относительно «холостой» пробы. Характеристики градуировочной зависимости в указанных условиях: $y = (8170 \pm 480) \cdot x$; предел обнаружения (x_{\min}) $4,2 \cdot 10^{-6}$ моль/л; область линейности – до $7,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л таурина. Характеристики градуировочных зависимостей практически не изменяются в присутствии физраствора.

Массу лекарственного вещества в анализируемом растворе (m_0 – в исходных каплях, m_n – после сорбции, m_d – после десорбции) рассчитывали по формуле:

$$m = c \cdot V_{\text{пробы}} \cdot V_1 \cdot K \cdot M / V_{\text{ал}}, \text{ мг},$$

c – концентрация вещества, определяемая по градуировочной зависимости, моль/л; $V_{\text{пробы}}$ – объем анализируемого раствора, мл; V_1 – объем фотометрируемого раствора, мл; $V_{\text{ал}}$ – объем аликвоты анализируемого раствора, мл; K – коэффициент разбавления; M – молярная масса вещества, г/моль.

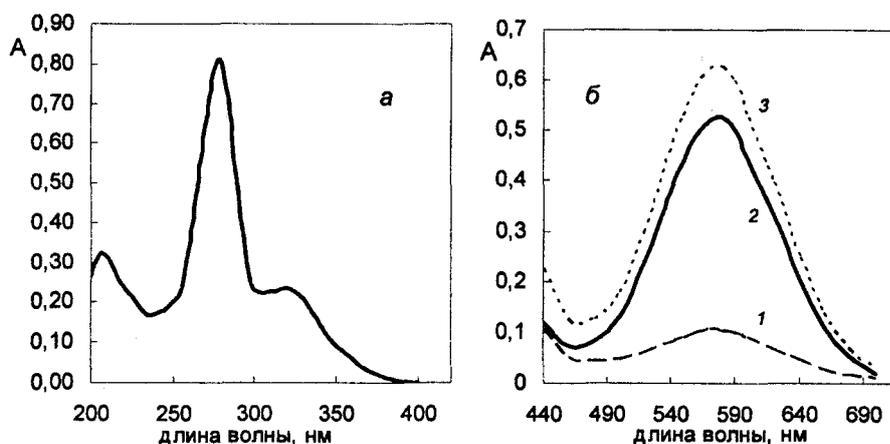


Рис. 1. Спектры поглощения растворов при определении концентрации веществ: а – раствор ципрофлоксацина (5 мкг/мл) в 0,1 М растворе HCl; б – продукта взаимодействия таурина (концентрация таурина $6,4 \cdot 10^{-5}$ моль/л) с нингидрином: 3 – относительно воды и 2 – относительно «холостого» опыта (1)

Результаты и обсуждение

Полученные данные показывают, что сорбция за первый час превышает 70 % от сорбции при насыщении, а полное насыщение линз изучаемыми лекарственными веществами наблюдается к 3 часам выдерживания в соответствующем препарате (рис. 2).

Однако масса вещества, поглощенного одной линзой, составляет для таурина 15 ± 2 мг, а для ципрофлоксацина – $1,5 \pm 1,7$ мг, то есть степень сорбции таурина практически в 10 раз выше. По отношению к m_0 (массе вещества в 2-х мл исходных капель) до насыщения линзы поглощается около 17 % таурина и около 24 % ципрофлоксацина. В то же

время исходная молярная концентрация таурина почти в 35 раз превышает концентрацию ципрофлоксацина.

Таким образом, причиной разной сорбции является не только различие в исходных концентрациях этих веществ, имеющих разную растворимость в воде. При более высокой концентрации антибиотика его сорбция гидрогелем должна возрастать [3]. Основными определяющими факторами в данном случае могут быть размеры молекул, влияющие на проникающую способность, возможность образования водородных связей и ионных ассоциатов с функциональными группами сополимера, а также состояние и количество воды в

гидрогеле. В частности, для линз «Сонсог-55», сополимер которого содержит гидроксиэтилметакрилат и N-винилпирролидон, а влагосодержание на 15 % ниже исследуемого материала, степень сорбции ципрофлоксацина выше (25 мг/г) [3]. Сродство к фторхинолонам авторы объясняют комплексобразующими свойствами сополимеров винилпирролидона [3]. «Кемерон-1» содержит в своем составе до 70 % поливинилпирролидона [4], но, возможно, из-за более высокого влагосодержания снижается поглощение ципрофлоксацина.



Рис. 2. Кинетические кривые сорбции веществ гидрогелем «Кемерон-1» из растворов соответствующих глазных капель

По степени сорбции таурина МКЛ из «Кемерон-1» превосходят МКЛ из материалов «Benz-38» и «Benz-55» с меньшим влагосодержанием.

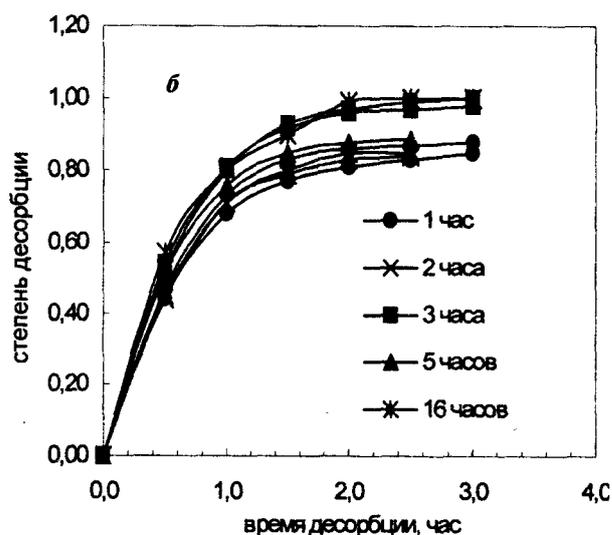
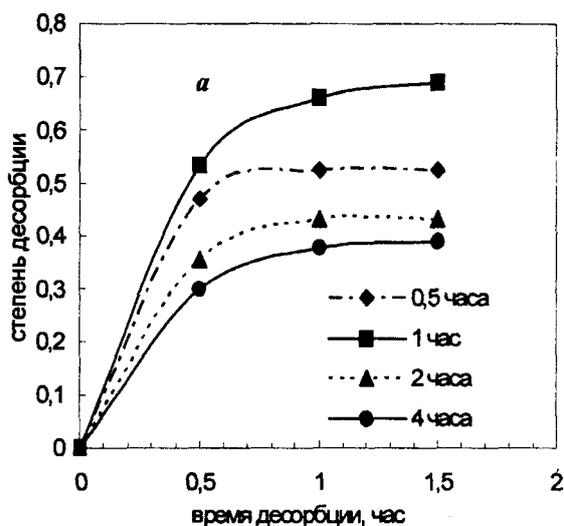


Рис. 3. Кинетические кривые десорбции таурина (а) и ципрофлоксацина, (б) из МКЛ при указанных временах сорбции

Для ципрофлоксацина степень десорбции за 30 минут достигает 50-60 % (рис. 3б). Она по-прежнему зависит от степени сорбции, чем для таурина: более высокому уровню поглощения соответствует большая степень десорбции.

При изучении десорбции лекарственных веществ из гидрогелей на основе «Кемерон-1» их «возвращение» осуществлялось в сменяемые через полчаса порции воды (физраствора) в сравнении с десорбцией в суммарный объем.

Полученные результаты показали, что степень десорбции таурина из МКЛ за 1,5 часа достигает 40 – 70 % в зависимости от времени сорбции (рис. 3а). Причем, при малых временах поглощения (0,5 – 1 час) процесс десорбции идет быстрее (~50 % за первые 0,5 часа) и полнее, чем при более длительном насыщении (при 2-х и 4-х час ~30 %). Предельная степень десорбции таурина из насыщенной им линзы составляет ~40 %.

Причиной подобного поведения может быть различие в размещении молекул таурина в объеме гидрогеля при абсорбции: при малых временах поглощения молекулы таурина диффундируют в псевдообъемной (не связанной) воде гидрогеля. Возможно также, что при этом задействован не весь объем гидрогеля. При насыщении линзы могут иметь место более сложные процессы, обусловленные глубоким проникновением молекул таурина в объем линзы. Возможна диффузия препарата в пограничную и связанную воду гидрогеля, даже с частичным ее вытеснением вплоть до проявления специфических взаимодействий, обусловленных присутствием полярных групп в структуре полимера и биполярных молекулах таурина. Полученные результаты показывают, что в данных условиях для таурина имеет место необратимая сорбция.

Таким образом, процессы сорбции-десорбции ципрофлоксацина полностью обратимы в пределах погрешности эксперимента, причем полная десорбция происходит практически за то же время, что и насыщение, в отличие от таурина (рис. 3, табл. 1).

В то же время в суммарный объем воды или физраствора десорбция ципрофлоксацина уменьшается на 20 % по сравнению с десорбцией в сменяемые объемы. Для таурина степень десорбции из насыщенной веществом линзы (сорбция 3 час) в суммарный объем (в 6 мл однократно за 1,5 часа вместо трех сменяемых порций по 2 мл) увеличивается более чем в 1,5 раза. Причиной этого может быть высокая растворимость таурина и более выгодные условия для десорбции за счет большего градиента концентраций.

В реальных условиях (*in vivo*) процессы десорбции, как показали исследования по фармакокинетике [1], протекают на 10 – 15 % медленнее, по сравнению с подобными модельными экспериментами. Однако, если рассматривать гидрогель МКЛ как транспортное средство для доставки лекарственных веществ в орган зрения, то количество постепенно вводимого таурина соответствует 4 – 5 каплям препарата, а ципрофлоксацина ~ 13 каплям, причем без потерь при вымывании слезой, характерных для инстилляционного метода введения препаратов.

Сравнительные характеристики по сорбции-десорбции данных лекарственных веществ приведены в табл. 2.

Таким образом, полученные при проведении модельных экспериментов результаты указывают на возможность пролонгированного введения лекарственных препаратов в ткани глаза с помощью МКЛ на основе полимерного гидрогеля «Кемерон-1».

Литература

1. Розенблюм, Ю. З. Основные тенденции развития оптической коррекции зрения / Ю. З. Розенблюм // Российский медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 40 – 44.
2. Рыбакова, Е. Г. Закономерности десорбции лекарственных препаратов из мягких контактных линз / Е. Г. Рыбакова, С. Э. Аветисов, Г. А. Бадун, А. В. Краснянский // Вестник офтальмологии. – 1996. – № 1. – С. 18 – 21.
3. Даниличев, В. Ф. Лечебные мягкие контактные линзы на основе полимерных гидрогелей / В. Ф. Даниличев, С. С. Иванчев, Н. А. Ушаков и др. // Глаз. – 2006. – № 5. – С. 11 – 17.
4. Пак, В. Х. Российский материал для мягких контактных линз / В. Х. Пак, В. Д. Жевняк, Т. В. Дикунова и др. // Глаз. – 2007. – № 1. – С. 6 – 9.
5. Титов, И. В. Использование метода УФ-спектрофотометрии для установления подлинности лекарственных средств группы фторхинолонов / И. В. Титов, В. Л. Дорофеев, А. П. Арзамасцев // Вестник ВГУ. Серия «Химия. Биология. Фармация». – 2004. – № 2. – С. 264 – 269.
6. Чеджемов, Г. Х. Определение капролактама в сточных водах с нингидрином / Г. Х. Чеджемов, Г. А. Шлепанова // Химические волокна. – 1985. – № 1. – С. 57.

Таблица 1

Материальный баланс для сорбции веществ одной линзой и их десорбции в сменяемые объемы

Ципрофлоксацин			Таурин			
сорбировано (Δm), мг	десорбировано (m_d), мг	степень десорбции ($m_d/\Delta m$), %	время сорбции, час	сорбировано ($\Delta m \pm C$), мг	десорбировано (1,5 часа) m_d , мг	степень десорбции ($m_d/\Delta m$), %
1,35	1,28	94,8	0,5	7,9±2,0	4,1	51,9
1,66	1,51	91,0	1	10,6±1,0	7,1	67,0
1,51	1,61	107	2	14,1±1,0	6,2	44,0
1,68	1,59	94,6	3	17,9±2,0	7,2	40,0
1,50	1,64	109	4	16,4±2,0	6,4	39,0

Таблица 2

Физико-химические характеристики обменных свойств МКЛ из материала «Кемерон-1» по отношению к ципрофлоксацину и таурину

Показатель	Ципрофлоксацин (из 0,3 % раствора «Ципромеда»)	Таурин (из 4 % раствора «Тауфона»)
Время насыщения, час	2-3	3-4
Степень извлечения, %	25	19
Сорбционная емкость, мг/г безводного полимера	15	160
Степень десорбции (за 1,5 час), %	80 – 90 %	36 – 40 %
Коэффициент распределения	4,6	6,8