

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-119-126>



Влияние гипромеллозы на динамику мидриатического эффекта фенилэфрина в эксперименте

Е.В. Блинова^{1, 4} ✉, Г.К. Полуосьмак¹, Е.А. Литвин², Д.С. Блинов², М.В. Ших³, О.С. Вавилова¹, О.В. Василькина⁴, Е.В. Ших¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва, 119991, Россия

² ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, 117997, Россия

³ МГТУ им. Н.Э. Баумана, улица 2-я Бауманская, д. 5, к. 1, Москва, 105005, Россия

⁴ НИЯУ МИФИ, Каширское шоссе, д. 31, Москва, 115409, Россия

Цель работы — определить в сравнительном *in vivo* исследовании основные характеристики мидриатического эффекта готовых лекарственных форм фенилэфрина, содержащих и не содержащих гипромеллозу, гиалуроновую кислоту в качестве вспомогательного компонента, а также изучить их локальную биодоступность и влияние на слизистую оболочку глаза. **Материал и методы.** Исследования проведены на 40 половозрелых кроликах-самцах породы советская шиншилла. Использована модель исследования мидриатического эффекта и местного раздражающего действия лекарственного вещества при его инстиляции в конъюнктивальный мешок бодрствующего кролика. Пиковая концентрация фенилэфрина, входящего в состав всех исследованных лекарственных форм, определена во влаге передней камеры глаза животного в точке 5 мин методом высокочувствительной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. **Результаты.** Однократная инстиляция одной капли 2,5% раствора фенилэфрина гидрохлорида, содержащего гипромеллозу в качестве вспомогательного вещества, превосходит по глубине, скорости достижения максимального мидриатического действия и его длительности лекарственную форму, не содержащую гипромеллозу в качестве вспомогательного вещества. При этом лекарственные формы, содержащие гипромеллозу, только в отдельных случаях вызвали незначительную реакцию в виде смыкания век, в отличие от умеренной местной раздражающей реакции глаза кролика на фоне инстиляции раствора фенилэфрина без гипромеллозы. Пики концентрации фенилэфрина в водянистой влаге передней камеры глаза через 5 мин после инстиляции одной капли содержащих гипромеллозу 2,5% растворов фенилэфрина значительно превышают таковые при введении препаратов фенилэфрина в той же концентрации, не содержащих гипромеллозу. **Заключение.** Включение гипромеллозы в качестве вспомогательного вещества в состав лекарственной формы глазных капель фенилэфрина приводит к оптимизации фармакодинамики и фармакокинетики действующего вещества за счет ускорения его проникновения во влагу передней камеры глаза, повышения локальной биодоступности и пролонгирования времени экспозиции. Кроме того, отсутствие местного раздражающего действия таких лекарственных форм на ткани глаза также может быть обусловлено присутствием в их составе гипромеллозы.

Ключевые слова: мидриатический эффект; местное раздражающее действие; пиковая концентрация; кролик; фенилэфрин; гипромеллоза

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Блинова Е.В., Полуосьмак Г.К., Литвин Е.А., Блинов Д.С., Ших М.В., Вавилова О.С., Василькина О.В., Ших Е.В. Влияние гипромеллозы на динамику мидриатического эффекта фенилэфрина в эксперименте. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (1): 119-26. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-119-126>

Hypromellose improves mydriasis dynamics by phenylephrine in a rabbit experimental model

Ekaterina V. Blinova^{1, 4} ✉, Galina K. Poluosmak¹, Evgeny A. Litvin², Dmitry S. Blinov², Maksim V. Shikh³, Olga S. Vavilova¹, Olga V. Vasilkina⁴, Evgeniia V. Shikh¹

¹ Sechenov Medical University, 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

³ MSTU N.E. Bauman Technical University, 5, Bldg. 1, 2nd Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

⁴ Moscow Engineering and Physical University, 31, Kashirskoe Hgwy, Moscow, 115409, Russia
bev-sechenov@mail.ru

Purpose: to determine the main characteristics of the mydriatic effect of drug formulations of phenylephrine, containing and not containing hypromellose, hyaluronic acid as an auxiliary component, in a comparative in vivo study, as well as to study their local bioavailability and the effect on the mucous membrane of the eye. **Materials and methods.** The studies were carried out on 40 adult male Soviet Chinchilla rabbits. The research model involved the mydriatic impact and the local irritant effect of the drug when instilled into the awake rabbit's conjunctival sac. The peak concentration of phenylephrine, which is part of all formulations studied, was determined in the aqueous humor of the anterior chamber of the animal's eye at the 5-minute point by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. **Results.** A single instillation of 1 drop of a 2.5% solution of phenylephrine hydrochloride containing hypromellose as an excipient is superior in depth, rate of reaching the maximum mydriatic effect and its duration to the formulation that does not contain hypromellose as an excipient. Only in a few cases, drug formulations containing hypromellose caused an insignificant weak reaction of eyelid closure, in contrast to a moderate local irritant reaction of the rabbit's eye occurring when phenylephrine solution without hypromellose is instilled. Peak concentrations of phenylephrine in the aqueous humor of the anterior chamber of the eye determined 5 minutes after instillation of 1 drop of 2.5% phenylephrine solutions containing hypromellose significantly exceed those occurring when phenylephrine drugs of the same concentration that do not contain hypromellose are instilled. **Conclusion.** The inclusion of hypromellose as an auxiliary substance into the formulation of phenylephrine eye drops optimizes the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the active substance due to faster penetration into the eye anterior chamber aqueous humor, increasing local bioavailability and prolonging the exposure time. In addition, the absence of a local irritating effect of such forms on the eye tissues may also be explained by the presence of hypromellose.

Keywords: mydriatic effect; local irritant effect; peak concentration; rabbit; phenylephrine; hypromellose

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: no authors have a financial interest in the presented materials and methods.

For citation: Blinova E.V., Poluosmak G.K., Litvin E.A., Blinov D.S., Shikh M.V., Vavilova O.S., Vasilkina O.V., Shikh E.V. Hypromellose improves mydriasis dynamics by phenylephrine in a rabbit experimental model. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (1): 119-26 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-119-126>

Реакция зрачка на свет в физиологических условиях проявляется его сужением при высокой освещенности (миоз) и расширением — при затемнении (мидриаз). В клинической медицине зачастую возникает необходимость расширения зрачка. Так, в офтальмологии осмотр внутренних сред и анатомических структур глаза, в частности глазного дна, а также проведение хирургических вмешательств на органе зрения возможны при расширенном зрачке [1–3]. Фармакологический мидриаз широко применяется в комплексном лечении близорукости наряду с оптической коррекцией и функциональным лечением. Медикаментозное лечение проводится курсами и в домашних условиях [4].

Для формирования фармакологического мидриаза используются лекарственные препараты — мидриатики [5]. В зависимости от химической структуры, пути введения, механизма действия, скорости наступления эффекта глубина и продолжительность мидриаза широко варьируют [5]. Топическое применение блокаторов М-холинорецепторов круговой мышцы радужки глаза приводит к глубокому эффекту, продолжающемуся до 2 нед, что не всегда удобно и может негативно влиять на качество жизни пациентов [6].

Использование агонистов альфа-адренорецепторов, таких как фенилэфрина гидрохлорид, позволяет добиваться оптимального фармакологического мидриаза, характеризующегося ускорением времени достижения максимальной ширины зрачка и сокращением продолжительности эффекта, как за счет воздействия на адренергический компонент регуляции тонуса круговой мышцы радужки, так и за счет аффинности и времени связывания молекулы действующего вещества с рецептором [7–9].

Вместе с тем современная офтальмология предъявляет высокие требования к лекарственным препаратам и их лекарственным формам для предотвращения развития местного раздражающего действия, повышения управляемости выделением активного действующего вещества и др. Эти задачи могут быть решены путем включения природных биополимеров в состав лекарственных форм для топического применения. Одним из таких повсеместно распространенных в природе биополимеров является гипромеллоза, или гидроксипропилметилцеллюлоза [10]. Уникальность этого полимера заключается в том, что в зависимости от выбранного при его производстве молекулярного веса можно получать

вещество с заданными параметрами вязкости, эмульгирования, поверхностного натяжения, связи с активными веществами и внутренних сред организма, адгезии [11]. В этой связи полимеры на основе целлюлозы нашли чрезвычайно широкое применение в фармацевтическом производстве при создании топических лекарственных форм.

Так, показано повышение эффективности лечения ринитов топическими лекарственными препаратами, содержащими оксиметазолин и гипромеллозу [12, 13]. Установлено также, что введение гидроксипропилметилцеллюлозы в состав назальных лекарственных форм повышает устойчивость слизистого барьера полости носа к проникновению SARS-CoV-2 [14]. Применение гипромеллозы в глазных каплях эффективно и безопасно: получен хороший клинический эффект лекарственных форм нафазолина, содержащих этот компонент [15]; показано, что закапывание водного раствора гипромеллозы приводит к ускорению закрытия пункционного отверстия глазного яблока [16].

В настоящее время в коммерческом обращении находятся несколько образцов глазных капель, содержащих в качестве действующего вещества фенилэфрина гидрохлорид. В то же время характеристика основных эффектов, частота развития нежелательных реакций на фоне их применения, по мнению представителей профессионального сообщества, варьируют. Описанные обстоятельства определяют высокий интерес исследователей к изучению и обоснованию фармакологических феноменов, возникающих вследствие использования биологических полимеров в составе топических лекарственных форм, и обуславливают целесообразность проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ работы — определить в сравнительном *in vivo* исследовании основные характеристики мидриатического эффекта готовых лекарственных форм фенилэфрина, содержащих и не содержащих гипромеллозу, гиалуроновую кислоту в качестве вспомогательного компонента, а также изучить их локальную биодоступность и влияние на слизистую оболочку глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в строгом соответствии с требованиями Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

Изучены 2,5% растворы фенилэфрина в виде готовых лекарственных форм (ГЛФ) Ирифрин и Ирифрин БК, содержащие 3,0 мг/мл гипромеллозы в качестве вспомогательного вещества, а также глазные капли Препарат 1 в той же концентрации без гипромеллозы и Препарат 2, содержащий в качестве вспомогательного вещества гиалуронат натрия. Исследования проведены на 40 половозрелых кроликах-самцах породы советская шиншилла с исходной массой 2,0–2,5 кг, приобретенных в питомнике филиала «Красногорский» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России (Московская область). Мидриатический эффект, местнораздражающее действие и концентрацию действующего вещества во влаге передней камеры глаза в точке 5 мин оценивали при инстиляции одной капли ГЛФ в конъюнктивальный мешок в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Формировали группы по 5 кроликов. В связи с тем, что объектом исследования является глаз животного, для минимизации количества животных эксперимент ставился таким образом, что в один глаз зака-

пывается исследуемая ГЛФ, а второй глаз служит контролем (инстиллируется одна капля изотонического 0,9% раствора хлорида натрия).

Динамику развития мидриатического эффекта (время начала, время достижения максимальной выраженности, продолжительность максимальной выраженности), глубину и длительность мидриатического эффекта оценивали у бодрствующих фиксированных в специальном холдере животных [17]. Местное раздражающее действие на глаз определяли по методу I. Setnikar [18], при этом оценивали в баллах реакцию в виде смыкания век на инстилляцию одной капли ГЛФ, лакримацию, наличие выделений, отек век, отек конъюнктивы и мигательной перепонки.

Концентрацию фенилэфрина определяли в образце влаги передней камеры глаза в точке 5 мин после однократного введения одной капли ГЛФ в конъюнктивальный мешок животного. Забор образца водянистой влаги проводили у наркотизированных изофлураном животных путем пункции передней камеры обоих глаз стерильной иглой G24 на 1 мм выше склеро-конъюнктивальной границы одновременно двумя экспериментаторами. Забирали по 0,25 мл жидкости с помощью электронной программируемой инъекционной помпы Genie Touch (Kent Scientific Corp., США). Через второй канал микропомпы в переднюю камеру обоих глаз вводили эквивалентный объем стерильного подогретого до температуры 37 °С изотонического раствора хлорида натрия с pH 7,4 (доводили до нужного значения фосфатным буфером). Количественное определение действующего вещества проводили методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием [19] в собственной модификации. Подготовленные образцы анализировали на хромато-масс-спектрометрической системе Shimadzu LCMS-8030 (Япония) с автосэмплером SIL-20A, насосом LC20-AD и термостатом СТО-20А. Хроматографическое разделение анализируемого вещества (фенилэфрин) и внутреннего стандарта осуществляли с использованием хроматографической колонки Phenomenex Luna C18 (2) (100 Å 150×4,6 мм; размер частиц — 1,7 мкм) с предколонкой с теми же параметрами. Калибровочные кривые, используемые в данном методе, позволяют определять концентрации исследуемого вещества в пределах свыше 1 пг/мл.

Статистическая обработка. При сравнении количественных признаков для оценки нормальности распределения проводили дисперсионный анализ с последующим использованием ANOVA и применением функциональных возможностей критериев оценки множественных сравнений Ньюмена — Кейлса при 5% уровне значимости. Использовали лицензионный пакет программ по статистике STATA 15.0 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне инстиляции одной капли ГЛФ Ирифрин время начала расширения зрачка составляло $23,0 \pm 2,6$ с; максимальная ширина зрачка достигала $252,00 \pm 13,56\%$ по отношению к контрольным значениям, время достижения максимальной ширины зрачка составляло в среднем $12,8 \pm 1,6$ мин, в то время как длительность максимального мидриазы была равна $39,00 \pm 1,59$ мин (рис. 1). Введение в конъюнктивальный мешок глаза кролика одной капли ГЛФ Ирифрин БК сопровождалось схожими по динамике мидриазы эффектами: время начала расширения зрачка составляло $23,60 \pm 2,14$ с; максимальная ширина зрачка достигала $256,00 \pm 11,66\%$ по отношению к контрольным значениям, время достижения максимальной ширины зрачка равнялось

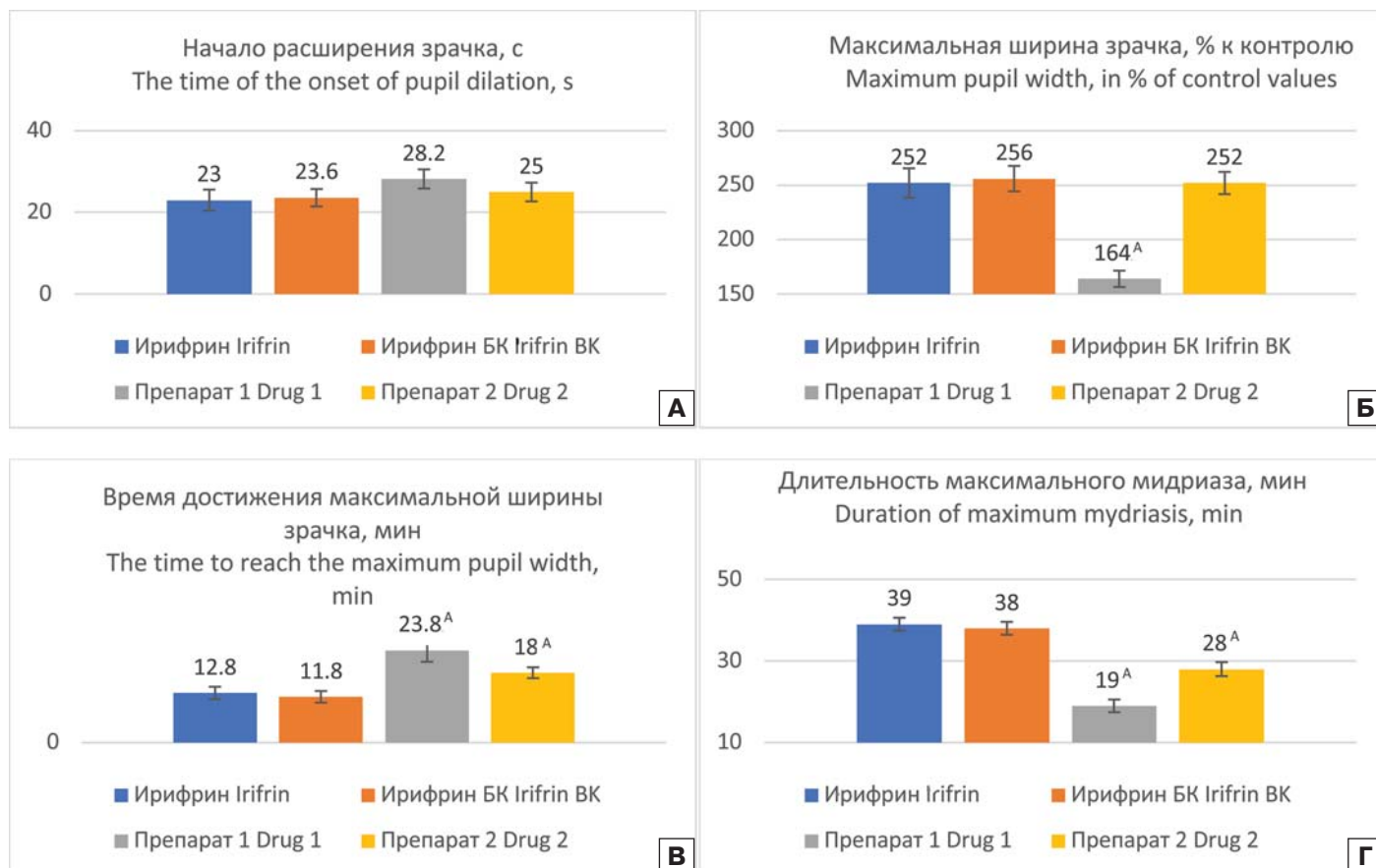


Рис. 1. Характеристика мидриатического эффекта исследуемых ГЛФ: А — время начала расширения зрачка (с); Б — максимальная ширина зрачка (в % к контрольным значениям); В — время достижения максимальной ширины зрачка (мин); Г — длительность максимального мидриаза (мин) (данные представлены в виде $M \pm SD$). Примечание: ^A — различия при сравнении с препаратами Ирифрин и Ирифрин БК статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса)

Fig. 1. Mydriatic effect of the investigated drug formulations: А — the time of the onset of pupil dilation (s); Б — maximum pupil width (in % of control values); В — the time to reach the maximum pupil width (min); Г — duration of maximum mydriasis (min) (data are presented as $M \pm SD$). Note: ^A — differences when compared with Irifrin and Irifrin BK are statistically significant at $p < 0.05$ (ANOVA, Newman — Keuls test)

в среднем $11,8 \pm 1,5$ мин, тогда как длительность максимального мидриаза составляла $38,00 \pm 1,58$ мин. Фармакодинамика ГЛФ Препарат 1 значительно отличалась по своим параметрам от ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК. Так, время начала расширения зрачка составляло $28,20 \pm 2,25$ с; максимальная ширина зрачка достигала лишь $164,00 \pm 7,48\%$ по отношению к контрольным значениям ($p < 0,05$ при сравнении с ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК), время достижения максимальной ширины зрачка равнялось в среднем $23,80 \pm 2,96$ мин ($p < 0,05$ при сравнении с ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК), а длительность максимального мидриаза составляла лишь $19,20 \pm 1,56$ мин ($p < 0,05$ при сравнении с ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК) (см. рис. 1). ГЛФ Препарат 2 с гиалуронатом натрия продемонстрировал следующие эффекты при инстилляции одной капли в конъюнктивальный мешок глаза кролика: время начала расширения зрачка составляло $25,0 \pm 2,3$ с; максимальная ширина зрачка достигала лишь $252,0 \pm 10,2\%$ по отношению к контрольным значениям, время достижения максимальной ширины зрачка равнялось в среднем $18,0 \pm 1,41$ мин ($p < 0,05$ при сравнении с ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК), а длительность максимального мидриаза составляла лишь $28,00 \pm 1,73$ мин ($p < 0,05$ при сравнении с ГЛФ Препарат 1 и Препарат 2).

Принимая во внимание максимальную глубину и длительность мидриатического эффекта на фоне инстилляции ГЛФ лекарственных препаратов Ирифрин и Ирифрин БК,

можно сделать предположение об их более длительном фармакологическом воздействии на цилиарную мышцу за счет более высокой степени проникновения активного вещества в структуры глаза. На основании полученных данных можно сказать, что ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК продемонстрировали более стабильные фармакологические свойства в сравнении с отобранными воспроизведенными лекарственными препаратами (Препарат 1 и Препарат 2). Это позволяет предположить более предсказуемое действие ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК при клиническом применении.

Изучение местного раздражающего действия. У животных контрольной серии инстилляция одной капли подогретого стерильного изотонического $0,9\%$ раствора хлорида натрия не вызывала местного раздражающего действия (рис. 2). На фоне инстилляции одной капли ГЛФ Ирифрин у одного животного наблюдали слабую реакцию в виде смыкания век не более 30 с, у остальных животных местная раздражающая реакция отсутствовала. Средняя сумма в баллах соответствовала $0,4 \pm 0,4$ (отсутствие реакции). Введение в конъюнктивальный мешок глаза кролика одной капли ГЛФ Ирифрин БК приводило к развитию у двух животных слабой реакции в виде смыкания век до 30 с, у остальных животных местная раздражающая реакция отсутствовала. Средняя сумма в баллах соответствовала $0,80 \pm 0,49$ (отсутствие реакции) (см. рис. 2). Введение ГЛФ Препарат 1 приводило к

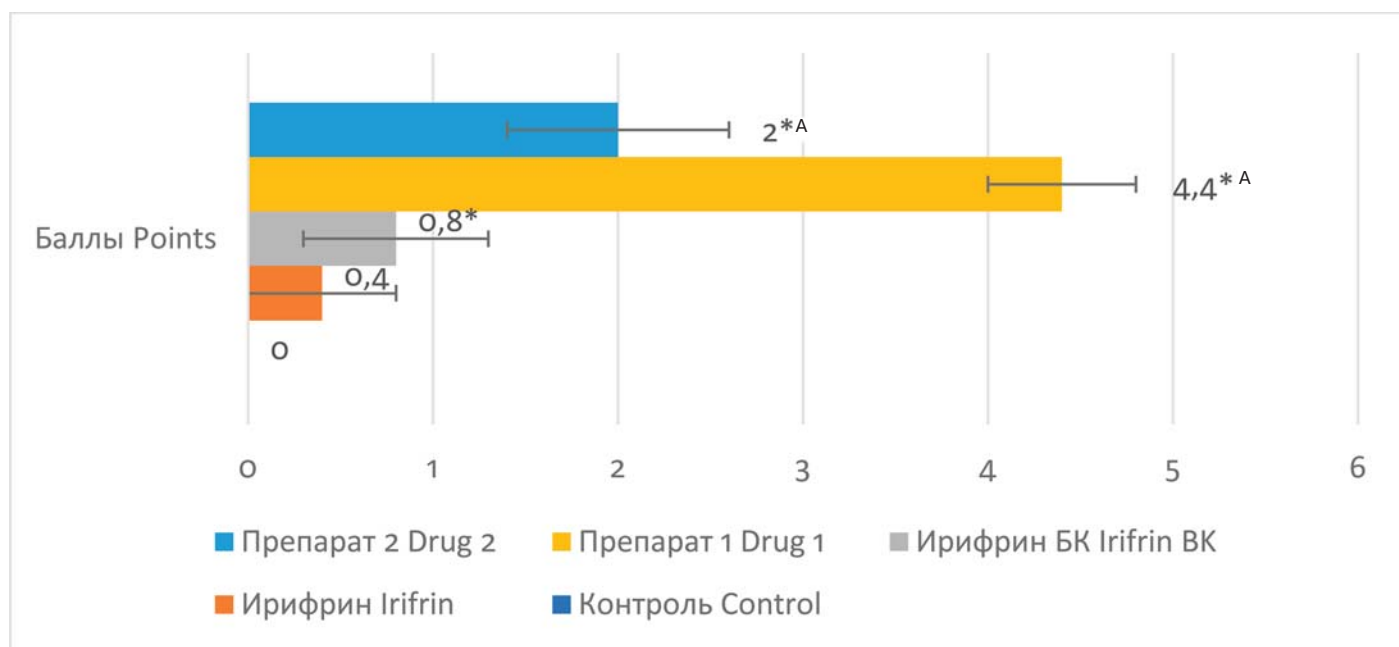


Рис. 2. Характеристика местного раздражающего эффекта исследуемых ГЛФ в баллах (данные представлены в виде $M \pm SD$). Примечание: * — различия при сравнении с контрольными животными статистически значимы при $p < 0,05$; ^A — различия при сравнении с животными, получающими ГЛФ Препарат 1 и Препарат 2, статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса)

Fig. 2. Local irritating effect of the investigated formulations in points (data are presented as $M \pm SD$). Note: * — differences when compared with control animals are statistically significant at $p < 0.05$; ^A — differences when compared with animals receiving Preparat 1 and Preparat 2 are statistically significant at $p < 0.05$ (ANOVA, Newman — Keuls test)

заметной местной раздражающей реакции, проявлявшейся в виде смыкания век на время более 30 с, выраженному слезотечению, а у одного животного — к появлению выделений из конъюнктивы. Средняя сумма в баллах соответствовала $4,4 \pm 0,4$ (умеренная реакция). На фоне инстилляций одной капли ГЛФ Препарат 2 у одного животного наблюдали умеренную реакцию в виде слезотечения, у одного животного местная раздражающая реакция отсутствовала, у остальных трех кроликов в эксперименте наблюдали слабую реакцию в виде смыкания век не более 30 с и появление выделений из конъюнктивы. Средняя сумма в баллах соответствовала $2,0 \pm 0,6$ (слабая реакция).

Таким образом, однократная инстилляцией одной капли раствора фенилэфрина гидрохлорида, содержащего гипромеллозу в качестве вспомогательного вещества (ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК), в отдельных случаях вызывала слабую реакцию в виде смыкания век. Это происходило за счет значительного снижения местной раздражающей реакции на действующее вещество и не сопровождалось формированием местной раздражающей реакции роговицы глаза кролика, в отличие от умеренной реакции на фоне инстилляций ГЛФ Препарат 1 и слабой реакции, вызванной введением ГЛФ Препарат 2, содержащей гиалуроновую кислоту в качестве вспомогательного вещества.

В ходе исследования было изучено влияние ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК с гипромеллозой, ГЛФ Препарат 1 без гипромеллозы и ГЛФ Препарат 2 с гиалуронатом натрия на уровень пиковой концентрации фенилэфрина во влаге передней камеры глаза кролика (рис. 3). В точке 5 мин после закапывания одной капли растворов исследуемых ГЛФ установлены следующие концентрации действующего вещества: после инстилляций одной капли ГЛФ Ирифрин — $445,19 \pm 12,13$ мкг/мл, Ирифрин БК — $500,80 \pm 8,56$ мкг/мл, ГЛФ Препарат 1 — $345,78 \pm 13,95$ мкг/мл, ГЛФ Препарат 2 — $389,00 \pm 8,75$ мкг/мл (см. рис. 3).

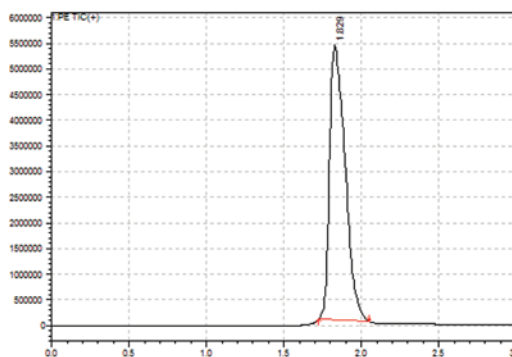
Таким образом, пики концентрации фенилэфрина во влаге передней камеры глаза через 5 мин после инстилляций одной капли ГЛФ Ирифрин, Ирифрин БК были статистически значимо выше, чем после закапывания сопоставимого объема ГЛФ Препарат 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

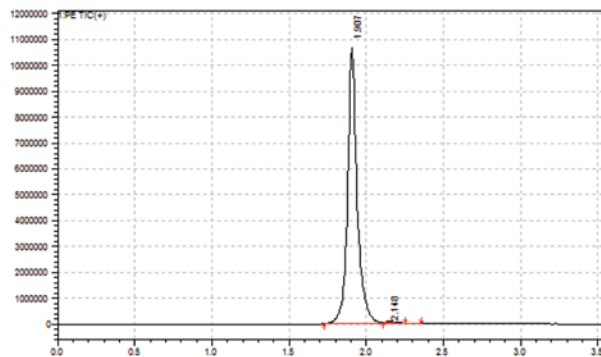
Установлены особенности фармакодинамики, безопасности и биодоступности 2,5% раствора фенилэфрина гидрохлорида, являющегося действующим веществом четырех изученных готовых лекарственных форм препаратов.

1. Ирифрин и Ирифрин БК, содержащие в качестве вспомогательного вещества гипромеллозу, обладают оптимальными характеристиками мидриатического эффекта в сравнении с отобранными воспроизведенными лекарственными препаратами (Препарат 1 и Препарат 2), не содержащими в качестве вспомогательного вещества гипромеллозу. Однократная инстилляцией одной капли 2,5% раствора фенилэфрина гидрохлорида, содержащего гипромеллозу в качестве вспомогательного вещества (Ирифрин и Ирифрин БК), превосходит по глубине мидриатического эффекта ГЛФ Препарат 1, не содержащий гипромеллозу в качестве вспомогательного вещества, а по скорости достижения максимального мидриатического действия и его длительности — ГЛФ Препарат 1 и ГЛФ Препарат 2. Это показывает, что Ирифрин и Ирифрин БК обладают более стабильными фармакологическими свойствами в сравнении с отобранными воспроизведенными лекарственными препаратами (Препарат 1 и Препарат 2), что позволяет предположить более предсказуемое действие и, как следствие, большую эффективность препаратов Ирифрин и Ирифрин БК при их клиническом применении.

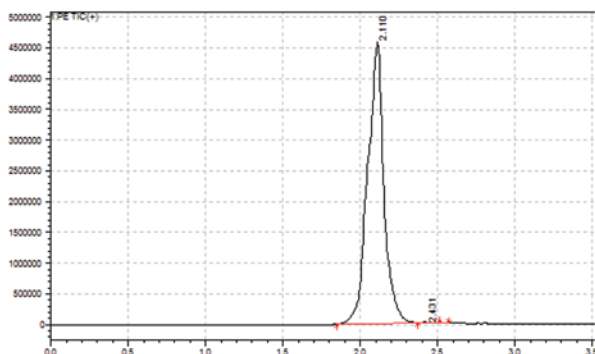
2. Особое значение в комплексной терапии нарушений аккомодации, а также в профилактике прогрессирования миопии имеет наилучшее всасывание и длительное воздей-



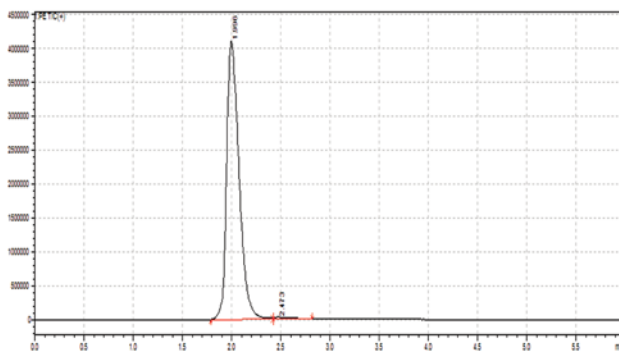
Ирифрин
Irifrin



Ирифрин БК
Irifrin BK

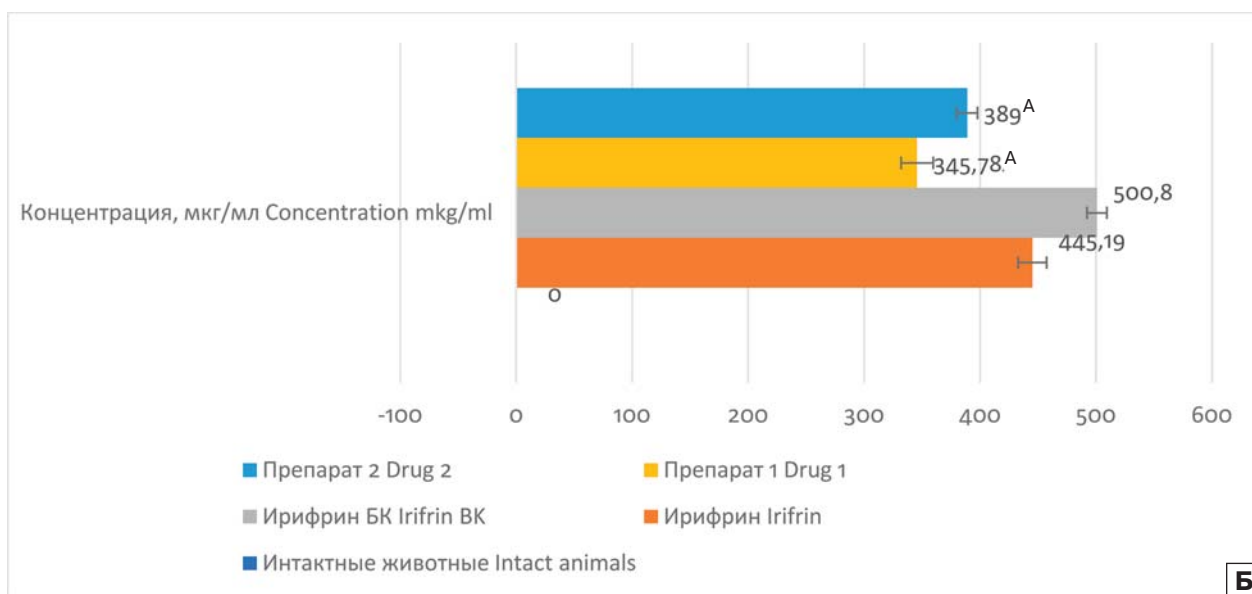


Препарат 1
Drug 1



Препарат 2
Drug 2

A



B

Рис. 3. Пиковая концентрация фенилэфрина гидрохлорида во влаге передней камеры глаза кролика в точке 5 мин: А — примеры хроматограмм; Б — средние величины (данные представлены в виде $M \pm SD$). Примечание: ^A — различия при сравнении с животными, получающими ГЛФ Препарат 1 и Препарат 2, статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса)
Fig. 3. Peak concentration of phenylephrine hydrochloride in the aqueous humor of the rabbit eye anterior chamber at the 5 min point: A — examples of chromatograms; Б — average data (data are presented as $M \pm SD$). Note: ^A — differences when compared with animals receiving Irifrin and Irifrin BK are statistically significant at $p < 0.05$ (ANOVA, Newman — Keuls test)

ствии ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК и, как результат, максимальное мидриатическое действие и его длительность по сравнению с другими препаратами, использовавшимися в исследовании. Полученные результаты позволяют предположить, что препараты Ирифрин и Ирифрин БК будут наиболее эффективны при применении в клинике по данным показаниям.

3. Ирифрин и Ирифрин БК, содержащие в качестве вспомогательного вещества гипромеллозу, в отдельных случаях вызывали слабую реакцию в виде смыкания век при введении одной капли ГЛФ в конъюнктивный мешок глаза бодрствующего кролика, в то время как применение ГЛФ Препарат 1 вызывало у животных умеренную реакцию в виде слезотечения, а использование ГЛФ Препарат 2 — слабую реакцию в виде смыкания век у большего количества кроликов. Объективные результаты, полученные в ходе исследования, показали незначительное местное раздражающее действие препаратов Ирифрин и Ирифрин БК, в отличие от отобранных воспроизведенных лекарственных препаратов (Препарат 1 и Препарат 2).

4. Установлено, что пики концентрации фенилэфрина в водянистой влаге передней камеры глаза через 5 мин после инстиляции одной капли препаратов Ирифрин и Ирифрин БК статистически значимо выше, чем после закапывания сопоставимого объема отобранных воспроизведенных лекарственных препаратов (Препарат 1 и Препарат 2). Более высокие значения пиков концентрации фенилэфрина в водянистой влаге передней камеры глаза позволяют говорить о том, что при применении препаратов Ирифрин и Ирифрин БК в клинической практике можно рассчитывать на более полный и предсказуемый фармакологический эффект данных препаратов, в отличие от отобранных воспроизведенных лекарственных препаратов (Препарат 1 и Препарат 2), что позволяет предположить большую клиническую эффективность ГЛФ Ирифрин, Ирифрин БК.

Результаты исследования позволяют допустить, что в основе оптимизации локальной биодоступности и фармакодинамики фенилэфрина гидрохлорида, являющегося действующим веществом препаратов Ирифрин и Ирифрин БК («Сентисс Фарма Pvt. Лтд.», Индия), лежит способность гипромеллозы облегчать прохождение фенилэфрина через тканевую барьер глаза и задерживать его элиминацию, повышая локальную экспозицию действующего вещества. С присутствием в составе ГЛФ Ирифрин и Ирифрин БК гипромеллозы может быть также связано ослабление местного раздражающего действия фенилэфрина на глаз лабораторных животных, при этом по силе эффекта гипромеллоза превосходит входящую в состав ГЛФ Препарат 2 гиалуроновую кислоту. Указанное предположение основано в том числе на известных по литературе данных о физико-химических свойствах и фармакодинамике гипромеллозы.

Литература/References

- Alfonso E., Abelson M.B., Smith L.M. Pharmacologic pupillary modulation in the perioperative period. J. Cataract. Refract. Surg. 1988; 14 (1): 78–80. doi: 10.1016/s0886-3350(88)80069-5
- Kirwan J.F., Gouws P., Linnell A.E., Crowston J., Bunce C. Pharmacological mydriasis and optic disc examination. Br. J. Ophthalmol. 2000; 84 (8): 894–8. doi: 10.1136/bjo.84.8.894
- Ifrikhar M., Abariga S.A., Hawkins B.S., et al. Pharmacologic interventions for mydriasis in cataract surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 5 (5): CD012830. doi: 10.1002/14651858.CD012830.pub2
- Тарупина Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А. Нехирургическое лечение прогрессирующей близорукости. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016; 16 (4): 204–10. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A. Nonsurgical treatment of progressive myopia. RMJ. Clinical ophthalmology. 2016; 16 (4): 204–10 (in Russian)].
- Mapstone R. Safe mydriasis. Br. J. Ophthalmol. 1970; 54 (10): 690–2. doi: 10.1136/bjo.54.10.690
- Korczyn A.D., Laor N. A second component of atropine mydriasis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1977; 16 (3): 231–2.
- Burns S.M., Stewart S.S. Phenylephrine. Crit. Care Nurse. 1989; 9 (8): 12–3.
- Craig E.W., Griffiths P.G. Effect on mydriasis of modifying the volume of phenylephrine drops. Br. J. Ophthalmol. 1991; 75 (4): 222–3. doi: 10.1136/bjo.75.4.222
- Gowda A., Jie W.W.J., Casson R., Chan W.O. The safety of intracameral phenylephrine — A systematic review. Surv. Ophthalmol. 2022; 67 (5): 1540–6. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.06.002
- Guarve K., Kriplani P. HPMC — A Marvel Polymer for Pharmaceutical Industry-Patent Review. Recent Adv. Drug Deliv. Formul. 2021; 15 (1): 46–58. doi: 10.2174/1872211314666210604120619
- Ueda K., Hate S.S., Taylor L.S. Impact of hypromellose acetate succinate grade on drug amorphous solubility and in vitro membrane transport. J. Pharm. Sci. 2020; 109 (8): 2464–73. doi: 10.1016/j.xphs.2020.04.014
- Popov T.A., Emberlin J., Josling P., Seifalian A. In vitro and in vivo evaluation of the efficacy and safety of powder hydroxypropylmethylcellulose as nasal mucosal barrier. Med. Devices (Auckl). 2020; 13: 107–13. doi: 10.2147/MDER.S236104
- Valerieva A., Popov T.A., Staevska M., et al. Effect of micronized cellulose powder on the efficacy of topical oxymetazoline in allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2015; 36 (6): e134–9. doi: 10.2500/aap.2015.36.3879
- Shmuel K., Dalia M., Tair L., Yaakov N. Low pH Hypromellose (Taffix) nasal powder spray could reduce SARS-CoV-2 infection rate post mass-gathering event at a highly endemic community: an observational prospective open label user survey. Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. 2021; 19 (10): 1325–30. doi: 10.1080/14787210.2021.1908127
- Contreras-Salinas H., Barajas-Hernández M., Baiza-Durán L.M., et al. Real-Life active surveillance of a Naphazoline/ Hypromellose fixed combination's safety profile in Peruvian population. Integr. Pharm. Res. Pract. 2021; 10: 127–33. doi: 10.2147/IPRP.S332421
- Capita L., Chalita M.R., dos Santos-Neto L.L. Prospective evaluation of hypromellose 2% for punctal occlusion in patients with dry eye. Cornea. 2015; 34 (2): 188–92. doi: 10.1097/ICO.0000000000000325
- Pandey S., Singh H., Mogra A. Evaluation of pharmacological and clinical prophylactic efficacy of Scrofoloso-12 group of electrohomoeopathy medicine in eye disorder. J. Med. Healthcare. SRC/JMHC-226. doi: 10.47363/JMHC/2022(4)187
- Setnikar I. Tolerance indices of some-beta-phenoxethylamino derivatives with local anaesthetic properties. Arzneimittelforschung. 1966; 16(5): 623–8.
- Feng S., Zhao Q., Jiang J., Hu P. Determination of phenylephrine in human plasma using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. B. Anal. Technol. Biomed. Life Sci. 2013; 1: 915–6: 28–32. doi: 10.1016/j.jchromb.2012.12.019

Вклад авторов в работу: Е.В. Блинова; Е.В. Ших — концепция и дизайн исследования; Г.К. Полуосьмак, О.В. Василькина — сбор и обработка данных; Е.А. Литвин — выполнение фармакокинетических исследований; Д.С. Блинов — статистическая обработка данных; М.В. Ших — подготовка экспериментальных данных; О.С. Вавилова — проведение экспериментальных исследований.

Authors' contribution: E.V. Blinova, E.V. Shih — concept and design of the study; G.K. Poluosmak, O.V. Vasilkina — data collection and processing; E.A. Litvin — pharmacokinetic studies; D.S. Blinov — statistical data processing; M.V. Shikh — preparation of experimental data; O.S. Vavilova — experimental studies.

Поступила: 13.01.2023. Переработана: 23.01.2023. Принята к печати: 24.01.2023
Originally received: 13.01.2023. Final revision: 13.01.2023. Accepted: 24.01.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва, 119991, Россия

² ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, 117997, Россия

³ МГТУ им. Н.Э. Баумана, улица 2-я Бауманская, д. 5, к. 1, Москва, 105005, Россия

⁴ НИЯУ МИФИ, Каширское шоссе, д. 31, Москва, 115409, Россия

Екатерина Валериевна Блинова — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹, профессор кафедры фундаментальной медицины⁴

Галина Константиновна Полуосьмак — аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹

Евгений Александрович Литвин — д-р биол. наук, научный сотрудник лаборатории прикладной и фундаментальной фармакологии²

Дмитрий Сергеевич Блинов — д-р мед. наук, доцент, заведующий отделом молекулярной и клинической фармакологии²

Максим Валерьевич Ших — студент 3-го курса³

Ольга Сергеевна Вавилова — студентка 4-го курса¹

Ольга Владимировна Василькина — канд. мед. наук, доцент кафедры фундаментальной медицины⁴

Евгения Валерьевна Ших — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹

Для контактов: Екатерина Валериевна Блинова,
bev-sechenov@mail.ru

¹ Sechenov Medical University, 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

³ MSTU N.E. Bauman Technical University, 5, Bldg. 1, 2nd Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

⁴ Moscow Engineering and Physical University, 31, Kashirskoe Hgwy, Moscow, 115409, Russia

Ekaterina V. Blinova — Dr. of Med. Sci., professor, professor of the department of clinical pharmacology and internal diseases propaedeutic, N.V. Sklifosovsky institute of clinical medicine¹, professor of chair of fundamental medicine⁴

Galina K. Poluosmak — PhD student, department of clinical pharmacology and internal diseases propaedeutic, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine¹

Evgeny A. Litvin — Dr. of Biol. Sci., Ph D, researcher of laboratory of applied and fundamental pharmacology²

Dmitrii S. Blinov — Dr. of Med. Sci., head of the department of molecular and clinical pharmacology²

Maksim V. Shikh — 3th year student³

Olga S. Vavilova — 4th year student¹

Olga V. Vasilkina — Cand. of Med. Sci., Ph D., associate professor, chair of fundamental medicine⁴

Evgeniia V. Shikh — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of clinical pharmacology and internal diseases propaedeutic, N.V. Sklifosovsky institute of clinical medicine¹

Contact information: Ekaterina V. Blinova,
bev-sechenov@mail.ru