

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-70-77>



Противовоспалительное действие и внутриглазная кинетика бромфенака при переднем увеите в зависимости от состава топической лекарственной формы

Е.В. Блинова¹ ✉, П.А. Лябушев¹, Е.А. Литвин², Д.С. Блинов², А.А. Галчин³, М.В. Ших⁴, И.С. Струц¹, К.Д. Блинов¹, С.Д. Юдина¹, О.В. Василькина³, С.В. Зотов¹, 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 ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ, Каширское шоссе, д. 31, Москва, 115409, Россия

⁴ МГТУ им. Н.Э. Баумана, улица 2-я Бауманская, д. 5, корп. 1, Москва, 105005, Россия

Цель работы — сравнительное изучение основных характеристик противовоспалительного эффекта готовой глазной лекарственной формы (ГЛФ) бромфенака — препарата Броксинак и аналогов, их локальной биодоступности, биораспределения и внутриглазной фармакокинетики на фоне воспалительного процесса в переднем отделе глаза кролика. **Материал и методы.** Исследования выполнены на 40 половозрелых кроликах-самцах породы советская шиншилла с экспериментальной моделью каррагининового переднего увеита. Определяли противовоспалительное и местное раздражающее действие на роговицу глаза, биодоступность и внутриглазную фармакокинетику во влаге передней камеры глаза готовых ГЛФ — капль бромфенака с различными вспомогательными компонентами при инстилляциях в конъюнктивальный мешок. **Результаты.** Броксинак, содержащий в качестве вспомогательного вещества 0,05 мг/мл бензалкония хлорида, проявляет более выраженные противовоспалительные свойства, чем существующие аналоги, содержащие бензалкония хлорид в концентрации 0,01 мг/мл или не содержащие его вовсе. Препарат не вызывает местного раздражающего действия при 10-суточном введении через каждые 12 ч 1 капли в конъюнктивальный мешок глаза бодрствующего кролика, отмечены лишь незначительные признаки раздражения в виде смыкания век у части кроликов. При использовании препаратов сравнения, содержащих 0,01 мг упомянутого консерванта, выраженность местной раздражающей реакции колебалась в довольно широком диапазоне: от умеренной до выраженной. Установлено, что ГЛФ «Броксинак» создает высокие пиковые концентрации во влаге передней камеры и стекловидном теле, сохраняющиеся в рамках терапевтических границ не менее 12 ч вне зависимости от наличия увеита, с периодом полувыведения из влаги передней камеры в зависимости от наличия патологии от 79 до 89 мин. **Заключение.** В основе оптимизации локальной биодоступности и фармакодинамики бромфенака как действующего вещества препарата Броксинак лежит способность вспомогательных компонентов изменять фармакологию ГЛФ. Повышение концентрации бензалкония хлорида до 0,05 мг/мл (что в 5 раз выше, чем у отобранных аналогов) облегчает прохождение бромфенака через тканевый барьер глаза и препятствует пресистемной элиминации, не вызывая при этом раздражающего действия.

Ключевые слова: противовоспалительный эффект; передний увеит; местное раздражающее действие; пиковая концентрация; период полувыведения; внутриглазная кинетика; аналитический метод; кролик; бромфенак; бензалкония хлорид

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Блинова Е.В., Лябушев П.А., Литвин Е.А., Блинов Д.С., Галчин А.А., Ших М.В., Струц И.С., Блинов К.Д., Юдина С.Д., Василькина О.В., Зотов С.В., Ших Е.В. Противовоспалительное действие и внутриглазная кинетика бромфенака при переднем увеите в зависимости от состава топической лекарственной формы. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 70-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-70-77>

Anti-inflammatory action and intraocular kinetics of bromfenac in anterior uveitis depending on the composition of topical formulation

Ekaterina V. Blinova¹ ✉, Petr A. Lyabushev¹, Evgeny A. Litvin², Dmitrii S. Blinov², Alexander A. Galchin³, Maxim V. Shikh⁴, Ivar S. Struts¹, Kirill D. Blinov¹, Sof'ya D. Yudina¹, Olga V. Vasilkina³, Sergey E. Zotov¹, 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 Moscow Engineering and Physical University, 31, Kashirskoe Hgwy, Moscow, 115409, Russia

⁴ Bauman Moscow State Technical University, 5, Bldg. 1, 2nd Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia
bev-sechenov@mail.ru

Purpose: a comparative study of the main characteristics of the anti-inflammatory effect of the ophthalmic dosage form (ODF) of bromfenac — the drug Broxinac and analogues, their local bioavailability, biodistribution and intraocular pharmacokinetics during the inflammatory process in the anterior segment of the rabbit eye. **Material and methods.** The studies were performed on 40 sexually mature male rabbits of the “Soviet Chinchilla” breed with an experimental model of carrageenan anterior uveitis. The anti-inflammatory and local irritant effect on the cornea, bioavailability and intraocular pharmacokinetics in the anterior chamber humor of ODF – bromfenac drops with various auxiliary components when instilled into the conjunctival sac were determined. **Results.** Broxinac, containing 0.05 mg/ml benzalkonium chloride as an auxiliary substance, exhibits more pronounced anti-inflammatory properties than existing analogues containing benzalkonium chloride at a concentration of 0.01 mg/ml or not containing it at all. The drug does not cause a local irritant effect when administered every 12 hours for 10 days 1 drop into the conjunctival sac of the eye of an awake rabbit, only minor signs of irritation in the form of closing of the eyelids in some rabbits were noted. When using comparison drugs containing 0.01 mg of the aforementioned preservative, the severity of the local irritant reaction fluctuated in a fairly wide range: from moderate to pronounced. It was established that the dosing form of Broxinac creates high peak concentrations in the anterior chamber humor and vitreous body, which remain within the therapeutic limits for at least 12 hours regardless of the presence of uveitis, with a half-life from the anterior chamber humor, depending on the presence of pathology, from 79 to 89 minutes. **Conclusion.** The ability of auxiliary components to change the pharmacology of the dosing form is the basis for optimizing the local bioavailability and pharmacodynamics of bromfenac as the active substance of the drug Broxinac. An increase in the concentration of benzalkonium chloride to 0.05 mg / ml (which is 5 times higher than that of the selected analogues) facilitates the passage of bromfenac through the tissue barrier of the eye and prevents presystemic elimination.

Keywords: anti-inflammatory effect; anterior uveitis; local irritant effect; peak concentration; half-life; intraocular kinetics; analytical method; rabbit; bromfenac; benzalkonium chloride

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Blinova E.V., Lyabushev P.A., Litvin E.A., Blinov D.S., Galchin A.A., Shikh M.V., Struts I.S., Blinov K.D., Yudina S.D., Vasilkina O.V., Zotov S.E., Shikh E.V. Anti-inflammatory action and intraocular kinetics of bromfenac in anterior uveitis depending on the composition of topical formulation. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 70-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-70-77>

Увеит — воспалительное заболевание, возникающее в сосудистой оболочке глаза и прилегающих к ней структурах, включая роговицу, стекловидное тело, сетчатку и зрительный нерв, является часто встречающейся патологией органа зрения [1]. Без своевременной диагностики и лечения хроническое воспаление глаза может привести к развитию катаракты, глаукомы, поражению роговицы, макулярному отеку или даже к потере зрения [2]. Увеиты могут возникать как при воздействии экзогенных факторов, таких как проникающая травма глаза, гнойная язва роговицы, так и вследствие эндогенных причин — системных аутоиммунных заболеваний, вирусных и бактериальных поражений организма и т. д.

Большое значение в патогенетическом лечении воспалительных заболеваний глаза имеет местное применение не-

стероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС). Среди преимуществ их применения в топической лекарственной форме следует отметить формирование высокой внутриглазной концентрации действующего вещества, поддержание терапевтических уровней лекарственного препарата (ЛП) в заднем отделе глаза, минимальное количество нежелательных эффектов по сравнению с системным применением НПВС [3]. В настоящее время широкий спектр представителей НПВС имеется среди показаний к применению для лечения воспалительных заболеваний глаза, в том числе в послеоперационном периоде (непафенак, бромфенак, кеторолак, диклофенак) [4]. Помимо лечения воспалительных заболеваний глаза, топические НПВС могут с успехом применяться для терапии светобоязни, сезонного аллергического конъюнктивита, диабетической

ретинопатии, купирования боли при язвенных поражениях роговицы [4]. Довольно часто в последнее время топические НПВС включают в состав комплексного лечения возрастной макулярной дегенерации, в патогенезе которой заметную роль играет воспалительный компонент.

Бромфенак — единственный бромсодержащий представитель класса НПВС, специально разработанный для местного применения в офтальмологической практике. Галогенизация бензольного кольца путем присоединения атома брома в 4-м положении сообщает молекуле действующего вещества более высокую ингибирующую активность в отношении циклооксигеназы (ЦОГ) ЦОГ-1 и ЦОГ-2, чем у других представителей этого класса [5]. В многочисленных сравнительных исследованиях на изолированных клетках, тканях и живых организмах было показано, что лишь кеторолак превосходит бромфенак по показателю IC_{50} в отношении обоих изоформ ЦОГ.

Броминирование сказывается также на липофильности бромфенака, что обуславливает повышение проницаемости роговицы для действующего вещества ЛП [6]. В многочисленных исследованиях определены фармакокинетические особенности растворов бромфенака, предназначенных для местного применения в офтальмологической практике. В качестве объекта исследования выступали лабораторные животные (кролики), проводились также исследования и с участием человека. Определялась концентрация бромфенака во внутренних средах глаза. В исследовании на кроликах однократная инстилляционная в конъюнктивальный мешок 50 мкл раствора препарата приводила к его накоплению во всех тканях и жидкостях глаза (конъюнктива, роговица, хрусталик, роговица, цилиарное тело, склера, сетчатка, стекловидное тело, водянистая влага) на протяжении 12 ч [6].

В настоящее время бромфенак в виде глазной лекарственной формы (ГЛФ) — глазные капли — выпускается различными фармацевтическими производителями. Состав ГЛФ при этом практически не имеет различий, за исключением некоторых вспомогательных компонентов, которые, как известно, могут существенным образом влиять как на фармакодинамику, так и на внутриглазную кинетику препарата.

В этой связи представляет большой научный и практический интерес определить, насколько изменение концентрации вспомогательного вещества влияет на фармакодинамику и фармакокинетику ГЛФ и какое это может иметь клиническое значение.

ЦЕЛЬ работы — сравнительное изучение основных характеристик противовоспалительного эффекта ГЛФ бромфенака — препарата Броксинак и аналогов, их локальной биодоступности, биораспределения и внутриглазной фармакокинетики на фоне воспалительного процесса переднего отдела глаза кролика.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

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). Животные были разделены на 5 групп: 1-я — группа контроля, которой после моделирования увеита в течение 10 дней двухкратно инстиллировали 1 каплю 0,9% раствора хлорида натрия, 2-я группа получала ГЛФ «Броксинак», группы 3, 4, 5 — препарат 1, препарат 2 и препарат 3 соответственно. Препараты сравнения отбирали на основании нескольких критериев: а) регистрация на территории России; б) оди-

наковая с ГЛФ «Броксинак» концентрация действующего вещества; в) отсутствие в составе вспомогательных веществ бензалкония хлорида или его концентрация не выше 0,01 мг/мл. У животных всех групп экспериментальный увеит моделировался путем интравитреальной инъекции 0,1 мл стерильного 3% раствора каррагинина [7] в правый глаз под местным обезболиванием раствором инкаина. Левый глаз оставался интактным. Через 72 ч после введения каррагинина у бодрствующего животного проводился осмотр внутренних сред глаза с фиксацией следующих признаков: инъекция сосудов склеры глазного яблока, наличие синехий, отсутствие реакции зрачка на свет из-за синехий, изменение формы зрачка, наличие выпота. Глубину увеита оценивали по балльной шкале клинической и офтальмоскопической картины в соответствии с [8], а также на основании измерений концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β во влаге передней камеры методом количественного ИФА с использованием тест-наборов производства Cusabio Biotech (Китай). На 11-е сутки от первой инстилляции ГЛФ или отобранного аналога осуществляли повторную офтальмоскопию глаз экспериментального животного с оценкой динамики патологических изменений в переднем отделе глаза на фоне экспериментального воздействия.

Раздражающее действие глазных капель с бромфенаком определяли визуально и при помощи операционного микроскопа Zeiss pico (Carl Zeiss, Германия). Оценивали реакцию на инстилляцию 1 капли жидкой ГЛФ в виде смыкания век, лакримацию, наличие выделений, отек век, отек конъюнктивы, мигательной перепонки в баллах по [8].

Концентрацию действующего вещества ЛП «Броксинак» (Сентисс Фарма Пвт. Лтд., Индия) и отобранных аналогов: препарата 1, препарата 2 и препарата 3 — определяли в образце влаги передней камеры глаза и стекловидном теле в точках 15, 30, 60, 120 мин, 12, 24 ч после однократного введения 1 капли ГЛФ в конъюнктивальный мешок. Для забора образца у наркотизированного изофлураном кролика пунктировали переднюю камеру обоих глаз стерильной иглой G24 на 1 мм выше склеро-конъюнктивальной границы одновременно двумя экспериментаторами и забирали 0,1 мл жидкости с помощью электронной программируемой инъекционной помпы Genie Touch (Kent Scientific Corp., США). Через второй канал микроинъектора в переднюю камеру обоих глаз вводили по 0,25 мл стерильного подогретого до температуры 37 °С изотонического раствора хлорида натрия с pH 7,4 (доводится до нужного значения фосфатным буфером). Забор стекловидного тела (в объеме 0,2 мл) осуществляли путем аспирации в одноразовый стерильный шприц объемом 1 мл через прокол склеры в 3–4 мм от лимба. Количественное определение действующего вещества проводили методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием по методу [9].

Статистическая обработка. Результаты представляли в виде средней и стандартного отклонения после проведения дисперсионного анализа однородности совокупности. Для межгруппового сравнения использовали параметрические (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса) тесты при 95%-ном уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование у лабораторных животных переднего каррагининового увеита сопровождалось развитием воспалительного процесса, который характеризовался смешанной инъекцией склер, светобоязнью и лакримацией, отеком роговицы с появлением precipitатов, наличием клеточной

взвеси в передней камере (с клеточностью до 50 клеток) и стекловидном теле, множественными синехиями и отеком радужной оболочки (рис. 1). Количественная оценка тяжести увеита соответствовала 15 ± 1 баллов (рис. 2). Увеит также сопровождался ростом концентрации провоспалительных цитокинов во влаге передней камеры: ФНО- α до 25 ± 4 и ИЛ-1 β до 6 ± 1 пг/мл (рис. 3).

На фоне курсового конъюнктивального введения капель Броксинак к 11 сут наблюдали развитие противовоспалительного действия: инъекция склеры отсутствовала, не наблюдали явлений светобоязни и слезотечения, при офтальмоскопии регистрировали отек эндотелия роговицы, клеточность в передней камере носила единичный характер, а в стекловидном теле отсутствовала, сохранялись лишь единичные синехии, радужная оболочка — без признаков поражения (см. рис. 1). Суммарный балл тяжести увеита был равен в среднем в группе 4 ± 1 (см. рис. 2). Фармакологический эффект сопровождался нормализацией уровня цитокинов во влаге передней камеры: концентрация ФНО- α снижалась до $3,0 \pm 0,6$ и ИЛ-1 β — до $1,1 \pm 0,3$ пг/мл (рис. 4).

Десятидневное введение в конъюнктивальный мешок глаза кролика ГЛФ «Препарат 1» также сопровождалось

реализацией его противовоспалительного действия, имеющего, однако, как клинические, так и офтальмоскопические отличия от капель Броксинак: у кроликов сохранялась в невысокой степени светобоязнь на фоне отека роговицы и опалесценции передней камеры; регистрировали также единичные синехии, тогда как радужка и стекловидное тело были спокойными (см. рис. 1). Среднее значение тяжести переднего увеита составляло 7 ± 1 баллов (см. рис. 2). Концентрация провоспалительных цитокинов во влаге передней камеры снижалась по сравнению с контролем: ФНО- α до $7,4 \pm 1$ и ИЛ-1 β до $2,1 \pm 0,5$ пг/мл (см. рис. 3).

Инстилляции ГЛФ «Препарат 2» также отличались по своим результатам от капель Броксинак и были максимально соответствующими ГЛФ «Препарат 1». Средний балл тяжести переднего увеита составлял 7 ± 1 (рис. 2). Концентрация биохимических маркеров воспалительного процесса в глазу ФНО- α составила $6,3 \pm 0,5$ и ИЛ-1 β — $1,7 \pm 0,3$ пг/мл (см. рис. 3).

Глазные капли «Препарат 3» проявляли наименьшую по силе противовоспалительную активность среди всех сравниваемых ГЛФ, что выражалось не только в сохранении лакримации, но и в перикорнеальной инъекции, расширении

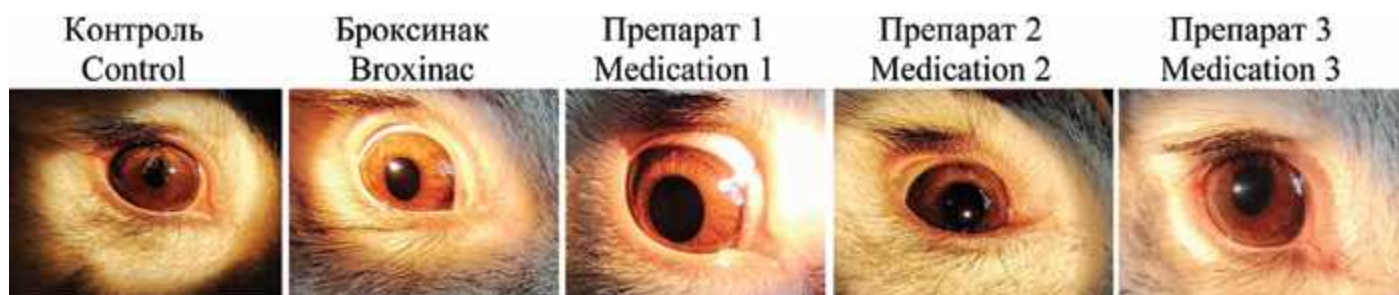


Рис. 1. Офтальмоскопическая картина глаза кролика группы контроля и на фоне 10-дневной курсовой ежедневной двукратной инстилляции ГЛФ исследуемых глазных капель

Fig. 1. Ophthalmoscopic picture of the rabbit eye in the control group and after two-times 10-day instillation course of the eye drops under study

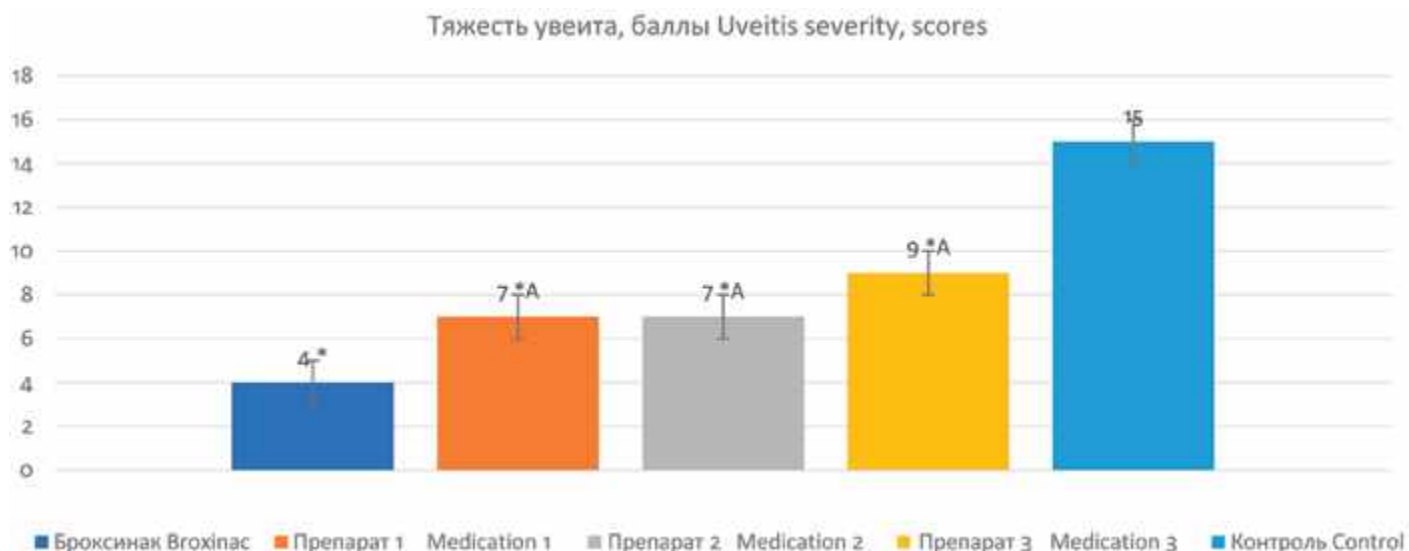


Рис. 2. Тяжесть переднего каррагининового увеита у кроликов в баллах по шкале [8] на фоне курсовой 10-дневной ежедневной двукратной инстилляции ГЛФ исследуемых глазных капель. Примечание. Здесь и на рисунках 3, 5: * — различия при сравнении с контролем статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса); А — различия при сравнении с ГЛФ «Броксинак» статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмена — Кейлса)

Fig. 2. Severity of manifestations of anterior carrageenan uveitis according the scale [8] after a two-time 10-day course of instillations of the eye drops under study. Note. Here and in the figure 3, 5: * — differences in comparison with the control are statistically significant at $p < 0.05$ (ANOVA, Newman — Keuls test); A — differences in comparison with Broxinac are statistically significant at $p < 0.05$ (ANOVA, Newman — Keuls test)

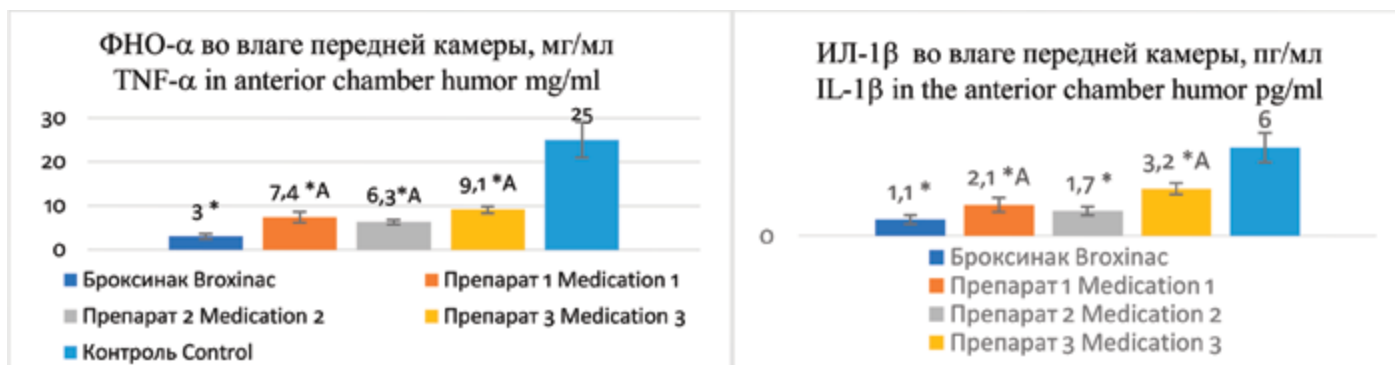


Рис. 3. Концентрация провоспалительных цитокинов — ФНО-α и ИЛ-1β во влаге передней камеры, пг/мл (данные представлены в виде $M \pm SD$)

Fig. 3. Concentration of TNF-α and IL-1β in the rabbits' anterior chamber humor, pg/ml ($M \pm SD$)

сосудов радужной оболочки (см. рис. 1). Клеточность влаги передней камеры насчитывала 16–25 клеток, сохранялись единичные синехии, при этом стекловидное тело не имело клеточной взвеси в своей структуре. Средний балл тяжести переднего увеита составлял 9 ± 2 (см. рис. 2). На фоне курсового введения капель «Препарат 3» нормализовывалась концентрация биохимических маркеров воспалительного процесса в глазу: уровень ФНО-α был равен в среднем $9,1 \pm 0,8$, ИЛ-1β — $3,2 \pm 0,4$ пг/мл (см. рис. 3).

На втором этапе оценивали влияние капель Броксинак и отобранных аналогов на уровень пиковой концентрации бромфенака во влаге передней камеры глаза кролика и в стекловидном теле в точке 15 мин, а также концентрации действующих веществ в точках 30, 60, 120 мин, 12, 24 ч после однократной инстилляцией 1 капли ГЛФ в конъюнктивальный мешок кролика с передним каррагининовым увеитом.

Количественное определение действующего вещества проводилось методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием. Валидацию оценивали по параметрам: селективность, точность, прецизионность, линейность, стабильность, предел детектирования (LOD), нижний предел количественного определения (LLOQ). Предел детектирования составил 5 нг/мл, нижний предел количественного определения — 20 нг/мл (CV 16,14%). Таким образом, аналитическая область методики составила 20–1000 нг/мл. Время выхода бромфенака в указанных условиях составило 6,30 мин. Мешающих пиков не обнаружено. Расхождения времени выхода бромфенака в течение суток не превышают $\pm 0,1$ мин. Отклик сигналов от калибровочных образцов демонстрирует линейную зависимость (см. рис. 4).

В рамках исследования по стандартным формулам считали следующие параметры: площадь под кривой фактическая и теоретическая (AUC_{last} , AUC_{inf}), константа элиминации (K_{el}), время полувыведения ($T_{1/2}$), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), максимальная концентрация (C_{max}), клиренс (CL), объем распределения (V_{ss}) и среднее время удержания в организме (MRT).

При инстилляцией 1 капли броксинака в конъюнктивальный мешок глаза кроликов без признаков воспаления фармакокинетика препарата характеризовалась следующими вычисленными и измеренными параметрами. Максимальная концентрация во влаге передней камеры глаза составляла $611,20 \pm 45,36$ нг/мл через 120 ± 12 мин, площадь под кривой динамики концентрации — $43144,4 \pm 679,4$ нг/мл × мин. Время полувыведения было равно в среднем $84,81 \pm 5,15$ мин

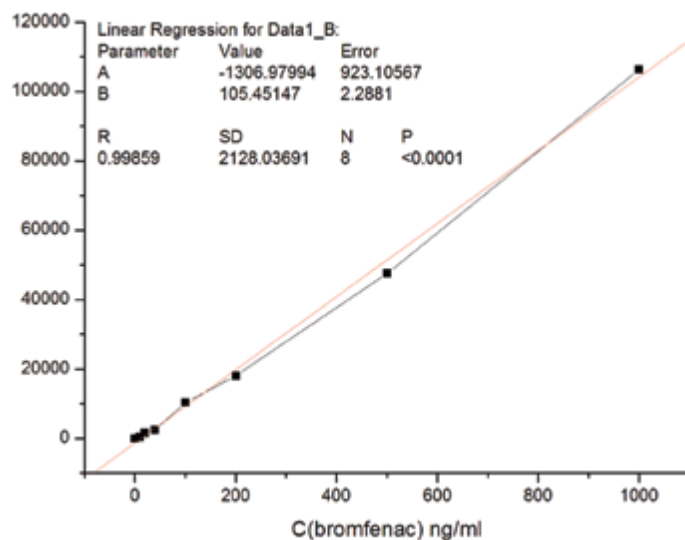


Рис. 4. Калибровочная кривая, усредненная по 5 повторам. $R^2 = 0,9972$ (результаты проанализированы с помощью Origin 7.0)

Fig. 4. Calibration curve averaged over 5 replicates. $R^2 = 0.9972$ (results were collected using Origin 7.0 software)

и было выше, чем у животных с передним каррагининовым увеитом: $333,26 \pm 123,80$ нг/мл через 45 ± 4 мин. Площадь под кривой динамики концентрации составляла $30279,9 \pm 568,3$ нг/мл × мин, время полувыведения — в среднем $86,38 \pm 3,42$ мин.

При инстилляцией 1 капли ГЛФ «Препарат 1» в конъюнктивальный мешок глаза кроликов без признаков воспаления фармакокинетика препарата характеризовалась следующими вычисленными и измеренными параметрами. Максимальная концентрация во влаге передней камеры глаза составляла $151,88 \pm 26,54$ нг/мл ($p < 0,05$ при сравнении с соответствующей группой ГЛФ «Броксинак») через 120 ± 11 мин, площадь под кривой динамики концентрации — $110250,0 \pm 1105,6$ нг/мл × мин, время полувыведения было равно в среднем $83,47 \pm 11,12$ мин. Каррагининовый увеит приводил к существенным изменениям внутриглазной кинетики действующего вещества и сопровождался созданием максимальной концентрации во влаге передней камеры глаза, равной $54,66 \pm 6,45$ нг/мл через 30 ± 5 мин. Площадь под кривой динамики концентрации составляла $34771,2 \pm 404,3$ нг/мл × мин. Время полувыведения было равно в среднем $89,32 \pm 7,34$ мин.

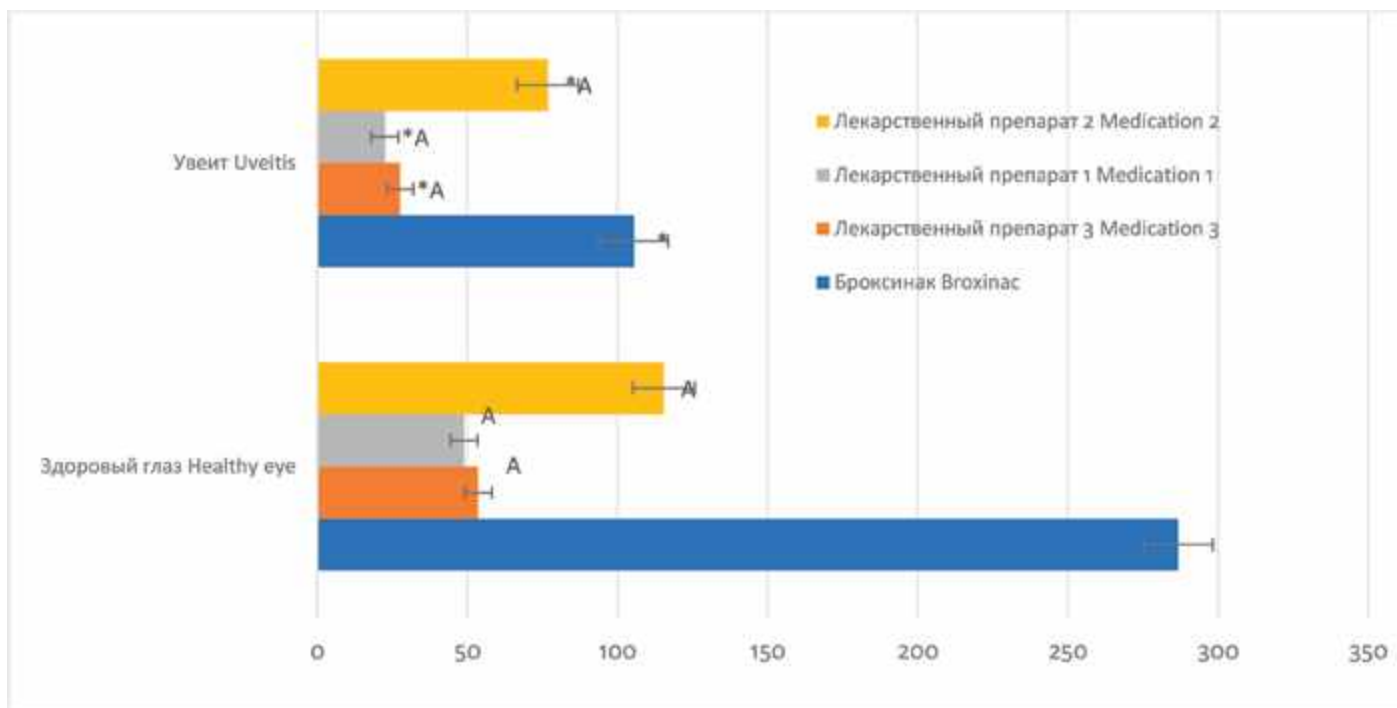


Рис. 5. Концентрация бромфенака в стекловидном теле неизмененного и воспаленного глаза кролика в точке 15 мин (данные представлены в виде $M \pm SD$)

Fig. 5. Concentration of bromfenac in the vitreous body of the unchanged and inflamed rabbit eye at 15 min point ($M \pm SD$)

При инстиляции 1 капли ГЛФ «Препарат 2» максимальная концентрация во влаге передней камеры глаза составляла $375,30 \pm 27,85$ нг/мл через 120 ± 15 мин, площадь под кривой динамики концентрации — $126857,2 \pm 956,1$ нг/мл $\times$ мин. Время полувыведения было равно в среднем $79,29 \pm 6,89$ мин. При каррагининовом увеите максимальная концентрация во влаге передней камеры глаза снижалась до $224,09 \pm 33,24$ нг/мл через 60 ± 7 мин, площадь под кривой динамики концентрации составляла $47823,3 \pm 339,3$ нг/мл $\times$ мин. Время полувыведения было равно в среднем $80,48 \pm 9,67$ мин.

При инстиляции 1 капли ГЛФ «Препарат 3» в конъюнктивальный мешок глаза кроликов без признаков воспаления фармакокинетика препарата характеризовалась следующими вычисленными и измеренными параметрами. Максимальная концентрация во влаге передней камеры глаза составила $172,42 \pm 17,86$ нг/мл ($p < 0,05$ при сравнении с соответствующей группой ГЛФ «Броксинак») через 60 ± 5 мин ($p < 0,05$ при сравнении с соответствующей группой ГЛФ «Броксинак»). Площадь под кривой динамики концентрации составляла $85576,2 \pm 338,7$ нг/мл $\times$ мин ($p < 0,05$ при сравнении с соответствующей группой ГЛФ «Броксинак»). Время полувыведения было равно в среднем $79,06 \pm 10,71$ мин. Инстиляция 1 капли ГЛФ «Препарат 3» в конъюнктивальный мешок кроликам с передним каррагининовым увеитом приводила к существенным изменениям внутриглазной кинетики действующего вещества и сопровождалась созданием максимальной концентрации во влаге передней камеры глаза — $73,66 \pm 7,99$ нг/мл ($p < 0,05$ при сравнении с контролем без увеита, $p < 0,05$ при сравнении с соответствующей группой ГЛФ «Броксинак») через 30 ± 6 мин ($p < 0,05$ при сравнении с контролем без увеита). Площадь под кривой динамики концентрации составляла $37710,1 \pm 152,8$ нг/мл $\times$ мин ($p < 0,05$ при сравнении с контролем без увеита, $p < 0,05$ при сравнении с соответствующей группой ГЛФ «Броксинак»).

шей группой ГЛФ «Броксинак»). Время полувыведения было равно в среднем $81,21 \pm 24,16$ мин.

При измерении уровня бромфенака в стекловидном теле в точке 15 мин после однократной инстиляции наблюдали следующие изменения (рис. 5): вне зависимости от наличия или отсутствия патологического процесса максимальная концентрация создавалась при введении капель Броксинак, при этом на фоне патологического процесса транзит действующего вещества в стекловидное тело замедлялся во всех экспериментальных группах.

Таким образом, 10-суточная инстиляция через каждые 12 ч 1 капли 0,09% раствора бромфенака (ГЛФ «Броксинак»), содержащей в качестве консерванта 0,05 мг/мл бензалкония хлорид, превосходит по глубине противовоспалительного эффекта ГЛФ «Препарат 1», «Препарат 2» и «Препарат 3», содержащие в качестве консерванта 0,01 мг/мл бензалкония хлорид, при этом различия в эффективности проявляются как на уровне офтальмоскопической картины поражения глаза, так и в отношении биохимических маркеров активности воспалительной реакции. Исследуемые препараты в порядке убывания активности располагаются следующим образом: Броксинак $\geq$ ГЛФ «Препарат 1» = «Препарат 2» $>$ «Препарат 3». Однократная инстиляция в конъюнктивальный мешок как больного, так и здорового глаза кролика ГЛФ «Броксинак» приводит к созданию высоких пиковых концентраций действующего вещества во внутренних средах глаза (стекловидное тело, водянистая влага), в 3,5, 1,2 и 1,6 раза превышающих таковые для здорового глаза, и в 4,6, 6,1 и 1,5 раза — для глаза с каррагининовым увеитом при использовании ГЛФ «Препарат 3», «Препарат 1» и «Препарат 2» соответственно. Действующая концентрация ГЛФ «Броксинак» сохраняется в рамках терапевтических границ в течение не менее 12 ч. При этом обращает на себя внимание то, что период полувыведения действующего вещества из передней камеры не зависит от

используемого вещества и наличия воспаления и колеблется в диапазоне от 79 до 89 мин. Установлено также, что проникновение действующего вещества в переднюю камеру и нарастание пиковой концентрации во влаге передней камеры здорового глаза в 3–4 раза опережает упомянутые показатели глаза с каррагининовым увеитом.

ВЫВОДЫ

1. Броксинак, содержащий в качестве вспомогательного вещества 0,05 мг/мл бензалкония хлорид, проявляет более выраженные противовоспалительные свойства при сравнении с существующими аналогами, содержащими бензалкония хлорид в концентрации 0,01 мг/мл или не содержащими его вовсе. Исследуемые препараты в порядке убывания активности располагаются следующим образом: Броксинак $\geq$ ГЛФ «Препарат 1» = «Препарат 2» > «Препарат 3».

2. Броксинак, содержащий в качестве вспомогательного вещества 0,05 мг/мл бензалкония хлорид, не оказывает местного раздражающего действия при 10-дневном введении через каждые 12 ч 1 капли ГЛФ в конъюнктивальный мешок глаза бодрствующего кролика, наблюдаются лишь незначительные признаки раздражения в виде смыкания век у части животных, включенных в эксперимент. Вместе с тем при использовании препаратов сравнения, содержащих 0,01 мг упомянутого консерванта, выраженность местной раздражающей реакции колебалась в довольно широком диапазоне: от умеренной реакции на фоне инстилляций ГЛФ «Препарат 1» и ГЛФ «Препарат 2» до выраженной при курсовой инстиляции ГЛФ «Препарат 3».

3. Установлено, что в точке 15 мин максимальная измеренная концентрация бромфенака во влаге передней камеры и стекловидном теле создается при использовании ГЛФ «Броксинак» вне зависимости от наличия или отсутствия увеита. Однократная инстиляция в конъюнктивальный мешок как больного, так и здорового глаза кролика ГЛФ «Броксинак» приводит к созданию высоких пиковых концентраций действующего вещества во внутренних средах глаза (стекловидное тело, водянистая влага), в 3,5, 1,2 и 1,6 раза превышающих таковые для здорового глаза, и в 4,6, 6,1 и 1,5 раза — для глаза с каррагининовым увеитом при использовании ГЛФ «Препарат 3», «Препарат 1» и «Препарат 2» соответственно. Действующая концентрация ГЛФ «Броксинак» сохраняется в рамках терапевтических границ в течение не менее 12 ч. При этом период полувыведения действующего вещества из передней камеры не зависит от используемого вещества и наличия воспаления и колеблется в диапазоне от 79 до 89 мин. Установлено также, что проникновение действующего вещества в переднюю камеру и нарастание пиковой концентрации во влаге передней камеры здорового глаза в 3–4 раза опережает упомянутые показатели глаза с каррагининовым увеитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют предполагать, что в основе оптимизации локальной биодоступности и фармакодинамики бромфенака, являющегося действующим веществом ГЛФ Броксинак (Сентисс Фарма Пвт. Лтд., Индия), лежит способность вспомогательных компонентов изменять фармакологию готовой ГЛФ. В частности, повышение концентрации бензалкония хлорида до 0,05 мг/мл (что в 5 раз выше, чем у отобранных аналогов) облегчает прохождение бромфенака через тканевый барьер глаза и препятствует пресистемной элиминации (потерям действующего вещества на путях введения). Вместе с тем не изменяется системная элиминация, что отражает отсутствие межгрупповых различий во времени полувыведения. Стабильность терапевтической внутриглазной концентрации бромфенака (ГЛФ Броксинак) обусловлена в данном случае более высокими пиковыми концентрациями. Присутствие в составе ГЛФ Броксинак бензалкония хлорида в концентрации 0,05 мг/мл не вызывает местного раздражающего действия.

Литература/References

1. Ferreira LB, Farrall AL, Furtado JM, Smith JR. Treatment of noninfectious uveitis. *Arq Bras Oftalmol*. 2021 Nov-Dec; 84 (6): 610–21. doi: 10.5935/0004-2749.20220094
2. Schoenberger SD, Kim SJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for retinal disease. *Int J Inflam*. 2013; 2013. ID 281981. doi:10.1155/2013/281981
3. Chen H. Recent developments in ocular drug delivery. *J Drug Target*. 2015; 23(7–8): 597–604. doi:10.3109/1061186X.2015.1052073
4. Медведев И.Б., Самодурова Е.В., Светличная С.В., Баталина Л.В., Дергачева Н.Н. Эффективность современных методов лечения неинфекционных увеитов. Обзор. *Офтальмология*. 2023; 20 (2): 208–14. [Medvedev I.B., Samodurova E.V., Svetlichnaya S.V., Batalina L.V., Dergacheva N.N. Review of the effectiveness of modern treatment of non-infectious uveitis. *Ophthalmology in Russia*. 2023; 20 (2): 208–14 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-2-208-214>
5. Walsh DA, Moran HW, Shamblee DA, et al. Antiinflammatory agents. 3. Synthesis and pharmacological evaluation of 2-amino-3-benzoylphenylacetic acid and analogues. *J Med Chem*. 1984; 27 (11): 1379–88. doi:10.1021/jm00377a001
6. Baklayan GA, Patterson HM, Song CK, et al. 24-hour evaluation of the ocular distribution of (14)C-labeled bromfenac following topical instillation into the eyes of New Zealand white rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008; 24 (4): 392–8. doi:10.1089/jop.2007.0082
7. Villena C, Vivas JM, Villar AM. Ocular inflammation models by topical application: croton-oil induced uveitis. *Curr Eye Res*. 1999; 18 (1): 3–9. doi: 10.1076/ceyr.18.1.3.5395
8. Аксенова С.В., Пятаев Н.А., Малкина М.В. Сравнительная оценка двух методов моделирования аутоиммунного увеита. *Вестник Мордовского университета*. 2017; 27 (3): 428–39. [Aksenova S.V., Pyataev N.A., Malkina M.V. Comparative examination of two methods for modeling autoimmune uveitis. *Vestnik Mordovskogo universiteta*. 2017; 27 (3): 428–39 (In Russ.)]. doi: 10.15507/0236-2910.027.201703.428-439
9. Kida T, Kozai S, Takahashi H. Pharmacokinetics and efficacy of topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs in retinohoroidal tissues in rabbits. *PLoS One*. 2014; 9 (5). e96481. doi: 10.1371/journal.pone.0096481

Вклад авторов в работу: Е.В. Блинова, П.А. Лябушев — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; Е.А. Литвин, Д.С. Блинов, А.А. Галчин, Е.В. Ших — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи; М.В. Ших, И.С. Струц, К.Д. Блинов, С.Д. Юдина, О.В. Василькина, С.В. Зотов — сбор и обработка данных.

Authors' contribution: E.V. Blinova, P.A. Lyabushev — development of the concept and design of the study, final preparation of the article for publication; E.A. Litvin, D.S. Blinov, A.A. Galchin, E.V. Shikh — development of the concept and design of the study, analysis and interpretation of the data, writing and editing of the article; M.V. Shikh, I.S. Struts, K.D. Blinov, S.D. Yudina, O.V. Vasil'kina, S.V. Zotov — collection and statistical processing of the data.

Поступила: 17.10.2024. Переработана: 24.10.2024. Принята к печати: 25.10.2024

Originally received: 17.10.2024. Final revision: 24.10.2024. Accepted: 25.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва, 119991, Россия
Екатерина Валериевна Блинова — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Петр Александрович Лябушев — аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Ивар Сергеевич Струц — студент 4-го курса

Кирилл Дмитриевич Блинов — студент 2-го курса

Софья Дмитриевна Юдина — студентка 2-го курса

Сергей Евгеньевич Зотов — студент 5-го курса

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

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

Евгений Александрович Литвин — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии и оценки технологий здравоохранения

Дмитрий Сергеевич Блинов — д-р мед. наук, доцент, заведующий лабораторией фармакологии и оценки технологий здравоохранения ФГАОУ ВО НИЯУ МИФИ, Каширское шоссе, д. 31, Москва, 115409, Россия

Александр Александрович Галчин — канд. мед. наук, заместитель директора инженерно-физического института биомедицины

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

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

Максим Валерьевич Ших — магистр

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

Sechenov Medical University, 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, 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 Medicine department
Petr A. Lyabushev — PhD student, department of clinical pharmacology and internal diseases propaedeutic, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine

Ivar S. Struts — 4th year student

Kirill D. Blinov — 2th year student

Sof'ya D. Yudina — 2th year student

Sergey E. Zotov — 5th year student

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 Medicine

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia
Evgeny A. Litvin — Cand. of Biol. Sci., researcher of laboratory of pharmacology healthcare technology assesment

Dmitry S. Blinov — Dr. of Med. Sci., head of the laboratory of pharmacology healthcare technology assesment

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

Alexander A. Galchin — Cand. of Med. Sci., deputy director of the engineering and physics institute of biomedicine

Olga V. Vasilkina — Cand. of Med. Sci., associate professor, department of fundamental medicine

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

Maksim V. Shikh — Master

For contacts: Ekaterina V. Blinova,
bev-sechenov@mail.ru