

**ИССЛЕДОВАНИЕ ОСМОЛЯЛЬНОСТИ И ИЗОГИДРИЧНОСТИ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ**

© Н.Г. Селезенев<sup>1</sup>, М.И. Поветко<sup>1</sup>, Н.А. Буданова<sup>2</sup>, Т.В. Александрова<sup>2</sup>

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация (1)

Центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств, Рязань, Российская Федерация (2)

**Цель.** Исследование осмоляльности и изогидричности глазных капель экстемпорального изготовления на соответствие требованиям нормативных документов.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись глазные капли экстемпорального изготовления, полученные по составам, технологиям нормативных документов. В качестве контроля для определения допустимых границ осмоляльности изготавливались модельные глазные капли с натрия хлоридом в концентрации 0,6, 0,9, 2,0%. Осмоляльность глазных капель определялась фармакопейным методом с помощью миллиосмометра-криоскопа термoeлектрического МТ-5. Измерение рН проводилось методом ионометрии с помощью микропроцессорного рН/С-метра HANNA. Результаты обработаны статистически.

**Результаты.** Установлено, что по осмоляльности не соответствуют нормативным показателям глазные капли 2%, 3% раствора колларгола, натрия тиосульфата 1%. По значению рН не соответствуют нормативным показателям капли кислоты аскорбиновой 0,2%; комбинированные глазные капли, включающие рибофлавин, кислоту аскорбиновую и кислоту борную; рибофлавин, кислоту аскорбиновую и глюкозу. У данных капель сильный сдвиг рН в кислую сторону. Значение рН имело показатель меньше 3,5. Глазные капли, включающие натрия гидрокарбонат, натрия тетраборат, имели превышающий сдвиг рН в щелочную сторону. Значение рН имело показатель больше 8,5. Таким образом, проведенное исследование показало необходимость внесения определенных изменений в состав приведённых выше глазных капель после консультации с офтальмологами.

**Заключение.** В работе проведено технолого-аналитическое исследование осмоляльности и изогидричности некоторых официальных составов глазных капель, встречающихся в экстемпоральной рецептуре. Современными фармакопейными методами определены указанные показатели глазных капель и проведено их сравнение с нормативными показателями, рекомендуемыми государственным стандартом качества ОФС «Глазные лекарственные формы», показана необходимость корректировки отдельных составов глазных капель.

**Ключевые слова:** капли глазные; осмоляльность; изогидричность.

**ANALYSIS OF OSMOLALITY AND ISOHYDRICITY OF EYE DROPS OF EXTEMPORANEOUS MANUFACTURE**

N.G. Selezenev<sup>1</sup>, M.I. Povetko<sup>1</sup>, N.A. Budanova<sup>2</sup>, T.V. Aleksandrova<sup>2</sup>

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation (1)

Center for Certification and Quality Control of Medicines, Ryazan, Russian Federation (2)

**Aim.** Analysis of osmolality and isohydricity of eye drops of extemporaneous manufacture for compliance with the requirements of the normative documents.

**Materials and Methods.** The object of study was eye drops of extemporaneous manufacture according to formulations and technologies of the normative documents. To control determination of the permissible limits of osmolality, model eye drops with sodium chloride at concentration of 0.6%, 0.9%, 2.0% were manufactured. Osmolality of the eye drops was determined by a pharmacopeian method using MT-5 thermoelectric milliosmometer-cryoscope. pH was measured by a method of ionometry using HANNA microprocessor pH/C meter. The results were statistically processed.

**Results.** It was found that eye drops 2%, 3% collargol and 1% sodium thiosulfate solution do not comply with the normative parameters by osmolality. Such drops as 0.2% ascorbic acid; combined eye drops containing riboflavin, ascorbic acid and boric acid; riboflavin, ascorbic acid and glucose did not comply with the normative parameters by pH value. These drops have a strong shift of pH towards acidity. The value of pH was below 3.5. On the contrary, eye drops containing sodium hydrocarbonate, sodium tetraborate have an exceeding shift towards alkalinity with pH more than 8.5. Thus, the conducted study showed the necessity of introduction of certain changes to the composition of the above mentioned eye drops after consultation with ophthalmologists.

**Conclusion.** In the work, technological and analytical study of osmolality and isohydricity of some official compositions of eye drops encountered in extemporaneous manufacture, was conducted. Using modern pharmacopeian methods, the mentioned parameters of eye drops were determined and compared with the normative parameters recommended by the governmental quality standards of General Pharmacopeia Monograph (GPM) «Ophthalmic Dosage Forms», and the necessity for correction of certain formulations of eye drops is shown.

**Keywords:** *eye drops; osmolality; isohydricity.*

Современные лекарственные препараты должны соответствовать требованиям по качеству, эффективности, безопасности [1-3].

Капли глазные являются распространенной лекарственной формой, производимой фармацевтическими предприятиями, а также изготавливаемыми экстенпорально в аптеках. Применяются для лечения различных заболеваний глаза, а также при послеоперационных вмешательствах на глазном яблоке или конъюнктиве [4].

Капли глазные – жидкие лекарственные формы представляют собой истинные растворы, растворы высокомолекулярных соединений, тончайшие суспензии или эмульсии, содержащие одно или более действующих веществ, предназначенные для инстилляций в глаз. Общие и частные требования к глазным каплям регламентируются соответствующими нормативными документами [5,6].

Одним из требований к глазным каплям является осмоляльность и изогидричность.

Осмоляльность глазных капель характеризует создаваемое растворами

осмотическое давление, которое должно соответствовать осмотическому давлению слезной жидкости и находиться в пределах осмоляльности 0,6-2,0% растворов натрия хлорида. При инстилляции глазных капель вне пределов указанной осмоляльности (гипотонические и гипертонические) наблюдаются болевые ощущения, которые могут привести к изменениям в роговице глаза [7]. Значение pH глазных капель обуславливает комфортность пациенту при инстилляции их в глаз, оптимальное значение должно соответствовать pH слезной жидкости – 7,4. Значение может отличаться от оптимального, но должно находиться в пределах от 3,5 до 8,5 [5], вне указанных пределов в глазу ощущается жжение и происходит слезотечение.

Ранее рядом авторов проводились исследования по оценке комфортности глазных капель экстенпорального изготовления и промышленного производства, в том числе после термо- и фотостарения [8,9]. Приведенные в работах результаты приходятся на период до выхода нормативных документов, регламентирующих показатели осмоляльности и изогидричности

глазных капель. Кроме того, в нормативном документе [10] по изготовлению глазных капель данные показатели не приводятся.

*Цель* – изучение осмоляльности, изогидричности глазных капель экстенпорального изготовления с определением их показателей на соответствие требованиям нормативных документов [5,10].

#### Материалы и методы

Объектами исследования являлись капли глазные, изготовленные по составам, приведенным в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2015 г. №751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность», за исключением наркотических, психотропных и ядовитых веществ в соответствии с существующей технологией из фармацевтических субстанций фармакопейной квалификации.

Растворитель – вода очищенная. Капли были расфасованы во флаконы из нейтрального стекла под резиновую пробку с последующей обкаткой алюминиевым колпачком и стерилизовались в паровых стерилизаторах термическим методом в двух режимах: при 120°C 8 минут, при 100°C 30 минут [10].

Из фармакопейных методов исследования практической осмоляльности капель глазных был выбран криоскопический метод. Метод основан на понижении точки замерзания растворов по сравнению с точкой замерзания чистого растворителя. Для определения осмоляльности использовался миллиосмометр-криоскоп термоэлектрический МТ – 5.

Для определения pH использовался метод ионометрии [11] с помощью микропроцессорного pH/С-метра HANNA с автоматической калибровкой и автотермокомпенсацией.

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### *Составы глазных капель, режимы их стерилизации, показатели осмоляльности и значения pH*

№ n/n	Состав прописи	Режим стерилизации	Осмоляльность, Мосм/кг	pH
1.	Раствор колларгола 2% Состав: Колларгола 2 г Воды очищенной до 100 мл	Готовят в асептических условиях	13±0,56	7,77±0,02
2.	Раствор колларгола 3% Состав: Колларгола 3 г Воды очищенной до 100 мл	Готовят в асептических условиях	23±0,33	7,82±0,02
3.	Раствор кислоты аскорбиновой 0,2% Состав: Кислоты аскорбиновой 0,2 г Натрия хлорида 0,86 г Воды очищенной до 100 мл	100° 30 минут	302±4,30	3,15±0,05
4.	Левомецетина 0,1 г Раствора кислоты борной 2% до 100 мл	100° 30 минут	338±5,40	5,11±0,05
5.	Левомецетина 0,2 г Цинка сульфата 0,3 г Резорцина 0,5 г Раствора кислоты борной 2% до 100 мл	100° 30 минут	356±5,08	5,08±0,05
6.	Новокаина 0,5 г Цинка сульфата 0,2 г Резорцина 1 г Раствора кислоты борной 1% – 100 мл	100° 30 минут	248±3,54	5,74±0,05
7.	Рибофлавина 0,01 г Кислоты аскорбиновой 0,3 г Кислоты борной 2 г Воды очищенной до 100 мл	100° 30 минут	371,3±5,29	2,9±0,05

8.	Рибофлавина 0,02 г Кислоты аскорбиновой 0,2 г Глюкозы (в пересчете на безводную) 2 г Натрия хлорида 0,5 г Воды очищенной до 100 мл	100° 30 минут	274±3,91	3,13±0,05
9.	Цинка сульфата 0,3 г Новокаина 1 г Раствора кислоты борной 2% до 100 мл	100° 30 минут	407±5,81	4,94±0,05
10.	Цинка сульфата 0,25 г Димедрола 0,3 г Раствор кислоты борной 2% до 100 мл	100° 30 минут	335±4,78	5,04±0,05
11.	Раствор натрия тиосульфата 1% Состав: Натрия тиосульфата 1 г Воды очищенной до 100 мл	100° 30 минут	96±1,37	8,16±0,02
12.	Натрия гидрокарбоната 0,5 г Натрия тетрабората 0,5 г Натрия хлорида 0,4 г Воды очищенной до 100 мл	120° 8 минут	279±5,20	9,03±0,02
13.	Раствор рибофлавина 0,02% Состав: Рибофлавина 0,02 г Натрия хлорида 0,9 г Воды очищенной до 100 мл	120° 8 минут	278±3,99	5,9±0,05
14.	Раствор фурацилина 0,02% Состав: Фурацилина 0,02 г Натрия хлорида 0,85 г Воды очищенной до 100 мл	120° 8 минут	266±3,50	6,13±0,05
<i>Растворы натрия хлорида для определения пределов осмоляльности и оптимальности значений рН</i>				
15.	Раствор натрия хлорида 0,6% Состав: Натрия хлорида 0,6 г Воды очищенной до 100 мл	120° 8 минут	175±2,90	6,5±0,03
16.	Раствор натрия хлорида 0,9% Состав: Натрия хлорида 0,9 г Воды очищенной до 100 мл	120° 8 минут	270±3,85	6,3±0,03
17.	Раствор натрия хлорида 2% Состав: Натрия хлорида 2 г Воды очищенной до 100 мл	120° 8 минут	584±8,33	6,3±0,03

### Результаты и их обсуждение

Анализ результатов, представленных в таблице, показывает, что по осмоляльности не соответствуют нормативным показателям глазные капли 2%, 3% раствора колларгола; натрия тиосульфата 1% (прописи №1, 2, 11). По значениям рН не соответствуют нормативным показателям капли кислоты аскорбиновой 0,2%; комбинированные глазные капли, включающие рибофлавин, кислоту аскорбиновую и кислоту борную; рибофлавин, кислоту аскорбино-

вую и глюкозу (пропись №3, 7, 8). У данных капель сильный сдвиг в кислую сторону. Значение рН имело показатель меньше 3,5. Глазные капли, включающие натрия гидрокарбонат, натрия тетраборат (пропись №12), имели превышающий сдвиг рН в щелочную сторону. Значение рН было больше 8,5.

Таким образом, проведенное исследование показало необходимость внесения определенных изменений в состав приведённых выше глазных капель после консультации с офтальмологами.

### Заключение

В работе проведено технолого-аналитическое исследование осмоляльности и изогидричности некоторых официальных составов глазных капель, встречающихся в экстемпоральной рецептуре. Современными фармакопейными методами определены указанные показатели глазных капель и проведено их сравнение с нормативными показателями, рекомендуемыми государственным стандартом качества ОФС «Глазные лекарственные формы». Показано, что некоторые прописи глазных капель должны быть скорректированы для обеспечения комфортности их использования потребителями.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках плановой научной работы сотрудников ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, а также договора ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по использованию ГБУ РО Центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств» как базы производственной практики студентов фармацевтического факультета.

### Участие авторов:

Автор идеи, координирующая роль при постановке методологии и проведения технологических исследований, статистическая обработка, обсуждении результатов, проведения расчетов теоретической осмоляльности глазных капель, редактирование работы – Селезнев Н.Г.

Анализ литературных данных, касающихся темы исследования, проведение технологического процесса изготовления глазных капель изучаемых составов, оформление работы – Поветко М.И.

Координация и постановка аналитической части эксперимента, формулирование рекомендаций для внесения корректирующих действий в составы и технологии глазных капель – Буданова Н.А.

Пробоподготовка, подготовка приборов, используемых в аналитической части, их настройка, калибровка, снятие показателей – Александрова Т.В.

### Литература

- Жиликова Е.Т., Новикова М.Ю., Новиков О.О., и др. Гармонизация требований к глазным каплям в свете современного развития фармацевтического производства // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014. №1(6). С. 20-25.
- Саканян Е.И., Бунятян Н.Д., Лавренчук Р.А., и др. Современные подходы к составлению фармакопейных статей, регламентирующих качество лекарственных препаратов для парентерального и офтальмологического применения // Фармация. 2015. №5. С. 47-50.
- Селезнев Н.Г., Леонидов Н.Б. Создание лекарственных средств нового поколения на основе технологии молекулярно-структурного дизайна // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2004. №1-2. С. 180-185.
- Колесников А.В., Баренина О.И., Шулькин А.В., и др. Локальное применение свободно радикального статуса роговицы при экспериментальной гнойной язве // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013. №1. С. 28-32.
- ОФС.1.4.1.0003.15. Глазные лекарственные формы. В кн.: Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. М.; 2018. Т. 2. С. 1845-1856. Доступно по: [http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14\\_2/HTML/1/index.html](http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/1/index.html). Ссылка активна на 19.12.2019.
- ОФС.1.2.1.0003.15. Осмолярность. В кн.: Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. М.; 2018. Т. 1. С. 527-531. Доступно по: [http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14\\_1/HTML/index.html](http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/index.html). Ссылка активна на 19.12.2019.
- Кедик С.А., Ярцев Е.И., Левачев С.М., и др. Разработка новых подходов к оценке эффективности глазных капель на основе их физико-химических характеристик // Химико-фармацевтический журнал. 2011. Т. 45, №1. С. 45-49.
- Михайлова Н.Н., Краснюк И.И., Матюшина Г.П. Качество глазных капель экстемпорального изготовления // Фармация. 2007. №8. С. 26-29.
- Михайлова Н.Н. Изотоничность и изогидричность глазных капель промышленного производства // Фармация. 2007. №7. С. 33-35.
- Приказ Минздрава России от 26.10.2015 г. №751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». Доступно по: [https://static-2.gosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/030/430/original/Приказ\\_Министерства\\_здравоохранения\\_РФ\\_от\\_24\\_марта\\_2015\\_г\\_№751н.pdf?1464792001](https://static-2.gosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/030/430/original/Приказ_Министерства_здравоохранения_РФ_от_24_марта_2015_г_№751н.pdf?1464792001). Ссылка активна на 19.12.2019.
- ОФС.1.2.1.0004.15. Ионметрия. В кн.: Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. М.; 2018. Т. 1. С. 531-542. Доступно по: [http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14\\_1/HTML/index.html](http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/index.html). Ссылка активна на 19.12.2019.

### References

- Zhilyakova ET, Novikova MYu, Novikov OO, et al.

- Harmonization of requirements for eye drops in the light of modern development of the pharmaceutical industry. *Razrabotka i Registraciâ Lekarstvennyh Sredstv*. 2014;(1):20-5. (In Russ).
- Sakanyan EI, Bunyatyan ND, Lavrenchuk RA, et al. Current approaches to preparing pharmacopoeial articles regulating the quality of parenteral and ophthalmic drugs. *Farmaciya*. 2015;(5):47-50. (In Russ).
  - Selezenev NG, Leonidov NB. The creation of new generation medicines based on molecule-structural design technology. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2004;(1-2):180-5. (In Russ).
  - Kolesnikov AV, Barenina OI, Schulkin AV, et al. Local changes of the free radical status of the cornea at the experimental purulent ulcer. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2013;(1): 28-32. (In Russ).
  - OFS.1.4.1.0003.15. Glaznyye lekarstvennyye formy. In: *Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii*. 14<sup>th</sup> ed. Moscow; 2018;2:1845-56. (In Russ).
  - OFS.1.2.1.0003.15. Osmolyarnost'. In: *Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii*. 14<sup>th</sup> ed. Moscow; 2018;1:527-31. (In Russ).
  - Kedik SA, Yartsev EI, Levachev SM, et al. New approaches to eye drops efficiency evaluation based on physicochemical characteristics. *Khimiko-Farmatsevticheskiy Zhurnal*. 2011;45(1):45-9. (In Russ).
  - Mikhailova NN, Krasnyuk II, Matyushina GP. Quality of ex tempore eye drops. *Farmaciya*. 2007;(8):26-9. (In Russ).
  - Mikhailova NN. Commercial eye drops: isotonic and isohydric properties. *Farmaciya*. 2007;(7):33-5. (In Russ).
  - Order of the Ministry of Health of Russian Federation at 2015 October 26 №751n «Ob utverzhdenii pravil izgotovleniya i otpuska lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya aptechnymi organizatsiyami, individual'nymi predprinimatel'nyimi, imeyushchimi litsenziyu na farmatsevticheskuyu deyatelnost'». Available at: [https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/030/430/original/Приказ\\_Министерства\\_здравоохранения\\_РФ\\_от\\_24\\_марта\\_2015\\_г\\_№751н.pdf?1464792001](https://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/030/430/original/Приказ_Министерства_здравоохранения_РФ_от_24_марта_2015_г_№751н.pdf?1464792001). Accessed: 2019 December 19.
  - OFS.1.4.1.0003.15. Ionometriya. In: *Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii*. 14<sup>th</sup> ed. Moscow; 2018;1:531-42. (In Russ).

#### Информация об авторах [Authors Info]

\***Селезнев Н.Г.** – к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: n.selezenev@rzgmu.ru  
SPIN: 1523-8434, ORCID ID: 0000-0003-4965-3726.

**Nikolay G. Seleznev** – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: n.selezenev@rzgmu.ru  
SPIN: 1523-8434, ORCID ID: 0000-0003-4965-3726.

**Поветко М.И.** – студентка 5 курса фармацевтического факультета, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.  
SPIN: 2307-4064, ORCID ID: 0000-0003-1273-520X.

**M.I. Povetko** – 5th year Student of the Faculty of Pharmacy.  
SPIN: 2307-4064, ORCID ID: 0000-0003-1273-520X.

**Буданова Н.А.** – начальник, Центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств, Рязань, Российская Федерация.  
SPIN: 3092-5696, ORCID ID: 0000-0001-9884-0750.

**N.A. Budanova** – Head of Center for Certification and Quality Control of Medicines, Ryazan, Russian Federation.  
SPIN: 3092-5696, ORCID ID: 0000-0001-9884-0750.

**Александрова Т.В.** – провизор-аналитик, Центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств, Рязань, Российская Федерация.  
SPIN: 8812-8473, ORCID ID: 0000-0003-3759-9187.

**T.V. Alexandrova** – pharmacist-analyst, Center for Certification and Quality Control of Medicines, Ryazan, Russian Federation.  
SPIN: 8812-8473, ORCID ID: 0000-0003-3759-9187.

**Цитировать:** Селезнев Н.Г., Поветко М.И., Буданова Н.А., Александрова Т.В. Исследование осмоляльности и изогидричности глазных капель экстенпорального изготовления // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, №1. С. 17-22. doi:10.23888/HMJ20219117-22

**To cite this article:** Selezenev NG, Povetko MI, Budanova NA, Aleksandrova TV. Analysis of osmolality and isohydricity of eye drops of extemporaneous manufacture. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(1):17-22. doi:10.23888/HMJ20219117-22

**Поступила / Received:** 24.04.2020  
**Принята в печать / Accepted:** 01.03.2021