

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

НОВЫЕ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ СОЛЕЙ ПОЛИГЕКСАМЕТИЛЕНГУАНИДИНА*

NEW OPHTHALMOLOGIC PREPARATIONS BASED ON POLYHEXAMETHYLENGUANIDINE SALTS*

И.И. Краснюк, Г.П. Матюшина, В.А. Попков, Ю.Е. Абрикосова*

I.I. Krasnuk, G.P. Matyushina, V.A. Popkov, Yu.E. Abrikosova*

ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, кафедра технологии лекарственных форм
Moscow Medical I.M. Sechenov Academy, Department of Drug Forms Technology

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полигексаметиленгуанидин, токсичность, безопасность, офтальмологические препараты.

KEY WORDS: polyhexamethyleneguanidine, toxicity, safety, ophthalmologic preparations

РЕЗЮМЕ: Исследована микробиологическая эффективность и фармакологическая безопасность офтальмологических препаратов нового перспективного антисептика – соли полигексаметиленгуанидина.

ABSTRACT: The microbiological effectiveness and the absence of adverse actions of the ophthalmologic preparations of the new antiseptic substance, the salt of polyhexamethyleneguanidine, were discovered.

Новые отечественные антисептические препараты на основе полигексаметиленгуанидина (ПГМГ) представляют собой водорастворимые полимеры с широким спектром биоцидного действия: обладают антимикробной, антивирусной, фунгицидной, инсектицидной, алгицидной активностью.

Биоцидные свойства ПГМГ обусловлены наличием в его повторяющихся звеньях гуанидиновых группировок, являющихся активным началом некоторых природных и синтетических лекарственных веществ и антибиотиков (Гембицкий, Воинцева, 1998).

Соли ПГМГ эффективны против многих патогенных микроорганизмов, вызывающих гнойные, респираторные, кишечные и другие заболевания (включая туберкулез). Они относятся к весьма ограниченному кругу биоцидных препаратов, способных одновременно действовать как на аэробную, так и на анаэробную микрофлору, и в то же время малотоксичных для человека. Все препараты ПГМГ характеризуются как умеренно и малоопасные вещества (III–IV класс опасности) при различных путях поступления в организм (Баркова, 1992).

Помимо ПГМГ-хлорида (полисепта), получены соли этого поликатиона с другими анионами. Сле-

дует особо отметить двузамещенный фосфат ПГМГ, который под названием «фосфопаг» зарегистрирован в качестве дезсредства, отличается от ПГМГ-хлорида меньшей токсичностью и отсутствием аллергических свойств.

Исследования с оценкой общетоксических, специфических и отдаленных эффектов ПГМГ-хлорида показали, что по острой токсичности при введении в желудок ПГМГ-хлорид относится к III классу умеренно опасных веществ (LD_{50} для крыс составляет 815 ± 85 мг/кг, для морских свинок – 986 мг/кг). При нанесении на кожу ПГМГ-хлорид относится к IV классу малоопасных веществ ($LD_{50} = 8900 \pm 259$ мг/кг).

ПГМГ-хлорид нерастворим в жирах, но хорошо растворим в воде и может всасываться через кожные покровы. При этом пути поступления в организм установлено наличие кумулятивного эффекта ($K_{кум} = 2,65$).

Установлены пороги острого и хронического действия по лимитирующим показателям: кожно-раздражающему, гемолитическому и нейротоксическому. Порог хронического действия (Limch) составил 50 ($1/10 LD_{50}$); эмбриотоксическое действие ($1/10 LD_{50}$, Limch), мутагенное действие (Limch) и канцерогенное действие ($1/10 LD_{50}$) не обнаружены. В итоге обоснован предельно допустимый уровень (ПДУ) ПГМГ-хлорида при воздействии на кожу, который составил 0,01 мг/см².

В условиях санитарно-токсикологического эксперимента (острый, подострый и хронические опыты) было установлено, что ПГМГ-хлорид является умеренно токсичным и малокумулятивным соединением: LD_{50} для белых крыс и морских свинок составляли соответственно 760 и 900 мг/кг, коэффициент кумуляции при введении в желудок 5,0. Средства мало летучи и не оказывают токсического действия на организм при свободном испарении (Гембицкий, Воинцева, 1998; Ефимов и др., 2000).

* Авторы статьи – лауреаты 5-го Московского салона инноваций и инвестиций 2005 года (награждены золотой и серебрянной медалями)

Материалы и методы исследования

Задачей нашего предложения является создание антимикробных составов (капель и гелей) для лечения бактериального конъюнктивита, не оказывающих аллергизирующего и токсического воздействия, а также не вызывающих развития резистентной микрофлоры при длительном применении.

Применяемый микробицидный агент, полигексаметиленгуанидина фосфат (ПГМГ фосфат), разрешен к применению в качестве дезинфицирующего средства на территории РФ согласно свидетельству № 0044-99/5. Данный антисептик относится к 4 классу токсичности при пероральном введении и накожном нанесении, т.е. не оказывает вредного влияния на человеческий организм. Препараты изотонировали боратным буфером в концентрации 0,5-1% и натрия хлоридом 0,5-0,7%, в качестве загустителей использовали метилцеллюлозу и декстран.

Эффективность ПГМГ фосфата относительно суточных культур штаммов грамотрицательных (синегнойная палочка, кишечная палочка, протей) и грамположительных микроорганизмов (стрептококки, стафилококки), наиболее часто вызывающих конъюнктивиты, была протестирована методом серийных разведений с питательной средой.

Местно-раздражающее действие исследовали на 10 кроликах для каждого состава при введении препаратов в конъюнктивальный мешок в количестве 0,05 мл ежедневно в течение 14 дней.

Токсичность препаратов оценивали на двух видах животных (мыши и крысы чистых линий) при пероральном введении 5 мл крысам и 0,5 мл мышам из расчета по 6 животных на каждый препарат.

Результаты и обсуждение

По данным наших исследований, минимальные ингибирующие концентрации (МИК) полигексаметиленгуанидина фосфата для использованных микроорганизмов составляют от 3,15 до 400 мкг/мл (0,0003-0,04%). Следовательно, терапевтическая концентрация, превышающая МИК в 5-10 раз, составляет 0,2-0,4%, а с учетом замедленного высвобождения

из гелевой основы – 0,6-1,2%. Эффективность составов в опытах *in vitro* незначительно снижалась в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Эффективность в отношении синегнойной палочки, достигающая 5-6 логарифмических единиц за 6 ч, не уменьшается в процессе 2 лет хранения.

В ходе исследований местно-раздражающего действия при помощи щелевой лампы не было обнаружено покраснения, отека или других изменений конъюнктивы. Также не отмечали появления седимента и склеивания век.

В течение 2 недель испытания на токсичность не было зарегистрировано случаев смерти, отравления, изменения в состоянии, поведении и внешнем виде животных. Гистологические исследования их органов (печень, селезенка, почки) доказали отсутствие патологических изменений (Матюшина и др., 2004а; Матюшина и др., 2004б).

Таким образом, разработанные составы офтальмологических препаратов на основе солей ПГМГ не вызывают раздражения и обще-токсического воздействия на организм при длительном применении и являются эффективными бактерицидными средствами.

Литература

- Баркова Н.П. 1992. Результаты исследования перспективных солей полигексаметиленгуанидина с целью внедрения в народное хозяйство и медицину. Ангарск. 145 с.
- Гембицкий П.А., Воинцева И.И. 1998. Полимерный биоцидный препарат полигексаметиленгуанидин. – Запорожье: Полиграф. 43 с.
- Ефимов К.М., Гембицкий П.А., Снежко А.Г. 2000. Полигуанидины – класс малотоксичных дезсредств пролонгированного действия // Дезинфекционное дело. № 4. С.32-37.
- Матюшина Г.П., Краснюк И.И., Попков В.А., Абрикосова Ю.Е. 2004а. // Патент РФ «Офтальмологический гель для лечения бактериальных конъюнктивитов (варианты)» № 2240107. Заявл. 21.10.2003.
- Матюшина Г.П., Краснюк И.И., Попков В.А., Абрикосова Ю.Е. 2004б. // Патент РФ «Капли для лечения синдрома сухого глаза (варианты)» № 2241444. Заявл. 21.10.2003.