

Данное изобретение касается офтальмологических растворов, загущенных с помощью полисахаридов семян тамаринда. В частности, изобретение относится к использованию натуральных полисахаридов, которые содержатся в больших количествах в материале природного происхождения, известном как тамариндовая камедь, в качестве наполнителя, увеличивающего вязкость в препаративных формах, которые вводят в конъюнктивальный мешочек. Указанный полисахарид может быть использован для замены и стабилизации натуральной слезной жидкости, или в качестве носителя для офтальмологических лекарственных средств, с функцией пролонгирования времени нахождения указанных лекарственных средств в месте действия, а также для усиления их активности.

Как известно, глазная слезная жидкость является организованной жидкой структурой, которая покрывает конъюнктиву и открытую поверхность глазного яблока. При нормальных условиях, получаемая слезная пленка является комплексом трехслойной структуры, содержащей:

- внутренний слой слизи, состоящий из смеси гликопротеинов (муцина), продуцируемый специализированными клетками (например, конъюнктивными губчатыми клетками), которые присутствуют в эпителии конъюнктивы - данный слой адсорбируется на роговице, формируя, таким образом, гидрофильную поверхность;

- густой промежуточный водный слой, расположенный над указанной гидрофильной поверхностью, по существу состоящий из воды, электролита, протеинов, ферментов и муцина;

- тонкий внешний липидный слой, основная функция которого состоит в контроле скорости испарения воды из слезной пленки.

При моргании век слизь выжимается из клеток конъюнктивы и подается в своды, и от туда слизь одновременно распределяется по всей роговичной поверхности при помощи моргательных движений глаз.

Трехслойная структура, описанная выше, составляет комплексную физиологическую систему, в основном предназначенную для защиты поверхности глаза, сохранения влажности, смазывания и очистки роговичной поверхности и является частью обеспечения правильного зрения. Превосходное равновесие и непрерывное обновление указанной физиологической системы является необходимым условием для возможности осуществления указанных функций. Для достижения указанного равновесия и обновления, должно осуществляться постоянное, но не избыточное испарение воды из слезной жидкости, таким образом, чтобы сохранялось ее осмотическое давление на физиологическом уровне около 300 мОсм/л, и слезная пленка должна непрерывно обновляться на роговичной поверхности в результате моргания.

Целостность внутреннего слоя муцина представляет один из основных элементов сохранения стабильности слезной пленки. Благодаря тому, что муцин увеличивает смачиваемость поверхности роговицы, это позволяет водной пленке сохранять сплошное гомогенное сцепление с поверхностью, на которой она расположена, таким образом сохраняя ее стабильность и повышая вязкость слезной жидкости, предохраняя ее от слишком быстрого стекания из конъюнктивного мешочка. Если муцин отсутствует или его недостаточно, роговица перестает смачиваться и вследствие дисбаланса между присутствующими электролитами и гликопротеинами слезная пленка становится нестабильной и разрывается с образованием сухих поверхностей.

Различные заболевания или аномальные состояния глаз появляются в результате разрыва слезной пленки, например, из-за недостаточной частоты моргания, продолжительного ношения контактных линз, введения некоторых системных лекарств или, более часто, старческой пониженной секреции. В связи с этим, термин синдром "сухого глаза" обычно используется для описания офтальмических состояний, возникающих вследствие снижения или нестабильности слезной пленки, в то время как, возникающие в связи с этим типичные изменения роговичной поверхности описываются термином "иссушающий кератоконъюнктивит".

В подобной ситуации, имеет место дегенерация клеток конъюнктивы, происходящая в результате повышенной десквамации, потери микрофолдов поверхности клеток, разрыва эпителиальной клеточной мембраны и снижения числа продуцирующих муцин бокаловидных (эпителиальных) клеток. Такая клеточная дегенерация, будучи ответственной за снижение плотности бокаловидных клеток и отсутствие муцина, является причиной многих клинических симптомов, возникающих при синдроме сухого глаза, таких как сухость, раздражение, слезотечение и чувство инородного тела.

Другим явлением, которое однозначно рассматривается как признак нерегулярно структурированной слезной жидкости, является снижение феномена папоротника слизи. В нормальных условиях слизь характеризуется образованием кристаллической решетки в виде папоротника при испарении при комнатной температуре из водного раствора. Феномен папоротника, который предположительно является результатом взаимодействия электролитов с гликопротеинами слизи с высоким молекулярным весом, становится очевидным после продолжительного времени после сбора слезной жидкости из нижнего свода конъюнктивы. Установлено, что различные виды папоротниковых структур (например, тип I, однородный феномен папоротника; тип II, хорошее количество феномена папоротника с папоротниками пони-

женного размера и пустыми пространствами; тип III, частичное присутствие феномена папоротника; тип IV, отсутствие феномена папоротника) связаны с нормальным или патологическим состоянием слезной жидкости. Плотный феномен папоротника, например, в значительной степени является выражением превосходного равновесия между муцином и электролитами, в то время как частичное присутствие или отсутствие слезного феномена папоротника, которое обнаруживается в глазах, поврежденных иссушающим конъюнктивитом, означает количественный недостаток слезной слизи или количественное изменение гликопротеинов или их окружающей среды (например, pH, гидратация, электролитическое равновесие).

С диагностической точки зрения синдром сухого глаза может быть обнаружен и зафиксирован не только с помощью оценки типичных его симптомов, но и с помощью хорошо известных методик, включая в основном оценку слезной секреции (тест Ширмера), оценку времени, необходимого для разрыва слезной пленки после завершения моргания (время разрыва, BUT), и оценку цвета роговичной поверхности после окрашивания бенгальским розовым или флюоресцином.

Иссушающий кератоконъюнктивит обычно лечится жидкими офтальмологическими препаративными формами, в основном известными как "искусственные слезы", закапываемыми по каплям для замены или добавки к натуральным слезам. В простейшем случае данные препаративные формы имеют только увлажняющий эффект, так как они состоят из физиологического раствора, нейтрального и изотоничного со слезной жидкостью, основанной только на хлориде натрия или на сбалансированной смеси различных электролитов. Пример такой препаративной формы, состоящей, по крайней мере, из четырех различных ионных частей (например, калий, натрий, хлорид и бикарбонат) в концентрациях, подходящих для воспроизводства настолько точно, насколько возможно, электролитной композиции слезной жидкости, раскрыт в EP-A-0 205 279. Такие препаративные формы, как полученные в виде простейших физиологических растворов, достигают цели, повышая объем слез, увлажняя глазную поверхность, растворяя отложения слизи и вымывая какие-либо инородные вещества или тела. Тем не менее, в качестве физиологических растворов указанные препаративные формы имеют крайне небольшую продолжительность действия (в пределах нескольких минут), так как раствор легко стекает в конъюнктивный мешочек. Как следствие, закапывание должно повторяться каждые 10-15 мин, и это приводит к "невосприимчивости" пациентов. Кроме того, консерванты, обычно присутствующие в композиции, оказывают токсическое действие на ткани глаза (конъюнктиву и роговицу).

С целью преодоления указанных выше недостатков представлены препараты искусственных слез, которые делаются вязкими при помощи добавления агентов с высоким молекулярным весом, таких как водорастворимые полимеры синтетического, полусинтетического и природного происхождения. Например, в US-A-4 409 205 раскрыта композиция для офтальмологического использования, которая может служить как искусственной слезной субстанцией, так и носителем для терапевтически активных агентов, где придающим вязкость агентом является неионный синтетический полимер, выбранный из поливинилового спирта, полиэтиленгликоля и их смесей. Тем не менее, обнаружено, что для указанных агентов, увеличивающих вязкость для придания преимущественных характеристик композиции, используемой в качестве искусственных слез, недостаточно чтобы указанные агенты, увеличивающие вязкость, в общем повышали вязкость продукта, но также необходимо, чтобы таким образом полученные дисперсии имели свойства, наиболее приближенные к свойствам соответствующих муциновых дисперсий. А именно, указанные дисперсии должны, по возможности, вести себя как мукомиметические субстанции. Это требует прежде всего специфического реологического поведения, например неньютоновского, подобного реологическому поведению натуральных слез (см. Bothner et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 16, 755-768, 1990). Экспериментально показано, что искусственные слезы для обеспечения способности пролонгированного времени нахождения на поверхности роговицы и в то же время хорошей толерантности у пациента не должны иметь постоянную вязкость, как ньютоновские жидкости, но должны вести себя как неньютоновские псевдопластические жидкости (тонкослойные жидкости), например должны демонстрировать снижение вязкости с повышением скорости сдвига. Только такие виды реологии могут обеспечивать такую высокую вязкость предроговичной слезной пленки в состоянии покоя, что при отсутствии каких-либо стрессов пленка прилипает к поверхности роговицы, не опускается, и в то же время могут обеспечивать такую низкую вязкость слезной пленки во время моргания, когда пленка подвергается сопротивлению сдвигу так, что офтальмологический раствор является хорошо толерантным и распределяется морганием по всей поверхности роговицы без массового замещения, благодаря трению, по направлению к краю нижнего века.

Продукты, имеющие такое псевдопластическое поведение характеризуются типичной кривой потока (например, кривую, получаемую построением графика напряжения сдвига от скорости сдвига или градиента скорости, и наклон которой в каждой точке соответствует величине вязкости), которая отклоняется от прямой линии, проходящей через начало (соответ-

ствующее ньютоновскому потоку), таким образом, что она искривляется в соответствии со своей вогнутостью по направлению вниз.

Такие графики соответствуют отклонению от ньютоновского характера в отношении повышения тонкости с повышением скорости сдвига.

Только несколько из макромолекулярных агентов, предлагаемых в настоящее время в качестве агентов, увеличивающих вязкость искусственных слез, действительно способны продемонстрировать неньютоновское поведение псевдопластического типа: например, поливиниловый спирт, предлагаемый в патенте US, упомянутым выше, обеспечивает увеличение в пределах обычных значений концентрации и молекулярного веса растворам, которые практически являются ньютоновскими.

Примеры композиций, используемых в качестве искусственных слез, имеющих неньютоновское реологическое поведение, раскрыты в WO-A-8404681 и в US-A-5 106 615. Первый документ описывает использование карбоксиполивиниловых полимеров, таких как Carbopol®, включенных в препаративную форму в количестве от 0,05 до 0,25 мас.%, в качестве повышающих вязкость агентов для офтальмических растворов. Полученные растворы демонстрируют, согласно указанному документу, неньютоновское поведение, которое в данном случае определено как "пластическое", характеризующееся уровнем выхода для сопротивления сдвига, ниже которого не наблюдается никакого потока. В US-A-5 106 615 раскрыты композиции, используемые как в качестве искусственных слез, так и в качестве носителей для офтальмологических лекарственных средств, которые загущаются при помощи анионных полимеров с высоким молекулярным весом (в интервале от 500 000 до 4 000 000). Среди последних предпочтение отдается указанным выше карбоксиполивиниловым полимерам и гиалуроновой кислоте. Гиалуроновая кислота является полисахаридом натурального происхождения, присутствующим во многих тканях и жидкостях, как человека, так и животных, и широко используется в офтальмологических препаративных формах, вследствие отмеченного псевдопластического поведения ее водных растворов. В равной степени распространенными загустителями и агентами, повышающими вязкость, способными придавать полученным композициям желаемую неньютоновскую реологию, являются сложные эфиры целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и ее спиртовые производные, например, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза.

Как отмечено ранее, с целью надлежащей замены и имитации компонента муцина слезной жидкости, продукт для использования в качестве офтальмологического раствора должен демонстрировать не только псевдопластическое

реологическое поведение, но и другие свойства, аналогичные свойствам муцина. Среди таких свойств находятся способность увлажнять поверхность роговицы, которая изначально гидрофобна, повышая таким образом одновременное распространение слезной жидкости, и способность сохранять целостность слоя слезной жидкости, которая покрывает поверхность глаза. Принимается в расчет, что глаз, в который вводят искусственные слезы, обычно является глазом с плохой слезной секрецией, слезная жидкость которого содержит небольшое количество муцина. Также продукты, упомянутые выше, обеспечивают различные мукомиметические свойства, при введении достаточного количества продукта с достаточной частотой (от 6 до 12 раз в день). Как следствие, пациент все еще подвергается риску повреждения, причиной которого является наличие присутствующих обычно консервантов, часто в сочетании друг с другом, в дозированных бутылочках, рассчитанных на многократное применение.

По приведенным выше причинам для лечения иссушающего конъюнктивита в конъюнктивный мешочек помещают растворимые глазные вставки. Данные вставки содержат, например, небольшие цилиндрики, сделанные из гидроксипропилцеллюлозы, которая, растворяясь в конъюнктивном мешочке, непрерывно обеспечивает вязкость и смазывание мукомиметического вещества. Несмотря на то, что преимуществом таких вставок является полная свобода от консервантов, могут возникать трудности с их введением, а также их присутствие в конъюнктивном мешочке может стать причиной ощущения инородного тела, которое всегда имеет место при синдроме сухого глаза. Следовательно, растворимые конъюнктивные вставки могут привести к временному расстройству зрения, вследствие избытка полимера на роговичной поверхности.

С целью получения улучшенных и пролонгированных увлажняющих свойств, также практикуется использование продукта в виде геля (например, гиалуроновая кислота или продукты желеобразной карбоксиметилцеллюлозы). Однако указанные препаративные формы имеют тот недостаток, что затуманивают зрение и поэтому не могут использоваться при состоянии бодрствования пациента, а только во время сна.

Поэтому объектом данного изобретения является обеспечение офтальмологической препаративной формы для использования в качестве раствора искусственных слез, имеющей соответствующие мукомиметические свойства и, особенно, псевдопластическое реологическое поведение, которая, будучи относительно дешевой как в отношении исходных материалов, так и в отношении способа производства, имеет оптимальное применение в качестве заместителя слезной жидкости, а также может применяться в качестве носителя для офтальмологических

препаратов с целью пролонгирования времени нахождения терапевтических агентов в слезной пленке.

Для указанной здесь цели согласно данному изобретению в качестве агента, увеличивающего вязкость, применяют природный полисахаридный полимер, получаемый из семян тамариндового дерева, например *Tamarindus Indica*. Водные растворы данного продукта проявляют типичные свойства псевдопластического потока, с высокой степенью вязкости в спокойном состоянии и постепенным понижением вязкости при возрастающих значениях скорости сдвига. Кроме того, такие водные растворы демонстрируют оптимальное стабилизирующее действие на слезную жидкость. Более того, указанные полисахариды наделены заметными мукоадгезивными свойствами, которые способствуют образованию связей различной природы с гликопротеинами муцина. В результате полисахариды могут достаточно долгое время находиться в слезной жидкости и могут концентрироваться в местах, где обычно присутствует муцин, выражая, таким образом, свои лучшие мукомиметические свойства.

Как известно, тамариндовое дерево широко распространено в Индии, Африке и по всей Юго-Восточной Азии, где его культивируют в первую очередь для производства пищи, особенно для производства консервантов, экстрактов, соусов (например, чатни), и кондитерских изделий, начиная с мякоти фруктов. Семена, которые считаются изначально побочным продуктом, находят различное применение в основном в виде порошка (известного как "тамариндовая камедь" или "порошок тамариндовых ядрышек"). Наиболее важными областями применения данного порошка являются текстильная и бумажная промышленность, где тамариндовую камедь применяют в качестве клеящего агента, и пищевая промышленность, где его используют как загущающий, желатинирующий, стабилизирующий и связывающий агент в различных видах продуктов, как и другие полисахаридные продукты, такие как альгинаты, пектины, гуаровая камедь или камедь бобов робинии. Порошок тамариндовых ядрышек, который коммерчески доступен, содержит от 65 до 73 мас.% полисахаридов, от 15 до 23% протеинового материала, от 3 до 8% жиров и масел и от 2 до 4% золы, кроме того, небольшое количество клетчатки, танина и других примесей.

В настоящее время не известно применение полисахарида, очищенного из тамариндовой камеди, в качестве агента увеличивающего вязкость в фармацевтических препаративных формах для офтальмологического применения или в качестве искусственных слез.

Заявка PCT WO-A-85 03640 раскрывает сложные системы доставки, в первую очередь предназначенные для парентерального введения, состоящие из липосом, содержащих схва-

тывающие биологически активные ингредиенты, которые в свою очередь содержатся в гелеобразной матрице. Согласно заявке, гелеобразная матрица имеет основной целью ингибирование дисперсии и очистку липосом без блокирования доставки через них активного ингредиента, и может быть получена из одного из материалов, известных как гелеобразующие агенты. Большинство из известных полисахаридных загущающих/желатинирующих агентов упоминаются как возможные ингредиенты гелеобразной матрицы, включая тамариндовую камедь.

Японская заявка JP-A-7 048278 раскрывает местную композицию для назального введения, которая способна пролонгировать поступление на носовую слизистую мембрану, и характеризуется наличием тамариндовой камеди или ксантановой камеди. Документ исключительно ссылается на продукт, полученный в виде порошка.

Что касается приведенных выше фармацевтических способов использования тамариндовой камеди, известно, что использование указанной камеди с давних времен в качестве пищевой добавки, является очевидным доказательством отсутствия токсичности, так же и в отношении тканей глаза (исследования острой токсичности опубликованы, например, T.Noda et al., в *Seikatsu Eisei*, 32(3), 110-15, 1988).

Мукомиметические свойства, которыми обладает полисахаридная фракция тамариндовой камеди, как показано в экспериментах, проведенных в рамках данного изобретения, также включает "феномен папоротника", отмеченный выше. Кроме того, указанная полисахаридная фракция обладает способностью превращаться при помощи выпаривания в кристаллический продукт, имеющий морфологию, полностью соответствующую кристаллической слезной слизи. В данном случае отмечено, что единственным продуктом, в данный момент используемым в качестве искусственных слез, известным как обладающий хорошими папоротниковыми свойствами, является гиалуроновая кислота.

Другим немаловажным аспектом, делающим полисахарид тамариндовых семян оптимальным исходным материалом для получения искусственных слез и местных офтальмологических продуктов в целом, является то, что растворы указанного полисахарида могут подвергаться стерилизации в автоклаве (например, при 120°C в течение 20 мин) без претерпевания каких-либо тепловых разрушений. Такая сопротивляемость не наблюдалась, например, у растворов гуалуроново́й кислоты. Вследствие риска теплового разрушения офтальмологические растворы обычно стерилизуются методами стерильной фильтрации, которые трудно применять для вязких продуктов, таких как искусственные слезы или носители для офтальмологических препаратов с пролонгированным высво-

бождением. Возможность стерилизации при помощи простого автоклава делает препаративные формы, основанные на полисахаридах тамариндовых семян, особенно удобными с точки зрения промышленного производства.

Поэтому данное изобретение в особенности обеспечивает применение полисахаридной фракции тамариндовой камеди для производства вязких офтальмологических растворов для использования в качестве искусственных слез или носителей для офтальмологических препаратов для местного введения с пролонгированным высвобождением. Далее, изобретение обеспечивает офтальмологические препаративные формы, например искусственные слезы и офтальмологические носители, содержащие в качестве агента увеличивающего вязкость и мукоадгезивного агента, очищенную полисахаридную фракцию тамариндовой камеди. Термин "полисахаридная фракция тамариндовой камеди", использованный здесь, означает любую полисахаридную фракцию, получаемую из тамариндовой камеди (например, порошок тамариндовых ядрышек), где последний является неочищенным продуктом, обычно доступным на рынке. Частично очищенная полисахаридная фракция тамариндовой камеди является твердым веществом, например от Dainippon Pharmaceutical Co. LTD Osaka, Japan, под торговой маркой Glyloid®. В целях данного изобретения, однако, используемая полисахаридная фракция предпочтительно дополнительно очищается с получением практически чистого полисахарида тамариндовых семян.

Количество полисахаридной фракции тамариндовой камеди, которая включена в офтальмологические растворы с высокой или низкой вязкостью, согласно данному изобретению, предпочтительно находится в пределах от 0,1 до 5,0 мас.%, более предпочтительно от 0,5 до 3,0 мас.%.

Конкретно, что касается препаратов для использования в качестве искусственных слез, концентрация полисахаридной фракции тамариндовой камеди предлагается от 0,7 до 1,5 мас.% оптимальная концентрация 1 мас.%. Раствор искусственных слез с такой концентрацией полисахарида тамариндовых семян демонстрирует достаточную вязкость для удерживания в глазу без быстрого стекания в носослезный проток, как это происходило, что отмечалось ранее, с невязкими физиологическими растворами. С другой стороны, указанная вязкость не настолько высока, чтобы мешать зрению, а препаративная форма не причиняет неудобства, типичные для гелеобразных продуктов. Вязкость 1 мас.% раствора, кроме того, позволяет легко дозировать раствор искусственных слез в контейнеры с единичными дозами, для которых, как известно, исчезает необходимость добавлять в продукт консерванты. Кроме того, вязкость 1 мас.% раствора приводит к легкой фильтруемости

(фильтр 0,8 мкл) для очистки раствора перед расфасовкой.

1 мас.% растворы полисахаридной фракции тамариндовой камеди также демонстрируют вязкость абсолютно стабильную в диапазоне pH 5,5-8, например около нейтрального pH. Указанная вязкость быстро снижается при приближении к более кислым значениям pH. Такое поведение обладает преимуществами в особенности при использовании в качестве офтальмологического продукта для местного введения, так как препаративная форма может быть составлена и введена при кислой pH (например, pH = 4,5), таким образом при пониженной вязкости (например, 225 мПа·с). Вязкость повышается (например до 297 мПа·с) уже когда продукт находится в глазу, вследствие более высокого уровня pH слезной жидкости (pH=7,4). Указанная выше особенность особенно важна, так как она позволяет, в добавление к мукоадгезивным свойствам полисахарида тамариндовых семян, заметно пролонгировать время нахождения раствора на поверхности роговицы.

Как отмечено ранее, полисахаридная фракция тамариндовой камеди, согласно данному изобретению, может также быть использована в качестве носителя для офтальмологических препаратов с пролонгированным высвобождением, обладая функцией увеличения времени нахождения указанных препаратов на слезной пленке (поверхности роговицы). Вязкие и мукоадгезивные полисахариды действительно способны сохранять активный ингредиент препарата в контакте с местом введения на продолжительный период, таким образом повышая эффективность указанного активного ингредиента. При использовании в качестве носителя (например, в качестве "системы доставки") для офтальмологических препаратов с пролонгированным высвобождением, полисахаридная фракция тамариндовой камеди может применяться в концентрациях, находящихся в пределах от 1 до 4 мас.%. Указанные концентрации предпочтительны от 1,5 до 2,5 мас.%, если носитель в жидкой форме, и от 3 до 4 мас.%, если носитель желателен в гелеобразной форме.

Носитель может быть использован как "система доставки" для большого количества офтальмологических препаратов, вводимых инстилляцией в конъюнктивный мешочек, которые должны иметь длительное время нахождения на поверхности роговицы для их лучшего действия. Возможными активными ингредиентами, с которыми может быть использован полисахарид тамариндовых семян в качестве носителя пролонгированного высвобождения являются антиглаукомные и миотические агенты, такие как пилокарпин и тимолол, стероидные противовоспалительные агенты, такие как дексаметазон, нестероидные противовоспалительные агенты, такие как диклофенак, антимикроб-

ные, такие как гентамицин, офлоксацин или хлорамфеникол, противоотечные и антиаллергические продукты, такие как нафазолин, а также их различные комбинации.

Таким образом, согласно предпочтительному варианту воплощения данное изобретение обеспечивает применение полисахаридной фракции тамариндовой камеди для получения офтальмологических препаратов для местного введения с пролонгированным действием, содержащих эффективное количество одного или более фармацевтически активных ингредиентов и указанную полисахаридную фракцию в качестве системы доставки. Далее, изобретение обеспечивает офтальмологические препараты с пролонгированным высвобождением, составленные из очищенной полисахаридной фракции тамариндовой камеди. В основном, указанные препараты предпочтительно содержат от 1 до 4 мас.% полисахаридной фракции тамариндовой камеди, вместе с эффективным количеством фармацевтически активного вещества (веществ) и другими необязательными функциональными ингредиентами (например, наполнителями), известными специалистам в данной области, такими, как определены ниже.

Как в препаративной форме искусственных слез, так и в препаративной форме для использования в качестве системы доставки для офтальмологических препаратов, должны быть добавлены один или более агентов регулирующих тоничность, для того, чтобы придать раствору соответствующую степень осмолярности. На самом деле растворы, содержащие только полисахарид, в указанных выше предпочтительных концентрациях, являются гипотоническими по отношению к слезной жидкости. Могут быть использованы любые агенты, применяемые специалистами в данной области в качестве агентов, регулирующих тоничность, такие как, например, хлорид натрия, хлорид калия, маннитол, декстроза, борная кислота, пропиленгликоль.

Другими ингредиентами, известными в данной области, которые могут быть включены в препаративную форму, являются кислоты или основания в качестве агентов, регулирующих pH, а также буферы, такие как, например, система мононатрийфосфат - динатрийфосфат или система ацетат-уксусная кислота. Композиция может также включать консерванты и антимикробные агенты, такие как хлорид бензалкона, метиолат натрия или тимерозал, метил-, этил- и пропилапарабен, хлорбутанол, а также хелирующие агенты, такие как соли ЭДТК или ЭДТК. Вследствие проблемы толерантности, упоминавшейся ранее, предпочтительно не включать консерванты в препаративные формы, используемые в качестве искусственных слез. Это вполне возможно, если продукт фасуется в контейнеры с единичными дозами. В том же случае, однако, если продукт фасуется в контейне-

ры с множественными дозами, добавление консервантов обязательно.

Полисахарид тамариндовых семян может быть получен, как указывалось ранее, очисткой имеющейся в продаже тамариндовой камеди (или порошка тамариндовых ядрышек, также называемого в некоторых примерах "TSKP", порошок ядрышек тамариндовых семян), которая, в свою очередь, получена измельчением семян *Tamarindus Indica* по впервые разработанному в Индии технологическому процессу. Согласно патенту Индии № 29620 от 1943 г. семена нагревают до 150°C в течение 10-15 мин для сжигания их внешней шелухи или "тесты". Отшелушивание семян является основной проблемой процесса производства, так как теста прочно прикреплена к эндосперму. Согласно способу, раскрытому в указанном патенте, в результате обжигания теста становится хрупкой и может быть удалена при размельчении семян и выдувании более тонкой шелухи. Полученный таким образом эндосперм семян промывают, сушат и измельчают с получением неочищенной тамариндовой камеди. Согласно патентам Индии №№ 30321 и 30487 от 1943 и 1944 г., соответственно, начальная операция сушки не является необходимой, и семена могут быть размолоты без предварительного нагревания, так как различие в степени распыляемости тесты и эндосперма настолько заметно, что непосредственный помол приводит к получению материалов с двумя различными размерами частиц. Мелкий порошок, получаемый распылением тесты, может быть легко отделен от указанного материала при помощи просеивания или воздушной сепарации. Крупные частицы эндосперма, получаемые разделением, затем подвергаются дальнейшему размалыванию.

Полученный таким образом порошок имеет средний состав, упомянутый выше, и является несвободнотекучим материалом, имеющим цвет от кремово-белого до светлого желтовато-коричневого, с характерным запахом жира, диспергируемым, но не полностью растворимым в холодной воде. Для использования, как указано в данной заявке, указанный продукт должен быть очищен настолько тщательно, насколько возможно, от жиров и протеинов, а также от клетчатки с получением полисахаридной обогащенной фракции. Практически чистый полисахарид является свободно текучим, бледным, кремово-белым порошком без вкуса и запаха.

Способ получения очищенного полисахарида тамариндовых семян, подходящего для использования в офтальмологических препаративных формах данного изобретения, использует в качестве исходных материалов коммерчески доступные, частично очищенные тамариндовые продукты (такие как, например, Glyloid® 3S, Dainippon Pharmaceutical Co.) и заключается в диспергировании исходного материала в холодной деионизированной воде, при перемешивании.

вании в течение 12 ч с получением гомогенной дисперсии. Для отделения осаждением любых возможных присутствующих протеинов, полученную таким образом дисперсию нагревают в течение 30 мин при 80°C и, после охлаждения центрифугируют в течение 30 мин при скорости 5000 об/мин. Надсадочную жидкость затем снова диализируют против воды в течение, по крайней мере, 48 ч при 4°C, используя "cut-off" мембрану 12000-14000 дальтонов. Полученный раствор окончательно лиофилизируют с получением транслюцида, конечного белого продукта, полностью растворимого в воде. Отсутствие примесей протеинов подтверждается электрофорезом полиакриламидного геля с додецил сульфатом натрия (SDS-PAGE).

Специалистам в данной области также известны другие процессы очистки, особенно связанные с использованием полисахаридов тамариндовой камеди или тамариндовых семян в других отраслях промышленности. Для фармацевтического применения по данному изобретению полисахарид также может быть преимущественно очищен любыми современными способами разделения и очистки, подходящими для удаления следов протеинов и других примесей, которые могут придать продукту особенно высокую степень чистоты.

Согласно некоторым исследованиям, проведенным относительно структуры полисахаридной фракции тамариндовой камеди, установлено, что полисахарид тамариндовых семян состоит из основной цепи глюкопиранозильных звеньев, связанных между собой через (1→4) связи, с которыми боковыми цепями, состоящими из ксилопиранозильных звеньев, присоединенных к основной цепи через (1→6) связи. Указанные звенья ксилопиранозила являются единичными, или могут быть связаны, в свою очередь, с единичными звеньями галактопиранозила через (1→2) связь. Точное распределение ответвлений ксилозы или ксилоза-галактозы еще не установлено. Отношение глюкоза:ксилоза:галактоза некоторыми авторами определяется как 3:2:1, другими как 4:3:1-1,5 и третьими как 2,8:2,25:1. Некоторыми исследователями также отмечается дополнительное присутствие звеньев арабинофуразонила. Средний молекулярный вес очищенного полисахарида определен как около 52000-56000 или около 115000 в зависимости от методики, применяемой для измерения. Подробная информация о характеристиках полисахарида тамариндовых семян, полученных в рамках данного изобретения, представлена ниже. Данное изобретение также поясняется следующими не ограничивающими его объем примерами, касающимися некоторых специфических воплощений изобретения. Такие воплощения иллюстрируют препаративные формы для использования, соответствующие в качестве искусственных слез (серия 1) и

носителя для офтальмологических препаратов для местного введения (серия 2). Насыщенная полисахаридами фракция тамариндовой камеди, применяемая в следующих примерах, фактически является очищенным полисахаридом тамариндовых семян, полученным при помощи описанного выше процесса очистки. Указанный продукт далее обозначен как TSP, полисахарид тамариндовых семян.

Примеры 1.1-1.4 - препаративные формы искусственных слез.

Пример 1.1.

Ингредиенты	мас. %
TSP	1,00
Маннит	5,04
Деионизированная вода	q.s. до 100
HCl, 1N	q.s. до pH 4,5±0,2

Продукт получают следующим образом:

необходимое количество TSP взвешивают в подходящем стеклянном сосуде;

добавляют 90% от необходимого количества воды и смесь некоторое время перемешивают до завершения растворения продукта;

добавляют фиксированное количество маннита при перемешивании и смесь оставляют перемешиваться до завершения растворения продукта;

добавляют деионизированную воду до полного объема (100%);

для достижения желаемой pH добавляют 1N соляную кислоту;

полученный таким образом раствор стерилизуют в автоклаве.

Пример 1.2.

Ингредиенты	мас. %
TSP	1,00
Хлорид натрия	0,90
Деионизированная вода	q.s. до 100

Продукт получают по методике примера 1.1, вначале растворяя TSP, затем хлорид натрия и окончательно доводя раствор до полного объема оставшейся деионизированной водой.

Пример 1.3.

Ингредиенты	мас. %
TSP	0,70
Хлорид натрия	0,85
Хлорид бензалкония	0,01
Деионизированная вода	q.s. до 100

Продукт получают по методике примера 1.1, вначале растворяя TSP, затем хлорид натрия и хлорид бензалкония, и окончательно доводя раствор до полного объема оставшейся деионизированной водой.

Пример 1.4.

Ингредиенты	мас. %
TSP	1,50
Мононатрийфосфат	0,71
Динатрийфосфат	0,09
Хлорид натрия	0,50
Хлорид бензалкония	0,01
Деионизированная вода	q.s. до 100

Продукт получают по методике примера 1.1 вначале растворяя TSP, затем мононатрийфосфат, динатрийфосфат, хлорид натрия и хлорид бензалкония и окончательно доводят раствор до полного объема оставшейся деионизированной водой.

Примеры 2.1 - 2.5 - офтальмологические препаративные формы.

Пример 2.1.

Наполнитель	мас.%
TSP	3,00

Маннит	q.s. до 300 мОсм/л
--------	--------------------

Деионизированная вода	q.s. до 100
-----------------------	-------------

Продукт получают следующим образом:

необходимое количество TSP отвешивают в подходящий стеклянный сосуд;

добавляют 90% от необходимого количества воды и смесь некоторое время перемешивают до завершения растворения продукта;

добавляют фиксированное количество маннита при перемешивании и смесь оставляют перемешиваться до завершения растворения продукта;

добавляют необходимое количество желаемого активного ингредиента при перемешивании;

добавляют деионизированную воду до полного объема (100%);

полученный таким образом раствор стерилизуют в автоклаве.

Пример 2.2.

Ингредиенты	мас.%
TSP	4,00

Хлорид бензалкония	0,01
--------------------	------

Хлорид натрия	q.s. до 300 мОсм/л
---------------	--------------------

Деионизированная вода	q.s. до 100
-----------------------	-------------

Продукт получают по методике примера 2.1, добавляя вместо маннита хлорид натрия и хлорид бензалкония.

Пример 2.3.

Ингредиенты	мас.%
TSP	3,50

Мононатрийфосфат	0,71
------------------	------

Динатрийфосфат	0,09
----------------	------

Динатриевая соль ЭДТК	0,01
-----------------------	------

Хлорид бензалкония	0,01
--------------------	------

Хлорид натрия	q.s. до 300 мОсм/л
---------------	--------------------

Деионизированная вода	q.s. до 100
-----------------------	-------------

Продукт получают по методике примера 2.1, добавляя вместо маннита мононатрийфосфат, динатрийфосфат, динатриевую соль ЭДТК, хлорид натрия и хлорид бензалкония.

Пример 2.4.

Ингредиенты	мас.%
TSP	2,00

Мононатрийфосфат	0,71
------------------	------

Динатрийфосфат	0,09
----------------	------

Мертиолат натрия	0,002
------------------	-------

Динатриевая соль ЭДТК	0,01
-----------------------	------

Хлорид натрия	q.s. до 300 мОсм/л
---------------	--------------------

Деионизированная вода	q.s. до 100
-----------------------	-------------

Продукт получают по методике примера 2.3, добавляя вместо хлорида бензалкония мертиолат натрия.

Пример 2.5.

Наполнитель	мас.%
-------------	-------

TSP	1,00
-----	------

Натриевая соль метилпарабена	0,06
------------------------------	------

Маннит	q.s. до 300 мОсм/л
--------	--------------------

NaOH	q.s. до pH 7,4±0,2
------	--------------------

Деионизированная вода	q.s. до 100
-----------------------	-------------

Продукт получают следующим образом:

необходимое количество TSP отвешивают в подходящий стеклянный сосуд;

добавляют 90% от необходимого количества воды и смесь некоторое время перемешивают до завершения растворения продукта;

добавляют фиксированное количество маннита и натриевой соли метилпарабена при перемешивании и смесь оставляют перемешиваться до завершения растворения продукта;

добавляют необходимое количество желаемого активного ингредиента при перемешивании;

добавляют деионизированную воду до полного объема (100%);

добавляют 1N гидроксид натрия для достижения желаемой pH;

полученный таким образом раствор стерилизуют в автоклаве.

Некоторые экспериментальные данные, показывающие особенности полисахаридных продуктов данного изобретения и действие содержащих такие продукты препаративных форм, представлены ниже вместе с графиками, представленными на приложенных рисунках, где

фиг. 1 демонстрирует кривые потока (напряжение сдвига, τ , в мПа как функция скорости сдвига или градиента скорости, D , в сек^{-1}) растворов полисахарида тамариндовых семян данного изобретения, при различных концентрациях;

фиг. 2 демонстрирует кажущуюся вязкость (η') раствора TSP как функцию концентрации (мас.%) указанных растворов;

фиг. 3 демонстрирует кажущуюся вязкость (η') раствора 1 мас.% TSP как функцию pH;

фиг. 4 демонстрирует две кривые потока, подобные кривой, показанной на фиг. 1 для 1 мас.% TSP, до и после стерилизации в автоклаве;

фиг. 5 иллюстрирует результаты Ширмера для оценки слезной секреции на кроликах с иссушающим кератоконъюнктивом, которые обрабатывались или нет продуктом данного изобретения;

фиг. 6 демонстрирует кривые миотической реакции [Δ (диаметр зрачка)] в зависимости от времени у кроликов, обработанных пилокарпиновыми препаратами, содержащими или нет продукт данного изобретения;

фиг. 7 демонстрирует кривые концентрации пилокарпина в зависимости от времени в слезной жидкости у кроликов, использованных для опыта фиг. 6;

фиг. 8 демонстрирует кривые концентрации тимолола в зависимости от времени на роговице кроликов, обработанных препаратами тимолола, содержащими или нет продукт данного изобретения;

фиг. 9 демонстрирует кривые концентрации тимолола в зависимости от времени в иридо-ресничном теле кроликов, использованных в опыте фиг. 8;

фиг. 10 демонстрирует кривые концентрации тимолола в зависимости от времени в водной жидкости глаза у кроликов, использованных в опыте фиг. 8;

фиг. 11 демонстрирует кривые концентрации тимолола в зависимости от времени в плазме кроликов, использованных в опыте фиг. 8;

фиг. 12 демонстрирует кривые концентрации гентамицина в зависимости от времени внутриглазной жидкости кроликов, обработанных препаратами гентамицина, содержащими или нет продукт данного изобретения; и

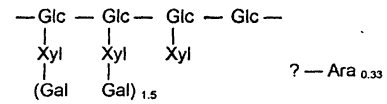
фиг. 13 демонстрирует кривые концентрации офлоксацина в зависимости от времени во внутриглазной жидкости кроликов, обработанных препаратами офлоксацина, содержащими или нет продукт данного изобретения.

Характеристика полисахарида тамариндовых семян

Образцы полисахарида тамариндовых семян, полученные очисткой Glyloid® 3S (Dainipron Pharmaceutical Co.) по методике, описанной выше, анализировали с целью установления структуры и свойств полисахарида. Состав полисахарида определяли при помощи газовой хроматографии по методике, предложенной Blankeney et al., (Carbohydr. Res., 113, 291-299, 1983). Образец подвергали гидролизу с трифторуксусной кислотой при 100°C в течение 16 ч и полученные таким образом моносахариды превращали в альдитол перацетат. Затем смесь анализировали на соответствующим образом оборудованном газовом хроматографе, доказывая таким образом присутствие четырех различных единиц моносахарида, а именно, глюкозы, ксилозы, галактозы и арабинозы. Относительные количества данных моносахаридов определяли по методике внутреннего стандарта, используя с этой целью известное количество инозитола в смеси, загруженной в хроматограф. Найденные соотношения были следующими:

Ara:Gal:Xyl:Glc=1,0:4,4:9,0:12,9

со значением стандартного отклонения $\pm 3\%$. Вышеупомянутая композиция соответствует структуре, гипотетически описанной в литературных источниках (недавно подтвержденной York et al., Carbohydr. Res., 1993), может быть представлена схематично следующим образом:



Значение 1,5, указано для количества галактозы, для обозначения присутствия одного остатка галактозы на каждую единицу четырех остатков глюкозы плюс другие остатки галактозы каждой другой единицы из четырех остатков глюкозы. Один остаток арабинозы появляется на каждой из трех единиц четырех остатков глюкозы.

Полисахарид также анализировали при помощи FT-IR спектрофотометрии (а именно, преобразовательная инфракрасная спектрофотометрия Фурье). Полученный ИК спектр показал наличие продолжительного сигнала ОН групп (ок. 3000 cm^{-1}), продолжительные сигналы эфирных групп кольца сахара (а именно С-О-С группы) и другие связанные сигналы абсорбции (1205-1041 cm^{-1}), а кроме того, сигналы, относящиеся к аномерному углероду типа β (подобному тому, что присутствует в основной цепи), при 896 cm^{-1} . Полученные ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР спектры полисахаридов оказались подобными тем, которые приведены в литературных источниках, касающихся полисахаридов тамариндовых семян. В частности, из ^1H ЯМР спектра ясно, что полисахарид не имеет боковой несакхаридной группы-заместителя, такой как ацетил, пируват или сукцинат.

Также анализировали водные растворы полисахарида тамариндовых семян в различных концентрациях при помощи исключающей хроматографии, и полученные результаты показали присутствие множества молекулярных весов с нерегулярным распределением, на образование которых сильно влияет концентрация полисахаридов и присутствие солей (NaCl), добавленных в раствор. Это может быть связано с существующей агрегацией между молекулами полисахарида в водном растворе. В условиях максимальной дезагрегации полисахарид показал почти гауссовское распределение молекулярного веса, со средним значением около 76500. В условиях максимальной агрегации найдено, что средний молекулярный вес достигает очевидного значения 330000.

Исследования реологических свойств

Растворы полисахарида тамариндовых семян, описанные в предыдущем разделе, в различных концентрациях (0,5, 1,0 и 3,0 мас.%) тестировали на вязкость, используя ротационный вискозиметр Rheomat 115 (Contraves) с измерительным элементом MS-O с соосными цилиндрами. Измерения проводились при 25°C. Значения напряжения сдвига τ , измеряемые при повышенных величинах скорости сдвига D для двух растворов, содержащих 0,5 мас.% и 1 мас.% TSP, приведены в следующей ниже таблице.

Таблица 1. Кривые потока растворов полисахарида тамариндовых семян

Скорость сдвига D, (с ⁻¹)	Напряжение сдвига τ, (МПа)	
	TSP 0,5% (об/об)	TSP 1,0% (об/об)
25,60	357,12	3273,60
36,64	535,68	4523,52
52,39	714,24	5832,96
75,01	1011,84	7797,12
107,38	1368,96	10177,92
153,62	1964,16	13094,40
220,23	2678,40	16725,12
315,19	3630,72	20891,52
450,91	4642,56	25712,64
645,29	6011,52	30652,80
923,69	8035,20	36307,20
1322,40	10713,60	42556,80
1894,11	14165,76	50592,00
2709,43	18629,76	59996,16
3877,71	24224,64	70590,72

Таким же образом значения напряжения сдвига измеряли при повышенной скорости сдвига для растворов, содержащих 3 мас.% TSP, которые приведены в следующей таблице.

Таблица 2. Кривые потока для раствора 3,0 вес.% TSP

Скорость сдвига, D (с ⁻¹)	Напряжение сдвига τ, (МПа)
2,00	9960
2,86	13280
4,10	16600
5,86	23240
8,39	29880
12,01	39840
17,21	53120
26,64	69720
35,24	86320
50,44	106240
72,20	129480
103,36	152720
148,05	179280
211,77	239040
303,09	275560

Приведенные выше цифровые данные проиллюстрированы на фиг. 1, из которой четко видно, что при трех протестированных концентрациях продукт показал неньютоновское реологическое поведение псевдопластического типа, характеризуемое кривыми потока, вогнутыми по направлению вниз. На практике, вязкость заметно понижается, если увеличивается напряжение сдвига, таким образом, что продукт, являющийся абсолютно вязким в спокойном состоянии, при высоких значениях напряжения сдвига (как это происходит у слезной жидкости во время моргания, когда значение выше 10000 с⁻¹) вязкость становится значительно ниже. Тестируемые растворы не показали никакого тиксотропного поведения, то есть, не претерпевали какого-либо снижения вязкости, если жидкость длительное время имела одинаковую скорость сдвига.

Фиг. 1 также показывает, что имеет место резкое повышение вязкости при переходе от концентрации TSP 1 мас.% к концентрации 3 мас.%. Эта особенность гораздо лучше видна на фиг. 2, где кажущаяся вязкость η' , в МПа*с, на-

несена в зависимости от концентрации TSP тестируемых растворов. Значение η' рассчитывали при помощи логарифмических графиков D по отношению к τ, экстраполируя при градиенте скорости D = 1. Кривая, проходящая через экспериментальные точки на диаграмме, также приблизительно выражается при помощи квадратического полиномиального уравнения

$$y = 870786x^2 - 271859x - 54297.$$

Реологическое поведение продуктов данного изобретения также оценивалось при различных уровнях pH. Определено, что вязкость полностью стабильна в интервале pH около нейтрального, и резко понижается при повышении кислотности pH. Таблица 3, представленная ниже, и соответствующая фиг. 3 демонстрируют значения кажущейся вязкости при различных значениях pH для 1 мас.% раствора TSP.

Таблица 3. Вязкость 1,0 вес.% растворов TSP при различных уровнях pH

pH	вязкость η' (МПа*с)
9	338,06
8	301,99
7,5	297,17
7	301,30
6	291,74
5,5	291,07
4,5	225,42
4	189,23
3	154,88

Как отмечено ранее, влияние pH на вязкость растворов TSP может быть выгодно использовано при проведении промышленной обработки, упаковки и введения продукта при кислых pH, то есть при низкой вязкости. При введении в глаз pH продукта становится приблизительно нейтральной, и продукт немедленно становится более вязким.

Растворы данного изобретения также подвергали стерилизации в автоклаве при 120°C в течение 20 мин, и с этого момента определяли для них кривые потока, с целью оценки влияния термической обработки на свойства текучести продукта. Следующая таблица и соответствующая фиг. 4 демонстрируют, в отношении 1 мас.% раствора TSP, что псевдопластическое поведение потока изучаемых полисахаридных продуктов существенно не подвергается влиянию термической обработки. Как отмечено ранее, это свойство представляет собой огромное преимущество с промышленной точки зрения, так как оно делает возможным стерилизацию препаративной формы при помощи термической обработки вместо более сложной стерильной фильтрации, которая обычно применяется для имеющихся в данной области продуктов.

Таблица 4. Кривые потока 1.0% вес. растворов TSP до и после обработки в автоклаве

Скорость сдвига D, (с ⁻¹)	Напряжение сдвига τ, (МПа)	
	без термической обработки	с термической обработкой
25,60	3273,60	2856,96
36,60	4523,52	3868,80
52,40	5832,96	5237,76
75,02	7797,12	7142,40
107,38	10177,92	9404,16
153,62	13094,40	12320,64
220,23	16725,12	15891,84
315,19	20891,52	20117,76
450,91	25712,64	25117,44
645,29	30652,80	30414,72
923,69	36307,20	36604,80
1322,40	42556,80	43628,16
1894,11	50592,00	52556,16
2709,40	59996,16	63210,24
3877,70	70590,72	75471,36

Искусственные слезы - биологические тесты

Некоторые из данных экспериментов были проведены на животных для оценки поведения *in vivo* продуктов данного изобретения в качестве препаратов искусственных слез и представлены ниже. Все описанные здесь тесты проводились на самцах новозеландских кроликов-альбиносов, весящих 2-2,5 кг. У этих кроликов вызывали иссушающий кератоконъюнктивит повторным введением 1% (об/об) сульфата атропина (AS). В качестве продукта данного изобретения, в тестах использовали препаративную форму искусственных слез из примера 1.1 (содержащую 1 мас.% TSP). Как указывалось, данную препаративную форму составляли при pH 4,5-5,0 с целью использования повышенной вязкости после введения.

В первом эксперименте, проводимом на 12 кроликах, капли AS закапывали в оба глаза животных 3 раза в день в течение 5 дней. Через 5 мин после введения, 50 мкл (соответствующих одной капле) изотонической препаративной формы примера 1.1 при pH 5.0 закапывали только в правый глаз. Во 2, 3, 4 и 5 дни от начала обработки поверхность глаза исследовали после подкрашивания флюоресцеином натрия. Исследования роговицы проводились при помощи щелевой лампы, оборудованной синим кобальтовым фильтром. Результаты, полученные у 10 животных или более, представлены в таблице 5, с указанием количества флюоресцеинпозитивных глаз (в которых наблюдали интенсивно окрашенные пятна, соответствующие альтерации эпителия роговицы) по отношению к общему количеству исследованных глаз.

Таблица 5. Тесты на животных - Тест с подкрашиванием флюоресцеином

Время от начала обработки AS (дни)	2	3	4	5
к-во глаз позитивных к флюоресценцу/ общее к-во				
Правый глаз - (обработанный)	0/12	0/12	0/10	0/10
Левый глаз - (контрольный)	0/12	0/12	3/10	6/10

Приведенные выше результаты показали, что глаза, обработанные раствором искусственных слез, основанном на TSP, не имеют роговичных повреждений, которые имеются у глаз, где вызванный атропином синдром сухого глаза не лечили.

В другой серии тестов, эффективность продукта, содержащего 1 мас.% полисахарида тамариндовых семян (препаративная форма из примера 1.1) в виде искусственных слез, оценивалась, в сравнении с контролем, не подвергавшимся лечению, и с коммерческими продуктами, используемыми в данной области, при помощи теста Schirmer для слезной секреции. Также, в данном случае, иссушающий конъюнктивит вызывали введением 1% AS 3 раза в день в течение 5 дней.

Животных делили на 3 группы, которые обрабатывали следующим образом:

животным 1-ой группы вводили, 5 мин спустя после закапывания AS, 50 мкл (соответствующих одной капле) изотонической препаративной формы примера 1.1 при pH 5.0;

животным 2-ой группы вводили, 5 мин спустя после закапывания AS, 50 мкл (соответствующих одной капле) коммерческого препарата искусственных слез, загущенного 0,5 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC);

животных 3-ей группы не обрабатывали.

На 0, 2, 3, 4 и 5 дни после начала лечения животных тестировали по Schirmer. Очки для оценки теста Schirmer подсчитывали следующим образом: 0,278 очков за каждые 5 с, используемых слезной жидкостью для достижения высоты 10 мм (с максимальным значением 10 очков в 3 мин); через 3 мин, если фильтровальная бумага не промачивается до 10 мм, добавляют 10 очков + 1 очко за каждый мм не промоченной бумаги. Цифровые результаты теста приведены в следующей таблице и соответствующей диаграмме, представленной на фиг. 5.

Таблица 6. Тесты на животных - Тест Schirmer для слезной секреции

Время (дни)	TSP 1% (об/об)		HPMC 0,5% (об/об)		Необработанные	
	очки	станд. ош	очки	станд. ош	очки	станд. ош
0	6,079	0,39	6,079	0,39	6,079	0,39
2	8,480	1,22			12,000	1,26
3	9,230	1,24	8,430	1,12	10,320	1,28
4	4,540	0,64	7,640	1,23	10,790	1,71
5	5,190	0,92	7,950	1,09	11,290	1,57

Как видно из приведенных выше данных и, более наглядно, из графика на фиг. 5, очки теста Schirmer для контрольной группы повышаются статистически значимым образом со второго дня обработки сульфатом атропина, подтверждая таким образом, действенность методики, применяемой для индукцирования иссушающего кератоконъюнктивита. Также, результаты ясно демонстрируют защитное действие против синдрома сухого глаза, которым обладают препара-

ты данного изобретения. Указанное действие более стойкое, чем у других препаратов искусственных слез, используемых в данной области. Действительно, у тестируемых животных, получавших препарат TSP, слезная секреция возвращалась к своим исходным значениям, начиная с четвертого дня лечения.

Система доставки для офтальмологических препаратов -биологические тесты

Следующие тесты *in vivo* касаются применения полисахаридов тамариндовых семян данного изобретения в качестве мукоадгезивных и увеличивающих вязкость носителей, используемых в офтальмологических препаративных формах пролонгированного высвобождения для местного введения.

Препаративные формы пилокарпина

Хорошо известные противоглаукомные препараты с миотическим действием, например, пилокарпин, применяли в некоторых тестах *in vivo*, используя кроликов в качестве животной модели. С целью оценки поведения носителя данного изобретения в качестве системы доставки, измеряли время нахождения на роговице и миотическое действие по отношению к времени измерения препаративных форм пилокарпина, содержащего TSP. Полученные результаты сравнивались с результатами для других препаративных форм, с или без загущающего агента.

Более конкретно, все офтальмологические препаративные формы, использованные в данных тестах, содержали 2,0 мас.% пилокарпин нитрата (PiNO_3), а контрольная препаративная форма, упомянутая в таблице как RS (контрольный раствор) представляла собой водный раствор, не содержащий загущающего агента, а препаративная форма данного изобретения, обозначенная как "TSP", была составлена по примеру 2.1. Каждая из данных препаративных

форм содержала различные полимерные носители, как показано в таблице.

Таблица 7. Офтальмологические препараты, использованные в тестах

Препарат	Активный ингредиент	Вид и концентрация (вес.%) полимера
RS	PiNO_3 2,0%	Нет
TSP	PiNO_3 2,0%	TSP 3,0%
PVA	PiNO_3 2,0%	Поливиниловый спирт 13%
HPMC	PiNO_3 2,0%	Гидроксипропилметилцеллюлоза 14%

Все описанные здесь тесты проводились на самцах новозеландских кроликов-альбиносов, весящих 3 – 3,5 кг, без анестезии и в стандартных условиях, при температуре 18-20°C. Как миотический эффект, так и время нахождения лекарства в слезной жидкости измеряли после закапывания (во время = 0) 25 мкл изучаемой препаративной формы и нижний конъюнктивный мешочек одного глаза кролика, в то время как другой глаз использовали в качестве контрольного.

Различия диаметра зрачка измеряли с помощью микрометра в подходящие интервалы времени, в то время как интенсивность источника света была постоянна. На фиг. 6 представлена диаграмма миотической реакции после закапывания каждой из четырех указанных выше офтальмологических препаративных форм. Указанная реакция выражалась в различии диаметра зрачка (в мм) как функция от времени (в мин), прошедшего от момента закапывания препаративной формы. Вертикальные черточки на каждом экспериментальном значении показывают стандартную ошибку. Цифровые значения, соответствующие кривым на фиг. 6 представлены в следующей таблице.

Таблица 8 Миотическая реакция по отношению ко времени для тестируемых препаратов

Время (мин)	RS		TSP		PVA		HPMC	
	Δ diam.(мм)	станд.опш.	Δ diam.(мм)	станд.опш.	Δ diam.(мм)	станд.опш.	Δ diam.(мм)	станд.опш.
0	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
5	1,00000	0,10911	0,62500	0,13933	0,61111	0,11111	0,37500	0,23936
10	1,85710	0,23690	2,20830	0,18928	2,00000	0,16667	3,00000	0,54006
20	3,14290	0,35714	3,00000	0,22191	3,50000	0,23570	4,50000	0,00000
30	3,14290	0,28272	3,37500	0,19584	3,72220	0,20601	4,75000	0,25000
40	3,42860	0,17003	3,54170	0,17899	4,11110	0,27358	4,50000	0,00000
60	2,92860	0,17003	3,45830	0,17899	3,83330	0,20412	4,50000	0,35355
90	2,57140	0,20203	2,95830	0,19903	2,83330	0,28868	3,37500	0,31458
120	1,64290	0,26082	2,45830	0,30438	2,16670	0,31180	1,75000	0,32275
180	0,71429	0,14869	1,50000	0,19462	1,11890	0,28599	0,75000	0,14434
240	0,00000	0,00000	0,79167	0,15641	0,22222	0,12108	0,00000	0,00000
300			0,00000	0,00000				

Как это видно из кривых на фиг. 6, оба препарата, известных в данной области, то есть PVA и HPMC, и препарат, основанный на полисахаридах тамариндовых семян данного изобретения, то есть TSP, являются причиной повышения миотической реакции по отношению к контрольному раствору без загущающего агента (RS). Мукоадгезивное действие продукта, со-

державшегося в препаративной форме TSP, проявляется в повышении продолжительности миотической реакции, которая длится до 300 мин. Этот феномен не наблюдается или наблюдается в совсем ничтожных количествах, у других носителей, для которых продолжительность миотической реакции не превышает 240 мин.

Отмечено, что НРМС обычно считается мукоадгезивным веществом.

С целью подтверждения того, что продукт данного изобретения способен пролонгировать, в сравнении с другими носителями, время нахождения лекарства на роговичной поверхности, проводили следующий тест: после закапывания одной из тестируемых препаративных форм, собирали образцы слезной жидкости (1 мкл), в соответствующие интервалы времени, из

крайней части нижнего конъюнктивного мешочка, используя микрокапилляр и избегая контакта с эпителием роговицы. Образцы слезной жидкости, перенесенные в микропробы, разбавляли водой и анализировали с помощью ЖХВР.

Результаты указанного теста представлены в виде концентрации пилокарпина (мкг/мкл), обнаруженной в слезной жидкости как функции от времени, в таблице 9 и, соответственно, на фиг. 7.

Таблица 9. Время нахождения пилокарпина в слезной жидкости

Время (мин)	RS		TSP		PVA		НРМС	
	конц (мкг/мл)	станд.ош.	конц (мкг/мл)	станд.ош.	конц (мкг/мл)	станд.ош.	конц (мкг/мл)	станд.ош.
1	4,786000	0,467000						
3	1,194400	0,226610	4,377900	0,3063000	6,245000	0,716710	3,894000	0,320000
5	0,359860	0,126810	2,720700	0,2563300	4,322500	0,262500	1,900000	0,038000
10	0,152900	0,039897	0,924170	0,1997100	1,018200	0,193710	1,030000	0,086000
15	0,067674	0,041353	0,590830	0,1195000	0,330130	0,149760	0,583000	0,077000
30			0,175280	0,0591650	0,059650	0,019638	0,074000	0,005500
45			0,060033	0,0057391	0,028733	0,011403	0,025000	0,001800
60							0,016000	0,001790

Как видно из фиг. 7, после закапывания водного контрольного раствора $PiNO_3$ (RS) наблюдается быстрое понижение концентрации лекарства в слезной жидкости, в то время как добавление полимеров в раствор дает, во всех случаях, возрастание биодоступности лекарства. Различия в использовании различных носителей более очевидны из следующей таблицы, представляющей фармакокинетические параметры пилокарпина в слезной жидкости в различных препаративных формах, как рассчитано из результатов теста, описанного выше. Указанные параметры следующие:

K_e : константа видимой скорости очистки

$AUC_{t_{3min} \rightarrow t^{\infty}}$: площадь под кривой концентрации лекарства в слезной жидкости как функции от времени - с интервалом интеграции 3 мин $\rightarrow t^{\infty}$

• AUS_{rel} : AUS относительная для контрольного раствора

• $t_{1/2}$: период полувыведения лекарства у слезной жидкости

Таблица 10. Фармакокинетические параметры пилокарпина в слезной жидкости

Препарат	K_e (мин ⁻¹)	$AUC_{t_{3min} \rightarrow t^{\infty}}$ (мин* мкг* мкл ⁻¹)	AUC_{rel}	$t_{1/2}$ (мин)	MRT (мин)
RS	0,220	3,69	1,00	3,15	6,12
TSP	0,114	27,28	7,39	6,08	9,18
PVA	0,176	34,05	9,23	3,94	5,98
НРМС	0,098	23,13	6,27	8,83	8,83

Представленные выше данные показывают, что мукоадгезивные носители (а именно, TSP и НРМС) приводят к увеличению периода полувыведения почти вдвое по сравнению с контрольным раствором. Значительное повышение также отмечено для среднего времени нахождения активного ингредиента в слезной жидкости, указанное повышение более значительное для продукта данного изобретения, чем для других тестируемых носителей. Эти ре-

зультаты, вместе с приведенными выше, касающимися миотической активности, подтверждают, что использование полисахаридов тамариндовых семян в качестве повышающего вязкость и мукоадгезивного носителя приводит к пролонгированию времени нахождения пилокарпина на роговичной поверхности, пролонгируя таким образом действие каждой введенной дозы указанного офтальмологического препарата.

Препаративные формы тимолола

Тимолол является β -адренергическим блокаторм, в настоящее время используемым в офтальмологии в качестве основного антиглаукомного препарата. Известно, что активность β -блокирующих агентов при лечении глазной гипертензии тесно связана с присутствием активного ингредиента в сайтах рецептора ресничного тела, где продуцируется водная тканевая жидкость. С другой стороны, после местного введения лекарства на поверхность глаза, дренаж продукта через носослезный канал приводит к некоторой системной абсорбции препарата. Как следствие, использование β -блокирующих агентов в офтальмологических препаратах для местного введения обычно приводит к некоторым нежелательным побочным эффектам, таким как изменение сердечного ритма, астма, эмфизема и застойная сердечная недостаточность. Экспериментальная активность, описанная ниже, служит для того, чтобы показать, что присутствие полисахаридов данного изобретения в офтальмологическом препарате, основанном на тимололе, с одной стороны, повышает глазную биологическую доступность активного ингредиента и, с другой стороны, значительно снижает абсорбцию тимолола в кровь.

Все офтальмологические препараты, использованные в тестах, содержали около 0,68 мас.% тимолол малеата, соответствующего 0,5

мас. % вес. тимолола. Препарат, обозначенный в следующей таблице как RS (т.е. контрольный раствор) является коммерческим препаратом в виде глазных капель без загущающего агента (а именно, Droptimol®), препарат, обозначенный как "GELLAN", является коммерческим препаратом (а именно, Timoptic—XE®), содержащим, в качестве системы доставки, очищенный анионный гетерополисахарид, полученный из геллановой камеди. Препарат данного изобретения, обозначенный ниже как "TSP", составлен следующим образом:

Тимолол малеат, г	0,684
	(равно 0,500 г тимолола)
TSP, г	2,000
Маннит, г	5,000
Мертиолат натрия, г	0,002
Деионизированная вода	q.s. 100

Таблица 11. Офтальмологические препараты, использованные в тестах

Препарат	Акт. ингрэд.	Вид (и концентр. %вес) полимера
RS	Тимолол 0,5%	Нет
TSP	Тимолол 0,5%	TSP 2,0%
GELLAN	Тимолол 0,5%	Анилированный гетерополисахарид, полученный из геллановой смолы

Тесты проводили на пигментированных кроликах, весящих 2,0-2,5 кг. Вводили 50 мкл в нижний конъюнктивный мешочек в оба глаза кроликов (как минимум 4 животных на каждый препарат и для каждого исследуемого времени). Через 5 мин после введения, брали образец крови из маргинальной вены уха каждого кролика. Через фиксированные интервалы времени, (т.е. 10, 30, 60, 120, 180 и 240 мин), животных умерщвляли посредством передозировки тиопентала натрия, вводимого через маргинальную вену уха. Глазное яблоко эксплантировали и отбирали другой образец крови. Роговицу, радужную оболочку и ресничное тело отделяли от эксплантированного глазного яблока (радужную оболочку и ресничное тело в виде единого целого, из-за трудности отделения их друг от друга), а также аликвоту 150-200 мкл водянистого вещества. Рассечение обоих глаз полностью проводили в течение 10 мин.

Концентрация тимолола (в качестве основы), определенная в эксплантированной роговице, в радужно-ресничном теле, в водянистом веществе, а также в плазме представлена как функция от времени на фиг. 8-11, соответственно для каждой из тестируемых групп. Все данные, приведенные на графиках, представляют собой средние, как минимум, из 4 измерений, стандартная ошибка показана вертикальными черточками на каждой экспериментальной точке. Фармакокинетические параметры тимолола в различных исследованных тканях и для различных тестируемых препаратов рассчитаны из экспериментальных данных и показаны в

следующих таблицах. Указанные параметры следующие:

C_{\max} : максимальная концентрация препарата;

t_{\max} : время, при котором достигается C_{\max} ;

K_e : константа видимой скорости очистки;

AUC: площадь под кривой концентрации препарата как функции от времени;

MRT: среднее время нахождения лекарства в тканях глаза или плазме;

Таблица 12. Фармакокинетические параметры тимолола в роговице

Препарат	C_{\max} (Мкг/мл±с.о.)	t_{\max} (мин)	K_e (мин ⁻¹ ·10 ⁻²)	AUC(мин*мкг/ мл±с.о.)	MRT (мин)
RS	28,51±2,69	10	1,15	3193,6±529,5	68,92
GELLAN	68,35±8,23	10	0,788	4478,9±825,5	64,95
TSP	54,74±11,71	30	1,68	5122,8±1094,8	55,19

Таблица 13. Фармакокинетические параметры тимолола в радужно-ресничном теле

Препарат	C_{\max} (Мкг/мл±с.о.)	t_{\max} (мин)	K_e (мин ⁻¹ ·10 ⁻²)	AUC(мин*мкг/ мл±с.о.)	MRT (мин)
RS	65,81±6,01	30	0,610	5806,9±848,9	76,60
GELLAN	55,06±2,21	120	0,389	10554,2±1044,2	99,21
TSP	56,64±2,53	60	0,589	9100,2±1017,3	86,13

Таблица 14. Фармакокинетические параметры тимолола в водной жидкости

Препарат	C_{\max} (Мкг/мл±с.о.)	t_{\max} (мин)	K_e (мин ⁻¹ ·10 ⁻²)	AUC(мин*мкг/ мл±с.о.)	MRT (мин)
RS	2,11±0,27	30	1,24	141,97±18,58	46,52
GELLAN	3,54±0,62	60	1,87	344,54±60,53	50,42
TSP	3,41±0,26	60	1,57	312,64±44,35	51,95

Таблица 15. Фармакокинетические параметры тимолола в плазме

Препарат	C_{\max} (Мкг/мл±с.о.)	t_{\max} (мин)	K_e (мин ⁻¹ ·10 ⁻²)	AUC(мин*мкг/ мл±с.о.)	MRT (мин)
RS	1,89±0,73	5	1,70	46,7±40,89	40,76
GELLAN	0,39±0,24	5	5,38	5,67±4,93	12,88
TSP	0,59±0,34	5	3,58	10,5±6,37	19,36

Из диаграммы на фиг. 8 видно, что концентрация тимолола в роговице достигает своего пика через небольшое количество времени после введения (т.е. 10 мин, которые пролонгируются до 30 мин для препаратов данного изобретения) и затем быстро понижается. Среднее время нахождения составляло порядка 60 мин для всех препаратов, и уменьшалось в следующем порядке: RS>GELLAN>TSP.

В радужно-ресничном теле концентрация была больше, чем в других исследованных тканях (см. фиг. 9) (это очевидно при сравнении значений AUC в таблицах 12-15). Различия особенно значительные при более длительном времени после введения (например, от 120 до 240 мин). Этот феномен, который наверняка возникает благодаря связыванию препарата с пигментом меланина, присутствующим в этом теле, очень важен с терапевтической точки зрения, если ресничное тело является местом действия тимолола. Как показано на фиг. 9, вязкий водный раствор (RS) показал максимальную концентрацию тимолола в ресничном теле в период около 30 мин после введения, а исполь-

зование двух вязких носителей (т.е. TSP и GEL-LAN) дало достижение указанной максимальной концентрации через 60 и 120 мин соответственно. Более того, значения AUC, полученные для препаратов, содержащих указанные два носителя, были, соответственно, в 1,57 и 1,82 раза выше, чем значения AUC, полученные для водного раствора, и значения MRT показали более длительное время нахождения тимолола в радужно-ресничном теле при использовании одной из указанных систем доставки.

Профили концентрации тимолола в водной жидкости для различных тестируемых препаратов показаны на фиг. 10. В этом случае, также водный раствор достигает количественно незначительного уровня через непродолжительное время после введения (т.е. 30 мин), в то время как TSP и GELLAN позволяет достигать более высокого уровня после пролонгированного времени (т.е. 60 мин). Фармакокинетические параметры тимолола водной жидкости (таблица 14) показывают очень похожее поведение двух вязких носителей.

Что касается уровня, достигаемого тимололом в крови после местного введения, фиг. 11 демонстрирует, что при использовании не загущенного контрольного раствора достигаются значительные уровни в крови, в то время как при использовании обеих систем доставки наблюдаются более низкие значения AUC. Как показано в таблице 15, очистка лекарства из крови быстрее, когда вязкие системы доставки объединены. Это подтверждается более коротким периодом полувыведения из крови, найденным для препаратов TSP и GELLAN.

Препаративные формы антибиотиков

Также при использовании антибиотиков, основной критической проблемой является получение в желаемом месте действия концентрации препарата, которая выше минимально эффективной, для достижения удовлетворительного терапевтического эффекта при лечении офтальмологических состояний. Это особенно важно в случае роговичных инфекций, так как роговичный эпителий имеет значительное сопротивление проходу полярных или редких липофильных молекул. Более 80% всех бактериальных кератитов вызываются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Указанные микроорганизмы наделены примечательными адгезивными свойствами, и считается, что высокая частота возникновения кератитов связана со способностью указанных микроорганизмов прилипать к роговичному эпителию. Терапевтические методы в данных ситуациях обычно включают использование комбинаций антибиотиков или использование "усиленных" галеновых препаратов, содержащих более высокие концентрации активного ингредиента, чем коммерческие препараты. Такие более высокие концентрации не используются в обычных коммерческих продуктах из-за

их токсичности по отношению к глазу. Несмотря на то, что предпринимались различные попытки улучшить проникновение антибиотиков в роговицу, серьезные формы кератитов до сих пор трудно поддаются лечению. В свете вышесказанного, экспериментальная активность, представленная ниже, была направлена на установление того, будут ли полисахариды данного изобретения, обладающие адгезией к слою муцина, обычно присутствующему на роговичном эпителии, эффективны для улучшения проникновения антибиотиков в роговицу.

Были протестированы два различных офтальмологических антибиотика для местного применения, а именно, гентамицин и офлоксацин, в комбинации с системами доставки данного изобретения. Для сравнения для каждого из указанных препаратов использовали невязкий контрольный раствор, представленный в следующих таблицах как RS (т.е. контрольный раствор). RS гентамицина являлся коммерческим препаратом глазных капель (т.е. Ribomycin®), содержащим 0,3 мас.% гентамицина (в виде сульфата гентамицина), а RS офлоксацина являлся коммерческим препаратом глазных капель (т.е. Exocin®), содержащим 0,3 мас.% офлоксацина. Две препаративные формы данного изобретения (обе представлены как "TSP" для отличия их от соответствующих водных растворов) составлены следующим образом:

Препаративная форма гентамицина
Сульфат гентамицина, г 0,500
(равно 0,30 г гентамицина)

TSP, г 2,000
Маннит, г 5,000
Мертиолат натрия, г 0,002
Деионизированная вода q.s. до 100
NaOH q.s. до pH=6,7

Добавление NaOH требуется для доведения исходного pH до 4,5. Конечная осмолярность составляла 324 мОсм/кг.

Препаративная форма офлоксацина
Офлоксацин, г 0,300
TSP, г 2,000
Маннит, г 5,000
Мертиолат натрия, г 0,002
Деионизированная вода q.s. до 100
NaOH q.s. до pH=7,6

Добавление NaOH требуется для растворения активного ингредиента. Конечная осмолярность была 298 мОсм/кг.

Тесты проводили на новозеландских кроликах-альбиносах, весящих 2-2,5 кг. В нижний конъюнктивный мешочек каждого глаза кролика закапывали 50 мкл исследуемого препарата (как минимум 4-5 животных на каждый тестируемый препарат и для каждого промежутка времени). Продукт закапывали в общем 12 раз с 30 минутными интервалами. В фиксированные интервалы времени (т.е. 30, 60, 120 и 180 мин) от момента последнего введения, животных умерщвляли при помощи передозировки этилу-

ретана и из их глаз отбирали водную жидкость при помощи парацентеза, для оценки уровня концентрации в ней препарата. Концентрацию препарата в роговице оценивали только у животных, умерщвленных через 60 мин после последнего введения. В последнем случае, эксплантрованную роговицу гомогенизировали и обрабатывали центрифугированием.

Для оценки степени проникновения двух активных ингредиентов через роговицу, антибактериальное действие роговичных экстрактов и водянистой жидкости измерялось при помощи микробиологических исследований. *Bacillus subtilis* ATCC 6638, стандартный штамм ATCC, который часто используют как сыпучный при оценке концентрации аминокликозида и антибактериального фторированного хинолона, культивировали в течение одной недели в подходящей среде. Полученную суспензию спор разбавляли до фиксированной концентрации и аликвоту разбавленной суспензии спор помещали на чашки Петри, содержащие подходящие агаровые среды. В агаре делали небольшие разрезы для получения лунок, в которые помещали образцы водянистой жидкости или роговицы. Чашки инкубировали в течение 1 дня при 37°C и антибиотическое действие образцов оценивали измерением диаметра зоны подавления, образованной вокруг лунок. Соответствующие концентрации гентамицина и офлоксацина определяли при помощи калиброванных кривых, полученных для известных количеств указанных препаратов. Минимальная определяемая концентрация гентамицина составляла 0,03 мкг/мл, а для офлоксацина минимальная определяемая концентрация составляла 0,08 мкг/мл.

Результаты, полученные в приведенных выше тестах суммированы на фиг. 12 и 13, а также в следующих таблицах 16-19, относящихся к концентрациям препарата в водянистой жидкости и таблицах 20-21, относящихся к концентрациям, обнаруженным в роговице. В частности, таблица 16, приведенная ниже, показывает, что цифровые данные, соответствующие графику на фиг. 12, даны в сравнении с уровнями гентамицина, обнаруженными в водной жидкости при введении контрольного раствора с теми, которые обнаружены при использовании носителя из полисахарида тамариндовых семян данного изобретения.

Таблица 16. Средние концентрации гентамицина, обнаруженные в водной жидкости

Время (мин)	RS	TSP	Значение (t-тест Student's)
	концентрации гентамицина (мкг/мл)		
30	0,328±0,130	1,590±0,176	0,000
60	0,474±0,131	2,108±0,229	0,000
120	0,053±0,009	0,900±0,187	0,004
180	0,035±0,006	0,787±0,015	0,000

На основании приведенных выше данных были рассчитаны для двух тестируемых препара-

тов следующие фармакокинетические параметры:

Таблица 17. Фармакокинетические параметры гентамицина в водной жидкости

Препарат	C _{max} (Мкг/мл±с.о.)	t _{max} (мин)	K _e (мин ⁻¹ 10 ²)	AUC(мин*мкг/мл±с.о.)	MRT (мин)
RS	0,47±0,13	60	2,17	35,37±10,58	45,91
TSP	2,11±0,23	60	0,82	220,18±27,29	59,74

Подобным образом таблицы 18 и 19 показывают, соответственно, цифровые данные, соответствующие графику на фиг. 13 (сравнение уровней офлоксацина, полученных в водной жидкости при введении контрольного раствора с таковыми при использовании носителя данного изобретения) и рассчитанные фармакокинетические параметры.

Таблица 18. Средние концентрации офлоксацина, обнаруженные в водной жидкости

Время (мин)	RS	TSP	Значение (t-тест Student's)
	концентрации офлоксацина (мкг/мл)		
30	2,475±0,225	5,150±0,144	0,000
60	3,240±0,723	9,540±1,677	0,009
120	1,700±0,308	6,300±0,334	0,000
180	0,350±0,144	0,285±0,118	0,000

Таблица 19. Фармакокинетические параметры офлоксацина в водной жидкости

Препарат	C _{max} (Мкг/мл±с.о.)	t _{max} (мин)	K _e (мин ⁻¹ 10 ²)	AUC(мин*мкг/мл±с.о.)	MRT (мин)
RS	3,24±0,72	60	1,85	332,55±62,10	56,66
TSP	9,54±1,68	60	1,01	1046,55±103,38	64,95

Концентрации препаратов в ткани роговицы, эксплантированной у кроликов, умерщвленных через 60 мин после последнего введения препарата, представлены в следующих таблицах.

Таблица 20. Средние концентрации гентамицина, обнаруженные в роговице

Время (мин)	RS	TSP	Значение (t-тест Student's)
	концентрации гентамицина (мкг/мл)		
60	12,84±3,250	36,400±6,306	0,011

Таблица 21. Средние концентрации офлоксацина, обнаруженные в роговице

Время (мин)	RS	TSP	Значение (t-тест Student's)
	концентрации гентамицина (мкг/мл)		
60	22,32±4,755	70,02±17,577	0,028

Экспериментальные результаты, суммированные выше, ясно показывают значительное повышение концентрации препаратов в тканях роговицы и водной жидкости при комбинировании активного ингредиента с системой доставки, основанной на полисахаридах тамариндовых семян данного изобретения. При использовании таких носителей скорость проникновения антимикробных офтальмологических препаратов через роговицу и, следовательно, их биологическая доступность может быть значительно увеличена.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение полисахаридной фракции тамариндовой камеди в качестве повышающих вязкость агентов для получения вязких офтальмологических растворов для использования в качестве искусственных слез или в качестве носителя для офтальмологических препаратов для местного введения с пролонгированным высвобождением.

2. Применение по п.1, где указанные офтальмологические растворы содержат от 0,1 до 5,0 мас.% полисахаридной фракции тамариндовой камеди.

3. Применение по п.1, где указанные офтальмологические растворы являются препаратом для использования в качестве искусственных слез, содержащим от 0,7 до 1,5 мас.% полисахаридной фракции тамариндовой камеди.

4. Применение по п.3, где указанный препарат содержит 1 мас.% полисахаридной фракции тамариндовой камеди.

5. Применение по п.1, где указанный офтальмологический раствор является носителем для офтальмологических препаратов для местного введения с пролонгированным высвобождением, содержащим от 1 до 4 мас.% полисахаридной фракции тамариндовой камеди.

6. Применение по п.5, где указанный носитель существует в жидкой форме и содержит от 1,5 до 2,5 мас.% полисахаридной фракции тамариндовой камеди.

7. Применение по п.5, где указанный носитель существует в желеобразной форме и содержит от 3 до 4 мас.% полисахаридной фракции тамариндовой камеди.

8. Применение полисахаридной фракции тамариндовой камеди в качестве повышающих вязкость агентов для получения вязких офтальмологических препаратов для местного введения с пролонгированным высвобождением, содержащих эффективное количество одного или более фармацевтически активных ингредиентов и указанную полисахаридную фракцию в качестве системы доставки.

9. Применение по п.8, где указанный препарат содержит от 1 до 4 мас.% полисахаридной фракции тамариндовой камеди.

10. Применение по п.9, где указанные один или более активных ингредиентов выбирают из группы, состоящей из пилокарпина, тимолола, офлоксацина и гентамицина.

11. Применение по любому из предыдущих пунктов, где указанную полисахаридную фракцию тамариндовой камеди получают очисткой коммерческой тамариндовой камеди.

12. Офтальмологический раствор для использования в качестве искусственных слез или в качестве носителя для офтальмологических препаратов для местного введения, содержащий в качестве повышающего вязкость и мукоадгезивного агента полисахаридную фракцию тамариндовой камеди, полученную очисткой коммерческой тамариндовой камеди.

13. Офтальмологический раствор по п.12, содержащий от 0,1 до 5,0 мас.% полисахаридной фракции тамариндовой камеди.

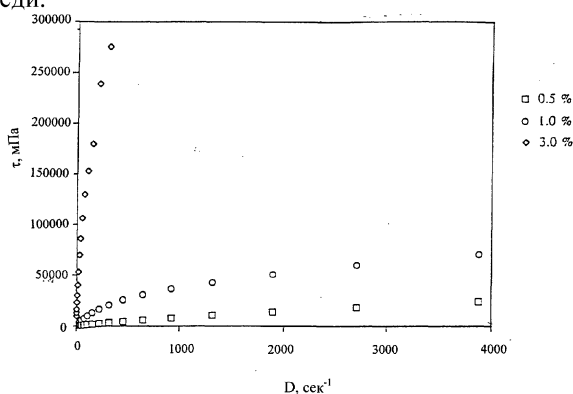
14. Офтальмологический раствор по п.12 для использования в качестве искусственных слез, содержащий от 0,7 до 1,5 мас.% полисахаридной фракции тамариндовой камеди.

15. Офтальмологический раствор по п.12 для использования в качестве носителя для офтальмологических препаратов для местного введения с пролонгированным высвобождением, содержащий от 1 до 4 мас.% полисахаридной фракции тамариндовой камеди.

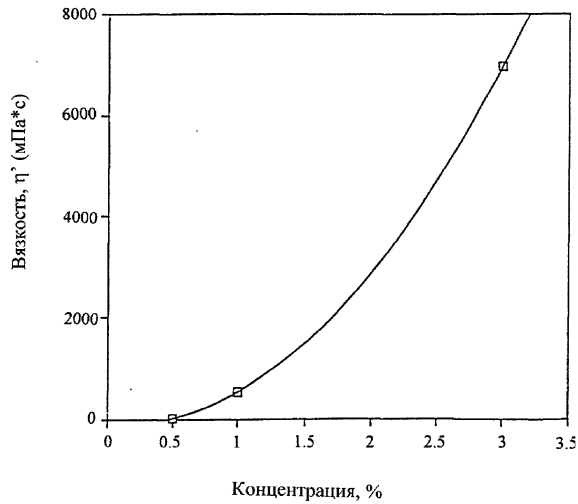
16. Офтальмологический препарат для местного введения с пролонгированным высвобождением, содержащий эффективное количество одного или более фармацевтически активных ингредиентов и в качестве повышающих вязкость агентов полисахаридную фракцию тамариндовой камеди, полученную очисткой коммерческой тамариндовой камеди.

17. Офтальмологический препарат по п.16, содержащий от 1 до 4 мас.% полисахаридной фракции тамариндовой камеди.

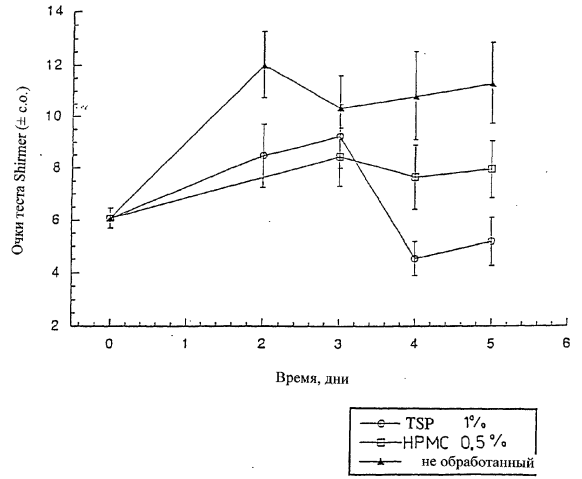
18. Офтальмологический препарат по п.17, где указанные один или более ингредиентов выбраны из группы, состоящей из пилокарпина, тимолола, офлоксацина и гентамицина.



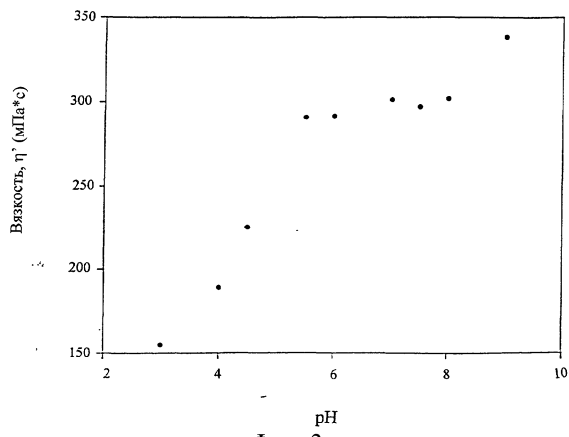
Фиг. 1



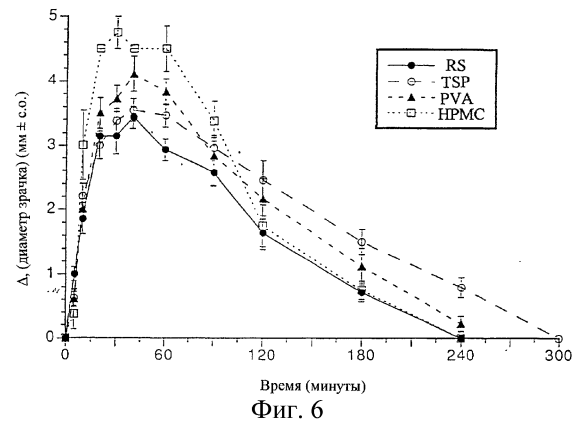
Фиг. 2



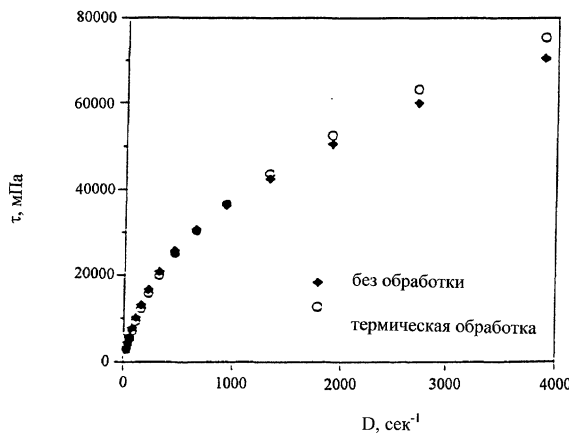
Фиг. 5



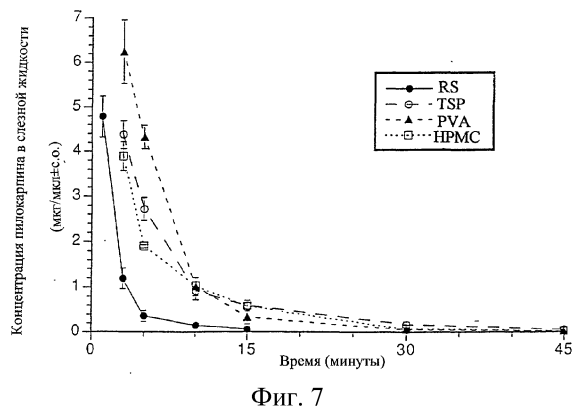
Фиг. 3



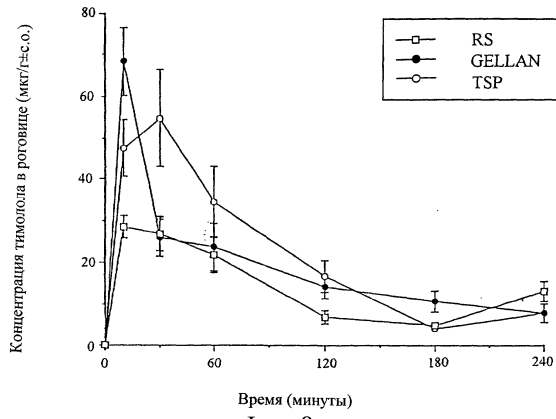
Фиг. 6



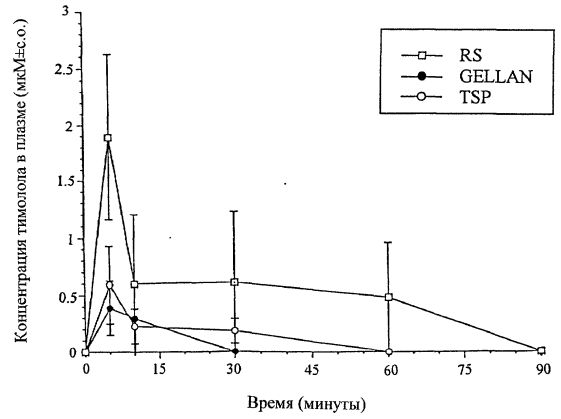
Фиг. 4



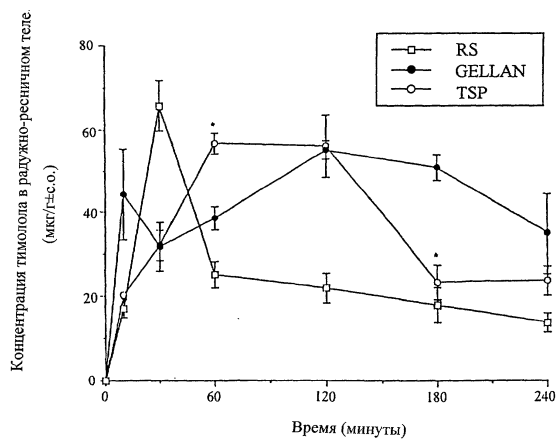
Фиг. 7



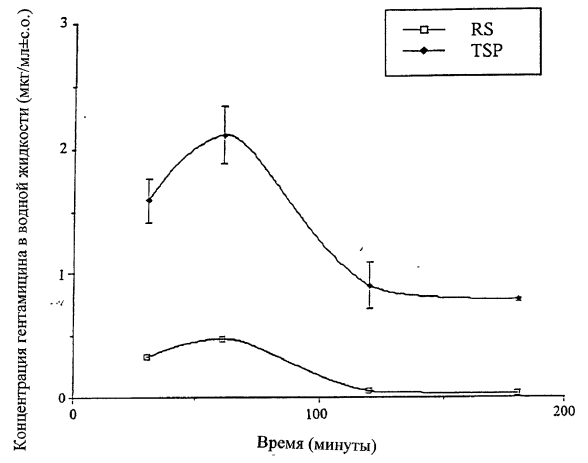
Фиг. 8



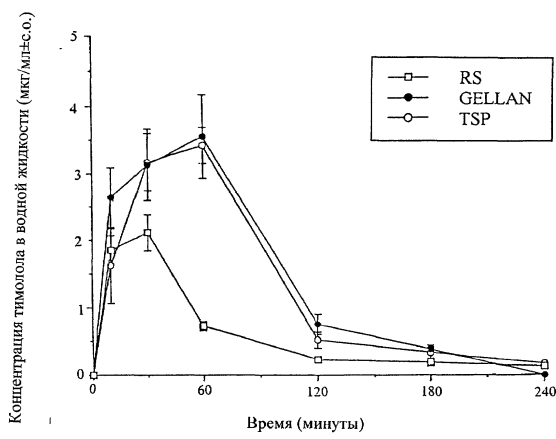
Фиг. 11



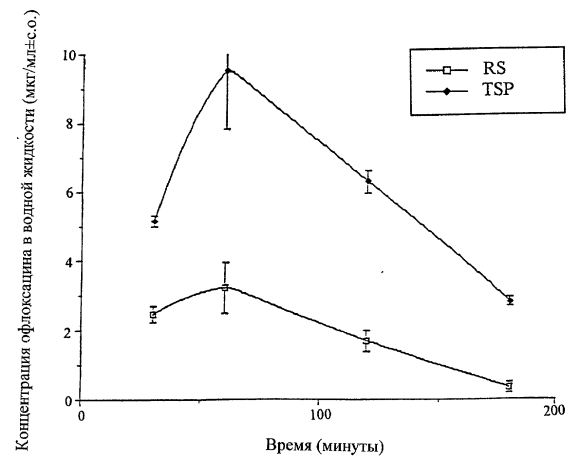
Фиг. 9



Фиг. 12



Фиг. 10



Фиг. 13

