

УДК 615+617.7

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНОСТИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДОМ ОСМОМЕТРИИ

А. Н. Иванова

кафедра общей химии ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России,  
г. Екатеринбург, Россия

Научный руководитель — к.п.н., доцент Н. А. Наронова

**Резюме:** Способность лекарственного вещества проникать через анатомические и физиологические барьеры глазного яблока определяется свойствами активного действующего вещества. В статье описывается взаимосвязь структуры лекарственных препаратов и свойства липофильности, которое определено методом осмометрии, а также предлагается методика использования оливкового масла в качестве неполярного растворителя вместо *n*-октилового спирта.

**Ключевые слова:** липофильность, слезная жидкость, гидрофильность, гидрофобность, осмометрия, коэффициент распределения

## DETERMINATION OF LIPOPHILICITY OF OPHTHALMIC PREPARATIONS BY OSMOMETRY

A.N. Ivanova

Department of General Chemistry of Ural State Medical University of the Ministry of  
Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

Scientific supervisor — Ph.D. of Pedagogic Sciences, Associate Professor  
N.A. Naronova

**Annotation:** The ability of a medicinal substance to penetrate the anatomical and physiological barriers of the eye is determined by the properties of the active ingredient. The article describes the relationship between the structure of drugs and the properties of lipophilicity, which is determined by osmometry. A method of using olive oil as a non-polar solvent instead of *n*-Octanol is also proposed.

**Key words:** lipophilicity, tear, hydrophile, hydrophobicity, osmometry, distribution coefficient.

### Введение:

В офтальмологии применяется широкий спектр лекарственных препаратов, однако по сей день остается нерешенной проблема низкой биодоступности данных средств. Обусловлено это прекоorneальными факторами: быстрым удалением жидкости из конъюнктивального мешка; внешним липидным слоем слезной жидкости, ограничивающий прохождение гидрофильных молекул; белками слезной жидкости, способными сорбировать лекарственные вещества и уменьшать биодоступность последних, а также физиологическими и биохимическими особенностями строения роговицы [1].

Липофильность — свойство вещества, определяющее его химическое сродство к органическим веществам и являющееся по сути синонимом гидрофобности. Наиболее близким по полярности и строению к липидным слоям клеток организма человека является *L*-октанол (*n*-октиловый спирт), который практически нерастворим в воде, не дает эмульсий и является нейтральным соединением. Поэтому распределение вещества между октанолом (фосфолипидная мембрана) и водой (внеклеточная жидкость) является численной характеристикой распределения вещества между этими жидкостями или липофильностью [2]. Анализ литературных данных показывает, что в качестве неполярного гидрофобного растворителя можно использовать не только октанол, но и оливковое масло, олеиловый спирт, бутанол, хлороформ, бензол, фенол, нитробензол, анилин, при этом результаты коррелируют между собой [3].



Коэффициент распределения в системе «Масло/Вода» определяется отношением растворимости вещества в неполярных растворителях к растворимости в полярных растворителях. Этот показатель влияет на способность соединений преимущественно накапливаться в соответствующей среде, а также преодолевать биологические барьеры, что, безусловно, следует учитывать при назначении того или иного препарата.

**Цель исследования:** определить коэффициент распределения «Масло/Вода» для лекарственных препаратов, используемых в офтальмологии, оценить целесообразность применения оливкового масла вместо октанола в качестве неполярного гидрофобного растворителя.

#### Материалы и методы:

Для исследования были взяты 9 лекарственных препаратов, различающихся по фармакологическому действию [4]. При разбавлении были получены растворы лекарственных препаратов (объемная доля  $\varphi = 50\%$ ,  $25\%$ ,  $20\%$ ), в которых методом осмометрии определялась величина осмомоляльности. По экспериментальным данным были построены градуировочные графики  $b = f(\varphi, \%)$ .

Для определения коэффициента распределения «Масло/Вода» смешивали оливковое масло и дистиллированную воду в соотношении 1:1, затем вносили исследуемый препарат ( $\varphi = 100\%$  для препаратов «Флоксал» и «Дикло-Ф»,  $\varphi = 50\%$  для остальных препаратов), тщательно перемешивали реакционную систему, оставляли на 30 минут, затем осуществляли забор водной фазы для определения величины осмомоляльности. Полученные экспериментальные данные наносили на градуировочный график и рассчитывали коэффициент распределения «Масло/Вода» -  $\log K_{ow}$ .

#### Результаты:

Величина осмомоляльности линейно уменьшается при разбавлении лекарственного препарата. Согласно экспериментальным данным (таблица 1), все лекарственные препараты хорошо растворимы в воде и практически не переходят в оливковое масло. Наибольшая концентрация препарата, перешедшего в водную фазу, наблюдается у лекарственных препаратов «Дикло-Ф» (96% из 100%) и «Слезин» (48,5% из 50%), а наименьшая — у «Флоксал» (24% из 50%) и «Данцил» (18,5% из 50%).

Таблица 1. Экспериментальные данные (объемная доля в воде и масле) лекарственных препаратов, используемых в офтальмологии

Название препарата	Осмомоляльность (b, ммоль\кг* H <sub>2</sub> O)				b, ммоль/ кг* H <sub>2</sub> O	b H <sub>2</sub> O р-ра после масла, ммоль/ кг* H <sub>2</sub> O	φ в воде	φ в масле	Log K <sub>ow</sub>
	100%	50%	25%	20%					
Кератопротекторы и увлажняющие препараты									
Дефислез (Россия)	260	125	57	-	125	120	48% (из 50%)	2%	-1,38
Слеза Натуральна я (Бельгия)	270	127	63	-	127	111	43% (из 50%)	7%	-0,79



Слезин (Румыния)	306	147	74	-	147	153	48,5% (из 50%)	<b>1,5%</b>	<b>-1,50</b>
Противомикробные средства									
Бактавит (Румыния)	282	150	32	-	150	119	45% (из 50%)	5%	-0,95
Данцил (Индия)	271	120	49	-	120	67	31,5% (из 50%)	<b>18,5%</b>	<b>-0,23</b>
Флоксал (Германия)	294	-	-	52	294	224	74% (из 100%)	<b>24%</b>	<b>-0,49</b>
Ципромед (Индия)	300	150	75	53	150	143	44% (из 50%)	6%	-0,86
Нестероидные противовоспалительные средства									
Дикло-Ф (Индия)	260	130	83	25	260	246	96% (из 100%)	4%	-1,38
Симпатомиметики									
Визин (Россия)	265	138	59	-	138	111	47%	3%	-1,19

Структура активного действующего вещества определяет свойства лекарственного препарата, в том числе липофильность. Так, согласно схеме Финеана [5], определенные функциональные группы, такие как карбоксильная, гидроксильная, альдегидная, в составе вещества способствуют хорошему растворению в воде, в то время как другие: фенил, изопренил, алкил, пропил – растворению в неполярном веществе (в нашем случае – оливковом масле). На рисунке 1 представлены структурные формулы действующих веществ лекарственных препаратов.

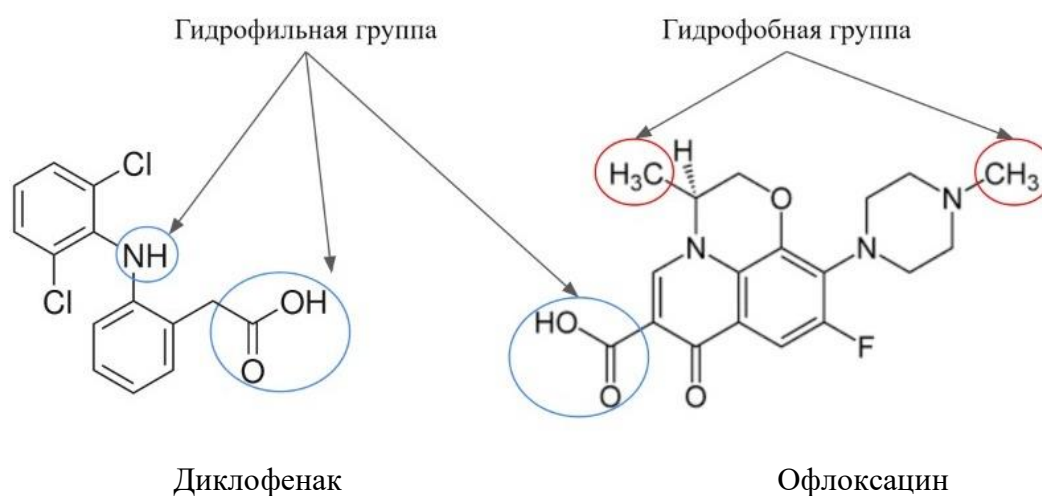


Рис.1 Структурные формулы лекарственных препаратов



Величина коэффициента распределения всех лекарственных препаратов отрицательна, а следовательно, данные препараты лучше растворяются в воде, чем в неполярных растворителях. Активным веществом лекарственных препаратов «Дефислез» и «Слезин» является гипромелоза, хорошо растворимая в воде ( $\log K_{ow} = -1,38$  и  $\log K_{ow} = -1,50$ ). В структуре диклофенак (действующее вещество препарата «Дикло-Ф») имеется карбоксильная группа, проявляющая сильные гидрофильные свойства, а следовательно, также ожидаема хорошая растворимость в водной фазе ( $\log K_{ow} = -1,38$ ). В офлоксацине (действующее вещество препарата «Данцил» и «Флоксал») две метильные группы снижают растворимость в воде и способствуют увеличению липофильности данных лекарственных препаратов ( $\log K_{ow} = -0,23$  и  $\log K_{ow} = -0,49$  соответственно).

#### **Выводы:**

1. Оценка величины липофильности лекарственных препаратов, применяемых в офтальмологии, методом осмометрии имеет ряд преимуществ: экспрессность, минимальное количество исследуемой жидкости, точность.
2. При использовании в качестве гидрофобного растворителя оливкового масла методика более экологична и безопасна, при этом экспериментальные данные не противоречат строению вещества и предрасположенности к хорошей растворимости в полярных растворителях.

#### **Список литературы**

1. Аляутдин, Р.Н. Транспорт лекарственных средств через роговицу глаза: перспективы применения липосомальных лекарственных форм / Р.Н. Аляутдин, И.Н. Иежица, Р. Агарвал. - Текст : электронный // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т.130, № 4. – С.117-122. – URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-ofthalmologii/2014/4/030042-465X2014420>
2. A comparison of  $\log K_{ow}$  (n-octanol–water partition coefficient) values for non-ionic, anionic, cationic and amphoteric surfactants determined using predictions and experimental methods / G. Hodges, C. Eadsfort, B. Bossuyt [et al]. – DOI: 10.1186/s12302-018-0176-7. - Текст : электронный // Environ Sci Eur. - 2019. – Vol.31. – URL: <https://enveurope.springeropen.com/articles/10.1186/s12302-018-0176-7> (дата обращения: 15.10.2022).
3. Leo, A. Partition coefficients and their uses / A. Leo, C. Hansch, D. Elkins. - Текст : электронный // Chem. Rev. – 1971. - Vol. 71, № 6. – P. 525–616. – URL: <http://www.bioparadigma.spb.ru/files/Leo-1971-Partition.coefficients.and.their.uses.pdf>
4. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» [Электронный ресурс] URL: <https://www.vidal.ru/> (дата обращения 15.10.2022). - Текст : электронный.
5. Финеан, Дж. Биологические ультраструктуры [Текст] / Дж. Финеан ; Пер. с англ. В. В. Борисова ; Под ред. и с предисл. чл.-кор. АН СССР Л. Д. Бергельсона. - Москва : Мир, 1970. - 325 с. - Текст : непосредственный.