

Гипромеллоза: место в офтальмологической практике

О.И. Бутранова¹С.К. Зырянов^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
ул. Минлухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»
ул. Писцовая, 10, Москва, 127015, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(3):390–397

Местные лекарственные формы — основы ведения пациентов в офтальмологической практике. Глаз является структурой, эволюционно защищенной от воздействия ксенобиотиков рядом физиологических и анатомических барьеров. Разработка лекарственных форм, таргетная доставка которых в структуры глаза осуществляется благодаря включению специальных вспомогательных веществ, направлена на повышение эффективности ведения пациентов с глазными болезнями. Механизмы действия, характерные для наиболее распространенных групп вспомогательных веществ, используемых в офтальмологической практике, лежат в основе их эффективности и безопасности, а также в основе возможности создания различных лекарственных форм. Производные целлюлозы благодаря их физико-химическим и фармакологическим характеристикам являются одной из предпочтительных групп для разработки местных лекарственных форм, применяющихся в офтальмологии. Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) — одно из наиболее изученных производных целлюлозы, для которого характерно наличие широкого круга показаний как для действующего (компонент искусственной слезы), так и для вспомогательного вещества. Выгодные фармакологические свойства гипромеллозы (способность обеспечивать длительное воздействие эффективных концентраций препаратов, применяемых местно в офтальмологии, значимо повышать степень гидратации роговицы) приводят к активному изучению данного вещества для оценки возможностей его применения в разработке новых лекарственных форм (наночастицы), а также расширения существующего перечня показаний для применения. Данный обзор посвящен анализу клинических и экспериментальных исследований эффективности и безопасности гипромеллозы.

Ключевые слова: гипромеллоза, синдром сухого глаза, производные целлюлозы, фанкемульсификация, местные лекарственные формы в офтальмологии

Для цитирования: Бутранова О.И., Зырянов С.К. Гипромеллоза: место в офтальмологической практике. *Офтальмология*. 2023;20(3):390–397. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-3-390-397>

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

Конфликт интересов отсутствует



Hypromellose in Ophthalmology

O.I. Butranova¹, S.H. Zyryanov^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 24
Pitsova str., 10, Moscow, 127015, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(3):390–397

Dosage forms for topical ocular administration are the basis of patient management in ophthalmology. The eye is a structure evolutionarily protected from the effects of xenobiotics by a number of physiological and anatomical barriers. The development of dosage forms, the targeted delivery into the eye structures is carried out due to the inclusion of special excipients, is aimed at improving the efficiency of managing patients with eye diseases. The action mechanisms of the most common groups of excipients used in ophthalmology underlie their effectiveness and safety, as well as create a basis for the various dosage forms development. Cellulose derivatives, due to their physicochemical and pharmacological characteristics, are one of the preferred groups for the development of topical dosage forms used in ophthalmology. Hypromellose (hydroxypropyl methylcellulose) is one of the most studied cellulose derivatives, which is characterized by a wide range of indications for both the active substance (artificial tear component) and the excipient. The favorable pharmacological properties of hypromellose (the ability to provide long-term exposure to effective concentrations of drugs used topically in ophthalmology, the ability to increase the degree of hydration of the cornea) contribute to the active study of this substance to assess the possibilities of its use in the development of new dosage forms (nanoparticles), as well as expanding the existing list of indications. This review is devoted to the analysis of clinical and experimental studies of the efficacy and safety of hypromellose.

Keywords: hypromellose, dry eye syndrome, cellulose derivatives, phacoemulsification, dosage forms for topical ocular administration

For citation: Butranova O.I., Zyryanov S.H. Hypromellose in Ophthalmology. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(3):390–397. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-3-390-397>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление различных структур глаза является одной из наиболее распространенных причин обращения к офтальмологу и сопровождается симптомами, значительно нарушающими ежедневную активность и качество жизни пациента. Назначение разнообразных местных лекарственных форм, содержащих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, противоаллергические, антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты, нацелено на предупреждение дальнейшего повреждения зрительного аппарата и формирования необратимых изменений, способных привести к потере зрения. Одним из главных условий положительного исхода местной фармакотерапии является минимизация времени до возникновения фармакологического ответа со стороны тканей глаза и максимизация времени, в течение которого в зоне воспаления сохраняется эффективная терапевтическая концентрация. В частности, было продемонстрировано, что ранний и агрессивный контроль параметров внутриглазного воспаления и отека макулы являлся определяющим для предотвращения осложнений и сохранения остроты зрения у пациентов с увеитом [1, 2].

В стандартных формах для местного применения в офтальмологии проникновение действующих веществ через роговицу составляет не более 5 % для переднего отдела глаза [3, 4] и не более 1 % для заднего отдела [5]. Факторы, ограничивающие проникновение препарата в структуры глаза, включают физиологические

и анатомические барьеры, а также физико-химические характеристики препарата, а именно, степень его липофильности [2, 6]. Многие местные лекарственные формы, содержащие НПВС, противоаллергические препараты, антибиотики, обладают в значительной степени гидрофильными свойствами, что ограничивает степень их проникновения в структуры глаза благодаря особенностям строения роговицы и конъюнктивы. Время местного воздействия препарата ограничивает оборот слезной пленки, что в итоге приводит к снижению концентрации действующего вещества в стекловидном теле и сетчатке [7].

Недостаточный фармакологический ответ на местное применение лекарственных средств в офтальмологии может быть также связан и с самой техникой их использования. По данным кросс-секционного наблюдательного исследования (Бельгия, $n = 678$) наиболее типичные нарушения включали невозможность закрыть глаз (67,8 %) и выполнить носослезную окклюзию в течение как минимум 1 мин. (94,7 %) после закапывания глазных капель, при этом 40 % сталкивались более чем с одной проблемой одновременно [8]. В другом перекрестном исследовании (Япония, $n = 2645$) было установлено, что лишь 10,2 % пациентов применяли глазные капли с частотой, указанной в инструкции [9].

Таким образом, реальная клиническая практика диктует необходимость разработки местных форм, позволяющих обеспечить длительное действие препарата и минимальную кратность применения в течение суток [10]. Достигнуть этих целей возможно лишь

в случае повышения степени проникновения препарата через роговицу и формирования длительно сохраняющихся эффективных концентраций в целевых отделах глаза. Повысить степень проницаемости роговицы для действующего вещества, содержащегося в форме для местного применения, возможно путем включения в нее ряда вспомогательных компонентов, модулирующих свойства препарата и оптимизирующих процесс доставки в ткани глаза. Настоящий обзор посвящен сравнительным характеристикам и механизмам преодоления анатомических и физиологических барьеров наиболее распространенными вспомогательными веществами, входящими в состав систем доставки местных лекарственных форм, применяющихся в офтальмологии.

АНАТОМИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ, СНИЖАЮЩИЕ БИОДОСТУПНОСТЬ МЕСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ, КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МИШЕНИ

Роговица является одним из главных анатомических барьеров для любых инородных веществ, включая местно применяемые офтальмологические препараты. Внешний слой роговицы представлен эпителиальными клетками и обладает липофильными свойствами. Зрелые эпителиальные клетки роговицы прочно связаны друг с другом посредством специальных белков (окклюдин, ZO1, ZO2) [11]. Размер и количество пор в эпителии роговицы минимальны, вследствие этого минимальна и интенсивность транспорта лекарственных средств, прежде всего гидрофильных, через данную биологическую мембрану. Примером успешной диффузии являются липофильные препараты, способные пассивно проходить через эпителий роговицы, но затем задерживающиеся благодаря барьерным свойствам гидрофильной стромы. Монослой эндотелия роговицы выступает в качестве клеточного барьера между стромой и водянистой влагой и также может модулировать степень проникновения лекарственных препаратов [7, 12]. Дальнейшее распределение препарата, преодолевшего роговицу, происходит в водянистой влаге. Конъюнктив и склера способствуют усилению всасывания крупных гидрофильных молекул. Барьерами для лекарственных препаратов являются гемато-водный и гемато-ретиальный барьер, препятствующие их проникновению во внутриглазную камеру [13]. Совокупность анатомо-физиологических факторов способствует следующему распределению лекарственных препаратов в тканях глаза: неионизированные липофильные препараты преимущественно находятся в области роговицы, препараты в ионизированной форме сосредоточены в водянистой влаге [14]. В целом через роговицу способны проникать липофильные молекулы с небольшой молекулярной массой (до 90 % веществ с подобными характеристиками), в то время как для гидрофильных молекул роговица представляет плохо преодолимую преграду (проходит менее 10 % гидрофильных препаратов) [15].

Физико-химические свойства препаратов влияют на проницаемость следующим образом: на уровне эпителии роговицы именно степень липофильности определяет степень пенетрации, на уровне стромы важнее диаметр молекулы (меньше диаметр — больше проницаемость), на уровне эндотелия имеют значения как растворимость в жирах, так и размер молекулы. Помимо роговицы, препараты могут проникать во внутренние ткани глаза, используя такие пути, как склера и конъюнктив. Проницаемость склеры близка по параметрам к стро-ме роговицы, в области конъюнктивы могут проходить более гидрофильные вещества [16]. Предполагается, что проницаемость конъюнктивы для гидрофильных препаратов в 17 раз выше в сравнении с эпителиальным слоем роговицы [17]. Через склеру лекарственные препараты могут диффундировать, используя периваскулярные пространства и пространства между фибриллами. Далее препараты попадают в сосудистую оболочку и транспортируются в область сетчатки глаза [17].

На концентрацию препаратов во внутренних средах глаза значимое влияние оказывают системы белков транспортеров, работающих преимущественно по принципу механизма эффлюкса, т.е. выбрасывающих молекулы ксенобиотиков наружу. Во всех структурах глаза, в той или иной мере осуществляющих барьерные функции, представлены такие белки, как транспортеры органических анионов (OAT), катионов (OCT) и Р-гликопротеин (PgP) [18]. Наиболее значимые белки-транспортеры, представленные исключительно в роговице, включают OAT2, белок множественной лекарственной устойчивости 2 (MRP2) и белок экстррузии лекарственных препаратов и токсинов MATE2 (рис. 1). Транспортеры, отвечающие за эффлюкс и соответственно препятствующие проникновению лекарственных веществ во внутренние структуры глаза, включают PgP, различные формы MRP и MATE. Наоборот, процесс переноса лекарств во внутреннюю среду опосредуется работой натрий-независимых транспортеров L-типа аминокислот (LAT1, LAT2), транспортеров аланина/серина/цистеина (ASCT1, ASCT2) и транспортера нейтральных и основных аминокислот (B (0,+)), а также транспортеров пептидов (PEPT1 и PEPT2) [5].

Одним из наиболее значимых физиологических барьеров для лекарственных препаратов является слезная пленка (наружный липидный слой, средний водный слой, внутренний слизистый слой), а также процесс моргания — они обеспечивают ускорение элиминации и быстрое снижение концентрации действующего вещества на уровне роговицы [19]. Сам процесс местного применения препарата запускает рефлекторное слезоотделение, что посредством увеличения объема слезной жидкости приводит к уменьшению объема препарата [20]. Было показано, что время нахождения лекарственного средства на роговице после местного нанесения составляет в среднем около 3 минут при его правильном использовании [21].

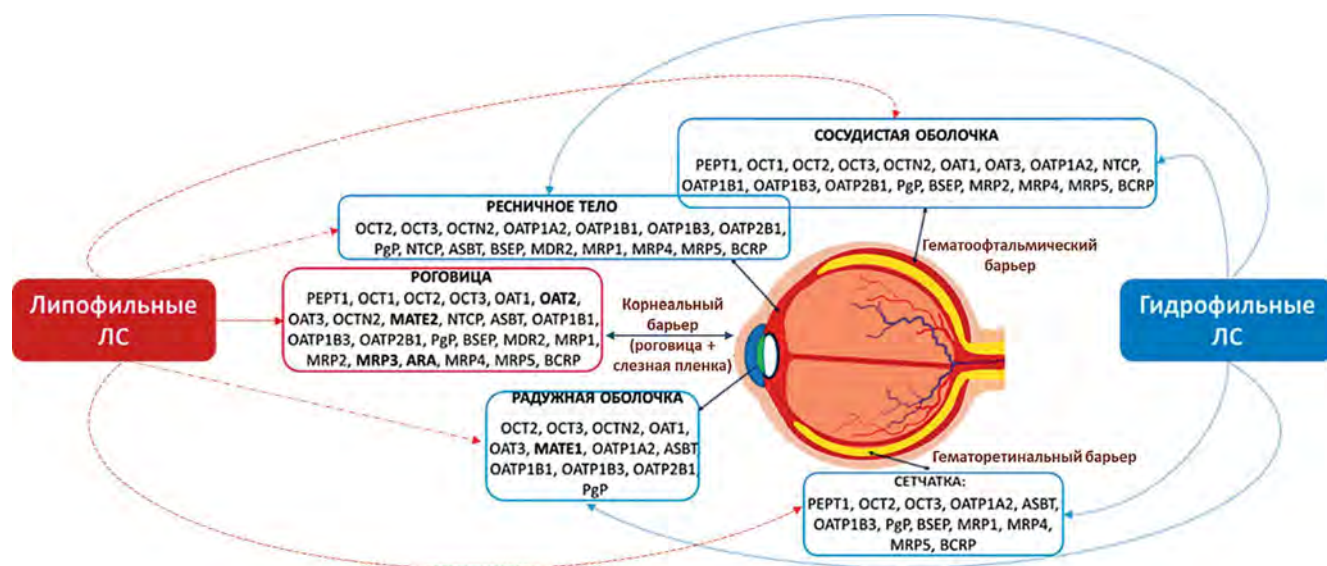


Рис. 1. Пути проникновения лекарственных средств (ЛС) во внутриглазные структуры, белки-транспортёры и основные барьеры. Жирным шрифтом выделены белки-транспортёры с уникальной локализацией для конкретной анатомической структуры

Fig. 1. Routes of drug penetration into intraocular structures, transport proteins and major barriers. Bold font indicates transporter proteins with a unique localization for a particular anatomical structure

Преодоление анатомических и физиологических барьеров для проникновения лекарственных препаратов во внутренние структуры глаза может быть достигнуто путем включения в лекарственную форму вспомогательных компонентов, способных изменить качественный и/или количественный состав слезной пленки, а также свойства ряда анатомических барьеров, прежде всего роговицы. В целом по механизму действия возможные усилители проницаемости структур глаза для лекарственных препаратов могут быть подразделены на три группы [15]: вещества, влияющие на параметры стабильности слезной пленки и слизистого слоя на поверхности глаза; вещества, способные менять характеристики бислоя липидов; вещества, способные снижать плотность межклеточных контактов эпителиальных клеток роговицы (воздействовать на zonula occludens, zonula occludens и десмосомы).

Наиболее распространенные группы вспомогательных компонентов, способных усилить проницаемость глазных барьеров для действующего вещества, включают циклодекстрины, хелатирующие препараты, мицеллы, липосомы, краун-эфиры, поверхностно-активные вещества, желчные кислоты и их соли, проникающие в клетку пептиды, а также прочие амфифильные соединения [15]. Важным направлением повышения эффективности препаратов, применяемых местно в офтальмологии, является повышение степени их вязкости, что приводит к увеличению времени удержания действующих веществ в районе роговицы и конъюнктивы. Повышение вязкости позволяет использовать местные препараты в меньшем объеме, а также повышает биодоступность [17]. Уменьшение объема важно, так как обычный объем конъюнктивального мешка составляет около 7–8 мкл,

максимальный — 30 мкл, в то время как стандартный объем инстиллируемых глазных капель составляет 40 мкл [10]. Вспомогательные вещества, используемые для данной цели, включают производные целлюлозы, поливиниловый спирт, карбомеры, а также производные гиалуроновой кислоты [3]. Сравнительные механизмы действия указанных вспомогательных веществ приведены в таблице 1.

ГИПРОМЕЛЛОЗА: МЕСТО В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Производные целлюлозы являются одними из наиболее часто применяющихся полимерных компонентов в производстве офтальмологических препаратов с длительной историей — более 80 лет использования в клинической практике. Модификация целлюлозы путем этерификации приводит к изменению параметров растворимости в воде и способности ее связывать путем повышения вязкости, способности к пленкообразованию, набуханию и эмульгации. В офтальмологические лекарственные формы в качестве вспомогательных компонентов включают такие производные, как метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) и карбоксиметилцеллюлоза [5]. Данные производные способны придавать растворам свойства гелей, что значительно улучшает показатели биодоступности. Важными свойствами производных целлюлозы являются высокая биоразлагаемость и биосовместимость, позволяющая добавлять эти компоненты в большое количество препаратов, а также прозрачность получаемых лекарственных форм [31, 32]. Дополнительно стоит отметить возможность использования молекул целлюлозы для создания систем контролируемого высвобождения [33]. Химическая инертность и стабильность, а также

Таблица 1. Механизмы действия вспомогательных компонентов, усиливающих степень проникновения действующих веществ из местных офтальмологических форм в структуры глаза**Table 1.** Mechanisms of action of auxiliary compounds amplifying drug delivery from topical ophthalmic formulations into the inner structures of the eye

Группа вспомогательных веществ	Особенности строения	Вероятный механизм усиления проницаемости
Производные целлюлозы [22, 23]	Целлюлоза — линейный гомополимер; его структурная единица — целлобиоза (состоит из двух единиц ангидро-D-глюкопиранозы (AGU), связанных β -1,4-гликозидными связями). Примеры производных: гипромеллоза (гидроксипропил-метилцеллюлоза), гидроксизтилцеллюлоза и метилцеллюлоза	Повышение вязкости местной лекарственной формы, гелеобразующий эффект, улучшение состояния слизистого слоя поверхности глаза. Итог — увеличение времени экспозиции, повышение локальной концентрации препарата
Циклодекстрины [22, 24]	Водорастворимые циклические олигосахариды, состоящие из шести, семи и восьми α -(1,4)-связанных глюкопиранозных субъединиц, содержат гидрофобную полость и гидрофильный внешний слой	Экстракция холестерина и липидов из биомембран с последующим повышением их проницаемости
Хелатирующие вещества [25]	Полиаминокислоты, способные связывать ионы металлов (этилендиаминтетрауксусная кислота, этилендиамин-N,N'-дигидратная кислота и этиленгликоль-бис(2-аминоэтиловый эфир)-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота)	Извлечение Ca^{2+} из плотных контактов в эпителиальном слое роговицы с последующим нарушением их целостности
Краун-эфир [26]	Макрогетероциклические молекулы, состоящие из кольца, содержащего несколько эфирных групп (примеры: 12-краун-4 (12C4), 15-краун-5 (15C5) и 18-краун-6 (18C6))	Извлечение Ca^{2+} из плотных контактов в эпителиальном слое роговицы с последующим нарушением их целостности
Желчные кислоты и их соли [27]	Алифатические молекулы, содержат структурные компоненты, гидрофильные на вогнутой α -стороне и гидрофобные на выпуклой β -стороне	Молекулы могут самоассоциироваться в воде, образуя полимолекулярные агрегаты (мицеллы) при превышении концентрации. Мицелла содержит от 4 до 50 молекул и может растворять другие липиды, а также гидрофобные молекулы, воздействуя на параметры целостности эпителия роговицы
Проникающие в клетку пептиды [28]	Синтетические и природные пептиды с короткими аминокислотными последовательностями, содержат домен трансдукции, благодаря которому проникают через биологические мембраны	Прямая транслокация и эндоцитоз
Амфифильные соединения различной структуры [29, 30]	Жирные кислоты (каприловая и каприновая), глицериды с амфифильными поверхностно-активными свойствами (моно-, ди- и триглицериды с моно- и диэфирами полиэтиленгликоля)	Прямое взаимодействие с компонентами эпителиального слоя роговицы, изменение степени ее гидратации, опосредующие перенос гидро- и липофильных веществ

отсутствие потенциала для взаимодействия с транспортными белками являются дополнительными преимуществами данной группы веществ, позволяющих широко использовать их в комбинации с разнообразными препаратами.

Среди производных целлюлозы одной из наиболее применяемых является гипромеллоза. Высокий интерес к данному веществу демонстрирует динамика числа публикаций: всего в базе PubMed — 2184, из них за последние 5 лет — 1260 [34]. Для гипромеллозы была продемонстрирована высокая эффективность не только как для вспомогательного вещества, но и как для самостоятельного лекарственного препарата (искусственная слеза), применяющегося, в частности, при синдроме сухого глаза (ССГ) [35]. Опубликованные данные свидетельствуют о способности гипромеллозы устранять симптомы ССГ, улучшая показатели пробы Ширмера и увеличивая время разрыва слезной пленки (ВРСП) [36, 37]. Сравнительная оценка показателей пробы Ширмера, полученных исходно и через 90 дней, продемонстрировала значимое улучшение ($13,12 \pm 3,42$ против $21,78 \pm 3,36$), равно как и показатели ВРСП ($10,96 \pm 2,82$ сек против $16,64 \pm 2,72$ сек) [37].

Гипромеллоза также показала эффективность при применении у пациентов с заболеваниями глазной поверхности при глаукоме, лишь немногим уступая раствору гиалуроната натрия [38]. Оценка динамики индекса заболеваний поверхности глаза (ocular surface disease index) при ССГ обнаружила превосходство препаратов на основе гидроксипропил-гуар-содержащего

полиэтиленгликоля 400 / пропиленгликоля (1-я неделя: $24,88 \pm 9,66$; 4-я неделя: $14,28 \pm 6,83$) и 0,3 % гипромеллозы (1-я неделя: $28,86 \pm 15,83$; 4-я неделя: $17,98 \pm 11,89$) по отношению к 0,5 % карбоксиметилцеллюлозе (1-я неделя: $30,14 \pm 11,57$; 4-я неделя: $25,78 \pm 11,86$), аналогичная динамика была отмечена и в отношении ВРСП [39].

Гипромеллоза доказанно повышала степень гидратации роговицы, подвергшейся хирургическому вмешательству, в экспериментах *in vitro*, включавших образцы тканей глаз животных [40]. В дальнейшем это свойство позволило включить гипромеллозу в практику ведения пациентов с фактоэмульсификацией. Применение 2 % гипромеллозы во время фактоэмульсификации обнаружило выраженное снижение частоты развития ССГ у пациентов как со старческой, так и с диабетической катарактой (средний возраст $68,7 \pm 2,3$ года, $n = 44$, всего 60 глаз), а также достоверное устранение негативной симптоматики в первые три дня после процедуры по сравнению со сбалансированным солевым раствором [41]. Многоплановость действия гипромеллозы может быть проиллюстрирована результатами рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, сравнивавшего эффективность гипромеллозы и дексаметазона у пациентов с острым фолликулярным конъюнктивитом предположительно вирусной этиологии ($n = 111$). Субъективное улучшение симптоматики было отмечено у 87 % пациентов в группе дексаметазона и у 70 % в группе гипромеллозы. При этом достоверных отличий в уровне дискомфорта (самореPORTирование) и выраженности гиперемии (оценка врачом) выявлено не было.

Эти данные свидетельствуют о наличии у гипромеллозы значимых механизмов протекции конъюнктивы [42].

Эффективность гипромеллозы в качестве вспомогательного вещества в офтальмологии подтверждается широким спектром опубликованных работ. Интересно отметить улучшение параметров мидриатического эффекта 2,5 % фенилэфрина в присутствии гипромеллозы (препараты Ирифрин® БК и Ирифрин®), что было продемонстрировано в клиническом исследовании, включавшем детей от 11 до 17 лет с миопией и перенапряжением аккомодации [43]. Полученные положительные клинические результаты подтверждаются экспериментальными данными о повышении проникновения фенилэфрина во влагу передней камеры глаза с формированием достоверно более высокой концентрации (ткани получены от кроликов) [44]. Свойства офтальмологических пленок, включающих антибактериальные и противогрибковые препараты, значительно улучшались при добавлении гипромеллозы (прочие ингредиенты — хитозан и глицерин). Было продемонстрировано значимое увеличение времени нахождения офлоксацина и флуконазола в прекорнеальной области, а также показателей их биодоступности [45]. Перспективным является применение гипромеллозы в комбинации с коллагеном в разработке мембран, способствующих регенерации роговицы. Подобные мембраны обеспечивают высокую цитосовместимость с клетками роговицы, повышая параметры адгезии и усиливая пролиферацию эпителиоцитов, одновременно обеспечивая высокую проницаемость для глюкозы, триптофана и NaCl [46]. Интересно отметить эффективность гипромеллозы в качестве лубриканта при проведении такой хирургической процедуры, как установка пористых сферических орбитальных имплантатов [47].

Применение препаратов, содержащих гипромеллозу, сопровождается низкой частотой развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР), относящихся преимущественно к легкой и умеренной степени тяжести. Применение фиксированной комбинации «нафазолин 0,1 % + гипромеллоза 0,5 %» (глазные капли) в смешанной популяции (дети, подростки, взрослые, пожилые, $n = 335$) привело к возникновению 54 НЛР (50 — чувство раздражения глаза), из которых 85,2 % разрешились в течение ≤ 2 мин. после закапывания препарата, максимальное время разрешения составило 20 мин. для 1 эпизода головной боли [48].

Высокий профиль безопасности гипромеллозы подтверждается исследованиями пероральных лекарственных форм,

использующих данное вещество в качестве транспортной системы [49]. Гипромеллоза применяется в разработке лекарственных форм замедленного высвобождения благодаря таким свойствам, как образование вязкого слоя вокруг частиц действующего вещества, что препятствует растворению даже высоко ионизированных ЛС. Напротив, в случае плохо растворимых ЛС, в частности, содержащих нейтральную аминогруппу, присутствие гипромеллозы может повысить растворимость и итоговую биодоступность [50]. Использование гипромеллозы считается перспективным для создания пероральных вакцин, а также пероральных форм инсулина [51, 52].

Интересны результаты применения гипромеллозы в виде назального спрея, продемонстрировавшие дозозависимое угнетение высвобождения вируса SARS-CoV-2 *in vitro* и соответственно потенциал в защите слизистых поверхностей от вирусной инвазии [53], что подтверждается и клиническими данными, свидетельствующими о снижении частоты инфицирования SARS-CoV-2 и развития COVID-19 у пациентов, применявших интраназально гипромеллозу с низким pH [54]. Противовирусная активность гипромеллозы в форме фталата была продемонстрирована также в отношении вирусов герпеса человека 1 и 2 [55].

Совокупные характеристики гипромеллозы, определяемые взаимосвязью физико-химических и фармакологических свойств, отражены на рисунке 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипромеллоза является одним из наиболее используемых в медицинской практике производных целлюлозы. Многообразие патологических состояний в офтальмологии, при которых гипромеллоза продемонстрировала эффективность как в качестве основного лекарственного препарата, так и в качестве вспомогательного вещества, объясняется оптимальными физико-химическими



Рис. 2. Основные характеристики гипромеллозы, определяющие ее значение для клинической практики и разработки новых лекарственных форм

Fig. 2. The main characteristics of hypromellose, which determine its importance for clinical practice and the development of new dosage forms

характеристиками, обеспечивающими высокую ги-сто- и цитосовместимость, прозрачность, способность повышать вязкость растворов, пролонгировать время нахождения препарата в прекорнеальной зоне, повышать величину его концентрации в тканях глаза, а также модифицировать высвобождение. Важно отметить оптимальный профиль безопасности гипромеллозы и отсутствие токсических эффектов, как местных, так и системных, что выгодно отличает ее от таких популярных в фармацевтической промышленности вспомогательных компонентов, как бензалкония хлорид и ди-натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, для которых было показано разрушение мембран клеток роговицы, разрывы нитей ДНК и нарушение межклеточных связей [56, 57]. В основе безопасности применения и терапевтической эффективности гипромеллозы лежит способность значительно улучшать морфофункциональные характеристики роговицы без нарушения целостности эпителиального слоя, что выгодно отличает ее

от многих других вспомогательных веществ, применяемых в местных офтальмологических лекарственных формах (табл. 1). Отмеченный потенциал гипромеллозы в отношении защиты слизистых оболочек от вирусной инвазии может стать основой для расширения показаний и заслуживает дальнейшего изучения в клинических исследованиях различных лекарственных форм.

В настоящее время уже существует целый ряд офтальмологических препаратов (глазные капли), содержащих в качестве вспомогательного вещества гипромеллозу: препараты фенилэфрина (Ирифрин, Ирифрин БК), комбинированный препарат тропикамид + фенилэфрин (Мидримакс), левофлоксацин (Сигницеф), олопатадин (Визаллергол) и др., нашедших широкое применение в офтальмологии.

ВКЛАД АВТОРОВ:

Бутранова О.И. — сбор данных, их интерпретация, подготовка и написание статьи;
Зырянов С.К. — значимое участие в разработке концепции публикации, написание статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tomkins-Netzer O, Lightman S.L., Burke A.E., Sugar E.A., Lim L.L., Jaffe G.J., Altaweel M.M., Kempen J.H., Holbrook J.T., Jabs D.A. Seven-Year Outcomes of Uveitic Macular Edema: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial and Follow-up Study Results. *Ophthalmology*. 2021;128:719–728. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.08.035.
- Conrady CD, Yeh S. A Review of Ocular Drug Delivery Platforms and Drugs for Infectious and Noninfectious Uveitis: The Past, Present, and Future. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1224. Published 2021 Aug 8. doi: 10.3390/pharmaceutics13081224.
- Mazet R, Yaméogo JBG, Wouessidjewe D, Choinsard L, Gèze A. Recent Advances in the Design of Topical Ophthalmic Delivery Systems in the Treatment of Ocular Surface Inflammation and Their Biopharmaceutical Evaluation. *Pharmaceutics*. 2020;12(6):570. Published 2020 Jun 19. doi: 10.3390/pharmaceutics12060570.
- Järvinen T, Järvinen K. Prodrugs for improved ocular drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1996;19:203–224. doi: 10.1016/0169-409X(95)00107-1.
- Gupta B, Mishra V, Gharat S, Momin M, Omri A. Cellulosic Polymers for Enhancing Drug Bioavailability in Ocular Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics* (Basel). 2021;14(11):1201. Published 2021 Nov 22. doi: 10.3390/ph14111201.
- Diwan P, Jangde R, Khunte S, Bhardwaj H, K. Suresh P. Ocular Drug Delivery System: Barrier for Drug Permeation, Method to Overcome Barrier [Internet]. *Drug Development Life Cycle*. IntechOpen; 2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.105401>
- Kuepfer L, Fuellen G, Stahnke T. Quantitative systems pharmacology of the eye: Tools and data for ocular QSP. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2023;12(3):288–299. doi: 10.1002/psp4.12918.
- Mehuys E, Delaey C, Christiaens T, Van Bortel L, Van Tongelen I, Remon JP, Boussery K. Eye drop technique and patient-reported problems in a real-world population of eye drop users. *Eye (Lond)*. 2020 Aug;34(8):1392–1398. doi: 10.1038/s41433-019-0665-y.
- Uchino M, Yokoi N, Shimazaki J, Hori Y, Tsubota K, On Behalf Of The Japan Dry Eye Society. Adherence to Eye Drops Usage in Dry Eye Patients and Reasons for Non-Compliance: A Web-Based Survey. *J Clin Med*. 2022;11(2):367. Published 2022 Jan 12. doi: 10.3390/jcm11020367.
- Agarwal P, Craig JP, Rupenthal ID. Formulation Considerations for the Management of Dry Eye Disease. *Pharmaceutics*. 2021 Feb 3;13(2):207. doi: 10.3390/pharmaceutics13020207.
- Obert E, Strauss R, Brandon C, Grek C, Ghatnekar G, Gourdie R, Rohrer B. Targeting the tight junction protein, zonula occludens-1, with the connexin43 mimetic peptide, aCT1, reduces VEGF-dependent RPE pathophysiology. *J Mol Med (Berl)*. 2017 May;95(5):535–552. doi: 10.1007/s00109-017-1506-8.
- Gause S, Hsu KH, Shafer C, Dixon P, Powell KC, Chauhan A. Mechanistic modeling of ophthalmic drug delivery to the anterior chamber by eye drops and contact lenses. *Adv Colloid Interface Sci*. 2016 Jul;233:139–154. doi: 10.1016/j.cis.2015.08.002.
- Watson S, Lowe G. Ocular anatomy and physiology relevant to anaesthesia. *Anaesth. Intensive Care Med*. 2019;20:710–715. doi: 10.1016/j.mpaic.2019.10.004.
- Suri R, Beg S, Kohli K. Target strategies for drug delivery bypassing ocular barriers. *J. Drug Deliv. Sci. Technol*. 2020;55:101389. doi: 10.1016/j.jddst.2019.101389.
- Moiseev RV, Morrison PW, Steele F, Khutoryanskiy VV. Penetration Enhancers in Ocular Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2019 Jul 9;11(7):321. doi: 10.3390/pharmaceutics11070321.
- Ramsay E, Del Amo EM, Toropainen E, Tengvall-Unadake U, Ranta VP, Urtti A, Ruponen M. Corneal and conjunctival drug permeability: Systematic comparison and pharmacokinetic impact in the eye. *Eur J Pharm Sci*. 2018 Jul 1;119:83–89. doi: 10.1016/j.ejps.2018.03.034.
- Mofidfar M, Abdi B, Ahadian S, et al. Drug delivery to the anterior segment of the eye: A review of current and future treatment strategies. *Int J Pharm*. 2021;607:120924. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120924.
- Dahlin A, Geier E, Stocker SL, Cropp CD, Grigorenko E, Bloomer M, Siegenthaler J, Xu L, Basile AS, Tang-Liu DD, Giacomini KM. Gene expression profiling of transporters in the solute carrier and ATP-binding cassette superfamilies in human eye substructures. *Mol Pharm*. 2013 Feb 4;10(2):650–663. doi: 10.1021/mp300429e.
- Li H, Dai F, Liu H, Tao Q, Hu J, Zhang Y, Xiao Z, Rupenthal ID, Li H, Yang F, Li W, Lin H, Hou D. Physicochemical properties and micro-interaction between micro-nanoparticles and anterior corneal multilayer biological interface film for improving drug delivery efficacy: the transformation of tear film turnover mode. *Drug Deliv*. 2023 Dec;30(1):2184312. doi: 10.1080/10717544.2023.2184312.
- Agarwal R, Iezhitsa I, Agarwal P, Abdul Nasir NA, Razali N, Alyaudin R, Ismail NM. Liposomes in topical ophthalmic drug delivery: an update. *Drug Deliv*. 2016 May;23(4):1075–1091. doi: 10.3109/10717544.2014.943336.
- Molokhia SA, Thomas SC, Garff KJ, Mandell KJ, Wirosko BM. Anterior eye segment drug delivery systems: current treatments and future challenges. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013 Mar;29(2):92–105. doi: 10.1089/jop.2012.0241.
- Cova TF, Murtinho D, Pais AAC, Valente AJM. Combining Cellulose and Cyclodextrins: Fascinating Designs for Materials and Pharmaceutics. *Front Chem*. 2018;6:271. Published 2018 Jul 5. doi: 10.3389/fchem.2018.00271.
- Esteban-Pérez S, Andrés-Guerrero V, López-Cano JJ, Molina-Martínez I, Herrero-Vanrell R., Bravo-Osuna I. Gelatin nanoparticles-HPMC hybrid system for effective ocular topical administration of antihypertensive agents. *Pharmaceutics*. 2020;12:306. doi: 10.3390/pharmaceutics12040306.
- Morrison PW, Connon CJ, Khutoryanskiy VV. Cyclodextrin-mediated enhancement of riboflavin solubility and corneal permeability. *Mol Pharm*. 2013 Feb 4;10(2):756–762. doi: 10.1021/mp3005963.
- Morrison PW, Khutoryanskiy VV. Enhancement in corneal permeability of riboflavin using calcium sequestering compounds. *Int J Pharm*. 2014;472(1–2):56–64. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.06.007.
- Morrison PWJ, Porfiriyeva NN, Chahal S, Salakhov IA, Lacourt C, Semina II, Moustafine RI, Khutoryanskiy VV. Crown Ethers: Novel Permeability Enhancers for Ocular Drug Delivery? *Mol Pharm*. 2017 Oct 2;14(10):3528–3538. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00556.
- Stojančević M., Pavlović N., Goločorbin-Kon S., Mikov M. Application of bile acids in drug formulation and delivery. *Front. Life Sci*. 2013;7:112–122. doi: 10.1080/21553769.2013.879925.
- Pescina S, Ostacolo C, Gomez-Monterrey IM, Sala M, Bertamino A, Sonvico F, Padula C, Santi P, Bianchera A, Nicoli S. Cell penetrating peptides in ocular drug delivery: State of the art. *J Control Release*. 2018 Aug 28;284:84–102. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.06.023. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29913221
- Sahoo SK, Dilnawaz F, Krishnakumar S. Nanotechnology in ocular drug delivery. *Drug Discov. Today*. 2008;13:144–151. doi: 10.1016/j.drudis.2007.10.021.
- Antunes A., De Geest B., Vervaeke C., Remon J. Gelucire 44/14 based immediate release formulations for poorly water-soluble drugs. *Drug Dev. Ind. Pharm*. 2012;39:791–798. doi: 10.3109/03639045.2012.709251.
- Tundisi LL, Mostaço GB, Carricondo PC, Petri DFS. Hydroxypropyl methylcellulose: Physicochemical properties and ocular drug delivery formulations. *Eur J Pharm Sci*. 2021 Apr 1;159:105736. doi: 10.1016/j.ejps.2021.105736.
- Weng J, Fink MK, Sharma A. A Critical Appraisal of the Physicochemical Properties and Biological Effects of Artificial Tear Ingredients and Formu-

- lations. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2758. Published 2023 Feb 1. doi: 10.3390/ijms24032758.
33. Rincón-Iglesias M., Lizundia E., Lanceros-Méndez S. Water-soluble cellulose derivatives as suitable matrices for multifunctional materials. *Biomacromolecules.* 2019;20:2786–2795. doi: 10.1021/acs.biomac.9b00574.
 34. National Center for Biotechnology Information (NCBI) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [1988] — [cited 2023 Jul 31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>
 35. Kathuria A, Shamloo K, Jhanji V, Sharma A. Categorization of Marketed Artificial Tear Formulations Based on Their Ingredients: A Rational Approach for Their Use. *J Clin Med.* 2021;10(6):1289. Published 2021 Mar 21. doi: 10.3390/jcm10061289.
 36. Safarzadeh M, Azizzadeh P, Akbarshahi P. Comparison of the clinical efficacy of preserved and preservative-free hydroxypropyl methylcellulose-dextran-containing eyedrops. *J Optom.* 2017;10(4):258–264. doi: 10.1016/j.optom.2016.11.002.
 37. Rajendraprasad RM, Kwatra G, Batra N. Carboxymethyl Cellulose versus Hydroxypropyl Methylcellulose Tear Substitutes for Dry Eye Due to Computer Vision Syndrome: Comparison of Efficacy and Safety. *Int J Appl Basic Med Res.* 2021;11(1):4–8. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_399_20.
 38. Prabhasawat P, Ruangvaravate N, Tesavibul N, Thewthong M. Effect of 0.3 % Hydroxypropyl Methylcellulose/Dextran Versus 0.18 % Sodium Hyaluronate in the Treatment of Ocular Surface Disease in Glaucoma Patients: A Randomized, Double-Blind, and Controlled Study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31(6):323–329. doi: 10.1089/jop.2014.0115.
 39. Maharana PK, Raghuvanshi S, Chauhan AK, Rai VG, Pattebahadur R. Comparison of the Efficacy of Carboxymethylcellulose 0.5 %, Hydroxypropyl-guar Containing Polyethylene Glycol 400/Propylene Glycol, and Hydroxypropyl Methyl Cellulose 0.3 % Tear Substitutes in Improving Ocular Surface Disease Index in Cases of Dry Eye. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2017;24(4):202–206. doi: 10.4103/meajo.MEAJO_165_15.
 40. Prinz A, Fennes C, Buehl W, Findl O. Efficacy of ophthalmic viscosurgical devices in maintaining corneal epithelial hydration and clarity: in vitro assessment. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Dec;38(12):2154–2159. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.06.054.
 41. Yusufu M, Liu X, Zheng T, Fan F, Xu J, Luo Y. Hydroxypropyl methylcellulose 2 % for dry eye prevention during phacoemulsification in senile and diabetic patients. *Int Ophthalmol.* 2018 Jun;38(3):1261–1273. doi: 10.1007/s10792-017-0590-7.
 42. Wilkins MR, Khan S, Bunce C, Khawaja A, Siriwardena D, Larkin DF. A randomised placebo-controlled trial of topical steroid in presumed viral conjunctivitis. *Br J Ophthalmol.* 2011 Sep;95(9):1299–1303. doi: 10.1136/bjo.2010.188623.
 43. Махова МВ, Ших ЕВ, Страхов ВВ, Блинов ДС, Полуосмак ГК, Семелева ЕВ, Блинова ЕВ. Клиническое и экспериментальное обоснование применения фенилэфрина с гипромеллозой в лечении перенапряжения аккомодации у пациентов с миопией. *Клиническая офтальмология.* 2023;23(1):33–38. DOI: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-33-38
 - Makhova MV, Shikh EV, Strakhov VV, Blinov DS, Poluosmak GK, Semeleva EV, Blinova EV. Clinical and experimental rationale for using phenylephrine with Hypromellose for the treatment of extra accommodation strain in patients with myopia. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology.* 2023;23(1):33–38 (in Russ.). doi: 10.32364/2311-7729-2023-23-1-33-38.)
 44. Блинова ЕВ, Полуосмак ГК, Литвин ЕА, Блинов ДС, Ших МВ, Вавилова ОС, Василькина ОВ, Ших ЕВ. Влияние гипромеллозы на динамику миодриатического эффекта фенилэфрина в эксперименте. *Российский офтальмологический журнал.* 2023;16(1):119–126.
 - Blinova EV, Poluosmak GK, Litvin EA, et al. Hypromellose improves mydriasis dynamics by phenylephrine in a rabbit experimental model. *Russian Ophthalmological Journal.* 2023;16(1):119–126. doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-1-119-126
 45. Sanap SN, Bisen AC, Kedar A, Yadav KS, Krishna A, Akhira A, Chopra S, Mugale MN, Bhatta RS. Chitosan/HPMC-based mucoadhesive film co-loaded with fluconazole and ofloxacin for management of polymicrobial keratitis. *Int J Biol Macromol.* 2022 Dec 1;222(Pt B):2785–2795. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.058.
 46. Long Y, Zhao X, Liu S, Chen M, Liu B, Ge J, Jia YG, Ren L. Collagen-Hydroxypropyl Methylcellulose Membranes for Corneal Regeneration. *ACS Omega.* 2018 Jan 31;3(1):1269–1275. doi: 10.1021/acsomega.7b01511.
 47. de Silva DJ, Olver JM. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) lubricant facilitates insertion of porous spherical orbital implants. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2005 Jul;21(4):301–2. doi: 10.1097/01.iop.0000170417.19223.6c
 48. Contreras-Salinas H, Barajas-Hernández M, Baiza-Durán LM, Orozco-Ceja V, Rodríguez-Herrera LY. Real-Life Active Surveillance of a Naphazoline/ Hypromellose Fixed Combination's Safety Profile in Peruvian Population. *Integr Pharm Res Pract.* 2021;10:127–133. Published 2021 Oct 16. doi: 10.2147/IPRPS332421.
 49. Jeganathan B, Prakya V. Interpolyelectrolyte complexes of Eudragit® EPO with hypromellose acetate succinate and Eudragit® EPO with hypromellose phthalate as potential carriers for oral controlled drug delivery. *AAPS PharmSciTech.* 2015;16(4):878–888. doi: 10.1208/s12249-014-0252-2.
 50. Mašková E, Naisierová M, Kubová K, Mašek J, Pavlovská S, Urbanová M, Brus J, Vysloužil J, Vetchý D. Highly Soluble Drugs Directly Granulated by Water Dispersions of Insoluble Eudragit® Polymers as a Part of Hypromellose K100M Matrix Systems. *Biomed Res Int.* 2019 Mar 5;2019:8043415. doi: 10.1155/2019/8043415.
 51. Zarmpi P, Flanagan T, Meehan E, Mann J, Fotaki N. Biopharmaceutical Understanding of Excipient Variability on Drug Apparent Solubility Based on Drug Physicochemical Properties: Case Study-Hypromellose (HPMC). *AAPS J.* 2020;22(2):49. Published 2020 Feb 18. doi: 10.1208/s12248-019-0411-1.
 52. Mašková E, Kubová K, Raimi-Abraham BT, Vllasaliu D, Vohlídalová E, Turánek J, Mašek J. Hypromellose — A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery. *J Control Release.* 2020 Aug 10;324:695–727. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.05.045.
 53. Bentley K, Stanton RJ. Hydroxypropyl Methylcellulose-Based Nasal Sprays Effectively Inhibit In Vitro SARS-CoV-2 Infection and Spread. *Viruses.* 2021;13(12):2345. Published 2021 Nov 23. doi: 10.3390/v13122345.
 54. Shmuel K, Dalia M, Tair L, Yaakov N. Low pH Hypromellose (Taffix) nasal powder spray could reduce SARS-CoV-2 infection rate post mass-gathering event at a highly endemic community: an observational prospective open label user survey. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(10):1325–1330. doi: 10.1080/14787210.2021.1908127.
 55. Yadavalli T, Mallick S, Patel P, Koganti R, Shukla D, Date AA. Pharmaceutically Acceptable Carboxylic Acid-Terminated Polymers Show Activity and Selectivity against HSV-1 and HSV-2 and Synergy with Antiviral Drugs. *ACS Infect Dis.* 2020;6(11):2926–2937.
 56. Siegel DT, Hubbard GB, Yan J, Cribbs B, Jain N, Yeh S, Bui D, Smith J, Barb S, Pearce W, Ward L, Hendrick AM. EFFECT OF LUBRICANTS ON CORNEAL THICKNESS AFTER VITRECTOMY. *Retina.* 2020 Aug;40(8):1616–1622. doi: 10.1097/IAE.0000000000002639.
 57. Tonjum AM. Effects of benzalkonium chloride upon the corneal epithelium studied with scanning electron microscopy. *Acta Ophthalmol.* 2009;53(3):358–366.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Бутранова Ольга Игоревна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»
Зырянов Сергей Кенсаринович
доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии; заместитель главного врача
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация
ул. Писцовая, 10, Москва, 127015, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

ABOUT THE AUTHORS

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba
Butranova Olga I.
PhD, Associate Professor, Department of general and clinical pharmacology
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba
City Clinical Hospital No. 24
Zyryanov Sergey K.
MD, Professor, head of the Department of general and clinical pharmacology; Deputy chief physician
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation
Pistovaya str., 10, Moscow, 127015, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>