

UDC 615.072-071  
DOI

A.A. TOKPANOVA, A.A. TURGUMBAYEVA, Z. ABUOVA, K.D. RAKHIMOV, R.N. TULEYEVA, G.S. TATYKHANOVA,  
A.E. JUSUPKALIYEVA

Al-Farabi Kazakh National University  
Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Satbayev University

## PREPARATION AND STANDARDIZATION OF ANTIMICROBIAL EYE DROPS WITH GOLD NANOPARTICLES BASED ON THE SAFFLOWER SEED EXTRACT

**Resume:** the article presented reflects the current results of the pharmaceutical development of antimicrobial and anti-inflammatory eye drops based on the Safflower seed extract with the addition of gold nanoparticles that are anticipated to have enhanced antibacterial activity due to the properties of gold nanoparticles and presumably cause minimal to no side effects. The combination of the plant-based eye drops that had been proven to exhibit antimicrobial properties with the known antibacterial agents such as gold nanoparticles is predicted to enhance the effectiveness of the proposed product that can therefore potentially be commensurable with the existing synthetic antimicrobial eye formulations in performance and demonstrate better safety in comparison with those mentioned. The development is also intended to broaden the effective use of gold nanoparticles as antimicrobial agents to contribute to the resolution of the antibiotic resistance problem in ophthalmology. In this article, the developed formulation is being assessed according to the state pharmacopoeial requirements and the results regarding organoleptic properties (such as transparency, color and clarity), identification, pH indication, viscosity and osmolality show the potential ability of the obtained eye drops to be effective for the delivered digits fall in the control range and thus correspond to all the acceptance criteria.

**Key words:** gold nanoparticles, eye drops, antibacterial, *Carthamus tinctorius L.*, standardization, transparency, pH, zeta-potential, viscosity, osmolality.

A.A. Токпанова, А.А. Тургумбаева, Ж. Абуова, К.Д. Рахимов, Р.Н. Тулеева, Г.С. Татыханова, А.Е. Джусупкалиева  
әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті  
С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті  
Қ. И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті

**МАҚСАРЫ ТҰҚЫМЫНЫҢ СЫҒЫНДЫСЫ НЕГІЗІНДЕ АЛТЫН НАНОБӨЛШЕКТЕРІ БАР МИКРОБҚА ҚАРСЫ КӨЗ ТАМШЫЛАРЫН ДАЙЫНДАУ ЖӘНЕ СТАНДАРТТАУ**

**Түйін:** ұсынылған мақалада алтын нанобөлшектері қосылған мақсары тұқымының сығындысы негізінде микробқа қарсы және қабынуға қарсы көз тамшыларын әзірлеудің қазіргі фармацевтикалық нәтижелерін көрсете отырып, жоғары бактерияға қарсы белсенділікті бағалау және жанама әсерлердің қауіпін барынша азайту. Өсімдік негізіндегі қабынуға қарсы көз тамшыларының алтын тәрізді нанобөлшектерді құрайтын белсенді бактерияға қарсы агенттермен үйлесуі ұсынылатын өнімнің тиімділігін арттыратыны анықталды, нәтижесінде болжамды синтетикалық микробқа қарсы препараттарға әсері туралы болжауға болады. көздер, сонымен бірге қауіпсіздік профилін жақсартады. Әзірлеу сонымен қатар антибиотиктерге төзімділік мәсе-

A.A. Токпанова, А.А. Тургумбаева, Ж. Абуова, К.Д. Рахимов, Р.Н. Тулеева, Г.С. Татыханова. А.Е. Джусупкалиева  
Казахский национальный университет им. аль-Фараби  
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова  
Казахский национальный исследовательский технический университет имени К. И. Сәтбаева

**ПОЛУЧЕНИЕ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ С НАНОЧАСТИЦАМИ ЗОЛОТА С АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ СЕМЯН САФЛОРА КРАСИЛЬНОГО**

**Резюме:** в представленной статье отражены текущие результаты фармацевтической разработки противомикробных и противовоспалительных глазных капель на основе экстракта семян Сафлора красильного с добавлением наночастиц золота, которые потенциально обладают повышенной антибактериальной активностью и минимизируют риск возникновения побочных эффектов. Предполагается, что объединение противовоспалительных глазных капель на растительной основе с известными антибактериальными агентами, такими как наночастицы золота, повысит эффективность предлагаемого продукта, который в результате потенциально может быть сопоставим по действию с существующими синтетическими противомикробны-

лесін шешу үшін микробқа қарсы агенттер ретінде алтын нанобөлшектерін пайдалануды кеңейтуге бағытталған. Бұл мақалада фармакопейлық талаптарға сәйкес индикациялау үшін дәрілік препаратты әзірлеген бағалау формуласы келтірілген және органолептикалық қасиеттері (мөлдірлігі, түсі және механикалық қоспалардың болмауы), сәйкестендіру, рН, тұтқырлық және осмолярлық сияқты параметрлер бойынша нәтижелерді алу, өнімнің ықтимал әлеуетті тиімділігі, өйткені шығарылым рұқсат етілген шектерге түседі, бұл барлық қабылдау критерийлерінің орындалғанын көрсетеді.

**Түйінді сөздер:** алтын нанобөлшектері, көз тамшылары, бактерияға қарсы, *Carthamus tinctorius L.*, стандарттау, мөлдірлік, рН, зета потенциалы, тұтқырлық, осмолярлық.

## Introduction

This article contains the method of preparation of gold nanoparticles and standardization of eye drops with addition of the preliminarily obtained gold nanoparticles. The standardization parameters observed in the article include transparency, color, clarity, identification (zeta-potential), pH, viscosity and osmolality. The purpose of the work is to deliver on the current results of analysis of the developed eye drop samples to establish their eligibility. The main objectives pursued by the given article include characterizing the obtained samples of the described eye drops through the above listed standardization parameters and therefore pick the sample acceptable for following analysis.

## Experimental

### Materials and methods:

Single-stage chemical reduction synthesis; zeta-potential analysis; organoleptic analysis; viscosimetry; osmometry; microwave reactor Monowave 50 Anton Raag; WALLIS zeta-potential analyzer; HI2020-02 pH analyzer; capillary viscometer ( $d = 0.84$  mm); K-7400S osmometer-cryoscope.

## Results and Discussion

### Generation and stabilization of gold nanoparticles

The synthesis of gold nanoparticles was carried out using single-stage reduction by heating a mixture of 0.33 ml (100 mg / l) of  $\text{HAuCl}_4$ , 4 ml of 0.5 M KOH and 0.5% and 4% polymer solutions at 100 °C in a microwave reactor (Monowave 50 Anton Raag, Austria). This led to a color change from yellow to wine-red or purple due to the formation of gold nanoparticles. The natural polysaccharide gellan was used as both stabilizer and reducing agent [1]. Characterization of gold nanoparticles

The synthesized gold nanoparticles were characterized by their zeta potential [2] using zeta-potential analyzer. The zeta potential measurements of nanoparticles were measured on a WALLIS zeta analyzer (UK). The results are depicted in the Figure 1.

### Preparation of eye drops samples with gold nanoparticles based on the Safflower seed extract

The obtained gold nanoparticles were mixed with the

preparations for eyes and at the same time demonstrate improved safety profile. Development also directed to expansion of spectrum of effective use of gold nanoparticles as antimicrobial agents for solving the problem of antibiotic resistance. In this article, the evaluation of the developed pharmaceutical form is carried out in accordance with the requirements of the state pharmacopoeia and the results obtained for such parameters, as organoleptic properties (transparency, color and absence of mechanical inclusions), identification, pH indicator, viscosity and osmolality, demonstrate a high potential effectiveness of the product, since the resulting data fall within the admissible limits, which speaks in favor of the acceptability of the preparations.

**Ключевые слова:** наночастицы золота, глазные капли, антибактериальный, *Carthamus tinctorius L.*, стандартизация, прозрачность, рН, дзета-потенциал, вязкость, осмолярность.

pre-prepared standardized ophthalmological solution of the following composition: Safflower seed extract, hyaluronic acid, nicotinic acid 1%, boric acid 1.9%, water for injections [3]. Overall, three different samples were obtained by introducing the concentrated solution of gold nanoparticles in different quantities to see which one performs best. The quantitative composition of the three samples is given in the Table 1.

### Standardization of eye drops samples with gold nanoparticles based on the Safflower seed extract

Organoleptic analysis: the three samples were assessed regarding the following parameters – transparency, color and clarity. According to the results of the organoleptic study, the Sample 2 out of the three is the only one that meets the state pharmacopoeial requirements, which is why all the following quality control parameters are analyzed regarding the Sample 2 that turned out to be transparent with a hint of color.

Identification: to identify the presence of gold nanoparticles in the Sample 2 its zeta potential was also determined using the earlier established method. The results of the Sample 2 zeta potential analysis are presented in the Figure 2.

pH: the HI2020-02 pH analyzer determined the pH of the ophthalmologic solution in the Sample 2 as  $7.40 \pm 0.05$ , which matches the acceptable range [4].

Viscosity: the viscosity of the solution was determined by the method of capillary viscometry at  $20 \pm 0.1$  °C and equaled 12-15 cSt. The flow time from one mark of the viscometer to another was measured with a stopwatch with an accuracy of one fifth of a second [5].

Osmolality: osmotic mass concentration was measured using the K-7400S osmometer-cryoscope. The scale of the equipment was set to zero value using water. It was then calibrated by putting standard solutions into the measuring cell and starting the process of system cooling. To prevent hypothermia, measuring device is usually programmed to work at temperatures lower than the expected cryoscopic reduction temperature. The corresponding

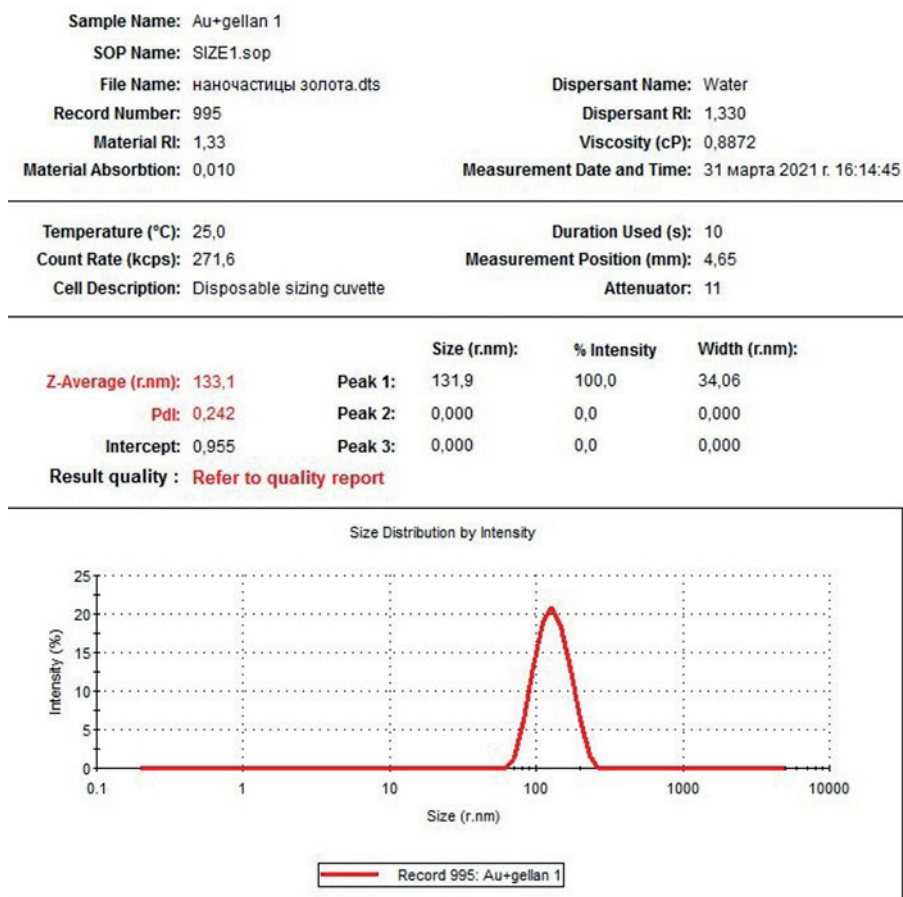


Figure 1 - Gold nanoparticles zeta-potential

Table 1 - The composition of the obtained eye drops samples with the addition of gold nanoparticles

Name	Function	Quantity in Sample 1. ml	Quantity in Sample 2, ml	Quantity in Sample 3, ml
Safflower seeds extract	active ingredient	1.70	1.70	1.70
Gold nanoparticles (concentrated solution)	active ingredient	1.20	0.90	0.60
Hyaluronic acid	prolongator	1.10	1.10	1.10
Nicotinic acid 1%	eye-lens energy metabolism stimulant	1.19	1.19	1.19
Boric acid 1.9%	preserving agent	0.01	0.01	0.01
Water for injections	solvent	to 6 ml	to 6 ml	to 6 ml

device indicates that the balance is achieved. Before each measurement, a cell is rinsed with the appropriate standard solution. The same operations are carried out with the sample solution. The cuvette is rinsed before each measurement with the sample solution [6]. The results shown by the osmometer totaled in the range between 286 mOsm/kg and 308 mOsm/kg.

The obtained results are summarized in the Table 2.

**Conclusions**

The executed work and its results presented in the article determined the optimal composition of the proposed eye drops out of the three prepared samples and the results of the following analysis of the eligible sample 2

meet all the corresponding requirements regarding the mentioned parameters, which proves its total acceptability for further standardization and analysis. The deliverables of the work provided the data regarding the eye drops' description via organoleptic analysis, which determined that the solution in Sample 2 is liquid, transparent with no visible particulate matter with a hint of color; pH that equaled 7.40±0.05; viscosity that resulted in 12.0-15.0 cSt; and osmolality which is 286-308 mOsm/kg. All of the reported digits fall in the acceptable range in corresponding parameters and identify the Sample 2 as the one suitable for further assessment.

Sample Name: Сафлор Дзета 2  
 SOP Name: ZETA.sop  
 File Name:  
 Record Number: 33  
 Date and Time: 31 марта 2021 г. 12:34:02  
 Dispersant Name: Water  
 Dispersant RI: 1,330  
 Viscosity (cP): 0,8872  
 Dispersant Dielectric Constant: 78,5

Temperature (°C): 25,0  
 Count Rate (kcps): 35,4  
 Cell Description: Zeta dip cell  
 Zeta Runs: 10  
 Measurement Position (mm): 4,50  
 Attenuator: 10

	Mean (mV)	Area (%)	Width (mV)
Zeta Potential (mV): -1,92	Peak 1: -1,92	100,0	8,73
Zeta Deviation (mV): 8,73	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,0115	Peak 3: 0,00	0,0	0,00

Result quality : See result quality report

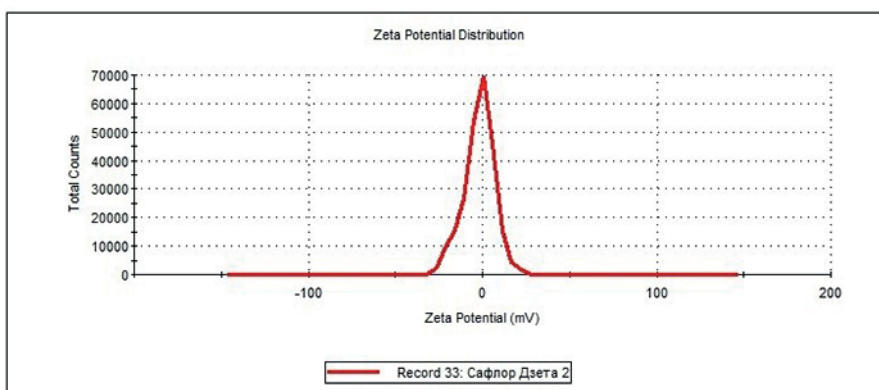


Figure 2 - Sample 2 eye drops and gold nanoparticles zeta potential

Table 2 - The results of the standardization - summary

Parameters	Results
Description (transparency and color)	Transparent clear liquid with a hint of color
pH	7.40±0.05
Viscosity	12.0-15.0 cSt
Osmolality	286-308 mOsm/kg

REFERENCES

- 1 Sónia Alexandra Correia Carabineiro. Synthesis and applications of gold nanoparticles. *Advances in Nanotechnology*. 2014;12:95-122.
- 2 Amir T., Fatma A., Hakan A. Gold Nanoparticle Synthesis and Characterization. *Haceteppe J. Bol. & Chem*. 2009;37(3):217-226.
- 3 Rakhimov K.D., Abuova Zh.B., Turgumbaeva A.A. Prospects for the use of safflower (*Carthamus tinctorius* L.) in ophthalmology. *Reports of the national academy of sciences of the Republic of Kazakhstan*. 2020;2(330):29-35.
- 4 Uddin M.S., Al Mamun A., Tanvir Kabir M., Setu J.R., Zaman S., Begum Y., Amran M.S. Quality Control Tests for Ophthalmic Pharmaceuticals: Pharmacopoeial Standards and Specifications. *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2017;14(2):1-17.
- 5 Dabir S. Viswanath, Tushar K. Ghosh, Dasika H.L. Prasad, Nidamarty V.K. Dutt, Kalipatnapu Y. Rani. *Viscosity of Liquids: Theory, Estimation, Experiment, and Data*. Springer Science & Business Media. 2007:413.
- 6 Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Kazakhstan = The State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. *Zhibek Zholy*. 2008;1:91-92.

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

**Қаржыландыру** жүргізілмеді.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

**Финансирование** – не проводилось.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

**Funding** - no funding was provided.

*Information about authors:*

**Токпанова, А.А.** (contact person); 2nd year Master's student, department of fundamental medicine – pharmacy; Al-Farabi Kazakh National University; e-mail: aida.tokpanova@gmail.com, Almaty, Kazakhstan, +77079714363;

**Turgumbayeva, A.A.** – doctor of pharmaceutical sciences, associated professor, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan (ORCID ID: 0000-0002-8000-9202).

Abuova Z. – 3rd year PhD student, department of clinical pharmacology Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan (ORCID ID: 0000-0001-7148-3095).

**Rakhimov, K.D.** – doctor of medicine, professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, head of department of clinical pharmacology in Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan (ORCID ID: 0000-0003-3125-6845).

**Tuleeva, R.N.** – 2nd year PhD student, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan.

Tatykhanova, G.S. – Candidate of chemical sciences, Deputy Head of the Engineering Profile Laboratory, Satbayev University, Almaty, Kazakhstan.

**Jusupkaliyeva, A.E.** – bachelor's student in technology of pharmaceutical manufacturing major in Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan.

*Авторлар туралы мәліметтер:*

**Токпанова, А.А.** (Байланыстағы тұлға); «Фармация» іргелі медицина кафедрасы магистратурасының 2 курс студенті; әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті; e-mail: aida.tokpanova@gmail.com, Алматы, Қазақстан, +77079714363;

**Тургумбаева, А.А.** – фармацевтика ғылымдарының докторы, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ доценті, Алматы, Қазақстан.

**Абуова Ж.** – С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің клиникалық фармакология кафедрасының 3 курс PhD докторанты, Алматы, Қазақстан.

**Рахимов, Қ.Д.** – медицина ғылымдарының докторы, профессор, Қазақстан Республикасы Ұлттық ғылым академиясының академигі, С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің клиникалық фармакология кафедрасының меңгерушісі, Алматы, Қазақстан.

**Тулеева Р.Н.** – 2 курс PhD докторанты, әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы, Қазақстан.

**Татыханова, Г.С.** – химия ғылымдарының кандидаты, Қ.И.Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық ғылыми-зерттеу техникалық университетінің инженерлік профиль зертханасы меңгерушісінің орынбасары, Алматы, Қазақстан.

**Джусупкалиева, А.Е.** – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығының бакалавриаты, С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан.

*Информация об авторах:*

**Токпанова, А.А.** (контактное лицо); студент 2 курса магистратуры, Кафедра фундаментальной медицины ОП «Фармация»; Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби; e-mail: aida.tokpanova@gmail.com, Алматы, Казахстан, +77079714363;

**Тургумбаева, А.А.** – доктор фармацевтических наук, доцент, Казахский Национальный Университет им.аль-Фараби, Алматы, Казахстан.

**Абуова Ж.** – студент 3 курса PhD, Кафедра клинической фармакологии, Казахский Национальный Медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан.

**Рахимов К.Д.** – доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук РК, заведующий кафедры клинической фармакологии в Казахском Национальном медицинском университете им. С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан.

**Тулеева Р.Н.** – студент 2 курса PhD, Казахский Национальный Университет им.аль-Фараби, Алматы, Казахстан.

**Татыханова Г.С.** – кандидат химических наук, заместитель руководителя Лаборатории инженерного профиля, Казахский национальный исследовательский технический университет имени К. И. Сатпаева, Алматы, Казахстан.

**Джусупкалиева, А.Е.** – студент бакалавриата, специальность «Технология фармацевтического производства», Казахский Национальный Медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова, Алматы, Казахстан.