

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра технологій фармацевтичних препаратів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: «ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ГЕЛЮ
ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ»

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фс18(4,5з)-016
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Аліна БОДЮЛ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к.т.н., доцент
Тетяна ПЛУГІНА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової фармації та економіки ІПКСФ, к.фарм.н.,
доцент В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

У роботі наведено результати розробки науково обґрунтованого складу гелю з ципрофлоксацином. За допомогою фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень проведено визначення оптимальної концентрації допоміжних речовин та досліджено властивості розробленого складу.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 52 сторінки, містить 7 таблиць, 7 рисунків, 62 джерела літератури, 1 додаток.

Ключові слова: гель, ципрофлоксацин, допоміжні речовини.

ANNOTATION

The work presents the results of the development of a scientifically based gel composition with ciprofloxacin. With the help of physico-chemical and pharmaco-technological studies, the optimal concentration of auxiliary substances was determined and the properties of the developed composition were investigated.

The work consists of the following parts: introduction, review of literature, selection of research methods, experimental part, general conclusions, list of used literary sources, total volume of work 52 pages, contains 7 tables, 7 figures, 62 sources of literature, 1 addition.

Key words: gel, ciprofloxacin, excipients.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ	8
1.1. Поширеність запальних захворювань в офтальмології	8
1.2. Ципрофлоксацин	11
1.3. Сучасний стан асортименту очних лікарських засобів для місцевого застосування на українському фармацевтичному ринку	21
1.4. Обґрунтування вибору об'єкту дослідження	24
1.5. Гелі як лікарська форма	24
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	32
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	33
2.1. Об'єкти дослідження	36
2.2. Методи досліджень	38
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ОЧНОГО ГЕЛЮ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ	41
3.1. Мікроскопічне вивчення кристалів ципрофлоксацину	41
3.2. Вибір реологічного оптимуму очних гелів	43
3.3. Експериментальне обґрунтування складу і технології очного гелю ципрофлоксацину	44
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	51
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	53
ДОДАТКИ	60

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АНД – аналітична нормативна документація;
АТ – акціонерне товариство;
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
ВАТ – відкрите акціонерне товариство;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
ВРП – водорозчинні полімери;
ГЛБ – гідрофільно-ліпофільний баланс;
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота;
ДР – допоміжна речовина;
ДФУ – Державна фармакопея України;
ЗАТ – закрите акціонерне товариство;
ЕЦ – етилцелюлоза;
ЄФ – Європейська фармакопея;
ЄС – Європейський Союз;
КМОЕЦ – карбоксиметилоксиетилцелюлоза;
МІК – мінімальна інгібуюча концентрація;
МКЯ – методи контролю якості;
МНН – міжнародна непатентована назва;
М.м. – молекулярна маса;
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;
МОПЦ – метилоксипропілцелюлоза;
МХОК – монохлороцтова кислота;
МЦ – метилцелюлоза;
НТД – нормативно-технічна документація;
НФаУ – Національний фармацевтичний університет;
ОЕМЦ – оксиетилметилцелюлоза;
ОЕЦ – оксиетилцелюлоза;
ОПЦ – оксипропілцелюлоза

ПАР – поверхнево-активна речовина;
ПАТ – публічне акціонерне товариство;
ПЕГ – поліетиленгліколь;
ПрАТ – приватне акціонерне товариство;
ПЕО – поліетиленоксид;
РНК – рибонуклеїнова кислота;
СП – спільне підприємство;
ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю;
ТУ – технічні умови;
ФС – фармакопейна стаття;
ФФ – фармацевтична фірма;
ф/ф– фармацевтична фабрика;
ШКТ – шлунково-кишковий тракт;
Na-КМЦ – натрієва сіль карбоксиметилцелюлози;
Na-МХОК – натрієва сіль монохлороцтової кислоти;
Na-ПАЦ – натрієва сіль поліаніонної целюлози.

ВСТУП

Актуальність теми. Захворювання переднього відрізка ока, що викликаються мікробними збудниками, займають важливе місце в офтальмології. Поширеність очних захворювань, що викликаються мікроорганізмами, обумовлює необхідність розробки сучасних антибактеріальних препаратів місцевої дії. Цій проблемі присвячені роботи вітчизняних учених.

Однією з раціональних для очної практики лікарських форм є гелі внаслідок зручності застосування, транспортування і зберігання. Проте на сучасному вітчизняному фармацевтичному ринку асортимент антибактеріальних очних м'яких лікарських форм недостатній.

На теперішній час в офтальмології широке поширення отримали антимікробні препарати з групи фторхінолонів, особливо, ципрофлоксацин, високоактивні відносно грамнегативних аеробних мікроорганізмів. Переважно це зарубіжні лікарські препарати у формі очних крапель. У зв'язку з вищезгаданим є актуальним проведення досліджень по розробці препаратів ципрофлоксацину для офтальмології в м'яких лікарських формах.

Мета дослідження. Метою роботи є розробка складу та технології м'якої лікарської форми з ципрофлоксацином у вигляді гелю для застосування в офтальмології.

Завдання дослідження. Вивчити асортимент офтальмологічних лікарських засобів і обґрунтувати доцільність розробки м'яких очних лікарських форм ципрофлоксацину; проаналізувати і узагальнити сучасні літературні дані по створенню м'яких лікарських форм для лікування запальних захворювань очей; провести фізико-хімічні дослідження ципрофлоксацину; розробити склад і технологію очного гелю ципрофлоксацину.

Об'єкт дослідження. Гелеві основи, субстанції ципрофлоксацину, гель з ципрофлоксацином.

Предмет дослідження. Визначення оптимальної концентрації допоміжних речовин, дослідження фармако-технологічних та фізико-хімічних властивостей розробленого складу.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані загальноприйняті органолептичні, технологічні, фізико-хімічні, математичні, методи досліджень, що дозволяють об'єктивно і повно оцінити якісні і кількісні показники даного лікарського засобу на підставі експериментально одержаних результатів.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень розроблено оптимальний склад очного гелю для лікування виразки рогівки та поверхневих інфекцій ока і його придатків, спричинених штамами бактерій, чутливими до ципрофлоксацину.

Апробація результатів дослідження і публікації. За темою кваліфікаційної роботи опубліковані тези доповіді:

1. Бодюл А. Г., Плугіна Т. В., Безрукавий Є. А. Реологічні дослідження очного гелю з ципрофлоксацином // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць X Міжнародної науково-практичної конференції (10-11 листопада 2022 р.), випуск 1. Х.: Вид-во НФаУ, 2022. С. 104-105.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 52 сторінках машинопису, складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 7 таблицями та 7 рисунками.

Список використаної літератури містить 62 джерела, у тому числі 55 іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ

1.1. Поширеність запальних захворювань в офтальмології

Запальні захворювання очей є однією з найбільш актуальних проблем сучасної офтальмології. Так, в Україні число осіб, що звертаються із запальними захворюваннями, досягає 8 млн. в рік, складаючи 40,2% серед амбулаторних хворих і понад 50% серед госпіталізованих [6]. У 80% випадків вони служать причиною тимчасової непрацездатності, а в 10% випадків призводять до стійкої втрати зорових функцій [6].

Бактерійна інфекція є однією з головних причин розвитку запальних захворювань [32, 40].

Найчастіше зустрічаються кон'юнктивіти (66,7%) і блефарити (23,3%). Рідше виявляють запальні поразки рогівки (4,2%) і внутрішніх оболонок ока - увеїти, хоріоретиніти, неврити (5,8%), але саме ці захворювання є частою причиною пониження зору і сліпоти [6]. Медико-соціальна значущість запальних захворювань очей визначається їх надзвичайно високою поширеністю, а також важкими зоровими результатами. По різних даним, є тенденція до росту числа запальних захворювань очей.

У області епідеміології бактерійних захворювань очей останніми роками відзначаються наступні негативні тенденції:

- ріст резистентних штамів збудників (до деяких аміноглікозидів до 70%), полірезистентність [31, 45];
- зрушення у бік грамнегативних збудників, агресивніших, як, наприклад, синегнійна паличка;
- більше 30% бактерійних кератитів пов'язані з носінням контактних лінз [35], за даними літератури, вірогідність інфекційної поразки рогівки у осіб, що застосовують контактні, лінзи, складає 0,21% в рік, при цьому у тих,

хто залишає лінзи на ніч, цей показник в 10-15 разів вище [31];

– частіше стала зустрічатися токсико-алергічна реакція на інтенсивне, безконтрольне, тривале застосування ліків сучасної терапії; тут важливе причинне значення мають неякісні препарати і небезпека алергічної реакції на консерванти і лікарську основу очних крапель [30].

Труднощі лікування бактерійних інфекцій пов'язані також з тим, що інфекційні захворювання переднього відділу ока часто супроводжуються синдромом сухого ока, який обумовлює погану переносимість місцевої антибактеріальної терапії [41].

Найбільш частими збудниками бактерійних кон'юнктивітів є грампозитивні бактерії: коагулазонегативні стафілококи (*S. epidermidis* та ін.), *S. aureus*, *S. pneumoniae*, а також грамнегативні *H. influenzae* і *Ps. aeruginosa*. Вони ж виступають і в якості найбільш частих збудників післяопераційних ендoftальмітів [44].

Серед збудників бактерійного кератиту стафілококи складають 45%, стрептококи - 12%, синьогнійна паличка - 10%, гриби - 7%, акантамеби - 1,6% [31].

В український реєстр лікарських засобів входять з антимікробних лікарських засобів місцевої дії гентаміцину сульфат, очні краплі 0,3% і тетрацикліну очна мазь 1% [52]. Застосування тетрацикліну обмежене у зв'язку з поширеністю тетрацикліностійких штамів [38]. До гентаміцину число стійких штамів досягає 63,3% [61].

Сьогодні в усіх економічно розвинених країнах переважна більшість діагностичних, лікувальних і хірургічних маніпуляцій в офтальмології проводяться в амбулаторних умовах.

Використання сучасних технологій обумовлює підвищені вимоги до лікування і профілактики бактерійних інфекцій очей. Завдяки широкому спектру антимікробної дії, високій біодоступності, хорошим фармакокінетичним властивостям, низькій токсичності значною мірою відповідають цим вимогам препарати фторхінолонів [6].

Фторхінолони ефективні відносно майже усіх збудників, що викликають бактерійні і хламідійні інфекції очей [58]. Загальновизнано, що хінолони забезпечують вищу ефективність і знижують ризик інфекції рогівки. Препарати добре переносяться при введенні всередину, а також у вигляді очних крапель і мазей, малотоксичні, не роблять виражених побічних ефектів і алергізуючої дії [35].

Фторхінолони - препарати класу хінолонів, використовувані в клінічній практиці з початку 60-х років, по механізму дії принципово відрізняються від інших антимікробних препаратів, що забезпечує їх активність відносно стійких, у тому числі полірезистентних, штамів мікроорганізмів.

Клас хінолонів включає дві основні групи препаратів, що принципово розрізняються по структурі, активності, фармакокінетиці і широті показань до застосування: нефторовані хінолони і фторхінолони. Хінолони класифікують за часом введення в практику нових препаратів з поліпшеними антимікробними властивостями.

Згідно робочої класифікації, запропонованою R. Quintiliani (1999), хінолони розділяють на чотири покоління (таблиця. 1.1.). Перераховані препарати зареєстровані в Україні. За кордоном застосовуються і деякі інші препарати класу хінолонів, головним чином фторхінолони.

Таблиця 1.1.

Класифікація антибактеріальних засобів групи хінолонів

I покоління:	II покоління:	III покоління:	IV покоління:
Налідиксова кислота	Норфлуксацин	Левовфлуксацин	Моксифлуксацин
Оксолінова кислота	Офлуксацин	Спарфлуксацин	
Піпемідова (піпемідієва) кислота	Пефлуксацин		
	Ципрофлуксацин		

Хінолони I покоління переважно активні відносно грамнегативної флори і не створюють високих концентрацій в крові і тканинах.

Фторхінолони, дозволені для клінічного застосування з початку 80-х років (II покоління), відрізняються широким спектром антимікробної дії, включаючи стафілококи, високою бактерицидною активністю і хорошою фармакокінетикою, що дозволяє застосовувати їх для лікування інфекцій різної локалізації.

Фторхінолони, введені в практику з середини 90-х років (III - IV покоління), характеризуються вищою активністю відносно грампозитивних бактерій (передусім пневмококів), внутрішньоклітинних патогенів, анаеробів (IV покоління), а також ще більше оптимізованою фармакокінетикою, вважаються «респіраторними» фторхінолонами.

Фармакологічна дія фторхінолонів - антибактеріальна широкого спектру, бактерицидна. Фторхінолони інгібують ДНК-гіразу (топоізомерази II і IV, відповідальні за процес укладання хромосомної ДНК в суперспіраль навколо ядерної РНК), порушують біосинтез ДНК, ріст і ділення бактерій; викликає виражені морфологічні зміни (в т.ч. клітинної стінки і мембран) і швидку загибель клітини [32, 46], діють на мікроорганізми в період росту і спокою, мають постантибіотичний ефект [12, 43].

1.2. Ципрофлоксацин

Ципрофлоксацин - антибактеріальний засіб з групи фторхінолонів II покоління. Він є 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбонової кислоти гідрохлориду моногідрат.

Ципрофлоксацин відрізняється від інших хінолонів наявністю атома фтору в 6 положенні, піперазинового циклу в 7 положенні і циклопропілового радикалу в 1 положенні.

Ципрофлоксацин розроблений фірмою Bayer AG, перші публікації по препараті з'явилися в 1982 році.

Комерційні синоніми: ципробай (Bayer), афеноксин (Faran Laboratories), ифиципро (Unique), квинтор (Torrent), медоциприн (Medochemie), неофлоксин (Beximco), сифлокс (Eczacibasi), цепова (Lupin), ципринол (KRKA), ципроквин (Коргап), ципромед (Promed Exports), ципропан (Panacea Biotec), ципросан (Rusan Pharma), ципрофлоксацин (Promed Exports, Wave International, Mesco Pharmaceuticals, Мосхимфармпрепараты), ципроцинал Zdravle), цитерал (Alkaloid), цифлоцин (Deva Holding), цифран (Ranbaxy), Cipro (Miles Inc. Pharmaceutical) і інші [46].

1.2.1. Спектр антимікробної активності ципрофлоксацину

Ципрофлоксацин має широкий спектр протимікробної дії, являється найбільш активним фторхіолоном відносно більшості грамнегативних бактерій; менш виражений його вплив на анаеробів.

Чинить дію на *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Acinetobacter* spp., *Acinetobacter calcoaceticus*, *Aeromonas caviae*, *Aeromonas hydrophila*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus ducreyi*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella enteritidis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*. У кислому середовищі активність знижується.

Перевершує інші фторхінолони по активності відносно *P.aeruginosa*.

Застосовується в комбінованій терапії стійких до ліків форм туберкульозу.

Більшість стафілококів, стійких до метициліну, резистентна до ципрофлоксацину [24, 39]. До ципрофлоксацину помірно чутливі *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium avium* (розташовані внутрішньоклітинно).

До ципрофлоксацину резистентна більшість штамів *Burkholderia cepacia* і деякі штами *Stenotrophomonas maltophilia*, а також *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium difficile*, *Nocardia asteroides*. Неефективний відносно *Treponema pallidum*.

Крім того, ципрофлоксацин має достатню активність проти грампозитивних коків - стрептококів групи А, В, З, *Streptococcus faecalis*, *P. aeruginosa*; хламідій і микоплазм. У таблиці 1.2 вказані МІК ципрофлоксацину для деяких видів мікроорганізмів [24].

Таблиця 1.2.

Активність ципрофлоксацину проти грамнегативних бактерій і стафілококу

№	Вид мікроорганізмів	МІК, мг/л
1	<i>Citrobacter</i> spp.	0,008-0,03
2	<i>Enterobacter</i> spp.	0,03-0,06
3	<i>E. coli</i>	0,004-2
4	<i>Klebsiella</i> spp.	0,06-0,25
5	<i>Proteus</i> spp.	0,03
6	<i>Salmonella</i> spp.	0,015-0,25
7	<i>Shigella</i> spp.	0,015-0,25
8	<i>H. influenzae</i>	0,008-0,032
9	<i>P. aeruginosa</i>	0,25-2
10	<i>S. aureus</i>	0,25-1
11	<i>Streptococcus</i> spp.	0,5-8

Резистентність розвивається повільно і поступово («багатоступінчастий» тип). Відсутня перехресна стійкість з пеніцилінами, цефалоспоринами, аміноглікозидами [52].

Бактерицидна активність фторхінолонів другого покоління (ципрофлоксацин і офлоксацин) порівнянна з такою у левофлоксацина (третє покоління) [25].

1.2.2. Фармакокінетика ципрофлоксацину

При вживанні ципрофлоксацин швидко і досить повно всмоктується з ШКТ, абсорбція здійснюється переважно в дванадцятипалій і худій кишці. Абсолютна біодоступність - 60-80%. С_{max} досягається через 1-1,5 ч і при дозах 250, 500 і 750 міліграм складає 0,1; 0,2 і 0,4 мкг/мл відповідно. Їда уповільнює всмоктування, але не змінює С_{max} і біодоступність. Після 60 мін в/в інфузії в дозах 200 і 400 міліграм С_{max} - 2,1 і 4,6 мкг/мл, концентрація в плазмі через 12 годин складає 0,1 і 0,2 мкг/мл відповідно. Зв'язування з білками плазми складає 20-40%. Проникає в тканини, рідини і клітини, створюючи високі концентрації у бруньках, жовчному міхурі, печінці, легенях, слизовій оболонці бронхів і синусів, жіночих статевих органах, клітинах (полінуклеарах, макрофагах), що фагоцитують, сечі, мокроті, жовчі, рідині шкірного пухиря; виявляється в передміхуровій залозі, спинномозковій рідині (менше 10% рівня в плазмі, при менінгіті - до 45% і більше), слині, шкірі, жировій тканині, м'язах, кістках, хрящах, проходить через плаценту. Період напіврозпаду при вживанні - 3,5-5 ч, при в/у введенні - 5-6 ч. Загальний кліренс - близько 35 л/ч. Біотрансформується в печінці (15-30%) з утворенням малоактивних метаболітів (діетилципрофлоксацин, сульфоципрофлоксацин, оксоципрофлоксацин, формілципрофлоксацин). Виводиться в основному нирками (шляхом клубочкової фільтрації і канальцевої секреції) в незмінену виді (при вживанні - 40-50%, потім в/у введення - 50-70%) і у вигляді метаболітів (при вживанні - 15%, при в/у введенні - 10%), інша частина

- через ШКТ (з жовчю і фекаліями); невелика кількість екскретує лактируючими молочними залозами. Концентрації в сечі значно перевершують мінімальну пригнічуючу концентрацію (МІК) для більшості збудників інфекцій сечовивідних шляхів. Не виявлено кумуляції після вживання в дозі 500 міліграм 2 рази в добу впродовж 5 днів або в/у введення по 100, 150 і 200 міліграм 2 рази в добу впродовж 7 днів. При хронічному цирозі печінки фармакокінетика не змінюється, у пацієнтів з нирковою недостатністю подовжується період напіврозпаду.

При використанні очних крапель, що містять ципрофлоксацину гідрохлорид, в око закопують кожні 2 ч впродовж 2 днів, а потім кожні 4 ч впродовж 5 днів, при цьому С_{тах} в плазмі - менше 5 нг/мл, середня концентрація - нижче 2,5 нг/мл [32].

Ципрофлоксацин чинить антибактеріальну дію при концентраціях від 0,001 до 2 міліграма/мл Ефективний час дії ципрофлоксацину в кон'юнктиві - від 15 хв до 2 годин, в рогівці - від 10 хв до 6 годин, у волозі передньої камери - від 10 хв до 4 годин [27].

Ефективність ципрофлоксацину при лікуванні очних інфекцій пов'язана, зокрема, з його хорошою проникаючою здатністю у біологічні рідини, обумовленою властивістю ліпофільності. Ципрофлоксацин проникає у водянисту вологу і склоподібне тіло. Середні концентрації після місцевого використання складають $0,44 \pm 0,07$ мкг/мл у водянистій волозі і $0,22 \pm 0,04$ мкг/мл в склоподібному тілі. Відмінності між концентраціями ципрофлоксацину у водянистій волозі і скловидному тілі можуть бути пов'язані з великою кількістю бар'єрів на шляху проникнення і з вищим чинником розбавлення, який зростає у зв'язку з великим об'ємом вологи склоподібного тіла [29, 40]. У незапаленому оці концентрація ципрофлоксацину в склоподібному тілі не досягає МПК для деяких бактерій [32], також і при ентеральному його застосуванні [51]. За наявності запального процесу концентрація ципрофлоксацину збільшується як у водянистій волозі, так і в склоподібному тілі [15, 16].

Виводиться препарат переважно через нирки (до 50%). Залишкові концентрації ципрофлоксацину можуть визначатися впродовж 24 годин після інсталяції.

Доведена безпека застосування ципрофлоксацину у дітей. З 634 підлітків і дітей до 17 років тільки в 8 випадках була відмічена артралгія [32].

1.2.3. Лікарські форми ципрофлоксацину

Ципрофлоксацин випускається фармацевтичною промисловістю у формі таблеток для внутрішнього застосування, розчину і концентрату для інфузій, очних і вушних крапель, очної мазі. У таблиці 1.3 перераховані лікарські форми ципрофлоксацину з зазначенням виробників, зареєстровані в Україні [12, 21].

Таблиця 1.3.

Форми випуску ципрофлоксацину

№	Лікарська форма (виробники)	Дозування
1	2	3
1.	Таблетки (Bayer, Німеччина; KRKA, Словенія; Natur Product, Нідерланди; PRO MED CS Praga, Чеська республіка; Unic Pharm. Lab., Torrent Pharm. Lab., Protech Biosystems, Cipla Limited, Lupin, Razak Lab., Shrea Life Sciencies, Cadila, D. Reddies Lab., Promed Exports, Ran - baxy, Індія; АСТРАФАРМ, ГНЦЛС, Дарниця, Технолог, Україна; Босналек, Боснія і Герцоговина та інші).	0,25; 0,5; 0,75; 1,0 г
2.	Розчин для інфузій (Bayer, Німеччина; KRKA, Словенія; Alkem Lab., Unic Pharm. Lab., Mark Biosciencies, Protech Biosystems, Cipla Limited, Cadila,	1 і 2 мг/мл у флаконах по 50, 100, 200, 400 мл

Продовження табл. 1.3.

1	2	3
	Фрезениус каби, Ahlcon parenterals, Orhid, Promed Exports, Індія; Юрія-Фарм, Новофарм-Біосинтез, Україна та інші)	
3.	Концентрат для інфузій (KRKA, Словенія)	10 мг/мл
4.	Очні/вушні краплі, суспензія (Alcon, Бельгія; Rompharm company, Румунія, D. Reddies Lab., Promed Exports, Nicolas Ruyomal, Індія; Польфа АТ, Польща; Лабораторія Сальват, С.А., Іспанія; Фармак, ГНЦЛС, ФАРМЕКС ГРУП, Україна)	3 мг/мл, 3,5 мг/мл у флаконах по 5, 10 мл

Як видно з таблиці 1.3 в Україні не зареєстровано м'яких лікарських форм з ципрофлоксацином.

1.2.4. Застосування ципрофлоксацину в офтальмології

Фторхінолони відомі в офтальмології з початку 1990-х років, довівши свою ефективність в лікуванні і профілактиці очних інфекцій [47]. Висока бактерицидна активність фторхінолонів дозволила розробити для ряду препаратів (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин) лікарські форми для місцевого застосування.

Фторхінолони застосовують для лікування інфекційних захворювань кон'юнктиви, повік і слізних органів, а також трахоми і паратрахоми. Два великі багатоцентрові дослідження були присвячені порівнянню монотерапії бактерійних кератитів фторхінолонами і їх комбінованій терапії цефазоліном і тобраміцином [28, 49]. Результати показали, що монотерапія була така ж ефективна, як і лікування комбінацією антибіотиків.

У 90-і роки минулого століття багато авторів схилилися до того, що фторхінолони слід застосовувати тільки у випадках важких інфекцій [26, 28]. Проте відомо, що, незважаючи на важливість мікробіологічних досліджень і

доцільність визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків, переважній більшості хворих з кон'юнктивітами лікування у вигляді місцевих антибактеріальних препаратів призначається емпірично. Тому при бактерійних кон'юнктивітах раціонально починати лікування саме з використання фторхінолонів, які мають широкий спектр дії і, як правило, добре переносяться хворими.

У офтальмології ципрофлоксацин широко застосовується при інфекційно-запальних захворюваннях очей (гострий і підгострий кон'юнктивіт, блефарит, блефарокон'юнктивіт, кератит, кератокон'юнктивит, бактерійна виразка рогівки, хронічний дакриоцистит, мейбоміт, інфекційні поразки око після травм або попадання чужорідних тіл), перед- і післяопераційна профілактика інфекційних ускладнень в офтальмохірургії [59].

Ципрофлоксацин може бути використаний при лікуванні кератитів, викликаних нетуберкульозними мікобактеріями [33]. Широко використовується ципрофлоксацин у поєднанні із стероїдними протизапальними засобами [28]

Ципрофлоксацин застосовується місцево у вигляді очних крапель і очної мазі. Очні краплі закопують по 1-2 краплі в уражене око кожні 4 ч, при важкій течії - кожну годину до поліпшення. Очну мазь закладають за нижню повіку ураженого ока 3-5 раз на добу.

1.2.5. Переваги ципрофлоксацину перед іншими антимікробними засобами

Ципрофлоксацин є ефективнішим протимікробним засобом порівняно з більшістю місцево вживаних антибактеріальних засобів.

Широко застосовуються в офтальмологічній практиці очні мазі тетрациклінова і еритроміцинова, проте вони мають ряд недоліків. Мазь тетрациклінова 1% очна чинить бактеріостатичну дію, недоліком є

неефективність відносно *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. [55], застосування тетрацикліну обмежене у зв'язку з поширеністю тетрацикліностійких штамів [38]. Мазь еритроміцинова 1% очна слабо або зовсім не впливає на більшість грамнегативних бактерій [38, 49, 55]

При порівняльному дослідженні проникаючої здатності офлоксацину, ципрофлоксацину і норфлоксацину у пацієнтів з бактерійними кератитами концентрація усіх трьох антибіотиків в рогівці перевищувала МІК для більшості грамнегативних бактерій, за винятком *Acinobacter* spp. і *P. aeruginosa*, відносно яких лише концентрація ципрофлоксацину перевищила МІК. Дослідження показало, що ципрофлоксацин і офлоксацин мають деяку перевагу над норфлоксацином відносно створення достатньої концентрації в рогівці [26, 35]. В порівнянні з офлоксацином, проникнення ципрофлоксацину в склоподібне тіло нижче [30, 36].

Вивчена транскорнеальна проникаюча здатність ципрофлоксацину, офлоксацину і норфлоксацину у водянисту вологу при різних схемах використання. Найбільш ефективною виявилася схема введення по одній краплі кожні 15 хвилин впродовж 2 годин перед операцією. Додаткове призначення препарату за день до операції не привело до підвищення рівня антибіотиків у водянистій волозі [13].

Найбільш частими збудниками бактерійних кон'юнктивітів є *H. influenzae* and *S. pneumoniae*. Ципрофлоксацин разом з рифампіцином і хлорамфенколом демонструє найбільшу клінічну ефективність відносно цих збудників [14]. При лікуванні бактерійних кон'юнктивітів і блефаритів 0,3% розчином ципрофлоксацину і 1% розчином рифампіцину клінічне поліпшення відзначалося більш ніж у 90% пацієнтів, проте кількість повністю вилікуваних пацієнтів до 7 дня застосування препаратів склала для ципрофлоксацину - 53%, а у рифампіцину - 23%.

При порівнянні ефективності ципрофлоксацину і тобраміцину у пацієнтів з блефаритами і блефарокон'юнктивітами через 7 днів після початку лікування в результаті бактеріологічного дослідження визначалося зниження

кількості потенційно патогенних бактерій в 93,7% випадків (ципрофлоксацин) порівняно з 88,9% (тобраміцин) [15].

У комбінації з ванкоміцином ципрофлоксацин використовується для лікування інфекційного ендoftальміту [10].

Adenis J.P., Colin J. і співавторами в 1995 році проводився порівняльний аналіз місцевої антибактеріальної дії 0,3% розчину ципрофлоксацину і плацебо або 0,3% розчину тобраміцину. Ципрофлоксацин забезпечував зниження кількості усіх виділених бактерійних штамів, підтверджуючи свій широкий антибактеріальний спектр і потенційну ефективність при лікуванні зовнішніх очних інфекцій [9].

При порівняльному дослідженні ефективності ципрофлоксацину, гентаміцину і тобраміцину було виявлено, що відносно більшості збудників очних інфекцій ефективність ципрофлоксацину *in vitro* вища, ніж у гентаміцину і тобраміцину, але ефективність проти штамів стафілокока у ципрофлоксацину еквівалентна гентаміцину і тобраміцину [9].

При 10-денному лікуванні кон'юнктивітів і блефарокон'юнктивітів ципрофлоксацином в 95% випадків спостерігалось повне лікування [29].

Терапія моксифлоксацином, левофлоксацином і ципрофлоксацином експериментального кератиту, викликаного грамнегативними мікроорганізмами, не мала достовірних відмінностей [31].

Є дані про ефективність ципрофлоксацину при лікуванні бактерійних кератитів, рефрактерних до звичайної терапії. У 72,7% пацієнтів, яким був призначений препарат, спостерігалось успішне лікування [32, 34]. У 80% випадків пневмококовий кератит виліковувався ципрофлоксацином з повним загоєнням виразки [17].

Ломефлоксацин еквівалентний ципрофлоксацину при лікуванні роговидних виразок середньої тяжкості, при цьому ломефлоксацин частіше викликає побічні ефекти у вигляді поверхневого кератиту [47]. Левофлоксацин має фармакодинамічні і фармакокінетичні переваги перед офлоксацином і ципрофлоксацином, проте, поки не підтверджені широкими

клінічними випробуваннями [10, 11].

У разі лікування бактерійних виразок рогівки монотерапія 0,3% розчином ципрофлоксацину відповідає терапії комбінацією тобраміцину і цефазоліну. Лікування спостерігалось в 91,5% випадків при призначенні ципрофлоксацину порівняно з 86,2% при стандартному лікуванні [25]. Ципрофлоксацин і гентаміцин є ефективнішими при лікуванні бактерійних виразок рогівки, викликаних *Pseudomonas aeruginosa*, в порівнянні з амікацином і тобраміцином [26].

Повідомлень про побічні ефекти фторхінолонів при місцевому застосуванні небагато. В основному, побічна дія проявляється коротким місцевим роздратуванням після інсталяції [14, 24].

При призначенні 0,3% ципрофлоксацину точковий поверхневий кератит складає 26,1%, відкладення преципітату - 11,1%, іригація - 11,1% [43].

Менш ніж у 1% і більш ніж у 0,1% пацієнтів відзначалися такі нетипові прояви побічних ефектів, як поява кірочок на краях повік, синдром «сухого ока», відокремлюване, кератит, слезотеча, світлобоязнь, біль, зниження зору, хемоз, інфільтрати рогівки, затуманення зору, алергічна реакція, набряк повік, гіперемія кон'юнктиви, оніміння, кон'юнктивіт, точкові ерозії епітелію.

Було відмічено декілька випадків утворення преципітату ципрофлоксацину у пацієнтів з виразкою рогівки [27].

1.3. Сучасний стан асортименту очних лікарських засобів для місцевого застосування на українському фармацевтичному ринку

При лікуванні захворювань очей нині використовують різноманітні лікарські форми: очні примочки, краплі, спреї, очні м'які лікарські засоби, очні вставки, а також офтальмологічні ін'єкції, мазі для повік і рідини для обробки контактних лінз.

Найширше на фармацевтичному ринку України представлені препарати у вигляді очних крапель [12, 21].

Відповідно до Державного реєстру лікарських засобів України виходить, що усього зареєстровано 119 найменувань очних крапель, з них 25 антимікробної дії, з урахуванням аналогів 16. Зареєстровані очні краплі ципрофлоксацину 9 виробників: Alcon, Бельгія; Rompharm company, Румунія; D. Reddies Lab., Promed Exports, Nicolas Pyromal, Індія; Польфа АТ, Польща; Лабораторія Сальват, С.А., Іспанія; Фармак, ГНЦЛС, ФАРМЕКС ГРУП, Україна.

Окрім очних крапель в офтальмологічній практиці широко використовуються очні мазі, що є лікарськими формами м'якої консистенції, здатними утворювати при нанесенні на кон'юнктиву ока рівну суцільну плівку.

За даними офіційного сайту на 24 грудня 2021 р зареєстровано 13 торгових найменування очних мазей, міжнародних непатентованих найменувань - 9. Вітчизняними виробниками очні мазі та гелі не виробляються (таблиця. 1.4 і 1.5).

По складу діючих речовин очні м'які лікарські засоби можна розділити на наступні групи:

1. Антимікробні очні мазі - призначені для лікування інфекційно-запальних захворювань ока і його придатків, для профілактики і лікування інфекційних ускладнень при травмах ока і операціях на очному яблуці [23].

2. Глюкокортикоїди - застосовуються при лікуванні алергічних і запальних захворювань очей, для профілактики і лікування запальних явищ після травм і операцій, для відновлення прозорості рогівки після перенесених кератитів, опіків, для зменшення реакції відторгнення тканин після кератопластики [23].

3. Регенерати і репаранти - застосовуються для стимуляції регенераторних процесів при захворюваннях рогової оболонки ока з порушенням цілості поверхні, травмах і опіках ока [23].

4. Регідратанти - застосовуються в якості замісної терапії при синдромі "сухого ока", в післяопераційному періоді після операцій [23].

Таблиця 1.4.

Асортимент очних мазей промислового виробництва

№	Назва	Активна речовина	Виробник
1.	Віролекс	ацикловір	KRKA, Словенія
2.	Гідрокортизон	гідрокортизон	Jelfa S.A., Польща, Ursapharm Arzneimittel, Німеччина
3.	Дексагентаміцин	дексаметазон гентаміцин	Ursapharm Arzneimittel, Німеччина
4.	Зовіракс	ацикловір	GlaxoSmithCline, Великобританія
5.	Максидекс	дексаметазон	Alcon, Бельгія
6.	Пренацид	дезонід	Zambon Group, Італія
7.	Тобрадекс	тобраміцин дексаметазон	Alcon, Бельгія
8.	Тобрекс	тобраміцин	Alcon, Бельгія
9.	Флоксал	офлоксацин	D - r G. Mann, Німеччина

Таблиця 1.5.

Асортимент очних гелів промислового виробництва

№	Назва	Активна речовина	Виробник
1.	Актовегін	депротейнізований діалізат з крові молочних телят	Nyscomed, Австрія
2.	Відісік	поліакрилова кислота	Bausch&Lomb, США
3.	Корнерегель	декспантенол	Bausch&Lomb, США
4.	Офтагель	карбомер	Santen OY, Фінляндія
5.	Солкосерил	депротейнізований діалізат з крові молочних телят	Solco Basel, Швейцарія

Лідерами на ринку очних м'яких лікарських засобів є західні фармацевтичні компанії: Alcon, Бельгія (3 очних мазі), Ursapharm Arzneimittel,

Німеччина, (по 2 очних мазі), Bausch&Lomb, США (2 очні гелі).

На фармацевтичному ринку України антимікробні очні мазі представлені препаратами: противірусні Віролекс і Зовіракс, антибактеріальні Офлоксацин, Тетрациклін, Тобрекс, Флоксал, Еритроміцин і комбіновані Дексагентаміцин, Тобрадекс.

Недостатньо широкий асортимент антимікробних очних мазей і повна відсутність очних гелів вітчизняного виробництва вимагає проведення досліджень по їх розробці.

1.4. Обґрунтування вибору об'єкту дослідження

В якості антимікробної лікарської речовини для розробки очного гелю нами був вибраний ципрофлоксацин, виходячи з таких критеріїв:

- Ципрофлоксацин має переваги перед іншими антибактеріальними препаратами: бактерицидна дія, широкий спектр антимікробної дії, висока біодоступність, низька токсичність.
- Є публікації, у яких доведена клінічна ефективність ципрофлоксацину у формі 0,3% очних крапель [9, 11, 24, 38].

Очні краплі ципрофлоксацину широко представлені на фармацевтичному ринку - 3 вітчизняних виробника. Очна мазь і очний гель ципрофлоксацину не виробляються вітчизняними підприємствами.

1.5. Гелі як лікарська форма

Гелі – це м'які лікарські форми для місцевого застосування, що представляють собою дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем, реологічні властивості яких обумовлені присутністю гелеутворювача в порівняно невеликих концентраціях. У цій лікарській формі гелеутворювачі додатково можуть виконувати роль стабілізаторів дисперсних систем:

суспензій або емульсій; такі гелі можуть називатися відповідно суспензійними гелями або емульгельями [62].

Гелі – це бінарні системи, що складаються з просторової сітки, утвореної макромолекулами, в якій розподілені молекули низькомолекулярної рідини. Основною відмінністю гелю від розчину є те, що в розчинах такі сітки безперервно руйнуються, а в гелях сітка стійка і не руйнується під дією тепла.

Гелі діють переважно поверхово, охолоджують шкіру, зменшують запалення і свербіж, можуть застосовуватися при гострому і підгострому запаленні з невеликим ефектом набряку, так як надають помірну підсушуючу дію. Гелі здатні зберігати форму, мають пластичність і пружність, легко наносяться на пошкоджену ділянку і добре видаляються з поверхні шкірного покриву. Вони застосовуються переважно в тих випадках, коли шкіра не переносить жирів і необхідно уникнути жирової мазевої основи. Гелі є ідеальною лікарською формою для використання їх на слизових оболонках (прямої кишки, піхви, ротової порожнини).

Існує два типи гелів. Гель першого типу – це система полімер – низькомолекулярна рідина, в якій просторова сітка утворена хімічними зв'язками між молекулами. Такі гелі не здатні до течії, так як макромолекули, будучи міцно зшиті, не здатні переміщатися одна відносно одної. Прикладом цього типу гелів є сополімер стиролу.

Гелі другого типу утворюються при взаємодії лінійних або розгалужених полімерів, що мають дифільні групи, зі слабкими розчинниками. Отже, при гелеутворенні відбувається погіршення розчинюючої здатності середовища. До гелів цього типу відноситься охолоджене гель желатину [62].

Крім того, гелі поділяють на розбавлені і концентровані. До ознак розведеного гелю відноситься наявність невеликої кількості локальних зв'язків (вузлів сітки), відсутність взаємодії між ланцюговими ділянками і пов'язані з цим малі періоди релаксації. Ознака концентрованого гелю – сильна взаємодія між ділянками ланцюгів, що приводить до великих періодів релаксації.

Найбільша концентрація, при якій молекули полімеру починають стикатися одна з одною є критичною концентрацією, значення її залежить від молекулярної маси полімеру, його хімічної будови, природи розчинника, температури. Виникнення в структурі каркаса обумовлює специфічні структурно-механічні властивості гелів, такі як, міцність, оборотна деформація, відсутність течії, еластичність.

Гідрофобні гелі (олеогелі) приготовлені на основах, що складаються з гідрофобного розчинника (вазелінове або рослинне масло і ін.) І ліпофільного гелеутворювача (поліетилен, діоксид кремнію і ін.) [62].

Гідрофільні гелі (гідрогелі) приготовлені основах, що складаються з води, гідрофільного змішаного або неводного розчинника (гліцерин, пропіленгліколь, спирт етиловий, спирт ізопропіловий) і гідрофільного гелеутворювача (карбомер, похідні целюлози, трагакант і ін.).

За призначенням гелі класифікують на медичні (лікувальні та лікувально-профілактичні) і косметичні.

Лікувальні та лікувально-профілактичні гелі широко застосовуються в різних областях медицини, наприклад, гінекології, дерматології, стоматології, офтальмології, урології і т.д. Слід зазначити, що гель є найбільш вдалою лікарською формою для проведення локальної протизапальної, антимікробної та противірусної терапії. У ряді досліджень, присвячених питанням вивчення допоміжних речовин в технології м'яких лікарських форм, вказується, що мазі, виготовлені на гідрофільних основах з використанням полімерів, мають ряд переваг перед мазями на традиційних мазевих основах. Вивільнення лікарської речовини з мазей на основі полімерів йде найбільш повно і рівномірно. Адсорбційні властивості таких основ дозволяють поглинати шкірні екскреторні і секреторні продукти. Володіючи гідрофільними властивостями, полімерні основи добре розподіляються по слизовим і шкірної поверхні, застосування їх пов'язане з появою охолоджуючого ефекту. Гелеві основи з використанням полімерів здатні утворювати при нанесенні на шкіру найтонші гладкі плівки, забезпечуючи пролонгований ефект препаратів.

Полімерні основи, дозволені для застосування в фармації, не володіють канцерогенними, ембріотоксичними і тератогенними властивостями, які не мають подразнюючої, сенсibiliзуючої дії на шкіру [62].

Гідрогелі широко застосовуються для лікування шкірних захворювань, викликаних грибковими та бактеріальними збудниками, при ураженні слизових оболонок (гінекологія, проктологія, стоматологія тощо).

Завдяки охолоджуючій дії гелі можна використовувати при висипаннях, пов'язаних з укусами комах, а також при сонячному дерматиті.

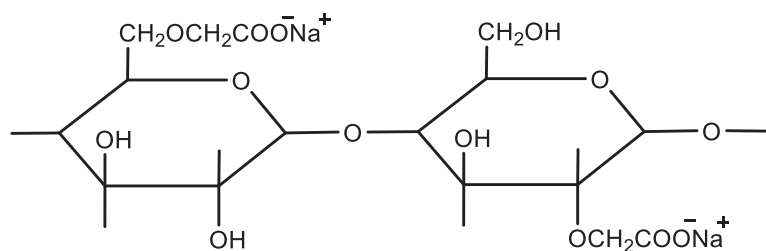
Косметичні засоби в формі гелю використовуються для догляду за сухою шкірою, схильної до утворення зморшок (для зняття макіяжу, очищення і зволоження шкіри, підвищення її еластичності, масажу), для видалення кутикули, до і після гоління. Порівняно широко застосовують гелі, призначені для догляду за проблемною шкірою з метою очищення і підсушування плям, що виникають в результаті вугрової висипки, і маскування пошкоджених ділянок шкіри [62].

Водорозчинні полімери (ВРП) застосовують для створення і регулювання необхідних фізико-хімічних і реологічних властивостей дисперсних систем і колоїдних розчинів: як знижувачів фільтрації, що знижують втрати рідкої фази; структуроутворювачі (загусники), що викликають збільшення реологічних параметрів; розріджувачів (диспергаторів), що не допускають надмірного збільшення в'язкості і структурних параметрів; флокулянтів, що викликають утворення пухких пластівців агрегатів (флокул) з дрібних колоїдних частинок дисперсної фази [62].

Класифікація ВРП залежить від природи функціональних груп в структурі макромолекул.

Розглянемо одну з найбільш представницьких груп ВРП - групу полісахаридів. До полісахаридів відносять: полімери, отримані хімічною модифікацією целюлози; крохмальні реагенти - природні і хімічно модифіковані; біополімери, що утворюються в результаті життєдіяльності

Фрагменти структур полісахаридів

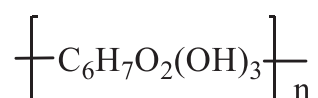


Na-сіль карбоксиметилцелюлози (Na-КМЦ)

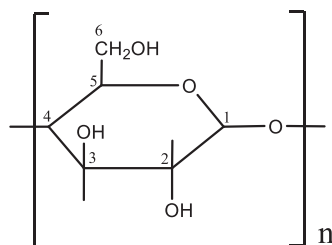
Гуарова смола

Похідні на онові целюлози - аніонні ВРП - Na-КМЦ, Na-ПАЦ, КМОЕЦ, та неіоногенні ВРП, МЦ, ЕЦ, ОЕЦ, ОПЦ, ОЕМЦ, МОПЦ [62].

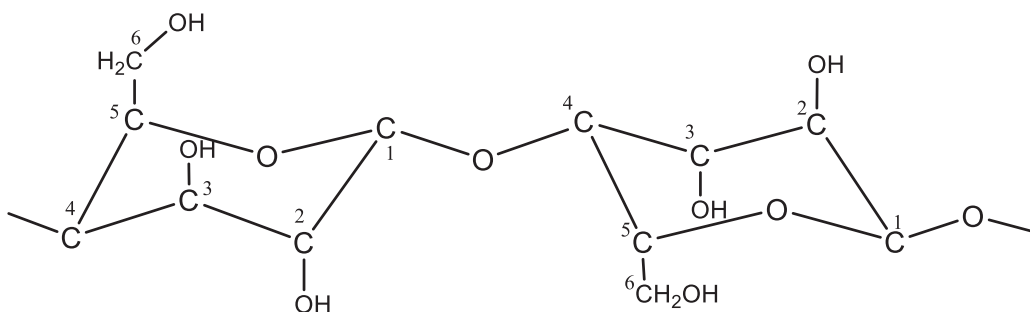
Елементарне ланка целюлози - природного нерозчинного у воді полімеру, може бути представлене в такий спосіб.



брутто формула ланки целюлози



елементарна ланка целюлози



фрагмент макромолекули целюлози

Макромолекули целюлози – лінійні нерозгалужені ланцюги, побудовані з ланок Д-глюкози, з'єднаних 1,4-Глікозидний зв'язками; ступінь полімеризації (n) від декількох тисяч до 10-14 тис.

Глікозидні зв'язки під дією кислот легко гідролізуються (кінцевий продукт Д-глюкоза) - $C_6H_{12}O_6$, моносахарид солодкого смаку (виноградний цукор).

Реакційна здатність гідроксильних груп в положенні C_2 , C_3 , C_6 елементарних ланок целюлози залежить від будови реагенту і умов його взаємодії з целюлозою.

Для оцінки повноти заміщення гідроксильних груп на модифікує агент використовують параметр «ступінь заміщення» [62].

«Ступінь заміщення» ($СЗ$) характеризує число гідроксильних груп в ста елементарних ланках целюлози, що вступили у взаємодію з модифікуючим агентом.

Звичайна целюлоза, будучи поліфункціональним з'єднанням (в кожному елементарному ланці містить три гідроксильні групи), мала б розчинятися у воді, проте в силу освіти потужної системи водневих зв'язків всередині макромолекул і між ними целюлоза не розчинна у воді. Було доведено, що якщо обробити целюлозу лужними розчинами (мерсеризація целюлози), то її гідроксильні групи стають активними, в тому числі в реакції карбоксиметилірування целюлози.

Na-КМЦ отримують взаємодією целюлози з натрієвої сіллю монохлороцтової кислоти (Na-MXOK) або з монохлороцтовою кислотою (MXOK) [62].

На початку 60-х років успіхи біотехнології забезпечили широке застосування мікробних полісахаридів, часто званих біополімерами, і промивних рідин на їх основі.

Біополімери в даний час знаходять застосування в нафтовій промисловості при видобутку нафти як загусники закачуваної води при заводненні, а також в якості регуляторів структурно-механічних властивостей

бурових розчинів і рідин глушіння, причому як було встановлено, за своїми технологічними властивостями вони істотно перевершують синтетичні полімери.

Унікальні біологічні та реологічні властивості водорозчинних полісахаридів багато в чому визначаються властивостями впорядкованої будови їх ланцюгів в розчинах. Такі високополімери мають як первинну, так і вищі просторові структури. Це обумовлено внутрішньомолекулярними взаємодіями, серед яких основну роль відіграють водневі зв'язки і комплексоутворення.

Біополімери характеризуються високою згущуючою здатністю, а їх розчини - сильно вираженими псевдопластичними властивостями при малій концентрації полімеру. Біополімери стійкі до дії солей.

Призначення біополімерів - загущення бурових розчинів з малим вмістом дисперсної фази. Вони здатні поліпшувати фільтраційні властивості бурових розчинів [62].

Карбополи - набухають у воді, високомолекулярні сполуки, рідкозшиті монополімери й сополімери акрилової кислоти, які утворюють гідрогелі в водному розчині.

Сополімери марки «карбопол» - полімери акрилової кислоти, модифіковані довгою вервечкою алкілакрілатів (C_{10} - C_{30}) і рідкозшиті алілпентаерітрітом.

Марки карбополу. Карбопол 934 високоефективний в вузьких формах, таких як в'язкі гелі, висококонцентровані емульсії і суспензії. Забезпечує високу стабільність. У водних середовищах має низьку плинність, швидке відновлення.

Карбопол 940 - утворює прозорі гелі з водою або водно-спиртовою сумішшю, володіє максимально низькою плинністю і застосуємо у формі спрею.

Карбопол 980 - є найбільш ефективним загусником з полімерів марки «карбопол», легко диспергується і перемішується.

Карбопол Ultrez 10 і 21 утворюють водні дисперсії, які мають такі властивості: легко диспергуються і перемішуються; менш схильні до грудкоутворення; мають набагато більш низькою в'язкістю перед нейтралізацією, що дозволяє легко прокачувати концентровані дисперсії. За зовнішнім виглядом являють собою пухкі порошки; діаметр фракцій - від 2 до 7 мікрон.

Крім полімерів рідкосшитої акрилової кислоти широке застосування при розробці гелевих композицій знайшли поліетиленгліколі. Встановлено, що важливою властивістю поліетиленгліколей (ПЕГ) є здатність утворювати з різними лікарськими речовинами продукти взаємодії, які можуть значно впливати на біофармацевтичні властивості лікарських речовин. Наприклад, знижувати їх подразнюючу дію, підвищувати розчинність і пролонгувати фармакологічний ефект. Доведено, що ПЕГ зневоднюють мікробну клітину, різко знижують її біологічну активність і послаблюють опірність до різних лікарських препаратів. В результаті чого істотно зростає антимікробну активність антибіотиків, сульфаніламідів і антисептиків. Завдяки здатності ПЕГ абсорбувати ексудат, а разом з ним і мікробні токсини, продукти розпаду тканин, різні біологічно активні речовини, наприклад медіатори запалення, полімери надають потенціюючий вплив на лікувальний ефект лікарської форми в цілому [62].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Поширеність запальних захворювань мікробної етіології в офтальмології обумовлює необхідність розширення асортименту очних лікарських препаратів для місцевого застосування.

2. Фторхінолони мають високу активність відносно грамнегативних мікроорганізмів, що є основними збудниками бактерійних інфекцій очей.

3. Ципрофлоксацин є одним з найбільш ефективних фторхінолонов і широко використовується у формі очних крапель, що робить актуальною розробку офтальмологічних м'яких лікарських форм ципрофлоксацину.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Ефективність лікарських засобів місцевої дії залежить від впливу цілого комплексу взаємопов'язаних факторів, найважливішими з яких є спроможність активного інгредієнту оптимально впливати на ушкоджені тканини-мішені, а також характеристики основи лікарської форми, які забезпечують таку спроможність. Саме тому, при створенні нових і вдосконаленні існуючих лікарських препаратів першочерговими завданнями є пошук ефективної і безпечної активної субстанції та, що не менш важливо, вибір допоміжних речовин та розробка основи-носія [28].

Досвід створення і вживання м'яких лікарських форм (МЛФ) йде своїми витокami в глибоку старовину. Проте, не дивлячись на це, об'єм наукових досліджень по створенню і вдосконаленню МЛФ в світовій фармацевтичній практиці має тенденцію до збільшення [50].

Важливо підкреслити, що гелі є особливо зручною лікарською формою для місцевого лікування інфекційних захворювань, яка має ряд переваг перед іншими МЛФ. Так, в гелі можна вводити різні гідрофільні і ліпофільні лікарські препарати, регулювати за рахунок основ вивільнення і біодоступність лікарських речовин, керуючи ефективністю і нешкідливістю препаратів. Велика кількість основ дозволяє розробити комбіновані препарати, що враховують основні особливості патологічного процесу з урахуванням його фази. В цій лікарській формі закладена можливість постійного удосконалення як самих лікарських препаратів, так і методів лікування хворих.

По мірі поглиблення знань в області патогенезу інфекційних захворювань і чинників, що визначають суть кожного етапу його течії, все більш чіткою стає можливість наукового обґрунтування вимог до лікарських засобів, що вживаються для лікування патологічних станів. При їх створенні необхідно використовувати можливості фармації в області

технології ліків, щоб підвищення їх лікувальної дії забезпечувалося як раціональним підбором допоміжних речовин, так і видом лікарської форми створеного препарату. З урахуванням цих чинників в основу розробки препаратів для місцевого лікування інфекційних захворювань повинні бути покладені:

- досягнення в області теорії патогенезу інфекційних захворювань, етапи перебігу якого визначають вибір складу препарату для місцевого лікування;
- принципи створення комбінованих препаратів, що одночасно впливають на основні чинники патогенезу в суворо певному етапі патологічного процесу;
- можливості посилення лікувальної дії за рахунок раціонального вибору складу допоміжних компонентів, що забезпечують потенціювання дії лікарських речовин.

Метою роботи була розробка і обґрунтування складу нового лікарського засобу з ципрофлоксацином. Одним з першочергових завдань, пов'язаних з досягненням поставленої мети, був вибір оптимального носія, який би при мінімальній концентрації діючих речовин забезпечував її максимальну ефективність і прояву основного спектру фармакологічної дії ципрофлоксацину.

Носії лікарських субстанцій в м'яких лікарських формах є великою групою допоміжних речовин природного, напівсинтетичного і синтетичного походження. Їх використання у фармацевтичній технології базується на умовах наявності формоутворювальних властивостей, які визначаються призначенням МЛФ як лікарської системи, індиферентності по відношенню до організму і лікарських субстанцій. З розвитком біофармації ці вимоги до носіїв значно підвищилися і оскільки вони формують всі основні властивості мазей, їх підбору при приготуванні ліків надається особлива увага. Багатоцільове призначення МЛФ вимагає застосування різних по своїх складах і фізико-хімічних властивостях основ.

Для виробництва сучасних МЛФ використовують основи складного типу, що включає як рідкі, так і тверді компоненти, за допомогою яких формуються не тільки лікувальна ефективність, але і споживчі характеристики (поверхнево-активні, реологічні і інші) з урахуванням їх призначення. З цією метою використовуються різні допоміжні речовини, які у виробництві лікарських препаратів можуть виконувати наступні функції: розчинників, змочувачів, диспергаторів, активаторів всмоктування, консервантів, гелеутворювачів, осмотично-активних, консистентних речовин, емульгаторів, загусників, антиоксидантів і т.д.

До основ для препаратів, призначених для місцевого лікування інфекційних захворювань можуть бути пред'явлені наступні медико-біологічні вимоги:

1. Основи повинні бути хімічно стабільні і сумісні з лікарськими речовинами; вони повинні забезпечувати фізичну, хімічну і мікробіологічну стабільність лікарського препарату протягом терміну зберігання, встановленого нормативною документацією.

2. Основа не повинна надавати місцевоподразнюючої і алергізуючої дії, пересушувати здорові тканини і слизові оболонки.

3. Цитотоксична дія основи повинна бути вибірковою по відношенню до мікробів, але не до тканин.

4. Основи повинні сприяти вивільненню діючих речовин з постійною швидкістю, пенетрації їх в тканині із створенням там терапевтичних концентрацій та інгібувати всмоктування лікарських речовин в системний кровообіг.

5. Основи повинні мати хорошу спорідненість до тканин, добре змочувати поверхню і сприяти повному змащуванню поверхні препаратом, включаючи канали і порожнини.

6. Основа повинна забезпечувати відповідність лікарської форми її фізико-хімічним властивостям: мазеподібної або рідкої консистенції і т.д.

7. Основа не повинна змінювати своїх фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей в процесі зберігання лікарського засобу.

8. Основа не повинна викликати дискомфорт при нанесенні та видаленні.

Крім того, до будь-якого лікарського засобу висуваються вимоги щодо технологічності його виробництва. Основними з таких вимог є такі:

- процес виготовлення препарату має бути якомога менш енергоємним, з використанням невеликої кількості обладнання;
- бажано, щоб кількість стадій виробництва була мінімальною;
- технологія виробництва має бути відтворюваною і надійною, з виключенням факторів, які б могли негативно впливати на процес.

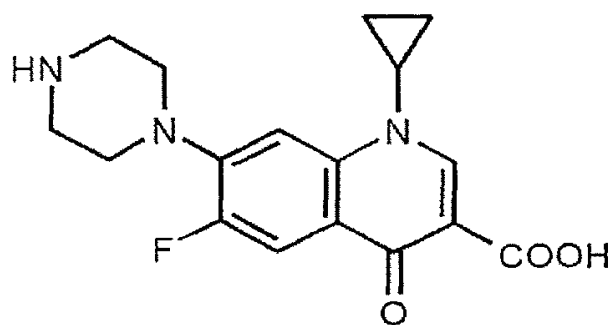
Одночасне дотримання наведених вище вимог в даному випадку являє собою системний підхід до розробки нового лікарського засобу. Саме такий підхід на сучасному етапі розвитку фармацевтичної технології дозволяє отримати ефективний, безпечний і доступний лікарський засіб, який матиме високі шанси зайняти вагому нішу на фармацевтичному ринку, користуючись стабільним високим попитом [23, 32].

Таким чином, місцеве лікування інфекційних захворювань – одна з актуальних проблем сучасної медицини. Вибір лікарських засобів повинен здійснюватися диференційовано з урахуванням етапу патологічного процесу. Щоб забезпечити оптимальну терапевтичну ефективність для кожного з етапів необхідний індивідуальний підбір лікарських препаратів з певними лікувальними властивостями.

2.1. Об'єкти дослідження

При створенні м'яких лікарських форм ципрофлоксацину для місцевого застосування в офтальмології використовували субстанції і допоміжні речовини, які відповідали за якісними показниками і кількісним змістом вимогам НД (ДФУ, МКЯ, ГОСТ, ОСТ, ТУ, НД зарубіжних виробників, зареєстрованих в Україні).

Ципрофлоксацину гідрохлорид - білий або ясно-жовтий порошок, гігроскопічний. Розчинимо у воді, мало розчинимо в оцтовій кислоті і метанолі, дуже мало розчинимо у безводному спирті, практично нерозчинний в ацетонітрилі. Вміст ципрофлоксацину 98-102%.



•HCl •H₂O

М. м. 385,82.

C₁₇H₁₈FN₃O₃•HCl•H₂O

Виробники: Aurobindo Pharma Ltd., Індія, вміст ципрофлоксацину гідрохлориду 99,8%; Iberica, Іспанія, вміст ципрофлоксацину гідрохлориду 99,5%; Zhejiang Guoband Pharmaceutical Co., Ltd, China, вміст ципрофлоксацину гідрохлориду 99,2%.

В ході роботи використовували наступні допоміжні речовини:

– **ніпагін** (Ueno fine chemicals industry ltd., Японія) білий кристалічний порошок, без запаху, розчинимо в 95% спирті, ефірі, ацетоні, дуже мало розчинимо у воді;

– **метилцелюлоза** (МЦ) дрібний порошок білого кольору, Hercules, Франція;

– **Na-КМЦ** (натрієва сіль карбоксиметилцелюлози) - натрієва сіль целюлозоглікової кислоти, що отримується при взаємодії лужної целюлози з монохлорацетатом натрію або монохлороцтовою кислотою, дрібний порошок білого кольору; Hercules, Франція;

– **гідроксипропілметилцелюлоза** (ГПМЦ) HPMC Methocel K100M, Colorcon, England - білий порошок, в'язкість 2% водного розчину 100 000 mPa·s, HPMC Methocel K15M, Colorcon, England - білий порошок, в'язкість 2% водного розчину 15 000 mPa·s;

– **полімери акрилової кислоти**: Carbopol 974P NF, Noveon - білий

порошок без запаху і смаку, Carborpol 980 NF, Noveon - білий порошок без запаху і смаку, Carborpol 97IP NF, Noveon - білий порошок без запаху і смаку, Noveon - AA 1 NF, Noveon - білий порошок без запаху і смаку;

– **солі альгінової кислоти:** Kelset (натрію/кальцію альгінат) 05 - GV - 190 - бурий порошок із слабким запахом, Kelcosol (натрію альгінат) 711101 - бурий порошок із слабким запахом, Manugel DMB (натрію альгінат) - бурий порошок із слабким запахом;

– **трилон Б** (ГОСТ 10652-73), Єреванський завод хімреактивів. Вміст трилону б 98,5-100,5%.

2.2. Методи досліджень

Визначення розміру часток. Кристалографічні властивості були вивчені методом світлооптичної мікроскопії з використанням системи візуального аналізу речовин. Зображення виводили на монітор за допомогою цифрової камери та програмного забезпечення Tour Cam, попередньо система калібрувалася для отримання точних розмірів частинок ципрофлоксацину.

pH водного розчину. Рівень pH досліджуваних зразків визначали потенціометрично (ДФУ 2 вид., 2.2.3). Для зразків з електропровідним середовищем (емульсії м/в, гелі) визначення pH проводили безпосередньо на самих зразках – експрес-методом (pH-метр призначений для аналізу розчинів слабої іонної сили, а також м'яких лікарських форм). 20 г гелю розчиняли в 20 мл води, перемішували в склянці на 50 мл, електроди каліброваного потенціометру занурювали у стаканчик з пробєю і визначали pH. Тест проводили 5-6 разів з новими порціями досліджуваних зразків [4].

Визначення в'язкості гелів. Реологічні дослідження проводили за допомогою приладу «Rheotest-2» (Німеччина), який являє собою ротаційний віскозиметр з коаксіальними циліндрами. Він використовується для визначення динамічної в'язкості ньютонівських рідин і для проведення широкого кола реологічних досліджень неньютонівських рідин. Для останніх

записувалася реограма – крива текучості, що відображає залежність дотичної напруги зсуву (T_r) від градієнту швидкості зсуву (D_r). Виходячи з виду кривої текучості, визначали тип течії системи, структурну в'язкість (η), екстрапольоване граничне напруження зсуву, наявність тиксотропних властивостей тощо.

Вимірювання проводили при кімнатній температурі та $(34,0 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ (температура шкіри) крім окремих випадків, зазначених нижче. Температуру вимірювали лабораторним термометром з ціною поділки $0,1^\circ\text{C}$. Термостатування здійснювали за допомогою ультратермостату, який входить до комплекту реотесту.

Для дослідження брали наважку експериментального зразка (близько 30 г) і вміщували в ємкість зовнішнього непорушного циліндра, після чого циліндр кріпили до станини приладу, вміщуючи в нього внутрішній рухомий циліндр. В результаті досліджувана основа заповнювала кільцеву щілину коаксіальних циліндрів. При певних швидкостях обертання внутрішнього циліндру фіксували показники індикатору приладу. Показники віскозиметра фіксували на кожному ступені швидкості, після витримки протягом 15 секунд. Визначення проводили при збільшенні швидкості обертання циліндру і в зворотному напрямку. На максимальній швидкості обертання систему витримували 1 хвилину з подальшою фіксацією напруги зсуву.

Дотичну напругу зсуву обчислювали за допомогою формули 2.1:

$$T_r = z \times a \quad (2.1)$$

де T_r – дотична напруга зсуву, Па $\cdot$ с;

z – константа приладу (залежить від типу циліндра);

a – показання приладу.

Після обчислення напруги зсуву при визначених швидкостях зсуву, розраховували структурну в'язкість досліджуваних основ, користуючись формулою 2.2:

$$\eta = \frac{T_r}{D_r} \quad (2.2)$$

де D_r – швидкість зсуву, с^{-1} ;
 η – структурна в'язкість, $\text{Па} \cdot \text{с}$.

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ОЧНОГО ГЕЛЮ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ

3.1. Мікроскопічне вивчення кристалів ципрофлораксацину

Мікроскопічне вивчення кристалів субстанції ципрофлораксацину було проведене на мікроскопі при збільшенні в 400 разів. При цьому розміри кристалів субстанцій різних виробників склали: 30-100 мкм (№1), 30-180 мкм (№2) і 20-80 мкм (Рис. 3.1, 3.2, 3.3).



Рис. 3.1. Aurobindo Pharma Ltd., Індія

При мікроскопічному вивченні кристалів зразків №1, 2 і 3 були виявлені частки однакової подовженої форми розміром від 20 до 180 мкм. Цей чинник свідчить про необхідність подрібнення субстанції, оскільки розмір часток в очних м'яких лікарських формах повинен складати не більше 60 мікрон.



Рис. 3.2. Iberica, Іспанія

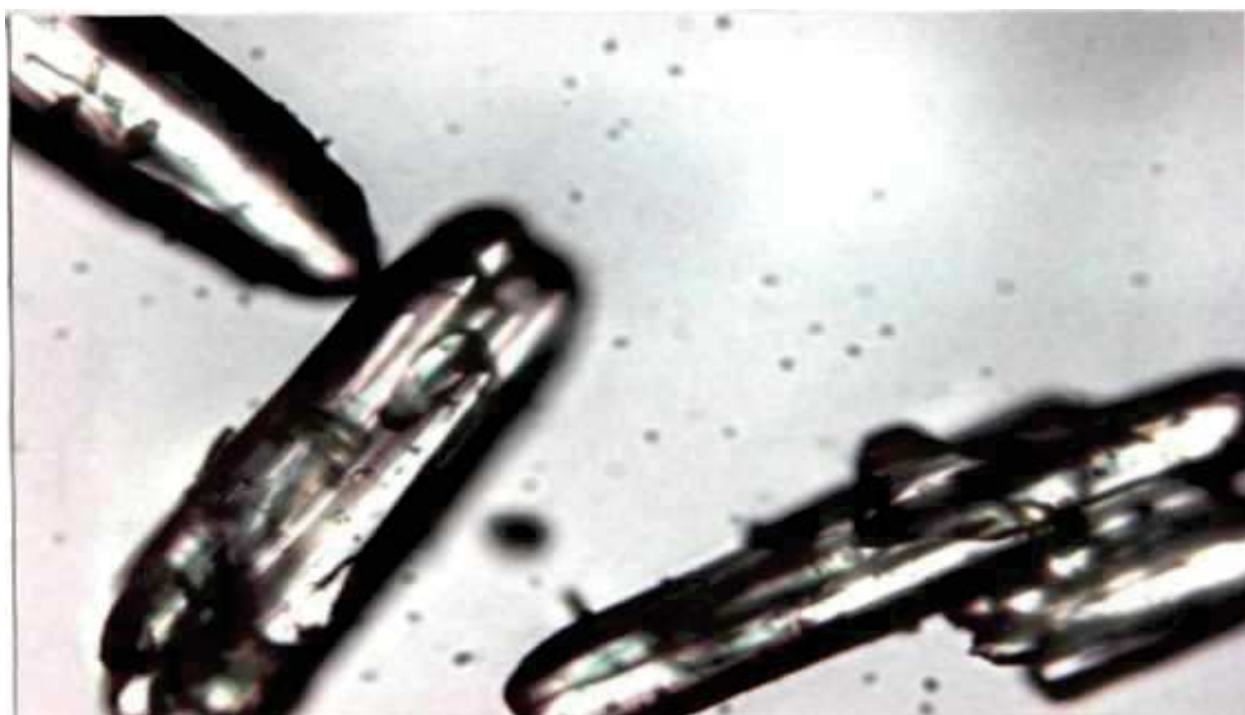


Рис. 3.3. Zhejiang Guoband, Китай

Для подальшого вивчення були вибрані зразки № 1 і 3, що мають менший розмір кристалів і вищий вміст ципрофлоксацину (99,8 і 99,5%), чим зразок №2 (99,2%).

3.2. Вибір реологічного оптимуму очних гелів

Гелі - мазі в'язкої консистенції, здатні зберігати форму і що мають пружність і пластичність [62]. Очні гелі - перспективна лікарська форма для місцевої терапії в офтальмології. Їх перевагами перед очними мазями на жирових основах являються краще змочування слізною рідиною і вивільнення лікарських речовин; в порівнянні з очними краплями очні гелі не видаляються з ока при морганні і чинять пролонговану дію.

У зв'язку з тим, що асортимент очних гелів украї обмежений (5 зарубіжних препаратів) і, відповідно, відсутній досвід їх виробництва вітчизняними підприємствами, нами проведені дослідження по обґрунтуванню оптимальної консистенції очних гелів.

Структурно-механічні властивості м'яких лікарських форм є ефективним і об'єктивним показником їх якості при виробництві і зберіганні [1]. Оптимумом реології консистенції вважаються значення напруження зрушення, при якій гель починає текти, і відповідні ним значення в'язкості. Рядом дослідників (Аркуша А.О., Перцев І.М., Безуглий В.Д.) експериментально визначений діапазон основних реологічних характеристик гідрофільних і ліпофільних дерматологічних мазей, що характеризують їх оптимальну консистенцію із споживчої точки зору [1].

Згідно з літературними даними, оптимум реології консистенції для гідрофільних мазей в діапазоні швидкостей зрушення $1,5 - 1312 \text{ с}^{-1}$ характеризується межею плинності $45 - 160 \text{ Па}$ і ефективною в'язкістю $0,34 - 108 \text{ Па}\cdot\text{с}$. Для мазей, що мають ліпофільний характер, оптимум реології консистенції при цих швидкостях зрушення визначається межею плинності $35 - 140 \text{ Па}$ і ефективною в'язкістю $0,32 - 93,3 \text{ Па}\cdot\text{с}$.

Ці показники включені в Державну фармакопею України 2 видання [4].

3.3. Експериментальне обґрунтування складу і технології очного гелю ципрофлоксацину

3.3.1. Вивчення сумісності ципрофлоксацину гідрохлориду з полімерами-гелеутворювачами

З метою вибору полімеру для розробки очного гелю ципрофлоксацину була вивчена сумісність ципрофлоксацину гідрохлориду в концентрації 0,3% з полімерами-гелеутворювачами: полімерами акрилової кислоти Carbopol 971P 0,5%, 1%, Carbopol 974P 0,5%, 1%, Noveon AA-1 0,5%), водорозчинними похідними целюлози (МЦ 1%, 2%, 3%, Na-КМЦ 1%, 2%, ГПМЦ - Methocell 15K 1%, Methocell 100K 1%), солі альгінової кислоти (Kelset 0,5%, 1%, Kelcosol 0,5%, 1%, Manugel DMB 0,5%, 1%).

Розчини готували таким чином: в половинній кількості води розчиняли ципрофлоксацину гідрохлорид, в частині води, що залишилася, готували розчин полімеру, потім розчин ципрофлоксацину гідрохлориду підливали до розчину полімеру і перемішували за допомогою мішалки. Результати вивчення сумісності ципрофлоксацину з основами гелів представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Сумісність ципрофлоксацину з полімерами-гелеутворювачами

№	Група полімерів	Склад, г	Результат
1	2	3	4
1	Полімери акриловою кислоти	Ципрофлоксацину г/х 0,3 Carbopol 971P, 974P, Noveon AA-1 1,0 Вода до 100,0	Втрата в'язкості, утворення суспензії, випадіння білого осаду.

Продовження табл. 3.1.

1	2	3		4
2.	Похідні целюлози	Ципрофлоксацину г/х	0,3	Гель з легкою опалесценцією.
		МЦ	1,0	
		Вода до	100,0	
3.		Ципрофлоксацину г/х	0,3	Прозорий розчин з білим осадом.
		Na-КМЦ	1,0	
		Вода до	100,0	
4.		Ципрофлоксацину г/х	0,3	Прозорий гель
		Methocell K15M	0,75	
		Вода до	100,0	
5.		Ципрофлоксацину г/х	0,3	Прозорий гель
		Methocell K100M	0,75	
		Вода до	100,0	
6.	Солі альгінової кислоти	Ципрофлоксацину г/х	0,3	В'язкий каламутний, непрозорий, сірого кольору гель.
		Kelset, Kelcosol		
		Manugel DMB	1,0	
		Вода до	100,0	

З даних літератури відомо, що ципрофлоксацин несумісний з рядом полімерів-гелеутворювачів, що пояснюється утворенням нерозчинних комплексів, а в гелях на основі альгінату натрію – випадінням в осад нерозчинної альгінової кислоти.

Таким чином, для подальшого дослідження були відібрані гелі на основі МЦ і ГПМЦ

3.3.2. Розробка технологічної схеми виробництва очного гелю ципрофлорсацину

Для обґрунтування технології виробництва були виготовлені гелі ципрофлорсацину на основі МЦ і ГПМЦ, що містять допоміжні речовини. Ніпагін використаний для запобігання мікробного обсіменіння гелю плісневими грибами після розкриття пакування.

Відомо, що ніпагін розчиняється при нагріванні, тому його вводили, розчиняючи в першу чергу в гарячій воді (50°C), після охолодження розчиняли інші сухі речовини і змішували з приготованим окремо розчином полімеру.

Трилон Б введений по аналогії з очними краплями, для зв'язування іонів важких металів, що є каталізаторами окислювально-відновних процесів [58]. Склади отриманих гелів представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Склади очних гелів ципрофлорсацину

Інгредієнти	№ складу		
	1	2	3
Ципрофлорсацину гідрохлорид	0,3	0,3	0,3
Ніпагін	0,2	0,2	0,2
Трилон Б	0,05	0,05	0,05
Methocell K15M	-	-	0,75
Methocell K100M	-	0,75	-
МЦ	1,0	-	-
Вода очищена	до 100,0	до 100,0	до 100,0

При обґрунтуванні технології виробництва очного гелю було вивчено 2 способи введення ципрофлорсацину гідрохлориду в гель.

1 спосіб: Розчинення ципрофлорсацину і інших допоміжних речовин в

частини підготовленої води і змішення розчину, що утворився, з розчином полімеру.

2 спосіб: Розчинення ципрофлоксацину і допоміжних речовин в розчині полімеру.

Отримання гелю за способом 1 дозволяє отримати прозорий препарат. Гель, отриманий за способом 2, є каламутним, що неприйнятний для очної практики.

Технологічна схема отримання очного гелю ципрофлоксацину включає наступні основні стадії: підготовка сировини (формування наважок інгредієнтів, нагрівання води), розчинення полімеру в половинній кількості води, розчинення ципрофлоксацину і допоміжних речовин (ніпагін, трилон Б) в половинній кількості води, змішення з розчином полімеру, фасування в поліпропіленові туби (рис. 3.4).

В якості методу стерилізації була запропонована радіаційна і термічна стерилізація. Радіаційна стерилізація рекомендується для виробів медичного призначення і лікарських засобів, які не можуть бути простерилізовані іншими методами [17, 19]. Термічна стерилізація очного гелю ципрофлоксацину при 120 °C впродовж 8 хвилин приведе до руйнування структури гелю [17, 19].

Таким чином для очного гелю ципрофлоксацину рекомендований метод виготовлення в асептичних умовах.

3.3.3. Вивчення реологічних властивостей гелю

Структурно-механічні властивості очних гелів ципрофлоксацину 0,3% на основі МЦ і ГПМЦ були вивчені на ротаційному віскозиметрі Реотест-2 [13].

Реограми течії гелів порівняно з межами оптимуму реології очних гелів представлені на рисунках 3.5., 3.6., 3.7.

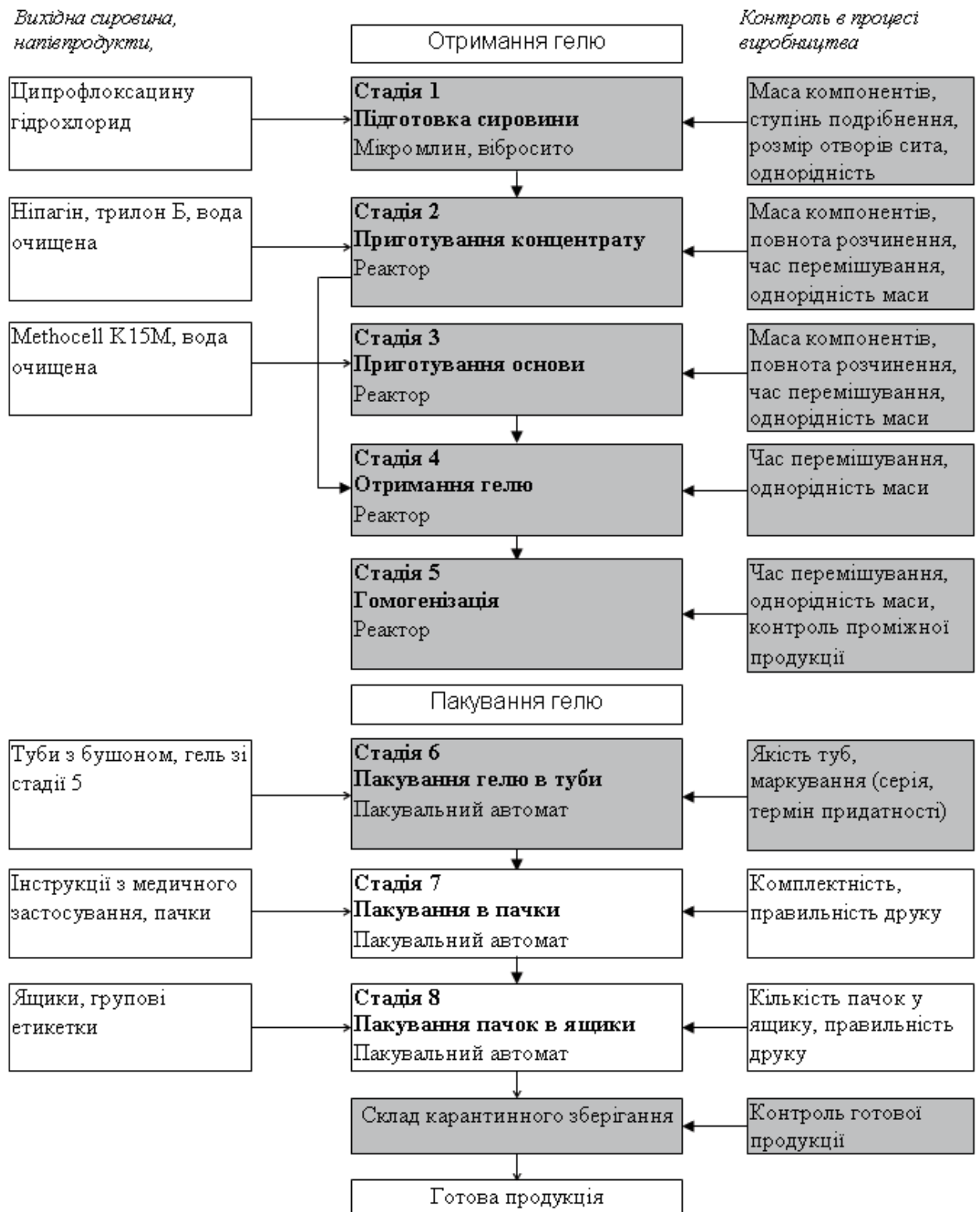


Рис. 3.4. Технологічна схема виробництва

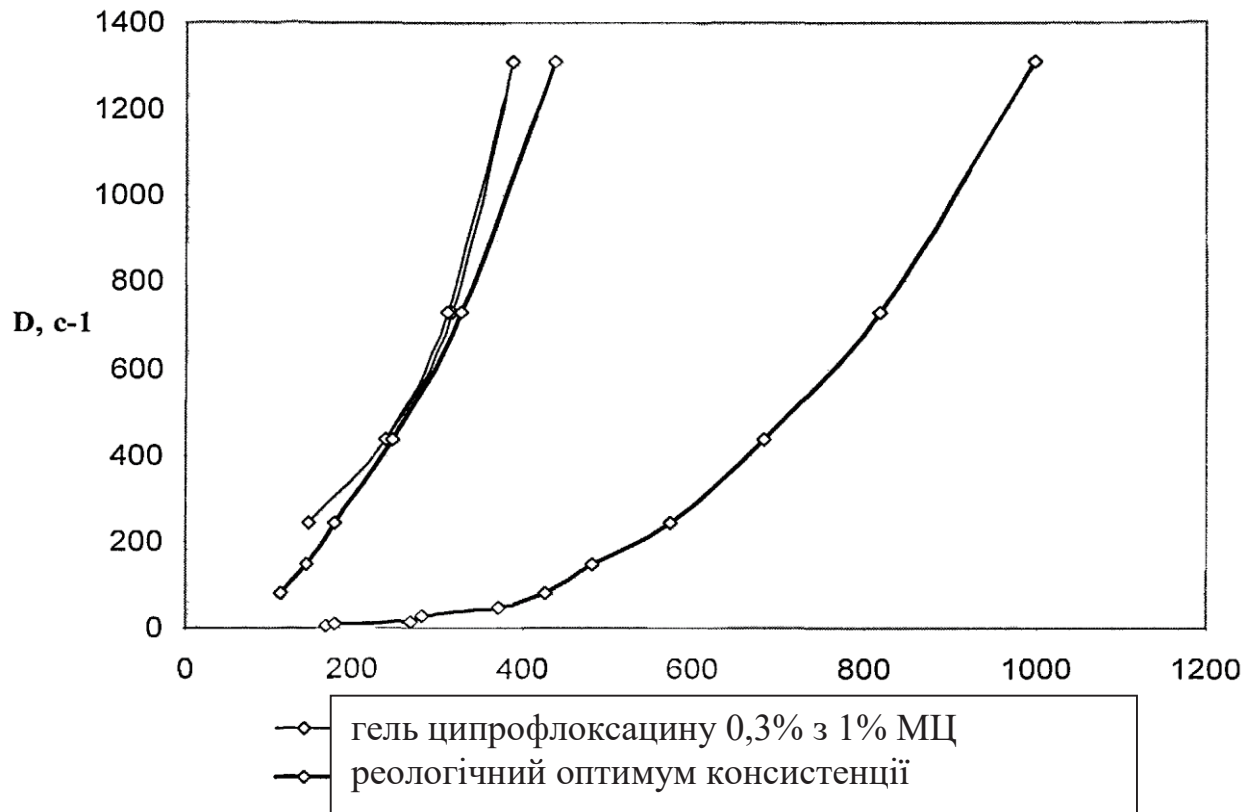


Рис. 3.5. Реограма течії очного гелю ципрофлоксацину 0,3% на основі 1% МЦ

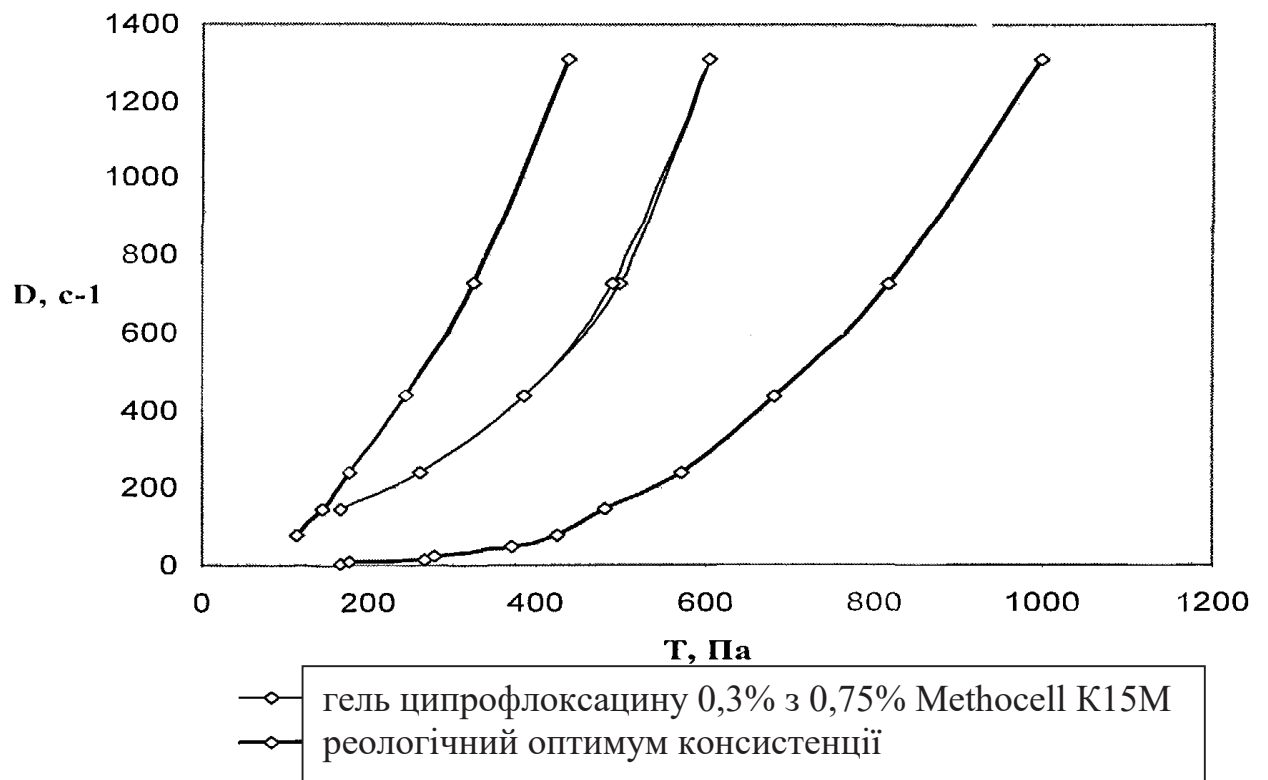


Рис. 3.6. Реограма течії очного гелю ципрофлоксацину 0,3% на основі Methocell K15M 0,75%

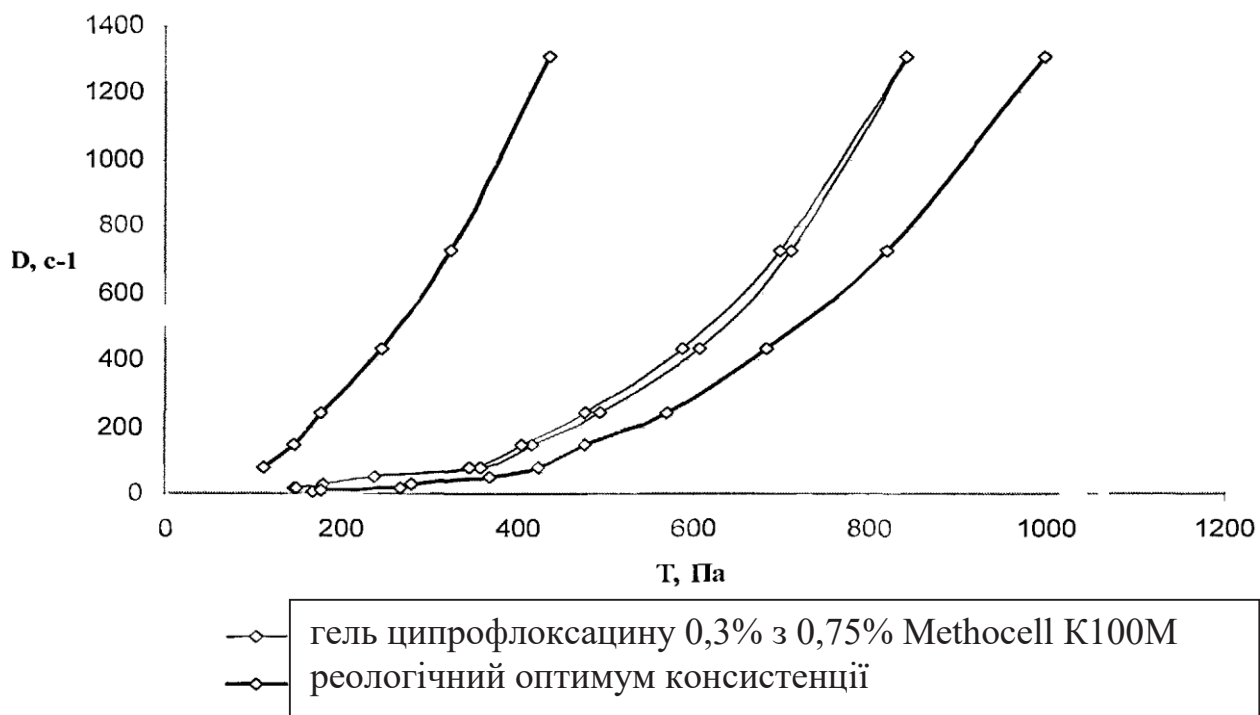


Рис. 3.7. Реограма течії очного гелю ципрофлораксину 0,3% на основі Methocell K100M 0,75%

Виходячи з даних, приведених на рисунках, значення межі плинності гелю на основі 1% МЦ не входять у межі оптимуму реології. Реологічні властивості гелів на основі ГПМЦ знаходяться в межах оптимуму реології. Для подальших досліджень нами був відібраний склад очного гелю на основі 0,75% Methocell K15M, що характеризується більшою прозорістю в порівнянні з гелем на основі 0,75% Methocell K100M.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Встановлено можливість використання водних розчинів ГПМЦ в якості основи очного гелю ципрофлоксацину.
2. Розроблено технологічну схему отримання очного гелю ципрофлоксацину 0,3% в тубах.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Поширеність запальних захворювань мікробної етіології в офтальмології обумовлює необхідність розширення асортименту очних лікарських препаратів для місцевого застосування.
2. Ципрофлоксацин є одним з найбільш ефективних фторхінолонів і широко використовується у формі очних крапель, що робить актуальною розробку офтальмологічних м'яких лікарських форм ципрофлоксацину.
3. Вивчено фізико-хімічні властивості субстанції ципрофлоксацину і встановлена необхідність стадії подрібнення у виробництві очного гелю ципрофлоксацину.
4. Вивчено сумісність ципрофлоксацину з полімерами-гелеутворювачами.
5. Вивчено реологічні властивості гелю і встановлено можливість використання водних розчинів ГПМЦ в якості основи очного гелю ципрофлоксацину.
6. Розроблено технологічну схему отримання очного гелю ципрофлоксацину 0,3% у тубах з поліпропілену.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: дисс. ...канд. фарм. наук / А.А. Аркуша. - Харьков, 1982.- 192 с.
2. Ахметова Т.А. Экспериментальное обоснование оптимума реологических параметров для глазных гелей / Т.А. Ахметова, С.Н. Егорова // *Фармация*. - Москва. - 2014. - №5. - С. 43-45.
3. Бердникова Н.Г. Значимость применения ципрофлоксацина в клинической практике // *Русский медицинский журнал*. - 2015. - №5. - С. 351-356.
4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
5. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
6. Кац Д.В. Ципромед у лікуванні інфекційних захворювань очей // *Фармацевтичний журнал*. - 2017. - №3. - С. 68-79.
7. Бодюл А. Г., Плугіна Т. В., Безрукавий Є. А. Реологічні дослідження очного гелю з ципрофлоксацином // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць X Міжнародної науково-практичної конференції (10-11 листопада 2022 р.), випуск 1. Х.: Вид-во НФаУ, 2022. С. 104-105.
8. Abshire R. Topical antibacterial therapy for mycobacterial keratitis: potential for surgical prophylaxis and treatment / R. Abshire, P. Cockrum, J. Crider, B. Schlech // *Clin. Ther.* -2014. - Feb;26(2).-P. 191-196.
9. Adenis J.P. Ciprofloxacin ophthalmic solution versus rifamycin ophthalmic

solution for the treatment of conjunctivitis and blepharitis / J.P. Adenis, J. Colin, P. Verin // *Eur. J. Ophthalmol.* - 2015. - Apr-Jun, №5(2). - P. 82-87.

10. Barza M. Quinolone Antimicrobial Agents / M.D. Barza, C. Hooper, J.S. Wolfon, eds. - *Washington*, 2017. - P. 423-434.

11. Bloom P.A. Topical ciprofloxacin in the treatment of blepharitis and blepharoconjunctivitis / P.A. Bloom, J.P. Leeming, W. Power // *Eur. J. Ophthalmol.* - 2016. - Vol. 4.-P. 6.

12. Booranapong W. Comparison of topical lomefloxacin 0.3 per cent versus topical ciprofloxacin 0.3 per cent for the treatment of presumed bacterial corneal ulcers / W. Booranapong, P. Kosrirukvongs, P. Prabhasawat // *J. Med. Assoc. Thai.* - 2014. - Mar;87(3). - P. 246-254.

13. Bower K.S. Fluoroquinolones in the treatment of bacterial keratitis / K.S. Bower, R.P. Kowalski, M.S. Gordon // *Am. J. Ophthalmol.* - 2016. - Vol. 121. -P. 712.

14. Cekic Osman Comparison of aqueous humour and vitreous humour levels of two 0.3% ciprofloxacin eye drops / Osman Cekic, Batman Cosar // *Can. J. Ophthalmol.* - 2018. - № 33. - P. 373-376.

15. Cekic Osman Human aqueous and vitreous humour levels of ciprofloxacin following oral and topical administration / Osman Cekic, Batman Cosar, Yasar Umit et al // *Eye.* - 2019. - №13. -P. 555-558.

16. Chisari G. Ciprofloxacin as treatment for conjunctivitis / G. Chisari, M. Rei-baldi // *J. Chemother.* - 2014. - Apr; 16(2). - P. 156-159.

17. Chysky V. Safety of ciprofloxacin in children: worldwide clinical experience based on compassionate use / V. Chysky, K. Kapila, R. Hullmann, G. Arcieri // *Infection.* - 2018. - Jul-Aug;19(4). - P. 289-296.

18. Ciloxan, Alcon Інструкція з медичного застосування.

19. Dajcs J.J. Effectiveness of ciprofloxacin, levofloxacin, or moxifloxacin for treatment of experimental *Staphylococcus aureus* keratitis / J.J Dajcs, B.A. Thibodeaux; M.E. Marquart // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2016. - Jun. 48(6).-P. 1948-1952.

20. De Saint Jean M. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells / M. De Saint Jean, F. Brignole, A.F. Bringuier // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* - 2018. - Mar;40(3). - P. 619-630.
21. Drlica K. Mechanism of fluoroquinolone action // *Curr. Opin. Microbiol.* — 2019. - Vol 2.-P. 504-508.
22. Eiferman R.A. Ciprofloxacin microprecipitates and macroprecipitates in the human corneal epithelium / R.A. Eiferman, J.P. Snyder, R.E. Nordquist // *J. Cataract. Refract. Surg.*-2019. - Oct;27(10). - P. 1701-1702.
23. Ermis S.S. Effect of topical dexamethasone and ciprofloxacin on bacterial flora of healthy conjunctiva / S.S. Ermis, O.C. Aktepe, U.U. Inan // *Eye.* - 2016. - Mar; 18(3).-P. 249-252.
24. Filip V. Therapeutical, and evolutive particular aspects in cataract surgery / V. Filip, S. Apostol, C. Barbu // *Oftalmologia.* - 2018. - 53(2). - P. 38-40.
25. Garg P./ P.Garg, S. Sharma, G.N. Rao // *Ophthalmology.* - 2018. - 106 (7). -P. 1319-1320.
26. Ghazi-Nouri S.M. Penetration of oral and topical ciprofloxacin into the aqueous humour / S.M.Ghazi-Nouri, J. Lochhead, A.A.Mearza // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* - 2013. - Feb;31(1). - P. 40-43.
27. Healy D.P. Concentrations of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration / D.P. Healy, E.J. Holland, MX. Nordlund // *Cornea.* - 2014. - Apr;23(3). - P. 255-263;
28. Hui M. An in vitro study on the compatibility and precipitation of a combination of ciprofloxacin and vancomycin in human vitreous / M. Hui, A.K. Kwok, CP. Pang // *Br. J. Ophthalmol.* - 2014. - Feb;88(2). - P. 218-222.
29. Hwang D.G. A phase III, placebo controlled clinical trial of 0,5% Levofloxacin Ophthalmic Solution for the treatment of bacterial conjunctivitis /D.G. Hwang, D.J. Schanzlin, M.H. Rotberg// *Br. J. Ophthalmol.* - 2013. - Vol. 87. - P. 1004-1009.
30. Hyndiuk Robert Comparison of Ciprofloxacin ophthalmic solution 0.3%

to fortified Tobramycin-Cefazolin in treating Bacterial Corneal ulcers / Robert Hyndiuk, Richard Eiferman et al // *Ophthalmology*. - 2016. - v. 103. - № 11. -P. 89-98.

31. Jeremy P. Diamond Topical 0.3% ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin in the treatment of bacterial keratitis: a new method of comparative evaluation of ocular drug penetration / P. Diamond Jeremy, P. Leeming John, H. Bing Hon et al. // *British Journal of Ophthalmology*. - 2015. - №79. – P. 606-609.

32. Kowalski R.P. Gatifloxacin and Moxifloxacin: an in vitro susceptibility comparison to Levofloxacin, Ciprofloxacin, and Ofloxacin using bacterial keratitis isolates / R.P. Kowalski, D.K. Dhaliwal, L.M. Karenchak // *Am. J. Ophthalmol.* - 2014. - Vol. 136, № 3. - P. 500-505.

33. Leibowitz HM. Clinical evaluation of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution for treatment of bacterial keratitis // *Am. J. Ophthalmol.* - 2015. - Oct, 112. - P. 34-47.

34. Marangon F.B. Ciprofloxacin and levofloxacin resistance among methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* isolates from keratitis and conjunctivitis / F.B. Marangon, D. Miller, M.S. Muallem // *Am. J. Ophthalmol.* - 2014. - Mar; 137(3). -P. 453-458;

35. Miller D. Comparative in vitro activity of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin against ocular streptococcal isolates / D. Miller, E.C. Alfonso // *Cornea*. —2014. - Apr;23(3). - P. 289-293.

36. Neu H.C. Microbiologic aspects of fluoroquinolones // *Am. J. Ophthalmol.* -2016.-Vol. 112(4Suppl.)-P. 15-24.

37. O'Brien T.P. Efficacy of ofloxacin vs cefazolin and tobramycin in the therapy of bacterial keratitis / T.P. O'Brien, M.G. Maguire, N.E. Fink et al. // *Arch. Ophthalmol.* - 2019. - Vol. 113. - P. 1257.

38. Ogawa G.S., Hyndiuk R.A. The fluoroquinolones: New antibiotics in ophthalmology // *Int. Ophthalmol. Clin.* - 2013. - Vol. 33. - P. 59-68.

39. Orden Martinez B. Bacterial conjunctivitis: most prevalent pathogens and their antibiotic sensitivity. / Martinez B. Orden, Ruiz R. Martinez, Perez R. Millan

// *An. Pediatr. (Bare)*. - 2014. - №61(1). - P. 32-36.

40. Ozturk F. Penetration of topical and oral ciprofloxacin into the aqueous and vitreous humor in inflamed eyes / F. Ozturk, S. Kortunay, E. Kurt // *Retina*. - 2019.- 19(3).-P. 218-222.

41. Ozturk F. The effects of prolonged acute use and inflammation on the ocular penetration of topical ciprofloxacin / F. Ozturk, E. Kurt, U.U. Inan et al // *Int. J. Pharm.* - 2019. - 204(1-2). -P. 97-100.

42. Parmar P. Pneumococcal keratitis: a clinical profile / P. Parmar, A. Salman, CM. Kalavathy // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* - 2013. - Feb;31 (1). - p. 44-47.

43. Patent № WO 2008002117 Ophthalmic solution of ciprofloxacin and dexamethazone / Quintana Hau, Tornero Montano - Jimenes bayardo Arturo. - 2008.01.03.

44. Patent № WO 2008002118 An ophthalmic formulation in suspension of loteprednol etabonate and ciprofloxacin hydrochloride / Jimenes bayardo Arturo, Tornero Montano. - 2008.01.03.

45. Patent № CN 101129386 Partial suspended eye drop containing ciprofloxacin and dexamethasone / Xiangil Li - Changzhi city sanbao biocemic. - 2008.02.27.

46. Patent № WO 2006003229 The invention relates to a pharmaceutical composition for ototopical use / Borrás Schierloch, Reig Lopez. - 2006.01.12.

47. Patent US 5,786,363 Aqueous compositions containing ciprofloxacin, and related use / Canovas Soler et al. - 07.28.1998.

48. Rabinowitz Y.S. Toxoid protects the cornea against tissue damage / Y.S.Rabinowitz, I.H. Maumenee, M.K. Lundergan // *Cornea*. - 2012. - v. 11, №4. - P. 302-308.

49. Raizman M.B. Tear Concentrations of Levofloxacin Following Topical Administration of a Single Dose of 0.5% Levofloxacin Ophthalmic Solution in Healthy Volunteers / M.B. Raizman, J.M. Rubin, A.L. Graves // *Clinical Therapeutics*. - 2014.- Vol. 24, № 9.- P. 1439-1450.

50. Schwab I.R. The Levofloxacin bacterial conjunctivitis active control study group. A phase III clinical trial of 0,5% levofloxacin ophthalmic solution versus 0,3% ofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis / I.R. Schwab, M. Friedlander, J. McCulley et al. // *Ophthalmology*. - 2016. - Vol. 110, №3.-P. 457-465.

51. Smitha S. Susceptibility trends of pseudomonas species from corneal ulcers / S. Smitha; P. Lalitha; V.N. Prajna; M. Srinivasan // *Indian J. Med. Microbiol.* - 2015. -Jul; 23(3).-P. 168-171.

52. Snyder-Perlmutter L.S. Effect of topical ciprofloxacin 0.3% and ofloxacin 0.3% on the reduction of bacterial flora on the human conjunctiva / L.S. Snyder-Perlmutter, H.R. Katz, M. Melia // *J. Cataract. Refract. Surg.* - 2015. - 26(11). - P. 1620-1625.

53. Steinert R.F. Current therapy for bacterial keratitis and bacterial conjunctivitis // *Am. J. Ophthalmol.* - 2016. - Vol. 112. - P. 10.

54. Sun X.G. In vitro fluoroquinolone resistance in ocular bacterial isolates / X.G. Sun, Z.Q.Wang, R.Li, Zhonghua // *Yan Ke Za Zhi*. - 2013. - Mar, 39(3). - P. 163-166.

55. Taustine L.R. Aqueous and vitreous penetration of topically applied ciprofloxacin and ofloxacin // *J. Cataract. Refract. Surg.* - 2013/ - Mar; 29(3)/ -P. 487-491.

56. Thibodeaux B.A. Quantitative comparison of fluoroquinolone therapies of experimental gram-negative bacterial keratitis / B.A. Thibodeaux, J.J. Dajcs, A.R. Caballero // *Curr. Eye Res.* - 2014. - May;28(5). - P. 337-342.

57. Tsai A.C. Clinical evaluation of ciprofloxacin ophthalmic solution in the treatment of refractory bacterial keratitis / A.C. Tsai, M.C. Tseng, S.W. Chang // *J. Formos. Med. Assoc.* - 2015. - Dec. - 94 (12). - P. 760-764.

58. Von Keyserlingk J. Penetration of ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin into aqueous humour of patients by different topical application modes / J. Von Keyserlingk, R. Beck, U. Fischer et al // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - (2017). - №53. - p. 251-255.

59. Wilhelmus K.R. Clinical and epidemiological advantages of culturing bacterial keratitis / K.R. Wilhelmus, B.A. Schlech // *Cornea*. - 2014. - Jan;23(1). - p. 38-42.

60. Windt J.H. Argus Penetration of topically applied ciprofloxacin / *Ophthalmology*. - 2016 - № 1. – P. 16-17.

61. Yalvac I.S. Penetration of topically applied ciprofloxacin and ofloxacin into the aqueous humor and vitreous / I.S. Yalvac, N.E. Basci, A. Bozkurt, S. Duman // *J. Cataract Refract Surg*. - 2013. - Mar; 29(3). - P. 487-491.

62. Zheng, L. M., Pu, C. S., Liu, J., Ma, B., & Khan, N. (2017). Gel performance in rheology and profile control under low-frequency vibration: coupling application of physical and chemical EOR techniques. *Journal of petroleum exploration and production technology*, 7(2), 479–486.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

Сучасні досягнення фармацевтичної справи

**Збірник наукових праць
Випуск 1**

**Харків
2022**



Висновки. Поверхнево-активні речовини відіграють дуже важливу роль в складі самоемульгуючих систем доставки ліків. Саме завдяки їх властивостям забезпечується процес самоемульгування. При використанні оптимального співвідношення основної та другорядної поверхнево-активних речовин, емульсія в середовищі шлункового соку утворюється досить швидко, що забезпечує підвищення розчинності активного фармацевтичного інгредієнта, прискорення його всмоктування та збільшення показників біодоступності.

Склад перших препаратів на основі самоемульгуючих систем доставки ліків характеризується наявністю одного емульгуючого агента. Більш сучасні зразки вже містять комбінації поверхнево-активних речовин, де другорядна поверхнево-активна речовина ліпофільної природи підсилює дію основної поверхнево-активної речовини гідрофільної природи. Особливо така тенденція спостерігається у композиціях, основною поверхнево-активною речовиною яких є Tween.

Список літератури

1. Akiladevi D., Prakash H., Biju Gb., Madumitha N. Nano-novel approach: Self Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) – Review Article. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020. Vol. 13. Iss. 2. P. 983-990. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00183.3.
2. Chatterjee B., Almurisi S. H., Dukhan A. A. M., Mandal U. K., Sengupta P. Controversies with self-emulsifying drug delivery system from pharmacokinetic point of view. *Drug Delivery*. 2016. Vol. 23. Iss. 9. P. 3639-3652. doi: 10.1080/10717544.2016.1214990.
3. Čerpnjak K., Zvonar A., Gašperlin M., Vrečer F. Lipid-based systems as promising approach for enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Acta Pharmaceutica*. 2013. Vol. 63. № 4. P. 427-445. doi: 10.2478/acph-2013-0040.
4. Tran P., Park JS. Recent trends of self-emulsifying drug delivery system for enhancing the oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2021. Vol. 51. P. 439-463. doi: 10.1007/s40005-021-00516-0.

РЕОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОЧНОГО ГЕЛЮ З ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ

Бодюл А. Г., Плугіна Т. В., Безрукавий Є. А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Запальні захворювання очей є однією з найбільш актуальних проблем сучасної офтальмології. Так, в Україні число осіб, що звертаються із запальними захворюваннями, досягає 8 млн. на рік, складаючи 40,2% серед амбулаторних хворих і понад 50% серед госпіталізованих. У 80% випадків вони є причиною тимчасової непрацездатності, а в 10% випадків призводять до стійкої втрати зорових функцій. Більшість інфекційних захворювань ока піддається місцевому лікуванню очними краплями та м'якими лікарськими формами такими як гелі. Їх перевагами перед очними мазями на жирових основах є краще змочування слізною рідиною і вивільнення лікарських речовин, а в порівнянні з



очними краплями очні гелі не видаляються з ока при морганні і надають пролонговану дію. У зв'язку з тим, що асортимент очних гелів украї обмежений і, відповідно, відсутній досвід їх виробництва вітчизняними підприємствами, тому розробка та дослідження даної лікарської форми є актуальним завданням.

В якості антимікробної лікарської речовини для розробки очного гелю нами був вибраний ципрофлоксацин, який має широкий спектр антимікробної дії, високу біодоступність, низьку токсичність.

Мета дослідження. В'язко-пружні властивості м'яких лікарських форм є ефективним і об'єктивним показником їх якості при виробництві і зберіганні. Отже, метою даної роботи є дослідження реологічних властивостей очного гелю з ципрофлоксацином.

Матеріали та методи. Визначали в'язко-пружні властивості очних гелів з ципрофлоксацином на основі 1% розчину метилцелюлози (МС, Hercules) і 0,75% розчину гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) марок K100M та K15M (HPMC Methocel, Colorcon). Визначення проводили на ротаційному віскозиметрі Реотест-2.

Основні результати. Встановлено, що досліджувані гелі мають неньютонівський тип течії, їх в'язкість залежить від напруги зсуву і реограми течії мають нелінійний характер. При малих швидкостях зсуву їх структура руйнується і повністю відновлюється, при цьому система має найбільшу в'язкість. Зі збільшенням швидкості зсуву руйнування структури починає переважати над відновленням і в'язкість зменшується. Досліджувані гелі мають тиксотропні властивості.

Висновки. Таким чином, значення реологічних властивостей гелю на основі 1% розчину МЦ не входять в межі реологічного оптимуму консистенції на високих швидкостях зсуву. В'язко-пружні властивості гелів на основі 0,75% розчинів ГПМЦ знаходяться в межах оптимуму. Для подальших досліджень нами було обрано склад очного гелю на основі 0,75% розчину ГПМЦ марки K15M, що характеризується більшою прозорістю в порівнянні з гелем на основі 0,75% розчину ГПМЦ марки K100M.

ВСТАНОВЛЕННЯ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ТРАВИ ТИМОФІЇВКИ ЛУЧНОЇ

Бондаренко І.С., Кисличенко В.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Тимофіївка лучна (*Phleum pratense* L.) родини злакових (*Poaceae*) є однією з найбільших поширених на Україні видів. Це багаторічна трав'яниста рослина до 100 см заввишки з численними порожнистими стеблами та плоскими світло-блакитними або зеленими листками, шорсткими по краях. Встановлено, що трава тимофіївки містить фенольні сполуки, а саме кумарини, дубильні речовини та флавоноїди, а також вітаміни (А, С, В₁ та В₂) та органічні кислоти, зокрема хелідонову та *p*-кумарову. Традиційна медицина здавна застосовує траву тимофіївки як антимікробний, імуномодуючий, протилихоманковий та протиревматичний засіб при лікуванні вірусної інфекції, захворювань суглобів,

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний

Кафедра технологій фармацевтичних препаратів

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувач кафебри
технологій фармацевтичних
препаратів**

Олександр КУХТЕНКО

«15» вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Аліни БОДЮЛ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Дослідження з розробки гелю ципрофлоксацину для застосування в офтальмології»
керівник кваліфікаційної роботи: Тетяна ПЛУГІНА, к.т.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 238
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: на підставі фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень обґрунтувати оптимальний склад та технологію гелю з ципрофлоксацином для застосування в офтальмології
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти та методи дослідження, експериментальна частина.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
рисунків - 7, таблиць - 7

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Тетяна ПЛУГІНА, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	15.09.2022	15.09.2022
2	Тетяна ПЛУГІНА, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	15.09.2022	15.09.2022
3	Тетяна ПЛУГІНА, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	15.09.2022	15.09.2022

7. Дата видачі завдання: «15» вересня 2022 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	Вересень 2022	виконано
2	Планування експерименту	Жовтень 2022	виконано
3	Проведення експерименту	Листопад 2022	виконано
4	Оформлення результатів та подання до ЕК	Грудень 2022	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Аліна БОДЮЛ

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Тетяна ПЛУГІНА

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету

від 01 листопада 2022 року

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти
заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Бодюл Аліна Геннадіївна	Дослідження з розробки гелю ципрофлоксацину для застосування в офтальмології	Research on the development of ciprofloxacin gel for use in ophthalmology	доц. Плугіна Т. В.	доц. Шевченко В. О.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу

щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі

здобувача вищої освіти

№ 110640 від «23» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Бодюл Аліни Геннадіївни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Дослідження з розробки гелю ципрофлоксацину для застосування в офтальмології / Research on the development of ciprofloxacin gel for use in ophthalmology», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

0%

8%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Аліни БОДЮЛ

**на тему: «Дослідження з розробки гелю ципрофлоксацину для застосування
в офтальмології»**

Актуальність теми. Асортимент очних лікарських засобів представлений на 80% дорогими іноземними препаратами, крім того, через складність виробництва, промисловий випуск не в змозі повністю задовольнити потреби практичної медицини. Очні мазі і гелі забезпечують тривалий, пролонгований терапевтичний ефект лікарського засобу. Таким чином, проблема виробництва очних лікарських засобів є актуальною і відкритою темою на сьогоднішній день, а розробка і виробництво засобів для лікування органів зору є перспективним напрямом для фармацевтичної галузі України.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час виконання експериментальних досліджень із обґрунтування складу гелю з ципрофлоксацином, було досліджено вплив виду допоміжних речовин та їх концентрації на фармако-технологічні і фізико-хімічні властивості гелевих основ та якість готового продукту.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні із використанням сучасним методів досліджень. Дана випускна кваліфікаційна робота оформлена з дотриманням норм та правил встановлених у НФаУ.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Випускна кваліфікаційна робота рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ, а її виконавець заслуговує високої позитивної оцінки.

Науковий керівник

Тетяна ПЛУГІНА

«08» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація

Аліни БОДЮЛ

на тему: «Дослідження з розробки гелю ципрофлоксацину для застосування
в офтальмології»

Актуальність теми. Захворювання ока відносять до найрозповсюдженіших видів хвороб. Враховуючи те, що зоровій здатності належить виняткова роль в забезпеченні необхідної якості життя, захворювання очного аналізатора носять медико-соціальний характер. Одним з перспективних АФІ є ципрофлоксацин, який має широкий спектр протимікробної дії. Тому розробка нових м'яких лікарських засобів на основі ципрофлоксацину для застосування в офтальмологічній практиці є актуальним завданням.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження при розробці складу гелю з ципрофлоксацином.

Пропозиції автора по темі дослідження. Здобувачем вищої освіти запропоновано оптимальний склад гелю з ципрофлоксацином.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Досліджено вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні та фізико-хімічні властивості гелевих основ.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови, друкарські помилки, незначні недоліки в оформленні роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота виконана на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу, обговоренням та відповідає вимогам до випускних кваліфікаційних робіт. Рекомендовано до захисту у ЕК НФаУ.

Рецензент _____

доц. В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

«15» грудня 2022 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 6 від 21 грудня 2022 року

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкарь А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкарь А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І., ас. Сердюк Є. В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2023 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Дослідження з розробки гелю ципрофлоксацину для застосування в офтальмології»

здобувача вищої освіти випускного курсу Фс18(4,5з)-01б групи НФаУ 2023 року випуску Аліни БОДЮЛ

(прізвище, ім'я)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.т.н., доц. Тетяна ПЛУГІНА

Рецензент к.фарм.н., доц. В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фс18(4,5з)-01б групи Аліни БОДЮЛ

(прізвище, ім'я)

на тему: «Дослідження з розробки гелю ципрофлоксацину для застосування в офтальмології»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Аліна БОДЮЛ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Дослідження з розробки гелю ципрофлоксацину для застосування в офтальмології»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Аліна БОДЮЛ виконала кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт та може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Тетяна ПЛУГІНА

«08» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Аліна БОДЮЛ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«21» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«08» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Лена ДАВТЯН /