

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«РОЗРОБКА ГЕЛЮ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В
ОФТАЛЬМОЛОГІЇ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фс18(4,5з)-026
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Юлія ФЕДОРЕНКО

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

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
біотехнології, к.фарм.н., доцент Ольга КАЛЮЖНА

АНОТАЦІЯ

В роботі наведено результати фармакотехнологічних досліджень щодо вибору оптимального складу та технології нового вітчизняного лікарського засобу – очного гелю для лікування синдрому сухого ока. Проведено аналіз впливу допоміжних речовин на рН гелю, на фармакотерапевтичні та біофармацевтичні властивості.

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 5 таблиць, 7 рисунків, 66 джерел літератури.

Ключові слова: гель очний, синдром сухого ока, декспантенол, карбопол

ANNOTATION

The thesis presents the results of pharmacotechnological research on the selection of the optimal composition and technology of a new domestic medicinal product - eye gel for the treatment of dry eye syndrome. An analysis of the effect of auxiliary substances on the pH of the gel, on pharmacotherapeutic and biopharmaceutical properties was carried out.

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 55 pages, contains 5 tables, 7 figures, 66 literature sources.

Key words: eye gel, dry eye syndrome, dexpanthenol, carbopol

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	7
1.1. Офтальмологічні захворювання. Синдром сухого ока	7
1.2 Підходи до лікування синдрому сухого ока	12
1.3 Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування ССО	16
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	19
РОЗДІЛ II. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	20
2.1 Теоретичне обґрунтування складу лікарського засобу	20
2.2. Об'єкти досліджень	24
2.3. Методи дослідження	26
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	30
РОЗДІЛ III. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	31
3.1 Розробка складу гелю	31
3.2 Технологія отримання очного гелю	40
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	43
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	45
ДОДАТКИ	52

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – акціонерне товариство

БАР – біологічно активні речовини

ДФУ – Державна Фармакопея України

МЛФ – м'яка лікарська форма

ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю

ЄФ – європейська фармакопея

ССО - синдром сухого ока

СП – слізна плівка

ЛЗ – лікарський засіб

GMP – Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)

ВСТУП

Актуальність. У сучасному світі, де наша робота тісно пов'язана з гаджетами та цифровими технологіями, часто страждає наш зір. За даними ВООЗ, щорічно близько 300 мільйонів людей скаржаться на погіршення зору.

Серед найчастіших причин звернення є тривала робота за екраном комп'ютера. Саме тому розвивається хвороба "сухих очей". Хвороба сухих очей, або сухий кератокон'юнктивіт - це багатofакторне захворювання, при якому порушується стабільність слізної плівки, запалення та ураження очної поверхні, що призводить до дискомфорту та порушення зору.

Мета дослідження. Метою роботи є фармацевтична розробка складу та технології виготовлення м'якої лікарської форми для застосування в офтальмології.

Практичне значення отриманих результатів. Під час виконання експериментальних досліджень було визначено, як впливає склад допоміжних речовин на фармакотехнологічні та біофармацевтичні властивості розробленого лікарського засобу.

Завдання дослідження. Для реалізації мети кваліфікаційної роботи необхідно було вирішити ряд завдань:

- Здійснити літературні дослідження з питань очних захворювань населення на методів їх лікування;
- Провести аналіз фармацевтичного ринку очних лікарських засобів;
- Визначити коло об'єктів та методів дослідження;
- Провести комплексні фізико-хімічні та структурно-механічні дослідження з розробки складу м'якої лікарської форми;
- Обґрунтувати технологію виготовлення лікарського засобу;
- Визначити параметри якості лікарського засобу та обґрунтувати вибір

первинної упаковки.

Об'єкт дослідження. Гель з вмістом карбополу 974Р, сорбітолу, декспантенолу, цетриміду, натрію гідроксиду, трилону Б, калію дигідрофосфата і динатрію фосфата додекагідрата, гель «Відісік»

Предмет дослідження. Розробка науково обґрунтованого складу і технології гелю для лікування синдрому сухого ока (ССО). Визначення оптимальних допоміжних речовин, дослідження фармако-технологічних і біофармацевтичних властивостей розробленого складу.

Методи дослідження. У роботі використовувалися загальноприйняті органолептичні, технологічні, фізико-хімічні (дослідження структурно-механічних характеристик), математичні (статистична обробка результатів), біофармацевтичні (вивчення осмотичної активності) методи досліджень, що дозволяють об'єктивно і повно оцінити якісні та кількісні показники розробленого лікарського засобу на підставі експериментально отриманих результатів.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 80 сторінках машинописного тексту, складається із вступу, трьох розділів, висновків за розділами, загальних висновків, списку використаних джерел, переліку умовних скорочень і додатків. Список використаної літератури містить 66 джерел, у тому числі 20 латиницею. Робота ілюстрована 5 таблицями та 7 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Офтальмологічні захворювання. Синдром сухого ока.

Хвороба сухого ока є поширеним станом, який викликає різний ступінь дискомфорту та порушення зору. Хоча клінічні дослідження підтверджують його частоту (у 17% із 2127 послідовних нових амбулаторних пацієнтів було діагностовано сухість очей після комплексного обстеження), такі дослідження можуть не відображати загальну популяцію.

Популяційне дослідження сухості очей, проведене в Мельбурні, Австралія, повідомили, що з 926 учасників віком від 40 до 97 років 16,3% мали низький показник Ширмера (8 мм), а 10,8% мали високий бенгальський бал (4 мм). У дослідженні Beaver Dam (штат Вісконсін) Eye Study було включено 8,4% осіб віком до 60 років до 19,0% осіб старше 80 років із загальною поширеністю 14,4%.²² Дослідження чоловічого здоров'я показало, що поширеність сухого ока у чоловіків зросла від 3,9% до 7,7%, коли порівнювали чоловіків віком від 50 до 54 років з чоловіками старше 80 років (n = 25 444). У цьому дослідженні сухість очей була визначена як клінічний діагноз або симптоми сухості та подразнення постійно або часто.

У подібному дослідженні жіночого здоров'я понад 39 000 жінок поширеність сухості очей становила 5,7% серед жінок молодше 50 років. і зріс до 9,8% серед жінок старше 75 років. У цьому опитуванні визначення сухого ока було таким самим, як і в дослідженні Men's Health Study. У клініці 224 суб'єкти, у яких виявлено сухість очей, мали набагато більше шансів виявляти ознаки сухості ока, викликана випаровуванням, спричинена дисфункцією мейбомієвої залози (МГЗ), ніж сухість очей із дефіцитом чистої водяної рідини. Оцінки поширеності сухого ока, засновані на даних, отриманих під час лікування, дають набагато нижчі відсотки. Дослідження, яке оцінювало дані про медичні претензії для майже 10 мільйонів учасників планів керованого

лікування, показало, що сухість очей була діагностовано або лікувалась точковою оклюзією у 0,4% до 0,5% учасників. Було запропоновано багато факторів ризику сухості очей.

Літній вік і жіноча стать були визначені як основні фактори ризику. Японське дослідження виявило підвищену поширеність хвороби сухого ока серед японських офісних працівників, які використовують візуальні дисплеї. Одночасне використання ліків від глаукоми, що містять бензалконію хлорид також було показано, що є фактором ризику для пацієнтів. Ревматоїдний артрит був пов'язаний із сухістю очей у двох дослідженнях. Дослідження Beaver Dam Eye Study виявило, що після контролю за віком і статтю пов'язані куріння та прийом полівітамінів. з підвищеним ризиком сухого ока, тоді як вживання кофеїну було пов'язане зі знизеним ризиком. Оновлення дослідження Beaver Dam Study виявило, що додаткові фактори ризику сухого ока включали використання антигістамінних препаратів, антидепресантів і препаратів проти тривоги, а також пероральних кортикостероїдів. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту були пов'язані з меншим ризиком. Серед 25 665 жінок у постменопаузі, які брали участь у дослідженні жіночого здоров'я, замісна гормональна терапія, і, зокрема, лише використання естрогену, була пов'язана з підвищеним ризиком клінічно діагностованої хвороби сухого ока або важких симптомів. Останні звіти свідчать про зв'язок між ботуліном ін'єкція токсинів і сухість очей. Недавнє велике дослідження в Китаї виявило 17,5% поширеності сухості очей серед пацієнтів з діабетом (середній вік $68,9 \pm 8,9$ років), особливо тих, у кого поганий метаболічний контроль.

ПАТОГЕНЕЗ

Поверхня ока та залози, що виділяють сльозу, функціонують як інтегрована одиниця. Захворювання або дисфункція цієї функціональної одиниці призводить до нестабільної та погано збереженої слізної плівки, що викликає симптоми подразнення ока та можливе пошкодження епітелію поверхні ока. Дисфункція цієї інтегрованої одиниці може розвинути

внаслідок старіння, зниження підтримуючих факторів (таких як андрогенні гормони), аномалій морганія, системних запальних захворювань (наприклад, синдром Шегрена, аутоімунних захворювань щитовидної залози або ревматоїдного артриту), захворювань поверхні очей (наприклад, кератит, викликаний вірусом простого герпесу [HSV]) або хірургічні втручання, які порушують відвідні сенсорні нерви трійчастого нерва (наприклад, кератомілез *in situ* за допомогою лазера [LASIK]), а також системні захворювання або ліки, які порушують еферентні холінергічні нерви, які стимулюють секрецію сльози. Зменшення секреції та очищення сльози ініціює запальну реакцію на поверхні ока, яка включає як розчинні, так і клітинні медіатори. Клінічні та фундаментальні дослідження показують, що це запалення відіграє певну роль у патогенезі сухого ока.

СУПУТНІ СТАНИ

Симптоми, спричинені сухістю очей, можуть посилюватися при застосуванні системних препаратів, таких як діуретики, антигістамінні, антихолінергічні, антидепресанти та системні ретиноїди (наприклад, ізотретиноїн). Інстиляція будь-якого ока ліками, особливо якщо їх часто закапувати (наприклад, більше чотирьох крапель на день), можуть перешкоджати нормальному підтримці слізної плівки та викликати симптоми сухого ока через консерванти. Крім того, фактори навколишнього середовища, такі як знижена вологість і посилений вітер, протяги, кондиціонування повітря або опалення, можуть посилити очний дискомфорт пацієнтів із сухим оком. Екзогенні подразники та алергени, хоча і не вважаються причиною сухого ока, також можуть посилити симптоми. Розацеа може посилити симптоми сухого ока та захворювання поверхні ока. Розацеа — це захворювання шкіри та очей, яке частіше спостерігається у людей зі світлою шкірою, але воно може виникати у людей з будь-яким типом шкіри. Характерні ознаки шкіри обличчя включають еритему, телеангіоектазії, папули, пустули, помітні сальні залози та ринофіму. Розацеа може бути важко діагностувати у пацієнтів із темнішим відтінком шкіри, оскільки важко візуалізувати телеангіоектазії чи

почервоніння обличчя, а також у дітей, оскільки очні симптоми можуть з'явитися раніше, ніж шкірні симптоми розацеа, що призводить до неправильного діагнозу. поширений у жінок, він може бути більш серйозним, якщо він виникає у чоловіків. Оскільки у багатьох пацієнтів спостерігаються лише легкі ознаки, такі як телеангіоектазії та легке почервоніння обличчя в анамнезі, діагноз розацеа часто ігнорують, особливо у дітей, які можуть присутні з очними ознаками, такими як хронічний рецидивуючий блефарокератокон'юнктивіт, точкові ерозії, периферичний кератит, MGD або рецидивуючий халазій, і мають ледь помітні ознаки розацеа перед шкірними проявами.

Діти з очною розацеа часто мають ураження рогівки та асиметрію очного захворювання, і слід враховувати потенційну загрозу для зору. Шкірна розацеа зустрічається рідше у дітей, а пов'язана з нею атопія є поширеною. Діти з ячменем в анамнезі мають підвищений ризик розвитку розацеа у дорослих. Якщо є супутнє системне захворювання, таке як синдром Шегрена, запальна клітинна інфільтрація екзокринних залоз (включаючи слізну залозу) призводить до дефіциту вироблення слини та сльози. Близько 10% пацієнтів із клінічно значущою водянистою недостатністю сухого ока мають основний первинний синдром Шегрена.

Первинний синдром Шегрена є мультисистемним розладом із системним ураженням і підвищеним ризиком лімфоми. Приблизно у 5% пацієнтів із синдромом Шегрена розвинеться якась форма лімфоїдної злоякісності. Недавній мета-аналіз виявив, що серед ревматичних захворювань первинний синдром Шегрена є фактором ризику, який найбільше пов'язаний із злоякісними новоутвореннями, із рівнем захворюваності 18,9% (95% ДІ, 9,4–37,9). Це означає збільшення захворюваності на 320 випадків на 100 000 пацієнто-років. Таким чином, офтальмологи, які обслуговують пацієнтів із клінічно значущою сухим оком, повинні мати високий індекс підозри на синдром Шегрена та низький поріг для серологічного дослідження з діагностичною метою. Дефіцит водянистої рідини може розвинути при

інших системних захворюваннях, таких як лімфома, саркоїдоз, гемохроматоз і амілоїдоз, що призводить до інфільтрації слізної залози та заміни секреторних ацинусів. Сухість очей може розвинути у пацієнтів із системними вірусними інфекціями; про це повідомлялося у пацієнтів, інфікованих ретровірусами, вірусом Епштейна-Барра64, Т-клітинним лімфотропним вірусом людини типу 1 та вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

Сухість очей була діагностована у 21% групи пацієнтів зі СНІДом, та стан, відомий як синдром дифузної інфільтративної лімфаденопатії, повідомлялося у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, більшість з яких були дітьми. Повідомлялося про зниження секреції сльози та зниження концентрації лактоферину в сльозах у пацієнтів із гепатитом С. Набряк слізної залози, сухість ока та синдром Шегрена асоціювалися з первинними та стійкими інфекціями, викликаними вірусом Епштейна-Барр. Повідомлялося про тяжку сухість очей у реципієнтів трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин з розвитком хвороби «трансплантат проти господаря» (РТПХ) або без нього.

При хронічній РТПХ спостерігається інфільтрація та фіброз слізних залоз і кон'юнктиви в результаті взаємодії Т-клітин з фібробластами. Такі захворювання, як слизова оболонка очей Пемфігоїд і синдром Стівенса-Джонсона викликають дефіцит сльози внаслідок запалення, рубцювання та руйнування келихоподібних клітин кон'юнктиви. Атопія може спричинити сухість очей, яка виникає внаслідок блефариту, рубців на кон'юнктиві або застосування антигістамінних препаратів.

Загалом, оскільки відомо, що сухість очей найчастіше зустрічається у жінок у постменопаузі, її появу у молодих пацієнтів і чоловіків слід розглядати з підозрою на системні або місцеві асоційовані захворювання. Захворювання повік, пов'язані з сухістю очей, включають неправильне положення повік, лагофтальм, екзофтальм, очні захворювання, пов'язані з щитовидною залозою, і блефарит, а також нервово-м'язові розлади, які впливають на моргання (наприклад, хвороба Паркінсона, параліч Белла). Вплив моргання на слізну плівку та очна поверхня є областю сучасних досліджень. Нещодавно

було показано, що неповне моргання пов'язане з подвійним збільшенням випаровуваної сухості ока з більшим рівнем випадання мейбомієвої залози, а також із низькою товщиною ліпідного шару слізної плівки мейбуму. Операції на орбіті/повіках, радіація та травми можуть також призводити до сухості очей.

Збільшений час перед екраном (наприклад, відеомонітор, телевізор, стільниковий телефон тощо) може зменшити частоту моргання та може загострити сухість очей і захворювання поверхні очей у дорослих і дітей.

Сухість очей різниться за ступенем тяжкості, тривалістю та етіологією. У більшості пацієнтів стан не загрожує зору та характеризується коливаннями зору та неприємними симптомами подразнення, які зазвичай посилюються наприкінці дня. У деяких осіб фактори загострення, такі як системні ліки, які зменшують утворення сліз, або умови навколишнього середовища, що підвищують нестабільність слізної плівки, можуть призвести до різкого посилення тяжкості симптомів. Усунення таких факторів часто призводить до помітного поліпшення і навіть може бути лікувальним. Захворювання може мати хронічний перебіг, що характеризується коливанням тяжкості симптомів та/або поступовим посиленням тяжкості симптомів з часом. Оборотною плоскоклітинна метаплазія кон'юнктиви та точкові епітеліальні ерозії кон'юнктиви та рогівки, які діагностуються за допомогою фарбування поверхні ока, розвиваються у багатьох пацієнтів із клінічно значущою сухістю ока. У пацієнтів із тяжкою сухістю ока та супутніми системними запальними захворюваннями може розвинути супутній розвиток такі наслідки, як кератинізація поверхні ока, рубцювання рогівки, витончення або неоваскуляризація, мікробна або стерильна виразка рогівки з можливою перфорацією та серйозна втрата зору.

1.2 Підходи до лікування синдрому сухого ока

Лікування хворих з синдромом сухого ока представляє дуже складну і все ще досить далеку від оптимального рішення завдання. Воно включає використання як консервативних, так і оперативних методів. Найбільш

широке вживання отримали так звані препарати штучної сльози (сльоза натуральна, Відісік, Корнерегель, Лакрівіт, Офтагель, Солкосерил), що включають в якості основи гідрофільні полімери. Закапування в кон'юнктивальну порожнину штучної сльози утворює на поверхні очного яблука досить стабільну плівку, що включає в себе і компоненти сльози хворого, якщо її продукція ще збережена. Крім того, підвищена в'язкість препаратів перешкоджає швидкому відтоку рідини з кон'юнктивальної порожнини, що також є сприятливим фактором. Препарати, що застосовуються для закапування при лікуванні ССО, повинні відповідати наступним характеристикам:

фізіологічне значення рН має бути наближене до 7,2-7,4;

оптимальна в'язкість;

безбарвність і прозорість.

При виборі препарату потрібно орієнтуватися на вихідні показники стабільності СП і суб'єктивні відчуття пацієнта при пробних чотирикратних інстиляціях порівнюваних лікарських засобів. Надалі оптимальний для кожного конкретного хворого препарат (або комбінацію препаратів) закапують з частотою, що визначається часом відновлення дискомфорту за повіками очі.

В даний час серед препаратів, дозволених до застосування в Україні, найбільш ефективні Офтагель, сльоза натуральна, Відісік і Корнерегель [3]. З давніх часів застосовуються краплі штучної сльози. Серед великого числа зареєстрованих в Україні очних крапель штучної сльози найбільшого поширення і визнання отримала сльоза натуральна. Діючою субстанцією цього препарату є оригінальна композиція - дуасорб, водорозчинна полімерна система, яка в поєднанні з природною слізної рідиною ока покращує стан слізної плівки. Схема застосування підбирається в кожному випадку індивідуально. Сльоза натуральна закапується від 3 до 8 разів на день. Хворий може віддати перевагу комбінації очних крапель, наприклад сльоза натуральна (2-3 рази) і будь-яка гелева композиція (2 рази). Побічним ефектом даного

препарату є зниження якості та кількості власної слізної рідини, але тільки при тривалому застосуванні. Великий інтерес серед використовуваних в даний час фармакологічних засобів викликають препарати, що містять карбомер.

На вітчизняному ринку таким засобом є препарат Офтагель. Даний препарат являє собою очний гель, що містить в якості основного компонента карбомер 974Р в кількості 2,5 мг / г. Допоміжні компоненти: бензалконію хлорид, сорбітол, лізину моногідрат, натрію ацетат, полівініловий спирт і вода. Карбомер, що входить до складу препарату, є високомолекулярною сполукою, за допомогою якого забезпечуються тривалий і міцний контакт з рогівкою, а також збільшення в'язкості сльози, потовщення муцинового і водних шарів слізної плівки. Контакт карбомеру з рогівкою триває до 45 хв. До позитивних властивостей препарату можна віднести його здатність пролонгувати всмоктування інших очних препаратів при одночасному їх застосуванні. Під час лікування не рекомендується носити м'які контактні лінзи. Жорсткі контактні лінзи слід накладати не раніше ніж через 15 хв. після закапування Офтагеля. Він добре переноситься, з побічних ефектів було відзначено легке затуманення зору протягом 1-5 хвилин після закапування [6].

Також до найбільш широко використовуваних препаратів штучної сльози підвищеної в'язкості відноситься Відісік - гідрогель, здатний тривалий час утримуватися на поверхні рогівки і кон'юнктиви за рахунок високої в'язкості. Позитивний ефект після закапування забезпечується властивістю гелю завдяки миготінню повік переходити з гелеподібного стану в рідке. Після періоду спокою структура гелю знову набуває початкового стану (так звані тіксотропні властивість, яким володіє саме Відісік). Після закапування гелю практично повністю зникають неприємні відчуття в оці, при кератопатії прискорюється епітелізація рогівки. Доведено, що Відісік утримується в прекорнеальній слізній плівці в 7 разів довше, ніж звичайні замінники сльози, і не володіє алергенними властивостями. Призначення Відісіка на ніч дозволяє уникати закладання мазей для захисту рогівки. Але при тривалому і постійному використанні препарату може спостерігатися зниження продукції

власної сльози [7].

Одним з препаратів вибору при сухих кератокон'юнктивітах і дистрофічних змінах рогівки є Корнерегель - стерильний гель з підвищеною в'язкістю, що сприяє його тривалого контакту з рогівкою і кон'юнктивою. Гель добре переноситься хворими, не викликає погіршення зору. Крім сльозозаміщуючої дії, Корнерегель має і лікувальну властивість, підвищуючи здатність рогівки до реепітелізації. Висока в'язкість Корнерегеля дозволяє обмежуватися однією, максимум двома інстиляціями в день. Також до позитивних властивостей даного препарату слід віднести економічну ефективність, що є актуальним для пацієнтів з хронічною формою захворювання. Розрахунки, проведені С. Ю. Голубевим і А. В. Куроедова [8], показали, що при тривалому застосуванні сльозозаміщуючих рідин більш економічним для хворого є Відісік. Серед стимуляторів репаративних процесів рогівки найбільших витрат зажадало використання солкосерила і Актовегіну, а Корнерегель виявився значно економічніше.

Одне з нових і дуже важливих напрямків в лікуванні хворих з ССО передбачає створення тимчасових або постійних умов для скорочення відтоку слізної рідини з кон'юнктивальної порожнини. Це завдання вирішується зараз за допомогою різних засобів, у тому числі часто хірургічних. Найбільшого поширення набула полімерна обтурація сльовивідних шляхів. Ця процедура показана хворим з вираженим зниженням основної сльозопродукції (результат проби по Ширмера - менше 5 мм, по Джонсу - 2 мм і нижче) або з важкими змінами рогівки (її витончення або виразка, нитчастий кератит). В останньому випадку оклюзія необхідна навіть при незначному зниженні основний секреції сльози (результат проби по Джонсу - 8 мм і нижче).

Існує кілька моделей довгострокових полімерних обтураторів сльозовивідних шляхів, серед яких найбільшого поширення набули дві: пробочки-обтуратори слізних точок і обтуратори слізних каналців.

З метою оцінки ефективності планованої довгостроковій обтурації сльозовивідних шляхів деякі фахівці рекомендують спочатку вводити в обидва

слізних каналці колагенові obturatori, які самостійно розсмоктуються через 4-7 днів.

На закінчення слід вказати на те, що, незважаючи на удавану різноманітність методів лікування хворих з синдромом сухого ока, розглянута проблема все ще до кінця не вирішена. Необхідний подальший пошук нових, більш дієвих лікарських засобів, орієнтованих на компенсацію порушень слъозопродукції і стабільності слізної плівки.

1.3 Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування ССО

Для визначення остаточного напрямку наукових досліджень було проведено аналіз фармацевтичного ринку препаратів, які зареєстровані на Україні за такими параметрами, як: лікарська форма, склад діючих та допоміжних речовин, завод виробник та країна виробник. Аналізувалася група препаратів Код АТС S01X A20, детально представлена в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Штучні замітники слізної рідини та інші нейтральні препарати.

Код АТС S01X A20

№ з/п	Назва лікарського засобу/лікарська форма	Склад діючих речовин	Завод-виробник, країна
1	АРТЕЛАК® краплі очні, розчин, 3,2 мг/мл по 10 мл у флаконі з крапельницею; по 1 флакону з крапельницею в картонній короб	1 мл розчину містить: гіпромелози 3,2 мг	Др. Герхард Манн Хем.-фарм. Фабрик ГмбХ, Німеччина
2	ВЕТ КОМОД® краплі очні, 20 мг/мл по 10 мл у багатодозовому пластиковому контейнері, оснащеному повітронепроникним насосом; по 1 контейнеру в картонній коробці	1 мл розчину містить 20 мг повідону	УРСАФАРМ Арцнайміттель ГмбХ, Німеччина
3	ВІДІСІК гель очний 0,2 % по 10 г у тубі;	1 г очного гелю містить 2 мг карбомеру	Др. Герхард Манн Хем.-фарм. Фабрик

	по 1 тубі в картонній коробці		ГмбХ, Німеччина
4	ОФТАГЕЛЬ® гель очний, 2,5 мг/г, по 10 г у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці	1 г гелю очного містить 2,5 мг карбомеру 974Р	УРСАФАРМ Арцнайміттель ГмбХ (виробник, відповідальний за виробництво in-bulk, первинне та вторинне пакування, контроль якості), Німеччина Сантен АТ (виробник, відповідальний за випуск), Фінляндія
5	ОФТОЛІК краплі очні по 10 мл у пластиковому флаконі-крапельниці; по 1 флакону-крапельниці у картонній пачці	1 мл розчину містить спирту полівінілового 14 мг, повідону 6 мг	СЕНТИСС ФАРМА ПВТ. ЛТД., Індія
6	ХІЛО-КОМОД® ФОРТЕ краплі очні, 2 мг/мл, по 10 мл у багатодозовому контейнері, оснащеному повітронепроникним насосом та закритому ковпачком, по 1 контейнеру в картонній коробці	1 мл розчину містить 2 мг натрію гіалуронату	УРСАФАРМ Арцнайміттель ГмбХ, Німеччина
7	ХІЛО-КОМОД® краплі очні 1 мг/мл, по 10 мл у багатодозовому контейнері, оснащеному повітронепроникним насосом та закритому ковпачком, по 1 контейнеру в картонній коробці	1 мл розчину містить 1 мг натрію гіалуронат	УРСАФАРМ Арцнайміттель ГмбХ, Німеччина
8	ХІЛО-КЕА® краплі очні; по 10 мл у багатодозовому контейнері з повітронепроникним насосом та ковпачком; по 1 контейнеру в картонній коробці	1 мл розчину містить 1 мг натрію гіалуронату та 20 мг декспантенолу	УРСАФАРМ Арцнайміттель ГмбХ, Німеччина
9	СІКАПОС гель очний, 2 мг/г по 10 г у тубі, по 1 або 3 туби в коробці	1 г гелю містить 2 мг кислоти поліакрилової (карбомеру 980)	УРСАФАРМ Арцнайміттель ГмбХ, Німеччина

Як видно із таблиці, асортимент препаратів даної групи призначених для лікування синдрому сухого ока досить обмежений та налічує 9 препаратів. Серед виробників немає жодного вітчизняного підприємства, що говорить про повну імпортозалежність хворих. Враховуючи політично-економічну ситуацію в Україні, вартість імпортованих препаратів висока для пересічного громадянина. Останні данні медичних досліджень свідчать про

перспективність використання гелевих форм для лікування ССО, їх виробництво не викликає труднощів. Наша країна налічує багато підприємств які мають виробничі дільниці по випуску м'яких лікарських засобів. У зв'язку із вищесказаним вважаємо актуальним та перспективним напрямком розробку гелю для лікування ССО.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Синдром сухого ока вважають хворобою цивілізації - його реєструють практично у кожного другого хворого при первинному зверненні до офтальмолога з приводу захворювань очей або з метою корекції зору.
2. Терапія синдрому сухого ока включає використання так званих препаратів штучної сльози, що включають в якості основи гідрофільні полімери.
3. Фармацевтичний ринок препаратів групи АТС S01X A20 - Штучні замінники слізної рідини та інші нейтральні препарати представлений лише препаратами закордонного виробництва.
4. На основі вище зазначеного визначено об'єктом кваліфікаційної роботи розробку гелю для лікування ССО.

РОЗДІЛ II. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Теоретичне обґрунтування складу гелю

Терапевтична дія очних лікарських засобів залежить від часу його контакту із очним яблуком. В силу фізіологічних особливостей при введенні будь-якого лікарського засобу на око спостерігається рясне слезовиділення, що змиває лікарський засіб із поверхня ока. Тому усі зусилля при розробці складів очних препаратів направляються на подовження часу його контакту з оком. Так, з цією метою до складу очних крапель вводять розчини, які підвищують їх в'язкість, наприклад полівінілпіролідон, целюлоза та її похідні. Розробка гелевої форми перспективна її в'язко-пластичними характеристиками, які здатні фіксуватись на певний час на поверхні ока та забезпечувати терапевтичну дію, а також великим асортиментом сучасних карбомерів які утворюють гелі різної структурної в'язкості і в склад яких можна вводити інші необхідні гідрофільні речовини.

Карбомери – група синтетичних високомолекулярних полімерів акрилової кислоти, зшитих аліловим етером сахарози або пентаеритриту. Уперше карбомери були описані в 1955 р., уведені до фармакопеї в 2000 р. ЄФ 2005 і БФ 2004 мають по одній монографії, що описують карбомери, тоді як Ф США 23 містить декілька монографій опису індивідуальних видів карбомеру з маркуванням для «орального» й «не орального» застосування.

Сьогодні на фармацевтичному ринку вони представлені цілим сімейством торгових марок: Carborol ЕТД 2001, 2020, 2050, 934, 940, 941, 974, 980, 981, 1342, 5984 та ін. Структурна формула карбомерів складається з таких мономерних одиниць, які відрізняються за молекулярною масою, частотою зшивання та структурою й містять від 98,7% до 99,9% акрилової кислоти. Карбопол з індексом «Р» (наприклад, карбопол 971Р) може використовуватися при виготовленні ліків, призначених для внутрішнього застосування й

аплікацій на слизові оболонки. Вони виготовляються за особливими технологіями і містять мінімальну кількість залишків розчинників. Карбомери являють собою дрібні пухкі порошки білого кольору з розміром частинок 2–7 мкм. Фармакопейні специфікації не наводять даних про набухання карбомерів в етанолі та гліцерині. Карбомери добре диспергуються у воді (при перемішуванні для запобігання утворенню грудок) з утворенням в'язких дисперсій зі складною матрицею хрестоподібних зв'язків, що ефективно утримують і легко вивільняють діючі речовини; мають низьке значення рН, пов'язане з наявністю у вихідному продукті 56–68% кінцевих карбоксильних груп. Карбомери утворюють стабільні водні дисперсії при значеннях рН, близьких до нейтральних (рН 6,0–10,0). Структурна в'язкість таких кислих колоїдних розчинів низька, але при нейтралізації отримують гелі з високою структурною в'язкістю. В'язкість помітно збільшується з підвищенням концентрації карбомерів і майже не змінюється з підвищенням температури до 80 °С. Додавання до гелю карбомеру пропіленгліколю (до 60%) практично не змінює його структурну в'язкість, але підвищує осмотичну активність і ступінь вивільнення діючих речовин, що має певне практичне значення при використанні карбомеру як носія. Зміна рН гідрогелів карбомерів призводить до різкої зміни структурної в'язкості.

Найбільша в'язкість нейтралізованих гелів перебуває у межах рН 6,0–11,0. В'язкість помітно знижується при значенні рН менше 3,0, більше 12,0 або за наявності сильних електролітів, а також під дією ультрафіолетових променів. Стабільність гелів карбомеру покращується й у випадку їх нейтралізації триетаноламіном.

Карбомери широко використовують у виробництві різних ліків для внутрішнього та зовнішнього застосування: очних крапель, гелів, кремів, мазей, супозиторіїв, емульсій, суспензій, таблеток, драже, мікрокапсул, мікроклізм. Карбомери мають добрі сполучні та адгезивні властивості, маскують смак активних фармацевтичних інгредієнтів, сумісні з багатьма активними та допоміжними речовинами. Якість карбомерів залежить від

кількості вмісту залишкових розчинників, Наприклад, карбопол 971Р або 974Р з низьким умістом залишку етилацетату можуть використовуватись в оральних препаратах (суспензіях, таблетках, включаючи таблетки з пролонгованим вивільненням діючих речовин).

Доведено, що карбомер-гелі ефективні в терапії - покращують симптоми помірно-гострого синдрому сухих очей. Карбомери типу «Р» (карбопол 971Р) - єдині фармацевтичні види полімерів, придатні для застосування в оральних препаратах і препаратах, що контактують зі слизовою оболонкою. Ці ж карбомери є особливо корисними у виробництві прозорих гелів. Технологічні процеси з використанням карбомерів є більш економічно вигідними та рентабельними.

Сорбіт - гексагідридний спирт, споріднений з маназою і має ізомерні властивості з манітом. Це порошок без запаху, білого кольору або майже без кольору, кристалічний або аморфний, гігроскопічний. Використовують у фармацевтичній технології як зволожувач, пластифікатор, наповнювач для таблеток і капсул, коригент (солодка речовина); широко використовується в косметичних і харчових продуктах. У рідких ЛП використовується як коригент (замість цукру), стабілізатор, вітамін. В ін'єкційних і зовнішніх ЛП використовується як АФІ - осмотична проносна речовина.

Сорбітол особливо широко застосовується як зволожувач, завдяки його гігроскопічності. Входить до складу гелю Відісік, Офтагель, Сіканос. Його концентрація може коливатись у складу м'яких лікарських засобів 3-5%. Сорбітол у розробляемому гелі виконує ключову роль волого утримувача.

Декспантенол використовується у фармацевтичних препаратах як протизапальний та ранозагоювальний компонент, який може знімати незначне подразнення, покращувати регенерацію сітчатки ока. Є провітаміном В5.

Цетримід - це чотириамонійний антисептик з властивостями, типовими для *Cationic surfactants*. *Surfactants* у водному розчині біологічно активний катіон, який відповідає за поверхневу діяльність, і менш активний аніон. Цетримід тривало з'єднується з колагеном і кетарином, щоб сформувати

цетримідпротеїнові комплекси, внаслідок чого немає ніякого значного всмоктування. Застосування у дерматології розчинів, що мають низьку концентрацію цетриміду. Крім того, активність засобу супроводжується дуже низькою сферою дії несприятливих реакцій. Використовується в такому препараті як Корнерегель.

Однією з вимог до очних лікарських форм є рН, яке має бути в межах рН сьозної рідини 7,2-7,4. Для контролю рН у складі використовують цитратні або фосфатні речовин. Як вихідні речовини для приготування буферної суміші було обрано калію дигідрофосфат і динатрію фосфат додекагідрат, описані в ДФУ. Ці речовини при їхньому поєднанні дозволяють одержувати розчини з рН широкого діапазону.

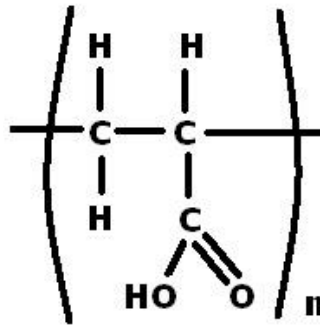
Промислове виробництво МЛФ здійснюється у металевих реакторах, в процесі якого ймовірно потрапляння молекули важких металів до складу крему, які є каталізаторами окисно-відновних реакцій. Для нейтралізації таких молекул металів використовують комплексоутворювачі (непрямі антиоксиданти), найпоширенішим із яких є динатрію едетат (трилон Б). Динатрію едетат має виражену пошкоджувальну дію на мікробну клітину, так як є хелатоутворюючою речовиною, що зв'язує іони двовалентних металів та обумовлює втрату мембраною ліпополісахаридного комплексу. В наслідок цього клітинна стінка стає ламкою, підвищується її проникненість для різних речовин, в тому числі антимікробної дії.

Таким чином на підставі теоретичних знань про методологію розробки гелів та враховуючи симптоми синдрому сухого ока, було окреслено коло об'єктів: карбопол 974Р, сорбітом, декспантенол, цетримід, натрію гідроксид, трилон Б, калію дигідрофосфат і динатрію фосфат додекагідрат та вода для ін'єкцій. Детальна характеристика їх фізикохімічних властивостей наведена нижче.

2.2. Об'єкти досліджень

В якості об'єкту досліджень використовували розроблений нами гель під умовною назвою «Гель-око». Крім того, як об'єкти досліджень використовували речовини, які наведені нижче.

КАРБОПОЛ 974Р



За зовнішнім виглядом являє собою білий хлопко подібний гігроскопічний порошок, набухає у воді та в інших полярних розчинниках після диспергування утворює стабільні гелі при нейтралізації розчинами речовин основного характеру. Об'ємна густина - 208 кг/м³, температура стекловання 100—105°C, густина полімеру - 1,39-1,41 кг/м³. Величина рН 1% водної дисперсії кислих форм складає 2,5 - 3,5. При значеннях рН>6, карбоксильні групи полімеру іонізуються, в результаті чого між негативно зарядженими частинками відбувається відштовхування, що приводить до набухання полімеру і розрівнюванню ціпочки.

КАЛІЮ ГІДРОКСИД (Kalii hydroxidum) – тверда кристалічна маса білого кольору у вигляді паличок, пластинок або безформних шматочків. Розпливається на повітрі. Дуже гігроскопічний: поглинає вуглецю діоксид та воду з повітря, перетворюючись на калію карбонат. рН=13,5 (0,1 М водний розчин); T_{пл.} – 360°C та 380°C (безводний); розчиняється у воді (1:0,9 та 1:0,6 (100°C)), гліцерині (1:2,5), 95% етанолі (1:3); практично не розчиняється в етері. Несумісний з речовинами, здатними до окиснення та гідролізу; реагує з кислотами, естерами та етерами, особливо у водних розчинах.

СОРБІТ. За зовнішнім виглядом - це гранули, пластівці або пелети, які мають придатні для пресування таблеток характеристики і приємний

охолоджувальний солодкий смак і 50–60% солодкості сахарози. Сорбіт має такі властивості: рН - 4,5-7,0 (для 10% водного розчину); стискання залежить від розміру частинок і виду сорбіту; питома вага — 1,49 г/см³; щільність (bulk) — 0,448 г/см³, щільність (справжня) — 1,507 г/см³; характеристики плинності залежать від розміру частинок і виду сорбіту. Тонко подрібнений сорбіт має гірші властивості, ніж гранульований. Тпл. безводної форми — 110–112°C, γ -поліморфної форми — 97,7°C, метастабільної форми — 93°C. Сорбіт — дуже гігроскопічний порошок (слід уникати прямого пресування таблеток). Розмір частинок залежить від виду сорбіту, наприклад, для тонко розтертого порошку (зазвичай 87%) — <125 мкм; для гранульованих видів 22% — <125 мкм, 45% — між 125–250 мкм і 33% — між 250–590 мкм. Сорбіт практично нерозчинний у хлороформі та етері, розчинний у спирті 95% (1 : 25), 82% (1 : 8,3), 41% (1 : 2,4), 20% (1 : 1,2), 11% (1 : 1,14), воді (1 : 0,5). Осмолярність — 5,48%.

ДЕКСПАНТЕНОЛ. АФІ синтетичного походження. Безбарвна або ледь жовтувата, в'язка гігроскопічна рідина або білий кристалічний порошок, легкокорозинний у воді, спирті, важкорозчинний в ефірі. $[\alpha]_{20D}$ = від +29,0° до +32,0° (5% водний розчин). Зберігають у добре закупореній тарі.

Ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції; методом ТШХ; за реакцією з розчином міді (II) сульфатом у лужному середовищі — утворюється синє забарвлення. Кількісно визначають методом ацидиметрії в неводному середовищі, зворотне титрування (надлишок кислоти хлорної відтитровують калію гідрофталатом), індикатор — нафтолбензеїн.

ЦЕТРИМІД. Cetrimide (BP), Cetrimide (PhEur); Cetrimide (CAS 8044-71-1); син.: Bromat; Cetab; Cetavlon; Cetraol; cetrimidum; Lissolamine V; Micol; Morpan CHSA; Morphans; Quammonium; Sucticide — четвертична амонієва сполука, що складається в основному із триметилтетрадециламонію броміду (C₁₇H₃₈BrN) і містить менші кількості додецилтриметиламонію (C₁₅H₃₄BrN) та гексадецилтриметиламонію броміду (C₁₉H₄₂BrN). Це сипучий порошок від білого до кремово-білого кольору з легким, але характерним мильним запахом і гірким смаком.

Ц. використовують у виробництві фармацевтичних препаратів і косметики як антимікробний консервант, місцевий антисептик для шкіри, опіків і ран у відносно високих концентраціях (0,1–1,0% водних розчинів, крему чи спрею).

КАЛІЮ ДИГІДРОФОСФАТ - ДФУ доп.1 с. 362.

Компонент буферної суміші для корегування значення рН.

ДИНАТРИЮ ФОСФАТ ДОДЕКАГІДРАТ - ДФУ вид. 1 с. 364

Компонент буферної суміші.

ДИНАТРИЮ ЕДЕТАТ - ДФУ доп.1. с. 327.

ВОДА ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ – ДФУ 1.1, с. 308.

Використані у роботі розчинники, реактиви та розчини відповідають вимогам ДФУ та інших стандартів

2.3. Методи дослідження

При виконанні роботи були використані сучасні фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні методи досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати зразки як вихідних речовин, так і лікарських форм .

Визначення величини рН

Величина рН є одним з показників, що характеризує фізико-хімічні властивості. Від його значення залежить стабільність гелю, всмоктування лікарських речовин, індиферентність гелю у відношенні до живих тканин. Величину рН вимірювали згідно ДФУ 2001, 2.2.3, потенціометрично. Зразок поміщали у скляний стакан місткістю 50 мл, шар препарату повинен бути не менше ніж 1,5 мсм і здійснювали вимір величини рН. Вимір проводили на приладі рН-150-МИ.

Визначення осмотичної активності

Осмотичні властивості визначали шляхом визначення кінетики абсорбції води крізь напівпроникну мембрану. Використовували спеціальний діалізатор (рис. 2.1), в якості мембрани – інертний пористий целюлозний

матеріал – Suporphan, Type 150 pm, $11 \pm 0,5$ мкм завтовшки. У процесі діалізу крізь мембрану відбувається дифузія води у систему з більш високою концентрацією кінетично активних одиниць – молекул або іонів.

3,0 г (точна наважка) зразку поміщають у скляний циліндр, дном якої є напівпроникна мембрана. Цей циліндр, у свою чергу, розташовують у камері для діалізу із середовищем (вода або буферний розчин) таким чином, щоб мембрана була занурена у воду на 2-5 мм. Циліндр із розчином і мембраною зважують до початку дослідження, а потім через певні проміжки часу до досягнення рівноваги, за якої припиняється поглинання води. У ході експерименту об'єм середовища розчинення в камері підтримують на потрібному рівні. Із метою створення умов перебігу захворювання дослідження проводили при температурі $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, яку підтримували за допомогою термостата ТС-80М-2. Зважування проводили із точністю 0,01 г. Кількість адсорбованого розчину виражали у відсотках до вихідної маси наважки зразка.

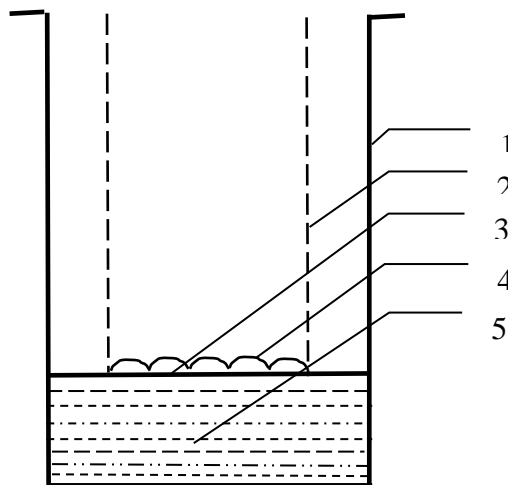


Рис. 2.1 Діалізатор. 1- камера для діалізу; 2-циліндр; 3-напівпроникна мембрана; 4-наважка гелю; 5-вода очищена.

Структурно-механічні (реологічні) властивості гелів вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2» (Німеччина) з коаксіальними циліндрами.

Вимірювання проводили при температурі 25°C , що фіксувались

лабораторним термометром з ціною поділки 0,2 °С. Термостатування зразків здійснювали за допомогою ультратермостату ТС-16А.

Наважку модельних зразків близько 17,0 г вміщували в ємність зовнішнього нерухомого циліндра. За допомогою термостату встановлювали необхідну температуру досліду, після цього змушували обертатися внутрішній циліндр і величину моменту відраховували за відхиленням індикатора приладу, показники якого пропорційні напрузі зсуву. При кожній швидкості деформації фіксували показники віскозиметра. Дотикову напругу зсуву обчислювали за формулою 2.1:

$$\tau = z \cdot \alpha \quad (2.1)$$

де τ - дотикова напруга зсуву, 10^{-1} Па;

z - константа циліндра, 10^{-1} Па;

α - показання індикаторного приладу.

Константа циліндра зазначена в паспорті приладу (використовували набір циліндрів системи Н, константа складає $Z1 - 28,9$; $Z2 - 286,8$). Ефективну в'язкість розраховували, використовуючи отримані величини дотикової напруги зсуву, за формулою 2.2.

$$\eta = \frac{\tau}{D_R} \quad (2.2)$$

де η - ефективна в'язкість, Па/с; τ - дотикова напруга зсуву, 10^{-1} Па;

D_r - швидкість зсуву, s^{-1} .

Прилад дозволяє вимірювати дотикову напругу зсуву в інтервалі $1,6 - 3,0 \cdot 10^3$, швидкості зсуву від 0,2 до $1310 s^{-1}$.

Зважування здійснювали на лабораторних електронних вагах «Certus - 300» фірми KODA (Україна), діапазон зважування 0,1 – 300 г, дискретність зважування 0,005 г. Ваги LGCN-3075, фірми JADEVER Scale Co., Ltd (Тайвань) діапазон зважування 0,05 – 750 г, дискретність зважування 0,1 г

Диспергування карбополу у воді проводили з використанням лабораторної магнітної мішалки ЛММ-2 (діапазон швидкості перемішування 0 – 1600 об/хв) протягом 1 год.

Змішування інгредієнтів при виготовленні емульгелів проводили на турбомішалці Polytron®System PT 3100, Kinematica AG Швейцарія. Число обертів - 500 – 3000 об/хв.

Визначення однорідності проводили за методикою ДФУ наступним чином: чотири проби препарату по 20-30 мг кожна, поміщували по дві проби на предметне скло, накривали другим предметним склом і міцно притискали до утворення плям діаметром близько 2 см.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. На основі аналізу симптомів перебігу ССО, теоретично обґрунтовано вибір складу компонентів гелю, якими стали карбопол 974Р, сорбіт, декспантенол, цетримід, натрію гідроксид, трилон Б, калію дигідрофосфат і динатрію фосфат додекагідрат та вода для ін'єкцій.

2. Визначено коло методів досліджень необхідних для розробки оптимального складу, створення раціональної технології лікарського засобу та перевірки його якості.

3. Визначили коло методик досліджень при розробці складу гелю.

РОЗДІЛ III. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Розробка складу гелю

Реологія, як наука, знайшла широке застосування в різних галузях, а її методи досліджень широко застосовуються в харчовій, лакофарбовій, автодорожній, медичній та фармацевтичній промисловості. У фармацевтичній промисловості реологічні методи дослідження складають основу наукової розробки складу м'яких і твердих лікарських засобів, таких як мазі, креми, супозиторії, гелі, лініменти та пасти, суспензії і емульсії, а також дозволяє здійснити раціональний вибір оптимальних параметрів технологічного процесу виробництва продукції і гарантувати збереження відповідних споживчих якостей протягом встановленого терміну придатності. Реологічні методи дослідження дають можливість оцінити вплив допоміжних речовин на такі структурно-механічні властивості, як: міцність, пружність, еластичність, пластичність і в'язкість, які в сукупності визначають споживчі якості лікарських засобів [1, 4, 22-26, 65, 68, 73, 77].

Відповідно до загальної статті Державної фармакопеї України «М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування» дана група лікарських засобів повинна характеризуватися специфічними реологічними властивостями при встановленій температурі зберігання: неньютонівським типом течії, певною структурною в'язкістю, псевдопластичними або пластичними і тиксотропними властивостями. При розробці складу нового м'якого лікарського засобу перед вченими часто виникає питання, в якому інтервалі перерахованих реологічних властивостей повинні знаходитися досліджувані зразки, щоб забезпечувати оптимальні споживчі (консистентні) властивості, такі як хороша намазуваність і вільна екструзія з туби.

У фармацевтичній технології для дослідження реологічних властивостей використовуються ротаційні віскозиметри. В даний час в силу технічного прогресу створені сучасні реовіскозиметри, що забезпечують

високу точність вимірювання і дозволяють вимірювати такі важливі показники як: граничні напруги зсуву, межі міцності, модулі пружності, в'язкості та ін.

У процесі розробки, виробництва і використання мазей важливе значення має їх консистенція, що впливає на характер пересування маси, опір при перемішуванні мазі, здатність розмазуватись на шкірі, вивільняти лікарські речовини. Консистенція - це комплекс реологічних властивостей: напруга зсуву, в'язкість, тиксотропія. Реологія - наука про плинність речовин. Вона розглядає питання деформації і течії матеріалів, що легко деформуються. Граничним напруженням зсуву називається те мінімальне зусилля, яке викликає необоротну деформацію мазі, після чого вона набуває постійну в'язкість і починає текти. Чим вище значення цієї величини, тим важче мазь намазується. Це важлива характеристика мазей і мазевих основ, оскільки вона визначає зручність застосування мазей. Напруга зсуву характеризує здатність мазі чинити опір при розмазуванні, здатність видавлюватися з туби, дозаторів і інш. В'язкістю або внутрішнім тертям називається опір рідини пересуванню одного шару відносно другого під дією зовнішніх сил. Для багатьох рідин (спирт, вода, гліцерин, рослинні і мінеральні масла), які називаються в реології ньютонівськими рідинами, в'язкість є константою, залежить від температури і тиску. Така в'язкість називається динамічною. Системи, у яких в'язкість залежить від режимів деформування (швидкість і напруга зсуву), називаються аномально-в'язкими або неньютонівськими (мазі, лініменти, пасти). В цьому випадку в'язкість називають ефективною. Характерною ознакою для мазей є наявність структури. Чим більше в'язкість, тим більше слід прикласти напругу (деформуючу силу), щоб подолати внутрішній опір системи, зруйнувати внутрішню структуру. Від в'язкості залежить швидкість і глибина всмоктування лікарських речовин. Тому необхідно вимір цієї величини. З підвищенням температури міцність і в'язкі властивості основ і мазей різко знижуються, а при низьких температурах - підвищуються. Шляхом зміни температурного режиму можна регулювати процес формування мазей,

визначати оптимальні умови для зберігання. Тиксотропія - це ізотермічне оборотне перетворення золю в гель і навпаки, обумовлене механічною дією, наприклад, при перемішуванні. Слідом за усуненням цього впливу система прагне відновити свою структуру. Крива течії системи (в координатах: швидкість зсуву - напруга зсуву) дає Гістерезисні петлю - «крива особливої конфігурації»; для побудови графіка потрібні дані приладів (віскозиметри) і спеціальні розрахунки. Майже всі гідрофільні основи мають яскраво виражені тиксотропні властивості, які виражаються в тому, що при перемішуванні структура руйнується і змінюється консистенція при постійній температурі, вона стає майже рідкою. Якщо зняти механічне зусилля, міцність структури відновлюється (1-2 діб) [1, 4, 22-26, 65, 68, 73, 77].

Під структурою зазвичай розуміють просторове взаємне розташування складових частин тіла: атомів, молекул дрібних частинок. Характер структур як правило, визначаються зі зміни механічних властивостей, таких, як в'язкості, пружності, міцності, пластичності. Так як ці властивості безпосередньо пов'язані зі структурою тіл, їх називають структурно-механічними. Структурно-механічні властивості можуть бути вивчені методами реології - науки про деформації і течії матеріальних систем. Реологія вивчає механічні властивості систем через деформацію під дією зовнішніх напружень. Термін "деформація" означає відносне зміщення точок системи, при якому не порушується її суцільність.

Реологічні властивості впливають на всі етапи і життєвого циклу мазей - від розробки і стабільності до переробки і характеристик кінцевих продуктів.

Тому при розробці складу гелю для застосування в офтальмології ми досліджували її структурно-механічні (реологічні) властивості в залежності від варіювання компонентів фармацевтичної композиції.

Тому першим етапом наших досліджень було дослідження структурної в'язкості гелів карбополу у концентрації 0,2%; 0,4%; 0,6%; 0,8%; 1,0%. Водні дисперсії карбополду були нейтралізовані 10% розчином калію гідроксиду. Результати реологічних досліджень наведено на рис. 3.1, 3.2 та 3.3.

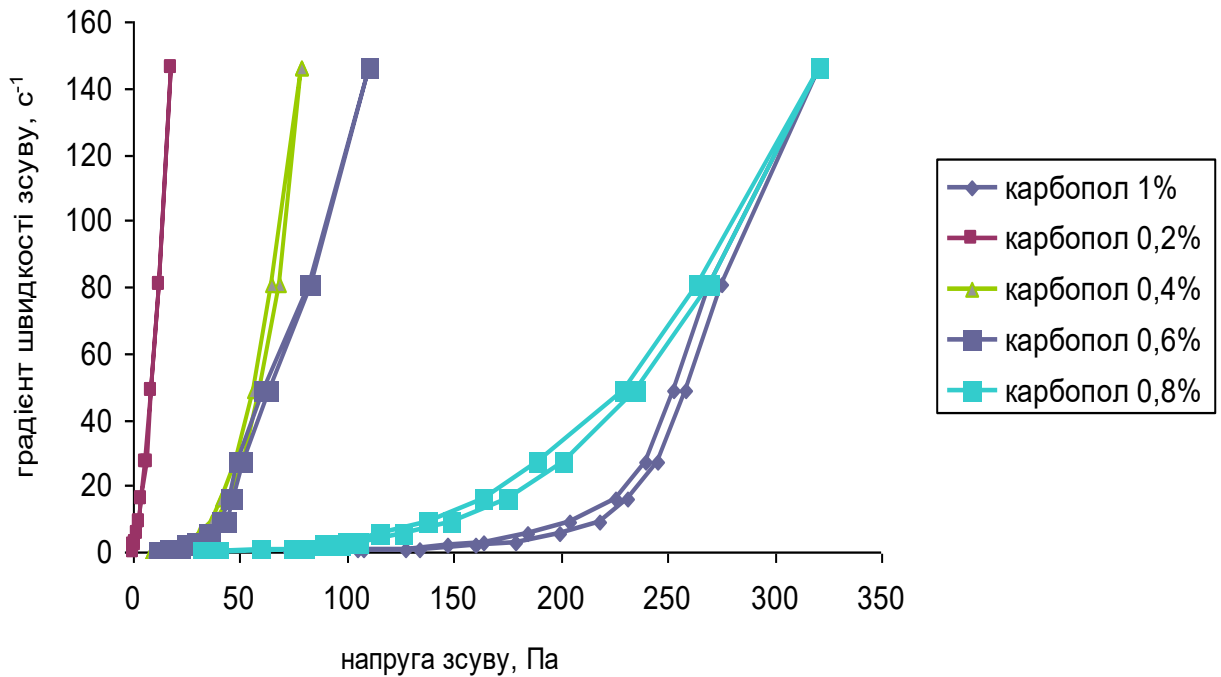


Рис. 3.1. Реограми плин у гелів карбополу різної концентрації

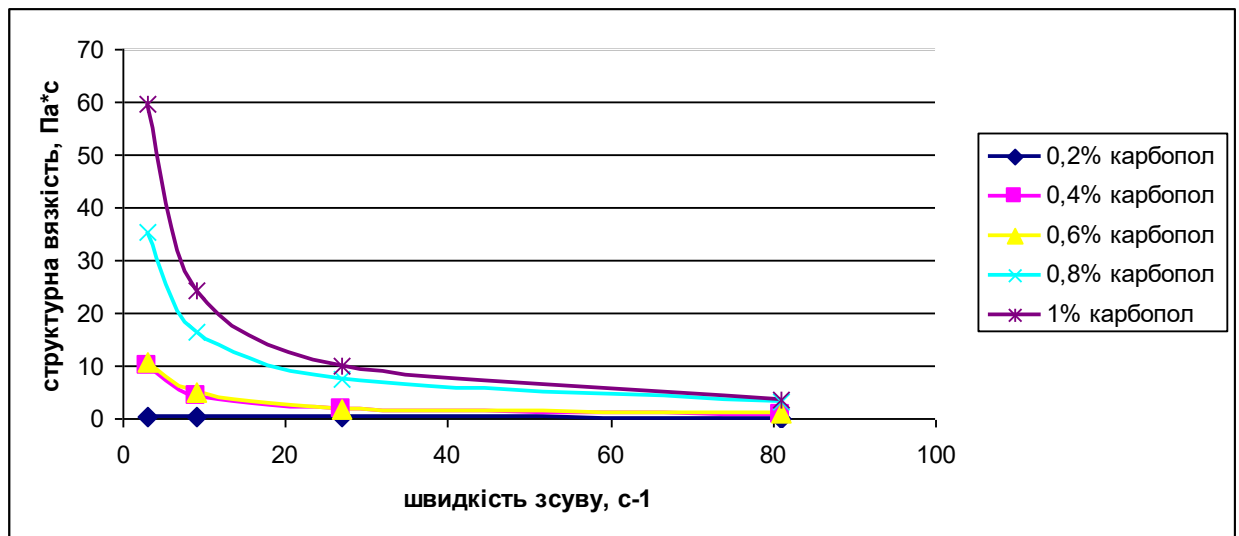


Рис. 3.2. Залежність структурної в'язкості гелів карбополу від градієнту швидкості зсуву

Аналізуючи отримані результати, видно, що гель карбополу 0,2%, має ньютонівський тип течії, тобто в'язкість є постійною та не залежить від градієнту швидкості зсуву. Решта зразків мають пластично-в'язкі характеристики, оскільки їх плин починається не відразу, а після деякої напруга зсуву. Закономірним є збільшення в'язкості гелів із збільшенням

концентрації карбополу. У концентрації 1% гель використовується як самостійна гелева основа.

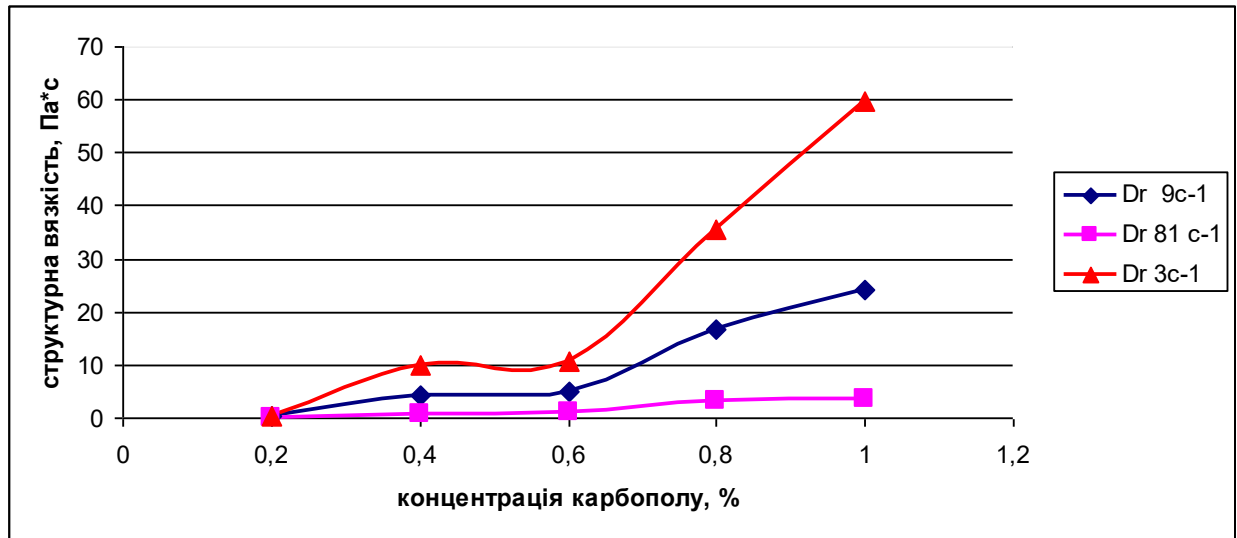


Рис. 3.3 Залежність структурної в'язкості гелів від використаної концентрації карбополу при відповідному градієнті швидкості зсуву

При розробці складу гелю даного напрямлення ключову роль відіграє правильно обраний зволожуючий компонент та його концентрація. Для даних цілей у складах МЛФ використовуються гліцерин, сорбіт, пропіленгліколь та ін.

Сорбіт входить до складу препаратів Відісік, Офтагель, Сікапос, які зареєстровані на Україні. Спираючись на позитивному досвіді застосування сорбіту, ми обрали його с поміж інших зволожуючих компонентів. Зволожуюча активність сорбіту пояснюється високими гігроскопічними властивостями. Згідно літературних даних концентрація сорбіту у складі МЛФ може варіюватись від 1% до 5%. Склад досліджуваних зразків наведено в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Склад досліджуваних зразків гелю

Назва речовин	Склад, г		
	№1	№2	№3
Декспантенол	1,0	1,0	1,0
Карбопол 974Р	0,6		
Натрію гідроксид 10% розчин	до рН 7,0-7,5		
Сорбіт	1,0	2,0	5,0
Цетримід	0,01		
Трило Б	1,0		
Вода для ін'єкцій	до 100%		

Осмотичні властивості визначали шляхом визначення кінетики абсорбції води крізь напівпроникну мембрану. Використовували спеціальний діалізатор (рис. 2.1), в якості мембрани – інертний пористий целюлозний матеріал – Surgorphan, Type 150 pm, $11 \pm 0,5$ мкм завтовшки.

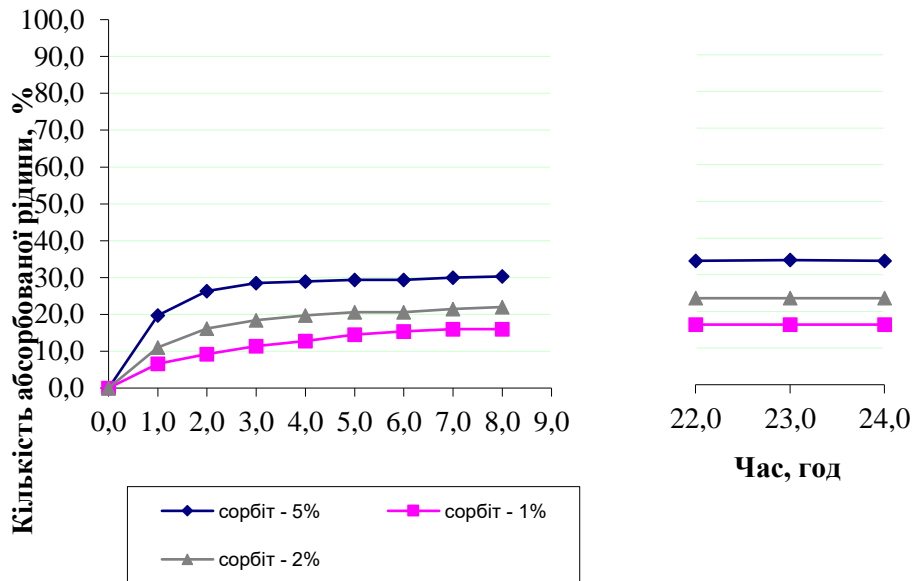


Рис. 3.4 Кінетика абсорбції води

У процесі діалізу крізь мембрану відбувається дифузія води у систему з більш високою концентрацією кінетично активних одиниць – молекул або іонів. Результати експерименту наведені на рис. 3.4. Як видно із наведених даних, використання сорбіту у складі гелю у використаних концентраціях забезпечує осмотичну активність у межах 18-30%. Для подальших досліджень ми обрали концентрацію сорбіту 2%, зразок має осмотичну активність 22%.

Одним із показників якості очних лікарських форм є значення рН. Для розробляемого препарату значення рН має бути в межах від 7,2 до 7,4 що диктується рН сльозної рідини. У процесі виготовлення зразків гелю наведених у таблиці рН доводилось до 7,0-7,5, для забезпечення стабільності рН у процесі виробництва та зберігання слід використовувати буферні речовини, комбінація яких забезпечує стабільність рН у чітко зазначених межах.

Як вихідні речовини для приготування буферної суміші було обрано калію дигідрофосфат і натрію фосфат додекагідрат, описані в ДФУ. Ці речовини при їхньому поєднанні дозволяють одержувати розчини з рН широкого діапазону.

Концентрації зазначених речовин були обрані відповідно до

рекомендацій, які вказуються у довіднику аналітичної хімії, для одержання необхідного рН. Величина рН води, використаної для готування гелів складала 6,8.

В таблиці 3.2 наведені результати вимірювання величини рН зразків препарату при зміні співвідношення калію дигідрофосфату і динатрію фосфату додекагідрату відповідно.

Таблиця 3.2

Вплив співвідношення між солями на величину рН препарату

рН	Вміст солей, г/100 г	
	K_2HPO_4	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$
7,25±0,11	0,0	0,5
6,84±0,12	0,1	0,4
6,55±0,09	0,2	0,3
6,39±0,13	0,25	0,25
6,19±0,12	0,3	0,2
5,71±0,09	0,4	0,1
4,32±0,11	0,5	0,0

Примітка. n =6, $p \leq 0,05$ – відхилення показника достовірне в порівнянні з контролем.

Як видно з таблиці 3.2, найбільш наближене значення рН до необхідного 7,2-7,4 має співвідношення 0,0%:0,5% із рН 7,24, проте такий буфер за відсутності калію дигідрофосфату (K_2HPO_4) не запобігатиме зсуву рН у кислий бік. Тому було виготовлено додатково ще 3 зразки які наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Вплив співвідношення між солями на величину рН препарату

рН	Вміст солей, г/100 г	
	K_2HPO_4	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$
7,22±0,11	0,005	0,245
7,32±0,11	0,01	0,49
7,45±0,13	0,02	0,98

Примітка. $n = 6$, $p \leq 0,05$ – відхилення показника достовірне в порівнянні з контролем.

Отже, в результаті отриманих даних, ми обираємо значення рН яке найбільш наближене до рН сьозної рідини 7,3, що відповідає концентрації калію дигідрофосфату 0,01%, динатрію фосфату додекагідрату 0,49%.

Таким чином склад гелю Гель-око має наступний склад, наведений у таблиці 3.4

Таблиця 3.4

Склад гелю «Гель-офта»

Назва компонентів	Склад, г
Декспантенол	1,0
Карбопол 974Р	0,6
Натрію гідроксид, 10% розчин	до рН 7,3
Сорбіт	3,0
Калію дилідрофосфат	0,01
Динатрію фосфат ддеказидрат	0,49
Трилон Б	1,0
Цетримід	0,01
Вода очищена	до 100%

В'язкість розроблюваного препарату є критичним параметром, що

визначає його якість та терапевтичну активність. Структурну в'язкість порівнювали із препаратом «Відсік», який випускається у формі гелю та зареєстрований на Україні. Результати реологічних досліджень наведено на рис. 3.5.

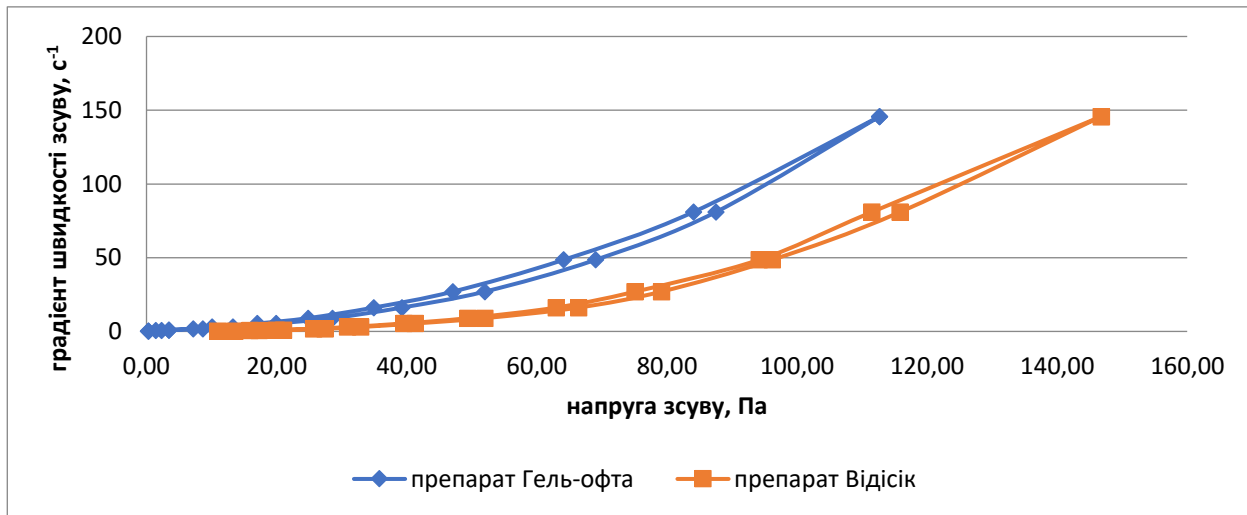


Рис. 3.5 Реограми плинун розроблюваного препарату та препарату порівняння

Як видно із рисунку 3.5 препарат під умовною назвою «Гель-око», за в'язкістю лежить у допустимих межах відхилень.

3.2 Технологія отримання очного гелю

Стадія 1. Підготовка сировини

Всі компоненти за прописом із супровідним сертифікатом якості та дозволом від ВКЯ на використання зважуються у збірниках на вагах.

Стадія 2. Приготування розчину активних речовин

У реактор відвантажують відважену необхідну кількості цетриміду, декспантенолу, трилону Б, калію дигідрофосфату та динатрію фосфату додекагідрату та заливають частину води очищеної від зазначеної у прописі та перемішують скребковою та лопатевою мішалками із швидкістю обертання 45 об/хв. При кімнатній температурі до повного розчинення усіх компонентів.

Стадія 3 Приготування розчину натрію гідроксиду

У реактор відвантажують необхідну кількість натрію гідроксиду для приготування 10% розчину та воду очищену. Перемішування відбувається при швидкості перемішування 45 об/хв.. до повного розчинення при кімнатній температурі.

Стадія 4. Приготування гелевої основи

У реактор-гомогенізатор, де готувалась гелеву основа відвантажують по черзі карбопол та диспергують у воді очищеній протягом 1 години. Після диспергування карбополу додають 10% розчин натрію гідроксиду до рН 7,5. До гелевої основи потім додають сорбіт та перемішують. Перемішування відбувається при швидкості перемішування 45 об/хв. Створюють вакуум 0,05 - 0,06 МПа і масу витримують протягом 15 хв. для руйнування газової емульсії, періодично скидаючи вакуум для руйнування піни.

Стадія 5. Дозування гелю в туби

Мазь при кімнатній температурі транспортують порціями в бункер тубонаповнюючого автомата і дозують по 15 г у туби алюмінієві для медичних цілей, з мембраною та з латексним кільцем за ТУ У 28.7-25463020-006-2003, виробництва ТОВ “Тубний завод”, м. Харків. Періодично на вагах здійснюється контроль маси крему, що фасують у туби.

Стадія 6. Фасування туб в пачки

Кожну тубу разом з листком-вкладишем поміщають у пачку з картону. Перевіряють комплектність пакування, а також правильність і чіткість маркування.

Стадія 7. Пакування пачок в групову тару

Препарат у вторинному пакуванні (у пачках) упаковують у групове пакування (у коробки).

Технологічна схема виробництва мазі наведена на рис.3.6.

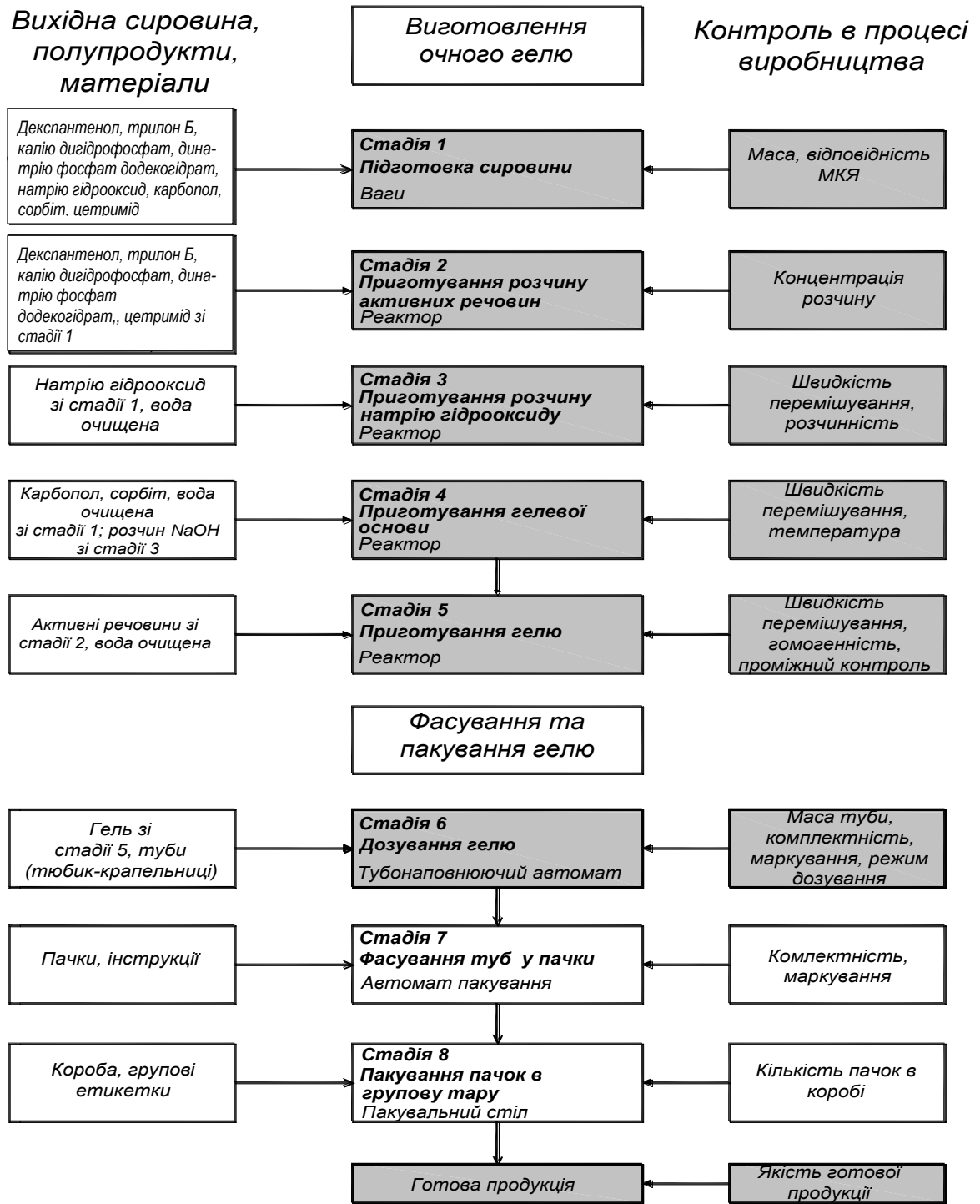


Рисунок 3.6 – Технологічна схема виробництва гелю

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. На основі аналізу симптомів перебігу ССО, теоретично обґрунтовано вибір складу компонентів гелю, якими стали карбопол 974Р, сорбітом, цетримід, декспантенол, натрію гідроксид, трилон Б, калію дигідрофосфат і динатрію фосфат додекагідрат та вода для ін'єкцій.
2. Проведені структурно-механічні дослідження гелів карбополу різної концентрації, на підставі яких обґрунтовано використання 0,6% карбополу нейтралізованого 10% розчином КОН.
3. Виконано дослідження осмотичних властивостей гелю в залежності від концентрації сорбіту, концентрацію якого варіювали 1,0%, 2,0% та 3,0%. Обґрунтовано використання сорбіту в концентрації 2%.
4. На підставі експериментальних досліджень обґрунтовано використання буферної суміші та визначено її склад.
5. Запропоновано технологію виготовлення препарату "Гель-око" у вигляді технологічної схеми.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Синдром сухого ока вважають хворобою цивілізації - його реєструють практично у кожного другого хворого при первинному зверненні до офтальмолога з приводу захворювань очей або з метою корекції зору.
2. Терапія синдрому сухого ока включає використання так званих препаратів штучної сльози, що включають в якості основи гідрофільні полімери.
3. Фармацевтичний ринок препаратів групи АТС S01X A20 - Штучні замінники слізної рідини та інші нейтральні препарати представлені лише препаратами закордонного виробництва (9 найменувань).
4. На основі вище зазначеного визначено об'єктом кваліфікаційної роботи розробку гелю для лікування ССО.
5. На основі аналізу симптомів перебігу ССО, теоретично обґрунтовано вибір складу компонентів гелю, якими стали карбопол 974Р, сорбітом, декспантенол, цетримід, натрію гідроксид, трилон Б, калію дигідрофосфат і динатрію фосфат додекагідрат та вода для ін'єкцій.
6. Визначено коло методів досліджень необхідних для розробки оптимального складу, створення раціональної технології лікарського засобу та перевірки його якості.
7. Проведені структурно-механічні дослідження гелів карбополу різної концентрації, на підставі яких обґрунтовано використання 0,6% карбополу нейтралізованого 10% розчином КОН.
8. Виконано дослідження осмотичних властивостей гелю в залежності від концентрації сорбіту, концентрацію якого варіювали 1,0%, 2,0% та 3,0%. Обґрунтовано використання сорбіту в концентрації 2%.
9. На підставі експериментальних досліджень обґрунтовано використання буферної суміші та визначено її склад.
10. Запропоновано технологію виготовлення препарату "Гель-око" у вигляді технологічної схеми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума концентраций: дис. ...канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / А. А. Аркуша. – Х., 1982. – 184 с.
2. Баранова І. І. Розробка складу і технології гелю для лікування вугрової хвороби : дис. ...канд.. фармацевт. наук : 15.00.01 / І. І. Баранова. – Х., 2001. –121 с.
3. Безрукавий Є.А., Вивчення осмотичної активності мазевих основ на третій фазі ранового процесу / Є. А. Безрукавий, Є. В. Гладух // Фармац. журн. – 2006. – № 2. – С. 70 – 73.
4. Безуглая Е. П. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и ее стандартизация / Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов, В. А. Бовтенко // Фармаком. – 2008. – №4. – С. 75–82.
5. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Белоусов. – 3-е изд. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 884 с.
6. Бржеский В. В., Сомов Е. Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). — СПб.: Сага, 2002. — 142 с.
7. Бржеский В. В., Сомов Е. Е. Синдром сухого глаза. — СПб.: Аполлон, 1998. — 96 с.
8. Бржеский В. В., Сомов Е. Е. Синдром сухого глаза: современные аспекты диагностики и лечения // Синдром сухого глаза. — 2002. — № 1. — С. 3–9.
9. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. (2003) Роговично- конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). Левша, Санкт-Петербург, 124 с.
10. Воловик Н. В. Розробка гелевих основ з карбомерами для м'яких лікарських засобів / Н. В. Воловик, М. О. Ляпунов // Вісник фармації. – 2007. – № 3 (27). – С. 51.
11. Воловик Н. В. Створення лікарських засобів у формі гелів / Н. В.

Воловик, О. С. Назарова // Ліки та життя : тез. доп. II Міжнар. мед.-фармац. конгр. – К., 2008. – С. 133.

12. Воловик Н. В. Розробка і стандартизація протизапальних препаратів у формі гелів : дис. ... канд. фарм, наук : 15.00.03 / Н.В. Воловик. – Х., 2008. – 174 с.

13. Голубев С. Ю., Куроедов А. В. К вопросу о выборе экономически эффективного препарата для профилактики и лечения синдрома сухого глаза// Синдром сухого глаза: Спец. издание Московской ассоциации офтальмологов. — 2002. —№ 3. — С. 12 — 14.

14. Державна Фармакопея України / Держ. п-во „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид., 1 допов. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 494 с.

15. Державна Фармакопея України / Держ. п-во „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.

16. Державна Фармакопея України / Держ. п-во „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид., 2 допов. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.

17. Державний реєстр лікарських засобів України. - [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>

18. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. Посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін. ; за ред.. І.М. Перцева– Х. : Золоті сторінки, 2010 – 600 с.

19. Егоров А. Е., Егорова Г. Б. Новый препарат искусственной слезы пролонгированного действия Офтагель для коррекции синдрома сухого глаза// Клиническая офтальмология. — 2001. —№ 3 (2). — С. 123–124.

20. Егоров Е.А., Басинский С.Н. (2007) Клинические лекции по офтальмологии. ГЭОТАР, Москва, 288 с.

21. Жаркова Н.Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами // Русский медицинский журнал. 2007. №22. С. 1636.

22. Кашникова О. А. Состояние слезной жидкости и способы стабилизации

слезной пленки в фоторефракционной хирургии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.

23. Компендиум 2015 — лекарственные препараты / под. ред. Коваленко В. Н., Виктор А. П. — К. : Морион, 2015. — 2270 с

24. Кухтенко Г. П. Вивчення структурно-механічних властивостей крему на основі емульсії 1 роду / Г. П. Кухтенко, О. О. Ляпунова, О. А. Лисокобилка // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2012. — №3. — С. 83–87.

25. Кухтенко Г. П. Вплив олійної фази та складу емульгаторів на реологічні властивості в'язко-пластичних емульсій першого роду / Г. П. Кухтенко, О. О. Ляпунова, О. А. Лисокобилка // Фармац. журн. — 2012. — №5. — С. 48–53.

26. Кухтенко Г. П. Обґрунтування допоміжних речовин препарату для лікування алергодерматозів / Г. П. Кухтенко, О. О. Ляпунова // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали II наук.-практ. конф. з міжнар. участю. 17-18 листоп. 2011 р. — Х., 2011. — С. 102–103.

27. Кухтенко Г. П. Розробка технології виробництва крему «Стерокоорт» / Г. П. Кухтенко, О. О. Ляпунова, О. А. Лисокобилка // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. — 2012. — №4(112). — С. 302–307.

28. Ляпунов Н. А. Новая парадигма фармацевтической разработки, или почему необходимо инвестировать в фармацевтическую науку // Еженедельник Аптека. — 2012. — №22(843). — С. 14–15.

29. Методический подход к фармацевтической разработке гелей и крем-гелей противовоспалительного действия / Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, А. Н. Яцюк и пр. // Сьогодення та майбутнє фармації : тез. доп. Всеукр. конгр., м. Харків, 16–19 квіт. 2008 р. — Вид-во НФаУ, 2008. — С. 645.

30. Мошетьова Л. К., Корецкая Ю. М., Чернакова Г. М. и др. Препарат видисик в лечении синдрома сухого глаза // Синдром сухого глаза: Спец. издание Московской ассоциации офтальмологов. — 2002. — № 3. — С. 7–8.

31. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства.

- Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. – К. : МОРИОН, 2001. – 472 с.
32. Настанова 42-01-2003. Технологічний процес. Документація. – К. : Моріон, 2003. – 42 с.
33. Настанова 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – К. : МОЗ України, 2011. – 42 с.
34. Настанова 42-3.6:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Допоміжні речовини / М. Ляпунов, В. Георгіївський, О. Безугла та ін. – К. : МОЗ України, 2004. – 12 с.
35. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов та ін. – К. : МОЗ України, 2011. – 30 с.
36. Орловецька Н. Ф. Гідрофільні неводні розчинники у технології мазей / Н. Ф. Орловецька // Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія: тез. доп. III міжнар. наук.-практ. конф. – Х. : Вид-во НФаУ, 2007. – Ч. 1. – С. 228.
37. Полимеры в фармации / под ред. А. И. Тенцовой, М. Т. Алюшина. – М. : Медицина, 1995. – 256 с.
38. Реологические исследования мягких лекарственных средств / Г. П. Кухтенко, А. С. Кухтенко, Э. Н. Капсалямова, и др. // Медицина. – 2014. – №1(139). – С. – 6 – 9.
39. Синдромы слезной дисфункции (анатомо-физиологические основы, диагностика, клиника и лечение) / Е.Е. Сомов, В.А. Ободов; под ред. проф. Е.Е. Сомова. – СПб.: Человек, 2011. – 160 с: ил.
40. Сомов Е. Е., Бржеский В. В. Слеза (физиология, методы исследования, клиника). — СПб.: Наука, 1994. — 156 с.
41. Сомов Е.Е. (2010) Этиопатогенетические основы синдрома «сухого глаза» и принципы подхода к его лечению. В кн.: Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 75-летию основания первой в России

кафедры детской офтальмологии «Невские горизонты-2010». 15–16 октября 2010 года, Санкт-Петербург, т. 2., с. 482–487.

42. Стратегия развития фармсектора. По материалам конференции «Украинский путь к международным стандартам» // Еженедельник Аптека. – 2008. – №49 (670). – С. 6.

43. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів : дис. ... д-ра фармацевт. наук : 15.00.01 / І. І. Баранова ; наук. конс. О. Г. Башура ; НФаУ. - Х., 2011. - 309 с.

44. Фармацевтические и биологические аспекты мазей : моног. / под. ред. проф. И. М. Перцев – Х. : Изд-во НФаУ : Золотые страницы, 2003. – 288 с.

45. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: в 2-х т. / И. М. Перцев, И. А. Зупанец, Л. Д. Шевченко и др.; под ред. И. М. Перцева, И. А. Зупанца. – Х. : Изд-во НФаУ, 1999. – Т. 1. – 463 с. ; Т. 2. – 442 с.

46. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев, О. Х. Пімінов, М. М. Слободянюк та ін. ; за ред. І. М. Перцева. – Вінниця : Нова книга, 2007. – 728 с

47. Braun D. D. Rheology Modifiers Handbook: Practical Use and Application / D. D. Braun, M. R. Rosen. – London : Applied Science Publishers, 1999. – 509 p.

48. Christensen MT, Blackie CA, Korb DR, et al. An evaluation of the performance of a novel lubricant eye drop. Poster D692 presented at: The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting; May 2-6, 2010; Fort Lauderdale, FL.

49. Davidson R. L. Handbook of Water-soluble Gums and Resins / R. L. Davidson. – New York : McGraw Hill, 1980. – 235 p.

50. Davitt WF, Bloomenstein M, Christensen M, et al. Efficacy in patients with dry eye after treatment with a new lubricant eye drop formulation. J Ocul Pharmacol Ther. 2010;26(4):347-353.

51. Goodwin J. W. Rheology for Chemists: An Introduction / J. W. Goodwin, R. W. Hughes. – Cambridge: Royal Society for Chemistry, 2000. – 290 p.

52. Goodwin J.W., Hughes R.W. *Rheology for Chemists: An Introduction*. – Cambridge: Royal Society for Chemistry, 2000. – 290 p.
53. Ketelson HA, Davis J, Meadows DL. Characterization of a novel polymeric artificial tear delivery system. Poster A139 presented at: The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting; April 27-May, 1, 2008; Fort Lauderdale, FL.
54. Lane S, Paugh JR, Webb JR, Christensen MT. An evaluation of the in vivo retention time of a novel artificial tear as compared to a placebo control. Poster D923 presented at: The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting; May 3-7, 2009; Fort Lauderdale, FL.
55. Lapasin R., Pricl S. *Rheology of Industrial Polysaccharides: Theory and Application*. – Glasgow: Blackie Academic and Professional, 2000. – 220 p.
56. Lasseter G. M., McNulty C. A., Richard Hobbs F. D. In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections // *Fam Pract*. 2009; 26 (6): 437–444.
57. Lemp MA, Foulks GN. The definition & classification of dry eye disease: guidelines from the 2007 International Dry Eye Workshop. *Tear Film & Ocular Society*. Published April 2008. Accessed December 3, 2010.
58. Malerba M., Ragnoli B. Ambroxol in the 21 st century: pharmacological and clinical update // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008. V. 4 (8). P. 1119–1129.
59. Malkin Alexander Ya. *Rheology Concepts, Methods and Applications*. – UK: William Andrew. Applied Science Publishers, 2006. – 474 p.
60. Mathie R. T., Frye J., Fisher P. Homeopathic Oscillococtinum for preventing and treating influenza and influenza-like illness // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, Dec 12; 12.
61. Mezger Thomas G. *Rheology Handbook*. 2nd. ed. – UK: William Andrew. Applied Sci. Publishers, 2006. – 299 p.
62. Murube J., Németh J., Höh H. et al. (2005) The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur. J. Ophthalmol.*, 15(6): 660–667.
63. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Feverish illness in

children, NICE clinical guideline 160. 2013. <http://guidance.nice.org.uk/CG160>
Accessed May 2014.

64. Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers / Ie.V. Gladukh, I.M. Grubnik, G.P. Kukhtenko, S.V. Stepanenko // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. № 7(4). – P. 729-734.

65. Ross-Murphy S. B. Physical Techniques for the Study of Food Biopolymers/ Ross-Murphy S. B. – Glasgow : Blackie Academic and Professional, 1994. – 487 p.

66. Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T. et al. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells // European Respiratory Journal. 2006. V. 28 (1). P. 51–58.

ДОДАТКИ

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний
Кафедра Технологій фармацевтичних препаратів
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО
«22» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Юлії ФЕДОРЕНКО

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка гелю для застосування в офтальмології», керівник кваліфікаційної роботи: Тетяна ПЛУГІНА, к. техн. 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: провести аналіз фармацевтичного ринку очних лікарських засобів; дослідити комплексні фізико-хімічні та структурно-механічні дослідження з розробки складу м'якої лікарської форми у вигляді гелю; обґрунтувати технологію виготовлення гелю.
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): таблиць - , рисунків -

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	23.09.2022	20.10.2022
2	Тетяна ПЛУГІНА, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	05.10.2022	08.11.2022
3	Тетяна ПЛУГІНА, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	10.10.2022	10.12.2022

7. Дата видачі завдання 22 вересня 2022 _____

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	Жовтень-грудень 2022	виконано
4	Оформлення результатів та подання роботи до ЕК	грудень 2022	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Юлія ФЕДОРЕНКО

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.	Федоренко Юлія Андріївна	Розробка гелю для застосування в офтальмології	Development of a gel for ophthalmology application	доц. Плугіна Т. В.	доц. Калюжна О. С.

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
№ 111176 від «13» січня 2023 р.**

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Федоренко Юлії Андріївни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка гелю для застосування в офтальмології / Development of a gel for ophthalmology application», 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

1%

13%

ВІДГУК
наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
Юлії ФЕДОРЕНКО

на тему: «Розробка гелю для застосування в офтальмології»

Актуальність теми. Синдром сухого ока по праву вважають хворобою цивілізації - його реєструють практично у кожного другого хворого при первинному зверненні до офтальмолога з приводу захворювань очей або з метою корекції зору. Відзначено, що даний синдром реєструють у 12% пацієнтів у віці молодше 50 років і у 67% - старше 50 років. Основною причиною є результат роботи за комп'ютером. Фармацевтичний ринок препаратів даної групи представлений лише імпорнтними лікарськими засобами, з огляду на це здобувач у своїй роботі вирішив проблему імпортозаміщення.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час виконання експериментальних досліджень з розробки вітчизняного лікарського засобу для застосування в офтальмології було розглянуто питання впливу рН, наявності допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості очного гелю.

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

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

Науковий керівник _____

Тетяна ПЛУГІНА

«07» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Юлії ФЕДОРЕНКО

на тему: «Розробка гелю для застосування в офтальмології»

Актуальність теми. Актуальність теми диктується високим темпом роботи населення за комп'ютером, впливом мікрокліматичних умов праці (кондиціонованого повітря або обігрівачів) на функціональний стан ока. Все це створює передумови до інтенсивного використання препаратів «штучної слези», фармацевтичний ринок яких представлений виключно імпортними засобами. Тому дослідження з підбору складу та технології вітчизняного гелю для застосування в офтальмології є актуальною темою.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження та експериментально обґрунтована.

Пропозиції автора по темі дослідження. Автором кваліфікаційної роботи проведені дослідження із розробки складу гелю, для чого були проведені структурно-механічні, фізико-хімічні та біофармацевтичні дослідження. Концентрації діючих речовин були обрані на підставі досліджень літератури..

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. У роботі наведені детальні експериментальні дослідження із обґрунтування визначення складу та технології очного гелю. Досліджено вплив рН та допоміжних речовин на фармакотехнологічні показники готового лікарського засобу. Результати експериментальних робіт можуть бути впроваджені у серійне промислове виробництво.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови. русизми, незначні зауваження по оформленню.

Загальний висновок і оцінка роботи. У цілому робота виконана на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням. Оформлення

роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Роботу рекомендовано до захисту в ЕК НФаУ.

Рецензент

доц. Ольга КАЛЮЖНА

«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. Січкач 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. Січкач 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 Розробка гелю для застосування в офтальмології

здобувача вищої освіти випускного курсу Фс18(4,5з)-02б групи НФаУ 2023 року випуску

ФЕДОРЕНКО Юлії

(прізвище, ім'я та по батькові)

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

Рецензент к.фарм.н., доц. КАЛЮЖНА Ольга

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу Фс18(4,5з)-02б групи ФЕДОРЕНКО Юлію

(прізвище, ім'я та по батькові)

на тему Розробка гелю для застосування в офтальмології

Голова

завідувач кафедри,
д. фарм. н., проф.

Олександр КУХТЕНКО

(підпис)

Секретар

к. фарм. н., доц.

Антоніна СІЧКАЧ

(підпис)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувачка вищої освіти Юлія ФЕДОРЕНКО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Розробка гелю для застосування в офтальмології»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Юлія ФЕДОРЕНКО виконала кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Дана кваліфікаційна робота може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Тетяна ПЛУГІНА

«07» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Юлія ФЕДОРЕНКО 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

« 09 » лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, проф.

_____ /Лена ДАВТЯН/