

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему «**РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ЗВОЛОЖУВАЛЬНИХ**
ОЧНИХ КРАПЕЛЬ З ВІТАМІНАМИ»

Виконав: здобувач вищої освіти ТФПм 20(4,10д)

Галузі знань 22 Охорона здоров'я

Спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних
препаратів

Владислав ГРИЦЕНКО

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів,
к.фарм.н., доцент

Антоніна СІЧКАР

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
аптечної технології ліків, д. фарм. н., професор

Катерина СЕМЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена теоретичному і експериментальному обґрунтуванню складу, розробці технології та дослідженню лікарського засобу у формі очних крапель на основі гіалуронату натрію і вітамінів В₆, А та Е. Проаналізовано доцільність створення зволожувальних очних крапель з вітамінами. Проведено вибір допоміжних речовин. Запропоновано технологічну схему виробництва, яка забезпечує стабільність продукту. Проведено оцінку фізико-хімічних параметрів розроблених очних крапель.

Робота складається з таких частин: вступ, огляд літератури, вибір методів дослідження, експериментальна частина, висновки, список використаних джерел, додатки; загальний обсяг роботи 43 сторінок, містить 5 таблиць, 11 рисунків, 30 джерел літератури.

Ключові слова: очні краплі, гіалуронат натрію, склад, вітаміни, технологічний процес.

ABSTRACT

The work is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the composition, to the development of technology and research of the medicine in the form of eye drops based on sodium hyaluronate and vitamins B₆, A and E. The feasibility of creating moisturizing eye drops with vitamins was analyzed. The selection of excipients was carried out. The technological flowchart of the production was proposed, which ensures the stability of the product. The evaluation of physicochemical parameters of the developed eye drops was carried out.

The work consists of the parts: introduction, review, choice of research methods, experimental part, conclusions, list of references, annex. The total volume of work 43 pages, contains 5 tables, 11 figures, 30 literature sources.

Key words: eye drops, sodium hyaluronate, composition, vitamins, technological process.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
Розділ 1. ОСНОВНІ НАПРЯМИ РОЗРОБКИ ЗВОЛОЖУВАЛЬНИХ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ СУХОГО ОКА	9
1.1. Сухий кератокон'юктивіт і підходи до його лікування	9
1.2. Очні краплі як лікарська форма	15
Висновки до розділу 1	19
Розділ 2. ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ, ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	20
2.1. Вибір концепції досліджень	20
2.2. Характеристика діючих та допоміжних речовин як об'єктів дослідження	21
2.3. Методи і методики дослідження	29
Висновки до розділу 2	30
Розділ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА. ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ НА ОСНОВІ НАТРІЮ ГІАЛУРОНАТУ І ВІТАМІНІВ А, В ₆ , Е	31
3.1. Результати аналізу асортименту зволожувальних очних крапель на фармацевтичному ринку України	31
3.2. Вибір концентрації допоміжних речовин і розробка складу зволожувальних очних крапель	35
3.3. Технологічні особливості процесу виготовлення очних крапель з гіалуронатом натрію і вітамінами	40
Висновки до розділу 3	42
ВИСНОВКИ	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	44
ДОДАТКИ	48

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза
ГЛЗ – готовий лікарський засіб;
ДР – допоміжні речовини;
ДФУ – Державна Фармакопея України;
ЄФ – Європейська фармакопея;
ЛЗ – лікарський (і) засіб (оби);
ЛР – лікарські речовини;
МО – Міжнародна одиниця;
ЛФ – лікарська форма;
МКЯ – методи контролю якості;
ПГМБ – полігексаметиленбігуанід
ТПГС – D- α -токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат;
АТС – Anatomical Therapeutic Chemical classification system;
Na КМЦ – натрій карбоксиметилцелюлоза;
SCO[®] – стабілізований комплексний оксихлор.

ВСТУП

Актуальність теми. Одним з найважливіших завдань фармації є створення нових лікарських засобів (ЛЗ) для забезпечення медичної допомоги населенню. До поширених офтальмологічних захворювань на сьогодні відноситься сухий кератокон'юнктивіт або синдром сухого ока, що веде до дискомфорту, послаблення зору, ризику розвитку вірусних інфекцій, а отже до зменшення працездатності.

Сухість очей спричиняється зниженням утворення сліз через значні зорові навантаження, вікові і гормональні зміни, системні захворювання, прийом деяких ліків, носіння контактних лінз, лазерну корекцію зору, низьку вологість повітря в приміщеннях при застосуванні опалення.

У офтальмологічній практиці часто зустрічаються випадки зниженої якості слізної рідини, спричиненої недостатньою функцією секретії мейбомієвих залоз. Залози розташовані вздовж країв повік і виділяють мейбум — спеціальне змащення жирової природи, яке в нормі перешкоджає випаровуванню води з поверхні ока. Однак хронічна нестача необхідних оку поживних речовин при незбалансованому харчуванні також може призводити до синдрому "сухого ока".

Для симптоматичного лікування сухого кератокон'юнктивіту окрім уникнення факторів, що посилюють сухість очей, таких як вітер або пил, рекомендується застосовувати зволожувальні очні краплі (штучні сльози). Лікарі часто призначають очні краплі, як лікарську форму для місцевого застосування, що має низку переваг у захисті та збереженні зору. Активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) крапель швидко проникають у тканини повік, рогівки та кон'юнктиви, створюючи високі концентрації у подразнених структурах ока та надаючи виражену терапевтичну дію [3, 29].

Штучні сльози виконують функції доповнення або заміни звичайних сліз та полегшення синдрому сухого ока. Наявні наразі на фармацевтичному ринку препарати містять гідрофільні полімери, такі як гіалуронова кислота та

етери целюлози, які підвищують в'язкість, оптимізують зволоження, збільшують час утримання та змащування поверхні ока.

Гіалуронова кислота — це природний глікозаміноглікан, який переважно розташований у позаклітинному матриксі, де відіграє важливу структурну роль. Препарати з гіалуроновою кислотою добре переносяться, не знижують гостроти зору, на поверхні рогівки рівномірно поширюються, створюють зволожувальний надтонкий біосумісний шар, що інтегрується зі слізною плівкою [29].

Асортимент офтальмологічних зволожувальних засобів, що пропонується на фармацевтичному ринку України, здебільшого представлений препаратами закордонного виробництва [8, 10, 28, 30]. Тому створення нового лікарського засобу у вигляді очних крапель зі зволожувальною дією і вітамінами є актуальною задачею для фармацевтичної технології.

Мета роботи. Метою роботи була розробка складу та раціональної технології лікарського засобу у вигляді зволожувальних очних крапель з вітамінами, яка ґрунтувалася на комплексі фізико-хімічних досліджень.

Завдання дослідження: Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

- провести літературний огляд і узагальнити дані щодо використання очних крапель для терапії синдрому сухого ока, їх складу і особливостей технології;
- вивчити асортимент зволожувальних очних крапель на фармацевтичному ринку України;
- методологічно обґрунтувати вибір допоміжних речовин і розробити склад зволожувальних очних крапель з вітамінами;
- обґрунтувати раціональну технологію одержання зволожувальних очних крапель і розробити технологічну схему з урахуванням вимог GMP;
- провести комплекс фізико-хімічних досліджень і оцінити якість розроблених очних крапель.

Об`єкт дослідження — гіалуронат натрію і вітаміни В₆, А, Е, фармацевтичний ринок України ЛЗ у формі зволожувальних очних крапель, зволожувальні очні краплі.

Предмет дослідження — наукове обґрунтування складу та технології ЛЗ у формі зволожувальних очних крапель з вітамінами.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі завдань були використані такі методи: логічний, аналітичний — для аналізу даних літератури та обґрунтування необхідності створення зволожувальних очних крапель з вітамінами для лікування сухого кератокон'юнктивіту; органолептичні, фізико-хімічні, статистичні при вивченні зразків очних крапель.

Одержані дані за результатами експериментів з фармацевтичної розробки очних крапель опрацьовували із застосуванням методів математичної статистики (за вимогами ДФУ), і засобів обробки числових даних Excel 2016 Microsoft Office.

Наукова новизна отриманих результатів. Спираючись на результати комплексного вивчення органолептичних, фізико-хімічних властивостей ЛЗ вперше обґрунтовано теоретичні та експериментальні підходи щодо розробки складу та технології зволожувальних очних крапель з вітамінами В₆, А, Е і гіалуронатом натрію. Розроблений методологічний підхід реалізується в декількох дослідницьких етапах, що включає вибір АФІ та допоміжних речовин, обґрунтування раціонального складу та технології запропонованих очних крапель.

Практичне значення отриманих результатів: розробка зволожувальних очних крапель з вітамінами В₆, А, Е і гіалуронатом натрію, які після додаткових досліджень якості, мікробіологічних, фармакологічних і клінічних випробувань і впровадження у виробництво можуть стати альтернативою в лікуванні синдрому сухого ока.

Апробація результатів дослідження і публікації. Участь у XXXI Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів:

«Актуальні питання створення нових лікарських засобів» у м. Харків, 23–25 квітня 2025 р. (написання тез і усна доповідь) [4].

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків, списку використаних джерел, додатків, викладена на 43 сторінках, включає 5 таблиць, 11 рисунків, 30 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

ОСНОВНІ НАПРЯМИ РОЗРОБКИ ЗВОЛОЖУВАЛЬНИХ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ СУХОГО ОКА

1.1 Сухий кератокон'юктивіт і підходи до його лікування

Захворювання різних органів, пов'язані з науково-технічним прогресом, впливають на якість життя населення. З плином часу збільшується частка проявів таких хвороб в загальній структурі захворюваності. Нині серед офтальмологічних патологій значну частину займає *сухий кератокон'юктивіт* або *синдром сухого ока*, що супроводжується дискомфортом в очах зі зниженням слюзопродукції. Патологія входить за МКХ 10 до групи H04 «Хвороби слюзового апарату» і до підгрупи H04.1 «Інші хвороби слюзової залози». Негативний вплив синдрому сухого ока на якість життя виявляється у зниженні зорової працездатності пацієнтів. Критичним станом є тривале нехтування симптомами, відсутність лікування цієї патології, що може призвести до часткової або навіть повної втрати зору і до повної непрацездатності людини. Своєчасне звернення до офтальмолога і дотримання його порад з призначенням засобів замісної терапії сприяє покращенню здоров'я і підвищенню якості життя пацієнта [12, 20, 23].

Патогенетично-обґрунтоване лікування включає вибір засобів замісної терапії, що визначається наявністю та ступенем ураження шару слізної плівки.

Синдром сухого ока спричиняється через втрату гомеостазу поверхні ока та слізної плівки. Розвиток сухого ока характеризується гіперосмолярністю слізної рідини, нестабільністю слізної плівки, нейросенсорними порушеннями, запаленням і пошкодженням поверхні ока. За різними джерелами наукової літератури ознаки та симптоми сухого кератокон'юктивіту мають від 5 до 50 % загальної кількості населення, в залежності від місця, віку та діагностичних критеріїв. Факторами ризику виникнення захворювання є вік після 40 років, носіння контактних лінз,

довготривале використання екрану електронних пристроїв, екологічний стан довкілля.

Появі синдрому сухого ока сприяють генетична схильність, дуже рідкісні миготливі рухи повік. Знижена частота рухів зумовлена погіршенням чутливості рогівки органічного чи функціонального характеру.

Важливо виокремити серед причин хвороби авітаміноз з порушенням обміну жиророзчинних вітамінів.

Слізна плівка, що динамічно змінюється, є першим заломлюючим середовищем ока, і її стабільність відіграє надзвичайно важливу роль для оптичної системи органу зору в цілому. У той самий час зміни слізної плівки як наслідок, погіршення якості зору виявляються однією з найчастіших проявів патології поверхні очей.

До розвитку синдрому сухого ока можуть призводити внутрішні захворювання та синдроми, пов'язані зі зниженням сльозопродукції, такі як захворювання гемопоетичної та ретикулоендотеліальної систем (злоякісна лімфома, синдром Фелті), аутоімунні хвороби (синдром Шегрена), ендокринна дисфункція (клімакс, ендокринна офтальмопатія), патологія нирок, інфекційні захворювання, шкірні хвороби, а також вагітність і виснаження організму. Клімакс — стан, який у 2–3 рази більш поширений у жінок, ніж у чоловіків і синдром сухого ока також більше зустрічається у жінок. Окрім того, до появи порушення вироблення слізної рідини призводять оперативні офтальмологічні втручання, що дестабілізують слізну плівку (фотоаляція виправлення птозу, передня радіальна кератотомія) та патології органів зору (дисфункція слізної залози, хронічний кон'юнктивіт, рубці рогівки та кон'юнктиви).

Передня поверхня очного яблука в нормі є вкритою безперервною тонкою слізною плівкою (близько 10 мкм), яка має тришарову структуру: ліпідний шар — зовнішній, водний — середній і муциновий — внутрішній.

Зовнішній ліпідний (жировий) шар є секретом мейбомієвих залоз, синтезується в них. Ліпідний шар сповільнює випаровування слізної плівки і

надає ковзання верхньої повіки по поверхні очного яблука.

Водний шар, що виробляється слізними залозами та кровоносними судинами кон'юнктиви, з розчиненими органічними сполуками та електролітами на поверхні забезпечує рогівку поживними речовинами та киснем, вимиває з ока сторонні тіла, створює імунний захист.

Слизовий секрет келихоподібних клітин сполучної оболонки ока (кон'юнктиви) та епітеліальних клітин (муциновий шар) контактує з рогівкою безпосередньо. Муциновий шар робить поверхню рогівки рівною та гладкою, пов'язує з нею слізну плівку, тобто служить закріплювачем сльози на поверхні ока, та забезпечує високу якість зору.

Слізна плівка на передній поверхні очного яблука розривається приблизно кожні 10 с. Розрив плівки ініціює миготливий рух повік та оновлення слізної рідини, що відновлює цілісність плівки. Порушення стабільності слізної плівки призводить до її більш частих розривів, ніж в нормі, а отже сухості кон'юнктиви та поверхні рогівки, і загалом розвитку синдрому сухого ока.

Окрім недостатньої кількості та якості слізної рідини до виникнення сухого кератокон'юнктивіту призводить надмірне випаровування прекорнеальної слізної плівки, що знижують час збереження слізної рідини або її об'єм.

Місцеве лікування, а також гігієна повік, модифікація навколишнього середовища вважаються першочерговою допомогою при проявах синдрому сухого ока. Запровадження лікування природними та синтетичними полімерами, пом'якшувачами надає покращення поверхні ока: повноцінне зволоження (змащення), швидший розподіл слізної плівки, збільшення часу утримання та зменшення випаровування. Змащення допомагає захистити поверхню ока, відновити та стабілізувати слізну плівку, що дає змогу запобігти пошкодженню поверхні. Розчини полімерів з високою в'язкістю викликають розмитість зору, і їх застосування часто обмежується нанесенням перед сном.

Одним із використовуваних активних фармацевтичних інгредієнтів є *гіалуронова кислота*, природний глікозаміноглікан різної молекулярної маси, що складається з повторюваних одиниць D-глюкуронової кислоти та N-ацетил-D-глюкозаміну. Гіалуронова кислота міститься в тканинах людини, включаючи слізну плівку, рогівку та склоподібне тіло. До переваг речовини у лікуванні синдрому сухого ока можна віднести змащування, утримання води, що дозволяє зберігати поверхню ока вологою, зменшення сили зсуву на поверхні ока, забезпечення протизапальної та антиоксидантної дії. Краплі штучних замінників слізної рідини, що містять гіалуронову кислоту, часто використовують як контроль при оцінці безпеки та ефективності інших варіантів лікування сухого ока через встановлені її властивості, а також багатотьох досліджень ефективності та безпеки в офтальмології [22, 25, 26].

Гіалуронова кислота у вигляді *натрію гіалуронату* має хімічну структуру, молекулярну масу та реологічні властивості, подібні до муцину. Завдяки своїм властивостям вона зволожує око, не погіршуючи зір. При місцевому застосуванні гіалуронова кислота позитивно впливає на епітеліальний шар, підвищує стабільність прекорнеальної слізної плівки, сприяє збільшенню об'єму слізної рідини, а також знижує випаровування сліз з поверхні ока [18]. У літературі терміни «кислота гіалуронова» і «натрію гіалуронат» є взаємозамінюваними [21].

Для більшості пацієнтів із синдромом сухого ока ідеальні краплі «штучна сльоза» повинні містити високомолекулярну гіалуронову кислоту з низьким індексом полідисперсії та демонструвати підвищену в'язкість при низькій швидкості зсуву.

Дія та ефект місцевого лікування очей залежать від фармакологічних та фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів, їх концентрації, а також від впливу допоміжних речовин, таких як консерванти, буферні розчини та електроліти, які можуть бути присутніми у ЛЗ. Місцеве лікування очей може включати засоби, що підвищують в'язкість, наприклад, полівініловий спирт, стимулятори секреції (дикафозол), осмопротектори

(трегалоза), ліпідні добавки (фосфоліпідні ліпосоми), протизапальні засоби, такі як циклоспорин.

Реагенти, що підвищують в'язкість, збільшують товщину слізної плівки, захищають від висихання та забезпечують захист поверхні ока, полегшуючи симптоми сухого ока. Було виявлено, що деякі речовини, які підвищують в'язкість, включаючи *натрій карбоксиметилцелюлозу (Na КМЦ)*, полісахарид насіння тамаринду (індійського фініка) і гіалуронова кислота, мають подібні механізми дії, такі як протизапальна активність і адгезія епітеліальних клітин.

Немає чітких клінічних досліджень, які показують перевагу певної концентрації або молекулярної маси гіалуронової кислоти, частоти застосування крапель, ці дані значно різняться в наявних наукових публікаціях. Однак все ж достовірно доведено в багатьох випробуваннях, що концентрація речовини 0,1 % або менше є нижчою за терапевтичний рівень, а концентрації вище 0,1 % забезпечують кращий лікувальний ефект. При чому відмічається, що дослідження з використанням крапель з гіалуроновою кислотою як препарату порівняння для оцінки інших методів лікування синдрому сухого ока бажано проводити з концентрацією гіалуронової кислоти вище 0,1 % [16, 22].

Натрію кармелоза (Na КМЦ) — це сполука з гідрофільними та біоадгезивними властивостями, що підвищує в'язкість. Лікувальний ефект подібний до лікування з гіалуроновою кислотою [16]. Хімічна структура Na КМЦ також подібна до муцину в слізній плівці. Натрію кармелоза має мукоадгезивні властивості, які сприяють пролонгованій дії у зменшенні симптомів дефіциту сльози.

Осмопротектори, в свою чергу, врівноважують осмотичний тиск, захищаючи клітини в умовах осмотичного стресу. Ліпідні добавки, що містять катіонні, мікро-, або наноемульсії, запобігають випаровуванню сліз. Стимулятори секреції мають властивість стимулювати секрецію не тільки води, а й також муцину або ліпідів. Циклоспорин виявляє імуносупресивну або імуномодуючу дію на тканини поверхні ока і зменшує прозапальні

стресові процеси, що виникають при висиханні слізної рідини.

Як зазначено вище серед причин синдрому сухого ока є авітаміноз з порушенням обміну жиророзчинних вітамінів. Тому очні краплі мають містити вітаміни, серед яких А та Е. *Вітамін А* є компонентом слізної плівки, що підтримує утворення внутрішньої слизової частини плівки. Вітамін А разом з *вітаміном Е* покращує живлення кон'юнктиви і рогівки. Місцеве використання вітаміну А поліпшує щільність келихоподібних клітин і здоров'я епітелію, стабілізує ліпідний шар слізної плівки, покращуючи її здатність підтримувати природну гідратацію, і тим самим знижуючи вираженість симптомів синдрому сухого ока. Також вітамін А сприяє зменшенню механічних, фрикційних пошкоджень епітеліальних клітин рогівки та кон'юнктиви від контактних лінз. У свою чергу вітамін Е додатково сприяє гальмуванню процесів вільнорадикального окиснення в тканинах ока, рогівці, отже має виражену антиоксидантну активність.

Важливим в очних краплях є і водорозчинний *вітамін В₆* (піридоксин), який має захисні, поживні та зволожувальні властивості, допомагає знизити запалення, працює як фотопротектор, поглинаючи шкідливе УФ-випромінювання, а також чинить корисний вплив на регенерацію рогівки й відновлення нервових структур. Піридоксин сприяє нормалізації ліпідного обміну, в організмі фосфорилується в основну активну форму — піридоксаль-5-фосфат — кофермент реакцій переамінування і декарбоксилювання амінокислот.

Обґрунтування вибору частоти застосування очних крапель не описується в дослідженнях, за винятком лікування фармакологічними засобами (протизапальними та стимуляторами секреції), в яких задіяні стандартизовані схеми лікування. Відмічається, що частота застосування крапель адаптується до індивідуального пацієнта. Враховуючи варіативність АФІ, концентрацій і в'язкості їх розчинів та інших характеристик, частота застосування очних крапель також повинна залежати від конкретного використовуваного ЛЗ [22, 27].

1.2 Очні краплі як лікарська форма

Очні краплі є найбільш простою формою введення лікарських речовин при профілактиці та лікуванні багатьох захворювань очей. Інстилювання крапель проводиться на рогівку ока або в кон'юнктивальний мішок нижньої повіки.

Очні краплі є стерильними рідкими препаратами, призначеними для нанесення на очне яблуко і кон'юнктиву або для введення в кон'юнктивальний мішок (відповідно до ДФУ) [5]. Окрім стерильності, основними вимогами, що висуваються до очних крапель є апірогенність, хімічна стабільність, відсутність механічних включень, комфортність (оптимальне значення рН, ізотонічність,), пролонгація дії. Як розчинник для очних крапель найчастіше використовують воду для ін'єкцій, воду високоочищену, іноді стерильні жирні олії (мигдальну, персикову тощо) [1–3].

Стерильність очних крапель досягається тими ж методами, що і стерильність розчинів для ін'єкцій. Для цього препарати готують в асептичних умовах і використовують певний спосіб стерилізації. Відмічається, що особливо небезпечна мікробна контамінація очних крапель *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*. Інстиляція нестерильних очних крапель може призводити до сліпоти. Важливою є стерильність і для зберігання якості препарату протягом визначеного терміну. В нестерильних очних краплях, як і в будь-якому водному розчині, приготованому без стерилізації, через декілька днів після одержання видно ознаки мікробного забруднення: осад, слиз, муть, плісняву. Метод стерилізації очних крапель, як і розчинів для ін'єкцій, залежить від стійкості розчинених АФІ до температурного впливу. Так очні краплі поділяють на три групи.

До першої групи відносять очні краплі, що можна стерилізувати парою під тиском 8–12 хв без додавання спеціальних стабілізаторів, наприклад, розчини кислоти борної, калію йодиду, натрію хлориду, кислоти нікотинової, Вітамін В₂ (рибофлавіну), фурациліну, цинку сульфату, а також комбіновані

очні краплі з кислотою аскорбіною, рибофлавіном і глюкозою тощо.

До другої групи віднесені очні краплі вже з додаванням стабілізаторів, які піддаються стерилізації паром під тиском. Як приклад, це розчини етилморфіну гідрохлориду, сульфацил-натрію, фізостигміну саліцилату.

До третьої групи входять очні краплі з термолабільними речовинами. Такі розчини, наприклад, коларголу, протарголу, бензилпеніциліну, резорцину, стрептоміцину сульфату тощо не можна стерилізувати термічними методами. Для їх стерилізації використовують стерильне фільтрування через ряд спеціальних мікропористих фільтрів.

Очні краплі, що виготовлялися в асептичних умовах, і краплі, що піддавалися стерилізації, можуть забруднюватися мікроорганізмами після відкриття в процесі використання. Для нівелювання негативного фактору до очних крапель додають консерванти, які попереджають розмноження і ріст мікроорганізмів в розчинах, зберігаючи стерильність крапель впродовж визначеного терміну застосування. У промисловості знайшли застосування для очних крапель такі консерванти: складні ефіри параоксибензойної кислоти (метилпарабен або ніпагін — 0,05–0,23 %, і пропілпарабен або ніпазол — 0,03–0,08 %, а також суміш ніпагіну 0,18% і ніпазолу 0,02%), хлорбутанолу гідрат (0,5 %), солі четвертинних амонієвих основ (цетилпіридинію хлорид, бензалконію хлорид, додецилдіметилбензиламонію хлорид в концентрації 1 : 10000), спирт бензиловий – (0,9 %), кислота сорбінова (0,05–0,2 %) [14, 16, 17]. Також впроваджені новітні системи консервантів, наприклад, у краплях ВІЖНЛЮКС ПЛЮС додано спеціальну систему під назвою SCO® (стабілізований комплексний оксихлор), яка зберігає стерильним розчин у флаконі. Під дією світла SCO® розкладається на компоненти, які містяться в слюзах людини, такі як кисень, хлорид натрію та вода, завдяки чому краплі добре переносяться [30]. Консерванти, які часто зустрічаються в складі очних крапель, особливо бензалконію хлорид, мають деякий токсичний ефект на поверхню ока. Тривале лікування очними краплями з певними консервантами негативно впливає на мікросередовище очної поверхні, тому зазвичай

рекомендуються штучні сльози без консервантів для здоров'я очей [22].

Забезпечення відсутності механічних включень очних крапель досягається з одночасною стерилізацією фільтруванням через мембранні фільтри.

Дискомфортні явища при використанні очних крапель здебільшого обумовлюються невідповідністю значення рН і осмотичного тиску розчинів таким в слізній рідині. У нормі слізна рідина людини має такий же осмотичний тиск, як і плазма крові, а також як ізотонічний розчин NaCl (0,9 %). Вважається, що і очні краплі повинні мати такий осмотичний тиск, як осмотичний тиск розчину в межах 0,7–1,1 % еквівалентної концентрації NaCl. Якщо розчинені речовини забезпечують осмотичний тиск, як 0,7–1,1 % розчин NaCl, то такі краплі при виготовленні не ізотонують.

При фармацевтичній розробці очних крапель іноді допускаються відхилення. Так є прийнятним виробництво і застосування гіпертонічних крапель, осмоляльність (осмолярність) яких знаходиться в межах осмоляльності (осмолярності) 1,1–2,0 % розчину натрію хлориду і осмотичний тиск яких вище 1,1 % еквівалентної концентрації натрію хлориду. Гіпертонічні очні краплі чинять швидшу, особливо антимікробну дію, але гіпертонічні очні краплі не можуть призначатися дітям, тому що дуже погано ними переносяться [16, 17, 21]. Такі краплі не ізотонують через те, що вони є гіпертонічними. Деякі дослідники пропонують гіпотонічні розчини в очних краплях. І результати клінічних досліджень показують перевагу гіпотонічних крапель над ізотонічними, особливо для крапель «штучна сльоза». Гіпотонічні препарати знижують осмолярність слізної плівки, спрямовану на зменшення гіперосмолярності, яка продовжує прояви синдрому сухого ока і викликає нестабільність слізної плівки, запалення та пошкодження поверхні ока. Порівняння очних крапель з різними АФІ в дослідженнях може вплинути на результати через те, що гіпотонічність забезпечує додаткові переваги лікування [22]. Для гіпотонічних розчинів осмоляльність (осмолярність) знаходиться в межах осмоляльності (осмолярності) 0,6 %–0,7 % розчину

натрію хлориду, і осмотичний тиск нижче 0,7 % еквівалентної концентрації натрію хлориду. Якщо краплі є гіпотонічними і їх все ж таки потрібно ізотонувати, то до них додають розраховану кількість натрію хлориду, або інших допоміжних речовин.

Системне зневоднення внаслідок надмірної втрати води або недостатнього споживання є поширеним явищем у людей, особливо у літніх, і призводить до високої захворюваності. Гідратація організму строго регулюється за допомогою жорсткого контролю осмолярності плазми у широкому діапазоні фізіологічних умов. Але нормальна осмолярність слізної рідини є більш мінливою, оскільки слізна плівка піддається випаровуванню з відкритого ока. Гіперосмолярність плазми є діагностичною ознакою системної дегідратації, і також гіперосмолярність слізної рідини є діагностикою сухого ока разом з іншими клінічними ознаками. Оскільки поширеність як системної дегідратації, так і синдрому сухого ока зростає з віком, виявлення підвищеної осмолярності слізної рідини у людей похилого віку може означати наявність будь-якого захворювання. Еугідратація (оптимальний вміст води в організмі) характеризується осмолярністю плазми в районі 285–295 мОсм/кг. Через недостатнє споживання води або надмірну втрату води при «системній дегідратації» показник підвищується вище цього рівня. Було показано, що коли закриття ока запобігає випаровуванню сльози, осмолярність слізної рідини знижується до базального рівня [24].

Більшість очних крапель мають рН 4,5–9, тому що значення рН має великий вплив на комфортність очних крапель. За оптимальне вважається значення — 7,4. При рН > 9 або < 4,5 очні краплі викликають сильну сльозотечу, почуття різі в оці. Для регулювання значення рН знаходять застосування буферні розчини, серед яких найчастіше застосовується борна кислота 1,9–2% [9, 14, 15].

Для хімічної стабільності очних крапель окрім регулювання значення рН проводять введення до складу антиоксидантів (трилон Б, натрію сульфід, натрію метабісульфід), легкоокисних речовин.

До недоліків очних крапель відносять короткий період терапевтичної дії через швидке вимивання діючих речовин з місця дії. Це представляє небезпеку для ока через необхідність частоті інстиляції крапель. Інстиляції водного розчину, що проводяться часто, змивають слізну рідину, яка містить лізоцим у складі. Тим самим створюються умови для виникнення інфекції і запалення.

Пролонгація дії крапель необхідна для збільшення тривалості знаходження речовин в кон'юнктивальному мішку, для повільного і одночасно повного всмоктуванням АФІ через рогівку. Так, відомо, що кількість інстиляцій у хворих 2 % розчину пілокарпіну гідрохлориду, приготованого з 2 % Na КМЦ (пролонгатор) було скорочено до трьох разів на день замість шести разів водного розчину без введення у склад пролонгатора.

Для попередження швидкого виведення АФІ з організму або швидкого руйнування вітамінів, гормонів тощо виникає необхідність частого введення діючих речовин. Це веде до коливання концентрації АФІ в організмі і викликає небажані побічні явища, такі як подразнення, алергічні реакції тощо. Тому доведено, що на сучасному етапі розвитку фармацевтичної технології необхідне створення ЛП, одноразовий прийом яких має зберігати впродовж тривалого терміну терапевтично активну концентрацію фармацевтичного інгредієнту в організмі.

Висновки до розділу 1

1. Аналіз джерел наукової літератури засвідчив про зростаючу проблему синдрому сухого ока, великий попит на ЛЗ для лікування цього захворювання.
2. Показано актуальність, перспективність розробки і впровадження в медичну практику вітчизняного ЛЗ у формі очних крапель на основі гіалуронату натрію, а також вітамінів А, Е та В₆ для розширення асортименту ЛП і збільшення вибору лікарю для індивідуального підходу до надання допомоги пацієнту.
3. Доведено, що очні краплі краща лікарська форма на сучасному етапі розвитку фармації для терапії сухого кератокон'юнктивіту.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ, ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Вибір концепції досліджень

Для створення очних крапель необхідно враховувати те, що терапія синдрому сухого ока орієнтована на усунення етіологічних факторів: відновлення на поверхні ока слізної плівки, підвищення стабільності прероговичної слізної плівки, зволоження поверхні очного яблука, усунення патологічних змін кон'юнктиви та рогівки, профілактику ускладнень.

Основою фармацевтичної розробки даного ЛЗ є накопичена і проаналізована інформація про ефективні АФІ при синдромі сухого ока, після вибору лікарської форми проведення експериментів з встановленням концентрацій допоміжних речовин, вибором раціонального складу, дослідженням технологічних режимів, вибором необхідного первинного пакування, вивчення стабільності протягом певного терміну зберігання, що відповідає меті дослідження.

Нині доведено, що препарати з гіалуроновою кислотою добре переносяться, не знижують гостроти зору, створюють зволожуючий тонкий біосумісний шар, рівномірно поширюючись на поверхні рогівки, Шар з гіалуроновою кислотою швидко інтегрується до слізної рідини.

Використання саме довголанцюгової високомолекулярної гіалуронової кислоти дозволяє одержувати розчини вищої в'язкості порівняно з розчинами з такою ж концентрацією гіалуронової кислоти з нижчою молекулярною масою. Розчини неоднакових концентрації і в'язкості відрізняються впливом на тривалість зволоження очної поверхні. Нанесення на око очних крапель з підвищеною концентрацією зволожувальної речовини в складі, в'язкого розчину збільшує час його перебування в прероговичній слізній плівці, затримуючи випаровування та відтік по слъозовідвідних шляхах.

Часто у пацієнтів з синдромом сухого ока зустрічаються дистрофічні зміни поверхні ока, що також підкреслює необхідність застосування в складі очних крапель природного полісахариду гіалуронату натрію.

Для підвищення ефективності розчину гіалуронату натрію до нього додають різні компоненти, серед яких вітаміни.

2.2. Характеристика діючих та допоміжних речовин як об'єктів дослідження

Натрію гіалуронат (ЄФ 10.0) — дуже гігроскопічний порошок (гранули) від білого до майже білого кольору. Це натрієва сіль кислоти гіалуронової, що є полісахаридом, який включає дисахаридні ланцюги з D-глюкуронової кислоти і N-ацетил-D-глюкозаміну, з'єднані глікозидними мостиками, загальної формули $(C_{14}H_{20}NO_{11}Na)_n$. Структурна формула натрію гіалуронату приведена на рис. 2.1. Молекулярна маса речовини складає $(401,3)_n$.

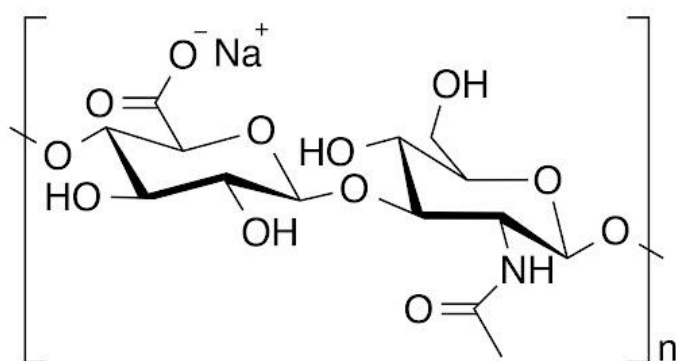


Рис. 2.1 Структурна формула натрію гіалуронату

Речовина міститься в природі у сироватці, склоподібному тілі ока, курячих гребінцях. Натрію гіалуронат одержують методом ферментації бактеріального штаму *Streptococcus zooepidemicus* або із курячих гребінців шляхом екстрагування, фільтрації, очищення ультрафільтрацією й висушування.

АФІ розчиняється у воді (при чому, чим більша молекулярна маса, тим

повільніше відбувається розчинення), є слабозрозчинною у суміші органічних розчинників з водою: рН 0,5 % водного розчину складає 5,0–8,5. Натрію гіалуронат у воді утворює безбарвні, в'язкі, злегка опалесцентні гелі.

Натрію гіалуронат знайшов застосування у виробництві парентеральних, місцевих, очних ЛП, полісахарид не абсорбується після місцевого застосування на око, є відносно не подразливим і нетоксичним. Порошок стабільний при зберіганні в герметично закритих контейнерах протягом 3 років [18, 19].

Вітамін А (ретинол пальмітат) є в'язкою жовтою рідиною, жиророзчинний вітамін. Вміст основної речовини: 1000000 МО/г. 1 МО вітаміну А: біологічний еквівалент 0,3 мкг чистого ретинолу дорівнює 0,55 мкг ретинолу пальмітату, що в свою чергу дорівнює 0,6 мкг β -каротину. Розчинність: змішується з жирними оліями, вуглеводнями, простими ефірами. Розчинник не повинен містити пероксидів. Не розчиняється у воді. Перед використанням речовину треба підігріти, але не нагрівати вище 40 °С.

Вітамін А є необхідним для підтримки зору. Один із симптомів дефіциту вітаміну А — часта сухість очей. При нестачі в організмі ретинолу очі стають сухими, схильними до кон'юнктивіту, виникають труднощі зі світловою адаптацією і зором у темний час доби («куряча сліпота»).

Структурні формули ретинолу і ретинолу пальмітату наведена відповідно на рис. 2.2 і 2.3.

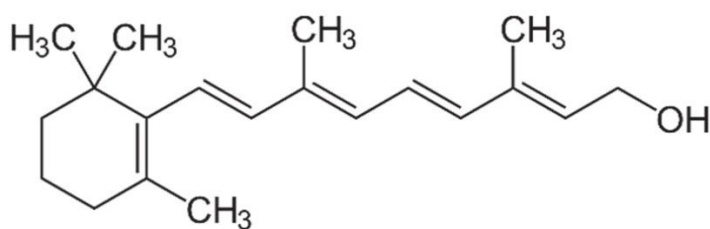


Рис. 2.2 Структурна формула ретинолу

Ретинол – основна речовина синтезу родопсину (спеціального пігменту, відповідального за зір), а також важливий компонент процесу регенерації сітківки [21].

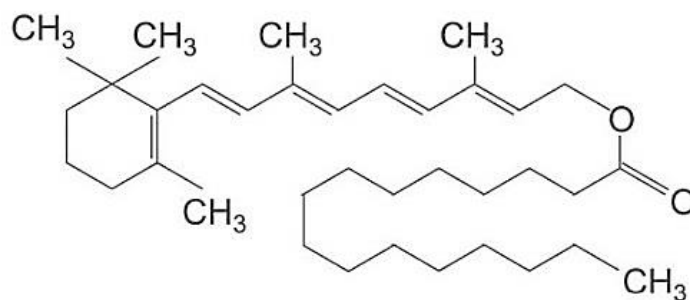
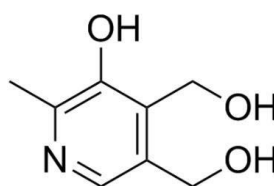


Рис. 2.3 Структурна формула ретинолу пальмітату

Вітамін В₆ (піридоксин), має хімічну формулу $C_8H_{11}NO_3$. Вітамін В₆ виробляють у вигляді безбарвних кристалів, які добре розчиняються у воді. Вітамін активізує тканинний метаболізм очей, стимулює кровообіг, знімає втому та напругу з очей, захищає від запалення кон'юнктиви [21].

Піридоксин гідрохлорид – це стабільна форма вітаміну В₆ у вигляді порошку. Структурна формула піридоксину гідрохлориду наведена на рис. 2.4.



HCl

Рис. 2.4 Структурна формула піридоксину гідрохлориду

Вітамін Е використовували в дослідженнях у вигляді ацетату dl- α -токоферолу $C_{31}H_{52}O_2$, а також D- α -токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинату. 1 МО вітаміну Е: біологічний еквівалент 2/3 мг d- α -токоферолу або 1 мг ацетату dl- α -токоферолу. Структурна формула dl- α -токоферолу ацетату приведена на рис. 2.5. Вітамін Е сприяє регенерації клітин ока. Цей жиророзчинний вітамін відомий своєю антиоксидантною дією, являє собою в'язку маслянисту рідину світло-жовтого кольору, не розчиняється у воді, але розчиняється в оліях, ацетоні, етанолі.

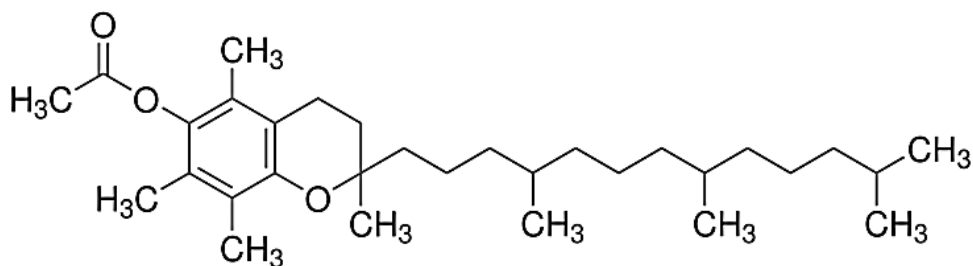


Рис. 2.5 Структурна формула dl-α-токоферолу ацетату

Токоферолу ацетат використовується як антиокислювальна допоміжна речовина для захисту інших олій від прогоркання та для стабілізації ЛЗ. Вітамін Е необхідний для утримання стабільності клітинних мембран, є основним фізіологічним антиоксидантом шкірного бар'єру людини, бере участь у процесах контролю функціонування та структури ліпопротеїнів. Вітамін Е може посилювати захисні властивості інших антиоксидантів: вітаміну С і А. На стабільність вітаміну Е впливають світло, тепло та присутність іонів металів. Однак окислюється речовина досить повільно, найбільш часто використовується форма — вітаміну Е ацетат. Дослідженнями біодоступності при проникненні через шкіру було показано, що вітамін Е та його ацетат однаково добре проникають крізь епідерміс. Відмінності між фізико-хімічними властивостями, що визначають транспорт через шкіру вітаміну Е та його естерів, є незначними.

Вітамін Е (у вигляді D-α-токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат або TPGS (ТПГС), токоферсолан) — тверда воскоподібна речовина, від білого до світло-коричневого кольору. Структурна формула ТПГС приведена на рис. 2.6. Поліетиленглікольсукцинат вітаміну Е — водорозчинне похідне вітаміну Е, що утворюється в результаті реакції між гідроксильною групою поліетиленгліколю та карбоксильною групою сукцинату вітаміну Е. Оскільки він містить як довгий гідрофільний ланцюг поліетиленгліколю, так і ліпофільну групу вітаміну Е речовина має добру розчинність у воді та добрі поверхнево-активні властивості, а також може підвищити абсорбцію погано розчинних лікарських засобів, поліпшити біодоступність. ТПГС утворює прозорий розчин, максимальна розчинність у

воді становить приблизно 20 %, ТПГС змішується з оліями.

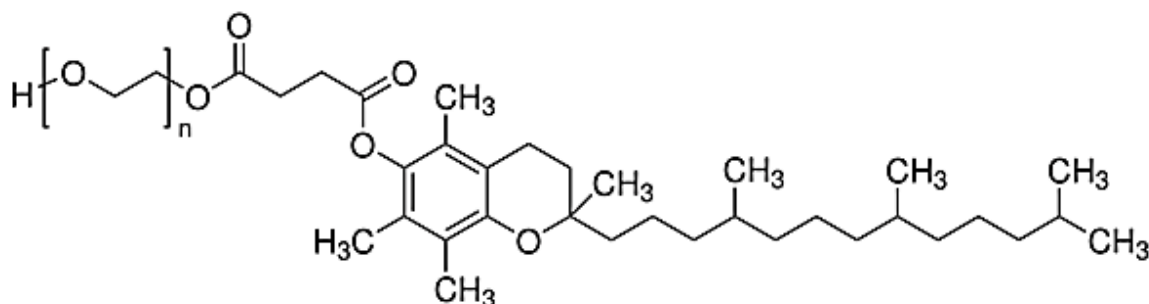


Рис. 2.6 Структурна формула D- α -токоферолу поліетиленгліколю 1000 сукцинату

У даний час ТПГС широко використовується в дослідженнях з розробки рецептур як солюбілізатор, підсилювач абсорбції, емульгатор, пластифікатор і носій для погано розчинних у воді або жирі систем доставки ліків, таких як тверді дисперсії, носії для очного введення тощо. ТПГС вводиться до складів препаратів як додаткова допоміжна речовина, служить засобом для стійкості ліків, може використовуватися в міцелах, проліках, утворює комплекси з гідрофобними препаратами, тим самим покращуючи їх розчинність у воді.

ТПГС має антиоксидантну дію і може захищати ЛЗ від окисного пошкодження, пригнічує взаємодію АФІ з іншими речовинами, зменшує розкладання ЛЗ.

Вітамін Е у вигляді ТПГС також використовується як потужне джерело натурального вітаміну Е в терапевтичних та харчових цілях. ТПГС — це водорозчинний вітамін Е, який відрізняється від жиророзчинного вітаміну Е і всмоктується в організм через інший механізм. Щоб завершити всмоктування з просвіту кишечника до клітин тонкого кишечника, жиророзчинний вітамін Е потребує холату в кишечнику, тоді як ТПГС транспортує вітамін Е до клітин тонкого кишечника сам собою, без втручання холату [21].

Натрію хлорид (ДФУ) — безбарвні кристали або білий кристалічний порошок з солоним смаком, містить NaCl у межах 99–100,5 %, молекулярна маса складає 58,44. Чистий натрію хлорид є малогігроскопічним, але за наявності домішок гігроскопічність речовини значно підвищується,

гігроскопічний при відносній вологості вище 75%. В природі знаходиться у вигляді мінералу галіту (кам'яна сіль). Твердий натрію хлорид не містить кристалізаційної води, однак при температурі нижче 0 °С сіль може кристалізуватися в дигідрат. Основні властивості речовини: рН насиченого водного розчину 6,7–7,3; густина — 2,17 г/см³ (для насиченого водного розчину — 1,20 г/см³); діелектрична константа — 5,9 у 1 МГц; ізотонічність (осмолярність) — 0,9 % водний розчин є ізотонічним до сироватки крові; показник заломлення складає $n_{20D}=1,343$ для 1 М водного розчину; розчинна у воді (1:2,8), при 100 °С (1:2,6); у гліцерині (1:10), 10% розчин має в'язкість 1,19 мПа · с.

Натрію хлорид використовується у виробництві непарентеральних та парентеральних ЛП, часто додають при виготовленні ізотонічних розчинів, для отримання ізотонічних розчинів для внутрішньовенного або очного застосування — $\leq 0,9\%$.

Ізотонічний розчин застосовується для промивання ран, очей, слизової оболонки порожнини носа. В організмі людини та тварин позаклітинна (насамперед кров) та внутрішньоклітинна рідини знаходяться у стані ізоосмотичної (ізотонічної) рівноваги, що є однією із важливих умов нормального функціонування клітин. При порушенні цієї умови йде переміщення води та деяких розчинених у ній речовин із клітин або навпаки — до клітин, а це зумовлює порушення нормальної життєдіяльності та структури клітин. Осмотичний тиск позаклітинної рідини в організмі людини зумовлюють, насамперед, іони Na^+ , які знаходяться в плазмі крові у вигляді натрію хлориду в концентрації 0,9 %.

Водні розчини натрію хлориду стійкі, але іноді викликають вимивання скляних частинок із деяких скляних контейнерів. Водні розчини можна стерилізувати насиченою парою в стерилізаторах або стерильною фільтрацією.

Полісорбат 80 (твін 80) — поліоксіетилен 20 сорбітанмоноолеат, розчинний у воді і етанолі. Полісорбат 80 являє собою суміш складних естерів

олеїнової кислоти з сорбітом та його моно- та діангідрідами, конденсована з приблизно 20 молями етиленоксиду на моль сорбіту та його ангідридів. Структурна формула речовини приведена на рис. 2.7. Число 20 вказує на усереднену кількість оксиетильних груп, в незалежності від способу їх зв'язування.

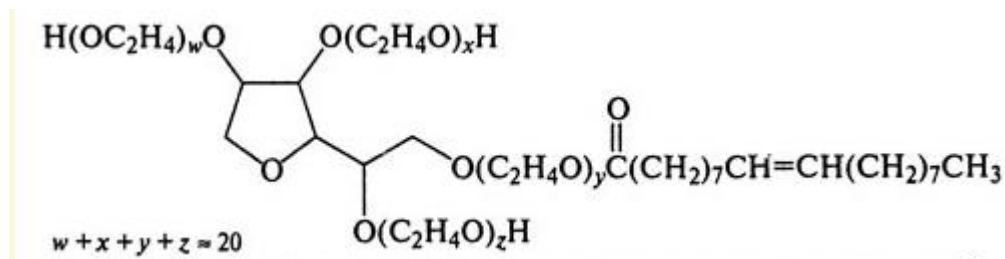


Рис. 2.7 Структурна формула D поліоксietилена 20 сорбітанмоноолеату (Полісорбату 80)

Полісорбат 80 — синтетична сполука, що є в'язкою рідиною жовтого кольору. Речовина є стабільною до дії електролітів, слабких кислот і основ, в широкому інтервалі рН, добре розчиняється у воді, етанолі, не розчиняється в рослинній олії. Для 5 % водного розчину полісорбату 80 рН складає 6,0–8,0. Естери олеїнової кислоти відносно нелеткі, стерилізуються без розкладання, але чутливі до окиснення. Полісорбат 80 є гігроскопічним продуктом, має перевірятися на вміст води і підсушуватись за необхідності. Тривале зберігання речовини призводить до утворення пероксидів.

Використовується як солюбілізатор для різноманітних діючих речовин, у тому числі олій та жиророзчинних вітамінів, емульгатор при виробництві емульсій типу олія/вода. Описувана сполука є фізіологічно індиферентною. Як неіонна поверхнево-активна речовина, Полісорбат 80 придатний для виготовлення ЛЗ для перорального і зовнішнього застосування, а також для парентерального введення, завдяки низькій токсичності і хімічній нейтральності [16, 21].

Динатрію едетат або Трилон Б (ДФУ), або динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8$ — це гігроскопічний білий кристалічний порошок без запаху, кислий на смак. Молекулярна маса динатрію едетату безводного 336,2. Структурна формула речовини приведена

на рис. 2.8. Одержують сполуку при взаємодії натрію гідроксиду з едетовою кислотою. Динатрію едетат має такі властивості: розчиняється у воді (1:11); погано розчиняється в етанолі (95 %); практично не розчиняється в етері та хлороформі; рН 1% розчину у воді, звільненої від двоокису вуглецю, становить 4,3–4,7; питома вага 1% водного розчину — 1,004. Речовина є несумісною з сильними окисниками, іонами та домішками металів, поводить себе як слабка кислота: з важкими металами та лужноземельними утворює стабільні водорозчинні комплекси (хелати), стабільність яких залежить від рН середовища та іону металу.

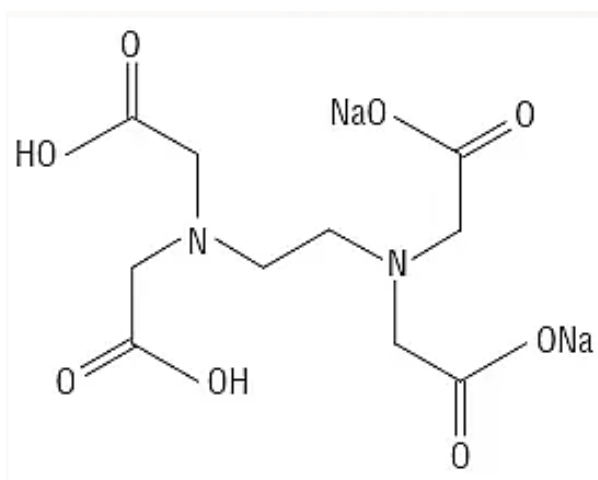


Рис. 2.8 Структурна формула динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (динатрію едетату)

Динатрію едетат використовується як допоміжна речовина у складі пероральних, місцевих та парентеральних ЛЗ, як хелатна сполука у концентрації 0,005–0,1 %. Водні розчини сполуки стерилізуються насиченою парою в стерилізаторах. Як гігроскопічна речовина може втрачати стабільність при поглинанні вологи.

Бура (ДФУ, натрію тетраборат або натрієва сіль борної кислоти) є білим кристалічним порошком, розчинним у воді, легкорозчинним у гарячій воді та гліцерині, з хімічною формулою $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, має антисептичний ефект, використовується як консервант. Бура у водному розчині діє як буфер, підтримуючи рН близько 9,2. Речовину необхідно зберігати у щільно

закупореному контейнері.

Кислота борна (ДФУ) є білим кристалічним гігроскопічним порошком, слабка кислота, що має хімічну формулу H_3BO_3 і молекулярну масу 61,83. Речовина має такі властивості: рН 3,5–4,1 (5% водний розчин); питома вага — 1,517; щільність — 1,435 г/см³; Тпл. — 170,9 °С; змішується з етанолом, гліцерином, жирними оліями, порівняно мало розчинна у воді. Утворює комплекси з гліцерином. Кислота борна використовується у фармацевтичній як антимікробний консервант, входить до складу очних крапель як АФІ і регулятор рН, завдяки буферним властивостям. Водні розчини 2–4 % кислоти борної з терапевтичною метою застосовують для промивання очей при кон'юнктивіті та для обробки ран. Речовина є відносно нетоксичною та не подразливою в межах зазначених концентрацій при зовнішньому використанні, але при парентеральному та пероральному застосуванні — токсична [16, 21].

2.3 Методи і методики дослідження

У ході виконання роботи нами застосовувалися сучасні методи дослідження, які дозволили провести критичну оцінку показників якості модельних зразків, що стало підґрунтям для розробки складу і технології очних крапель.

Аналіз інформації про асортимент зволожувальних очних крапель на ринку України здійснювали маркетинговим, структурним та графічним методами.

Визначення відносної густини. Визначення відносної густини проводили за допомогою пікнометра згідно ДФУ.

Визначення в'язкості. Методом капілярної віскозиметрії за методикою ДФУ вимірювали в'язкість очних крапель. Вимірювання проводили за допомогою капілярного віскозиметра Оствальда (діаметр капіляра $d=1,31$ мм, $T=37$ °С). Також визначення в'язкості зразків очних крапель проводили на

віскозиметрі з падаючою кулькою за методикою ДФУ.

Потенціометричне визначення рН. Випробовування проводили згідно з ДФУ [6–8].

Термостабільність і колоїдну стабільність зразків емульсій визначали за відомими методиками [16].

Висновки до розділу 2

1. Обґрунтовано вибір об'єктів досліджень, таких як натрію гіалуронат, вітамінів А, Е, В₆, та очних крапель на їх основі.

2. Представлено методи та методики фізико-хімічного контролю для визначення параметрів якості модельних зразків очних крапель.

3. Наведено фізико-хімічні і функціональні характеристики натрію гіалуронату, вітамінів А, Е, В₆ та допоміжних речовин для розробки складу очних крапель.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ НА ОСНОВІ

НАТРІЮ ГІАЛУРОНАТУ І ВІТАМІНІВ А, В₆ І Е

3.1. Результати аналізу асортименту зволожувальних очних крапель на фармацевтичному ринку України

Засоби для терапії синдрому сухого ока, що присутні на ринку України, випускаються в декількох лікарських формах: очні краплі, очний гель, розчин та емульсія. Аналіз асортименту проводили для зволожувальних очних крапель, як найбільш зручної лікарської форми для повсякденного використання, за даними Державного реєстру лікарських засобів України, довідника лікарських засобів Компендіум, Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення, та українських сайтів, на яких пропонуються медичні вироби [3, 8, 10, 19, 28, 30]. Також для порівняння і вивчення динаміки зміни ринку засобів для терапії синдрому сухого ока використовували результати, отримані дослідниками в 2019 році [11].

Характеристика лікарських препаратів у вигляді зволожувальних очних крапель за кодом АТС (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system) S01X «Засоби, що діють на органи чуття», групи S01X A20 «Штучні замінники слізної рідини та інші нейтральні препарати» на фармацевтичному ринку України приведена в табл. 3.1. Як видно з табл. 3.1 зареєстровано п'ять найменувань очних крапель, що менше порівняно з 2019 роком (вісім найменувань). Один із засобів — Штучні сльози, краплі очні по 5 мл або 10 мл, або 15 мл у флаконі-крапельниці Дроп-Тейнер® — вже зареєстрований як медичний виріб. Всі краплі, що представлені як лікарські засоби, постачаються іноземними виробниками: з Німеччини та Індії, як діючі речовини містять натрію гіалуронат, гіпромелозу і комбінацію спирту полівінілового і повідону і не містять вітамінів.

Асортимент лікарських препаратів у вигляді зволожувальних очних крапель на фармацевтичному ринку України

Лікарський препарат	Діючі речовини (1 мл розчину)	Виробник, країна
1	3	4
АРТЕЛАК [®] , краплі очні, розчин 3,2 мг/мл; по 10 мл у флаконі з крапельницею	Гіпромелози 3,2 мг	Др. Герхард Манн Хем.-фарм. Фабрик ГмбХ, Німеччина
ОФТОЛІК, краплі очні по 10 мл у пластиковому флаконі-крапельниці	Спирту полівінілового 14 мг, повідону 6 мг	СЕНТІСС ФАРМА ПБТ. ЛТД., Індія
ХІЛО-КОМОД [®] , краплі очні, 1 мг/мл; по 10 мл у багатодозовому контейнері, оснащеному повітронепроникним насосом та закритому ковпачком	Натрію гіалуронату 1 мг	УРСАФАРМ Арцнайміттель ГмбХ, Німеччина
ХІЛО-КОМОД [®] ФОРТЕ, краплі очні, 2 мг/мл; по 10 мл у багатодозовому контейнері, оснащеному повітронепроникним насосом та закритому ковпачком	Натрію гіалуронату 2 мг	УРСАФАРМ Арцнайміттель ГмбХ, Німеччина
ХІЛО-КЕА [®] , краплі очні, по 10 мл у багатодозовому контейнері з повітронепроникним насосом та ковпачком	Натрію гіалуронату 1 мг, декспантенолу 20 мг	УРСАФАРМ Арцнайміттель ГмбХ, Німеччина

Проводили також дослідження з асортименту медичних виробів у вигляді

зволожувальних, зм'якшувальних, пом'якшувальних очних крапель, «штучних сліз» для усунення симптомів «сухості та втоми» очей за кодом 03 «Офтальмологічні та оптичні вироби» з групи «Засоби для офтальмологічного використання» та кодом 13 «Інші вироби для лікування» з групи «Розчини для промивання, зрошування, лікування» на фармацевтичному ринку України.

Серед зволожувальних очних крапель 42 зареєстровані як медичні вироби, в тому числі 35 виробів з групи 03 «Офтальмологічні та оптичні вироби» та 7 очних крапель в групі 13 «Розчини для промивання, зрошування, лікування». Якщо порівнювати з 2019 роком [11] кількість медичних виробів зросла на 26 %, що підкреслює збільшення попиту на засоби для усунення симптомів синдрому сухого ока.

Розподіл зволожувальних очних крапель за лікарськими засобами і медичними виробами показаний на рис. 3.1.

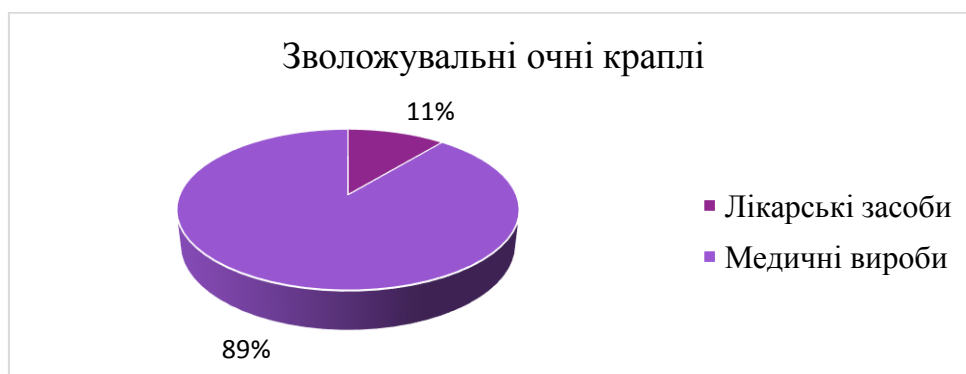


Рис. 3.1 Розподіл зволожувальних очних крапель, зареєстрованих в Україні, за лікарськими засобами і медичними виробами

За даними рис. 3.1 спостерігається тенденція до реєстрування зволожувальних очних крапель як медичних виробів, ніж ЛЗ. Однак офтальмологічні краплі є особливою групою засобів, що застосовуються з метою терапії унікального ніжного органу зору людини. Вони мають, як правило, специфічний механізм розподілу АФІ в тканинах і рідинах ока. Тому висувуються жорсткі вимоги до безпеки офтальмологічних ліків, які обумовлюють відносно вузьку номенклатуру АФІ і допоміжних речовин в

складі цих препаратів, а також обумовлюють деякі технологічні труднощі при розробці, при виробництві препаратів.

Аналіз асортименту зволожувальних очних крапель за країною-виробником (рис. 3.2) показав, що засоби виробляються в Україні і поставляються з багатьох країн: Німеччина, Франція, Італія, Іспанія, Швейцарія, США, Хорватія, Польща, Болгарія, Монако, Словацька Республіка, Японія, Індія, Бангладеш. За отриманими даними видно недостатність виробництва вітчизняних очних крапель для замісної терапії синдрому сухого ока.

Також при вивченні складу різноманітних зволожувальних очних крапель доведено, що в Україні не виробляються краплі з гіалуронатом натрію і вітамінами. Проте на ринку представлені медичні вироби ГЛАЙС з гіалуронатом натрію (без вітамінів) і ГЛАЙС Аміно з гіалуронатом натрію і амінокислотами, що випускаються в Україні Київським вітамінним заводом.

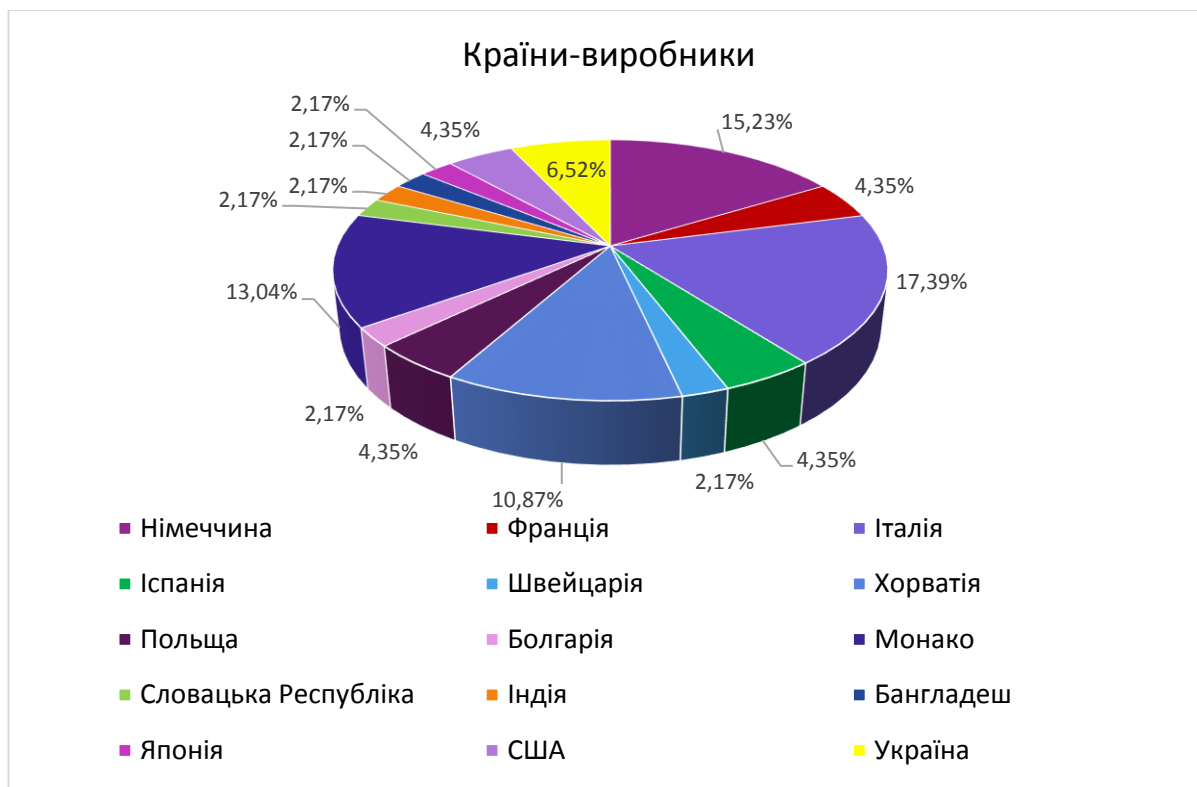


Рис. 3.2 Розподіл асортименту зволожувальних очних крапель за країною-виробником

3.2 Вибір концентрації допоміжних речовин і розробка складу зволожувальних очних крапель

Для відновлення водного компонента сльози, що є одним із основних напрямків медикаментозної терапії хворих на синдром сухого ока, як базові засоби призначають різні замінники слізної рідини з підвищеною в'язкістю. Ефективність замінників обумовлена дією на водний та муциновий шари передрогівкової слізної плівки. Полімери, що входять до складу очних крапель, змішуючись з нативною сльозою, утворюють відповідні шари передрогівкової плівки. Як основну діючу речовину до багатьох сучасних крапель-сльозозамінників закордонного виробництва включено натрію гіалуронат, який здатний покращувати стан епітелію рогівки. Зволожувальні властивості натрію гіалуронату залежать від молекулярної маси і концентрації цієї речовини в складі крапель [22, 23, 25]. Попередні дослідження показали, що речовина має високу в'язкість у водному розчині, а 1 % водний розчин має форму гелю. Ґрунтуючись на даних літератури і аналізу складів існуючих засобів [18, 19, 23, 25] для нівелювання синдрому сухого ока нами для досліджень використовувались концентрації високомолекулярного натрію гіалуронату 0,1–0,3 % (з молекулярною масою 2,0 МДа).

У процесі розробки складу очних крапель враховували вимоги, що очні лікарські форми не повинні проявляти подразливу дію на слизову оболонку ока, і тому введено буферну систему, яка пов'язана з показниками рН та осмоляльність. У склад очних крапель додавали боратний буфер (бура, борна кислота), хелатну сполуку динатрію едетат та ізотонували за допомогою натрію хлориду. Борна кислота також діє як слабкий консервант. Комплексоутворювач і антиоксидант динатрію едетат пов'язує іони міді і заліза, які знаходяться у воді для ін'єкцій або можуть потрапляти в неї процесі виробництва з сировини і обладнання і сприяють зростанню мікроорганізмів. Сильні консерванти до складу крапель не вводили для запобігання їх подразливої дії, і тенденції в технології очних крапель для зменшення

синдрому сухого ока до їх виготовлення без консервантів.

Для приготування розчинів натрію гіалуронату з допоміжними речовинами до визначеної кількості води очищеної додавали відважену кількість натрію хлориду, динатрію едетату, бури, кислоти борної, вітамін В₆, постійно перемішували і додавали натрію гіалуронат. Обережно перемішували на шейкері до розчинення (близько 12 год).

У табл. 3.2 наведено модельні склади очних крапель, що розроблялися.

Таблиця 3.2

Модельні склади очних крапель

Компоненти очних крапель, концентрація	№ модельного зразка				
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5
1	2	3	4	5	6
Натрію гіалуронат, %	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30
Ретинолу пальмітат (вітамін А), мг/мл очних крапель	0,165 (300 МО)	0,165 (300 МО)	0,165 (300 МО)	0,165 (300 МО)	0,165 (300 МО)
Вітамін Е (D-α-токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат), мг/мл	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Піридоксину гідрохлорид (Вітамін В ₆), мг/1 мл	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Полісорбат 80, мг/мл	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Натрію хлорид, мг/мл	2,23	2,23	2,23	2,23	2,23
Бура, мг/мл	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57
Кислота борна, мг/мл	12,30	12,30	12,30	12,30	12,30
Динатрію едетат, мг/мл	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Вода очищена	до 1,00 мл	до 1,00 мл	до 1,00 мл	до 1,00 мл	до 1,00 мл

Як показано в розділах 1, 2 застосування антиоксидантів (вітамінів А, Е) і стимулятора обмінних процесів (вітамін В₆) у складі препарату для комплексної терапії синдрому сухого ока може позитивно впливати на перебіг процесу лікування. Концентрації вітамінів А, Е і В₆ були обрані за очними краплями-аналогами [28, 30].

Концентрат жиророзчинних вітамінів готували так: нагрівали до 40 ± 2 °С відважену кількість солюбілізатора Полісорбата 80 і далі вводили відважені ретинолу пальмітат і токоферолу ацетат при перемішуванні. Також замість токоферолу ацетату використовували D- α -токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат, який є водорозчинним і сам може служити солюбілізатором для ретинолу пальмітату. У другому випадку Полісорбат 80 не вводили до складу, а розплавляли ТПГС при 40 ± 2 °С і додавали ретинолу пальмітат. Одержані концентрати вітамінів змішували з попередньо приготованим водним розчином гіалуронату натрію з допоміжними речовинами (водний розчин А). Результати вивчення стабільності мікроемульсій наведені в табл. 3.3.

Дослідження показали, що солюбілізувальна функція D- α -токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинату була недостатньою, тому у складі залишили Полісорбат 80, хоча кількість допоміжної речовини була значно меншою (1 мг/мл), порівняно зі складом, до якого входив токоферолу ацетат.

Дані літератури про динамічну в'язкість очних крапель нечисленні, але відомо, що в'язкість для крапель рекомендується в межах 15–30 мПа · с при 37 °С [16]. Тому для надання пролонгованого ефекту краплям, який забезпечує тривале утримання на поверхні ока, зволоження й захисну дію навіть під час сну, і що визначається в'язкістю, обирали склад з врахуванням цього показника. Динамічна в'язкість повинна бути більшою за верхню межу такого показника слізної рідини (4–10 мПа · с). Середня в'язкість для штучних сліз для терапії синдрому сухого ока становить $12,05 \pm 10,21$ мПа · с в діапазоні від 0,55 мПа · с до 34,49 мПа · с. Результати визначення фізичних властивостей модельних зразків очних крапель за температури 37 °С наведені в табл. 3.4.

Стабільність мікроемульсій вітамінів А та Е

Склад, мг/мл	Кількість, мг/мл	Термостабільність, колоїдна стабільність	Зовнішній вигляд емульсії
1	2	3	4
Ретинолу пальмітат, токоферолу ацетат, Полісорбат 80 Водний розчин А	0,165 (300 МО) 0,62 20,0 до 1,00 мл	Стабільна	Рідка однорідна
Ретинолу пальмітат, D-α-токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат Водний розчин А	0,165 (300 МО) 2,0 до 1,00 мл	Нестабільна	Видимі олійні краплі на поверхні
Ретинолу пальмітат, D-α-токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат Полісорбат 80 Водний розчин А	0,165 (300 МО) 0,62 1,0 до 1,00 мл	Стабільна	Рідка однорідна

За даними табл. 3.4. видно, що динамічна в'язкість змінювалася з підвищенням концентрації гіалуронату натрію. Встановлено, що при додаванні компонентів до складу очних крапель в'язкість розчину гіалуронату знижувалася, тоді як рівень рН майже не змінювався і знаходився в інтервалі показників, комфортних для ока. Нами для подальших досліджень був обраний склад очних крапель з концентрацією натрію гіалуронату 0,25 %, тому що динамічна в'язкість крапель була підвищеною і не переходила межу 30 мПа · с.

Результати вивчення фізичних властивостей модельних зразків очних крапель

Номер зразка	Кінематична в'язкість, мм ² /с	Динамічна в'язкість, мПа · с	pH	Відносна густина, кг/м ³
1	8,97±0,37	9±0,38	6,4–8,2	1003
2	13,94±0,42	14±0,43	6,4–8,1	1004
3	19,92±0,34	20±0,35	6,2–8,3	1004
4	26,87±0,38	27±0,39	6,0–8,0	1005
5	34,13±0,22	34,30±0,23	5,8–8,0	1005

Теоретичний розрахунок осмолярності розчинів із великою молекулярною масою неможливий. Тому в подальших дослідженнях необхідне визначення осмолярності очних крапель експериментальним шляхом. Таким чином, за результатами аналізу даних літератури та проведеної експериментальної роботи був розроблений раціональний склад очних крапель, який наведено в табл. 3.5. Як розчинник в очних краплях у промисловому виробництві пропонується використовувати воду для ін'єкцій.

Таблиця 3.5

Склад очних крапель з натрію гіалуронатом і вітамінами

Найменування компонентів	Вміст компонентів, мг/1 мл очних крапель
1	2
Натрію гіалуронат	2,518
Ретинолу пальмітат (вітамін А)	0,165 (300 МО)
D-α-токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат (Вітамін Е)	2,00
Піридоксину гідрохлорид (Вітамін В ₆)	0,40

1	2
Полісорбат 80	1,00
Натрію хлорид	2,23
Бура	0,57
Кислота борна	12,30
Динатрію едетат	1,00
Вода для ін'єкцій «in bulk»	до 1,00 мл

Розроблені краплі являють собою прозору рідину жовтого кольору.

3.3 Технологічні особливості процесу виготовлення очних крапель з гіалуронатом натрію і вітамінами

Виробництво очних крапель, що розроблялися, пропонується проводити в асептичних умовах, через відсутність сильних антимікробних консервантів у складі крапель. Розчин має готуватися в приміщеннях класу чистоти С, а наповнення і герметизація первинного пакування може проходити в локальній «чистій» зоні з класом чистоти А [16, 17].

Необхідно при приготуванні крапель через наявність легкоокиснюваної речовини ретинолу пальмітату насичувати їх азотом, і перед герметизацією контейнери продувати інертним газом для проведення газового захисту.

Розроблена технологічна схема виробництва очних крапель з натрію гіалуронатом і вітамінами представлена на рис. 3.3.

Як первинне пакування пропонуються однодозові полімерні контейнери по 0,4 мл, які по 20 або 30 штук, з'єднаних між собою в стрічки по 5 штук, вкладаються у картонну пачку (вторинне пакування). Очні краплі в однодозових контейнерах мають такі переваги: зниження ризику зараження ока, більш точне дозування, відсутність потреби в консервантах, що може знизити ризик подразнень, та зручність у використанні, особливо при

тривалому лікуванні.

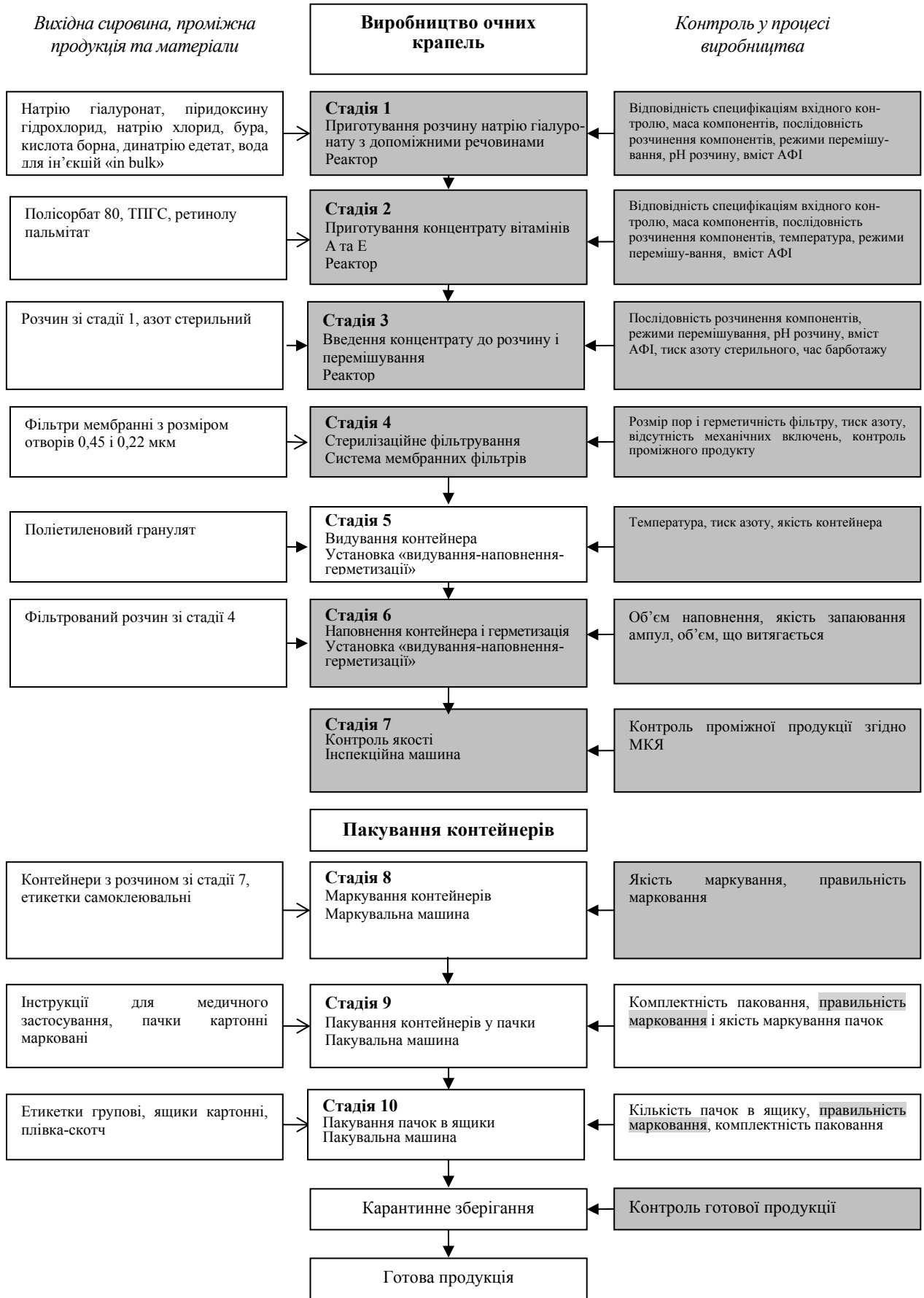


Рис. 3.3 Технологічна схема

Перед початком технологічного процесу необхідно провести належну підготовку виробництва, що включає підготовку виробничих приміщень, обладнання, вентиляційного повітря, технологічного одягу і персоналу. Стадії технологічного процесу виробництва очних крапель на підприємстві включають приготування розчину натрію гіалуронату з допоміжними речовинами, приготування концентрату вітамінів А та Е, введення концентрату до розчину і перемішування, стерилізаційне фільтрування, видування контейнера, наповнення контейнера і герметизацію, маркування і пакування.

Для пакування крапель рекомендується використовувати лінію, що працює на основі технології BFS (blow-fill-seal): «видування-наповнення-герметизація». Важливою особливістю технології BFS є три послідовні процеси в одній установці: стерильне апірогенне формування полімерних контейнерів безпосередньо в охолоджуваній матриці з екструдованого полімеру, заповнення стерильним розчином в атмосфері стерильного азоту і герметичне запаювання. Така технологія забезпечує максимальний захист продукту від контамінації [16].

Висновки до розділу 3

1. Показано, що більшість очних крапель (приблизно 93 %) для терапії синдрому сухого ока імпортують в Україну з інших країн.
2. За результатами проведених досліджень з підбору допоміжних речовин з різними фізичними та технологічними властивостями було обґрунтовано та розроблено склад очних крапель з гіалуронатом натрію і вітамінами А, Е, В₆.
3. Розроблено технологічну схему одержання очних крапель на основі запропонованої технології.

ВИСНОВКИ

1. Узагальнення відомостей наукової літератури свідчило про актуальність і перспективність розробки, створення і впровадження в медичну практику вітчизняного лікарського засобу у вигляді очних крапель з гіалуронатом натрію і вітамінами А, Е та В₆. Місцеві засоби лікування синдрому сухого ока з різними механізмами дії часто використовується комплексно, щоб покращити багат шарову слізну плівку.
2. Проведений аналіз виявив домінуючу роль на сьогодні очних крапель іноземного виробництва, тому науково обґрунтований підхід до розробки складу і технології нового офтальмологічного ЛЗ дозволить розширити асортимент препаратів для нормалізації роботи очей. Збільшення доступних місцевих препаратів, що випускаються промисловістю, розширює вибір терапевтичного комплексу лікарем для пацієнта, що страждає на сухий кератокон'ютивіт.
3. Обґрунтовано вибір концентрації натрію гіалуронату, що забезпечила потрібну для очних крапель в'язкість.
4. Як джерело вітаміну Е в очних краплях запропоновано використовувати D- α -токоферол поліетиленгліколь 1000 сукцинат (ТПГС), який є водорозчинним і служить разом з Полісорбатом 80 солюбілізатором для ретинолу пальмітату.
5. На основі результатів технологічних досліджень обґрунтовано та розроблено склад очних крапель з гіалуронатом натрію, ретинолу пальмітатом, ТПГС і піридоксину гідрохлоридом для лікування синдрому сухого ока. Як допоміжні речовини обрано Полісорбат 80, натрію хлорид, буру, кислота борну, динатрію едетат і вода для ін'єкцій «in bulk».
6. Запропоновано технологічну схему виробництва розроблених очних крапель на підприємстві з використанням технології BFS (blow-fill-seal).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акопян Р. Р. Підбір концентрації допоміжних речовин для виготовлення очних крапель «Ангіолін». *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 11-12 берез. 2021 р. Харків, 2021. С. 482–483.
2. Акопян Р. Р. Розробка технології та методів аналізу нових офтальмологічних лікарських засобів на основі 1,2,4 –триазолу : дис. ...д-ра філософії 226 (15.00.02) / ЗДМУ. Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. 184 с.
3. Вітамінні краплі для очей Sante FX V Plus. URL: <https://collagenbar.com.ua/vitaminni-krapli-dlya-ochej-sante-fx-v-plus> (дата звернення: 02.02.2025).
4. Гриценко В. Д., Січкарь А. А. Вибір активних фармацевтичних інгредієнтів для створення зволожувальних очних крапель. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали XXXI Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 23–25 квіт. 2025 р. Харків : НФаУ, 2025. С. 112–113.
5. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
6. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
7. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
8. Державний реєстр лікарських засобів України. URL:

- <http://drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/stat?opendocument> (дата звернення: 11.10.2024).
9. Довга І. М. Використання допоміжних речовин для очних препаратів на гелевій основі (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2015. Т. 19, № 2. С. 225–229.
 10. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 12.10.2024).
 11. Кривов'яз О. В., Томашевська Ю. О. Засоби для замісної терапії синдрому сухого ока : аналіз фармацевтичного ринку України. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 4. С. 37–44.
 12. Макаренко О. В., Кривов'яз О. В., Томашевська Ю. О. Дозування як фармацевтичний та фармакоекономічний фактор у лікуванні офтальмологічних захворювань. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 3. С. 19–22.
 13. Макаренко О. В., Кривов'яз О. В., Томашевська Ю. О. Вплив допоміжних речовин у протиглаукомних очних краплях на показник якості життя за критерієм частоти побічних ефектів. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 3. С. 39–44.
 14. Мерікова А. Розробка складу композитних очних крапель з таурином : кваліфікац. робота. Харків : НФаУ, 2023. 47 с.
 15. Наукове обґрунтування концентрації допоміжних речовин для виготовлення очних крапель «Ангіолін» / Л. І. Кучеренко та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 1(35). С. 52–55.
 16. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. 2-ге вид., випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. 486 с.
 17. Промислова технологія лікарських засобів. Ч. 3. Промислове виробництво очних, вушних та назальних лікарських форм. Промислове виробництво препаратів під тиском : електрон. метод. вказівки до лабораторних робіт для

- здобувачів вищ. освіти спец. 226 «Фармація, промислова фармація» / уклад.: О. І. Александрова, М. І. Шкодовська. Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. 49 с.
18. Сидорова М. В. Гілайс® Аміно – нова комбінація гіалуронату натрію та амінокислот L-лізину і L-лейцину в очних краплях. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2024. № 19(580). С. 16–17.
 19. ТЕАЛОЗ® ДУО. URL: <https://thealozduo.com.ua/tealoz.pdf> (дата звернення: 15.10.2024).
 20. Томашевська Ю. О., Кривов'яз О. В. Фармакобезпека застосування лікарських препаратів у пацієнтів із синдромом сухого ока, а також тих, які мають ризик його виникнення. *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 4. С. 94–103.
 21. Фармацевтична енциклопедія : офіційний сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/> (дата звернення: 15.10.2024).
 22. A comparison between hyaluronic acid and other single ingredient eye drops for dry eye, a review / L. Hynnekleiv et al. *Acta Ophthalmologica*. 2024. Vol. 102(1). P. 25–37.
 23. Bielory L., Wagle P. Ocular surface lubricants. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2017. Vol. 17(5). P. 382–389. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000392.
 24. Bron A. J., Willshire C. Tear Osmolarity in the Diagnosis of Systemic Dehydration and Dry Eye Disease. *Diagnostics*. 2021. Vol. 11(3). P. 327. DOI: 10.3390/diagnostics11030387.
 25. Effectiveness evaluation of hyaluronic acid-based commercial eye drops to treat ophthalmic dry eye disease / J. A. del Olmo et al. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*. 2024. Vol. 8(4). P. 100577. DOI: 10.1016/j.carpta.2024.100577.
 26. Khurana A. K., Khurana Aruj K., Khurana B. Review of Ophthalmology : quick text review MCQs. 6th ed. India : Jaypee Brothers Medical Publishers (Verlag), 2015. 190 p.

27. Khurana A. K., Khurana Aruj K., Khurana B. *Comprehensive Ophthalmology*. 6th ed. New Delhi : Jaypee Brothers, 2015. 634 p.
28. Liki24 : офіційний сайт. URL: <https://liki24.com/uk/> (дата звернення: 18.02.2025).
29. Physicochemical properties of hyaluronic acid–based lubricant eye drops / P. Aragona et al. *Translational Vision Science Technology*. 2019. Vol. 8(6). P. 2. DOI: 10.1167/tvst.8.6.2.
30. Tabletki.ua. : офіційний сайт. URL: <https://tabletki.ua> (дата звернення: 17.02.2025).

ДОДАТКИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

нагороджується

ГРИЦЕНКО Владислав

у секційному засіданні студентського наукового
товариства кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів

XXXI Міжнародна науково-практична конференція
молодих вчених та студентів

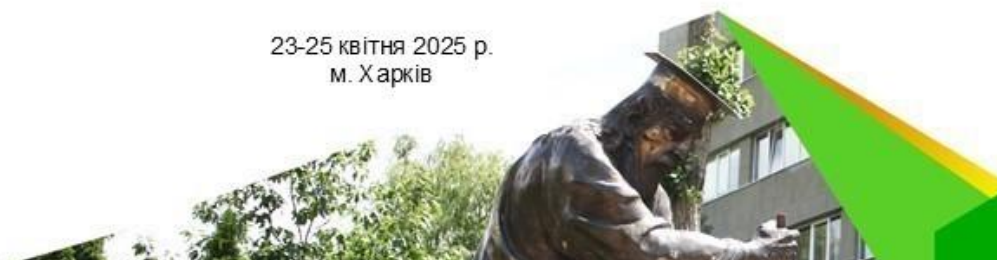
**«Актуальні питання створення нових
лікарських засобів»**

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

23-25 квітня 2025 р.
м. Харків





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ
XXXI МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

23–25 квітня 2025 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2025

камеддо, що запобігають седиментації частинок. Маски з глиною також належать до суспензій, де тверді частинки глини абсорбують себум і токсини. Колоїдна стабільність підтримується структуроутворювачами, які сприяють однорідності системи. Проведені тести показали, що суспензії мають середню стабільність без використання додаткових стабілізаторів. Зубні пасти є гетерогенними колоїдними системами, що поєднують гелеву основу, утворену силікатними колоїдами, з абразивними частинками, такими як карбонат кальцію. Стабільність забезпечується структуроутворювачами, які підтримують в'язкість і однорідність системи. Гелі для вмивання містять гель-формуючі агенти, зокрема карбопол і ксантанову камедь, які створюють тривимірну сітку для утримання води та активних компонентів. Сонцезахисні засоби є емульсіями типу «вода в олії» (рис), стабілізованими гідрофобними емульгаторами. Така структура забезпечує стійкість до змивання водою та рівномірний розподіл УФ-фільтрів, зокрема титан діоксиду. Колоїдна стабільність залежить від масляної фази, наприклад циклопентасилоксану з поверхневим натягом 20.6 мДж/м², а також від оптимального співвідношення ПАР – 4:1 аніоногенної до нейоногенної, що сприяє зниженню міжфазного натягу.



Рис. Найпростіший приклад емульсії – це змішування води та олії

Висновки. Дослідження продемонструвало, що колоїдні закономірності є основою стабільності та ефективності більшості косметичних засобів. Різноманітні типи колоїдних систем, такі як емульсії, гелі, суспензії, міцелярні системи, мікроемульсії та наноемульсії, визначають текстуру, функціональність і зручність використання продуктів. Ключову роль відіграють правильно підібрані ПАР, емульгатори, гелеутворювачі та оптимальний розмір частинок. Глибоке розуміння принципів колоїдної хімії дозволяє створювати безпечні, ефективні та естетично привабливі косметичні засоби. Косметика є не лише засобом догляду, а й складною науковою системою. Аналіз косметичних продуктів із позиції колоїдної науки відкриває нові можливості для інновацій, екологічності та вдосконалення формул. Подальші дослідження в цій галузі мають значний потенціал для розвитку науки та beauty-індустрії.

ВИБІР АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ДЛЯ СТВОРЕННЯ ЗВОЛОЖУВАЛЬНИХ ОЧНИХ КРАПЕЛЬ

Гриценко В.Д.

Науковий керівник: Січкач А.А.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
vladhrytsenko2002@gmail.com

Вступ. Поширеною медичною проблемою сьогодення є сухість очей, спричинена зниженням утворення сліз через гормональні зміни, старіння, системні захворювання чи прийом ліків, викликана носінням контактних лінз. Для симптоматичного лікування синдрому сухого ока окрім уникнення факторів, що посилюють сухість очей (вітер, пил), рекомендується застосовувати зволожувальні засоби (штучні слюзи). Часто слізної рідини мас

XXXI Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

знижену якість через недостатню функцію секреції мейбомієвих залоз, які розташовані вздовж країв повік і виділяють спеціальне змащення — мейбум, що має жирову природу. Мейбум в нормі ефективно перешкоджає випаровуванню води з поверхні ока. Але хронічна нестача поживних речовин, які необхідні оку, також призводить до синдрому "сухого ока".

Більшість зволожувальних очних крапель, що представлені на фармацевтичному ринку України, виробляються закордонними виробниками.

Мета дослідження. Вибір активних фармацевтичних інгредієнтів для створення вітчизняного лікарського засобу у вигляді зволожувальних очних крапель.

Матеріали та методи. У ході дослідження проаналізовано і узагальнено інформацію з опублікованих наукових праць, відкритих джерел інформації, патентів, використано такі методи дослідження, як аналіз, порівняння, синтез.

Результати дослідження. Серед активних діючих речовин, що входять до складу зволожувальних крапель закордонних виробників, можна виділити натрію кармелозу, гіалуронат натрію, вітаміни. Хімічна структура натрію кармелози подібна до муцину в слизовій плівці, речовина має мукоадгезивні властивості, які сприяють пролонгованій дії у зменшенні симптомів дефіциту слюзи. Гіалуронат натрію є біополімером, міститься в склоподібному тілі ока, нормалізує секрецію мейбомієвих залоз, утримує воду, зволожує та змащує поверхню ока. Вітамін В6 активізує тканинний метаболізм, знімає втому та напругу з очей. Вітамін А підтримує утворення внутрішньої слизової частини слизової плівки, поліпшує живлення рогівки і кон'юнктиви разом з вітаміном Е.

Висновки. Проведено підбір діючих речовин для розробки складу нового лікарського засобу у вигляді зволожувальних очних крапель для нормалізації роботи очей, серед яких гіалуронат натрію і вітаміни В₆, А, Е.

ОБґРУНТУВАННЯ ГАЗОУТВОРЮВАЛЬНИХ АГЕНТІВ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК З ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИДОМ

Даценко Д.О., Безрукавий Є.А.

Науковий керівник: Кухтенко О.С.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

genyab3@gmail.com

Вступ. Сучасна фармацевтична технологія спрямована на розробку лікарських форм, які забезпечують максимальну терапевтичну ефективність і зручність застосування. Одним із перспективних напрямів є створення швидкорозчинних лікарських форм, зокрема шипучих таблеток. Ці форми сприяють підвищенню біологічної доступності лікарських речовин завдяки швидкому розпаду при контакті з водою та прискореному вивільненню активного інгредієнта. Дротаверину гідрохлорид, як спазмолітичний засіб, часто використовується для усунення гладком'язових спазмів різного генезу, і його включення до складу шипучої лікарської форми може значно підвищити швидкість настання фармакологічного ефекту.

Основну роль у створенні шипучого ефекту відіграють газоутворювальні агенти, які забезпечують розпад таблетки в результаті хімічної реакції з виділенням вуглекислого газу. Ефективність і стабільність таких форм залежить від правильного підбору кислотних і лужних компонентів, їх співвідношення, ступеня подрібнення, вологості та інших технологічних параметрів.

ЗМІСТ

Матус Т.А., Михайленко О.О., Іванаускас Л.; Н. к.: проф. Георгіянц В.А.	94
Рижук А.М.; Н. к.: Баюрка С.В.	95
Шгоян М.Х.; Н. к.: Маслов О.Ю.	97
Nalizko A.I., Voskovets K.I.; S. s-s: Blazheyevskiy M.Ye., Moroz V.P.	99
СЕКЦІЯ 4. ТЕХНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ТА ПАРФУМЕРНО-КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ	
TECHNOLOGY OF PHARMACEUTICAL, PERFUMERY AND COSMETIC PRODUCTS	
Бережна Є.А.; Н. к.: Федоровська М.І.	102
Білик М.С.; Н. к.: Ковальова Т.М.	104
Богуславський Є.П.; Н. к.: Гой А.М.	106
Бріт В.М.; Н. к.: Рубан О.А.	107
Вилегжаніна А.В., Кухтенко Г.П.; Н. к.: Кухтенко О.С.	109
Горюнова І.О.; Н. к.: Карпова С.П.	110
Гриценко В.Д.; Н. к.: Січкара А.А.	112
Даценко Д.О., Безрукавий Є.А.; Н. к.: Кухтенко О.С.	113
Демченко А.О.; Н. к.: Ковальова Т.М.	114
Касілова Ю.О., Потецкул У.М.; Н. к.: Петровська Л.С.	115
Кравченко Я.І.; Н. к.: Січкара А.А.	116
Куценко О.А.; Н. к.: Рубан О.А.	117
Науменко В.С.; Н. к.: Бобрицька Л.О.	118
Пелешенко Д.В.; Н. к.: Бобрицька Л.О.	120
Пономаренко Є.С.; Н. к.: Рубан О.А.	121
Потапенко К.С.; Н. к.: Криськів О.С.	122
Рибалко О.Д., Гриценко В.І.	124
Рижук А.М., Верховод В.М.; Н. к.: Ковалевська І.В.	125
Сабуні Сара ; Н. к.: Александрова О.І.	126
Сабуні Сіба ; Н. к.: Александрова О.І.	127
Савицька Т.Г.; Н. к.: Кухтенко О.С.	128
Стрелецька А.С.; Н. к.: Гриценко В.І.	130
Тараненко Ю.С., Кухтенко О.С.; Н. к.: Безрукавий Є.А.	131
Тарасенко О.М., Мигаль А.В., Рудюк В.В.; Н. к.: Кухтенко О.С.	132
Чередник А.В.; Н. к.: Ковальова Т.М.	135
Черноусенко К.В.; Н. к.: Половко Н.П.	136
Шафранович О.Ю.; Н. к.: Кухтенко О.С.	138
Шпилька В.Р.; Н. к.: Ковальова Т.М.	140
Штрімайтіс О.В.; Н. к.: Кухтенко О.С.	140
Alidrisi Torabi Fidraussi; S. s.:Puliaiev D.S.	142