Щодо визначення оптимального складу комбінованих очних крапель з диклофенаком натрію та п-амінобензойною кислотою

Л. І. Кучеренко[A,D,E,F], Д. В. Окользін[A,B,C,D]

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

З початком повномасштабного вторгнення російської федерації в Україну в лютому 2022 року визначено істотне збільшення кількості травм ока і серед військових, і серед цивільних осіб, що пов'язано з артилерійськими обстрілами, а також використанням вибухової зброї, дронів тощо. Поверхня ока є надзвичайно чутливою. На неї припадає понад 13 % усіх пошкоджень під час бойових дій. Загалом огляд літературних джерел вказує на багаторазове збільшення кількості випадків травм ока через інтенсивність військових дій в Україні. Значну загрозу становлять також професійні ураження очей у працівників сільськогосподарського та металургійного секторів. Тому обґрунтованою є потреба в розробленні нових комбінованих лікарських засобів для лікування травм ока, зокрема очних крапель. На першому етапі цих досліджень необхідним є теоретичне обґрунтування та визначення оптимального складу очних крапель з протизапальними, антибактеріальними та протигрибковими властивостями.

Мета роботи – теоретичне визначення оптимального складу комбінованих очних крапель з диклофенаком натрію та *п*-амінобензойною кислотою, а саме кількості допоміжних речовин.

Матеріали і методи. Як об'єкт досліджень використано фармацевтичні субстанції диклофенаку натрію та *п*-амінобензойної кислоти, а також допоміжні речовини (метилцелюлоза, натрію хлорид і трилон Б). Ці допоміжні речовини застосовують при розробці офтальмологічних лікарських форм, оскільки вони забезпечують необхідні технологічні та стабілізаційні властивості препарату. Під час розроблення складу очних крапель особливу увагу було приділено забезпеченню біофармацевтичних показників якості, зокрема ізотонічності розчину. Для досягнення вимог щодо ізотонічності за законом Вант-Гоффа та розрахунку необхідної кількості натрію хлориду в досліджуваному лікарському засобі було використано рівняння Клапейрона.

Результати. В очних краплях комбінації диклофенаку натрію та *п*-амінобензойної кислоти осмотичний тиск формується не лише завдяки натрію хлориду, але й унаслідок наявності іонізованих форм диклофенаку натрію, натрію едетату (у складі з трилоном Б), а також внеску допоміжних речовин. Запропоновано два варіанти складу комбінованих очних крапель із включенням стабілізатора натрію едетату та без нього, надалі розраховано кількість натрію хлориду.

Висновки. Обґрунтовано склад і технологію виготовлення комбінованих очних крапель, що містять диклофенак натрію та *п*-амінобензойну кислоту. Проведено теоретичні розрахунки ізотонічності двох варіантів складу очних крапель (з натрію едетатом та без нього). Встановлено, що всі активні та допоміжні компоненти мають специфічний вплив на загальний осмотичний тиск розчину очних крапель, що необхідно враховувати під час визначення кількості коригента ізотонічності. Отримані результати можуть бути використані як теоретична та практична основа для подальших експериментальних досліджень (оптимізації складу, оцінювання стабільності).

Ключові слова: комбіновані лікарські засоби, диклофенак натрію, *п*-амінобензойна кислота, очні краплі, технологія виготовлення, ізотонічність, метилцелюлоза, натрію едетат, стабільність, виробництво, пролонгована дія, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, фармацевтична розробка.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 274-281

Regarding the determination of the optimal composition of combined eye drops with diclofenac sodium and p-aminobenzoic acid

L. I. Kucherenko, D. V. Okolzin

With the beginning of the full-scale invasion of the Russian Federation into Ukraine in February 2022, there has been a significant increase in the number of eye injuries among both military and civilians, which is associated with the use of explosive weapons, drones and artillery shelling. The surface of the eye is extremely sensitive. It accounts for more than 13 % of all injuries during hostilities. In general, a review of the literature indicates a multiple increase in eye injuries due to the intensity of military operations in Ukraine. Occupational eye injuries among workers in the agricultural and metallurgical sectors also pose a significant threat. From the above, there is a need to develop

ARTICLE INFO

UDC 615.31:547.46/.47:615.457:615.451
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.352828

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):274-281

Keywords: combined drugs, diclofenac sodium, p-aminobenzoic acid, eye drops, manufacturing technology, isotonicity, methylcellulose, sodium edetate, stability, production, prolonged action, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, pharmaceutical development.

Received: 11.05.2026 // Revised: 13.07.2026 // Accepted: 23.07.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

new combined drugs for the treatment of eye injuries, in particular eye drops. At the first stage of these studies, theoretical justification and determination of the optimal composition of eye drops with anti-inflammatory, antibacterial and antifungal properties are required.

Aim: theoretical determination of the optimal composition of combined eye drops with diclofenac sodium and p-aminobenzoic acid, namely the amount of excipients.

Materials and methods. The pharmaceutical substances of diclofenac sodium and p-aminobenzoic acid, as well as excipients (methylcellulose, sodium chloride and trilon B), were used as the object of research. These excipients are used in the development of ophthalmic dosage forms and provide the necessary technological and stabilizing properties of the drug. When developing the composition of eye drops, special attention was paid in the study to ensuring biopharmaceutical quality indicators, in particular the isotonicity of the solution. To achieve the requirements for isotonicity according to Van't Hoff's law and calculate the required amount of sodium chloride in the studied medicinal product, the Clapeyron equation was used.

Results. In eye drops of a combination of diclofenac sodium and p-aminobenzoic acid, osmotic pressure is formed not only due to sodium chloride, but also due to the presence of ionized forms of diclofenac sodium, sodium edetate (in combination with Trilon B), as well as the contribution of excipients. Then, two variants of the composition of combined eye drops were proposed with and without the inclusion of the stabilizer sodium edetate, with subsequent calculation of the amount of sodium chloride.

Conclusions. In the course of the work, the composition and manufacturing technology of combined eye drops containing diclofenac sodium and p-aminobenzoic acid were substantiated. Theoretical calculations of the isotonicity of two variants of the composition of eye drops (with and without sodium edetate) were also carried out. It was found that all active and auxiliary components have a specific effect on the overall osmotic pressure of the eye drop solution, which must be considered when determining the amount of isotonicity adjuster in the future. The results obtained can be used as a theoretical and practical basis for further experimental studies (composition optimization and stability assessment).

Keywords: combined drugs, diclofenac sodium, p-aminobenzoic acid, eye drops, manufacturing technology, isotonicity, methylcellulose, sodium edetate, stability, production, prolonged action, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, pharmaceutical development.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):274-281

З початком повномасштабного вторгнення російської федерації в Україну в лютому 2022 року визначають істотне збільшення кількості випадків травм ока як серед військових, так і серед цивільних осіб, що пов'язано з артилерійськими обстрілами, а також використанням вибухової зброї, дронів тощо. Тяжкий характер ушкоджень часто спричиняє втрату зору та віддалені ускладнення, лікування яких потребує значних ресурсів системи охорони здоров'я.

У дослідженні, опублікованому польськими авторами K. Jonak et al. в 2025 році, проаналізовано 107 випадків військових травм ока в Україні за період з 2022 до 2024 року. Дослідники встановили, що найпоширенішими були макулярні розлади (49 %), зміни судин сітківки (30,2 %) та розлади зорового нерва (22,4 %). Крім того, зафіксовано відмінності між військовими, у яких було визначено вищий відсоток травм від вибухів, та цивільними пацієнтами. Автори підсумували, що війна спричинила численні травми ока, створивши загрозу масової втрати зору. У дослідженні прогнозують подальше збільшості кількості травм ока в майбутніх конфліктах через розвиток дронових систем і технологічного вдосконалення озброєнь [1].

У 2022 році зареєстровано зростання кількості випадків тяжких травм ока у цивільних осіб внаслідок військових дій. Особливо значущим було збільшення таких травм у цивільного населення на окупованих територіях, а також на територіях активних бойових дій, де обстріли призводили до множинних ушкоджень. Згідно з даними Національного військово-медичного клінічного центру, відсоток бінокулярних травм і руйнування ока зріс до 29,8 %, а множинних бойових травм – до 81,4 %, а отже відбулося різке збільшення порівняно з мирним періодом [2,3].

В огляді, що здійснений за даними військових конфліктів, показано: травми ока становлять близько 10 % усіх бойових ушкоджень в Україні. Визначено переважання осколкових поранень (58,7 %) та бласт-травм ока через дію вибухової хвилі (48,1 %), особливо в урбанізованих зонах з високою щільністю забудови та густотою населення, де частішими були випадки ураження ділянки обличчя та очей [4].

Загалом, за даними фахової літератури, встановлено багаторазове збільшення кількості випадків травм ока через інтенсивність військових дій в Україні.

Незважаючи на те, що глобальні тенденції вказують на певне зниження частоти ушкодження ока завдяки покращенню заходів безпеки у галузях з високим ризиком отримати таку травму, проблема залишається нагальною. На промислових і металургійних підприємствах визначають істотне поширення подібних ушкоджень ока. Це пов'язано з роботою з металами, зварюванням, шліфуванням та іншими процесами. Часто ушкодження органів зору спричиняють металеві частинки, висока температура та хімічні речовини.

Бюро статистики праці США провели дослідження, яке показало, що в 2020 році зареєстровано 18 510 випадків травм і захворювань очей на робочому місці. Результати статистичних досліджень свідчать про значну питому вагу представників металургійної та промислової галузей у структурі виробничого травматизму – на цю категорію припадає 1100 зафіксованих випадків. Провідним механізмом ушкоджень є безпосередній контакт із виробничим обладнанням або об'єктами, що становить 95,2 % від загальної кількості (зокрема, у 59,6 % випадків верифіковано механічне тертя сторонніми тілами, а в 35,6 % – тупі травми внаслідок ударів). Сумарно близько

40 % усіх робочих офтальмотравм локалізовано у сферах промислового виробництва, будівництва та видобувної галузі, причому металургійний сектор характеризується найвищим ступенем ризику через специфіку процесів зварювання та шліфування поверхонь [5,6].

Згідно з даними моніторингу малих промислових підприємств, проведеного в 2020 році, 35 % респондентів мали досвід травмування органа зору, при цьому в 14,3 % випадків діагностовано рецидиви. Найвищий кореляційний зв'язок із ризиком травматизації виявлено під час виконання дугового зварювання (43,4 %), стругання (14,3 %) та свердління (13,7 %). У металургійному виробництві частота імплантації сторонніх тіл (зокрема металевих часток) у тканини ока сягає 28 %, що суттєво перевищує відповідні показники суміжних галузей (наприклад, 7,9 % у мармуровій промисловості), а в 34 % робітників діагностовано супутній синдром сухого ока [7].

За даними ретроспективного аналізу (опубліковано в 2022 році), переважна більшість випадків (96 %) належить до категорій легкого та середнього ступенів тяжкості. Водночас металургійна галузь залишається критичною зоною ризику, оскільки 47 % усіх інцидентів безпосередньо пов'язані з технологічними процесами обробки металів [8]. Загалом у світі щорічно фіксують понад 300 000 робочих травм очей, з яких 40 % припадає на промисловість і металургію; чоловіки віком 25–44 років становлять 80 % жертв. Наприклад, у США реєструють майже 20 000 травм очей на рік, що спричиняють великі економічні втрати для країни (близько 300 млн доларів через втрату продуктивності та лікування). Разом із тим, за результатами новіших досліджень, встановлено критично високий рівень поширеності офтальмологічних ушкоджень серед зварювальників Великої Британії – 92 %. Цей показник пов'язаний із низьким рівнем використання засобів індивідуального захисту очей. Так, лише 43,6 % фахівців дотримуються належних практик безпеки, що є ключовим чинником зростання показників виробничого травматизму органів зору, особливо в країнах, що розвиваються [9,10,11].

За даними фахової літератури, майже 90 % травм органа зору можна запобігти за умови систематичного використання індивідуальних засобів захисту, зокрема захисних окулярів. Водночас у металургійній і суміжних галузях ризик офтальмотравм залишається високим, що пов'язують із недостатнім рівнем використання засобів індивідуального захисту, а також зі зростанням обсягів промислового виробництва, особливо в країнах, що розвиваються. Для зменшення частоти таких ушкоджень необхідно посилювати програми професійного навчання персоналу та забезпечити належне захисне обладнання.

Актуальність розробки нових комбінованих лікарських засобів для лікування травм ока, зокрема очних крапель, зумовлена стрімким зростанням кількості ушкоджень органа зору як у воєнних, так і в промислових умовах. Сучасні підходи в офтальмології все більше орієнтовані на використання комбінованої терапії, що дає змогу одночасно впливати на запалення, інфекційні ускладнення та порушення репаративних процесів; це сприяє покращенню ефективності лікування та комплаєнсу пацієнтів [12,13,14,15,16].

Наведені факти обґрунтовують доцільність створення ефективних багатокомпонентних препаратів, які поєднують протизапальну, антибактеріальну та регенеративну дію.

Мета роботи

Теоретичне визначення оптимального складу комбінованих очних крапель з диклофенаком натрію та *n*-амінобензойною кислотою, а саме кількості допоміжних речовин.

Матеріали і методи дослідження

На попередніх етапах досліджень на підставі аналізу сучасних даних фахової літератури та експериментальних напрацювань було обґрунтовано вибір диклофенаку натрію та *n*-амінобензойної кислоти (ПАБК) як оптимальних активних фармацевтичних інгредієнтів для створення комбінованого офтальмологічного лікарського засобу з протизапальною та протекторною дією. Доцільність поєднання обраних речовин зумовлена необхідністю впливу на ключові патогенетичні ланки інфекційно-запальних уражень органів зору, зокрема в умовах травматичних пошкоджень, характерних для бойових дій і професійних ризиків [17].

Для оцінювання можливості їх спільного застосування та підтвердження фізико-хімічної сумісності проведено дериватографічне дослідження індивідуальних субстанцій диклофенаку натрію та ПАБК, а також їх модельної суміші у співвідношенні 1:1. Термічну стабільність і характер можливих взаємодій між компонентами вивчено методом термогравіметричного аналізу [18].

Під час дослідження використовували фармацевтичні субстанції диклофенаку натрію (виробник Амолі Органікс Пвт. Лтд., Індія, серія DS/3/2011/0646A) та *n*-амінобензойної кислоти (виробник Changzhou Sunlight Pharmaceutical, серія F0012309001), а також допоміжні речовини – метилцелюлозу (виробник Sigma-Aldrich, серія 11917MO), натрію хлорид (виробник Sigma-Aldrich, серія 100407) і трилон Б (виробник Synnad, серія 20231010), які застосовують при розробці офтальмологічних лікарських форм та які забезпечують необхідні технологічні й стабілізаційні властивості препарату.

Як відомо, диклофенак натрію належить до класу фенілоцтових кислот, є нестероїдним протизапальним засобом. Диклофенак конкурентно блокує зв'язування арахідонової кислоти з ЦОГ, характеризується приблизно чотириразовою селективністю до ЦОГ-2 порівняно з ЦОГ-1 *in vitro*, що забезпечує потужний протизапальний ефект із мінімальним впливом на фізіологічні функції ЦОГ-1 [19]. Анальгетична дія зумовлена зниженням чутливості ноцицепторів до медіаторів болю, зокрема простагландинів, що підвищують больову чутливість у запалених тканинах [20].

ПАБК – циклічна амінокислота, споріднена з вітамінами групи В, що бере участь у метаболізмі фолієвої

кислоти і характеризується антиоксидантною активністю, оскільки поглинає реактивні форми кисню (гідроксил-радикали та синглетний кисень) [21,22].

Комбінація диклофенаку та ПАБК може мати терапевтичні переваги, оскільки диклофенак зменшує запалення через блокаду ЦОГ, а ПАБК забезпечує антиоксидантний захист і зниження апоптозу. Такий ефект перевищує вплив монотерапії та аналогічний дії диклофенаку в поєднанні з іншими природними антиоксидантами, наприклад апігеніном чи капсаїциноїдами [23].

Технологія виготовлення комбінованих очних крапель ґрунтується на раціональному виборі допоміжних речовин, які забезпечують необхідні біофармацевтичні та технологічні характеристики лікарської форми, зокрема стабільність, ізотонічність, належну в'язкість і безпечність для тканин ока. Згідно з сучасними підходами до локального виробництва офтальмологічних препаратів, дотримання цих вимог є критичним для забезпечення ефективності та переносимості очних крапель при клінічному застосуванні [24,25,26].

Метилцелюлозу використовують у складі очних крапель як в'язкісний агент і пролонгатор дії, що підвищує реологічні властивості розчину та сприяє подовженню часу контакту лікарської форми з поверхнею ока. Збільшення в'язкості дає змогу зменшити швидкість змивання препарату слізною рідиною, подовжити час розриву слізної плівки та покращити зволоження очної поверхні. Мукоадгезивні властивості метилцелюлози забезпечують її взаємодію з компонентами слізної плівки, що стабілізує її структуру, знижує випаровування та захищає епітелій рогівки від висихання [27]. У комбінованих очних краплях з диклофенаком натрію та *n*-амінобензойною кислотою це сприяє підвищенню біодоступності активних речовин, зменшенню подразнювальної дії та посиленню терапевтичної ефективності препарату [28,29,30].

Натрію едетат (трилон Б) вводять до складу як хелатувальний агент і стабілізатор, що може зв'язувати двовалентні іони металів, такі як кальцій або залізо, запобігаючи каталізованим ними процесам окиснення та деградації активних компонентів. В офтальмологічних лікарських формах натрію едетат також сприяє зменшенню накопичення вільних металевих іонів у тканинах рогівки та потенціює антимікробну активність консервантів [31].

Натрію едетат у препаратах на основі диклофенаку натрію широко застосовують як стандартний допоміжний інгредієнт, що забезпечує стабільність розчину та покращує проникнення лікарської речовини через очну поверхню [28,30]. У поєднанні з ПАБК, яка характеризується антиоксидантними та цитопротекторними властивостями, використання трилону Б сприяє підвищенню стабільності та безпеки комбінованої лікарської форми, зменшуючи ризик окиснювального стресу та небажаних реакцій з боку органа зору [31].

Під час розроблення складу очних крапель особливу увагу приділяють забезпеченню біофармацевтичних показників якості, зокрема ізотонічності розчину. Ізотонічність є одним із визначальних параметрів для офтальмологічних лікарських форм, оскільки відхилення осмотичного тиску від фізіологічного рівня слізної рідини може призводити до подразнення, больових відчуттів, посиленої сльозотечі та, як наслідок, зниження терапевтичної ефективності препарату [28,32].

Для очних крапель допустимим є осмотичний тиск, еквівалентний 0,6–2,0 % розчину натрію хлориду [32,33]. Для досягнення ізотонічності та визначення необхідної кількості натрію хлориду ізотонічність розроблюваного лікарського засобу розраховували за законом Вант-Гоффа з використанням рівняння Клапейрона: $PV = nRTi$, де P – осмотичний тиск слізної рідини та плазми крові (7,4 атм); V – об'єм розчину, л; n – кількість грам-молів розчиненої речовини; R – газова стала (0,082 атм·л/моль·К); T – абсолютна температура (310 К); i – ізотонічний коефіцієнт, що залежить від кількості часток, які утворюються при дисоціації.

Враховуючи, що $n = m / M$, де m – маса речовини, г/л, а M – її молекулярна маса, осмотичний тиск 1 л розчину, створюваний окремою речовиною, визначають за формулою: $PP = mRTi / M = (m / M) \times 25{,}42 \times i$.

За наведеними формулами розраховано осмотичний тиск, який створюють окремі компоненти складу. На наступному етапі дослідження визначено необхідну кількість натрію хлориду для забезпечення ізотонічності очних крапель.

Результати

Згідно з нормативними документами, процес розробки очних крапель передбачає очищення води, зважування інгредієнтів, приготування розчину, фільтрацію, асептичне наповнення та герметизацію, стерилізацію з контролем на кожному етапі відповідно до стандартів GMP [26].

Диклофенак натрію та *n*-амінобензойну кислоту розчиняють у воді або буфері з контролем температури та послідовності додавання, щоб уникнути преципітації. Для низькорозчинних компонентів можливе використання циклодекстринів [34].

Термолабільні компоненти стерилізують фільтрацією через 0,22 мкм мембрани, термостабільні – автоклавуванням (121 °C, 15 хв). Асептичне розливання проводять у приміщеннях класу A/B з використанням ізоляторів або систем бар'єрного захисту з обмеженим доступом RABS для мінімізації ризику контамінації.

Крім дотримання вимог щодо стерильності й асептичного виготовлення, критично важливим етапом розробки офтальмологічних лікарських форм є забезпечення їхньої фізіологічної сумісності зі слізною рідиною. Одним із ключових показників якості очних крапель є ізотонічність, оскільки відхилення осмотичного тиску препарату від фізіологічного рівня може призводити до подразнення слизової оболонки ока, посилення сльозотечі, рефлекторного «вимивання» лікарської речовини та зниження біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів.

Слізна рідина людини за осмотичними характеристиками відповідає приблизно 0,9 % розчину натрію хлориду, тому при розробці очних крапель необхідно враховувати

Таблиця 1. Склад 1 очних крапель комбінації диклофенаку натрію та *п*-амінобензойної кислоти з натрію едетатом (трилон Б), 100 мл

Компонент	Кількість, г	Функціональне призначення
Диклофенак натрію	0,100	Діюча речовина (протизапальний засіб)
п-Амінобензойна кислота	0,007	Діюча речовина (репаративна, антиоксидантна дія)
Метилцелюлоза (МЦ)	0,1000	Пролонгатор, підвищення в'язкості
Натрію едетат (трилон Б)	0,030	Стабілізатор, хелатувальний агент
Натрію хлорид*	–	Коригент ізотонічності
Вода для ін'єкцій	до 100 мл	Розчинник

***:** кількість натрію хлориду не наведено, має бути обчислена з урахуванням осмотичного впливу всіх компонентів лікарської форми.

Таблиця 2. Склад 2 очних крапель комбінації диклофенаку натрію та *п*-амінобензойної кислоти без натрію едетату (трилон Б), 100 мл

Компонент	Кількість, г	Функціональне призначення
Диклофенак натрію	0,100	Діюча речовина (протизапальний засіб)
п-Амінобензойна кислота	0,007	Діюча речовина (репаративна, антиоксидантна дія)
Метилцелюлоза (МЦ)	1,000	Пролонгатор, підвищення в'язкості
Натрію хлорид*	–	Коригент ізотонічності
Вода для ін'єкцій	до 100 мл	Розчинник

***:** кількість натрію хлориду не наведено, має бути обчислена з урахуванням осмотичного впливу всіх компонентів лікарської форми.

Таблиця 3. Осмотичний тиск компонентів препарату без натрію хлориду, склад 1

Речовина	m, г/л	i	M, г/моль	P, атм
Диклофенак натрію	1,00	1,86	318,13	0,149
п-Амінобензойна кислота	0,07	1,86	137,14	0,024
Натрію едетат (трилон Б)	0,30	1,86	336,21	0,042
Метилцелюлоза (МЦ)	10,0	неелектроліт	–	–
Разом				0,215

Таблиця 4. Очні краплі з диклофенаком натрію та *п*-амінобензойною кислотою (без трилон Б), склад 2

Речовина	m, г/л	i	M, г/моль	P, атм
Диклофенак натрію	1,00	1,86	318,13	0,149
п-амінобензойна кислота	0,07	1,86	137,14	0,024
Метилцелюлоза (МЦ)	10,0	неелектроліт	–	–
Разом				0,173

вплив кожного компонента лікарської форми в загальну осмолярність системи. Особливо це актуально для комбінованих препаратів, що містять кілька активних і допоміжних речовин, частина з яких є електролітами або має осмотично активні властивості.

У розроблюваних очних краплях комбінації диклофенаку натрію та ПАБК осмотичний тиск формується не лише завдяки натрію хлориду, але й внаслідок вмісту іонізованих форм диклофенаку натрію, натрію едетату (у складі з трилоном Б), а також через внесок допоміжних речовин. Тому визначення оптимальної кількості коригента ізотонічності потребує попереднього теоретичного розрахунку з урахуванням молекулярної маси, ступеня дисоціації та концентрації кожного компонента.

Зважаючи на це, на наступному етапі дослідження було запропоновано два варіанти складу комбінованих очних крапель з диклофенаком натрію та *п*-амінобензойною кислотою – із включенням стабілізатора натрію едетату (трилону Б) і без нього. Надалі розрахували кількість натрію хлориду, що необхідна для забезпечення ізотонічності готового лікарського засобу *(табл. 1, 2)*.

Осмотичний тиск, який створюють діючі та допоміжні речовини, що входять до складу препарату (за винятком натрію хлориду), наведено в *таблицях 3, 4*.

Згідно з законом Дальтона, загальний осмотичний тиск розчину дорівнює сумі парціальних осмотичних тисків усіх компонентів. Отже, осмотичний тиск розчину без натрію хлориду становить 0,215 атм.

Для досягнення ізотонічності необхідно підвищити осмотичний тиск розчину на: $\Delta P = 7,4 - 0,215 = 7,185$ атм.

Кількість натрію хлориду, необхідну для підвищення осмотичного тиску, розраховували за формулою:

$$X_{NaCl} = (\Delta P \cdot M_{NaCl}) / (25,42 \cdot i_{NaCl})$$
$$X_{NaCl} = (7,185 \cdot 58,44) / (25,42 \cdot 1,86) = 8,88 \text{ г/л}.$$

Отже, для досягнення ізотонічності розчину складу 1 необхідно додати натрію хлорид у кількості 8,88 мг/мл.

У підсумку склад 1 очних крапель становить: диклофенак натрію – 0,1000 г, *n*-амінобензойна кислота – 0,007000 г, метилцелюлоза (МЦ) – 1,0000 г, натрію едетат (трилон Б) – 0,03000 г, натрію хлорид – 0,88 г, вода для ін'єкцій – потрібно додати необхідну кількість до 100 мл.

Для порівняльного оцінювання впливу допоміжних речовин на осмотичні характеристики лікарської форми додатково проведено розрахунок ізотонічності комбінованих очних крапель альтернативного складу, який не містить натрію едетату (трилону Б). Для цього визначено сумарний осмотичний тиск компонентів складу 2 без урахування натрію хлориду, надалі обрахували кількість коригента ізотонічності, що необхідна для досягнення фізіологічного рівня осмотичного тиску *(табл. 4)*.

Сумарний осмотичний тиск розчину без натрію хлориду становить $P_{\Sigma} = 0,173$ атм. Необхідне підвищення осмотичного тиску – $\Delta P = 7,4 - 0,173 = 7,227$ атм.

Кількість натрію хлориду:

$$X_{NaCl} = (7,227 \cdot 58,44) / (25,42 \cdot 1,86) = 8,93 \text{ г/л}.$$

У підсумку склад 2 очних крапель становить: диклофенак натрію – 0,1000 г, *n*-амінобензойна кислота – 0,007000 г, метилцелюлоза (МЦ) – 1,0000 г, натрію едетат (трилон Б) – 0,03000 г, натрію хлорид – 0,89 г, вода для ін'єкцій – потрібно додати необхідну кількість до 100 мл.

Обговорення

Під час розробки комбінованих очних препаратів необхідно враховувати фізико-хімічні та біофармацевтичні аспекти, що визначають безпеку й ефективність препарату.

У результаті цього дослідження запропоновано теоретичний склад очних крапель, що містять диклофенак натрію та *n*-амінобензойну кислоту. Під час дослідження враховано всі вимоги до діючих і допоміжних речовин щодо стабільності та фізичної сумісності з тканинами ока.

Запропонований технологічний процес виготовлення лікарської форми відповідає всім вимогам GMP. Він включає очищення води, контрольоване розведення компонентів, фільтрацію, асептичне наповнення, герметизацію та стерилізацію, а також поетапний контроль якості. Для лікарських форм, які використовують в офтальмології, важливим є дотримання асептичних методик, оскільки навіть невелика кількість мікробного забруднення може призвести до розвитку інфекційних уражень очей, особливо в умовах запального процесу, коли захисні властивості поверхні ока знижені.

Альтернативний підхід до стерилізації є обґрунтованим. Нетермостійкі речовини (*n*-амінобензойна кислота та розчини метилцелюлози) пропускали через стерильний фільтр з мембрани з розміром пор 0,22 мкм, а стабільні компоненти (диклофенак натрію, натрію хлорид, трилон Б) можна стерилізувати автоклавуванням при 121 °С протягом 15 хв. Використання бар'єрних систем під час асептичного розливу знижує ризик вторинного забруднення та відповідає сучасним практикам управління ризиками у виробництві нефармацевтичної продукції.

Згідно з результатами проведеного дослідження, через різні фізичні та хімічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів необхідне вивчення умов їх розчинення. Диклофенак натрію та *n*-амінобензойна кислота характеризуються різною розчинністю та ступенем іонізації. Це може призвести до можливого випадання осаду при порушенні температурного режиму або послідовності змішування.

Контроль температури та поетапне введення компонентів запобігають утворенню нерозчинних продуктів. Вони забезпечують прозорість розчину, а це один з основних показників якості очних крапель. Використання комплексоутворювачів теоретично може збільшити розчинність нерозчинних речовин, що може бути використано на наступних етапах оптимізації складу досліджуваних очних крапель.

Метилцелюлоза як допоміжна речовина у складі препарату не тільки збільшує густоту, але й забезпечує більшу тривалість дії препарату. Збільшення густоти розчину знижує швидкість його розчинення слізною рідиною, активні речовини довше контактують з поверхнею рогівки, а біодоступність може зрости. Такий підхід дає змогу покращити переносимість.

Трилон Б виконує функції хелатувального агента. Він зв'язує іони металів, які можуть прискорити окисні процеси та руйнування молекули диклофенаку натрію. Водночас наявність трилону Б впливає на проникність рогівки. Його взаємодія з іонними компонентами міжклітинних контактів клітин епітелію ока може сприяти підвищенню ефективності активних речовин.

Одним з основних параметрів якості офтальмологічних препаратів є ізотонічність. Відхилення осмотичного тиску очних крапель від осмотичного тиску 0,9 % розчину натрію хлориду призведе до подразнення, надмірної сльозотечі та швидкого виведення препарату з кон'юнктивальної порожнини ока.

Результати досліджень засвідчили, що осмотичний тиск створюється не лише регулюванням ізотонічності, а усіма компонентами лікарської форми. Встановлено, що загальний осмотичний тиск розчину без хлориду натрію становить 0,215 атм для складу 1 та 0,173 атм для складу 2. Основний внесок у формування осмотичного тиску зробили іонізовані форми диклофенаку натрію та едетату натрію.

Стандартний метод додавання 0,9 % хлориду натрію без попереднього розрахунку є неправильним, оскільки це призводить до утворення гіпертонічного розчину. Використовуючи закон Дальтона та ізотонічні коефіцієнти, вдалося визначити необхідну кількість натрію хлориду для коригування ізотонічності очних крапель на основі диклофенаку натрію та *n*-амінобензойної кислоти: 0,88 г хлориду натрію на 100 мл для складу 1 та 0,89 г на 100 мл для складу 2.

Хоча різниця складу 1 та складу 2 становить лише 0,01 г натрію хлориду, це підтверджує вплив стабілізатора на загальну осмолярність системи очних крапель і необхідність індивідуальних розрахунків для різних комбінованих лікарських засобів.

Введення трилону Б до складу очних крапель з диклофенаком натрію та *n*-амінобензойною кислотою незначно знижує кількість натрію хлориду для досягнення ізотонічності, що зумовлено його впливом на загальний осмотичний тиск розчину очних крапель.

Використання теоретичного моделювання властивостей розчину дає змогу прогнозувати характеристики лікарської форми ще на етапі розробки. Такий підхід відповідає сучасній концепції фармацевтичної розробки Quality by Design (ICH Q8). Він дає змогу зменшити кількість експериментальних серій, скоротити витрати реактивів та оптимізувати процес розробки. Проведені розрахунки ґрунтуються на припущенні щодо ідеальності розчинів і не враховують коефіцієнти активності, вплив температури та можливі міжмолекулярні взаємодії. Тому необхідною є подальша експериментальна валідація результатів.

Для підтвердження отриманих теоретичних результатів доцільним є експериментальне дослідження стабільності, контролю pH, прозорості та мікробіологічної чистоти очних крапель із диклофенаком натрію та *n*-амінобензойною кислотою. Необхідно також вивчити реологічні властивості очних крапель (визначити час утримання препарату на поверхні ока та ефективність доставки активних речовин) та дослідити подразнювальну дію препарату на око.

Висновки

1. Здійснено наукове обґрунтування складу та технології виготовлення комбінованих очних крапель, що містять диклофенак натрію та *n*-амінобензойну кислоту, враховуючи сучасні вимоги до якості, безпеки та ефективності офтальмологічних лікарських форм. Актуальність розробки такого препарату зумовлена зростанням частоти травматичних і запальних уражень органа зору, особливо в умовах воєнних дій та промислового травматизму, а також потребою у засобах, які поєднують протизапальну, анальгетичну та репаративну дію.

2. Обґрунтовано вибір допоміжних речовин, зокрема метилцелюлози як в'язкісного агента та пролонгатора дії, а також натрію едетату (трилону Б) як хелатувального агента і стабілізатора, що підвищує фізико-хімічну стабільність лікарської форми та безпеку її застосування. Показано, що введення натрію едетату сприяє зменшенню ризику окисної деградації активних компонентів і потенційно покращує їхню біодоступність.

3. Проведено теоретичні розрахунки ізотонічності двох варіантів складу очних крапель – з натрію едетатом та без нього – з використанням закону Вант-Гоффа і рівняння Клапейрона. Встановлено, що всі активні та допоміжні компоненти чинять специфічний вплив на загальний осмотичний тиск розчину, який необхідно враховувати при визначенні кількості коригента ізотонічності. Результати розрахунків засвідчили, що включення натрію едетату до складу незначно знижує потребу в натрію хлориді для досягнення фізіологічного рівня осмотичного тиску, що є позитивним чинником з позицій переносимості препарату.

4. Розроблений підхід до формування складу та технології виготовлення комбінованих очних крапель з диклофенаком натрію та *n*-амінобензойною кислотою є науково обґрунтованим і відповідає сучасним біофармацевтичним і фармакопейним вимогам.

Перспективи подальших досліджень. Результати можуть бути використані як теоретична та практична основа для подальших експериментальних досліджень, для оптимізації складу, оцінювання стабільності та впровадження цієї лікарської форми в аптечне та промислове виробництво.

Декларація щодо використання ШІ
Під час підготовки статті використано такі інструменти штучного інтелекту: GPT-5.3 Instant. Цю модель було застосовано для пошуку літератури та мовного редагування. Усі фрагменти, створені або опрацьовані з використанням ШІ, перевірені та відредаговані авторами, які несуть повну відповідальність за зміст статті.

Фінансування
Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про авторів:
Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-2229-0232
Окользін Д. В., аспірант каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0009-0009-4864-1468

Information about the authors:
Kucherenko L. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Okolzin D. V., PhD student at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Людмила Кучеренко (Liudmyla Kucherenko)
pharm.chem.mphu@gmail.com

References
1. Jonak K, Matysiak M, Choragiewicz T, Nowakowska D, Zimenkovsky A, Shybinskyi V, et al. War-related eye trauma: a study of

civilian and military cases from Ukraine's ongoing conflict. Front Public Health. 2025;13:1489445. doi: 10.3389/fpubh.2025.1489445
2. Zhupan B, Lurin I, Medvedovska N, Khramov I. Experience of providing eye care to the wounded at the NMMCC "Main Military Clinical Hospital" during the defense of Kyiv in February-April 2022. Ukrainian Journal of Ophthalmology. 2023;(1):68-74. doi: 10.31288/oftalmolzh202316873
3. Pavlenko D, Shultz JM, Kaler CJ, Johnson TE. Ocular Health and Eye Care Services During the Full-Scale War in Ukraine. Am J Ophthalmol. 2022;242:A1-A3. doi: 10.1016/j.ajo.2022.06.004
4. Tsai SH, Liao WI, Peng CT, Young ZH, Lin CY, Hsu YJ, et al. Insights and lessons from recent conflicts: A narrative review from the military medicine perspective. J Formos Med Assoc. 2025:S0929-6646(25)00488-7. doi: 10.1016/j.jfma.2025.09.006
5. Bureau of Labor Statistics, U.S. Department of Labor. 18,510 eye-related injuries and illnesses in 2020 [Internet]. The Economics Daily. 2023 Mar 31 [cited 2026 Mar 4]. Available from: https://www.bls.gov/opub/ted/2023/workers-suffered-18510-eye-related-injuries-and-illnesses-in-2020.htm
6. Vought V, Zarbin F, Vought R, Khouri AS. Patterns and Prevention of Occupational Eye Injuries: A Narrative Review. Clin Ophthalmol. 2025;19:4257-68. doi: 10.2147/OPTH.S556838
7. AlMahmoud T, Elkonaisi I, Grivna M, AlNuaimi G, Abu-Zidan FM. Eye Injuries and Related Risk Factors among Workers in Small-scale Industrial Enterprises. Ophthalmic Epidemiol. 2020;27(6):453-9. doi: 10.1080/09286586.2020.1770302
8. Ay İE, Demirezen M, Şenol Y, Til A. Ocular health among industrial workers: a prevalence study of foreign body injury, refractive error, dry eye, pterygium and pingueculae. Med Lav. 2022;113(5):e2022044. doi: 10.23749/mdl.v113i5.13350
9. Birhan GS, Wossoro HE, Admassu NF, Eticha BL. Ocular protection practice and associated factors among welders in small-scale industries in Hosanna town, Southern Ethiopia, 2023. Inj Prev. 2025;31(6):554-60. doi: 10.1136/ip-2024-045246
10. Workplace eye injury statistics [Internet]. HexArmor. [cited 2026 Mar 4]. Available from: https://www.hexarmor.com/posts/workplace-eye-injury-statistics
11. Dang S. Workplace eye injuries cost time, money, and vision [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2024 [cited Mar Apr 4]. Available from: https://www.aao.org/eye-health/tips-prevention/injuries-work
12. Peyman GA, Hosseini K. Combination therapies in ophthalmology: implications for intravitreal delivery. J Ophthalmic Vis Res. 2011;6(1):36-46.
13. Chen C, Wang Z, Yan W, Lan Y, Yan X, Li T, et al. Anti-VEGF combined with ocular corticosteroids therapy versus anti-VEGF monotherapy for diabetic macular edema focusing on drugs injection times and confounding factors of pseudophakic eyes: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res. 2023;196:106904. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106904
14. Olvera-Montaño O, Mejia-Morales C, Jauregui-Franco RO, Gomez-Mendez SC, Muñoz-Villegas P. Maximum Tolerated Medical Therapy for Glaucoma: Fixed-Dose Combinations of Timolol, Dorzolamide, Brimonidine with Latanoprost Versus Timolol, Dorzolamide with Latanoprost. Clin Ophthalmol. 2025;19:2913-25. doi: 10.2147/OPTH.S540312
15. Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(6):1395-406. doi: 10.1002/cpt.1434
16. Jumelle C, Gholizadeh S, Annabi N, Dana R. Advances and limitations of drug delivery systems formulated as eye drops. J Control Release. 2020;321:1-22. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.01.057
17. Kucherenko LI, Okolzin DV. [The relevance of creating a new combined ophthalmic drug with anti-inflammatory and antibacterial effects]. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):215-22. Ukrainian. doi: 10.14739/2409-2932.2025.2.325216
18. Kucherenko L, Okolzin D, Burlaka B, Borsuk S, Bihdan O, Parchenko V, et al. Study of thermogravimetric profile of a mixture of diclofenac sodium and para-aminobenzoic acid as a basis for pharmaceutical development. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2025;(6):37-44. doi: 10.15587/2519-4852.2025.347089
19. Alfaro RA, Davis DD. Diclofenac. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557879/
20. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono T, Nishida K. Diclofenac prevents temporal increase of intraocular pressure after uneventful cataract surgery with longer operation time. Clin Ophthalmol. 2009;3:95-101.
21. Galbinur T, Obolensky A, Berenshtein E, Vinokur V, Chowers I, Chevion M, et al. Effect of para-aminobenzoic acid on the course of retinal degeneration in the rd10 mouse. J Ocul Pharmacol Ther. 2009;25(6):475-82. doi: 10.1089/jop.2009.0020
22. He M, Xia M, Yang Q, Chen X, Li H, Xia X. P-aminobenzoic acid promotes retinal regeneration through activation of Ascl1a in zebrafish. Neural Regen Res. 2024;19(8):1849-56. doi: 10.4103/1673-5374.389646
23. Cho H, Wolf KJ, Wolf EJ. Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution. Clin Ophthalmol. 2009;3:199-210. doi: 10.2147/opth.s4806
24. Davies NM. Biopharmaceutical considerations in topical ocular drug delivery. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2000;27(7):558-62. doi: 10.1046/j.1440-1681.2000.03288.x
25. Baranowski P, Karolewicz B, Gajda M, Pluta J. Ophthalmic drug dosage forms: characterisation and research methods. ScientificWorldJournal. 2014;2014:861904. doi: 10.1155/2014/861904
26. Mohamed-Ahmed AHA, Kuguminkiriza D. Local production of eye drops in the hospital or pharmacy setting: considerations and safety tips. Community Eye Health. 2023;36(118):17-8.
27. Mysen O, Hynnekleiv L, Magnø MS, Vehof J, Utheim TP. Review of Hydroxypropyl Methylcellulose in Artificial Tears for the Treatment of Dry Eye Disease. Acta Ophthalmol. 2024;102(8):881-96. doi: 10.1111/aos.16753
28. Farkouh A, Frigo P, Czejka M. Systemic side effects of eye drops: a pharmacokinetic perspective. Clin Ophthalmol. 2016;10:2433-41. doi: 10.2147/OPTH.S118409
29. Eye, Ear Foundation of Pittsburgh. Eye drops and the future of drug delivery in the eye [Internet]. The Eye & Ear Foundation; 2021 [cited 2026 Mar 4]. Available from: https://eyeandear.org/2021/08/eye-drops-and-the-future-of-drug-delivery-in-the-eye/
30. Arribada RG, Rodrigues-Braz D, Silva-Cunha A, Behar-Cohen F. Excipients in drug delivery systems: A comprehensive review of approved inactive ingredients for human ophthalmic formulations. Eur J Pharm Biopharm. 2025;208:114637. doi: 10.1016/j.ejpb.2025.114637
31. Zand A, Falavarjani KG, Kanavi MR, Habibi A, Anvari P, Alemzadeh SA. Ocular safety of intravitreal ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA): An experimental feasibility study. Toxicol Rep. 2023;10:463-8. doi: 10.1016/j.toxrep.2023.04.002
32. Ting JY, Barns KJ, Holmes JL. Management of Ocular Trauma in Emergency (MOTE) Trial: A pilot randomized double-blinded trial comparing topical amethocaine with saline in the outpatient management of corneal trauma. J Emerg Trauma Shock. 2009;2(1):10-4. doi: 10.4103/0974-2700.44676
33. Code of Federal Regulations. Title 21, Part 349: Ophthalmic Drug Products for Over-the-Counter Human Use. Available from: https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-349#349.12
34. Gawin-Mikołajewicz A, Nartowski KP, Dyba AJ, Gołkowska AM, Malec K, Karolewicz B. Ophthalmic Nanoemulsions: From Composition to Technological Processes and Quality Control. Mol Pharm. 2021;18(10):3719-40. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00650