

Streszczenie

W części teoretycznej pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat niesteroidowych leków przeciwzapalnych NLPZ stosowanych miejscowo w okulistyce. Przedstawiono ich charakterystykę pod względem właściwości fizykochemicznych, wskazań do stosowania oraz działań niepożądanych. Przedstawiono założenia niniejszej rozprawy doktorskiej. Celem pracy doktorskiej było opracowanie optymalnego składu kropli do oczu z salicylanem choliny o zwiększonej lepkości, spełniających wymagania farmakopealne, tj. jałowość, pH, lepkość i ciśnienie osmotyczne oraz wykazanie braku działania drażniącego substancji leczniczej, jak i otrzymanych formułacji na rogówkę a także wykazanie pożądanej trwałości wybranych preparatów.

W omówieniu publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej ujęto omówienie wyników: badań *in vitro* cytotoksyczności roztworów salicylanu choliny oraz postaci do oczu o zaproponowanym składzie z 2% CS i 0,5% HPMC lub 0,4% HA na komórki rogówki królika, wyników przeprowadzonego testu stresowego dla roztworu CS oraz badań przenikania CS z kropli do oczu przez błonę hydrofilową i rogówkę wieprzową a także badania stabilności otrzymanych formułacji w warunkach testu przyspieszonego i długoterminowego. Przeprowadzone badania wykazały brak działania cytotoksycznego dla roztworu CS w stężeniach od 1-3% oraz przygotowanych formułacji, co potwierdziło możliwość zastosowania tego związku w postaci leku do oczu.

W ramach badań preformulacyjnych opracowano metodę HPLC-UV (230 nm i 270 nm), UV (296 nm) do oznaczania CS w roztworach wodnych i HPLC-MS/MS do oznaczania CS w obecności produktów rozkładu oraz przeprowadzono badania testu stresowego. Wyniki tych badań pozwoliły sklasyfikować CS jako substancję praktycznie stabilną w środowisku obojętnym, kwasowym, stabilną w środowisku alkaicznym, bardzo stabilną w środowisku utleniającym i fotolabilną w roztworach, co stanowi ceną informację co do warunków przechowywania samego surowca, jak i gotowej postaci leku.

Dalsze badania były ukierunkowane na zbadanie możliwości opracowania i zastosowania CS w miejscowej postaci okulistycznej w formie kropli do oczu o zwiększonej lepkości z 0,5% HPMC lub 0,4% HA. Zdolność przenikania CS przez błony hydrofilowe z badanych formułacji oceniono wyznaczając stałą szybkości przenikania zerowego rzędu. W badaniach *in vitro* na świeżo wypreparowanych rogówkach wieprzowych potwierdzono zdolność wnikania i kumulacji CS w strukturach rogówki. Przeprowadzono także badania jakościowe kropli o

proponowanym składzie tj. pH, osmolarności, lepkości i czystości mikrobiologicznej a także test stabilności w opakowaniu jednodawkowym typu minims oraz wielodawkowym butelka szklana w warunkach testu przyspieszonego i długoterminowego. Dla kropli z 2% CS i 0,4 % HA przechowywanych w warunkach testu długoterminowego i przyspieszonego zaobserwowano zmianę ich zabarwienia będącą najprawdopodobniej wynikiem interakcji tych związków. Charakteru i mechanizmu tej interakcji nie udało się jednak wyjaśnić mimo podjętych badań z wykorzystaniem spektroskopii IR i chromatografii wykluczania.

Uzyskane wyniki badań pozwalają stwierdzić, że krople z 2 % CS i 0,5% HPMC lub 0,4 % HA o zaproponowanym składzie spełniają kryteria stawiane postaciom leku do oczu pod względem: lepkości, pH, osmolarności i czystości mikrobiologicznej. Przechowywane w jednorazowych minimsach w warunkach braku dostępu do światła w temperaturze do 25°C dla kropli z 0,5% HPMC oraz w temperaturze 2-8°C dla kropli z 0,4% HA do 12 miesięcy spełniają kryteria stabilności i bezpieczeństwa.

W pracy przeglądowej wchodzącej w skład dysertacji przeanalizowano najnowsze piśmiennictwo dotyczące technologicznych możliwości poprawy biodostępności leków do oczu oraz omówiono nowoczesne postaci leku do oczu dostępne na rynku farmaceutycznym oraz będące w fazie badań klinicznych.

Katarzyna Dłoblaszka
Poznań 12.10.2022 ✓