

Research Paper

Preparation and Physicochemical Evaluation of Eye Drop Formulation Based on Hyaluronic Acid and Vitamin B12



*Ali Rastegari¹ , Zohreh Mohammadi¹ , Homa Faghihi¹ , Sanaz Rezaei¹

1. Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Nanotechnology, School of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.



Citation Rastegari A, Mohammadi Z, Faghihi H, Rezaei S. [Preparation and Physicochemical Evaluation of Eye Drop Formulation Based on Hyaluronic Acid and Vitamin B12 (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2024; 33(2):176-187. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.2.1973.1>

<https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.2.1973.1>

Received: 16Aug 2023

Accepted: 12 Feb 2024

Available Online: 01 Jul 2024

ABSTRACT

Background Dry eye disease is a common age-related disease in the world. Vitamin B12 is an essential factor in maintaining eye health and has antioxidant properties that protect the surface of the eye from damage caused by harmful factors, such as reactive oxygen species. Hyaluronic acid polymer is also similar to natural eye tears with its biocompatibility and physical properties. This polymer is one of the important components of the extracellular matrix.

Objective Due to the lack of formulations containing the combination of vitamin B12 and hyaluronic acid in the country and the appropriate effects of these two compounds for dry eyes, this study formulates and analyzes the stability of eye drop formulation based on hyaluronic acid and vitamin B12.

Methods First, the formulation of hyaluronic acid and vitamin B12 solution with borate buffer was prepared and the stability of vitamin B12 was evaluated. Next, the physicochemical properties of the prepared formulations were evaluated and a sterile ophthalmic solution was prepared from the selected formulations under aseptic conditions. Finally, by choosing the final formulation, accelerated stability was achieved.

Results Accelerated studies after six months showed that the amount of vitamin B12 and its ultraviolet absorption did not decrease, and the physicochemical properties, such as solution pH, color, and viscosity did not change.

Conclusion This formulation could be a good candidate for industrial production and long-term stability studies are recommended.

Keywords:

Vitamin B12,
Hyaluronic acid,
Dry eye disease,
Formulation,
Eye drop

* Corresponding Author:

Ali Rastegari

Address: Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Nanotechnology, School of Pharmacy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Tel: +98 (21) 44606181

E-Mail: rastegari.a@iums.ac.ir



Copyright © 2024 The Author(s);
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Extended Abstract

Introduction

Dry eye is one of the age-related diseases, which is considered one of the most common eye diseases with more than 7 million affected people (9% of the population) in Iran. One of the most important known treatments for eye diseases is the use of eye drops, which in most cases can improve the patient's condition. Among the effective drops, we can indicate Artelac Rebalance and Vitadrop eye drops, which contain vitamin B12 and hyaluronic acid. Vitamin B12 is an essential factor in maintaining eye health and has antioxidant properties that protect the surface of the eye from damage caused by harmful factors such as reactive oxygen species (ROS). Recently, injectable and topical forms of vitamin B12 are used for eye pain and dry eye treatment [4].

One of the most important factors determining clinical effectiveness and increasing patient acceptance is the drug's efficacy duration. The short shelf life of eye drops can increase the need to use drops and reduce patient satisfaction [8-11]. The high prevalence of eye diseases and the significant need for specific medicines and considering the economic conditions of the country make it necessary to prepare new eye treatment products with optimal effectiveness inside the country, which, while meeting the medical needs of the society, can help the economic development of the country. Due to the positive effects of vitamin B12 and hyaluronic acid, preparation and formulation of an eye drop with the presence of these components is necessary for the treatment of dry eye disease in Iranian people, which can provide a platform for competition even with international companies.

Methods

Vitamin B12 was obtained from Raha Pharmaceutical Company (Iran). Hyaluronic acid, boric acid and benzalkonium chloride were obtained from Sigma Aldrich Company (USA). The rest materials were obtained from Merck Company (Germany). To prepare eye drops containing 40 µg/ml vitamin B12 and 0.2% hyaluronic acid, the materials shown in Table 1 were mixed. UV spectroscopy was used to check the changes in the concentration of vitamin B12 in the prepared formulation. The efficacy of the protective agent (benzalkonium chloride) was investigated according to the USP 43 pharmacopoeia and using the services of the Food and Drug Laboratory (Tavan Institute, Iran) after 6 months of stability testing. To check the stability of the prepared formulation, the eye

drops were kept at a temperature of 40 and a humidity of 75% for 6 months. During this period, properties such as color, uniformity, the presence of particles in the formulation, the amount of B12 based on UV absorption, and the amount of osmolality and viscosity were examined every month, and at the end of the study, the effectiveness of the protective agent was tested.

Results

According to the results vitamin B12 had the maximum absorption at the wavelength of 361 nm. The standard curve for B12 is plotted. In the stability test, according to the obtained equation, the amount of vitamin B12 was evaluated at different times. The formulations prepared at different times were evaluated and the results of the accelerated stability test according to [World Health Organization \(WHO\)](#) guidelines after 6 months are presented in Table 2. According to the results in Table 3, the selected protective agent (benzalkonium chloride) in the prepared concentration can be a suitable option to protect the ophthalmic formulation and the results are in accordance with the USP pharmacopoeia.

Conclusion

The results obtained from the formulation prepared in this study after the accelerated stability test according to the [WHO](#) guidelines showed that the eye drops containing vitamin B12 have good stability after 6 months and the amount of the effective substance has not changed. On the other hand, in this study, the minimum concentration of the protective agent benzalkonium chloride was used, which was able to maintain its effectiveness after 6 months of stability study. In this study, a 0.2% hyaluronic acid was used in the formulation, which has been shown in studies to effectively remove eye inflammation and to be effective in dry eye disease, with no any complications.

According to the obtained results, it seems that the formulation has the necessary efficiency as an artificial eye drop and can effectively deliver vitamin B12 to the eyes. This formulation with the minimum concentration of benzalkonium chloride can be a suitable option for the treatment of dry eyes with osmolality, viscosity and pH similar to commercial and acceptable formulations in the pharmaceutical industry.

Table 1. The materials used in the formulation

Material	Dosage
H ₂ O	350 (mL)
H ₃ BO ₃	350 (mg)
NaCl	1/2 (gr)
CaCl ₂	5/17 (mg)
MgCl ₂	21 (mg)
KCl	490 (mg)
Benzalkonium chloride	35 (mg)
Hyaluronic acid	7/0 (gr)
Vit B12	14000 (µg)

Journal of
Guilan University of Medical Sciences**Table 2.** The stability test results of the formulation

Month	pH	Uniformity	Presence of Particle	Color	Osmolarity (Osmol/kg)	Viscosity (Cp)	B12 (µg/mL)
1	5.5	Uniform	No	Pink	250	5.11	40
2	5.5	Uniform	No	Pink	-	-	40
3	5.5	Uniform	No	Pink	254	5.11	40
4	5.5	Uniform	No	Pink	-	-	40
5	5.5	Uniform	No	Pink	-	-	40
6	5.5	Uniform	No	Pink	251	5.14	40

Journal of
Guilan University of Medical Sciences**Table 3.** The results of testing the performance of the protective agent during 28 days

Microorganism	Positive Control (CFU/mL)	Test Group (10-1)	Test Group (10-2)	Test Group (10-3)	Negative Control	Specification Recovery (%)	Conforms
<i>Escherichia coli</i>	141-149	142-145	141-144	143-146	Negative	More than 50	Conform
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	132-138	131-134	135-137	136-133	Negative	More than 50	Conform
<i>Staphylococcus aureus</i>	151-157	152-156	153-155	151-156	Negative	More than 50	Conform
<i>Candida Albicans</i>	98-92	86-93	88-89	91-88	Negative	More than 50	Conform
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	61-67	63-65	66-62	65-60	Negative	More than 50	Conform

Journal of
Guilan University of Medical Sciences

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee of [Iran University of Medical Sciences](#), Tehran, Iran. (Code: IR.IUMS.REC.1399.1374).

Funding

The present study was financially supported by the Vice-President of Research and Technology, [Iran University of Medical Sciences](#), Tehran, Iran.

Authors' contributions

Conceptualization and study design: Ali Rastegari, Zohreh Mohammadi, and Homa Faghihi; Data acquisition, analysis and curation: Ali Rastegari, Zohreh Mohammadi, and Sanaz Rezaei; Writing: Ali Rastegari, and Zohreh Mohammadi.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

This Page Intentionally Left Blank



مقاله پژوهشی

تهیه و ارزیابی فیزیکوشیمیایی فرمولاسیون قطره چشم براساس هیالورونیک اسید و ویتامین B12

*علی رستگاری^۱، زهره محمدی^۱، هما فقیهی^۱، ساناز رضایی^۱

۱. گروه فارماسیوتیکس و نانو تکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.



Citation Rastegari A, Mohammadi Z, Faghihi H, Rezaei S. [Preparation and Physicochemical Evaluation of Eye Drop Formulation Based on Hyaluronic Acid and Vitamin B12 (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2024; 33(2):176-187. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.2.1973.1>

doi <https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.2.1973.1>

چکیده

زمینه: بیماری خشکی چشم یک بیماری شایع مرتبط با افزایش سن در جهان است. ویتامین B12 یک عامل ضروری در حفظ سلامت چشم است و دارای خواص آنتی اکسیدانی است که از سطح چشم در برابر آسیب های ناشی از عوامل مضر مانند گونه های فعال اکسیژن محافظت می کند. پلیمر هیالورونیک اسید نیز با زیست سازگاری و خواص فیزیکی اش، شباهت زیادی به اشک چشم طبیعی دارد و این پلیمر یکی از اجزای مهم ماتریکس خارج سلولی است.

هدف: باتوجه به عدم وجود فرمولاسیون حاوی ترکیب ویتامین B12 و اسید هیالورونیک در کشور و اثرات مناسب این دو ترکیب برای خشکی چشم، بر آن شدیم تا فرمولاسیون قطره چشم را براساس اسید هیالورونیک و ویتامین B12 فرموله و آنالیز کنیم.

روش ها: ابتدا فرمولاسیون محلول هیالورونیک اسید و ویتامین B12 با بافر بورات تهیه شد و پایداری ویتامین B12 در فرمولاسیون مورد بررسی قرار گرفت. در ادامه، خواص فیزیکوشیمیایی فرمولاسیون های تهیه شده مورد ارزیابی قرار گرفت و محلول چشمی استریل از فرمول های انتخابی در شرایط آسپتیک تهیه شد. در نهایت با انتخاب فرمول نهایی، پایداری تسریع شده انجام شد.

یافته ها: مطالعات پایداری تسریع شده پس از ۶ ماه نشان داد میزان ویتامین B12 و جذب اشعه ماورای بنفش کاهش نیافته و خواص فیزیکوشیمیایی مانند pH محلول، رنگ و ویسکوزیته تغییر نکرده است.

نتیجه گیری: باتوجه به نتایج این فرمولاسیون می تواند گزینه مناسبی برای تولید صنعتی باشد و مطالعات پایداری بلندمدت توصیه می شود.

تاریخ دریافت: ۲۵ مرداد ۱۴۰۲

تاریخ پذیرش: ۲۳ بهمن ۱۴۰۲

تاریخ انتشار: ۱۱ تیر ۱۴۰۳

کلیدواژه ها:

ویتامین B12،
هیالورونیک اسید،
خشکی چشم،
فرمولاسیون، قطره
چشمی

* نویسنده مسئول:

علی رستگاری

نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده داروسازی، گروه فارماسیوتیکس و نانو تکنولوژی دارویی.

تلفن: ۴۴۶۰۶۱۸۱ (۲۱) +۹۸

رایانامه: rastegari.a@iums.ac.ir



Copyright © 2024 The Author(s);

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

مقدمه

جامعه، کمک به توسعه اقتصادی کشور نیز می‌کند. از این رو به نظر می‌رسد به دلیل نبود این فرمولاسیون در کشور و اثرات مثبت حضور ویتامین B12 و هیالورونیک اسید، تهیه و فرمولاسیون آن برای درمان بیماری خشکی چشم در جامعه ایران ضرورت دارد و در صورت تولید و عملی‌سازی پروژه، می‌تواند بستر رقابت حتی با شرکت‌های دارویی بین‌المللی را فراهم کند.

روش‌ها

مواد و تجهیزات استفاده شده

ویتامین B12 از شرکت داروسازی رها (ایران) تأمین شد. هیالورونیک اسید، اسید بوریک و بنزالکونیوم کلراید از شرکت سیگما آلدردیج ۲ (آمریکا) تهیه شد. بقیه مواد در این مطالعه از شرکت مرک آلمان تهیه شد.

تهیه فرمولاسیون قطره چشمی

برای تهیه قطره چشمی، ۴۰ میکروگرم در میلی‌لیتر ویتامین B12 با غلظت هیالورونیک اسید ۰/۲ درصد به ترتیب جدول شماره ۱ مواد با هم ترکیب شدند. ابتدا سدیم کلراید، منیزیم کلراید، پتاسیم کلراید و کلسیم کلراید در آب حل شدند و سپس بنزالکونیوم کلراید به‌عنوان ماده محافظ به محلول اضافه شد. محلول به‌دست‌آمده توسط اتوکلاو استریل شد و سپس هیالورونیک اسید و ویتامین B12 در زیر هود لامینار به فرمولاسیون تهیه‌شده اضافه شدند. در انتها با افزودن بوریک اسید میزان اسیدیته فرمول در محدوده ۵/۵ تا ۶ تنظیم شد.

تهیه طیف UV از فرمولاسیون حاوی B12

جهت بررسی تغییرات غلظت ویتامین B12 در فرمولاسیون تهیه‌شده از طیف‌سنجی UV استفاده شد. باتوجه‌به نتایج حاصل ویتامین B12 در طول موج ۳۶۱ نانومتر جذب UV داشته و پیک نسبتاً واضحی داشت. با تهیه غلظت‌های مختلف از ویتامین B12 (۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰، ۱۲۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) و با استفاده از بلانک (آب مقطر) منحنی استاندارد مربوط به ویتامین B12 رسم شد.

بررسی PH و خصوصیات ظاهری فرمولاسیون تهیه‌شده

جهت بررسی PH از دستگاه PH متر استفاده شد. خصوصیات ظاهری فراورده تهیه‌شده از لحاظ رنگ و هموزنیت در زمان‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت.

بررسی ویسکوزیته و اسمولاریته فرمولاسیون تهیه شده

جهت بررسی ویسکوزیته (Brookfield viscometer, USA) و اسمولاریته (Gonotec, Germany) فرمولاسیون تهیه‌شده

خشکی چشم از جمله بیماری‌های وابسته به سنی است که با بیش از ۷ میلیون نفر مبتلا (۹ درصد جمعیت) در کشور از جمله شایع‌ترین بیماری‌های چشمی محسوب می‌شود. شیوع خشکی چشم در سراسر جهان متغیر است [۱، ۲]. ساختار اشک چشم از ۳ لایه تشکیل شده است، شامل لایه موسین که از گلیکوکالیس تشکیل شده است و داخلی‌ترین لایه است، لایه آبی که وظیفه ایجاد محیط مناسب جهت تغذیه و اکسیژن‌رسانی به سلول‌های قرنیه را دارد و لایه لیپیدی که خارجی‌ترین لایه بوده و مهم‌ترین وظیفه آن پایدار کردن اشک چشم و جلوگیری از تبخیر آن است [۳].

یکی از مهم‌ترین درمان‌های شناخته‌شده برای بیماری‌های چشم استفاده از قطره‌های موضعی چشمی است که در اغلب موارد باعث بهبود وضعیت بیمار خواهد شد. از محصولات کاربردی و مؤثر در درمان می‌توان به نمونه قطره‌های چشمی تجاری Ar-telac Rebalance و Vitadrop اشاره کرد که حاوی ویتامین B12 و هیالورونیک اسید است. ویتامین B12 یک عامل اساسی در حفظ سلامت چشم است و دارای خواص آنتی‌اکسیدانی است که سبب محافظت سطح چشم از آسیب‌های ناشی از عوامل آسیب‌زا مانند گونه‌های اکسیژن فعال^۱ می‌شود. از سوی دیگر ویتامین B12 غالباً در بیماران دارای خشکی چشم شدید که از درد چشمی نوروپاتی رنج می‌برند تجویز شده و اخیراً فرم‌های تزریقی و موضعی ویتامین B12 برای درد چشم و درمان خشکی چشم مورد استفاده قرار می‌گیرند [۴]. پلیمر هیالورونیک اسید نیز با خصوصیات زیست‌سازگاری و فیزیکی‌اش، بسیار شبیه به اشک طبیعی چشم است و همچنین یک روان‌کننده بسیار قوی است [۵]. پلیمر هیالورونیک اسید از اجزای مهم ماتریکس خارج سلولی است و مدت‌زمان باقی ماندن آن در سطح چشم به‌طور معناداری طولانی است [۶]. علاوه‌بر آن مطالعات نشان داده‌اند استفاده از پلیمر هیالورونیک اسید می‌تواند تغییرات مفیدی در ضخامت اشک چشم ایجاد کند [۴، ۷].

یکی از مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده اثربخشی بالینی و افزایش پذیرش بیمار، زمان اثربخشی دارو در چشم است. مدت‌زمان کوتاه ماندگاری قطره‌های اشکی می‌تواند باعث افزایش نیاز به استفاده از قطره شده و میزان رضایت بیمار را کاهش دهد [۸-۱۱]. استفاده از قطره‌های چشمی حاوی اسید هیالورونیک در مقایسه با اشک‌های مصنوعی دیگر به دلیل افزایش ماندگاری روی سطح چشم بیشتر مورد پذیرش بیماران قرار گرفته است [۱۲-۱۴]. شیوع بالای بیماری‌های چشمی و نیاز قابل توجه به داروهای اختصاصی مربوط از یک‌سو و توجه به شرایط کنونی کشور، ضرورت تهیه فراورده‌های جدید با اثربخشی مطلوب را در داخل کشور ضروری می‌کند که ضمن تأمین نیازهای درمانی

1. Reactive Oxygen Species (ROS)

2. Sigma-Aldrich

جدول ۱. لیست مواد مورد استفاده در فرمولاسیون تهیه شده

نام ماده	مقدار مصرفی
H ₂ O	350mL
H ₃ BO ₃	350mg
NaCl	2/1gr
CaCl ₂	17/5mg
MgCl ₂	21mg
KCl	490mg
Benzalkonium chloride	35mg
Hyaluronic Acid	0/7gr
Vit B12	35µg

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

اسمولاریته و ویسکوزیته مورد بررسی قرار گرفت و همچنین در انتهای مطالعه تست برسی اثربخشی ماده محافظ انجام شد.

یافته‌ها

طیف جذب UV از ویتامین B12 و تهیه منحنی استاندارد:

مطابق نتیجه به دست آمده در تصویر شماره ۱ ویتامین B12 در طول موج ۳۶۱ نانومتر حداکثر جذب را داشت.

منحنی استاندارد تهیه شده از ویتامین B12 در تصویر شماره ۲ ارائه شده است. در تست پایداری مطابق با معادله به دست آمده در زمان‌های مختلف مقدار ویتامین B12 مورد ارزیابی قرار گرفت.

در زمان‌های مختلف در دمای ۳۷ درجه، از خدمات دانشکده داروسازی شهید بهشتی استفاده شد.

بررسی اثربخشی ماده محافظ

تست بررسی اثربخشی ماده محافظ طبق فارماکوپه آمریکا ۴۳ و با استفاده از خدمات آزمایشگاه مرجع غذا و دارو (توان) بعد از ۶ ماه تست پایداری مورد بررسی قرار گرفت.

بررسی پایداری فرمولاسیون قطره چشمی

جهت بررسی پایداری فرمولاسیون تهیه شده، قطره چشمی در درجه حرارت ۴۰ و رطوبت ۷۵ درصد به مدت ۶ ماه نگهداری شد و در این مدت هر ماه خواصی چون رنگ، یکنواختی و حضور ذرات در فرمولاسیون مقدار B12 براساس جذب UV و میزان

جدول ۲. پایداری فرمولاسیون تهیه شده در مطالعه

ماه	PH	یکنواختی	وجود ذره	رنگ	اسمولاریته (Osmol/kg)	ویسکوزیته (Cp)	مقدار B12 (µg/ml)
۱	۵٫۵	یکنواخت	عدم وجود ذره	صورتی	۲۵۰	۵٫۱۱	۴۰
۲	۵٫۵	یکنواخت	عدم وجود ذره	صورتی	-	-	۴۰
۳	۵٫۵	یکنواخت	عدم وجود ذره	صورتی	۲۵۴	۵٫۱۱	۴۰
۴	۵٫۵	یکنواخت	عدم وجود ذره	صورتی	-	-	۴۰
۵	۵٫۵	یکنواخت	عدم وجود ذره	صورتی	-	-	۴۰
۶	۵٫۵	یکنواخت	عدم وجود ذره	صورتی	۲۵۱	۵٫۱۴	۴۰

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

جدول ۳. تست بررسی عملکرد ماده محافظ در طول ۲۸ روز

Conforms	Specification Recovery (%)	کنترل منفی	گروه آزمایش (۱۰ ^{-۲})	گروه آزمایش (۱۰ ^{-۲})	گروه آزمایش (۱۰ ^{-۱})	کنترل مثبت (cfu/ml)	میکروارگانیزم
Conform	More than 50	Negative	۱۴۶-۱۴۳	۱۴۴-۱۴۱	۱۴۵-۱۴۲	۱۴۹-۱۴۱	E coli
Conform	More than 50	Negative	۱۳۶-۱۳۳	۱۳۷-۱۳۵	۱۳۴-۱۳۱	۱۳۸-۱۳۲	P aeruginosa
Conform	More than 50	Negative	۱۵۶-۱۵۱	۱۵۵-۱۵۳	۱۵۶-۱۵۲	۱۵۷-۱۵۱	S aureus
Conform	More than 50	Negative	۹۱-۸۸	۸۹-۸۸	۹۳-۸۶	۹۲-۹۸	Candida Albicans
Conform	More than 50	Negative	۶۵-۶۰	۶۶-۶۲	۶۵-۶۳	۶۷-۶۱	Aspergillus brasiliensis

مجله دانشگاه علوم پزشکی کین

بحث

بررسی خصوصیات فیزیکی و شیمیایی فرمولاسیون ویتامین B12

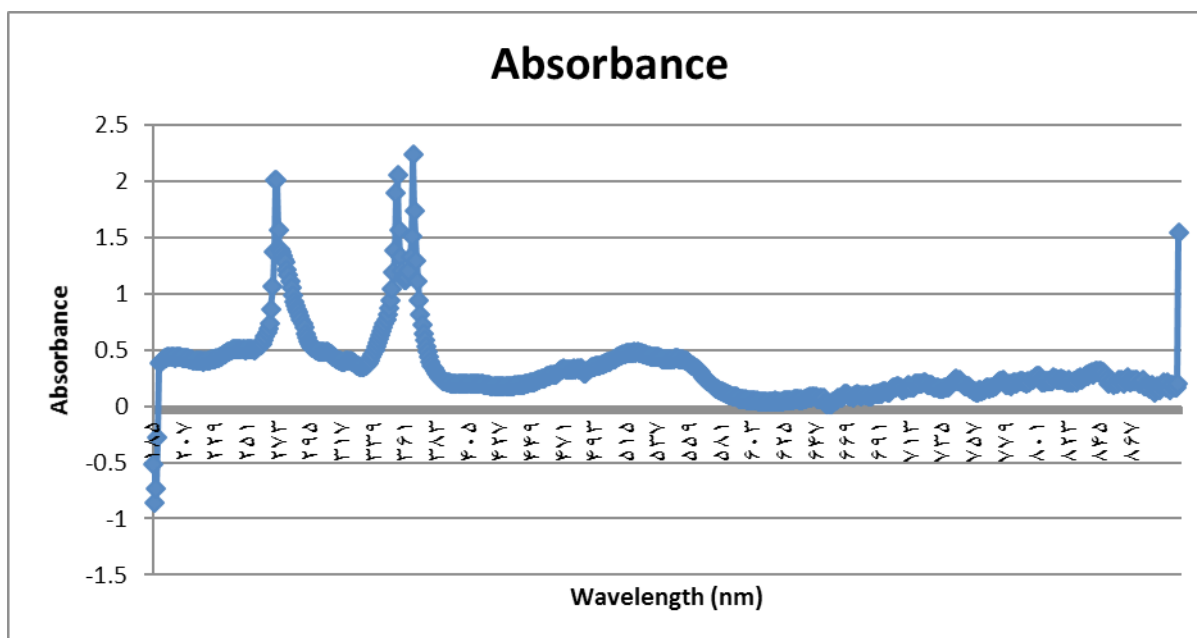
از مهم‌ترین روش‌های درمان بیماری‌های چشم استفاده از قطره‌های موضعی چشمی است. در حال حاضر در دنیا از محصولات مختلفی جهت درمان بیماری خشکی چشم استفاده می‌شود. از نمونه قطره‌های چشمی حاوی ویتامین B12 و هیالورونیک اسید می‌توان به قطره‌های اشک مصنوعی Artelac و Rebalance و Vitadrop اشاره کرد. به دلیل اثرات مثبت حضور ویتامین B12 و هیالورونیک اسید، تهیه و فرمولاسیون آن به نظر می‌رسد برای درمان بیماری خشکی چشم جامعه ایران ضرورت داشته باشد.

استفاده از قطره‌های چشمی حاوی اسید هیالورونیک در مقایسه با اشک‌های مصنوعی دیگر به دلیل افزایش ماندگاری

فرمولاسیون تهیه‌شده در زمان‌های مختلف طبق جدول شماره ۲ مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج تست پایداری تسریع‌شده طبق گایدلاین سازمان بهداشت جهانی بعد از ۶ ماه در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

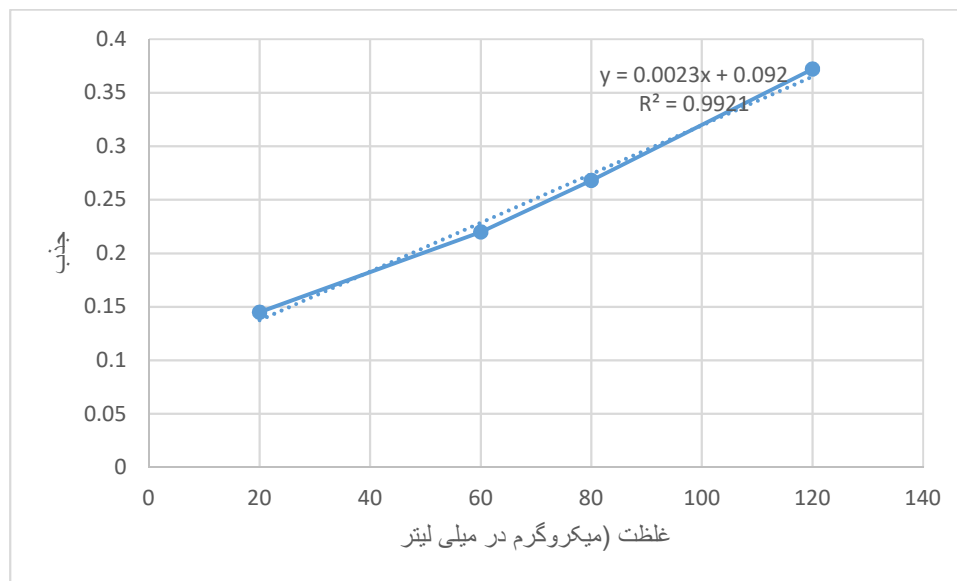
بررسی اثربخشی ماده محافظ

طبق جدول شماره ۳ نتایج حاصل از توانمندی ماده مؤثره در غلظت تهیه‌شده در فرمولاسیون قطره چشمی نشان می‌دهد که ماده محافظ انتخاب‌شده (بنزالکونیوم کلراید) در غلظت تهیه‌شده می‌تواند گزینه مناسبی جهت محافظت از فرمولاسیون چشمی باشد و نتایج حاصل با فارماکوپه آمریکا مطابقت دارد.



مجله دانشگاه علوم پزشکی کین

تصویر ۱. طیف UV و پیک‌های حاصل از قطره چشمی



تصویر ۲. منحنی استاندارد ویتامین B12

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

سدیم کلراید، منیزیم کلراید، کلسیم کلراید و پتاسیم کلراید نشان داده شد فرمول تهیه شده مشابه با فرمولاسیون استفاده شده در این مطالعه می تواند پایداری مناسبی داشته باشد و به طور مؤثری باعث خشکی چشم در زنان یائسه شده و پایداری اشک چشم را نیز افزایش دهد [۱۹، ۲۰]

نتیجه گیری

باتوجه به نتایج به نظر می رسد فرمولاسیون تهیه شده بعد از تست پایداری تسریع شده طبق گایدلاین سازمان بهداشت جهانی کارایی لازم را به عنوان قطره اشک مصنوعی دارد و از سوی دیگر می تواند به طور مؤثری ویتامین B12 را به چشم برساند [۱۷]. باتوجه به نتایج حاصل می توان نتیجه گرفت فرمولاسیون تهیه شده با حداقل غلظت بنزالکونیوم کلراید می تواند با داشتن اسمولاریته، ویسکوزیته و pH مشابه فرمولاسیون های تجاری و قابل قبول در صنعت دارویی، گزینه مناسبی جهت درمان خشکی چشم باشد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران با (کد اخلاق: IR.IUMS.REC.1399.1374) تصویب شد.

حامی مالی

مطالعه حاضر با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده است.

روی سطح چشم بیشتر مورد پذیرش بیماران قرار گرفته است و از غلظت های مختلفی از آن در فرمولاسیون چشمی استفاده می شود. در این مطالعه از غلظت ۰/۲ درصد هیالورونیک اسید استفاده شده که در مطالعات نشان داده شده است می تواند به طور مؤثری التهابات چشم را برطرف کرده و در بیماری خشکی چشم مؤثر باشد و از سوی دیگر عارضه های ایجاد نکند [۱۵]. در فرمولاسیون قطره چشمی Omk2 نیز غلظت هیالورونیک اسید ۰/۲ درصد و میزان ویتامین B12 معادل ۰/۰۵ درصد بوده است. از سوی دیگر ویتامین B12 غالباً در بیماران دارای خشکی چشم شدید که از درد چشمی نوروپاتیک رنج می برند تجویز شده و اخیراً فرم های تزریقی و موضعی ویتامین B12 برای درد چشم و درمان خشکی چشم مورد استفاده قرار می گیرند [۴]. نتایج حاصل از فرمولاسیون تهیه شده نشان می دهد قطره چشمی حاوی ویتامین B12 بعد از ۶ ماه پایداری مناسبی از خود نشان داده است و مقدار ماده مؤثره تغییری نکرده است. از سوی دیگر در این مطالعه از حداقل غلظت ماده محافظ بنزالکونیوم کلراید استفاده شد که باتوجه به نتایج تست کارایی ماده محافظ توانسته است بعد از ۶ ماه مطالعه پایداری، همچنان کارایی خود را حفظ کند [۱۶، ۱۷]. از سوی دیگر در مطالعه ای در سال ۲۰۲۱ با استفاده از پلیمرهای مخاط چسب دیگر، شامل کیتوزان، کارباپول ۹۷۱، هیدروکسی پروپیل متیل سالیسیلات و آلژینات قطره چشمی حاوی ویتامین B12 فرموله شد و نشان داده شد استفاده از پلیمرهای طبیعی می تواند به طور مؤثری جهت دارورسانی ویتامین B12 مورد استفاده قرار گیرد [۱۸]. همچنین در مطالعه ای در سال ۲۰۲۲ با تهیه قطره چشمی حاوی ۰/۳ درصد هیالورونیک اسید و ویتامین B12 به همراه الکترولیت های

مشارکت نویسندگان

مفهوم سازی و طراحی مطالعه: علی رستگاری، زهره محمدی و
هما فقیهی؛ کسب، تحلیل و تفسیر داده ها: علی رستگاری، زهره
محمدی و ساناز رضایی شیراز؛ تهیه پیش نویس دست نوشته: علی
رستگاری و زهره محمدی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مطالعه تعارض منافع ندارد.

References

- [1] Doganay S, Guzel D, Ozdemir I, Yuvaci I. Evaluation of tear fluid and ocular dominance in patients with refractive error. *International Journal of Health Services Research and Policy*. 2018; 3(2):53-60. [Link]
- [2] Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Survey of Ophthalmology*. 1977; 22(2):69-87. [DOI:10.1016/0039-6257(77)90087-X] [PMID]
- [3] Tiffany J. Individual variations in human meibomian lipid composition. *Experimental Eye Research*. 1978; 27(3):289-300. [DOI:10.1016/0014-4835(78)90164-1] [PMID]
- [4] Gurny R, Ryser JE, Tabatabay C, Martenet M, Edman P, Camber O. Precorneal residence time in humans of sodium hyaluronate as measured by gamma scintigraphy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1990; 228(6):510-2. [DOI:10.1007/BF00918481] [PMID]
- [5] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *The Ocular Surface*. 2017; 15(3):276-83. [DOI:10.1016/j.jtos.2017.05.008] [PMID]
- [6] Partenhauser A, Bernkop-Schnürch A. Mucoadhesive polymers in the treatment of dry X syndrome. *Drug Discovery Today*. 2016; 21(7):1051-62. [DOI:10.1016/j.drudis.2016.02.013] [PMID]
- [7] Snibson GR, Greaves JL, Soper ND, Prydal JJ, Wilson CG, Bron AJ. Precorneal residence times of sodium hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye*. 1990; 4(4):594-602. [DOI:10.1038/eye.1990.83] [PMID]
- [8] Messmer EM. [Osmoprotection as a new therapeutic principle (German)]. *Der Ophthalmologe*. 2007; 104(11):987-90. [DOI:10.1007/s00347-007-1649-z] [PMID]
- [9] Foulks GN. Pharmacological management of dry eye in the elderly patient. *Drugs & Aging*. 2008; 25(2):105-18. [DOI:10.2165/00002512-200825020-00003] [PMID]
- [10] Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *The Ocular Surface*. 2017; 15(3):575-628. [DOI:10.1016/j.jtos.2017.05.006] [PMID]
- [11] Hasegawa T, Amako H, Yamamoto T, Tazawa M, Sakamoto Y. Corneal-protective effects of an artificial tear containing sodium hyaluronate and castor oil on a porcine short-term dry eye model. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2014; 76(9):1219-24. [DOI:10.1292/jvms.14-0143] [PMID]
- [12] Maïssa C, Guillon M, Simmons P, Vehige J. Effect of castor oil emulsion eyedrops on tear film composition and stability. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2010; 33(2):76-82. [DOI:10.1016/j.clae.2009.10.005] [PMID]
- [13] Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M. Carbomer and sodium hyaluronate eyedrops for moderate dry eye treatment. *Optometry and Vision Science*. 2008; 85(8):750-7. [DOI:10.1097/OPX.0b013e318182476c] [PMID]
- [14] Vogel R, Crockett RS, Oden N, Laliberte TW, Molina L; Sodium Hyaluronate Ophthalmic Solution Study Group. Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0.18% sodium hyaluronate ophthalmic solution (vismed, rejena). *American Journal of Ophthalmology*. 2010; 149(4):594-601. [DOI:10.1016/j.ajo.2009.09.023] [PMID]
- [15] Pinto-Fraga J, López-de la Rosa A, Blázquez Arauzo F, Urbano Rodríguez R, González-García MJ. Efficacy and safety of 0.2% hyaluronic acid in the management of dry eye disease. *Eye & Contact Lens*. 2017; 43(1):57-63. [DOI:10.1097/ICL.0000000000000236] [PMID]
- [16] United States Pharmacopeia. USP 39-NF34. Maryland: The United States Pharmacopeial; 2016.
- [17] Kopp-Kubel S, Zahn M. The WHO stability guideline. In: Mazzo DJ, editor. *International stability testing*. Boca Raton: CRC Press; 2020. [DOI:10.1201/9781003076087-18]
- [18] No Author. Omk2 eye drops [Internet]. 2024 [Updated 2024 June 29]. Available from: [Link]
- [19] Mohamad SA, Alaaeldin E, Abdallah RM, Mansour HF. A new approach for dry eye management by mucoadhesive in situ gel of Vitamin B12: Formulation, In vitro and In vivo Assessment. *AAPS PharmSciTech*. 2021; 22(3):87. [DOI:10.1208/s12249-021-01957-4] [PMID]
- [20] De-Hita-Cantalejo C, Sánchez-González MC, Silva-Viguera C, García-Romera MC, Fera-Mantero R, Sánchez-González JM. Efficacy of hyaluronic acid 0.3%, cyanocobalamin, electrolytes, and P-Plus in menopause patients with moderate dry eye disease. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2022; 260(2):529-35. [DOI:10.1007/s00417-021-05415-6] [PMID]