



# Глазные лекарственные формы.

- Глазные лекарственные формы занимают особое место среди других лекарственных форм в связи со спецификой их применения и особенностями строения органа зрения. Зоной резорбции глаза является наружная оболочка глазного яблока – роговица, которая по своему строению является сложным физиологическим барьером: она состоит из чередующихся слоев липидов и воды. Поэтому процесс всасывания лекарственных веществ через роговицу в значительной степени зависит от их физико-химического состояния, их гидрофильности или липофильности, то есть эффективность действия глазных лекарственных форм зависит от способности преодоления лекарственным веществом липидного и водного барьеров.

- Слизистая оболочка глаза является самой чувствительной из всех слизистых организма. Она резко реагирует на внешние раздражители – механические включения, несоответствие осмотического давления и значения рН вводимых в глаз ЛП осмотическому давлению и значению рН слезной жидкости. Слезная жидкость является защитным барьером для микроорганизмов благодаря наличию в ней лизоцима (фермент мурамидаза).

- При различных заболеваниях глаз содержание лизоцима в слезной жидкости значительно снижается, что способствует размножению микроорганизмов, которые вызывают тяжелые заболевания. Поэтому наряду с общими требованиями для многих ЛФ к ним предъявляются повышенные требования: стерильность, стабильность, изотоничность, отсутствие механических включений и раздражающего действия, точность дозирования.

Из глазных  
лекарственных форм  
наиболее часто  
применяют:

- капли,
- мази,
- глазные пленки,
- офтальмологические растворы для промывания.



# Глазные капли.

**Глазные капли** являются растворами лекарственных веществ и предназначены для введения в конъюнктивальный мешок глаза.

Инстиллируемые лекарственные формы могут быть представлены:

- водными растворами;
- масляными растворами;
- суспензиями с размером частиц 10—12 мкм.

Глазные капли чаще всего представляют собой многокомпонентные смеси лекарственных веществ. При их изготовлении необходимо руководствоваться общей статьей ГФ Х1.

## Основные требования, которым должны соответствовать глазные капли:

- - стерильность;
- - отсутствие механических включений;
- - комфортность (изотоничность, изогидричность - оптимальное значение рН);
- - химическая и микробиологическая стабильность;
- - отсутствие раздражающего и токсического действия;
- - пролонгирование действия.

# Обеспечение химической стабильности.

- Основными способами стабилизации глазных капель являются регулирование значений рН и введение в состав растворов, содержащих легкоокисляющиеся вещества, антиоксидантов.
- Для регулирования значения рН используются буферные растворители. Чаще всего в качестве буферного растворителя применяется борная кислота 1,9 – 2%. В качестве антиоксидантов: натрия сульфит, натрия метабисульфит и трилон Б.



# Стерильность.

- Это одно из главных требований. Особенно опасна загрязненность глазных капель синегнойной палочкой и золотистым стафилококком. В результате инстилляций нестерильных глазных капель могут наступать тяжелые последствия, приводящие к слепоте. Микробная контаминация обуславливает также нестойкость глазных капель при хранении. Через несколько дней после изготовления в нестерильных глазных каплях обнаруживаются видимые признаки микробной контаминации – муть, плесень, осадок.

- Стерильность глазных капель достигается такими же методами, как и стерильность растворов для инъекций – приготовлением в асептических условиях и использованием того или иного способа стерилизации. Способ стерилизации глазных капель зависит от устойчивости ЛВ в растворах к температурному воздействию.
- Способы и режим стерилизации глазных капель аптечного производства утверждены приказом МЗ РФ № 214.

# Обеспечение отсутствия механических включений

- По аналогии с инъекционными растворами глазные капли фильтруются через стеклянные (№3), бумажные или мембранные фильтры с одновременной стерилизацией.
- Поскольку при фильтровании происходят большие потери, а это отражается на точности концентрации ЛВ в глазных каплях, особенно при очень низких концентрациях ЛВ, прибегают к использованию концентрированных растворов.

# Обеспечение комфортности.

- В большинстве случаев дискомфортные явления при использовании глазными каплями обусловлены несоответствием осмотического давления и значения рН глазных капель таковым в слезной жидкости.
- В норме слезная жидкость имеет осмотическое давление, такое же как плазма крови и как изотонический (0,9%) раствор натрия хлорида. Желательно, чтобы и глазные капли имели такое осмотическое давление. Допускаются отклонения и показано, что глазные капли вызывают неприятные ощущения при концентрациях от 0,7 до 1,1%.

- Иногда врачи выписывают гипертонические глазные капли, т.к. они оказывают более быстрое, особенно антимикробное действие.
- На комфортность глазных капель большое влияние оказывает значение рН. Большинство глазных капель имеет рН в пределах 4,5 – 9.
- Оптимальное значение – 7,4. При значениях рН > 9 и < 4,5 глазные капли вызывают при закапывании сильное слезотечение, чувство жжения, рези.

# Обеспечение химической и микробиологической стабильности.

- Основными способами стабилизации глазных капель являются регулирование значений рН и введение в состав растворов, содержащих легкоокисляющиеся вещества, антиоксидантов. Для регулирования значения рН используются буферные растворители. Чаще всего в качестве буферного растворителя применяется борная кислота 1,9 – 2%. В качестве антиоксидантов: натрия сульфит, натрия метабисульфит и трилон Б.

## Лекарственные вещества, применяемые в форме глазных капель, можно разделить на три группы в зависимости от значений pH растворов:

- - соли алкалоидов и синтетических азотистых оснований, а также другие вещества, устойчивые к гидролизу и окислению в кислой среде. Эти вещества рекомендуется стабилизировать борной кислотой, а также буферными растворами разных составов, обеспечивающих устойчивость реакции среды.
- - вещества, устойчивые в щелочной среде (сульфацил натрия), их можно стабилизировать гидроксидом натрия, натрия тетраборатом, натрия гидрокарбонатом и буферными растворами со щелочным значением pH.
- - легко окисляющиеся вещества, для их стабилизации применяются антиоксиданты.

- В качестве консервантов глазных капель наиболее широко используются следующие вещества:
  - хлорбутанола гидрат (0,5%);
  - спирт бензиловый (0,01%);
  - парабены (нипагин, нипазол 0,2%);
  - левомицетин 0,2% с борной кислотой 1,9%.



## ■ **Обеспечение пролонгированного действия.**

- Недостатком глазных капель является короткий период терапевтического действия. Это обуславливает необходимость их частой инстилляций, а также представляет опасность для глаза. Например, максимум гипотензивного эффекта водного раствора пилокарпина гидрохлорида у больных глаукомой наблюдается только в течение 2 часов, поэтому приходится производить до 6 раз в сутки инстилляцию глазных капель. Частые инстилляций водного раствора смывают слезную жидкость, содержащую лизоцим, и тем самым создают условия для возникновения инфекции.

- Сократить частоту истилляций глазных капель и одновременно увеличить время контакта с тканями глаза можно путем пролонгирования является включение в состав глазных капель вязких растворителей, которые замедляют быстрое вымывание ЛВ из конъюнктивального мешка. В качестве таких веществ раньше использовали масла (подсолнечное рафинированное, персиковое или абрикосовое). Однако более эффективными пролонгаторами для глазных капель оказались синтетические гидрофильные ВМС

# Частная технология глазных капель.

Rp.: Pilocarpini hydrochloride 1% - 10 ml

D.S.: по 1 кап. 2 раза в день.

- РП
- Объем общий 10 мл
- Пилокарпина гидрохлорида 0,1
- Натрия хлорида 0,07
- Воды очищенной 10 мл

1) E пил. 0,22

0,22 - 1,0

X - 0,1

X = 0,022 натрия хлорида

2) Концентрация

0,022 - 10

X - 100

X = 0,22% - раствор гипотонический

0,22 % < 0,7 - 1,1%

3)  $0,09 - 0,022 = 0,068 = 0,07$

Rp.: Acidi ascorbinici 1% - 10 ml  
Riboflavini 0,001  
D.S.: по 2 капли 3 раза в день.

РП

Объем общий 10 мл

Кислоты аскорбиновой 0,1

Раствора рибофлавина 0,02% (1:5000) 5 мл

Воды очищенной 5 мл

1)  $E_{\text{аск.к.}} = 0,18$

$0,18 - 1,0$

$X - 0,1$

$X = 0,018$

2) Концентрация:

$0,018 - 10$

$X - 100$

$X = 0,18\%$  раствор гипотонический

3)  $0,09 - 0,018 = 0,072$  – натрия хлорида для доизотонирования.



# Глазные мази

- Глазные мази представляют собой лекарственные формы мягкой консистенции, способные образовывать при нанесении на конъюнктиву глаза ровную сплошную пленку.

## Глазные мази должны отвечать следующим условиям:

- 1) лекарственные вещества, нерастворимые в мазевой основе, должны быть измельчены до минимальной степени дисперсности, обеспечивающей полную сохранность слизистой оболочки и отсутствие ощущения дискомфорта при внесении мази;
- 2) мазевая основа не должна иметь посторонних включений и примесей; необходимо, чтобы она была стерильной, нейтральной, легко и равномерно распределялась по слизистой оболочке конъюнктивы и глаза;
- 3) глазные мази должны быть приготовлены при строжайшем соблюдении правил асептики;
- 4) pH мази должен соответствовать pH слезной жидкости, поскольку в противном случае возникает слезотечение и происходит быстрое вымывание лекарства.

- В качестве основы ГФ рекомендует смесь вазелина сорта «для глазных мазей» (90 частей) и безводного ланолина (10 частей).
- Эта смесь имеет преимущество в применении, так как чистый вазелин плохо смачивается слезной жидкостью и вследствие этого неравномерно распределяется на конъюнктиве.

# Частная технология глазных мазей

Rp.: Ung. Hydrargiri oxydi flavi 10,0

D.S.: закладывать за веко.

Фармакопейная мазь. Мазь суспензия.

РП

Окиси ртути желтой 0,2

Вазелиновое масло 0,2

Ланолин б/в 1,6

Вазелин 8,0

Rp.: Ung. Sulfacyli Natrii 30% -20,0

D.S.: закладывать за веко.

РП

Масса общая 20,0

Сульфацила натрия 6,0

Воды очищенной 4,0

Ланолин б\в 4,0

Вазелиновое масло 3,0

Вазелин 3,0

## Глазные пленки. (ГЛП).

- Представляют собой твердые пластинки овальной формы с ровными краями (длиной 6 – 9 мм, шириной 3 – 4,5мм, толщиной 0,35 мм, масса 0,015 г).
- ГЛП имеют ряд преимуществ перед другими глазными ЛФ: с их помощью удается продлить действие и повысить концентрацию ЛВ в тканях глаза, уменьшить число введений с 5 – 8 до 1 – 2 раз в сутки. ГЛП закладывают в конъюнктивальный мешок, за 10 – 15 секунд они смачиваются слезной жидкостью и становятся эластичными. Через 20 – 30 минут пленка превращается в вязкий сгусток полимера, который через приблизительно 90 минут полностью растворяется, создавая тонкую равномерную пленку.

# Лекарственные формы с антибиотиками



- Антибиотики- это специфические продукты жизнедеятельности, обладающие высокой физиологической активностью по отношению к определенным группам микроорганизмов и к злокачественным опухолям, избирательно задерживающие их рост или полностью подавляющие развитие.



- Антибактериальная активность антибиотиков выражается в единицах действия (ЕД), соответствующих действию определенной единицы массы химически чистого кристаллического вещества.



# При изготовлении лекарственных форм с антибиотиками необходимо учитывать следующие моменты:

- Неустойчивость структуры и разрушение в кислой и щелочной среде.
- Нестабильность водных растворов.
- Несовместимость антибиотиков со многими вспомогательными веществами.
- Термолабильность.
- Влияние внешних факторов (свет, влажность и др.)
- Асептические условия приготовления необходимы для сохранения активности антибиотиков, так как в присутствии микроорганизмов они теряют свою активность.
- Антибиотики разрушаются ферментами ЖКТ.
- Относительное быстрое развитие резистентности микроорганизмов.
- Возможность аллергических реакций при работе с антибиотиками.
- Антагонизм между антибиотиками (например: левомецетин и пенициллин несовместимы).

Rp.: Ung. Benzylpenicillini – Natrii 20,0

D.S.: закладывать за веко.

- Мазь суспензионного типа.
- В случае отсутствия указаний по концентрации мазь с бензилпенициллином готовится из расчета 10 000 ЕД на 1,0.

- $10\ 000 \times 20 = 200\ 000\ \text{ЕД}$

$$1\ 000\ 000\ \text{ЕД} - 0,65$$

$$200\ 000\ \text{ЕД} - X$$

$$X = 0,13\ \text{бензилпенициллина натрия.}$$

Глазной основы (1:4) до 20,0

## Технология изготовления:

- В стерильную ступку помещают 0,13 бензилпенициллин натрия, растирают по правилу Дерягина с глазной основой (с вазелиновым маслом бензилпенициллин растирается в случае, если оно указано в рецепте).

# Лекарственные формы для новорожденных и детей первого года жизни.

- Лекарственная терапия взрослых и детей имеет существенные различия. Детский организм отличается от взрослого рядом анатомо-физиологических особенностей, характерных для каждого возраста и позволяющих рассматривать каждый этап в жизни ребенка как несколько иной тип организма.

- У новорожденных детей не все системы организма достаточно развиты. Суточный обмен внеклеточной жидкости у грудного ребенка составляет 50%, в то время как у взрослого 14%. Организм новорожденного содержит большее количество воды, кровь совершает полный оборот почти в 2 раза быстрее, чем у взрослого человека, имеются различия в гидратации тканей. Кислотность желудочного сока новорожденного в несколько раз выше, чем у взрослого.

- Метаболизм лекарственных веществ также отличается от такового у взрослых, как в качественном, так и в количественном отношении. Печень новорожденного извлекает меньше веществ из кровяного русла, причем отмечается более низкая активность окисляющих ферментов. Метаболиты веществ также необычны. У новорожденного уровень клубочковой фильтрации ниже, чем у взрослых, поэтому большинство лекарственных веществ, выводимых с помощью фильтрации в клубочках, исчезает из организма значительно медленнее.

- Кроме того, организм новорожденного в первое время жизни оказывается не полностью сформированным, в результате чего очень чувствителен к микроорганизмам, которые могут находиться и в лекарственных препаратах. Микробная контаминация лекарственных форм делает их чрезвычайно опасными для детского организма в отношении развития инфекции. Также возможна пирогенная реакция организма в ответ на введение лекарственных средств, обсемененных микроорганизмами, микроорганизмы могут изменить физические, химические и органолептические свойства лекарственного препарата, в частности, может происходить изменение лекарственного вещества, содержащегося в препарате, а иногда и превращение его в токсический продукт.

## Требования к детским лекарственным формам:

- Стерильность.
- Отсутствие механических включений.
- Отсутствие аллергических реакций.
- Отсутствие дискомфортных явлений (вкус, запах).
- Максимальный терапевтический эффект.
- Точность дозирования.



- Растворы для новорожденных и детей до 1 года изготавливаются в асептических условиях массо-объемным методом, без добавления стабилизаторов и консервантов на воде очищенной или апирогенной.
- Весьма важным в технологии жидких лекарственных форм для этой группы детей является требование фасовки растворов по 10 – 20 мл. Растворы во флаконах стерилизуют при температуре  $120 \pm 2^{\circ}\text{C}$  в течение 8 минут. Растворы во флаконах, герметично укупоренных «под обкатку», хранят от 5 до 30 дней в соответствии с установленным сроком годности.

- Приказ МЗ РФ № 214 от 16.07.97 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптеках». (Приложение 3, п. 2.) лекарственные средства для новорожденных детей рекомендует растворы для внутреннего употребления изготавливать на воде очищенной, без стабилизаторов.

- Растворы глюкозы 5%. 10% и 25% концентрации готовят без стабилизатора, стерилизуют при 120°C в течение 8 минут; раствор глюкозы 5% - 100 мл, в состав которого входит 1.0 кислоты аскорбиновой, готовят без стабилизатора на свежeproкипяченной воде, стерилизуют при 100°C в течение 30 минут. Раствор димедрола 0.02% стерилизуют при 120°C в течение 8 минут, его следует использовать только в концентрации 0,02% в фасовке по 10 мл. В условиях родильного дома следует воздерживаться от применения растворов димедрола, учитывая его седативное действие, угнетающее влияние на ЦНС и возможность развития интоксикации. Раствор кислоты аскорбиновой 1% концентрации стерилизуют при 100°C в течение 30 минут, готовят на свежeproкипяченной воде. При фасовке флаконы заполняют доверху.

- Раствор кальция хлорида 3% стерилизуют при 120°C в течение 8 минут, целесообразно использовать для изготовления растворов кальция хлорида его 10 – 50% концентрат. Раствор кислоты хлористоводородной 1% - стерилизуют 8 минут при 120°C, при приготовлении используют разведенную кислоту хлористоводородную (8,2 – 8,4%), принимая ее за 100%.

- Масла для наружного применения стерилизуют в флаконах для кровезаменителей вместимостью 50 мл, закупоренных резиновыми пробками «под обкатку», режим стерилизации 180°C 30 мин. Раствор колларгола 2% концентрации готовят в асептических условиях на стерильной очищенной воде.

- Порошки для внутреннего применения готовят в асептических условиях в соответствии с требованиями Фармакопеи. Для наружного применения присыпку ксероформа стерилизуют в открытом флаконе. Укупоривают флаконы после стерилизации обработанными резиновыми пробками «под обкатку» в асептических условиях. Присыпки готовят путем измельчения порошков с последующей их стерилизацией. Для приготовления присыпок с термостабильными веществами (цинка оксид, тальк, глина белая и др.) их стерилизуют. Термолабильные вещества добавляют асептически. Флаконы с присыпкой ксероформа по 10,0 г стерилизуют в воздушных стерилизаторах в открытых биксах, затем в асептических условиях укупоривают стерильными пробками и хранят в течение 15 суток.

- Мази. При приготовлении мазей для детей, если нет других указаний в рецепте, используют стерильную глазную основу, состоящую из смеси 10 частей ланолина безводного и 90 частей вазелина сорта «для глазных мазей». Например, мази с танином 1% и 5 % готовят в асептических условиях, растворяя танин в минимальном количестве воды стерильной и смешивая со стерильной глазной основой.

- Суппозитории. В качестве основы для приготовления детских суппозиториев обычно применяют те же вспомогательные вещества, что и для взрослых: природные и нейтральные полусинтетические и синтетические жировые основы. Полиэтиленоксидные и желатино-глицериновые основы вследствие их прижигающего действия (поглощают влагу слизистой оболочки прямой кишки, сушат и вызывают перемещение жидкости из тканей в просвет кишки) применять не рекомендуется.



- Растворы для инъекций. Приготовление растворов для инъекций для новорожденных детей осуществляется в соответствии с требованиями ГФ РФ, а также действующими приказами и инструкциями МЗ РФ.

- Контроль качества лекарств. Все лекарственные формы, приготавливаемые для детей, особенно для новорожденных, подвергаются полному химическому контролю.