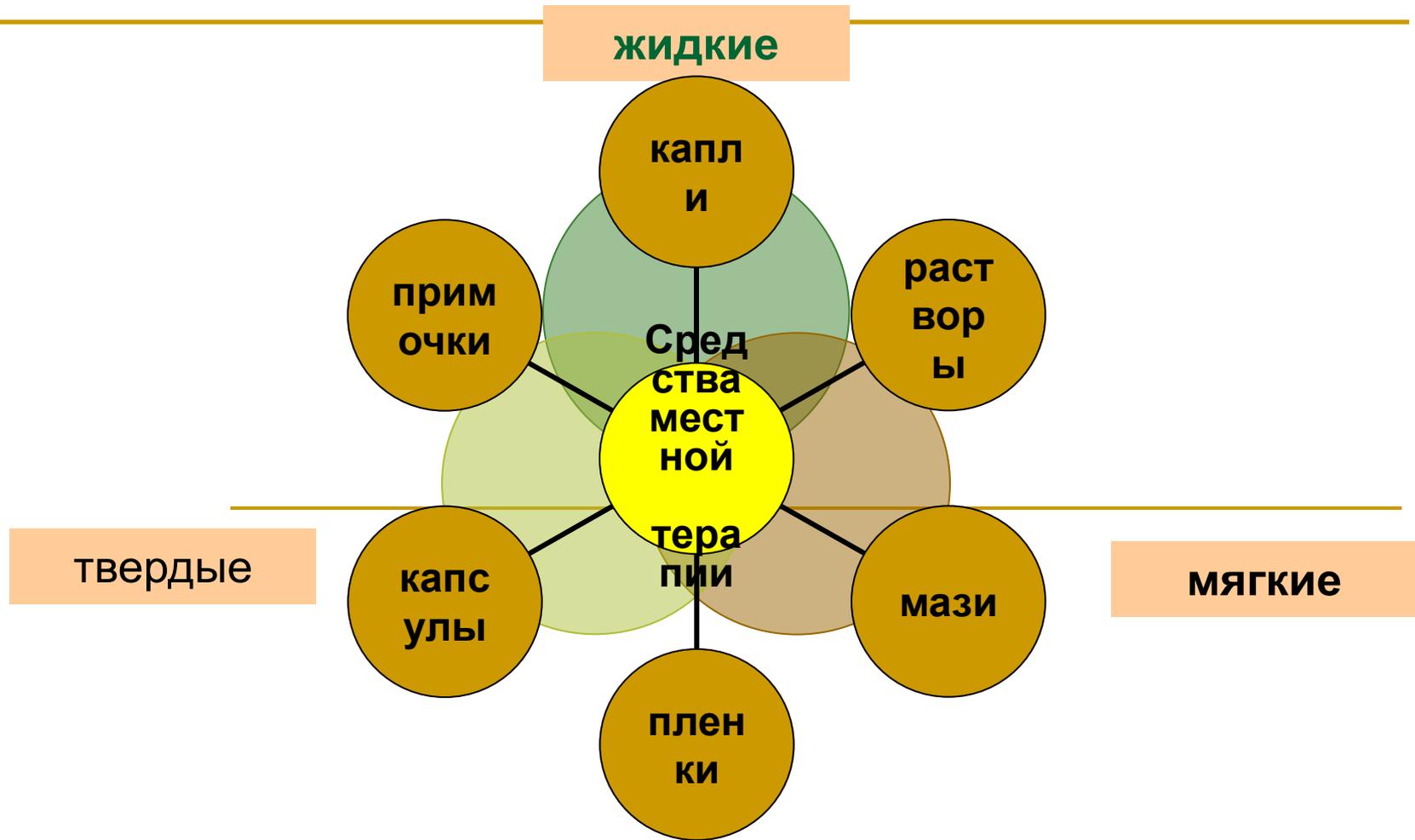


# ЛФ для глаз



Особенности экстемпорального изготовления

# ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛАЗНЫХ ЛФ

- . «...среди органов чувств человека самым драгоценным является орган зрения».
- офтальмолог ак. В.П.Филатов (1875—1956)
- 90 % информации человек получает с помощью зрения.
- Факторы защиты глаза от инфекции:
  - В слезной жидкости здорового глаза содержится лизоцим (бактерицид), при заболеваниях и травмах содержание его снижается.
  - При повреждениях эпителия роговой оболочки, при попадании, микроорганизмы, могут вызывая тяжелые заболевания
- Слизистая глаза - самая чувствительная из всех слизистых организма:
  - резко реагирует на внешние раздражители
    - механические включения,
    - несоответствие осмотического давления и значения рН ЛП осмотическому давлению и значению рН слезной жидкости.
- при изготовлении глазных ЛФ учитывают:
  - анатомические, физиологические и биохимические особенности глаза
  - факторы, влияющие на терапевтическую активность группы ЛФ.

# Глазные капли (ГК) характеристика

- Глазные капли — жидкая ЛФ, предназначенная для инстилляции в глаз, представляют собой водные или масляные растворы или тонкие взвеси ЛВ.

«-»

1. нестерильность,
2. нестойкость,
3. дискомфорт при использовании,
4. короткий срок терапевтического действия,
5. нерациональная упаковка

общая статья ГФ Х  
«Guttae ophthalmicae»

в глазной практике применяют около 80 ЛВ, + их разнообразные сочетания.

в составе ГК :

витамины (кислота аскорбиновая, тиамин, бромид, рибофлавин),  
антибиотики (бензилпенициллин, левомицетин, неомицин и др.),  
антисептики (цинк сульфат, борная кислота, сульфацил-натрий),  
соли алкалоидов (атропина сульфат, пилокарпина г/х и др.),  
стероиды (кортизон, гидрокортизон и др.),  
суспензии промышленного производства (размер частиц 10—12 мкм (как для инъекций), что безопасно для глаза).

---

# требования, предъявляемые к ГК:

- стерильность,
  - отсутствие механических включений,
  - комфортность (изотоничность, изогидричность),
  - химическая стабильность,
  - пролонгированное действие.
-

# Обеспечение стерильности

- Изготовление в асептических условиях
- Стерилизация
- Введение консервантов

■ поражения глаза (слепота) особенно опасны синегнойная палочка и золотистый стафилококк –

■ нестойкость ГК при хранении.

■ видимые признаки микробной контаминации - муть, плесень, осадок

■ Проверка стерильности ГК, изготавливаемых в аптеках - СЭС.

Консерванты препятствуют росту и размножению микроорганизмов, попавших в ГК в процессе использования, и способствуют сохранению их стерильности в течение всего времени применения.

## консерванты:

- хлорбутанола гидрат (0,5 %),
- спирт бензиловый (0,9 %),
- сложные эфиры параоксибензойной кислоты (нипагин и нипазол 0,2 %),
- соли четвертичных аммониевых оснований (бензалкония хлорид, 0,01 %),
- кислота сорбиновая (0,05 - 0,2%).

# Стерилизация ГК

Способ стерилизации ГК зависит от устойчивости ЛВ в растворах к температуре

## Термическая стерилизация

- при  $120^{\circ}\text{C}$  8-12 мин или
- при  $100^{\circ}\text{C}$  30 мин
- без стабилизаторов.

### Растворы

- амидопирин, атропина сульфата,  $\text{HBO}_3$ , дикаина,  $\text{KI}$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{NaCl}$ , кислоты никотиновой, пилокарпина г/х, прозерина, рибофлавина, сульфопиридазин- $\text{Na}$ , фурацилина,  $\text{ZnSO}_4$ , эфедрин г/х, (рибофлавин + кислота аскорбиновая и глюкоза) и др.

## Термическая стерилизация

- с добавлением стабилизаторов см. «Обеспечение химической стабильности глазных капель».

## Стерилизующая фильтрация

бензилпенициллин, стрептомицин с-т, колларгол, протаргол, резорцин и др. –

Одновременно с розливом !!!!

# Обеспечение отсутствия механических включений

- фильтрование через стеклянные (№ 3), бумажные или мембранные фильтры с одновременной стерилизацией..
- Если выписаны ГК объемом 5 -10 мл, то раствор готовят в половинном количестве растворителя, фильтруют через промытый фильтр и смывают его оставшимся количеством растворителя.

точность концентрации зависит от точности отвешивания ЛВ, если меньше 0,05 г:

- использование концентрированных растворов. (те же требования к качеству)
- изготовление раствора большего объема.

Для изготовления глазных капель используют ВАЗ концентраты :

- 0,02 % раствор рибофлавина,
- 4 % раствор кислоты борной,
- 2 % раствор цинка сульфата,
- 2 % или 10 % раствор кислоты аскорбиновой и др.

Перечень концентратов и сроки их хранения указаны в МУ и приказах 214,308.

~~Качество! - изменившиеся растворы к использованию не допускаются.~~

# Обеспечение комфортности

«дискомфорт» обусловлен:

- несоответствием осмотического давления ( $P_{осм.}$ ) слезной жидкости
- несоответствием значения рН ГК слезной жидкости. 4,5 – 9,0

**рН слез.жидкости = рН плаз.крови = рН р-ра NaCl (0,9 %) = 7,4**

**$P_{осм.} \text{ ГК} = P_{осм.} \text{ раствора NaCl от } 0,7 \% \text{ до } 1,4 \%.$**

- Выписывают: изотонические, гипо- и гипертонические ГК.
  - гипертонические ГК оказывают более быстрое, антимикробное действие, но плохо переносятся больными, особенно детьми.
  - если выписаны гипотонические ГК, их «доводят» до изотонических.

# Обеспечение химической стабильности

- Аналогично инъекционным растворам, с учетом обеспечения комфортности.
- Основные способы стабилизации ГК:
  - регулирование pH
    - буферные растворители растворов солей слабых оснований и сильных кислот в качестве буферного растворителя широко применялась кислота борная в концентрации 1,9—2% (pH 5,0).
  - введение в состав растворов (содержащих легкоокисляющиеся вещества) антиоксидантов.
    - натрия сульфит, натрия метабисульфит, трилон Б и др..

- 30 % раствор сульфацил-На по промышленной прописи

Сульфацил-натрия 300 г *	<u>Упаковка:</u> флаконы под обкатку
Натрия метабисульфит 5 г	<u>Стерилизация:</u> 100 °С — 30 мин
Раствор едкого натра 1 г до pH 7,7—8,0	<u>Срок годности:</u> 18 мес
Воды для инъекций до 1 л	

Сульфацил-На 100 г, 200 г, 300 г  
Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 1,5 г,  
Раствор HCl 1 н. 3,5 мл pH 7,5-8,5  
Воды очищенной до 1 л  
Упаковка: флаконы под обкатку  
стерилизация: 120 °С - 8 мин  
Срок годности: 1 мес

<b><u>Витаминные</u></b>	<b>1</b>	<b>2</b>
рибофлавин	0,02	0,02
к-та аскорбиновая	0,2	-
KI	-	2,0
глюкоза	2,0	2,0
трилон Б	0,03	0,03
Na метабисульфит	0,1	-
вода для инъекций или поливинол 1,5% или метилцеллюлоза 1 %		до 100,0

срок хранения:

- 1) 3 мес при 20 °С, 6 мес при 4 °С.
- 2) 3 года

Фетанол 3 % 1 %  
пилокарпина г-х - 1 %  
Na метабисульфит 0,5%  
Нипагин 0,07%  
Нипазол 0,03%  
Боратно-ацетатный буфер до 100%  
pH 6,05  
без термической стерилизации.  
срок хранения 18 мес.

клофелин 0,125%; 0,25%; 0,5 %  
пилокарпина г/х 1 %.  
цитилпиридиния хлорид 0,01 %  
Вода для инъекций до 100%  
Упаковка: флаконы под обкатку  
стерилизация: 120 °С - 8 мин  
Срок годности: 18 мес.

# Обеспечение пролонгирования действия

Слезная жидкость быстро вымывает раствор ПВ (15-20 мин)

короткий период терапевтического действия

частые инстилляци и

неудобно для больных и мед. персонала

опасность для глаза

Добавление 2 % NaКМЦ введение до 3 раз в сутки

гипотензивный эффект 2% водного раствора пилокарпина г/х при глаукоме до 2 ч, введение ГК до 6 раз в сутки  
- резкие колебания в/глазного давления  
- вторичное инфицирование.

- 
- в конце XIX начале XX века применяли:
    - таблетки (oculents), - введение в конъюнктивальный мешок.
    - полупроницаемые капсулы из папиросной бумаги, пропитанной коллодием,
    - желатиновые диски,
    - желатинно-глицериновые диски (так называемые ламеллы) (lamellae).

«+» продолжительное действие «-» плохая растворимость в слезной жидкости.

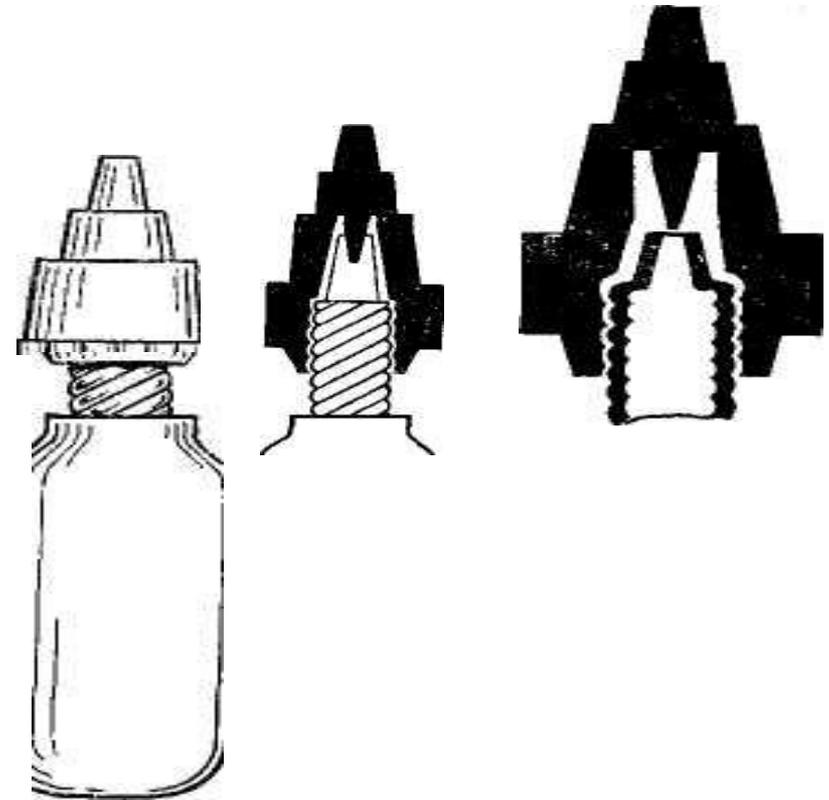
  - Глазные лекарственные пленки (ГЛП) на биорастворимой основе.
-

- Способ пролонгирования ГК: включение в состав вязких растворителей, замедляющих вымывание ЛВ из конъюнктивального мешка
  - ранее использовали масла (рафинированное подсолнечное, персиковое, абрикосовое, рыбий жир), камедь абрикосовую, трагакант
- синтетические г/фильные ВМС:
  - МЦ (0,5-2 %),
  - поливинол (1,5 %),
  - микробный п/сахарид аубазидан (0,1-0,3 %),
  - полиглюкин
- «+» не раздражают слизистую, ускоряют эпителизацию поврежденной роговицы, совместимы со многими ЛВ, консервантами, близкие к слезной жидкости показатели преломления.
- Механизм пролонгации - медленное и полное всасывание ЛВ через роговицу за счет увеличения времени нахождения ЛВ в конъюнктивальном мешке,.

# Упаковка и укупорка

## Требования:

- обеспечение стерильности
- удобство для использования
- Флаконы 5—10 мл,
- резиновые пробки, с металлическими колпачками.
- «-» при многократном использовании микробная контаминация.



Тюбик-капельница

Стандартная пипетка – точное и легкое дозирование ЛП

# Пример изготовления ГК растворением ЛВ

Rp.: Solutionis Atropini sulfatis 1 % 10 ml

D. S. По 2 капли 2 раза в день в левый  
глаз

- В НД состав раствора:

атропина сульфата	0,1 г,
натрия хлорида	0,08 г,
воды для инъекций	10 мл

Стерилизация:

100 °С - 30 мин;

Хранение:

по списку А;

срок годности:

при t 3-5 °С 30 сут

- В асептических условиях в стерильной подставке растворяют 0,1 г атропина сульфата и 0,08 г NaCl в приблизительно 5 мл воды для инъекций. Раствор фильтруют через предварительно промытый бумажный фильтр (или стерильный стеклянный фильтр с размерами пор 10-16 мкм) в стерильный флакон нейтрального стекла, через тот же фильтр фильтруют оставшееся количество воды.
- Контроль: подлинность, количественное содержание атропина сульфата и NaCl, отсутствие механических включений.
- Укупорка: пробка под обкатку алюминиевым колпачком, маркировка и стерилизация
- Контроль качества после стерилизации: отсутствие механических включений,
- Оформление к отпуску: этикетка розового цвета, «Обращаться осторожно». Опечатывают, выписывают сигнатуру.

# Пример приготовления ГК из концентрированных растворов

Rp.: Riboflavini 0,001

Acidi ascorbinici 0,02

Kalii iodidi 0,3

Solutionis acidi borici 2 % 10 ml

M. D. S. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза

- На данную пропись НД нет. Расчет свидетельствует о том, что за счет выписанных количеств калия йодида и кислоты борной раствор является гипертоническим. Все ингредиенты имеются в виде стерильных концентрированных растворов.
- В стерильный флакон отмеривают 3,3 мл воды дистиллированной, 5 мл 0,02 % раствора рибофлавина в комбинации с 4 % раствором кислоты борной, 0,2 мл 10% раствора кислоты аскорбиновой, 1,5 мл 20 % раствора калия йодида. Раствор контролируют на отсутствие механических включений. Флакон укупоривают и оформляют этикеткой.

# Пример ВАЗ ГК

Rp.: Riboflavini 0,002

Solutionis Citrali 0,01 % 10 ml

- В соответствии с НД, раствор на 10 флаконов готовят следующим образом.
- 0,02 г рибофлавина и 0,9 г NaCl растворяют в 99 мл горячей воды для инъекций. Раствор фильтруют и стерилизуют. После охлаждения раствора к нему в асептических условиях добавляют 1 мл 1 % раствора цитраля спиртового.
- Срок годности: 2 сут при температуре не выше 25 °С,  
5 сут при температуре 3—5°С.  
малый срок годности ГК, т.к. цитраль сорбируется резиновой пробкой,  
если пробка полиэтиленовая, то срок годности  
30 сут в холодильнике.

# ГЛАЗНЫЕ РАСТВОРЫ

- примочки
- ирригационные растворы (для орошения в офтальмохирургии),
- растворы для очистки, дезинфекции и хранения мягких контактных линз.

## Требования:

- Растворы должны быть стерильны, стабильны, не содержать механических включений.
- Примочки и ирригационные растворы должны быть изотоничны.

## В форме глазной примочки растворы :

фурацилина,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{HBO}_3$ , этакридина лактата и др.

При химических ожогах глаз - стабильный стерильный фосфатный буферный растворитель (pH 7,2).

для обработки и хранения контактных линз: антисептики, неионогенные ПАВ, поливинол, производные целлюлозы, ПЭО, изотонические буферные растворители

# Примеры глазных растворов

Rp.: Solutionis Furacilini 1:5000 - 100 ml  
D.S.: глазная примочка.

В асептических условиях в стерильной подставке 0,02 г фурацилина и 0,85 г NaCl растворяют в 100 мл горячей воды очищенной (изотонируют), фильтруют в стерильный флакон НС-1, проверяют отсутствие механических включений, укупоривают резиновой пробкой под обкатку, маркируют

Стерилизация: при 120 °С - 8 мин.  
проверяют на отсутствие механических включений и оформляют этикеткой.

срок годности: 30 сут при 25 °С

Р-р для орошения роговицы и промывания передней камеры глаза для ее восстановления при операции на глазном яблоке.

NaCl	5,30 г
KCl	0,75 г,
CaCl <sub>2</sub> (б/в)	10,48 г
CH <sub>3</sub> COONa (б/в)	3,90 г
глюкоза (б/в)	0,80 г
HCl 8 %	0,05 мл,

**воды очищенной до 1 л.**

Мембранная фильтрация:

Владипор из ацетата целлюлозы

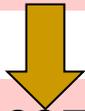
Упаковка: флаконы на 250 мл пробки резиновые ИР-21 под обкатку алюминиевыми колпачками

Стерилизация: при 120°С-12 мин.

Срок хранения: 1 мес.

# ГЛАЗНЫЕ МАЗИ (ГМ)

ГМ мази закладывают за веко



- ✓ ГМ готовят в асептических условиях;
- ✓ ЛВ в ГМ должны находиться в оптимальной степени дисперсности во избежание повреждения слизистой.

## общие требования к основе для ГМ:

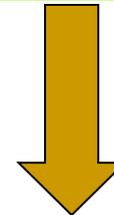
равномерность распределения ЛВ,  
Индифферентность  
Стойкость

## дополнительные требования:

- Отсутствие посторонних примесей,
- Нейтральность
- Стерильность
- равномерно распределение на слизистой глаза;

## Цель применения ГМ:

дезинфекция,  
обезболивание,  
расширение или сужение зрачка,  
понижение внутриглазного  
давления .



## Состав ЛВ:

антибиотики  
(тетрациклин),  
сульфаниламиды,  
HgO  
KI  
стероиды  
(гидрокортизон)

# ОСНОВЫ ДЛЯ ГМ

По ГФ Х1:

## основа для ГМ

ланолин б/в1 ч (фиксация мази на слизистой и высвобождение ЛВ)  
вазелин «для глазных мазей» 9 ч.

смесь расплавляют на водяной бане

фильтруют через 2 слоя марли  
фасуют по 10 г в банки,  
обвязывают пергаментом

Стерилизация: 180 °С 30-40 мин  
или 220 °С 15-20 мин

Хранение: в плотно закрытых  
банках



## Метод очистки вазелина:

вазелин расплавляют в эмалированной емкости с 1-2 % угля активированного, нагревают при 150 °С 1-2ч. Фильтруют через бумажный фильтр, разливают в стерильные банки. Контролируют: органические примеси и рН

Природные жиры:

«-» прогоркают, раздражают слизистую.

Вазелин:

«+» не раздражает, стоек, хим. индифферентен

«-» слабая адгезия на слизистой (г/фоб)

гели ВМС: камеди, альгинаты, NaКМЦ

«+» гидрофильны - легко отдают ЛВ

хорошо распределяются по слизистой,

«-» быстро подвергаются микробной порче - необходимо введение консервантов.

- мазь глицериновая :
- крахмал-вода-глицерин 7:7:93.
- «+» устойчива к микробной порче, гидрофильна, нейтральна.
- «-» водоотнимающий эффект – раздражение слизистой, (смягчается обволакивающим действием крахмала), синерезис при хранении.

# Условия изготовления и технология ГМ

- глазные мази готовят в асептических условиях
- все вспомогательные материалы, мазевую основу, термостабильные ЛВ, банки и средства укупорки стерилизуют способом, указанными в ГФ последнего издания.
- Оценку качества глазных суспензионных мазей проводят в соответствии с требованиями ГФ последнего издания

---

■ достижение оптимальной степени дисперсности вводимых ЛВ достигается путем:

- предварительного растворения
    - ЛВ, растворимые в воде, соли алкалоидов, новокаин, протаргол и др., растворяют в минимальном количестве стерильной воды, а затем смешивают с мазевой основой
    - протаргол предварительно смачивают несколькими каплями стерильного глицерина
    - резорцин, пирогаллол и цинка сульфат растворяют в воде
  - тщательного растирания с небольшим количеством жидкости, родственной основе.
    - нерастворимые или труднорастворимые ЛВ (ртути оксид желтый, ксероформ, цинка оксид и др.) вводят в состав глазных мазей в виде мельчайших порошков после тщательного диспергирования с несколькими каплями стерильного парафина жидкого, глицерина или воды.
-

# Упаковка ГМ

- стеклянные или фарфоровые банки с плотно закрывающимися крышками. (со стерильной лопаточкой)
  - «-» при взятии больным первых порций мази - микробная контаминация.
  - .
- тубы с навинчивающейся крышкой и наконечником для введения мази за веко
  - «+» незначительная микробная контаминацию (не более 100 микробных клеток в 1 г).
  - «-» при неоднократном использовании возможно инфицирование мази.
- добавление консервантов:
  - бензалкония хлорид 1:1000,
  - смесь нипагина 0,12% и нипазола 0,02%, - 0,1-0,2 %,
  - кислота сорбиновая (0,1—0,2%)

# Пример изготовления ГМ

Rp.: Unguenti Zinci sulfatis 0,5% 10,0

D. S. Глазная мазь. За веко правого глаза 2  
раза в день

- В асептических условиях в стерильной ступке растворяют 0,05 г цинка сульфата в нескольких каплях стерильной воды очищенной (в отличие от дерматологических мазей с этим ЛВ), добавляют 10 г стерильной основы для глазных мазей, тщательно перемешивают. Мазь переносят в стерильную стеклянную банку, закупоривают навинчиваемой пластмассовой крышкой с прокладкой, оформляют этикеткой розового цвета «Глазная мазь».

# ОСНОВНЫЕ, НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ КАЧЕСТВА И ТЕХНОЛОГИИ ГЛАЗНЫХ ЛФ

- разработка современных приборов – для фильтрования, дозирования, упаковки, стерилизации глазных растворов
- внедрение новых ВВ - биоадекватных белка коллагена и полисахарида аубзидана, карбопола (сополимера акриловой кислоты с пентаэритритом) , консервантов, стабилизаторов, буферных растворителей, пролонгаторов и т. д.
- разработка адекватных экспресс-методов оценки качества ГК и растворов, в т.ч. стерильности,
- Унификация рецептуры, расширение ВАЗ и сокращение изготовления по индивидуальным прописям для снижения себестоимости;
- Создание глазных ЛФ в виде ГЛС в одноступенчатых упаковках.

# Новые ЛФ для глаз

- ❖ ГК и растворы в лиофилизированном виде,
- ❖ высокодисперсные эмульсии,
- ❖ офтальмологические стержни из акрилового полимера длиной 50 мм, на конец стержня наносят ЛВ. Стержень упаковывают в воздухонепроницаемую полипропиленовую пленку и стерилизуют с помощью этилена оксида или радиационным методом. Стержнем смазывают конъюнктиву глаза в течение 2-3 сек, тонкий слой ЛВ растворяется в слезной жидкости.
- ❖ пластырь, при аллергических конъюнктивитах и других заболеваниях глаз, получают импрегнированием соответствующей подложки раствором кислоты аскорбиновой в буферной смеси натрия гидрокарбоната и кислоты борной
- ❖ глазные лекарственные пленки,
- ❖ аэрозоли

---

# Особенности изготовления ЛФ с антибиотиками

- А/б могут быть в любой ЛФ (реже в жидких)
  - В рецепте выписаны в ЕД (пересчет в соответствии с частными статьями ГФ)
  - Изготовление в асептических условиях – во избежание инактивации антибактериального ЛВ, для повышения стабильности других ЛВ в ЛП
  - Ограниченный срок годности 1 сутки
  - Мази с антибиотиками готовят на дифильной абсорбционной основе вазелин-ланолин б/в 4:6
  - Несовместимости (антибактериальные окислители)
-