ОЧНІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ХАРАКТЕРИСТИКА ОЧНИХЛІКАРСЬКИХ ФОРМ У практичній офтальмології для лікування очних захворювань застосовують інстиляцію розчинів, закладання лікарських препаратів в кон’юнктивальний мішок, ін’єкційне введення лікарських речовин, електрофорез. Перерахованим шляхам введення офтальмологічних лікарських препаратів відповідає і різноманітність лікарських форм: твердих, рідких, м’яких і газоподібних. До твердих очних лікарських форм відносяться: таблетки, ламелі, олівці, присипки, очні лікарські плівки ( за ДФУ – очні вставки); до газоподібних – аерозолі (очні спреї); до м’яких – мазі гомогенні і гетерогенні; до рідких – істинні водні і олійні розчини, розчини ВМС, колоїдні розчини, емульсії і суспензії, які застосовуються у вигляді очних крапель, примочок, промивань, розчинів для ін’єкцій і електрофорезу. Вид лікарської форми в офтальмологічній фармакотерапії визначається цілим рядом взаємозалежних факторів: станом патологічного процесу, загальними показниками стану організму хворого, наявністю відповідних травматичних ушкоджень органа зору, ступенем проникності гематоофтальмологічного бар’єра, фізико-хімічними властивостями лікарських речовин, особливостями фармакологічної дії лікарських і допоміжних речовин та ін. Значна роль у процесах активізації чи інгібування дії лікарських речовин належить і таким факторам, як величина рН, осмотичний тиск розчину, молекулярна маса речовин-носіїв і т.п. Для виготовлення очних лікарських форм високої якості необхідно враховувати зазначені фактори. В екстемпоральній рецептурі аптек найчастіше виготовляються очні краплі, примочки і мазі. ОЧНІ КРАПЛІ (GUTTAE OPHTALMICAE Очні краплі – це рідкі лікарські форми, що являють собою водні чи олійні розчини, а також найтонші суспензії лікарських речовин, призначені для інстиляції в око. Наносять їх на слизову оболонку ока за допомогою стерильної очної піпетки. Очні краплі прописують у невеликих кількостях (5–10 мл) з розрахунком їх використання протягом короткого часу. У вигляді очних крапель застосовують розчини різних лікарських речовин. Багато з них нестійкі і змінюються або руйнуються під впливом високої температури, сонячного світла, мікрофлори й інших факторів. Особливо часто призначають очні краплі з вітамінами (кислотою аскорбіновою, тіа- міну бромідом, рибофлавіном), солями алкалоїдів (атропіну сульфатом, пілокарпіну гідрохлоридом та ін.), антибіотиками (бензилпеніциліном, левоміцетином, неоміцином та ін.), цинку сульфатом, натрійсульфацилом. Нараховується близько 80 лікарських речовин, застосовуваних в очній практиці, і значна кількість різноманітних їх поєднань. Вимоги, що висуваються до очних крапель. Низька якість очних крапель і у першу чергу забруднення їх мікроорганізмами, може викликати важкі наслідки, аж до втрати зору. У зв’язку з цим вимоги, що висуваються до очних крапель, повинні бути аналогічні передбаченим для ін’єкційних розчинів: стерильність, відсутність меха- нічних домішок, стабільність, комфортність (ізотонічність, оптимальне зна- чення рН), пролонгована дія. Стерильність. Очні краплі, а також концентровані розчини, що застосовуються для їх приготування, повинні виготовлятись в асептичних умовах з наступною стерилізацією, визначеними методами відповідно до чинних нормативних документів. Спосіб стерилізації очних крапель залежить від стійкості лікарських речовин у роз- чинах до температурного впливу. За цією ознакою лікарські речовини можна розділити на три групи: 1. Лікарські речовини, розчини яких можуть піддаватись тепловій стерилізації без до- давання стабілізаторів (кислота борна, кислота нікотинова, натріюхлорид,фурацилін та ін.) 2. Лікарські речовини, розчини яких можуть піддаватись тепловій стерилізації після додавання стабілізаторів (сульфацил-натрій, етилморфіну гідрохлорид, фізостигміну саліцилат, ПАС-натрій, та ін.). 3. Лікарські речовини, розчини яких не витримують теплової стерилізації (протар- гол, коларгол, лідаза, хімопсин, трипсин, бензілпеніцилін та ін.) і виготовляються асептично без подальшої стерилізації. Васептичних умовах такожготуються розчини лікарських речовин, режими стери- лізації яких не розроблені. Очні краплі можуть містити консерванти, буферні розчини, пролонгатори. Консервування очних крапель передбачає попередження розвитку мікроорганізмів у лікарській формі в процесі їїзберігання і використання. Механізм дії консервантів зводиться до порушення клітинної мембрани, коагуляції білка, блокування вільних сульфгідрильних груп, хімічного антагонізму. В офтальмологічних лікарських формах використовується обмежений їх асортимент. Так, з неорганічних консервантів частіше використовується кислота борна в концент- рації 1,9–2% із рН близько 5,0 (оптимальний рН офтальмологічних розчинів 4,5–9,0). Крім того, кислота борна має буферні властивості, попереджає зміну рН розчину при додаванні в нього лікарської речовини, особливо з групи алкалоїдів, що дають у розчи- нах кисле середовище (рН нижче 4,0). З органічних консервантів практичне значення мають спирт - фенілетиловий – 0,3– 0,5%, спирт бензиловий – 0,9%, складні ефіри кислоти пгідроксибензойної: ніпагін – 0,05–0,23%, ніпазол – 0,03–0,08% чи їх суміш (ніпагіну – 0,18%, ніпазолу – 0,02%), солі четвертинних амонієвих основ (бензалконію хлорид, цетилпіридинію хлорид, додецилдиметилбензиламонію хлорид) у концентрації 1:10000. З кислот знайшла застосування сорбінова кислота, що не виявляє подразнюючої й алергійної дії на шкіру і слизові оболонки. Вона найбільш ефективна при рН 3,0–4,0; має фунгіцидну дію, застосовується в концентрації 0,05–0,2 %. З металорганічних консервантів становить інтерес етанолмеркурію хлорид 0,01 % і мертіолат 0,005 %. Консерванти додаються в лікарську форму перед стерилізацією розчину. Через малу розчинність ніпагін та ніпазол розчиняють у гарячій воді при температурі 30–90 °С та енергійному збовтуванні. Цетилпіридинію хлорид при збовтуванні у воді дає рясну піну, тому розчиняти його необхідно в частині води й обережно (бажано при температурі води близько 50 °С). Стабільність. В очних краплях повинна бути забезпечена стійкість лікарських речовин. Теплова стерилізація і тривале зберігання очних розчинів у скляній тарі ве- дуть до руйнування багатьох лікарських речовин (алкалоїдів, анестетиків та ін.) внас- лідок гідролізу, окислювання і т. п. Тому при виготовленні очних крапель і особливо при їх стерилізації велика увага повинна бути приділена хімічній стійкості скла, оскільки лужне скло (наявність натрію силікату) надає воді лужної реакції, при стерилізації рН може досягати 10,0. Швидкість руйнування препаратів залежить не тільки від темпе- ратури стерилізації, але й значною мірою від рН середовища. Для зберігання стабільності більшість розчинів вимагають низького значення рН (близько 5,0). Виходячи з цього, виникає необхідність виготовлення очних крапель на буферних розчинниках. При використанні буферних розчинів досягається підвищення хімічної стабільності, терапевтичної активності, а також зменшення подразнюючої дії очних розчинів. ДФ У рекомендує як розчинники при виготовленні очних крапель зас- тосовувати стерильні ізотонічні розчини, що мають консервуючі та буферні власти- вості. Але ці розчини можна застосовувати тільки за вказівкою лікаря. Вибір буферного розчинника залежить від фізико-хімічних властивостей лікарської речовини. За цією ознакою їх можна розділити на дві групи. До першої групи відно- сяться препарати, у розчинах яких повинно підтримуватися рН близько 5,0. У цьому випадку рекомендується використовувати ізотонічний розчин борної кислоти (концентрація 1,9 %), рН якого нижче 5,0. Розчин при цьому має малу кислотність, добре нейтралізує лужність скла. У той же час борна кислота нейтралізується і тому не викликає відчуття болю. Такий буферний розчинник рекомендується при виготовленні розчинів: пілокарпіну гідрохлориду, дикаїну, совкаїну, мезатону і цинку сульфату. До другої групи відносяться лікарські речовини, у розчинах яких повинно підтримуватися рН близько 6,8. У цьому випадку рекомендується фосфатний бу- фер із рН = 6,8, ізотонований натрію хлоридом. Склад буфера: Розчину натрію фосфату однозаміщеного 0,8% – 30 мл Розчину натрію фосфату двозаміщеного 0,94% – 70 мл Натрію хлориду – 0,43 г На такому фосфатному буфері можна готувати розчини солей атропіну, пілокарпіну і скополаміну.Для цих же препаратів застосовують і боратний буфер наступного складу: Кислоти борної – 1,84 г Натрію тетраборату – 0,14 г Води очищеної (рН = 6,8) – 100 мл Однак його можна використовувати тільки при виготовленні очних крапель ex tempore, тому що стабільність медикаментів у ньому зберігається протягом 5–10 діб. Існують також боратно-ацетатний (1,9 % розчин борної кислоти і 1,5 % розчин на- трію ацетату) і боратно-пропіонатний (1,9 % розчин борної кислоти і 2 % розчин натрію пропіонату) буферні розчини. Готування очних крапель з використанням буферних роз- чинників проводиться шляхом вибору такого буферного розчину, склад і рН якого за- безпечував би стабільність лікарського препарату. Стабілізація легкоокислюваних солей фізостигміну саліцилату й адреналіну гідро- хлориду в очних краплях здійснюється додаванням антиоксидантів (натрію сульфіту, натрію метабісульфіту та ін.). Для підвищення стабільності 10, 20 і 30% розчинів суль- фацилу натрію рекомендується додавати відповідно 1,0, 3,0, 5,0 г натрію метабісульф- іту і 5, 17 і 18 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду на 1 л розчину відповідно. Розчин стерилізують при 100 °С 30 хвилин. Упаковують у флакони під обкатку. У герметичній упаковці розчин зберігає стабільність протягом 18 місяців. Розчини сульфацил-натрію 10, 20 і 30 %, призначені для інстиляції дорослим, а також новонародженим дітям для профілактики гонобленореї, можуть бути приготовлені за таким прописом: Сульфацил-натрію – 100,0 г , 200,0 г , 300,0 г Натрію тіосульфату – 1,5 г Розчину кислоти хлористоводневої 1 М – 3,5 мл Води очищеної – до 1 л Флакони закупорюють під обкатку, стерилізують при 120 °С – 8 хв. Значення рН розчину 7,5–8,5. Препарат стабільний протягом 1 місяця. При виготовленні очних крапель у стерильній полімерній упаковці (тюбиках-кра- пельницях) як стабілізатор додають 0,15 г натрію тіосульфату і 3,5 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої на 1 літр розчину. Розчин кислоти аскорбінової 2 % стабілізують додаванням натрію метабісульфіту (0,1 %) чи натрію сульфіту безводного (0,2 %). У випадку виготовлення внутріаптеч- них заготовок вода насичується вуглекислим газом. Дуже часто рН розчинів кислоти аскорбіновоїмає низьке значення рН(2,9–3,2),що викликає у хворого неприємні відчуття. Для їх усунення зайва кислотність нейтралізується додаванням натрію гідрокарбонату до рН розчину 6,6–7,1. Очні краплі – 0,02 % розчин рибофлавіну в комбінаціїз 2 % каліюйодиду і 2 % глюкози стабілізують трилоном Б в концентрації 0,03 %. Термін придатності цих крапель – 3 роки. При додаванні комплексного стабілізатора – суміші 0,1 % натрію метабісульфіту і 0,03% трилону Б – термін придатності очних крапель, щомістять 0,02 % рибофлавіну, 0,2% кислоти аскорбінової і 2 % глюкози, збільшується до 3 місяців при зберіганні в умовах кімнатної температури і до 6 місяців при температурі 4 °С. Для стабілізації очних крапель можуть бути використані й інші методи, а саме: додавання високополімерів, комплексонів, виготовлення розчинів в атмосфері інертних газів і т. п. Ці способи можуть розглядатися як потенційні можливості значного збільшення термінів придатності очних крапель. Нестійкі очні краплі випускаються у вигляді наважок сухої (ліофілізованої) речовини у флаконах і розчиняються в стерильному роз- чиннику безпосередньо перед застосуванням. Це стосується інтермедину, ацетилхолі- ну й інших препаратів. Пролонгація терапевтичної дії очних крапель. Недоліком багатьох препаратів, застосовуваних у вигляді водних розчинів, є короткий період їх терапевтичної дії. Наприклад, гіпотензивна дія водного розчину пілокарпіну гідрохлориду у хворого на глаукому зберігається тільки протягом 2 годин, що спричиняє 6-кратну інстиляцію оч- них крапель на добу. У даному випадку спостерігаються коливання внутріочного тиску. Часті інстиляції водного розчину змивають слізну рідину, що містить лізоцим, і тим самим створюють умови для виникнення інфекційного процесу. Це викликало необхідність пошуку речовин, що сприяють пролонгації (подовжен- ню) терапевтичної дії очних крапель. Рекомендована в’язкість очних крапель – 15–30 сантипуаз при температурі, що відповідає температурі тіла. З метою продовження дії очних крапель робилися спроби замінити воду іншими розчинниками із в’язкістю, що сповільнює швидке вимивання лікарських речовин з кон’юнктивального мішка. Як такі компоненти раніше використовували олії (рафінова- ну соняшникову, персикову чи абрикосову), трагакант та інші речовини. Але з різних причин вони поширення не одержали. Високий показник заломлення, хімічна нестійкість обмежили їх застосування. Більш ефективні пролонгатори для очних крапель – синтетичні гідрофільні високомо- лекулярні сполуки. Для пролонгації дії лікарських речовин, застосовуваних в очних краплях, до складу розчинника можуть бути включені похідні целюлози, такі як метилцелюлоза (0,5–2 %), натрієва сіль карбоксиметилцелюлози (0,5–2 %), полівінол (1,5 %), мікробний полісахарид аубазидан (0,1–0,3 %), поліглюкін та ін. Ці речовини не подразнюють слизову оболонку ока, у ряді випадків прискорюють епітелізацію ерозова- ної рогівці, а також сумісні з багатьма лікарськими речовинами і консервантами. Подовження дії очних крапель при використанні ВМС пояснюється збільшенням в’язкості розчину і його контакту зі слизовою оболонкою ока. Так, метилцелюлоза в концентрації (0,2–2 %) має високу в’язкість і коефіцієнт заломлення, рівний 1,336 (ко- ефіцієнт заломлення води = 1,333), що забезпечує нормальний зір. Вона використо- вується для виготовлення очних крапель з пілокарпіну гідрохлоридом, гоматропіну гідробромідом, етилморфіну гідрохлоридом, цинку сульфатом та ін. Проте останнім часом намітилася тенденція до скорочення виробництва очних кра- пель на основі метилцелюлози. Це пов’язано з тим, що вона гальмує процеси регене- рації епітелію рогівки, а при субкон’юнктивальному введенні призводить до розростан- ня тканини. Тому як пролонгатор в очних краплях використовують натрій-карбокси- метилцелюлозу, що добре розчинна у воді і легко змішується зі слізною рідиною. На- приклад, кількість інстиляцій 2 % розчину пілокарпіну гідрохлориду, приготовленого з 2 % натрійкарбоксиметилцелюлози, у хворих на глаукому було скорочено до трьох разів на добу замість шести інстиляцій водного розчину. Значні переваги в порівнянні з похідними метилцелюлози має полівініловий спирт (ПВС). Він не подразнює слизову оболонку ока, не порушує цілісності епітелію рогівки і на відміну від розчину метилцелюлози прискорює епітелізацію ерозованої рогівки. Розчини ПВС сумісні з великою кількістю лікарських речовин, застосовуваних в офтальмології (антибіотиками, сульфаніламідами, солями алкалоїдів, цинку сульфатом та ін.). У той же час деякі речовини (резорцин, борна кислота, натрію тетраборат) можуть викликати здрагління ПВС і роблять неможливим його застосування. У якості пролонгатора був запропонований також поліакриламід, рН 1% розчину якого дорівнює 5,0–7,0. Розчини витримують стерилізацію, сумісніз багатьма лікарсь- кими речовинами, не мають подразнюючих властивостей. 1% розчин поліакриламіду може бути використаний як розчинник для очних крапель пілокарпіну гідрохлориду, атропіну сульфату, дикаїну, сульфапіридазиннатрію, скополаміну гідроброміду. Поліак- риламід має інтерферогенну активність, тобто сприяє продукції інтерферону (ефектив- ний засіб противірусної терапії) при відсутності токсичної дії на макроорганізм. Гарним розчинником для одержання очних крапель пролонгованої дії є 25% розчин поліетиленоксиду–400. Він не тільки продовжує період терапевтичного ефекту, але і збільшує біологічну доступність лікарських речовин (дикаїну, новокаїну та ін.). Принципово нові можливостізастосування лікарських речовин дало використання у фармації нових полімерних матеріалів, у тому числі – біорозчинних. Так, співробітниками Московського НДІ очних хвороб ім. Гельмгольца були запро- поновані очні полімерні плівки, приготовлені з 10% розчину полівінілового спирту (ПВС) та імпрегновані антибіотиками, пілокарпіном і кортикостероїдами. Однак ці плівки, хоча і продовжували дію лікарських речовин і витримували зберігання протягом 2 місяців, мали істотний недолік – вони не розчинялися в кон’юнктивальній порожнині, а тільки набухали, збільшуючись у розмірах. Для усунення цього недоліку запропоновані плівки з біорозчинного полімеру, наприклад, очні плівки з фенольним гідрофільним препара- том прополісу (розроблені акад. О. І. Тихоновим). Завдяки пролонгуючій дії для одержання терапевтичного ефекту очні лікарські плівки можна застосовувати один раз на добу. Переваги очних плівок – це висока стабільність лікарських речовин, зручність зас- тосування, гігієнічність, портативність і ефективність дії лікарських препаратів. У деяких країнах при виготовленні очних ліків використовують різні полімерні роз- чини, що забезпечують пролонгацію терапевтичної дії лікарських речовин. Наприклад, у Німеччині застосовують розчин-носій «Ізанто», рідку основу «Ліквіфільм», що здатні покривати поверхню ока невидимою тоненькою плівкою, що більш ніж утричі подо- вжує терапевтичну дію розчинених лікарських речовин. Ізотонічність. Багато очних крапель викликають при інстиляції неприємні відчут- тя (печіння чи біль). У більшості випадків дискомфортні явища обумовлені невідповід- ністю осмотичного тиску і значення рН очних крапель з осмотичним тиском і значен- ням рН слізної рідини. Очні краплі повинні бути ізотонічні слізній рідині людини і відпові- дати осмотичному тиску розчинів натрію хлориду концентрації 0,9 % (0,7–1,1%), що скла- дає приблизно 286 мосмоль/кг. В окремих випадках допускається застосування гіперто- нічних чи гіпотонічних розчинів, що повинно бути зазначено у власних статтях. Залежно від величини осмотичного тиску очні краплі можна розділити на 3 групи: 1. Очні краплі, осмотичний тиск яких нижче 0,7% еквівалентної концентрації на- трію хлориду – гіпотонічні розчини, обов’язково ізотонуються. Особливо важливо, щоб ізотонічними були промивання для очей. 2. Очні краплі, осмотичний тиск яких вище 1,1% еквівалентної концентрації натрію хлориду, не ізотонуються, тому що є гіпертонічними. 3. Очні краплі, осмотичний тиск яких знаходиться в межах 0,7– 1,1% еквівалентної концентрації натрію хлориду, не ізотонуються, тому що є ізотонічними. Очні краплі не ізотонуються у випадку, якщо прописані колоїдні лікарські речовини (коларгол, протаргол), тому що ізотонуючі речовини, будучи сильними електро- літами, можуть викликати коагуляцію. Для ізотонування очних крапель застосовують натрію хлорид, натрію сульфат, на- трію нітрат, кислоту борну, глюкозу з урахуванням їх сумісності з лікарськими речо- винами. Кислоту борну для ізотонування доцільно використовувати при виготовленні роз- чинів лікарських речовин, що є солями сильних кислот і слабких основ, тому що вона не тільки пригнічує їх гідроліз, але й надає консервуючу дію. Іноді доцільно для ізотонування застосовувати глюкозу, тому що вона сумісна з великою кількістю лікарських речовин. Ізотонування очних крапель натрію хлоридом, натрію сульфатом і натрію нітратом проводиться фармацевтом без вказівки лікаря, а борною кислотою й іншими речови- нами – тільки за узгодженням з лікарем. Ізотонічні концентрації лікарських речовин в очних краплях розраховуються тими ж методами, що й у розчинах для ін’єкцій. Відсутність механічних включень. Очні краплі у вигляді водних розчинів лікарських речовин повинні бути ретельно профільтровані після виготовлення, тому що наявність завислих часток, волосків і т.п. може пошкодити рогову і слизову оболонки очей. Очні краплі в аптечних умовах фільтрують через паперові фільтри з беззольного фільтрувального паперу. При виготовленні очних крапель у великих об’ємах (внутріаптечні заготовки) їх можна фільтрувати через скляний фільтр № 3 чи мембранні – з одночасною стерилізацією (втрати розчину при цьому складають 0,5%). При серійному виготовленні очних крапель в аптеках доцільно використовувати апарати для їх фільтрування з подальшим фасуванням (див. розділ 10). Технологія очних крапель. З огляду на вимоги, що висуваються до очних кра- пель, технологія їх аналогічна технології ін’єкційних розчинів. Усі лікарські форми для лікування очних захворювань готують в асептичних умо- вах. Та оскільки асептичні умови виготовлення не забезпечують повної стерильності ліків, очні краплі і примочки з термостабільними речовинами х = підлягають стерилізації. Необхідно відзначити, що очні краплі повинні бути не тільки стерильно виготовлени- ми, але і зберігатися стерильними в процесі використання. Загальними у виготовленні очних і ін’єкційних лікарських форм є питання ізотону- вання, стабілізації, стерилізації і консервування. Велике значення для очних крапель має дотримання точності концентрації розчине- них речовин. Ці вимоги виникають у зв’язку з тим, що очні краплі прописуються в невеликих кількостях. При виготовленні очних крапель, і головним чином при фільтруванні, відбуваються значні втрати речовини за рахунок її адсорбції на фільтруючих матеріалах (через сухий простий фільтр – до 4,7%, а через складчастий – до 3%), а також за рахунок розведення вихідних розчинів при фільтруванні їх через паперові фільтри, попередньо промиті водою. Для того, щоб максимально зменшити втрату лікарської речовини при виготовленні очних крапель, використовують наступні технологічні прийоми. 1. Лікарську речовину, добре розчинну у воді, розчиняють у частині (половинній кількості) розчинника і фільтрують розчин у флакон для відпуску через промитий сте- рильною водою складчастий фільтр і вату, а потім фільтр промивають тією кількістю розчинника, що залишилася. Наприклад: Rp.:Solutionis Pylocarpini hydrochloridi 1% 10 ml Natrii chloridi q.s., utfiatsolutio isotonica Da. Signa: По 2 краплі в обидва ока. Очні краплі з добре розчинною у воді лікарською речовиною списку А. Спочатку роблять розрахунки, необхідні для проведення ізотонування зазначеного в прописі розчину. По таблиці (див. додаток 6 підручника) визначають ізотонічний еквівалент пілокар- піну гідрохлориду за натрієм хлоридом, що дорівнює 0,22. Далі знаходять кількість натрію хлориду, еквівалентну 0,1 г пілокарпіну гідрохлориду: 1,0 пілокарпіну гідрохлориду – 0,22 NaCl 0,1 пілокарпіну гідрохлориду – 0,022 NaCl На 10 мл розчину необхідно натрію хлориду: 0,9 10 ––––––– 100 = 0,09 г Визначають кількість натрію хлориду, необхідну для ізотонування 1% розчину піло- карпіну гідрохлориду: 0,09 – 0,022 = 0,068 = 0,07 г Виготовлення здійснюють в асептичній кімнаті чи боксі. Відмірюють 10 мл води для ін’єкцій. У стерильній сухій підставці в половинній кількості (5 мл) води для ін’єкцій розчиняють 0,1 г пілокарпіну гідрохлориду (отриманого за вимогою) і 0,07 г натрію хлориду. Розчин фільтрують у флакон для відпуску через стерильний, попередньо про- митий складчастий фільтр і вату. Промивають фільтр рештою води для ін’єкцій (5 мл). Перевіряють якісний і кількісний вміст пілокарпіну гідрохлориду, а також чистоту роз- чину. При необхідності фільтрують ще раз через той же фільтр і вату. Розчин герме- тично закупорюють і піддають стерилізації. Після стерилізації очні краплі контролю- ють на відсутність механічних домішок і оформляють до відпуску з додатковою етикеткою «Поводитися з обережністю», виписують сигнатуру. 2. У випадках, коли для розчинення лікарської речовини недостатньо половинної кількості розчинника, речовину розчиняють у всій прописаній кількості розчинника і фільтрують у мірний циліндр через сухий фільтр і вату, а кількість води, якої не виста- чає, додають через той же фільтр і вату до необхідного об’єму розчину. Що стосується точності концентрації, то за першим способом концентрація буде точ- ніша, бо для вимивання адсорбованої речовини застосовується більша кількість води. 3. Якщо сухі лікарські речовини прописані в кількості менше 0,05 г, то використову- ють їх концентровані розчини. У цьому випадку розраховані кількості концентрованих розчинів і води відмірюють у флакон для відпуску, дотримуючи умов асептики. Rp.: Riboflavini 0,001 Acidi ascorbinici 0,02 Kaliiiodidi 0,3 Sol. Acidi borici 2% 10 ml Misce. Da. Signa: По 2 краплі 3 рази в день на обидва ока. Розчин є гіпертонічним за рахунок виписаних кількостей калію йодиду і кислоти борної. Всі інгредієнти використовуються у вигляді стерильних концентрованих розчинів. У стерильний флакон для відпуску відмірюють 3,3 мл стерильної води для ін’єкцій, 5 мл 0,02% розчину рибофлавіну в комбінації з кислотою борною 4 %, 0,2 мл 10% роз- чину кислоти аскорбінової, 1,5 мл 20% розчину калію йодиду. Розчин контролюють на відсутність механічних включень і закупорюють під обкатку. У разі потреби виготовлення внутріаптечної заготовки очних крапель з лікарськими речовинами, виписаними в кількості менше 0,05 г, їх можна приготувати із сухих речовин, але розчин у цьому випадку буде готуватися в 10- чи 20-кратній кількості. Наприклад: Rp.: Riboflavini 0,002 Acidi ascorbinici 0,2 Solutionis Kalii iodidi 2 % 10 ml Glucosi q.s., utfiatsolutio isotonica Misce. Da. Signa: По 2 краплі 3 рази в день на обидва ока. Необхідна кількість безводної глюкози для ізотонування прописаного розчину дорівнює 0,11 г. Розчин готують у 20-кратній кількості. Варто мати на увазі, що при спільній стерилізації аскорбінової кислоти з калію йодидом відбувається зміна забарвлення розчину внаслідок окисно-відновної реакції. Томурекомендується такий спосіб виготовлення крапель: 0,04 г рибофлавіну розчи- няють при нагріванні в 200 мл води для ін’єкцій, розчин охолоджують і розчиняють у ньому 0,4 г аскорбінової кислоти, 2,2 г глюкози, фільтрують і стерилізують текучою парою при 100 °С 30 хвилин. Після охолодження розчину в асептичних умовах дода- ють 4,0 г калію йодиду, розчин фільтрують у флакони по 10 мл, закупорюють і обкату- ють металевими ковпачками. Rp.: SolutionisRiboflavini 0,01% 10 ml Acidi ascorbinici 0,05 Misce. Da. Signa: По 2 краплі в обидва ока. Прописані кількості лікарських речовин практично не впливають на осмотичний тиск розчину, тому його доцільно готувати на 0,9% розчині натрію хлориду. У стерильний флакон відмірюють 3,6 мл стерильної води для ін’єкцій, 0,5 мл (10крапель) 10% розчину кислоти аскорбінової, 5 мл 0,02% розчину рибофлавіну і 0,9 мл 10 % розчину натрію хлориду (чи 0,09 г натрію хлориду). Флакон закривають стерильною гумовою пробкою, переглядають розчин на відсутність механічних включень і закупорюють під обкатку. Очні краплі з етакридину лактатом слід ізотонувати 2 % розчином борної кислоти, тому що він несумісний з натрію хлоридом. Хлориди викликають випадання осаду етакридину. Технологія звичайна. Очні краплі ТІО-ТЕФ. Тіофосфамід прописується в очних краплях у концентрації 1:500, 1:1000, 1:2000. Застосовується в онкологічній практиці.Краплі готують, викорис- товуючи як розчинник розчин Рінгера. Очні краплі, що містять натрієві солі норсульфазолу і сульфапіридазину застосовують ля лікування інфекційних захворювань очей (розчини норсульфазол-натрію 10% і сульфапіридазин-натрію 10 і 20 %). Очні краплі готують в асептичних умовах. При закупорюванні флаконів гумовими пробками марок І–52, І–51, ІР–119 після стерилізації при 120 °С протягом 8 хвилин спостерігається зміна кольору розчину норсульфазол-натрію до жовто-коричневого ко- льору, причина якої – його взаємодія з пробками зазначених марок. Для запобігання безпосереднього контакту розчину з пробками слід поміщати під них прокладки з не- лакованого целофану, попередньо промиті очищеною водою. Термін придатності 10% розчину норсульфазол-натрію за умови зберігання в захищеному від світла місці в холодильнику 30 діб, а при кімнатній температурі – 10 діб. Очні розчини застосовуються у вигляді примочок, іригаційних розчинів (для зро- шування в офтальмології), розчинів для очищення, дезінфекції і зберігання м’яких кон- тактних лінз. Вимоги до очних розчинів в основному такі ж, як і до очних крапель: вони повинні бути стерильні, стабільні, не містити механічних включень. Вимога щодо ізо- тонічності примочок та іригаційних розчинів має ще більше значення, ніж для крапель, тому що з оком контактує більша кількість рідини. Технологія очних примочок і промивань аналогічна очним краплям. Для обробки і зберігання контактних лінз використовуються розчини, до складу яких вводять антисептичні речовини, неіоногенні ПАР, полівінол, похідні целюлози, поліети- ленгліколі, ізотонічні буферні розчинники й інші речовини. Наприклад, універсальний ізотонічний розчин РеНю МультиПлюс від «Бауш енд Ломб» (Італія) містить борну кислоту, динатрію едетат, натрію тетраборат і натрію хлорид. Активні компоненти: поліамінопропіл-бігуанід 0,0001%, гідроксиалкілфосфонат 0,03% і полоксамін 1%. Препарат очищає, знімає забруднення, протеїнові й інші відкладення з м’яких контактних лінз, знищує патогенні мікроорганізми на їх поверхні. Використовується для промиван- ня, зволоження і зберігання контактних лінз. Суспензії й емульсії. Очні суспензії – це тонкі суспензії лікарських речовин у водному чи олійному середовищі. Одержують їх дисперсійним чи конденсаційним способом. Основна вимога як для водних, так і для олійних емульсій – необхідні розміри часток. Вони не повинні перевищувати 30 мкм. Очні суспензії виготовляють у заводських умовах. При виготовленні в аптекахготові суспензії розводять водою. Очні емульсії готують шляхом емульгування водних розчинів лікарських речовин у стерильних неводних розчинниках. Для стабілізації очних емульсій використовують емульгатори змішаного типу. ОЧНІ МАЗІ (UNGUENTA OPHTALMICA SEU OCULENTA) Очні мазі призначаються для нанесення на кон’юнктиву ока закладанням за нижню повіку за допомогою спеціальних шпателів. Склад мазей різноманітний. Часто зустрі- чаються мазі з антибіотиками, сульфаніламідними препаратами, ртуті оксидом та ін. Застосовують очні мазі для знеболювання, розширення чи звуження зіниці,зменшення запальних процесів ізниження внутріочного тиску. Кон’юнктива ока – дуже ніжна оболонка, тому очні мазі виділяються в окрему гру- пу і до них висуваються додаткові вимоги: – очні мазі повинні готуватися в асептичних умовах; – мазева основа не повинна містити будь-яких сторонніх домішок, повинна бути нейтральною, стерильною, рівномірно розподілятися по слизовій оболонці; – лікарські речовини в очних мазях повинні знаходитися в оптимальному ступені дисперсності, щоб уникнути ушкодження слизової оболонки; – очні мазі повинні легко і самовільно розподілятися по вологій слизовій оболонці. Асортимент основ, застосовуваних для очних мазей, незначний і розширюється дуже повільно. Найчастіше використовують вазелін сорту «для очних мазей». Він досить стійкий до впливу зовнішнього середовища, індиферентний стосовно багатьох лікарсь- ких речовин, не має подразнюючих властивостей. І все ж як самостійна основа він незовсім зручний, тому що погано змішується зі слізною рідиною. Якщо в рецепті не зазначена основа, то при відсутності затвердженої НД на даний пропис, застосовують основу, що складається з 10 частин безводного ланоліну і 90 частин вазеліну («Для очних мазей»), які не містять відновлюючих речовин. У даній основі ланолін сприяє фіксації мазі на слизовій, а також повнішому всмоктуван- ню лікарських речовин. Компоненти сплавляють у порцеляновій (фарфоровій) чашці при нагріванні на водяній бані. Розплавлену основу проціджують через кілька шарів марлі (у сушильній шафі при температурі 90–100 °C) і фасують по 10,0 г у сухі простерилізовані банки,закупорюють і стерилізують уповітряномустерилізаторі при180 °Cпротягом30 хвилинабопри 200 °Cпротягом 15 хвилин. Готову очну основу зберігають у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °C протягом 2 діб чи при 3–5 °C – 30 діб. При відсутності вазеліну «для очних мазей» очищають звичайний вазелін: до роз- плавленого вазеліну в емальованому посуді додають 2 % активованого вугілля і на- грівають суміш до 150 °C при періодичному помішуванні протягом 1–2 годин. Гарячий вазелін фільтрують через паперовий фільтр і розливають у стерильні банки. Проводять хімічний аналіз на відсутність органічних домішок. Очищений таким чином вазелін не має запаху, злегка жовтуватий на колір. Використання як основи для очних мазей свіжовиготовленої гліцеринової мазі не завжди доцільне, бо вона має сильний водовіднімаючий ефект і пов’язану з ним подразнюючу дію. Інший недолік мазі – швидкий синерезис при зберіганні. Останнім часом як основи для очних мазей запропоновані гелі деяких високомолекулярних сполук (камеді, натрію альгінат, натрію карбоксиметилцелюлоза та ін.). Ос- нови гідрофільні, тому добре розподіляються по слизовій оболонці ока, легко віддають лікарські речовини. Але вони мають істотний недолік – швидко піддаються мікробному псуванню і тому потребують додавання консервантів. Не слід застосовувати як основи для очних мазей швидкогіркнучі жири, тому що вони діють подразнююче;мильні основи, які через наявність поверхневоактивних вла- стивостей різко знижують поверхневий натяг і виявляють подразнюючу дію; желатинові основи, що є сприятливим живильним середовищем для мікроорганізмів. Застосування поліетиленоксиду чи глікольвмісних середовищ не рекомендується через різкий перепад осмотичного тиску. Емульсійні основи типу О/В мало придатні через сильне затуманення зору. Вважається, що для досягнення оптимального ефекту на емульсійних основах краще віддавати перевагу виготовленню суспензійних мазей, тому що розчинення лікарських речовин у водній фазі емульсійних основ може викли- кати їх наступну рекристалізацію. Крім того, водовмісні основи в очних мазях підляга- ють стабілізації. Технологія очних мазей аналогічна технології звичайних мазей, але з дотриман- ням умов асептики. Усі допоміжні матеріали, мазеву основу, лікарські речовини, що витримують дію високої температури, банки для відпуску стерилізуються способами, зазначеними у ДФУ. Необхідність асептичних умов виготовлення зв’язана з тим, що мазі можуть бути придатним середовищем для існування мікроорганізмів. Різні бактерії, бацили, цвілеві і дріжджові гриби були виявлені в нестерильних мазях з атропіну сульфатом, пілокарпі- ну гідрохлоридом, ксероформом, ртуті оксидом жовтим.Слід зазначити,що деякі сульфаніламідні лікарські речовини, що входять до складу мазей, не виявляють бактеріо- статичної дії на сапрофіти і патогенні мікроорганізми. Мікроорганізми попадають у мазі з допоміжних речовин, головним чином з нестерильних основ. Це пояснюється тим,що вуглеводи,жири, олії, жироподібні й особливо гідрофільні речовини є сприятли- вим середовищем не тільки для зберігання мікроорганізмів, що потрапили в них, але й для розмноження деяких. Тому при виготовленні очних мазей, так само як і очних крапель, доцільне додавання консервантів.Для цього запропонованийбензалконію хлорид 1:1000, суміш ніпагіну (0,12 %) і ніпазолу (0,02%), 0,1–0,2 % кислота сорбінова й інші консерванти, дозволені до медичного застосування. Важливим фактором при виготовленні очних мазей (так само як і дерматологічних) є досягнення оптимального ступеня дисперсності лікарських речовин, що вводяться. Необхідної дисперсності речовин досягають шляхом попереднього розчинення чи ретельного розтирання їх з невеликою кількістю рідини, що підходить до основи. Речовини, розчинні у воді (солі алкалоїдів, новокаїн, протаргол, коларгол, резорцин, цинку сульфат та ін.), розчиняють у мінімальній кількості свіжовиготовленої стериль- ної води для ін’єкцій, а потім змішують з мазевою основою. Для прискорення розчи- нення протаргол доцільно попередньо змочити декількома краплями гліцерину. Речовини, нерозчинні чи важкорозчинні у воді й основі (ртуті оксид жовтий, кало мель, ксероформ, цинку оксид, міді цитрат та ін.), вводять до складу очних мазей у вигляді дрібних порошків після ретельного розтирання їх з невеликою кількістю рідкого парафіну, гліцерину, води або частини розплавленої основи, якщо лікарських речовин більше 5%. Вибір рідини залежить від застосовуваної основи. Речовини, розчинні в основі, розчиняють у придатній для основи рідині або в частині розплавленої основи, якщо їх більше 5 %. Власна технологія очних мазей. Рецептура очних мазей різноманітна. В основному це двофазні і більш складні дисперсні системи. Rp.: Hydrargyri oxydiflavi 0,5 Olei Vaselini 0,5 Vaselini 20,0 Lanolini 4,0 Misce, fiat unguentum Da. Signa: Мазь ртутна жовта. Очна мазь суспензійного типу зі вмістом твердої фази до 5%, до складу якої входить сильнодіюча забарвлена речовина – ртуті оксид жовтий. Мазь готують в асептичних умовах. У стерильній ступці ретельно розтирають 0,5 г ртуті оксиду жовтого в сухому вигляді, потім з вазеліновим маслом (0,5 г додають краплями відкаліброваною піпеткою). Потім частинами додають простерилізовані ва- зелін і ланолін безводний, заздалегідь відважені на стерильну пергаментну капсулу. Все ретельно змішують до однорідності. Перевіряють якість приготовленої мазі. Відпускають у баночці темного скла. ППК Дата № рецепта Hydrargyri oxydi flavi 0,5 Olei Vaselini gtts XV (0,1 = 3 краплі) Vaselini pro oculisterile 20,0 Lanolini anhydricisterile 4,0 Addita aseptice mзаг. = 25,0 Приготував: (підпис) Перевірив: (підпис) Іноді офіцинальні мазі виписують без вказання основи і складових компонентів, наприклад: Rp.:Unguenti Hydrargyri oxydiflavi 10,0 Da. Signa: Мазь ртутна жовта. У цьому випадку мазь готують на тій основі, що зазначена в НД. Кількість інгредієнтів визначають відповідно до фармакопейного пропису: Ртуті оксиду жовтого Масла вазелінового порівну 2 частини Вазеліну (сорту для очних мазей) 80 частин Ланоліну безводного 16 частин. Розрахунки: Ртуті оксиду жовтого 0,2 г Вазелінового масла 0,2 г Вазеліну 8,0 г Ланоліну безводного 1,6 г Rp.: Pilocarpini hydrochloridi 0,2 Vaselini 3,0 Lanolini 3,0 Misce,fiat unguentum Da. Signa: Очна мазь. Мазь-емульсія з отруйною водорозчинною лікарською речовиною. У стерильній ступці розтирають 0,2 г пілокарпіну гідрохлориду з 0,9 мл (18 крапель) стерильної води для ін’єкцій (30% від маси прописаного водного ланоліну) і змішують з попередньо простерилізованими безводним ланоліном і вазеліном до одержання од- норідної маси. Відпускають у скляній банці з кришкою, що нагвинчується, в опечата- ному вигляді. Rp.: Unguenti Zincisulfatis 0,5% 10,0 Da. Signa: Закладати за повіку правого ока 2 рази на день. Мазь - емульсія з речовиною загального списку, розчинною у воді. В асептичних умовах у стерильній ступці розчиняють 0,05 г цинку сульфату в декількох краплях стерильної води очищеної, додають частинами 10,0 г стерильної основи для очних мазей, ретельно перемішують. Мазь переносять у простерилізовану скляну банку, яку закупорюють пластмасовою кришкою, що нагвинчується, із простерилізованою прокладкою й оформляють до відпуску. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, ЗБЕРІГАННЯ І ВІДПУСК ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ Контроль якості очних крапель, примочок і мазей проводиться відповідно до вимог ДФУ та інших чинних нормативних документів, тобто перевіряють рецепт, паспорт, упаковку, оформлення, колір, відсутність механічних включень, відхилення в об’ємі (розчинів) чи масі (мазі). Очні мазі перевіряють за тими ж показниками, що і мазі дерматологічні. Хімічному контролю якості підлягають усі очні краплі та мазі. Очні мазі, краплі та примочки зберігаються відповідно до фізико-хімічних властивостей речовин, що входять до їх складу, в умовах, що запобігають дії зовнішнього середовища та забезпечують стабільність: мазі - 10 днів, очні краплі та примочки – 2 дні. Раціональна упаковка очних крапель – одна з найважливіших умов, які забезпечу- ють продовження терміну їх придатності. Флакони і крапельниці, призначені для відпуску і зберігання очних крапель, а також пробки не повинні змінювати їх якість. Вони повинні бути чистими, хімічно стійкими і відповідати вимогам відповідних чинних нормативних документів. Для пакування очних крапель застосовують флакони з нейтрального скла НС–1 (флакони для антибіотиків), закупорені гумовими пробками (І–54 чи І–51) під обкатку алюмінієвими ковпачками. Така упаковка при багаторазовому використанні може призводити до мікробної контамінації, оскільки розкриття флаконів відразу при- зводить до порушення їх стерильності. Упаковка для очних крапель повинна забезпе- чувати стерильність і бути зручною при використанні. Цим вимогам відповідають спе- ціальні флакони з піпетками з поліетилену, вмонтованими в нагвинчену пробку. Наявність стандартної піпетки дає можливість точно і легко дозувати розчин. Очні краплі, приготовлені в аптеці, оформляють основною етикеткою рожевого кольору з написом «Очні краплі» і додатковими «Зберігати в прохолодному, захіщеному від світла місці», «Стерильно» чи «Приготовлено асептично». Очні мазі фасують по 10,0 г у сухі простерилізовані банки типу БВС і закупорюють пластмасовими кришками, що нагвинчуються, із простерилізованими пергаментними прокладками. При відпуску мазей необхідно використовувати стерильну тару й обов’язково в комплекті зі спеціальною паличкою для нанесення мазі. Найзручнішою формою упаковки є туби з олова чи алюмінію з нагвинчуваною кришкою. Наповняють туби за допомогою спеціальних простерилізованих приладів, що функціонують за допомогою шприца. Металеві туби не повинні застосовуватися для упаковки мазей, які містять інгредієнти, здатні взаємодіяти з металами. Вони гігієнічні при використанні і дозволяють довше зберегти стерильність мазі. Туби можуть бути оснащені нагвинчуваними наконечниками, які дозволяють вводити мазь за повіку. Останнім часом все більше поширення одержують полімерні матеріали для одноразового упакування мазей.Очні мазі оформляють етикетками «Очна мазь», додатковими: «Зберігати в прохолодному, захіщеному від світла місці», «Приготовлено асептично». УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З метою вдосконалення якості і технології очних лікарських форм для фільтрування, дозування, пакування і стерилізації очних крапель повинні бути розроблені для експлу- атації в умовах аптек і малих виробництв малогабаритні високопродуктивні прилади й апарати. Якість і ефективність очних лікарських форм значно покращиться із впровад- женням нових, досконаліших допоміжних речовин: біоадекватного природного поліме- ру колагену, полісахариду аубазидану, карбополу (сополімеру акрилової кислоти з по- ліалкілполіефіром багатоатомних спиртів), консервантів, стабілізаторів, буферних роз- чинників, пролонгаторів і т. п. Радикальне поліпшення якості очних крапель, розчинів, мазей та інших форм пов’яза- не з розробкою упаковок для одноразового застосування; створенням лікарських форм одноразового застосування: лікарські плівки, ламелі, аерозолі, тритураційні таб- летки. Кожна з зазначених лікарських форм має свої переваги. Так, наприклад, аерозолі забезпечують швидке всмоктування лікарських речовин; лікарські плівки, ламелі (желатинові овальні диски діаметром 3 мм) сприяють безперервній і тривалій подачі препарату в кон’юнктиву ока. Для пролонгації лікувальної дії препарату також використовуються напівпроникні контактні лінзи. Для їх виготовлення застосовують синтетичні полімери, зокрема – полігліцерилметакрилат. До більш досконалих і складних очних лікарських форм відносяться очні краплі і розчини в ліофілізованому вигляді, високодисперсні емульсії, офтальмологічні стріжні та інші форми. Офтальмологічні стержні запропоновано виготовляти з акрилового полі- меру. На один кінець стріжня довжиною 50 мм наносять лікарську речовину. Стріжень упаковують у повітронепроникну поліпропіленову плівку і стерилізують за допомогою оксиду етилену чи радіаційним методом. Стріжень застосовують на кон’юнктиву ока протягом 2–3 секунд, при цьому тонкий шар лікарської речовини розчиняєть- ся в слізній рідині. Для застосування в офтальмології знову запропоновані пластири. Наприклад, пластир для лікування алергійних кон’юнктивітів та інших захворювань очей одержують імпрегнуванням відповідної підкладки розчином кислоти аскорбінової в буферній суміші натрію гідрокарбонату і кислоти борної. Удосконаленню технології очних лікарських форм буде сприяти розробка адекватних експрес-методів контролю.