

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ФАКУЛЬТЕТ ФАРМАЦИИ
КАФЕДРА: ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА №2
«Требования к лекарственным каплям, которые применяются для
лечения глазных заболеваний»**

Принял: Нормуротов А. С.
Выполнила: Сабирова Мукаддас, курс
переподготовк

ТАШКЕНТ 2017

ПЛАН

Общая характеристика и классификация глазных
лекарственных форм Глазные капли их
характеристика Требования к глазным каплям
Обеспечение качества глазных капель Литература

Глазные лекарственные формы - особая группа лекарственных форм, отличающихся способом их применения - инстилляцией на слизистую оболочку глаза.

Особенностью слизистой оболочки глаза является наибольшая чувствительность в сравнении со всеми слизистыми оболочками организма. Она резко реагирует на внешние раздражители: механические включения, несоответствие осмотического давления и значения pH вводимых в глаз лекарственных препаратов осмотическому давлению и значению pH слезной жидкости.

Слезная жидкость является защитным барьером для микроорганизмов. У здорового глаза она бактерицидна, что объясняется наличием лизоцима. Но при патологических состояниях глаза содержание лизоцима в слезной жидкости значительно снижается.

Другим защитным барьером для микроорганизмов служит эпителий роговой оболочки. Если же этот барьер поврежден, то некоторые микроорганизмы быстро размножаются, вызывая тяжелые заболевания, в том числе потерю зрения.

Таким образом, для изготовления глазных лекарственных форм необходимо учитывать анатомические, физиологические и биохимические особенности органа зрения, а также факторы, влияющие на терапевтическую активность этой группы лекарственных форм.

Классификация глазных лекарственных форм

Глазные лекарственные формы разделяют на 4 вида:

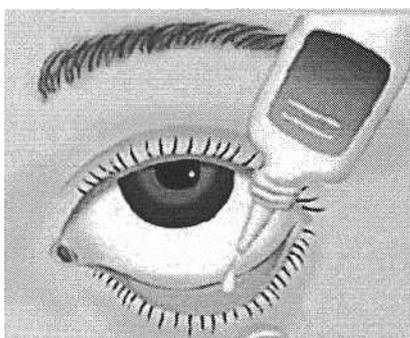
- капли;
- растворы;
- мази;
- пленки.

Глазные капли - жидкая лекарственная форма, предназначенная для инстилляций в глаз. Они представляют собой водные или масляные растворы лекарственных веществ, чаще всего антисептиков, анестетиков и веществ, снижающих внутриглазное давление.

Основным недостатком глазных капель является низкая био- доступность лекарственных средств в результате сложного механизма всасывания, неэффективного способа введения (каплями) и смыва лекарственного средства слезной жидкостью при моргании. Установлено, что только одна десятая дозы лекарственного средства проникает в глаз. Поэтому работник аптечного учреждения обязан информировать больного, как правильно применять глазные капли.

Как правильно закапывать в глаз. Информация для потребителя

1. Вымойте руки.
 2. Если флакон каплей прозрачен, проверьте раствор перед использованием (не изменилась ли окраска, не появился ли осадок).
 3. Наклоните голову назад, направьте взгляд на потолок.
 4. Оттяните вниз пальцем нижнее веко.
 5. В полость, образуемую за нижним веком, выпустите из пипетки или Флакона одну каплю раствора. Можете использовать зеркало или позвать кого-либо на помощь.
- ВАЖНО: пипетка или наконечник флакона должны находиться по возможности ближе к тазу* но не дотрагиваться до него.**
6. Если возможно, держите веко откры- тым, не мигая, в течение 30 с.
 7. Для увеличения эффективности инстил- лияии нажмите пальцем на внешний угол глаза, чтобы исключить моргание в течение 1 мин.
 8. Плотно закройте флакон.



Щ

Правильное закапывание раствора в глаз **ТРЕБОВАНИЯ ГФ К ГЛАЗНЫМ КАПЛЯМ**

* .

Капли глазные должны:

- приготавливаться в асептических условиях и быть стерильными;
- выдерживать испытания на механические включения;
- быть комфортными при приеме (изотоничны, изогидричны со слезной жидкостью);

- быть стабильными в условиях часто открываемой упаковки. Для стабилизации физико-химических, микробиологических

и реологических свойств в состав капель вводят вспомогательные вещества: консерванты, антиокислители, загустители, стабилизаторы, пролонгаторы.

Правило 1

Приказом МЗ ? 214 установлено: концентрация и объем (или масса) изотонирующих и стабилизирующих веществ, добавленных в глазные капли, должны быть указаны не только в паспортах, но и на рецептах.

ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

Изготовление и контроль качества стерильных растворов в аптеках осуществляются в соответствии с требованиями действующих ГФ, методических указаний по изготовлению стерильных растворов в аптеках, нормативных документов, приказов и инструкции.

Технология изготовления глазных капель не отличается от приготовления капель для внутреннего употребления, но имеет нижеуказанные особенности. Обеспечение стерильности

Согласно ГФ, стерильность - необходимое требование для всех глазных лекарственных Форм. Стерильность - отсутствие жизнеспособного микробного загрязнения. Обсемененные препараты могут вызывать инфекцию глаза, которая может привести к потере зрения.

Правило 2

Глазные лекарственные формы готовят в асептических условиях аналогично инъекционным растворам.

| j

Правило 3

Для приготовления капель глазных используют стерильные растворители: воду очищенную, изотонические буферные растворы, масла и др. Стерильные растворы расфасовывают в стерильные флаконы.

Правило 4

Глазные капли должны быть стерильными.

Способ стерилизации глазных капель зависит от устойчивости лекарственных веществ в растворах к температурному воздействию и определяется приказом МЗ ? 214 от 16.07.1997 г. (аналогично инъекционным).

Правило 6

Консерванты не производят стерилизующее воздействие. Введение консервантов не гарантирует стерильность, а поддерживает устойчивый уровень микробного загрязнения в условиях часто открываемой упаковки.

Независимо от присутствия консервантов пациентам следует рекомендовать герметично закрывать флакон после использования и кипятить пипетки.

Обеспечение отсутствия механических включений

При изготовлении внутриаптечной заготовки применяют оборудование для фильтрации инъекционных растворов.

В случае изготовления малых объемов (10-30 мл) используют предварительно смоченный и промытый бумажный фильтр. Фильтрацию проводят в предварительно сполоснутый профильтрованной водой флакон.

В процессе изготовления растворы подвергаются первичному и вторичному контролю на отсутствие механических включений, согласно инструкции приказа МЗ РФ ? 214.

Первичный контроль осуществляется после фильтрования и фасовки раствора. При этом просматривается каждый флакон с раствором. При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруют, вновь просматривают, укупоривают, маркируют и стерилизуют.

Вторичному контролю подлежат также 100% флаконов с растворами, прошедших стадию стерилизации перед их оформлением и упаковкой.

Проверка качества внутриаптечной заготовки осуществляется просмотром 30 флаконов на отсутствие механических включений. Время контроля соответственно составляет: от 2 до 5 флаконов вместимостью 5-50 мл - 8-10 с.

Обеспечение точности дозирования лекарственных средств

На точность концентрации лекарственных веществ в глазных каплях влияет точность взвешивания вещества, особенно в том случае, когда его количество - менее 0.05 г.

Выход из этого положения - использование концентрированных растворов. Требования к изготовлению, фасовке, укупорке и хранению концентрированных растворов аналогичны

требованиям к глазным каплям. Для изготовления глазных капель используют: 0,02% раствор рибофлавина, 4% раствор кислоты борной, 2% раствор цинка сульфата, 2. 10% раствор кислоты аскорбиновой или комбинированные растворы, состоящие из 2 лекарственных средств.

Обеспечение комфортности

Комфортность применения глазных капель - один из биофармацевтических Факторов, определяющий отсутствие неприятных ощущений при инстилляции лекарственного препарата. Достигается изотонированием глазных капель или регулированием pH до уровня pH слезной жидкости.

Показано, что глазные капли не вызывают неприятные ощущения, если их осмотическое давление соответствует осмотическому давлению натрия хлорида в концентрации от 0.7 до 1.1% раствора. Применение растворов со значением осмотического давления, выходящим за указанные пределы, приводит к жжению и раздражению слизистой оболочки глаза (табл. 30.2).

Таблица. Составы изо-, гипер- и гипотонических глазных капель

Пропись	Эквивалентная коэффициент натрия хлорида	Количество натрия : шприца, дшиоода ттищитице
<i>И щиттжжм ршттры</i>		
L ËШЮОшшшш 0,002 Kalil iodidj Ш 10 ml 2. Solulb Zmd sulfate 0,25% Id mi Ackluni Биш 0,2	ш)
<i>Литерто щтжжжжттры</i>		
X Solutio SuUWyH-ttoirii 10 mi Ribdilavimim 0,002 4, Kdinm bldum 03 Sokmo acidi borbi 2% Ш ml	6\$ <1>;2ЭхЭхЮ> 2*1 (0,35x -0,3* 10 - *:ШХ0<>X 10)	
<i>Лттятттишеряетци</i>		
S. Solmb Pifoe&rpim hydrocilondi Ш Шr! R tboilavinum 0ДШ {>, Aeldum ascorbmieum 0,02 Solutio Giucast- Ш 10 ml	И22 (0J2x(Ux10) (1,36#;2£x1)ДxШ)	(КШ : 004

Регулирование pH

На комфортность глазных капель большое влияние оказывает значение pH. Среднее значение pH слезной жидкости - 7.4. Относительно комфортны в применении капли, имеющие pH от 4.5 до 9.0.

Для регулирования значения pH глазных капель применяют натрия гидрокарбонат и борную кислоту. Предпочтительно в качестве растворителей использовать буферные растворы: борно-ацетатный и фосфатный (табл. 30.4). Применение кислоты хлористо-водородной или щелочи нецелесообразно, хотя часто используется.

Таблица . Рекомендуемые значения pH глазных капель

Глазные капли	pH ;	Состав буферного растворителя	
		2% раствор натрия ацетата.	%раствор шпшютм борной
Адреналина если Дик mm Ко кап на гидрохлорид Нов ока им	5,5 ;	%:25 мл+	9,75 мл
Фи:«>с m г мм н а са л шш лат Этил мор фиш. шдрошшрнд Резорцин	6,0	1,0 мл+	9,0 мя
Атропина сульфат Цинка сульфат	6,3 ;	2,0 ыл+	%0 мл
1 оматрш'imm шяробром ид С ко н ела ми на гидр обр ом ид Эфедрина i ндрохлорид	6,5	3.0 мл ³	. 7.0 мд %

Обеспечение химической стабильности

Осуществляют за счет:

- регулирования pH:
- введения антиокислителей.

Уровень pH влияет на растворимость лекарственных средств (см. растворы). Для предотвращения гидролиза и перехода солей в основания необходимо регулировать pH офтальмологических растворов. Некоторые лекарственные средства могут подвергаться окислительному разрушению. Для предотвращения этого в состав офтальмологических растворов вводят антиокислители и антикатализаторы (табл. 30.5. 30.6). При этом необходимо учитывать, что введение производных серы низкой валентности может приводить к аллергическим реакциям, особенно у детей.

Таблица. Разрешенные концентрации антиокислителей

Антиокислитель	Максимальная концентрация,%
ЭДТА или Трилон Б	0,1
Натрия бисульфит	0,1
Натрия метабисульфит	0,1
Т иомочевина	0,1

Обеспечение пролонгирования действия

Недостатком глазных капель является короткий период терапевтического действия. Это обуславливает необходимость их частой инсталляции, что неудобно для больных и медицинского персонала, а также представляет опасность для глаза. Например.

максимум гипотензивного эффекта водного раствора пилокарпина гидрохлорида у больных глаукомой наблюдается только в течение 2 ч. поэтому инсталляцию глазных капель приходится проводить до 6 раз в сутки. В данном случае наблюдаются резкие колебания внутриглазного давления. Частые же инсталляции водного раствора смывают слезную жидкость, содержащую лизоцим. и тем самым создают условия для возникновения инфекционного процесса.

Пролонгирование позволяет сократить частоту инсталляций глазных капель и одновременно увеличить время контакта с тканями глаза. Пролонгирование достигается за счет повышения вязкости раствора. Вязкость определяет скорость стекания раствора лекарственного вещества по слизистой оболочке глаза. Чем выше вязкость раствора, тем дольше задерживается раствор, тем выше биодоступность.

Первым способом пролонгирования является включение в состав глазных капель вязких растворителей, которые замедляют быстрое вымывание лекарственных веществ из конъюнктивального мешка. В качестве подобных компонентов глазных капель используют масла (рафинированное подсолнечное, персиковое или абрикосовое, рыбий жир).

Вторым способом пролонгирования действия глазных капель является повышение вязкости растворов путем введения синтетических загустителей (см. табл. 30.6). Природные загустители уменьшают микробиологическую стабильность препарата, поэтому не применяются.

Пример 1

Стабилизация растворов сульфацил натрия путем регулирования pH и введением антиокислителей

30% раствор сульфацил-натрия по прописи для заводского изготовления

10; 20; 30% раствор сульфацил-натрия, в том числе 10 и 20% - новорожденным, по аптечной прописи
Сульфацил-натрий -100 г, 200 г,

Сульфацил-натрий - 300 г Натрия метабисульфит - 5 г Раствор едкого натра - 1 г до pH

300 г

7,7-8,0

Натрия тиосульфат -1,5 г, 1,5 г, 1,5 г Раствор кислоты хлористо-водородной 1М: 3,5 мл; 3,5 мл; 3,5 мл Воды очищенной - до 1 л Значение pH раствора - 7,5-8,5
Упаковка: флаконы под обкатку Условия стерилизации: температура

Воды для инъекций - до 1 л
Упаковка: флаконы под обкатку
Условия стерилизации: температура 100 °С - 30 мин Срок годности - 26 мес

120 °С - 8 мин

Срок годности -1 мес Особенность: снижение раздражающего действия щелочи и натрия метабисульфита на слизистую оболочку глаза

Литература

Грецкий В.М., Хоменок В.С. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарственных форм. - М.: Медицина, 1991.

Краснюк И.И. Технология лекарственных форм. - М., 2006.

Краснюк И.И., Михайлова Т.В., Чижова Е.Т. Фармацевтическая технология лекарственных форм. - М.: Издательский центр «Академия», 2004.

Муравьев И.А. Технология лекарств: учебник: в 2 т. - Т. 1. - М.: Медицина, 1980.

Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / под ред. Т.С. Кондратьевой. - М.: Медицина, 1986.

Синев Л.Н., Гуревич И.Я. Технология и анализ лекарств. - М., 1989. Справочник фармацевта. - М., 1981.

Технология лекарственных форм: в 2 т. / под ред. Т.С. Кондратьевой. - М.: Медицина, 1991. - Т. 2. Фармакопея 9-12-е издания.

Pharmaceutics, the Science of Dosage Form Design / M.E. Aulton (ed.). - 2nd edition. - Edinburg: Churchill Livingstone, 2002.

Physiological Pharmaceutics, Barriers to Drug Absorption. - 2nd edition. - Washington, 2001.

Basic and Clinical Pharmacology / B.G. Katzung (ed.). - 9th edition. - NY: McGraw-Hill, 2004.

Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems / H.C. Ansel, L. Vallen II, N.G. Popovich. - 7th edition. - NY: Lippincott Williams and Wilkins, 1999.

The Science and Practice of Pharmacy. - 20th edition. - Remington: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.

Интернет-ресурсы: pharmlabs.unc.edu, compoundingtoday.com, shop.tps-online.com, mohawkmedicalmall.com, icare.univ-lille.fr, www.chem.asu, wandachem.net, pharmwestnick.ru.