# Вступ

У сучасних фармакопеях і НТД різних країн до офтальмологічних засобів висуваються такі ж вимоги, як і до ін'єкційних розчинів: вони повинні максимально очищатися від механічних і мікробних забруднень, мати точну концентрацію речовин, бути ізотонічними, стерильними і стабільними, а в окремих випадках мати пролонговану дію і буферні властивості.

Крім того, необхідно враховувати і той факт, що фізіологічна область рН сльозової рідини, як і рН крові, складає 7,4 (безболісна), область терпимості охоплює рН від 7 до 9, причому відхилення в кислий бік чутливіші для ока. Дослідним шляхом встановлено, що розчини з рН нижче 5,8 і вище 11.4 в 99% випадків викликають подразнення ока.

Для досягнення необхідного значення рН розчинів для очей застосовуються в основному фосфатні, ацетатні та інші буферні розчини.

Виготовлення очних лікарських засобів здійснюють в асептичних умовах: це обумовлено тим, шо вони наносяться на кон'юнктиву хворого ока. У нормі сльозова рідина містить лізоцим, що володіє здатністю руйнувати мікроорганізми, що потрапили на кон'юнктиву, проте при очних захворюваннях вміст лізоциму (мурамідази) у сльозовій рідині знижується і око виявляється недостатньо захищеним від дії мікроорганізмів. У зв'язку з цим, умови проведення технологічного процесу виробництва ОЛЗ і всі підготовчі операції повинні бути такими ж, як і у виробництві інших стерильних лікарських форм.

Серед офтальмологічних ОЛЗ найбільшу питому вагу мають очні краплі, мазі, вставки.

# 1. Класифікація очних лікарських форм та вимоги до них

Відповідно до визначення Державної фармакопеї України ***очні лікарські засоби***– це стерильні рідкі, м'які або тверді препарати, призначені для нанесення на очне яблуко і (або) кон'юнктиву чи для введення в кон'юнктивальний мішок. Очні лікарські засоби класифікують таким чином:

* очні краплі;
* очні примочки;
* очні м'які лікарські засоби;
* очні вставки.

Крім того, до них також належать:

– офтальмологічні ін'єкції:

а) *субкон'юнктивальні,* які вводять в кон'юнктивальний мішок, звідки лікарська речовина дифундує через склеру в око;

б) *ретробульбарні,* які вводять за очне яблуко;

* очні спреї;
* мазі для повік, призначені для застосування на зовнішній поверхні очної повіки;
* рідини для обробки контактних лінз – стерильні, зволожувальні і дезінфікувальні водні розчини для зберігання, очищення та полегшення аплікації контактних лінз або контактних стекол офтальмологічних приладів, які використовуються для досліджень ока.

На сьогоднішній день вимоги до препаратів, які застосовуються в офтальмологічній практиці, значно зросли. Сучасні фармацевтичні кодекси, специфікації різних країн, Державна фармакопея України не роблять суттєвої різниці між ліками для лікування захворювань очей і парентеральними препаратами. І ті і інші повинні бути максимально звільненими від механічних і мікробних забруднень.

Лікарські засоби для очей мають бути: стерильні, стабільні, ізотонічні (осмолярні або осмоляльні), містити точне дозування лікарської речовини, не мати видимих неозброєним оком механічних забруднень, деякі повинні мати пролонговану дію, зручні в застосуванні.

# 2. Принцип стерильності та стабільності

Необхідність виготовлення очних лікарських форм у асептичних умовах зумовлюється тим, що вони наносяться на кон'юнктиву хворого ока. За нормальних умов слізна рідина містить особливу антибіотичну речовину – лізоцим (за сучасною класифікацією ферментів має назву муромідаза), який здатний до лізису мікроорганізмів, що потрапляють на кон'юнктиву. При більшості захворювань очей кількість лізоциму в слізній рідині знижується, у результаті чого око стає недостатньо захищеним від впливу мікроорганізмів, тому застосування нестерильних ліків може призвести до важких наслідків, іноді навіть до втрати зору.

Проблеми уникнення мікробного обсіменіння і псування лікарських засобів для очей пов'язані з тим, що в цих ліках можуть створюватися сприятливі умови для розмноження мікроорганізмів. Ступінь ризику обсіменіння ліків залежить від багатьох чинників, таких як: наявність патогенної мікрофлори у повітрі виробничого приміщення, порушення режимів стерилізації, умов застосування тощо. Мікробна контамінація неприпустима не лише з санітарно-гігієнічної точки зору, але й з позиції збереження хімічної стабільності ліків, оскільки обсіменіння мікроорганізмами прискорює розкладання лікарських препаратів під дією бактеріальних ферментів і призводить до їх псування внаслідок різноманітних реакцій (окиснення, відновлення, полімеризації тощо). У зв'язку з цим умови проведення технологічного процесу виробництва очних лікарських засобів та всі підготовчі операції мають бути такими, як і під час приготування інших стерильних лікарських препаратів.

Особливо зростає роль асептичних умов при виготовленні очних лікарських засобів, що не підлягають термічній обробці (стерилізації), а також тих, що містять термолабільні лікарські речовини (спреї, емульсії, суспензії тощо). При нагріванні в них різко посилюються процеси кристалізації, флокуляції і коалесценції. Дотримання правил асептики – єдиний спосіб забезпечення належної якості таких ліків.

На практиці це досягається завдяки тому, що термолабільні речовини в асептичних умовах розчиняють у попередньо простерилізованому розчиннику або в основі для мазі в стерильному посуді, додаючи за необхідністю консерванти і стабілізатори. Для гарантування стерильності деякі розчини фільтрують через фільтри, здатні затримувати мікроорганізми. Наповнення первинної тари та закупорювання теж слід проводити в асептичних умовах. Ці маніпуляції здійснюються в спеціальних блоках, модулях, боксах, де ступінь чистоти дорівнює класу А або В.

Очні лікарські препарати, що містять термостабільні речовини, готують у виробничих приміщеннях класу С або Д з обов'язковою стерилізацією (термічною, газовою або радіаційною).

Лікарські речовини, які застосовуються у складі очних засобів, за ступенем стійкості під час стерилізації умовно поділяють на такі групи, водні розчини яких:

* витримують стерилізацію при температурі 100–120 °С протягом 30 хв без додавання стабілізаторів;
* не витримують теплової стерилізації (антибіотики, коларгол, протаргол, срібла нітрат, дезоксирибонуклеаза, лідаза, трипсин, хімопсин, етакридин, фізостигмін);
* витримують стерилізацію при температурі 100 °С протягом 15–30 хв із додаванням стабілізаторів і консервантів.

Додавання консервантів проводиться в тому разі, коли не можна гарантувати збереження стерильності під час застосування лікарської форми або тоді, коли запобігти мікробній контамінації іншими засобами неможливо. Але вибір консерванта має бути науково обґрунтованим і валідованим, щоб не завдати шкоди хворому та забезпечити високу якість препарату.

# 3. Принципи ізотонічності та ізогідричності

Ізотонічність – необхідна умова приготування очних лікарських форм. Відомо, що як гіпертонічні, так і гіпотонічні розчини погано переносяться хворими. Це пояснюється тим, що при введенні розчину з великим осмотичним тиском (вище 725,2 кПа) у результаті різниці тисків вода виділяється з клітин, які контактують з розчином, що призводить до їх зморщування. Уведення ж розчину з невеликим осмотичним тиском викликає розбухання клітин, при цьому відбувається розривання клітинної оболонки. В обох випадках ці явища супроводжуються сильним відчуттям болю. Тому важливим технологічним завданням є виготовлення очних препаратів, осмотичний тиск яких відповідав би осмотичному тискові слізної рідини.

Велике значення при застосуванні очних лікарських форм має значення рН розчину. Середнє значення рН слізної рідини – 7,4. Очні засоби з таким значенням рН найбільш сприятливі з огляду на сприйманість організмом. Однак відносно комфортними є також препарати, що мають рН від 5,8 до 9,0. Очні засоби з іншими значеннями рН викликають сильну сльозотечу, відчуття печії, різі. Для регулювання значення рН очних крапель застосовують буферні розчинники (фосфатні, боратно-ацетатні, цитратно-фосфатні та інші), прагнучи при цьому забезпечити як терапевтичний ефект, так і добру сприйманість крапель при інстиляціях.

Застосування буферних розчинників поруч зі збільшенням хімічної стабільності в ряді випадків сприяє підвищенню терапевтичної активності лікарських компонентів очних крапель, а також зменшує почуття дискомфорту в ділянці очного яблука. Виготовлення очних крапель на буферних розчинниках здійснюється вибором такого буферного розчину, склад і рН якого максимально забезпечують стабільність лікарської речовини в лікарській формі. Правильно підібрані розчинники дозволяють регулювати концентрацію водневих іонів не тільки для стабілізації розчинів, але й для створення такого значення рН, при якому лікарські речовини виявляють максимальний терапевтичний ефект.

# 4. Принцип пролонгованої дії

Пролонгування дії лікарських речовин має важливе значення в терапії багатьох захворювань, оскільки забезпечує стабільну концентрацію активних інгредієнтів на терапевтичному рівні протягом тривалого часу.

Вимоги, що висуваються до препаратів пролонгованої дії, полягають у тому, що оптимальний рівень лікарської речовини в них має забезпечуватися протягом зазначеного часу, його концентрація не повинна піддаватися значним коливанням у міру вивільнення з лікарської форми, а прийоми, які використовуються для одержання ефекту пролонгації, мають бути економічними і не впливати негативно на організм.

Серед способів пролонгування виділяють: використання в'язких розчинників, додавання до складу біорозчинних полімерних речовин або розробку нових лікарських форм з регульованою швидкістю вивільнення діючих речовин.

Для збільшення тривалості дії лікарських речовин в очних краплях намагалися замінити воду різними маслами: стерильним риб'ячим жиром, рафінованою олією соняшниковою, однак значного поширення ці розчинники з різних причин не отримали. Останнім часом для заміни води були запропоновані біорозчинні полімерні матеріали синтетичного походження, використання яких для депонування лікарських речовин знімає шкідливі наслідки, пов'язані з тривалою дією полімерних виробів на організм. У той же час дослідження біодеструкції цих полімерів в організмі та в змодельованих середовищах є необхідним етапом на шляху вдосконалювання старих і створення нових матеріалів, які здатні руйнуватись під впливом чинників зовнішнього середовища.

Альтернативною формою пролонгованих препаратів для очей є очні вставки.

# 5. Очні краплі

***Очні краплі*** є найбільш розповсюдженою лікарською формою в офтальмології. Вони являють собою стерильні водні та масляні розчини або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин, призначених для інстиляції в око. Інстилювання проводиться крапельним способом на рогівку ока або в кон'юнктивальний мішок нижньої повіки. В окремих випадках для забезпечення стабільності очних крапель їх можуть випускати в сухій, стерильній формі, яка безпосередньо перед використанням розчиняється або суспендується в запропонованій стерильній рідині.

Як розчинники для очних крапель застосовуються вода для ін'єкцій, буферні розчинники, стерильні жирні олії (персикова, мигдалева та інші), вазелінове масло.

Розрізняють водні очні краплі з *добре розчинних* у воді лікарських речовин (30%-вий розчин натрію сульфацилу, 0,25%-вий розчин цинку сульфату, 1%-вий розчин атропіну сульфату, 25% – вий розчин гоматропіну гідроброміду, 25% – вий розчин скополаміну гідроброміду, 1%-вий розчин пілокарпіну гідрохлори-ду), *малорозчинних у воді* **(0,01%**-вий розчин фосфаколу, **0,005** і **0,01%**-ві розчини арміну) і *масляні краплі* **(0,01** і 0,02%-ві розчини пірофосу, 5%-вий розчин клофосфолу).

Основні вимоги, що ставляться до якості очних крапель – стерильність, певна величина рН і осмотичного тиску, кількісний вміст діючих речовин, відсутність механічних включень, в'язкість, прозорість – описано в усіх провідних фармакопеях світу. Не менш важливими є і споживчі властивості крапель: комфортність під час інстиляцій, зручність застосування, неможливість розкриття упаковок дітьми.

Термін «комфортність» визначає відповідність значень рН і осмотичного тиску (ізотонічності) очних крапель і слізної рідини. Очні краплі зі значенням рН = 7,4 найбільш сприятливі з огляду сприйманості оранізмом. Важливим показником комфортності очних крапель при інстиляції є осмотичний тиск. Характеристикою осмотичного тиску розчинів є ізотонічність і осмоляльність (осмолярність). У нормі слізна рідина має такий же осмотичний тиск, як плазма крові (приблизно 730 кПа). На здорове око не чинять болісної дії розчини з осмолярністю, еквівалентною концентраціям натрію хлориду в межах 0,6–2,0%, що відповідає 220–680 моль/л. Гіпертонічні та гіпотонічні водні розчини при інсталяції в око викликають дискомфорт і погано переносяться хворими, тому очні краплі потребують ізотонування.

Однак у літературі є дані, що неушкоджене око краще переносить гіпотонічні розчини, ніж гіпертонічні. Ізотонія є небажаною, якщо лікарська речовина має пройти через неушкоджене око до його передньої камери. Для оперованих й ушкоджених очей рекомендовано ізотонічні розчини, а для неушкоджених – тільки в тому разі, якщо речовина повинна краще впливати на його поверхню. Виняткові випадки мають обговорюватися в пояснювальній документації, про що зазначається в ДФУ.

Необхідною умовою для виробництва очних крапель є стабільність, оскільки великосерійне виробництво вимагає, щоб терміни придатності препаратів були досить тривалими. Руйнування лікарських речовин у краплях може відбуватися при стерилізації і тривалому зберіганні.

Основними причинами нестабільності водних очних крапель є гідроліз лікарських речовин, їх окиснення і забруднення розчинів мікроорганізмами. До стабілізаційних факторів належать: уведення буферних розчинів, склад і рН яких найбільшою мірою забезпечують не тільки стабільність лікарських речовин, але і виявлення максимального терапевтичного ефекту; консерванти й антиоксиданти.

Солі алкалоїдів і синтетичних азотистих основ, а також інші речовини, стійкі до гідролізу й окиснення в кислому середовищі, рекомендується в очних краплях стабілізувати розчином кислоти борної 1,9–2%-вим. Борна кислота є недостатньо ефективним стабілізатором для таких очних крапель: розчину атропіну сульфату, пілокарпіну гідрохлориду, скополаміну гідроброміду, дикаїну і новокаїну. У зв'язку з цим для подібних речовин рекомендують як стабілізатор комбінацію розчинів кислоти борної і левоміцетину, наділених консервуючими та ізотонуючими влас тивостями. Так, розчини пілокарпіну гідрохлориду 1%-вого і атропіну сульфату 1%-вого, приготовлені на розчині кислоти борної 1,9%-вому з розчином левоміцетину 0,2%-вим, залишаються стійкими протягом 16–24 місяців.

У лужному середовищі стійкі сульфацил-натрій, норсульфазол та інші, тому їх можна стабілізувати розчинами натрію гідроксиду, натрію гідрокарбонату, натрію тетраборату та буферними сумішами з лужним значення рН.

Лікарські речовини, стійкі в нейтральному чи слаболужному середовищі, стабілізують у розчинах різними буферними сумішами, натрію цитратом і под.

Для стабілізації водних розчинів легкоокиснюваних речовин як антиоксиданти застосовують натрію сульфіт і метабісульфіт та ін.

Деякі нестійкі препарати можуть випускатися у вигляді наважки сухої речовини у флаконах, яку розчиняють у воді для ін'єкцій або іншому стерильному розчиннику перед використанням.

Біологічна доступність очних лікарських засобів значною мірою залежить від часу контакту лікарської речовини з тканинами в передрогівковій ділянці ока. Збільшення тривалості дії лікарських речовин дозволяє зменшити дозу та частоту вживання лікарського засобу, нерідко уникнути побічної дії.

З метою уникнення вимивання, а також продовження дії лікарських речовин в очних краплях робилися спроби збільшити в'язкість розчинів застосуванням натуральних олій (стерильної персикової, мигдальної), але значного поширення ці розчинники з різних причин не отримали. До їх вад відносять утворення жирової плівки, неповне вивільнення речовин, підвищену сльозотечу, що швидко вимиває діючі речовини. На сьогодні рекомендована в'язкість очних крапель має перебувати в межах 15 – 30 мПа\*с при 37 °С, а коефіцієнт заломлення – 1,336–1,338.

За останній час з метою пролонгування дії очних крапель використовують біорозчинні полімерні матеріали синтетичного походження – полівініловий спирт (ПВС), поліакриламід та ін. Широкого використання набули водні розчини метилцелюлози в концентрації 0,5–2%, що мають високу в'язкість і коефіцієнт заломлення (1,336), близький до аналогічного коефіцієнта у води (1,334), що має суттєве значення для забезпечення нормального зору. Однак метилцелюлоза затримує процеси регенерації епітелію рогівки, а в деяких випадках викликає подразнення тканин ока, у зв'язку з чим окреслилася тенденція до скорочення виробництва очних крапель з використанням метилцелюлози.

Зараз на основі метилцелюлози випускають очні краплі: 25% – ві розчини гідробромідів гоматропіну і скополаміну, 1%-вий роз чин пілокарпіну гідрохлориду і 30%-вий розчин сульфацил-натрію розчинного.

Для пролонгування дії очних крапель використовують й інші похідні целюлози – карбоксиметилцелюлозу, а також її сіль натрій-КМЦ, метилоксипропілцелюлозу, які добре розчиняються у воді і легко змішуються зі слізною рідиною.

Для підвищення в'язкості водних очних крапель використовують 1,5%-вий ПВС. Він не подразнює слизової оболонки ока, не порушує цілісність епітелію рогівки і прискорює епітелізацію еродованої рогівки, а також сприяє загоєнню виразок і опіків рогівки. Розчини ПВС можна вводити у відкриту очну рану. Він сумісний з більшістю лікарських речовин і консервантів. Застосування ПВП і ПВС викликає деяке зниження поверхневого натягу. Щоб лікарський розчин рівномірно розподілявся рогівкою, його поверхневий натяг повинен бути близьким до 31 мН/м. Поверхневий натяг слізної рідини при 32,1 °С (середня температура рогівки) складає 46,29 мН/м.

Для пролонгування дії очних крапель з противірусними речовинами флорепалем і глудантаном запропоновано застосовувати стерильні 1% – ві водні розчини поліакриламіду та поліглюкіну.

Перспективними розчинниками для одержання очних крапель пролонгованої дії, що збільшують біологічну доступність препаратів, є 25% – вий розчин ПЕГ-400, який дозволяє одержувати стійкі протягом 18 місяців розчини місцевих анестетиків (дикаїн, новокаїн та інші) після стерилізації автоклавуванням протягом 8 хв.

Багато закордонних фірм використовують у процесі приготування очних крапель розчинник-носій «ізанто» (фірма «Алкон»), при закапуванні якого око вкривається невидимою найтоншою плівкою, яка більш ніж утричі подовжує терапевтичну дію розчиненої в ній лікарської речовини.

Необхідною умовою для крапель є відсутність вегетативних і спорових форм життєздатної флори, оскільки слизова оболонка ока легко інфікується.

Стерильності очних крапель легко досягти дотриманням правил асептики під час приготування, а також стерилізацією. Стерильності очних крапель можна досягти, використовуючи методи теплової, хімічної або радіаційної обробки.

Імовірність мікробного забруднення очних лікарських форм значною мірою зростає при багаторазовому їх використанні, що вимагає частого розкриття упаковки і відмірювання розчину піпеткою. Уже при відкритті флакона та першому застосуванні краплі обсіменяються мікрофлорою. У зв'язку з цим поряд з термічною обробкою і стерилізаційною фільтрацією до їх складу вводять консерванти, що мають бактерицидну або бактеріостатичну дію.

Як консерванти для очних крапель вивчені: мертіолат, хлоробутанолгідрат, бензалконію хлорид, цитилпіридинію хлорид, феніл меркурію нітрат (борат, ацетат), левоміцетин у сполученні з кислотою борною та ін.

Запобігти мікробному обсіменінню лікарських препаратів без застосування консервантів можна лише завдяки використанню одноразових упаковок.

Технологія виготовлення очних крапель практично повністю повторює загальну технологію виробництва ін'єкційних розчинів і має такі основні стадії: одержання або попередня підготовка розчинника й інґредієнтів сполуки; розчинення (у разі необхідності стабілізація, ізотонування, уведення консервантів) і фільтрація; наповнення й закупорювання первинної упаковки; стерилізація; контроль якості й упаковка, маркування готової продукції.

# 6. Очні суспензії

***Очні суспензії*** – найтонші суспензії порошків лікарських речовин у водному або маслянистому дисперсійному середовищі. Одержують їх *дисперсійним способом,* коли суспензія утворюється внаслідок поступового зменшення ступеня дисперсності вихідної нерозчинної речовини, тобто її подрібнювання, або *конденсаційним способом,* коли утворення суспензії має місце в результаті збільшення ступеня дисперсності вихідного матеріалу, який раніше знаходився в іонному, молекулярному або колоїдному ступені дисперсності. У разі подолання седиментаційної нестійкості суспензій і збереження в них тонких частинок одержані препарати не відчуваються пацієнтом і мають такий же терапевтичний ефект, що і очні краплі.

Суспензії для очей, що застосовуються в медичній практиці, виготовляють у заводських умовах і перед застосуванням їх досить розбавити водою. Зараз у вигляді суспензій для офтальмології застосовують препарати стероїдних гормонів. Для уникнення утворення агрегатів або частинок, що погано змочуються дисперсійним середовищем, до їх складу вводять ПЕГ-400 і 0,1 – 0,15%-вий розчин натрію хлориду.

# 7. Очні порошки і таблетки

Таблетки – це тверда лікарська форма, яка одержується шляхом формування на спеціальних (тритураційних) таблеткових машинах. Очні порошки і таблетки застосовуються для попереднього їх розчинення з метою одержання очних крапель або рідше – очних примочок. В обох випадках порошки і таблетки мають легко, без залишку розчинятися у відповідному розчиннику (зазвичай у воді для ін'єкцій) і не містити компонентів, які подразнюють або травмують око. Очні порошки і таблетки мають бути стерильними, тому їх виробництво проводять у відповідних асептичних умовах і пакують в стерильні флакони з контролем вскриття. Після розчинення отримані розчини повинні відповідати всім вимогам, висунутим до очних крапель.

Асортимент препаратів для лікування очних захворювань, що виробляються в Україні, а також у країнах СНД, вкрай обме жений; і на сьогодні виробництво останніх здійснюється в основному на 2–3 заводах. Розширення асортименту препаратів для офтальмології і створення умов для організації виробництва дозволяють максимально зменшити валютні витрати на закупівлю препаратів в іноземних фірмах. Однак відсутність необхідного технологічного устаткування, яке ні в Україні, ні в країнах СНД не виробляється, заважає швидкому поліпшенню становища.

Таке устаткування можна закупити в Німеччині, Італії, Швейцарії. Провідні закордонні фірми Німеччини (група Бош, група Рота), Індії (фірми Клейндзайдс, Форчун), Італії (Фармомак) та інші виготовляють комплектні технологічні лінії, які забезпечують весь комплекс операцій з підготовки склотари, пробок і ковпачків, розливання розчинів, закупорювання флаконів і подальшого їх пакування в групову тару. Монтаж обладнання слід проводити в «чистих» приміщеннях певних класів чистоти. Тільки за цих умов можлива організація виробництва, яке відповідатиме вимогам міжнародних стандартів.

# 8. Проблеми виробництва очних крапель в оптимальній упаковці

Дослідження вчених відокремили два основні напрями в технології виробництва очних крапель, зумовлені видом упаковки цієї лікарської форми.

Традиційним видом упаковки є скляні флакони з дозувальними пристроями або без них. Але вони мають деякі вади: використання скла може негативно відбиватися на якості розчину в зв'язку з його вилужуванням; складність збереження стерильності лікарської форми; великий об'єм у флаконі, який неможливо використати протягом доби; також виникає небезпека стикання піпетки з поверхнею забруднених предметів, що призводить до інфікування хворих очей.

Важливою вимогою, що висувається до упаковки лікарських препаратів, є конструктивне її вирішення, яке усуває можливість розкриття її вмісту дітьми. За літературними даними, більше 37% від загального числа патентів, виданих на створення нової тари й упаковки, припадають на такі конструкції. Оскільки багато препаратів, що випускаються у вигляді очних крапель, мають у своєму складі сильнодіючі речовини, ця вимога до упаковки є основною.

Тому потрібно створити спеціальний вид упаковки, який запобігав би інфікуванню очних крапель при багаторазовому застосуванні, передбачаючи можливість не занурювати очну піпетку в розчин. Останнім часом визначився і почав стрімко розвиватися напрям виробництва очних розчинів у полімерних посудинах – тюбик-крапельницях.

Інтерес до полімерних матеріалів пояснюється тим, що вони мають таке поєднання цінних властивостей, якого не має жоден з інших матеріалів. Так, порівняно зі склом високополімерні матеріали виявляють меншу крихкість або зовсім позбавлені її при задовільній механічній міцності, жорсткості і поверхневій твердості. Багато пластмас хімічно інертні та нейтральні, але у той же час стійкі до дії лугів, кислот, окисників тощо. Вони переробляються у вироби складної конфігурації, а еластичність деяких полімерів дозволяє створити з них принципово нові конструкції тари та упаковки.

Нині завдяки полімерній упаковці з'явилися реальні можливості випуску очних лікарських препаратів, які дозволяють ще на стадії виробництва ізолювати лікарську форму від впливу шкідливих чинників навколишнього середовища, тобто надійно забезпечивши її стерильність і стабільність, і донести лікарську речовину безпосередньо до застосування без порушення її герметичності.

Пластмасові контейнери для очних лікарських засобів (тюбик-крапельниці) виготовляються з одного або декількох полімерів, які не містять шкідливих для організму речовин, які можуть екстрагуватися рідинами, що входять до їх складу, і виявляти токсичну дію.

Тюбик-крапельниця являє собою поліетиленовий контейнер місткістю найчастіше 1,5±0,15 мл для упаковування, транспортування, стерильного зберігання і інстиляції водних розчинів ліків для очей. Вона складається з корпусу, що герметизується в асептичних умовах після заповнення стерильним розчином, і захисного ковпачка з проколювальним пристроєм.

Спосіб застосування тюбик-крапельниці дуже простий: при прокручуванні захисного ковпачка до упору відбувається проколювання закріпленим у ковпачку штирем герметично запаяної поліетиленової посудини-корпусу, після чого ковпачок знімають і злегка натискують на еластичні стінки корпусу з метою видавлювання і введення краплі розчину в око.

Корпус тюбик-крапельниці виготовляється з поліетилену високого тиску, що не містить стабілізаторів і барвників. Захисний ковпачок виробляють з нестабілізованого поліетилену низького тиску.

Поліетилени високого і низького тиску характеризуються оптимальним поєднанням корисних властивостей і порівняно високою хімічною індиферентністю відносно лікарських речовин найрізноманітнішої хімічної будови. Поліетилен, особливо високого тиску, відповідає багатьом сучасним вимогам, що висуваються до пакувальних матеріалів, які використовуються в медицині. Цінними властивостями поліетилену високого тиску є надійне екранування вмісту упаковки від можливої інвазії мікроорганізмів, механічна міцність, прекрасні діелектричні властивості, легкість, нешкідливість.

Уперше технологія виготовлення очних розчинів в тюбик-крапельницях була запроваджена на Каунаському заводі ендокринних препаратів на початку 70-х років. Це був принципово новий підхід до промислового виробництва і упаковки стерильної продукції. На сьогоднішній день в Україні тільки фармацевтична компанія «Стіролбіофарм» використовує технологію «видування – наповнення – герметизація» при виробництві офтальмологічних препаратів у полімерній упаковці. Обладнання для цієї технології являє собою складну споруду спеціальної конструкції, в якій протягом одного безперервного технологічного циклу з термопластичного грануляту формуються контейнери, наповнюються і потім герметизуються в межах одного автоматичного комплексу. Використання технології «видування – наповнення – герметизація» при виробництві офтальмологічних препаратів у полімерній упаковці гарантує повну стерильність продукції і відповідає сучасним вимогам ОМР.

Загальна технологія виробництва очних розчинів в тюбик-крапельницях складається з таких стадій:

* підготовка виробничих приміщень, повітря, обладнання, персоналу та одягу;
* формування захисних ковпачків;
* виготовлення полімерних стерильних корпусів;
* приготування розчину та його стерильна фільтрація;
* наповнення корпусів і герметизація їх;
* маркування корпусів крапельниці;
* зборка корпусів та ковпачків;
* пакування готової продукції.

Цикл починається з переробки гранул полімерних матеріалів. Як правило, термопласт екструдується шнековим пресом і формується головкою екструдера в трубку певного діаметра. Коли трубка досягає потрібної довжини, нижня пресформа закривається, при цьому затискачі підтримують трубку в необхідному положенні, а різальний пристрій відокремлює її від головки екструдера. Після закінчення цієї операції закрита прес-форма пересувається в бічному напрямі для видування, наповнення і закриття контейнера. Для цього спеціальний сердечник занурюється до рівня нижньої прес-форми, і після продування струменем повітря стінки гарячої трубки прилипають до стінок прес-форми. Одночасно в отриману посудину через живильник і дозатор подають рідкий лікарський засіб. При наповненні контейнера повітря, що міститься в ньому, виводиться через вихідний канал. При контакті з рідиною стінка контейнера миттєво твердне, сердечник повертається у вихідне положення, а прес-форма закривається, одночасно формуючи шийку посудини, і герметично закупорений контейнер сходить з установки.

Розчини в тюбик-крапельницях готують в приміщеннях С класу чистоти, але наповнення і герметизація корпусів може проходити в локальній «чистій» зоні з класом чистоти А. Розчини лікарських речовин готують у нікельованих апаратах із нержавіючої сталі або скляних реакторах відповідно до пропису лікарської форми. Для стерилізаційної фільтрації використовують такі ж високоефективні фільтри, як при виготовленні ін'єкційних препаратів.

Тюбик-крапельниці піддають візуальному контролю на відсутність механічних включень на білому і чорному фоні. Крім оптичного перегляду проводять також додаткову вибіркову перевірку за всіма показниками – 5% від кожної партії.

Упаковують тюбик-крапельниці в одномісні футляри, у картонні коробки або в поліхлорвінілову плівку (Крім цього для упаковки очних крапель рекомендовані скляні флакони з пробкою-піпеткою з нестабілізованого поліетилену.

# 9. Очні примочки

***Очні примочки***– це стерильні водні розчини, призначені для змочування і промивання очей, а також для просочування матеріалів, які накладають на око. Вони повинні відповідати усім вимогам, що висуваються до очних лікарських форм. Технологія виробництва очних примочок аналогічна виробництву очних крапель.

Очні примочки, призначені для використання при хірургічних процедурах і для надання першої медичної допомоги, не повинні містити антимікробних консервантів і мають випускатися лише в контейнерах для одноразового використання. Багаторазовий контейнер може містити не більше 200 мл очної примочки.

До цієї ж групи очних лікарських засобів слід віднести *рідини для обробки контактних лінз.* Це стерильні, зволожувальні і дезінфікувальні водні розчини, які використовують для зберігання, очищення і полегшення аплікації контактних лінз або контактних стекол офтальмологічних приладів, що застосовують для досліджень ока.

#

# 10. Очні м'які лікарські засоби

***Очні м'які лікарські засоби***– це однорідні, стерильні мазі, креми або гелі, призначені для нанесення на кон'юнктиву ока. Вони можуть містити одну або більше діючих речовин, розчинених чи диспергованих у придатній основі. До очних м'яких лікарських засобів належать і мазі для повік, які застосовуються для змазування зовнішньої поверхні або країв очної повіки.

***Очні мазі***мають відповідати таким показникам якості: стерильність, відсутність подразнювальної дії, необхідна терапевтична дія, стабільність, хороший розподіл лікарської речовини або її розчину в мазі, м'якість консистенції, швидке утворення найтоншої плівки на очному яблуці, добрий контакт з оком і відсутність злипання повік. рН мазі повинен відповідати рН слізної рідини, оскільки в противному разі виникає сльозотеча і відбувається швидке вимивання ліків.

Важливим критерієм у технології виготовлення очних мазей є консистенція. Очні мазі мають бути м'якими в температурному інтервалі 15–50 °С, тобто виявляти стабільну в'язкість. При температурі ЗО °С в'язкість повинна складати 0,3–1,0 Па\*с. Необхідну консистенцію забезпечують мазеві основи. Основи для одержання м'яких лікарських засобів для очей поділяються на *гідрофобні, гідрофільні* (водозмивні, водорозчинні), *адсорбційні.* Мазева основа не повинна мати сторонніх включень і домішок; необхідно, щоб вона була стерильною, нейтральною; легко і рівномірно розподілялася слизовою оболонкою кон'юнктиви й очей.

ДФ XI рекомендувала як гідрофобну основу сплав вазеліну (90 частин), що не містить речовин-відновників, і безводного ланоліну (10 частин). Багато очних мазей з антибіотиками готуються на основі, що являє собою сплав ланоліну безводного з вазеліном у співвідношенні 4:6. Як мазева основа пропонується композиція з вазеліну, води, рідкого парафіну та безводного ланоліну (7:5:3: 6). Запропоновано основи, що містять продукти переробки ланоліну: основа ХНДХФІ, що складається зі спиртів шерстного воску, церезину, вазелінового масла і вазеліну в співвідношенні (4: 24: 60: 10), а також гідролін (гідрогенізований ланолін) та ін.

Поряд з гідрофобними мазями розробляються також гідрофобні гелі із силіцію діоксидом, стеаратами або ж полімерами в ролі гелеутворювачів. Однак до цього часу вони не отримали належного визнання, оскільки після антимікробної теплової обробки спостерігається значна зміна їхньої в'язкості.

Альтернативою гідрофобним основам є гідрофільні основи, такі як гідрогелі, гелі на основі ПЕГ, емульсійні й гідрофільні основи на метилцелюлозних гелях, емульсії типу олія–вода. Лікарські форми, отримані на гідрофільних основах, також мають вади. Мазі на гідрофільних основах спочатку не викликають печії в оці, однак викликають неприємне відчуття «піску» і мають здатність після висихання склеювати повіки. Час їхнього перебування в кон'юнктивальному мішку менший, ніж у гідрофобних мазей, що забезпечує меншу тривалість терапевтичної дії. Застосування мазей на поліетиленгліколевій основі обмежене через подразнювальну дію, спричинену високою осмолярністю. Сприйманість емульсійних мазей типу олія-вода залежить від ступеня подразнювальної дії використаних емульгаторів.

Останнім часом при вивченні біофармацевтичних характеристик очних мазей установлено, що ефективність вивільнення лікарських речовин збільшується при застосуванні офтальмологічних основ емульсійного типу порівняно з водними розчинами (краплями). Вивільнення лікарських речовин залежить від їх роз поділу між масляною і водяною фазами емульсійної мазевої основи, дифузії лікарських речовин з основи. Застосування офтальмологічних мазей на емульсійних основах дозволить суттєво знизити дозу лікарського препарату і його побічну дію.

Традиційні офтальмологічні лікарські форми для місцевого застосування мають низьку біодоступність через швидке передрогівкове виведення, абсорбцію на кон'юнктиві, часткове використання введеної дози через лакримацію та нормальну сльозотечу, у результаті чого ефективність препарату при закапуванні не перевищує декількох відсотків. Для посилення терапевтичної дії збільшують або концентрацію діючих речовин, або частоту інстиляцій. Усе це примушує зробити висновок про необхідність пролонгування дії, що з одного боку, дозволить збільшити час контакту між ліками і рогівкою і поліпшити терапевтичний ефект, а з іншого боку, буде сприяти комфортності в застосуванні.

Один з підходів для забезпечення необхідного часу вивільнення лікарської речовини, що практикується нині, полягає в застосуванні в'язких препаратів, найчастіше гідрогелевого типу.

***Гідрогелі*** – це полімери, що мають здатність набухати у воді або у водних розчинах. Полімерна структура здатна утворювати набухлу гелеподібну фазу, яка зберігає розчинник, а у разі крос-зв'язаних полімерів не розчиняється без розчинника.

Однак в'язкі препарати мають низку вад: кількість вивільненої речовини в процесі зовнішнього застосування може змінюватися, незважаючи на точні вказівки; розмір крапель або їх об'єм – неоднорідні; а наявність в'язкого розчинника або деяких допоміжних речовин викликає затуманення зору або інші небажані побічні ефекти.

Удосконалюванню технології очних мазей буде сприяти спрямований пошук нових мазевих основ, зокрема застосування гелів рідкозшитого кополімеру кислоти акрилової – карбополу. На основі гелю карбополу готують мазі з протизапальними препаратами (кортизон, дексаметазон), антибіотиками (тетрациклін, хлоротетрациклін), вітамінами (В2, В6, В12, А, Е, Б).

Технологія одержання очних мазей типова і включає такі стадії:

* підготовка лікарських речовин і мазевої основи;
* одержання мазевої основи;
* уведення лікарських речовин в основу;
* гомогенізація мазі;
* фасування, пакування і маркування готової продукції.

Очні мазі мають готуватись з найсуворішим дотриманням правил асептики; а лікарські речовини, нерозчинні в мазевій основі, повинні бути здрібнені до мінімального ступеня дисперсності, що забезпечує повну цілісність слизової оболонки і відсутність відчуття дискомфорту при нанесенні мазі. Особливості зміни технології одержання очних мазей вказуються в спеціальній НТД.

Для пакування очних мазей використовують стерильні металеві туби з лакованою внутрішньою поверхнею для запобігання контакту металу з лікарською речовиною. Усе більшого поширення знаходять і полімерні матеріали для упаковки одноразової дози мазі. Вміст туби має бути не більше 5 г, вони мають бути щільно закупореними, щоб запобігти мікробному забрудненню.

***Очні олівці.*** Останнім часом дуже рідкісна лікарська форма. Очні олівці застосовують в офтальмологічній практиці для припікання слизових оболонок; їх одержують плавленням основи і діючих речовин з подальшим виливанням у спеціальні форми, де вони застигають і, втрачаючи вологу, тверднуть.

# 11. Очні вставки

Одне зі справжніх досягнень в галузі фармації очних лікарських засобів – це створення очних лікарських вставок.

***Очні вставки***являють собою стерильні тверді або м'які препарати, призначені для вставки в кон'юнктивальний мішок. їх розмір і форма спеціально призначені для офтальмологічного застосування. Вони зазвичай складаються з матриці, в яку або включена лікарська речовина, або діюча речовина оточена мембраною, що контролює швидкість її вивільнення. Діюча речовина повинна добре розчинятися у фізіологічній рідині і вивільнятися протягом певного періоду часу.

Очні вставки можна використовувати для місцевої або системної терапії. Основне їх завдання полягає в збільшенні часу контакту препарату і кон'юнктиви. Очні лікарські вставки мають суттєві переваги перед традиційними очними лікарськими формами.

При введенні очних крапель у кон'юнктивальний мішок лікарська речовина швидко евакуюється слізною рідиною, і як результат значна частина препарату втрачається і не чинить лікувальної дії. Для досягнення терапевтичного ефекту потрібно доводити кількість інстиляцій до 5–8 у день, а іноді й більше. Унаслідок чого часто розвивається стійкість мікрофлори ока до введених антибіотиків і сульфаніламідних препаратів; іноді спостерігаються алергічні реакції. Указані вади тією чи іншою мірою властиві й іншим лікарським формам для очей.

Очні лікарські вставки дозволяють здійснювати точне контрольоване дозування лікарських речовин, забезпечувати пролонгування їхньої дії в результаті повільного, поступового розчинення вставки в слізній рідині, зменшити кількість уведень (інстиляцій) препарату, підвищити його терапевтичну концентрацію в тканинах очей, скоротити курс лікування в 2–3 рази, а також проводити лікування в умовах, коли інші способи застосування ліків утруднені або неможливі.

Сучасна класифікація очних вставок побудована на їх розчинності:

* розчинні;
* нерозчинні;
* біорозчинні.

**Розчинні офтальмологічні вставки.**

Цей клас є найдавнішим. Оскільки вставки повністю розчинні, немає необхідності їх видаляти з ділянки застосування, що має позитивне значення для пацієнта. Розчинні вставки досить добре вивчені й оцінені тестами іn vitro та in vivo. Але для них характерні такі вади, як висока швидкість проникнення слізної рідини до вставки; затуманювання зору, викликане солюбілізацією компонентів; недостатність контакту з поверхнею ока через їх структуру (вони сухі і гладкі).

Залежно від природи використаних полімерів розчинні очні вставки поділяються: на отримані на основі натуральних полімерів і отримані на основі синтетичних чи напівсинтетичних полімерів.

***Розчинні очні вставки на основі натуральних полімерів.***

Уперше вставки, що містять натуральний полімер – колаген, були розроблені С.М. Федоровим у вигляді пов'язки після хірургічних операцій ока. З тих часів наукові дослідження в основному спрямовані на поліпшення профілю (виду) вивільнення лікарських речовин і способів їхнього введення до вставки. Такі системи дають можливість зменшити число ускладнень і прискорити загоєння ушкоджених тканин ока. Кінетику вивільнення ліків із вставок цього виду доцільно порівняти з кінетикою вивільнення лікарських речовин з гідрофільних контактних лінз.

***Розчинні очні вставки на основі синтетичних і напівсинтетичних полімерів****.*

Цей вид вставок найчастіше описується в літературі, їхні переваги полягають у простому дизайні, матеріалах, які традиційно використуються в офтальмології, легкій технології одержання (повільне випаровування, екструзія, стискання або пресування у формах).

Вивільнення діючих речовин з таких систем характеризується двома різними фазами: перша відповідає проникненню слізної рідини у вставку, що викликає дифузію речовини й утворення шару геля навколо пори вставки. Таке зовнішнє гелеутворення спричиняє другу фазу, що відповідає зменшенню швидкості вивільнення, яке продовжує контролюватися дифузією.

**Нерозчинні офтальмологічні вставки.** Цю групу очних вставок класифікують у такий спосіб:

* дифузійні системи;
* осмотичні системи;
* гідрофільні контактні лінзи.

Основною вадою нерозчинних вставок є необхідність обов'язкового видалення після їх використання.

***Дифузійні офтальмологічні вставки.***

Вони складаються із центрального резервуара і ліків, поміщених в ньому. Резервуар складається зі спеціальних напівпроникних або мікропористих мембран, завдяки чому лікарські речовини дифундують з певною швидкістю. Вивільнення з таких систем контролюється слізною рідиною, що проникає через мембрану і сприяє досягненню необхідного внутрішнього тиску, який дозволяє керувати вивільненням речовин із резервуара.

Резервуар може складатися з гліцерину, етиленгліколю, пропіленгліколю, води, суміші метилцелюлози з водою, натрію альгінату, полівінілпіролідону, поліоксіетиленстеарату, жирних кислот. Мікропористі мембрани можуть виготовлятися з полікарбонатів, полівінілхлоридів, поліамідів, полісульфонів, поліетерів, полівінілацетатів, поліуретану, акрилових смол, естерів целюлози, кросзшитих поліетиленоксиду, полівінілпіролідону, полівінілового спирту.

Швидкість вивільнення лікарських речовин з таких систем характеризується трьома фазами. Початкова швидкість звичайно висока, що відповідає досягненню стану рівноваги між резервуаром і поверхнею ока. Потім швидкість зменшується до деякого сталого значення, що відповідає рівномірній швидкості вивільнення речовин. У третій фазі відбувається остаточне зменшення швидкості вивільнення, що відповідає зниженню кількості діючих речовин.

*Осмотичні* ***офтальмологічні*** *вставки.* Вони складаються з центральної частини, оточеної периферійною. Центральна частина може складатися як із простого резервуара, так і з двох різних відділів. У першому випадку резервуар складається з ліків, розподілених в полімерній матриці. Водопроникна матриця може бути виготовлена з кополімерів етиленвінілових етерів, пластифікованих полівінілхлоридів або поліамідів, поліізобутелену, поліетилену, кросзв'язаного полівінілпіролідону, поліуретану.

Резервуар, поряд з лікарською речовиною, може містити розчинені допоміжні речовини для створення осмотичного тиску. З цією метою використовують натрію хлорид, натрію і калію сульфати, кальцію сульфат, калію гідрофосфат, магнію хлорид або сульфат, літію хлорид, кальцію лактат, магнію сукцинат, кислоту винну, ацетамід, сорбітол, манітол, глюкозу і актозу.

В іншому випадку ліки і речовини для створення осмотичного тиску уміщують у два різні відділення. Резервуар із лікарською речовиною оточений еластичною непроникною мембраною, а резервуар із допоміжними речовинами – напівпроникною мембраною.

Периферійна частина осмотичних вставок містить плівку з нерозчинного напівпроникного полімеру на основі, наприклад, похідних ацетилцелюлози, етиленвінілацетату, поліестерів акрилової та метакрилової кислот, естерів полівінілалкілу, полістиролу. Характер вивільнення лікарських речовин з осмотичних вставок різний і залежить від їх будови.

***Гідрофільні контактні лінзи.***

Тепер цей клас офтальмологічних вставок розвивається найшвидше. Контактні лінзи являють собою когерентну систему; це ковалентно кросзв'язаний гідрофільний або гідрофобний полімер, структура якого дозволяє утримувати воду, водні розчини лікарських речовин або тверді компоненти. Полімерна сітка складається з повторюваних одиниць тих же самих або різних мономерів, які утворюють довгі ланцюги. Ці ланцюги з'єднані внутрішніми містками або крослініями, які відповідають за когерентну структуру системи. Такі крослінійні системи не розчиняються, але можуть набухати, абсорбуючи воду.

На сьогодні у світовій класифікації контактні лінзи поділяють на п'ять груп: *жорсткі, напівжорсткі, еластомерні, м'які гідрофільні* та *біополімерні.*

Можливість уведення ліків у контактні лінзи залежить від того, чи є їх структура гідрофільною чи ні.

Гідрофільні контактні лінзи – це системи, що містять від 35 до 80% води. Вони не забезпечують доставку ліків тієї ж концентрації, яку забезпечують інші офтальмологічні системи, оскільки технологічні аспекти (кількість лікарських речовин, час замочування контактних лінз та інше) сприяють помітній різниці вивільнення ліків. Вивільнення з таких систем спочатку дуже швидке, а потім відбувається за експоненційною кривою. У літературі наводяться різні способи, що дозволяють зменшити швидкість вивільнення і забезпечити рівномірне утримання діючих речовин. Суть цих способів – зменшення гідрофільності через додавання гідрофобних компонентів, уведення лікарських речовин у мономерну суміш та ін.

Використання контактних лінз як системи доставки лікарських речовин, крім того, ускладнене ще з двох причин. По-перше, у процесі застосування відбувається постійний контакт рук пацієнта з лінзами, що призводить до високого ризику контамінації і частих процедур промивання, а це викликає втрату ліків. По-друге, це висока ціна.

Великою перевагою контактних лінз є те, що це єдиний клас офтальмологічних лікарських форм, здатних коректувати рефракційні вади зору і забезпечувати поліпшення гостроти зору.

Перспективи розвитку контактних лінз як носіїв лікарських речовин пов'язані з вирішенням питань щодо створення лінз для постійного носіння протягом усього періоду лікування.

**Біорозчинні офтальмологічні вставки** являють собою матрицю з гомогенно диспергованою лікарською речовиною, яка включена або не включена в гідрофобний шар. Цей шар є непроникним для діючих речовин.

Основними компонентами цього виду вставок є так звані «біорозчинні полімери», тобто матеріали, що піддаються гідролізу хімічних зв'язків і, отже, розчиненню. *Біорозчинність* тут визначається як властивість матеріалу протягом тривалого часу розпадатися на складові частини або виділятися зі структури внаслідок дії на нього середовища ока. Цей процес не повинен чинити токсичного впливу на око.

З біорозчинних очних вставок важко контролювати процес вивільнення лікарських речовин. Але на сьогодні запропоновані різноманітні методи контролю вивільнення: використання нових перспективних біорозчинних матеріалів; зміна складу введенням різних допоміжних речовин для збільшення або зменшення швидкості ерозії вставки (як правило, аніонні ПАР прискорюють процес ерозії, катіонні – сповільнюють його). Вдалими біоерозійними матеріалами для офтальмологічного застосування є поліортоестери і поліортокарбонати. При вивільненні ліків з таких систем важливим є контакт засобу зі слізною рідиною, включаючи поверхневу біоерозію матриці. Але основна користь цих біоерозійних полімерів полягає в можливості модуляції швидкості їх ерозії через модифікацію їхньої кінцевої структури упродовж синтезу.

Хотілося б відзначити, що сучасні офтальмологічні засоби доставки ліків мають багато позитивних ознак, однак тільки деякі з них знайшли своє застосування. У майбутньому застосування твердих офтальмологічних засобів буде розширюватися завдяки розвиткові нових полімерів, появі нових ефективних лікарських речовин, що мають мінімальну кількість побічних ефектів, збільшенню ефективності лікування через забезпечення оптимальної концентрації ліків в оці протягом тривалого часу.

До очних вставок відносять очні плівки, які розробляються і вивчаються в Україні.

*Очні лікарські плівки* виготовляються з біорозчинного і сумісного з тканинами ока полімеру з включеними в його склад лікарськими речовинами. Вони призначені для введення цих речовин у кон'юнктивальну порожнину при вірусних, бактеріальних, алергічних та інших захворюваннях ока. Очні лікарські плівки являють собою пластинку овальної форми розміром 9,0x4,5x0,35 мм і середньою масою 0,015 г.

Очною лікарською формою одноразового застосування, призначеною для закладання в кон'юнктивальний мішок, є *ламелі* – невеликі желатинові овальні диски діаметром 3 мм, які містять у складі желатинової маси різні лікарські речовини, що застосовуються в офтальмологічній практиці.

Уперше ламелі були запропоновані в 70-х роках минулого століття військовим лікарем-офтальмологом Альменом, однак великого поширення ламелі не одержали, хоча і продовжують застосовуватися в окремих випадках дотепер і їх навіть включено у фармакопеї деяких країн. Ламелі виготовляють в умовах фармацевтичного виробництва за умов стерильності з використанням високоочищених лікарських речовин з дотриманням суворої асептики. В останні роки проведено вдалі експерименти зі стерилізації ламелей етиленоксидом.

Оригінальною очною лікарською формою одноразового застосування слід назвати *мінімси.* Це невелика ємкість з високополі-мерного матеріалу, розрахована на невелику кількість (4–12 крапель) рідких або мазеподібних (біля 0,5 г) ліків. Форма цієї ємкості дозволяє легко розкрити її, видавити одну краплю розчину або **100** мг мазі, струснути їх для очищення вихідного отвору, а потім внести на слизову оболонку в кон'юнктивальний мішок одного або обох очей декілька крапель розчину або порцію мазі.

Виготовляються мінімси за кордоном багатьма фармацевтичними підприємствами на спеціальних формувальних машинах. Як вихідний матеріал використовують гранульований поліетилен високого тиску, що стерилізується етиленоксидом і подається на автоматичне заповнення за допомогою дозувального автомата стерильним розчином або маззю із вмістом відповідної лікарської речовини. Після наповнення мінімси герметизуються в асептичних умовах, знову стерилізуються етиленоксидом, упаковуються у фольгу або інші матеріали, на які наносяться необхідні дані (назва ліків, доза, дата виготовлення, термін придатності, серія, спосіб вживання і т.д.).

# 12. Очні спреї

Останнім часом за кордоном з'явилась нова лікарська форма для лікування офтальмологічних захворювань – очні спреї.

***Очні спреї***являють собою дозований (або такий, що дозується) аерозоль, який містить стерильні розчини для впорскування. Розчини для впорскування повинні бути зручними й гігієнічно бездоганними для амбулаторного лікування, оскільки наносяться на око безконтактним способом.

Для дозувальних аерозолів невеликого об'єму (20–50 мл) як носії використовуються азот і нітрогену діоксид. Щоб точно дозований викид потрапляв на око не струменем, тиск пропеленту не повинен перевищувати 210 кПа при 20 °С. Стерильності цієї лікарської форми досягти складніше, ніж стерильності інших лікарських форм для очей. Як консерванти не повинні застосовуватися четвертинні амонієві сполуки через небажане легке піноутворення під час викидання.

Аерозольні частинки добре адсорбуються на слизовій оболонці, що забезпечує швидке усмоктування лікарської речовини. Застосування аерозолів безболісне, використання їх завдяки високій дисперсності частинок дозволяє значно підвищити терапевтичну ефективність ліків.

# 13. Контроль якості очних лікарських форм

Очні краплі згідно з ДФУ контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН, супровідні домішки, об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів), стерильність, механічні включення, кількісне визначення. Для очних крапель у вигляді масляних розчинів додатково контролюють кислотне й перекисне число. Для очних крапель у вигляді суспензій додатково контролюють розмір частинок. Не допускається наявність частинок розміром більше 90 мкм. Багаторазовий контейнер має містити не більше 10 мл препарату.

Очні примочки мають бути практично прозорими, вільними від частинок та стерильними. На етикетці багатодозових контейнерів зазначають термін зберігання препарату після розкриття контейнера, який не має перевищувати чотирьох тижнів.

Очні м'які лікарські засоби повинні відповідати вимогам загальної статті «М'які лікарські засоби для місцевого застосування».

Очні м'які лікарські засоби, що містять дисперговані тверді частинки, мають витримувати випробування на розмір частинок.

Очні мазі додатково контролюють за такими показниками якості: маса вмісту контейнера, металічні частинки, стерильність, герметичність контейнера. Для очних мазей, основи яких містять тригліцериди жирних кислот, додатково контролюють кислотне й перекисне числа.

Для очних вставок за необхідністю проводять визначення відповідно до вимог статті ДФУ «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу».

# 14. Особливості технології виготовлення очних ліків

Розглянемо особливості технології деяких очних лікарських форм, запропонованих до промислового випуску і які випускаються фармацевтичною промисловістю.

**Розчин сульфацил-натрію** 20 і 30% – вий.Сульфацил-натрій (натрію п-амінобензенсульфацетамід) у вигляді розчинів різної концентрації (20 і 30% – вий) давно використовується в офтальмологічній практиці як високоефективний засіб при стрептококових, гонококових і колібацилярних інфекціях. Однак нестійкість сульфацил-натрію у водних розчинах створює значні трудності при широкому його застосуванні в клініці в рідких лікарських формах і складає серйозну технологічну проблему в разі широкомасштабного заводського виробництва препарату у вигляді очних крапель.

Для підвищення стійкості препарату при зберіганні у водні розчини сульфацил-натрію вводять спеціальні стабілізатори й антиоксиданти. Однак цей шлях не дозволяє повністю вирішити проблему серійного випуску препарату, оскільки на процеси деструкції сульфацил-натрію значною мірою впливають різні чинники зовнішнього середовища (температура, радіація, наявність кисню повітря тощо), інтенсивність впливу яких часто знаходиться у певній залежності від виду упаковки і природи її матеріалу.

Як розчинник для приготування 20%-вого розчину сульфацил-натрію використовують воду для ін'єкцій. Розчини готують масооб'ємним способом як із додаванням, так і без додавання стабілізаторів. Фільтрування розчинів здійснюють через стерильні фільтри. Для визначення необхідної чистоти розчину спочатку проводять попередню прояснювальну, а далі стерилізаційну фільтрацію у стерильну посудину з нержавіючої сталі, потім розчин розливається в стерильні тюбик-крапельниці на герметично закритій автоматичній лінії.

Визначення відповідності партій препарату вимогам фармакопейної статті проводять як відразу після приготування, так і в процесі зберігання.

Найбільш оптимальним способом, що забезпечує стабільність 20% – вого розчину сульфацил-натрію, є використання як стабілізатора трилону Б (0,05% – вого). У такому разі розчин препарату залишається стабільним незалежно від виду обробки тюбик-крапельниць.

Для більш надійної стабілізації 30% – вого розчину сульфацил-натрію в тюбик-крапельницях використовують такий стабілізатор: суміш натрію тіосульфата 0,15%-вого і 3,5 мл розчину 1 моль/л кислоти хлороводневої на 1 л розчину.

**Розчин пілокарпіну гідрохлориду 1,42%** **– вий.** Лікувальні властивості алкалоїду пілокарпіну ґрунтуються на його здатності звужувати зіницю і знижувати внутрішньоочний тиск (ВОТ) при глаукомі та інших захворюваннях. Ця специфічна активність пілокарпіну зумовила широке його застосування в офтальмологічній практиці у вигляді очних крапель різної концентрації. Застосування розчинів пілокарпіну в літньому віці у вигляді щоденних інстиляцій має профілактичне значення і приводить до усунення симптомів, характерних для постійного підвищення ВОТ, або зупиняє розвиток глаукоматозного процесу.

Важко назвати інший препарат, що настільки покращує трофіку структур очного дна, як пілокарпіну гідрохлорид. Велика потреба в цьому виді очних крапель уже давно призвела до необхідності його серійного випуску фармацевтичними підприємствами. Однак заводське виробництво очних крапель пілокарпіну, як і інших препаратів для лікування очей, вимагає радикального вирішення як проблеми упаковки, так і стабільності цього алкалоїду.

Для приготування стабільних розчинів пілокарпіну гідрохло-риду Б.Л. Поляковим було запропоновано комбінований стабілізатор і консервант, що складається з 0,2%-вого левоміцетину і 2%-вої кислоти борної. Згодом роботами Ю. І. Зеліксона було доведено доцільність використання для стабілізації очних крапель 1%-вого розчину пілокарпіну гідрохлориду, 0,2%-вого левоміцетину і 1,9%-вої кислоти борної.

Взявши до уваги те, що хворі, які використовують розчини пілокарпіну у формі очних крапель, користуються ними постійно, було вирішено відмовитися від додавання левоміцетину в розчин пілокарпіну, вважаючи, що часте й безкінечне застосування цього антибіотика при лікуванні захворювань очей може призвести до появи в різних видів мікробів стійкості до цього препарату, а також викликати у хворих алергічні кон'юнктивіти.

Запропоновано такий спосіб приготування розчину пілокарпіну. Стерильна посудина з оболонкою місткістю 20 л заповнюється на 2/3 водою для ін'єкцій і нагрівається до температури 38–40 °С, після чого при перемішуванні розчиняють 380 г. кислоти борної і 200 г. пілокарпіну гідрохлориду. Потім розчин розводять водою до 20 л і фільтрують. Заповнення розчином тюбик-крапельниць і їх закатування здійснюють в асептичних умовах.

**Розчин атропіну сульфату 1%** **– вий** широко застосовується в офтальмологічній практиці з діагностичною і лікувальною метою у зв'язку з вираженою здатністю цього алкалоїду тропанового ряду, отриманого з різних рослин родини пасльонових, сильно розширювати зіницю і підвищувати ВОТ. Найчастіше атропіну сульфат використовують для дослідження очного дна, визначення справжньої рефракції, при гострих запальних захворюваннях (ірит, іридоцикліт, кератит) і травмах очей.

Способи виготовлення і форми упаковки цього препарату для застосування в очній практиці не забезпечують його стабільність і мікробіологічну чистоту, особливо при використанні в домашніх умовах після ушкодження герметичності тари. Пропозиції, що стосуються уникнення бактеріального обсіменіння розчину додаванням консервантів, не вирішили повністю проблему; і в сучасних умовах найбільш перспективним є випуск атропіну сульфату в індивідуальних упаковках малої місткості.

На сьогодні використовуються тюбик-крапельниці із застосуванням як розчинник 1,9%-вого розчину кислоти борної. Приготовлені препарати зберігають при кімнатній температурі, піддаючи зразки періодичному контролю за показниками кольоровості, рН, мікробного обсіменіння та вмісту атропіну сульфату.

**Розчин цинку сульфату 0,25% – вий з кислотою борною.** У профілактиці й лікуванні кон'юнктивітів та інших захворювань очей суттєву роль відіграють очні краплі, що містять цинку сульфат і кислоту борну. Незважаючи на оновлення асортименту очних ліків і появу нових високоефективних лікувальних препаратів, розчин цинку сульфату і кислоти борної дотепер користується популярністю в офтальмологів, оскільки він має м'яку, але надійну антисептичну дію, сприяє коагуляції змінених білків слизової оболонки ока в результаті утворення нерозчинних комплексів із цинком і чинить при цьому підсушувальну і легку протизапальну дію.

Кислота борна у вказаній лікарській формі виконує роль дезінфікувального засобу, який змінює рН слізної рідини в кислу сторону, що негативно позначається на життєдіяльності патогенних мікроорганізмів, а також є стабілізатором розчину цинку сульфату.

Однак очні краплі цинку сульфату з кислотою борною, як і інші рідкі препарати в процесі тривалого зберігання і застосування можуть змінювати свої властивості під впливом різних зовнішніх чинників, з яких найбільшу небезпеку становить мікробне обсіменіння.

**Пропомікс.** Упродовж багатьох віків народи різних країн використовують з лікувальними цілями продукти бджільництва: мед, пилок, периз, бджолину отруту, маткове молочко, прополіс. Серед цих продуктів прополіс, або бджолиний клей, користується, мабуть, найбільшою популярністю.

*Спиртовий екстракт прополісу* – прозора рідина червоно-коричневого кольору. Після видалення спирту з екстракту на дні посудини залишаються блискучі пластинки коричневого відтінку, які названі прополісовим бальзамом, і при тривалому зберіганні злежуються в щільну масу зі специфічним запахом толутан-ського бальзаму.

Водний екстракт прополісу має слабокислу реакцію, а спиртовий – слаболужну.

Застосовують прополіс при лікуванні різних захворювань органів зору, слуху, шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів, шкіри. При дослідженні екстрактів прополісу, отриманих із використанням води очищеної, бензину, ефіру, спирту етилового різної концентрації, бензену, кислоти оцтової, було встановлено, що в них міститься 50–85% смол, 4,5–15% ефірних масел та інших летких сполук, 12–50% восків, 4–10,5% дубильних речовин, до 15% механічних домішок, 0,5–1% пилу, причому кількість воску і механічних домішок, як правило, залежить від якості збору прополісу.

В офтальмологічній практиці застосовуються 0,3–1%-ві розчини прополісу, що характеризуються такими властивостями:

– водний розчин прополісу при застосуванні в офтальмологічній практиці має виражений знеболювальний, протизапальний і бактерицидний ефекти, прискорює епітелізацію, у концентраціях 0,3–1% не викликає ніяких токсичних або алергічних реакцій;

* застосування препаратів прополісу скорочує терміни лікування герпетичних, травматичних, гнійних і опікових уражень очей;
* використання в амбулаторних умовах водного розчину прополісу як болезаспокійливого засобу не викликає набряку або ерозії рогівки.

О. І. Тихонов і співавтори, узагальнюючи ці дані, рекомендують для застосування в очній практиці 1% – ву мазь із прополісом при лікуванні хімічних і термічних уражень слизової оболонки очей у комбінації з препаратом прополісу у формі 0,3–1%-вих очних крапель.

Взявши до уваги вищенаведені властивості прополісу, що підтверджують його високу ефективність при лікуванні ряду захворювань очей, були виготовлені очні краплі в тюбик-крапельницях за назвою «Пропомікс» (0,5%-вий розчин прополісу).

До складу препарату «Пропомікс» входить поліфенольний ліофільний препарат прополісу (0,0075 г.) і вода для ін'єкцій (1,5 мл). Це прозора рідина світло-лимонного кольору, гіркувата на смак зі специфічним запахом; змішується з водою, спиртом і гліцерином.

Діючий компонент пропоміксу – поліфенольний препарат, отриманий із прополісу, що виявляє протизапальний та протимікробний ефекти і сприяє регенерації тканин. Розчин пропомікса застосовують для лікування травматичних пошкоджень, хімічних і термічних опіків рогівки та кон'юнктивіту.

**Розчини клофеліну 0,125, 0,25 і 0,5%** **– вий.** Клофелін – похідна імідазоліну, за будовою і фармакологічною дією ідентичний зарубіжному препарату клонідину, що успішно застосовується для лікування артеріальної гіпертензії.

Налагоджено промисловий випуск 0,125, 0,25 і 0,5%-вих очних крапель у тюбик-крапельницях місткістю 1,5 мл. Захисні ковпачки тюбик-крапельниць із розчином клофеліну забарвлюють у зелений колір. Це досягається додаванням до поліетилену низького тиску брильянтового зеленого або пігменту зеленого фталоціанінового в різних концентраціях, а саме: для забарвлення ковпачків тюбик-крапельниць із 0,125%-вим розчином клофеліну додають 0,005% – вий розчин одного з барвників, з 0,25% – вим розчином клофеліну – 0,03%-вий барвника, із 0,5%-вим розчином клофеліну – 0,1%-вий розчин барвника.

**Розчин гентаміцину сульфату 0,3%** **– вий.** Гентаміцин належить до групи аміноглікозидних антибіотиків і продукується штамами *Micromonsporapurpurea.* Препарат виявляє бактеріостатичну дію по відношенню до спектра грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі протея, кишкової палички, сальмонел, штамів стафілококів, стійких до пеніциліну та ін. Резистентність до гентаміцину розвивається повільно.

Серед антибіотиків, які застосовуються в сучасній практиці, гентаміцин обіймає чільне місце не тільки у зв'язку з вираженими бактерицидними властивостями, але і завдяки високій стабільності в розчинах при різних значеннях рН середовища. Це стало підставою для вибору гентаміцину сульфату як об'єкта для виготовлення очних крапель.

Для пролонгації дії цього антибіотика розроблений 0,3%-вий розчин гентаміцину сульфату у формі очних крапель. До складу препарату крім гентаміцину сульфату, увійшли трилон Б, поліглюкін і вода для ін'єкцій.

Очні краплі гентаміцину сульфату – прозора, безбарвна або з жовтуватим відтінком рідина без запаху, рН розчину 3,6–6,5.

Препарат застосовують для лікування гострих і хронічних кера
титів, кон'юнктивітів, іритів, виразок рогівки, блефариту та інших
інфекційних запальних захворювань очей, викликаних стафіло
коком і синьогнійною паличкою.

Очні краплі гентаміцину сульфату виявляють пролонговану дію завдяки поліглюкіну з молекулярною масою 60 000 ± 10 000, що входить до складу цієї лікарської форми. При інстиляції 3–4 разів на добу препарат добре проникає в тканини ока.

# 15. Перспективи створення й організації виробництва очних засобів в Україні

Асортимент препаратів для лікування очних захворювань, які виробляються в Україні, вкрай обмежений і на сьогодні. До 1989 року спеціальних наукових підрозділів, що займалися б розробкою препаратів для офтальмології, не було. Уперше такий підрозділ створений в Україні в ДНЦЛЗ, де була розроблена програма, що передбачає розробку й організацію виробництва асортименту лікарських форм для лікування й профілактики глаукоми, катаракти, антимікробних, противірусних, антиалергічних препаратів репаративної дії і препаратів, що впливають на ферментні процеси.

Успіхи, досягнуті у сфері використання нових видів упаковки очних лікарських засобів в умовах великомасштабного промислового виробництва, порушили питання про розширення асортименту препаратів, які застосовуються в офтальмологічній практиці. У цьому відношенні перспективною вважається ферментна терапія.

Останнім часом добре вивчена дія багатьох ферментів на тканини ока при їхньому введенні у вигляді крапель, мазей, ін'єкцій під кон'юнктиву, у склоподібне тіло, ретробульбарно або електрофоретично, а також внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

Розмаїтість шляхів уведення дозволяє вибирати найбільш прийнятну методику застосування і здійснювати комбінований вплив ферментами, антибіотиками та іншими препаратами, досягаючи в окремих випадках синергічного ефекту.

Найбільшу зацікавленість викликають протеолітичні ферменти, або протеази, які впливають на найскладніші субстрати і виконують роль трансфераз, що каталізують перенос частини молекули-донора до молекули-акцептора. Основними протеазами, що знайшли своє застосування в офтальмології, є трипсин, хемотрипсин і папаїн.

Безсумнівно цікавий для офтальмологів фермент – лізоцин. Нині встановлено, що лізоцин явлається основним білком із низькою молекулярною масою, стійкий у кислому розчині, має високу термостабільність. При дії на мікроорганізми лізоцин викликає лізис клітин, причому найбільш чутливі до цього ферменту грам-позитивні бактерії.

До групи тромболітичних ферментів відноситься фібринолізин – фермент крові, одержаний із профібринолізину плазми крові людини при його активації трипсином. Клінічне застосування препаратів ґрунтується на його здатності зберігатися під час лізису кров'яного згустка при свіжому тромбозі. До ферментів гіалуронідазної дії належить лідаза і ронідаза, отримані із сім'яників великої рогатої худоби. Вітчизняною промисловістю лідаза випускається у вигляді ліофілізованого порошку у флаконах по 64 ОД.

До значних успіхів сучасної молекулярної біології і генетики слід віднести виділення й очищення особливої групи ферментів, які отримали назву нуклеаз. Одним із таких ферментів, що знайшли застосування в очній практиці, є дезоксинуклеаза, або ДНКаза – фермент, який міститься в підшлунковій залозі і слизовій оболонці кишечнику.

ДНКаза гальмує розвиток патогенних вірусів, зокрема вірусів грипу, герпеса, аденовірусів, що дозволяє застосовувати її при лікуванні захворювань, викликаних цими вірусами.

Найбільш широке застосування в медицині знаходять іммобілізовані ферменти, що дозволяють за рахунок стабілізації їхньої структури значно збільшити терміни дії і зберігання. У нашій країні офіційне визнання одержали трицелім-трипсин «пришитий» до целюлозного носія, протеазин, іммобілізовані бактеріальні протеази та ін.

При розгляді асортименту очних ліків, які можуть застосовуватися в перспективі, не можна не зупинитися на препаратах противірусної дії з інгібуючою дією на репродукцію вірусу герпесу. Препарат ЙДУ (5-йодо-2-дезоксіуридин), відомий також як керецид, стоксил, ідуколол, дендрит, ефективний при лікуванні герпетичного кератиту, причому не тільки на початкових стадіях захворювання, але і при глибоких ураженнях рогівки. До групи противірусних препаратів відноситься флореналь – очні краплі, бонафтон у таблетках, хелепин – препарат рослинного походження, поліакриламід у вигляді 1%-вого розчину і т.д.

Для лікування гнійних інфекцій очей ефективні інстиляції антистафілококового гама-глобуліну, особливо в тих випадках, коли збудник резистентний до сульфаніламідів і антибіотиків.

Виражені протизапальну, протиалергічну й антитоксичну дії при вірусних і бактеріальних інфекціях очей мають гормони наднирникової залози – кортизон, гідрокортизон, дезоксикортизон.

Виражені противірусна і противомікробна дія притаманна деяким сульфаніламідним препаратам. Сульфаметоксин – очні краплі, інгамід – 15%-ва очна мазь, таблетки келоризину та ін.

Згадуючи про препарати антибіотиків, які використовуються в офтальмології, слід назвати дитетраміцинову очну мазь – комбіновану очну лікарську форму, якій властива синергічна дія антибіотиків групи тетрацикліну і макролідів.

Одним із найбільш ефективних препаратів у відношенні багатьох патогенних грибків, збудників різних захворювань, є полієновий антибіотик амфотерицин В, продукований актиноміцетом *Streptomyces nodosus.* Застосування як розчинник цього жовтого або оранжевого порошку 5%-вого розчину глюкози дозволило створити очні краплі з чітко вираженою лікувальною дією при кератомікозах.

Велику зацікавленість експериментаторів і клініцистів викликають простагландини – гідроксиловані продукти перетворення в організмі полінасичених жирних кислот, що складаються з 20 атомів карбону і містять циклопентанове кільце.

Використання простагландинів і близьких до них біологічно активних речовин дозволяє краще зрозуміти патогенез підвищення внутрішньоочного тиску при глаукомі, порушення метаболічних процесів при деяких видах ретинопатій, а також при інших ураженнях очних тканин.

Вивчення простагландинів – перших стабільних речовин мембранного синтезу з різноманітними і далеко ще не з'ясованими функціями може надати сучасному лікознавству нового спрямування і сприяти створенню на їх основі лікувальних препаратів, які контролюють біологічно активні речовини на клітинному рівні.

Крім простагландинів, увагу дослідників привертає й низка інших нових біологічно активних сполук. Так, на поверхні нервових клітин розташовані особливі структури – ендорфіни або екзогенні морфіни, що мають здатність синтезувати хімічні речовини. Ендорфіни – низькомолекулярні пептиди, побудовані всього-на-всього з десятків або навіть із декількох амінокислот, унаслідок чого вони є прийнятними моделями для спрямованого хімічного синтезу.

Увагу офтальмологів привертає насамперед висока болезаспокійлива активність ендорфінів, яка більш ніж у 100 разів перевищує дію морфіну. Такі препарати можуть стати корисними при хірургічних операціях, при захворюваннях, які супроводжуються вираженими больовими відчуттями.

На підставі викладеного матеріалу і наведених даних можна зробити висновок, що значний вплив на ефективність нових препаратів в офтальмології справляє вибір способу їхнього застосування; і це ще раз підкреслює складність і неординарність очних лікарських форм.

# Висновки

Офтальмологічні готові лікарські засоби являють собою рідкі (краплі, примочки), м'які (мазі, суспензії, емульсії), тверді (плівки, присипки, тритураційні таблетки, олівці) та інші лікарські засоби.

Створення, розробка і впровадження нових, досконаліших технологічних процесів, потокових ліній, високопродуктивного устаткування дозволяють розширювати асортимент очних ліків, видозмінювати їх структуру.

Якщо на початку XX століття асортимент офтальмологічних препаратів налічував усього 30–40 найменувань, то нині їх кількість перевищила 500.

Особливо швидкими темпами офтальмофармакотерапія стала розвиватися після відкриття спочатку сульфаніламідних препаратів, а потім антибіотиків, стероїдних гормонів та інших класів лікарських речовин.

В офтальмологічній практиці широко застосовують інстиляцію розчинів, закладання в кон'юнкгивальний мішок мазей, очних плівок, таблеток, ламелей, тушування і припудрювання поверхні рогівки або кон'юнктиви, введення лікарських речовин внутрішньорогівково, ретробульбально, в теноновий простір і за допомогою електрофорезу.

Особлива увага при виробництві ОЛЗ повинна приділятися дотриманню принципів стерильності та ізотонічності, які забезпечують безпеку дії лікарських препаратів на органи зору. У нормі сльозова рідина містить особливу антимікробну речовину лізоцим (за сучасною класифікацією ферментів КФ 3.2.1.17 – мурамідаза, що спричиняє лізис мікроорганізмів, які потрапляють у кон'юнктиву). Середнє значення рН сльозової рідини 7,4; з таким значенням рН очні ліки найбільш сприятливі з погляду псреносимості.

При більшості захворювань очей, як уже згадувалося, вміст лізоциму знижується, унаслідок чого око виявляється недостатньо захищеним від дії мікроорганізмів, тому застосування нестерильних лікарських речовин може спричинити тяжкі наслідки і навіть призвести до втрати зору. Тому важливого значення набувають асептичні умови приготування очних ліків.

Проте такі умови не гарантують повністю захист від мікробної забрудненості. Тому в практиці приготування очних крапель має значення не тільки сувора асептика, але також, у деяких випадках, застосування бактеріостатичних засобів, які покликані перешкоджати розмноженню мікроорганізмів під час застосування ліків. З цією метою використовують консерванти і буферні розчини, які забезпечують стабільність лікарських препаратів.

Для стабілізації використовують хімічні реактиви, консерванти і антисептики: кислоту борну, одно- і двозаміщений натрію фосфат, натрію метабісульфіт, кислоту аскорбінову, трилон Б, кислоту лимонну, ніпагін, ніпазол, декаметоксин та ін. І як вихід з цього становища – освоєння крупнопромислового випуску ліків в умовах заводів, в упаковці, що виключає порушення стерильності при використанні препаратів, а також забезпечує пролонгацію їх дії.

Для продовження дії лікарських речовин в очних краплях відомі спроби замінити воду очищену різними розчинниками: стерильним риб'ячим жиром, рафінованою соняшниковою, персиковою чи абрикосовою оліями, проте широкого розповсюдження ці розчинники з різних причин не отримали.

Хорошим розчинником для отримання очних крапель пролонгованої дії, який сприяє не тільки подовженню періоду терапевтичного ефекту, але і збільшенню біологічної доступності препаратів, є розчин поліетиленгліколю-400 (ПЕГ-400), який дозволяє отримати стійкі протягом 18 місяців розчини ряду анестетиків (місцевих), – дикаїну, новокаїну та ін. Для цієї ж мсти можна використовувати розчини полівінілового спирту, поліакриламіди і похідні метилцелюлози.

Очні суспензії являють собою найтонші суспензії порошків лікарських речовин у водному або олійному дисперсійному середовищі. Отримують їх способом диспергування, коли суспензія утворюється внаслідок подрібнення лікарських речовин, або конденсаційним способом, коли суспензія утворюється в результаті збільшення ступеня дисперсності вихідного матеріалу, який раніше знаходився в іонному, молекулярному або колоїдному нестійкому ступені дисперсності.

У вигляді суспензій застосовують в основному препарати стероїдних гормонів – кортизону, гідрокортизону та ін.

З метою запобігання утворенню агрегатів або пластівців, що погано змочуються дисперсійним середовищем активних речовин, до складу очних суспензій рекомендують вводити ГІЕГ-400 і 0,1–0,15%-ний розчин натрію хлориду.

Емульсії для очної практики готують із застосуванням стерильних неводних розчинників і використовують емульгатори, які за механізмом дії поділяють на: власне ПАР; стабілізатори; драглеутворювачі; емульгатори змішаного типу – їх застосовують найчастіше.

До перспективних лікарських форм слід віднести фармацевтичні аерозолі – порівняно нову лікарську форму. Вони забезпечують швидке всмоктування лікарських речовин, безболісні, підвищують терапевтичну ефективність ліків завдяки високій дисперсності частинок.

Істотним досягненням стало створення очних лікарських плівок (ОЛП) на основі полімерів, здатних до біодеструкції, що забезпечують безперервну і тривалу подачу лікарського препарату в кон'юнктиву ока. їх застосовують при вірусних, бактеріальних та інших захворюваннях очей. ОЛП являють собою пластинки овальної форми розміром 9,0 х 4,5 х 0,35 мм і середньою масою 0,015 г. Вони розроблені в Московському НДІ очних хвороб.

Матрицею для доставки лікарських речовин можуть служити легкі гідрофільні лінзи.

Очні краплі є найпростішою формою введення лікарських речовин при діагностиці, профілактиці і лікуванні багатьох захворювань очей.

Як розчинники для очних крапель використовують воду для ін'єкцій, стерильні жирні олії (персикову, мигдальну та ін.).

Необхідною умовою для промислового виробництва очних крапель є стабільність, оскільки великосерійне виробництво вимагає, щоб терміни придатності очних крапель були достатньо тривалими.

Для стабілізації очних крапель використовують консерванти, регулятори рН середовища, буферні системи, антиоксиданти.

Деякі нестійкі препарати можуть випускатися у вигляді сухої речовини або тритураційних таблеток у флаконах, які розчиняють у воді для ін'єкцій або іншому стерильному розчиннику перед вживанням.

Гіпертонічні і гіпотонічні водні розчини при інстиляції в око викликають дискомфорт і погано переносяться хворими, тому очні краплі потребують ізотонування. Крім ізотонічності, має значення рН розчинів, яке повинне знаходитися в межах рН 4,5–9,0.

З метою подовження дії лікарських речовин в очних краплях застосовують натуральні масла і синтетичні полімери. Перспективними розчинниками для отримання очних крапель пролонгованої дії, що збільшують біологічну доступність препаратів, є розчини метилцелюлози, 25% розчин ПЕГ-400, 0,1 – 0,3% розчини мікробного полісахариду – аубазидану.

Після розчинення і стабілізації лікарської речовини розчин фільтрують через скляний фільтр.

Вибір способу термічної стерилізації очних крапель визначається ступенем стійкості лікарських речовин в розчинах при нагріванні. Найчастіше стерилізацію проводять парою під тиском, для розчинів термолабільних речовин застосовують метод тиндалтації, або стерильного фільтрування.

Очні мазі призначають для змазування шкіри і країв повік або для закладання мазі під нижню повіку в кон'юнктивальний мішок.

Технологія отримання очних мазей здійснюється по стадіях і операціях, характерних для виробництва звичайних мазей. Проте існують свої особливості.

Лікарські речовини, нерозчинні в мазевій основі, подрібнюють і просівають через сито з діаметром отворів 0,1 мм. Мазева основа не повинна мати сторонніх включень і домішок, бути нейтральною, с терильною і легко розподілятися на слизовій оболонці ока. рН ма5І повинно відповідати рН сльозової рідини, інакше виникає сльозотеча і швидке вимивання лікарської речовини.

Очні плівки (ОП) або очні лікарські вставки (OЛB) являють собою механічно міцні і тверді пластинки овальної форми з рівними краями і плоскими поверхнями завдовжки 6–9 мм, шириною 3–4,5 мм, завтовшки 0,35 мм, середньою масою 0,015 г., що готуються з біорозчин – них нетоксичних полімерів з лікарськими речовинами для введення в кон'юнктивальну порожнину ока.

При виробництві ОП контролюють наступні фізико-хімічні властивості: блиск, суцільність, шорсткість поверхні, еластичність, міцність і адгезію.

ОП фасують у пластмасові пенали або контурну осередкову упаковку з ПВХ-плівки і алюмінієвої фольги. Упаковки укладають в картонні коробки по 20–100 штук і стерилізують гамма-променями інтегральною дозою опромінення 20 кГр або окислом етилену.

Очні вставки (*inserts*) являють собою стерильні тверді або м'які препарати, призначені для закладання в кон'юнктивальний мішок, їх розміри і форма спеціально призначені для офтальмологічного застосування. Вони зазвичай складаються з матриці, в яку включена або не включена діюча речовина, або діюча речовина оточена мембраною, що контролює швидкість вивільнення. Діюча речовина повинна бути достатньо розчинна у фізіологічній рідині і вивільнятися упродовж певного часу. «*Inserts*» можуть бути використані для місцевої або системної терапії. Основне завдання офтальмологічних вставок полягає у збільшенні часу контакту між препаратом і кон'юнктивою, що забезпечує підтримку вивільнення для необхідної місцевої або системної дії. Порівняно з традиційними офтальмологічними препаратами (очними краплями) очні вставки мають ряд переваг, а саме:

* збільшення часу контакту препарату з поверхнею ока і, таким чином, поліпшення біодоступності;
* можливість забезпечення пролонгованого вивільнення ліків і. таким чином, поліпшення ефективності;
* зменшення системних побічних ефектів;

# Список використаної літератури

1. Ажгихин И.С. Технология лекарств. Москва: «Медицина» – 1980, 440 с.
2. Государственная фармакопея СССР, Х издание – под. ред. Машковского М.Д. Москва: «Медицина» – 1968, 1078 с.
3. Дмитриєвський Д.І. Промислова технологія ліків. Вінниця: «Нова книга» – 2008, 277 с.
4. Державна фармакопея України, перше видання – під. ред. Георгієвського В.П. Харків: «РІРЕГ» – 2001, 531 с.
5. Державна фармакопея України, перше видання, доповнення 1. – під. ред. Георгієвського В.П. Харків: «РІРЕГ» – 2004, 492 с.
6. Державна фармакопея України, перше видання, доповнення 2. – під. ред. Гризодуба О.І. Харків: «РІРЕГ» – 2008, 617 с.
7. Кондратьева Т.С., Иванова Л.А. Технология лекарственных форм т. 1,2. Москва: «Медицина» – 1991, 1038 с.
8. Краснюк И.И. Технология лекарственных форм. Москва: «Академия» – 2004, 455 с.
9. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов-на-Дону: «Феникс» – 2002, 447 с.
10. Муравьев И.А. Технология лекарств т. 1,2. Москва: «Медицина» – 1980, 704 с.
11. Синев Д.Н., Гуревич И.Я. Технология и анализ лекарств. Ленинград: «Медицина» – 1989, 367 с.
12. Тихонов А.И. Биофармация. Харків: «НФАУ» – 2003, 238 с.
13. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств, т. 1,2. Харьков: «НФАУ» – 2002, 1272 с.
14. Чуєшов В.І. Технологія ліків. Харків: «Золоті сторінки» – 2003, 719 с.