

Docelowe formy podania do stosowania w oku

1. Informacje ogólne, definicje

Przeważająca liczba substancji czynnych przeznaczonych do wykorzystania w oku stosowana jest miejscowo. Rozróżnia się następujące formy podania:

- **kąpiele do oczu** lub **wody do oczu** to roztwory wodne przeznaczone do kąpieli lub płukania oczu. Zarówno wobec kąpieli i wód do oczu, jak i wobec kropli do oczu stawia się odpowiednie wymagania;
- **inserty do oczu** to stałe lub półstałe preparaty o odpowiedniej wielkości i formie do wkładania do worka dolnej lub górnej powieki;
- **maści do oczu** to maści przeznaczone do stosowania w oku;
- **spraye do oczu** służą do wykorzystania miejscowego dozowanych aerozoli przeznaczonych do stosowania w oku;
- **krople do oczu** to sterylne, wodne lub olejowe roztwory lub zawiesiny przeznaczone do wkraplania do worka spojówkowego;
- **preparaty do iniekcji śródocznej** wtryskiwane są albo podspojówkowo – pod spojówkę – albo pozagałkowo – za gałkę oczną;
- **płyny do soczewek kontaktowych** służą jako roztwory wspomagające nawilżenie i jako roztwory pielęgnacyjne do bezproblemowego używania soczewek kontaktowych;
- **maści do powiek** przeznaczone są do stosowania na zewnętrznej stronie powiek oczu;
- **preparaty okulistyczne** to nadrzędne pojęcie określające docelowe formy podania przeznaczone do stosowania w oku. Należą do sterylnych postaci leków.

2. Problemy biofarmaceutyczne

Intensywność i okres działania leku do stosowania w oku są zależne od następujących kryteriów:

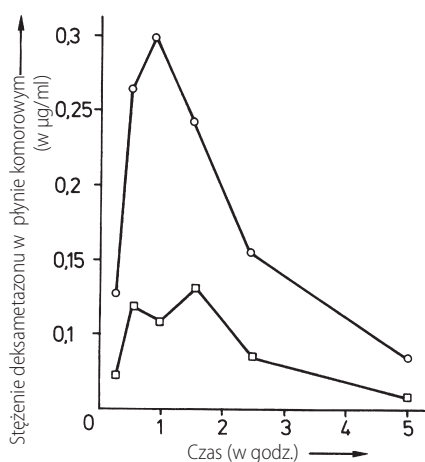
- anatomiczne i fizjologiczne warunki oka (rozdz. 7, podrozdz. 2.3),
- struktura substancji czynnej,
- budowa docelowej postaci leku.
- Poprzez stosowanie środków galenicznych podejmuje się działania mające na celu przedłużenie działania preparatu. Najbardziej istotnymi możliwościami są tu:
 - zwiększenie lepkości środka dyspersyjnego,
 - zastosowanie zawiesin,
 - zastosowanie maści do oczu,
 - zastosowanie insertów.

Nie można wykluczyć zaburzeń widzenia, zwłaszcza podczas stosowania preparatów olejowych i maści do oczu.

Na rycinie 10.1 pokazano wyższe stężenie dek-sametazonu w wodzie komorowej u królików po podaniu zawiesin o średniej wielkości cząsteczek kryształów 5,75 μm w stosunku do 22 μm . Wraz ze zmniejszającą się wielkością cząsteczek wzrasta stężenie substancji czynnej.

W pracach nad rozwojem preparatów leczniczych do stosowania w oku ważną rolę odgrywa także unikanie działań systemowych. Przez długi czas nie doceniano występowania efektu systemowego. Istotnymi możliwościami uniknięcia go są:

- jednoczesne podanie związków obkurczających naczynia, takich jak fenylefryna lub epinefryna;
- zastosowanie proleków, które ze względu na swoją wysoką lipofilowość lepiej przenikają do rogówki i tym samym umożliwiają redukcję dawki. Proleki dopiero w miejscu działania po rozszczepieniu hydrolitycznym uwalniają właściwą substancję czynną;
- „miękkie substancje czynne”, które po osiągnięciu swojego działania terapeutycznego i przedostania się do krwi są szybko metabolizowane i przy tym dezaktywowane.



Ryc. 10.1. Stężenie deksametazonu w płynie komorowym królików po podaniu 0,1-procentowej zawiesiny zawierającej cząsteczki różnej wielkości (Choenwald, Stewart, 1980).
Objaśnienia: ○ – 5,75 µm, □ – 22,0 µm

3. Wymogi stawiane lekom stosowanym do oczu

Ze względu na dużą wrażliwość oka lekom stosowanym do oczu stawiane są szczególnie wysokie wymagania w odniesieniu do:

- tolerancji i braku podrażnień,
- braku zanieczyszczeń mikrobiologicznych,
- stabilności.

Tolerancję lub niewystępowanie podrażnień osiąga się dzięki szczególnie wymaganej toniczności, odpowiedniemu poziomowi pH i braku zanieczyszczeń cząsteczkowych.

Toniczność. Po obydwu stronach nabłonka rogówki znajduje się wysokie ciśnienie osmotyczne (rozdz. 4, ciśnienie osmotyczne, podrozdz. 2.3.7 i rozdz. 9, izotonizacja, podrozdz. 2). Jeśli ciśnienie to zmienia się w płynie łzowym w wyniku działania kropli zawierających substancje czynne, następuje transport rozpuszczalnika przez membranę w kierunku wyższego stężenia. W przypadku większych różnic w stężeniach może prowadzić to do pojawienia się bólu i podrażnień. Z tego też względu ciśnienie osmotyczne kropli do oczu powinno być zbliżone do ciśnienia fizjologicznego, oba ciśnienia muszą być prawie że izotoniczne.

Właściwie w przypadku wodnych preparatów do stosowania ocznego nie powinno się mówić o izotonii, lecz o izoosmozie, ponieważ odnosi się ona do niewewnętrzznacznikowego płynu łzowego.

Pojęcie izotonii jest jednak tak rozpowszechnione w branży klinicznej, że można stosować oba pojęcia jako synonimy.

Wolny od bólu obszar toniczności rozciąga się od lekko do silnie hipertonicznego, odpowiednio do stężeń chlorku sodowego od 0,7 do 1,4%. Te ostatnie odpowiadają obniżeniom temperatur krzepnięcia od 0,42 do 0,80°C lub osmotyczności od 225 do 430 mosmol · kg⁻¹. 0,9-procentowy roztwór chlorku sodowego ma wartość 286 mosmol · kg⁻¹. Dla kropli do oczu wymagane są zakresy toniczności od 250 do 300 mosmol · kg⁻¹.

Oko lepiej toleruje roztwory hipertoniczne niż hipotoniczne. Ma to znaczenie, ponieważ skuteczne stężenia niektórych substancji czynnych, takich jak sulfonamidy, odpowiadają roztworom hipertonicznym. Obowiązek ustawienia dokładnego ciśnienia osmotycznego istnieje wobec kropli aplikowanych w oku ze stanem zapalnym lub wobec wód do oczu. Dokonuje się tego zazwyczaj przez dodanie chlorku sodowego. Także przy stałym stosowaniu kropli wartość osmotyczna nie powinna za bardzo odbiegać od wartości fizjologicznej.

Ustawienie stabilnego poziomu pH i stabilizacja. Pojemność buforowa płynu łzowego z powodu braku systemu hemoglobina/oksyhemoglobina jest nieco słabsza niż pojemność buforowa krwi. Wiele substancji czynnych jest chemicznie nietrwałych przy wartości pH 7,4. Z tego względu często wodne krople do oczu są ustawione na kwaśną wartość pH. Zamiast dokładnego dostosowania do fizjologicznego poziomu pH – **izohydrii** – określa się przybliżoną fizjologiczną wartość pH – **zbliżoną do wartości osocza**, np. w przypadku kropli do oczu siarczanu atropiny pH od 4,0 do 5,5, kropli do oczu chlorowodoru etylomorfiny pH od 4,0 do 6,0. Należy jednak uwzględnić przy tym wrażliwość oka. Zakres pH od 7,0 do 9,0 jest bezbolesny. Wartości pH poniżej 6,0 i powyżej 10,5 są odczuwane przez oko jako bolesne. Należy więc zagwarantować, że po wprowadzeniu preparatu do oka system buforowy płynu łzowego spowoduje wyrównanie do fizjologicznej wartości pH. Podczas buforowania kropli do oczu pojemność buforowa preparatu powinna być możliwie mniejsza niż płynu łzowego. Jako buforu stosuje się bufor fosforowy, octanowy, boranowy i bufor octanowo-boranowy. W przypadku wód i kąpiei do oczu zawsze konieczna jest izohydria.

Wybór wartości pH zbliżonej z wartością osocza jest często kompromisem między fizjologicznym brakiem podrażnień, osiągnięciem korzystnych wartości przenikania do rogówki i daleko idącej stabilności substancji czynnej.

W celu uniknięcia oksydacyjnego rozpadu konieczne może się okazać dodanie antyoksydantów. Na przykład w przypadku roztworów epinefryny poza ustawieniem poziomu pH 3,5 nieodzowny jest dodatek kwasu askorbinowego lub siarczynów, np. metawodorosiarczynu sodu.

O ile stabilność substancji czynnej nie jest wystarczająca do produkcji roztworu wodnego, o tyle zawiesina, w której jest zastosowany odpowiedni środek dyspersyjny, stwarza lepsze warunki stabilności. Inną możliwością jest odparowanie ze stanu zamrożenia roztworu substancji czynnej. Bardzo niestabilny inhibitor cholinesterazy przetwarzany jest na przykład z dodatkiem octanu potasowego w liofilizat, który jest rozpuszczany w osobnym rozpuszczalniku zawierającym środki konserwujące, bufor i dodatek izotonizujący.

Brak drobnoustrojów, sterylność. Preparaty do stosowania w oku są sterylnymi postaciami docelowymi leków. W każdym wypadku muszą zostać zachowane aseptyczne warunki produkcji. Nieprzestrzeganie tego wymogu może prowadzić do ciężkich uszkodzeń oka lub nawet do utraty zdolności widzenia. Szczególnie niebezpieczne są zakażenia bakterią *Pseudomonas aeruginosa*.

Zanieczyszczenia mikrobiologiczne mogą wystąpić podczas produkcji lub może ich dokonać sam pacjent. Jeśli się zachowa odpowiednie procedury mające na celu zmniejszenie liczby drobnoustrojów (rozdz. 5, podrozdz. 5), produkcja preparatów ich niezawierających nie przysparza problemów. Obchodzenie się pacjenta z lekiem jest bez wątpienia najsłabszym ogniwem tego łańcucha. Spośród substancji wyjściowych woda jest najbardziej niebezpiecznym źródłem zanieczyszczeń. Z tego względu do produkcji należy używać wody przeznaczonej do celów iniekcyjnych.

Wodne docelowe formy podania leków do stosowania w oku znajdujące się w pojemnikach zawierających większą liczbę dawek zgodnie z kodeksem aptecznym muszą zawierać odpowiednie środki konserwujące, jeśli preparat sam w sobie nie wykazuje właściwości przeciwdrobnoustrojowych. DAC proponuje tu tiomersal (0,002%), azotan fenylortęciowy lub boran (0,002%), octan chlorheksydyny (0,01%) lub chlorek benzalkoniowy (0,01%). Przy wyborze należy uwzględnić ewentualne nietolerancje z substancjami czynnymi lub materiałem, z którego zrobiony jest pojemnik bądź jego zamknięcie oraz optymalne pH działania zastosowanego środka konserwującego. Dodane środki konserwujące muszą być wykazane zgodnie z kodeksem aptecznym. Preparaty do stosowania podczas zabiegów chirurgicznych

w oku lub po wypadkach, z uszkodzeniem oka, nie mogą być konserwowane. Należy wówczas stosować pojemniki do jednorazowego podania (opakowania jednodawkowe).

Jako kolejny środek ostrożności kodeks apteczny określa, że pojemniki na krople do oczu nie mogą zawierać więcej niż 10 ml preparatu. Z reguły muszą one posiadać kroplomierze połączone z pojemnikiem. Okres przechowywania po otwarciu opakowania dla kropli i wód do oczu wynosi, o ile w przypadku danego preparatu nie jest wymagany krótszy czas, najwyżej 4 tygodnie. Maści do oczu mogą być pakowane w tubki o pojemności 5 g zawierające aplikator.

W międzyczasie pojawiły się, tak jak w przypadku kropli do nosa, opakowania zawierające większą liczbę dawek, z zabezpieczeniem przed dostaniem się powietrza zewnętrznego do pojemnika z lekiem, a przez to także zabezpieczające przed zakażeniem preparatu znajdującego się w środku. Dodatkowo elementy metalowe stykające się z produktem w miejscu, gdzie znajduje się otwór wylotowy płynu, posiadają srebrną powłokę tak, że jony srebra wydzielające się w wyniku efektu oligodynamicznego zapewniają właściwości przeciwbakteryjne. W takiej sytuacji można zrezygnować ze środków konserwujących, które przy długotrwałym stosowaniu uszkadzają komórki nabłonka rogówki i mogą emulgować warstwę lipidową błonki łzowej (np. czwartorzędowe związki amoniaku) (rozdz. 8, podrozdz. 4).

Zwiększenie lepkości. W objętości płynu łzowego od 7 do 10 μl i przeciętnej objętości kropli 50 μl roztwór substancji czynnej jest największą częścią zaaplikowanego roztworu. W celu spowolnienia tego procesu i osiągnięcia przedłużenia działania do wodnych kropli do oczu często dodaje się substancję zwiększającą lepkość. Chodzi tutaj zazwyczaj o eter celulozy, powidon lub alkohol poliwinylowy. Wartości lepkości takich kropli do oczu powinny mieścić się w granicach 10–25 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ (wiskozymetr kapilarny). Ze względu na możliwe podrażnienia nie powinno się stosować wyższych stężeń polimerów.

Ten lepki nośnik leku, oprócz stosowania go jako lepkiego transportera rozpuszczalnych substancji czynnych i zawiesin, służy także jako sztuczny płyn łzowy w zmniejszonym wydzielaniu się łez oraz jako substancja smarująca podczas mierzenia ciśnienia oka wewnętrznego lub używania soczewek kontaktowych.

Substancje czynne zawarte w rozpuszczalnych hydrożelach, np. żele pochodnych celulozy, wykazują wysoki odsetek przenikania do rogówki w postaci kropli wodnych. Szczególnie dużo zalet posiadają bioadhezyjne systemy polimerowe (rozdz. 23, pod-

rozd. 3), za pomocą których osiąga się dłuższy czas przebywania na rogówce. Rozpuszczalne w wodzie systemy bioadhezyjne są rozpuszczane są powoli i eliminowane z płynem łzowym, podczas gdy nierozpuszczalne w wodzie systemy bioadhezyjne dłużej pozostają na rogówce.

Większą lepkość wykazują także roztwory olejowe. Ze względu na utrudnienia widzenia związane z ich stosowaniem podaje się je przede wszystkim na noc. Jeśli są zachowane odpowiednie warunki produkcji, nie zawierają one drobnoustrojów i nie wymagają ustawień dotyczących toniczności i poziomu pH.

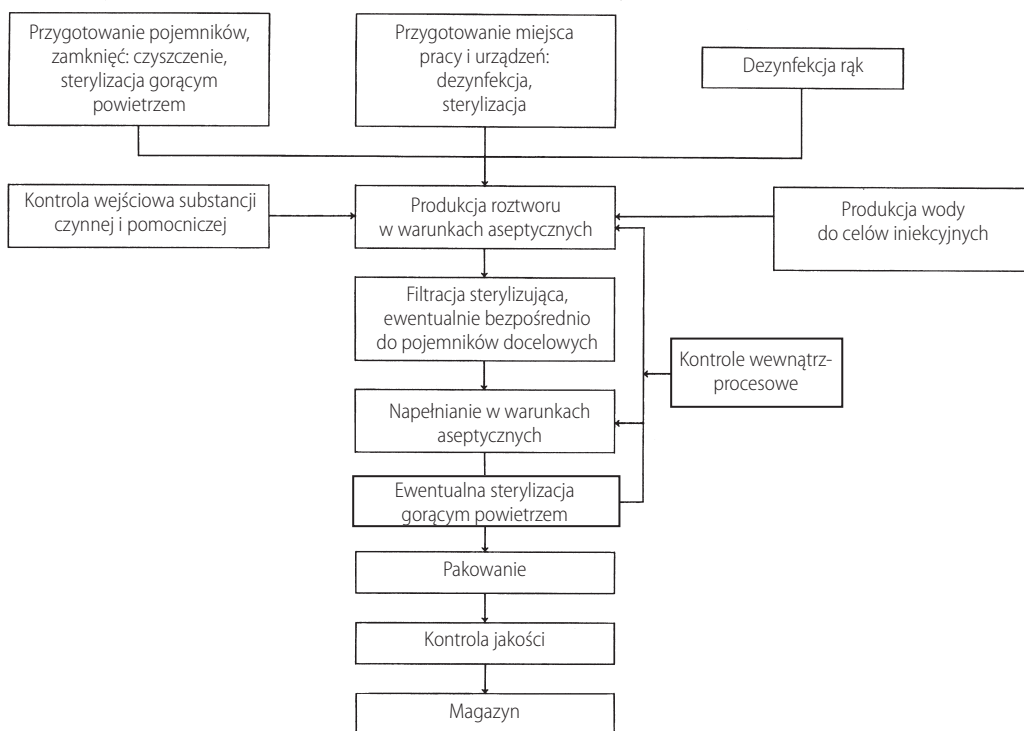
4. Ogólne przepisy dotyczące produkcji

Produkcja leków do oczu musi się odbywać w warunkach aseptycznych. Stosuje się przy tym ogólny schemat przedstawiony na rycinie 10.2. W zasadzie ta droga produkcyjna obowiązuje dla receptur ap-

tecznych i produkcji przemysłowej. Zgodnie z kodeksem aptecznym metodą wybieraną w celu redukcji drobnoustrojów jest sterylizacja w opakowaniu końcowym. Konieczne może być dodawanie substancji pomocniczych w celu izotonizacji, regulacji poziomu pH, stabilizowania, wyrównania lepkości, zwiększenia rozpuszczalności substancji czynnej i konserwacji. Nie należy jednak dodawać zbędnych substancji pomocniczych.

Filtracja sterylizacyjna następuje przez filtry membranowe o średniej średnicy porów 0,22 μm z zastosowaniem jałowego filtra. Filtracja następuje bezpośrednio do sterylnej pojemnika docelowego. Należy sprawdzić nienaruszalność filtra. Zazwyczaj odbywa się to za pomocą metody pęcherzykowej (ang. *test bubble point*, rozdz. 5, podrozdz. 2.4.4). Nie zaleca się stosowania filtrów głębokich i mieszanych w filtracji mniejszych ilości ze względu na występujący efekt sorpcji.

Często ze względu na wrażliwość na działanie wysokich temperatur wielu substancji czynnych i materiałów, z których zrobione są pojemniki, jedyną metodą zmniejszenia liczby drobnoustrojów roz-



Ryc. 10.2. Ogólny schemat produkcyjny dla kropli i wód do oczu

tworów do kropli do oczu jest produkcja w warunkach aseptycznych łącznie z filtracją sterylizującą.

Wyrównanie osmotyczne, izotonizacja. Wyrównanie osmotyczne bądź izotonizacja roztworów wodnych może następować na podstawie wyliczeń lub graficznie z nomogramów. Zamiast uciążliwego określenia ciśnienia osmotycznego można ustalić łatwiej dostępną cechę koligatywną (rozdz. 4, podrozdz. 2.3.7). Z reguły oznacza się obniżenie temperatury krzepnięcia lub redukcji ciśnienia pary w stosunku do wody.

Wyróżnia się:

- oznaczenie obniżenia temperatury krzepnięcia i ilości substancji pomocniczej potrzebnej do izotonizacji,
- obliczenie dodatku chlorku sodowego za pomocą równoważnika chlorku sodowego,
- zastosowanie nomogramów.

Obniżenie temperatury krzepnięcia eksperymentalnie można określać z użyciem termometru Beckmanna lub elektronicznego osmomietru. Elektroniczne osmometry pokazują obniżenie temperatury krzepnięcia za pomocą stopni Celsjusza lub instrumentu pomiarowego wzorcowanego w miliosmolach na 1000 g wody.

Dodatki konieczne do osiągnięcia izotonii dla liczby substancji pomocniczych i substancji czynnych, takie jak wartości L z równania (4), zawarte są także w odpowiednich tabelach. W takich przypadkach wymagana zawartość substancji pomocniczych w roztworze z wystarczającą dokładnością można obliczyć, stosując metodę podaną przez DAC.

Zgodnie z równaniem (1) można wyliczyć obniżenie temperatury krzepnięcia ΔT poddanego izotonizacji roztworu substancji czynnej:

$$\Delta T = K \cdot \frac{m \cdot 1000 \cdot i}{m_L \cdot M_r}, \quad (1)$$

ΔT – obniżenie temperatury krzepnięcia poddane izotonizacji roztworu substancji czynnej,

K – molowy punkt obniżenia temperatury krzepnięcia bądź stała krioskopowa wody (1,86°C),

m – masa substancji czynnej (w g),

M_r – względna masa molekul substancji czynnej,

m_L – masa rozpuszczalnika (w g),

i – współczynnik Van't Hoffa.

Współczynnik Van't Hoffa i uwzględnia niekompletną dysocjację słabych elektrolitów zgodnie z równaniem (2a) i zmniejszoną aktywność osmotyczną silniejszych elektrolitów zgodnie z równaniem (2b):

$$i = 1 + (z - 1) \alpha \quad (2a)$$

$$i = f_o \cdot z \quad (2b)$$

α – stopień dysocjacji elektrolitu,

z – maksymalna liczba możliwych jonów, do których może asocjować elektrolit,

f_o – eksperymentalny osmotyczny współczynnik aktywności (Leuenberger, 2002).

W silnie rozcieńczonych roztworach $\alpha = 1$, $f_o = 1$ oraz $i = z$. W nieelektrolitach $\alpha = 0$, $f_o = 1$ oraz $i = 1$. Ilość G w gramach izotonizującego dodatku do roztworu substancji czynnej wylicza się zgodnie z równaniem (3):

$$G = \frac{(0,52 - \Delta T) \cdot M_r \cdot m_L}{K \cdot 1000 \cdot i}, \quad (3)$$

0,52 to obniżenie temperatury krzepnięcia płynu łzowego bądź surowicy wobec czystej wody w °C.

Równoważnik chlorku sodowego E podaje w gramach ilość chlorku sodowego, jaka wywiera takie samo ciśnienie osmotyczne jak 1 g przetwarzanej substancji, każdorazowo w jednakowych ilościach rozpuszczalnika.

Ta uniwersalna metoda pozwala na dokonywanie obliczeń także w odniesieniu do nowych substancji czynnych i pomocniczych, których wartość osmotyczna nie została jeszcze empirycznie zbadana. Równoważnik chlorku sodowego E oblicza się według równania (4):

$$E = \frac{M_{\text{NaCl}} \cdot L}{L_{\text{NaCl}} \cdot M_r} = 17 \cdot \frac{L}{M_r}, \quad (4)$$

L – molowy punkt obniżenia temperatury krzepnięcia substancji,

M_r – względna masa cząsteczkowa substancji.

W celu obliczenia wymaganego dodatku chlorku sodowego przewidziane ilości substancji mnożone są przez ich wartości E . Przez odjęcie otrzymanych wartości ilości chlorku sodowego potrzebnych do produkcji 0,9-procentowego roztworu wyłania się wymagany dodatek chlorku sodowego.

Równoważnik chlorku sodowego E substancji czynnej może być używany także do obliczenia objętości wody V potrzebnej do produkcji izotonicznego roztworu substancji czynnej. Potem uzupełnia się izotonicznym roztworem substancji pomocniczej wymaganą objętość końcową (równanie 5):

$$V = m \cdot E \cdot V_{\text{NaCl}}, \quad (5)$$

m – masa rozpuszczonej substancji czynnej (w g),
 V_{NaCl} – objętość roztworu izotonicznego 1 g chlorku sodowego = 111,1 ml.

Nomogramy. Z nomogramów można odczytać ilości chlorku sodowego konieczne do izotonizacji dla wielu ważnych substancji czynnych. Nomogramy znajdują się na przykład w *Podręczniku praktyki farmaceutycznej* Hadera.

5. Specjalne docelowe formy podania leków

Zawiesiny do stosowania w oku. Aplikacja wodnej lub olejowej zawiesiny substancji czynnej do worka spojówkowego umożliwia utworzenie efektu depot. Niewystarczająca rozpuszczalność lub niewystarczająca stabilność substancji czynnej w roztworze wodnym mogą stanowić inne powody, dla których stosuje się tę postać leku. Przykładem są zawiesiny kortykosteroidów.

W celu uniknięcia podrażnień wielkość cząsteczek powinna być mniejsza niż 25 μm . Cząsteczki mniejsze niż 3 μm są zbyt szybko wymywane przez kanały łzowe.

Produkcja zawiesin ocznych w porównaniu do zawiesin doustnych podlega większym ograniczeniom. Na przykład mocno zawężone jest stosowanie peptyzatorów, środków zwilżających i środków zwiększających lepkość w celu uniknięcia uszkodzeń rogówki lub zatkania kanału łzowego.

Olejowe krople do oczu powinny być produkowane z użyciem wysterylizowanego oleju rycynowego, oleju z arachidowego o szczególnie wysokim stopniu czystości lub trójglicerydów o średniej długości łańcuchów. Trójglicerydy o średniej długości łańcuchów posiadają lepsze wartości lepkości niż oleje roślinne.

Maści do oczu. Odróżnia się maści do powiek i maści do oczu. Ponieważ w leczeniu schorzeń powieki oka nie da się wykluczyć kontaktu z rogówką, wobec maści do powiek stawiane są takie same wymagania jak wobec maści do oczu. Najważniejsze wymagania ujęto w tabeli 10.1.

Wymagane właściwości spełniają przede wszystkim podstawy maści zawierające węglowodory i cholesterol. Wazelina ze względu na konsystencję zawiera zazwyczaj dodatek ciekłej parafiny. „Zwykła maść do oczu DAC” składa się z 40 części parafiny i 60 części białej wazeliny. Użycie innych podstaw jest ograniczone przede wszystkim ze względu na

możliwe wystąpienie osmotycznie uwarunkowanych efektów podrażnieniowych. Dotyczy to maści emulsyjnych O/W, podstaw hydrożeli i makrogoli.

Warunkiem dobrego rozprzestrzenienia się jest ograniczona lepkość, która w temperaturze 32°C powinna wynosić poniżej 1000 $\text{mPa} \cdot \text{s}$, a granica plastyczności musi być mniejsza niż 300 mPa . Zakazanie mikrobiologiczne bezwodnych podstaw jest na ogół niewielkie. Zazwyczaj stosowana jest sterylizacja gorącym powietrzem w 160°C, przez co najmniej 2 godziny.

Substancja czynna najczęściej przetwarzana jest w podstawie w **maść zawiesinową**. Aby uniknąć podrażnień, szczególnie ważna jest tu odpowiednio mała wielkość cząsteczek. Przeważająca liczba cząsteczek substancji czynnej powinna być mniejsza niż 25 μm . W recepturze aptecznej do wytwarzania mniejszych ilości oprócz moździerza i tłuczka znajduje zastosowanie chropowata płytka do maści z płaskim tłuczkiem (pistilem). Często aseptyczny sposób pracy jest jedyną metodą osiągnięcia daleko idącej czystości drobnoustrojowej.

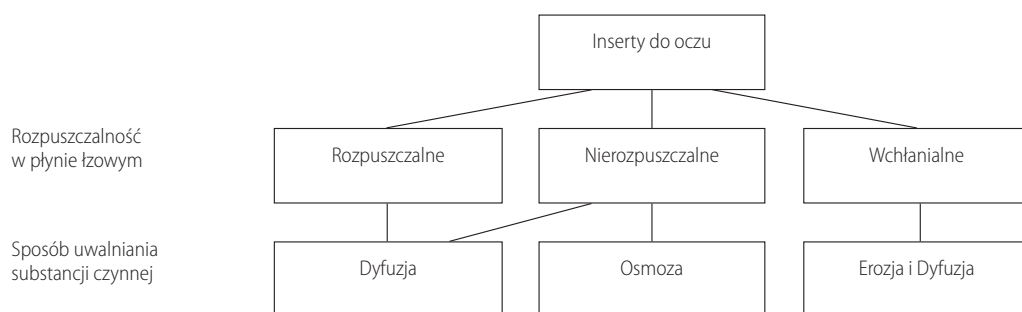
Stabilne substancje czynne rozpuszczalne w wodzie w szczególnych przypadkach są przetwarzane w **maść emulsyjną W/O**. Wytwarzanie tych maści do stosowania w oku nie jest zalecane ze względu na korzystne warunki rozmnażania się drobnoustrojów. W przypadku maści W/O nieodzowne jest konserwowanie na przykład chlorkiem benzalkoniowym lub tiomersalem.

Rozpuszczanie substancji czynnych bezpośrednio w podłożu w postaci maści na bazie roztworu powinno następować z użyciem substancji czynnych bardzo dobrze rozpuszczalnych w podstawie. W innym razie należy liczyć się z rekrystalizacjami podczas magazynowania, nawet jeśli się uwzględni pojawiające się wahania temperatur.

Maści do oczu straciły na znaczeniu, ponieważ wielu pacjentów odbierało je jako obecność ciała

Tabela 10.1. Wymogi wobec podłoży maści do oczu

-
- sterylność lub maksymalna czystość mikrobiologiczna,
 - brak podrażnień,
 - homogeniczność substancji czynnych lub ich roztworów w maści,
 - rozciągliwość,
 - szybkie rozprzestrzenienie, w postaci cienkiej błonki, na gałce ocznej,
 - dobra przyczepność do oka,
 - dobra trwałość,
 - niewielkie ograniczenie widzenia
-



Ryc. 10.3. Podział insertów do oczu

obcego w oku. Podobnie jak olejowe krople do oczu upośledzają one widzenie. Zazwyczaj stosowane są na noc.

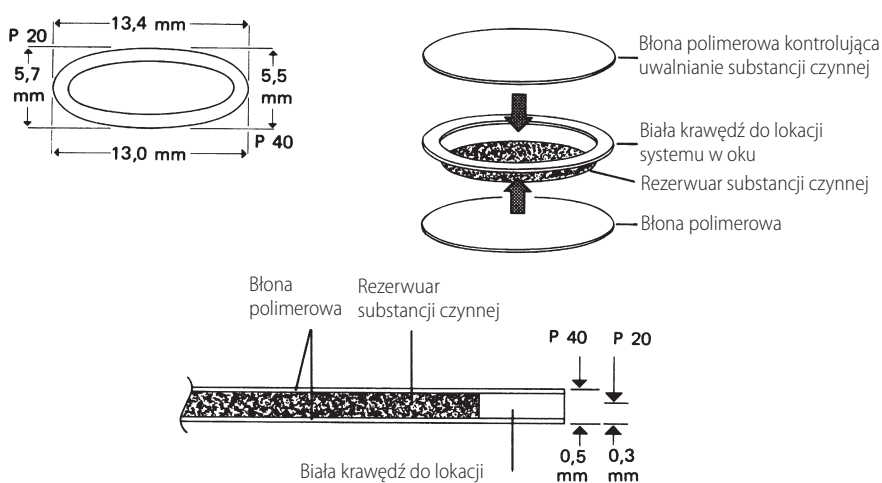
Inserty do oczu. Inserty do oczu w kształcie lamelki lub szybek umożliwiają dłuższe przebywanie substancji czynnej w miejscu podania. Z worka spojówkowego substancja czynna powinna uwalniać się powoli i równomiernie.

Pod względem rozpuszczalności rozróżnia się inserty rozpuszczalne, nierozpuszczalne i wchłaniające (ryc. 10.3). W przypadku rozpuszczalnych insertów do oczu chodzi o najstarszą grupę tego rodzaju preparatów. Oprócz naturalnych pochodnych kolagenu preferuje się dziś stosowanie półsyntetycznych lub syntetycznych polimerów, takich jak pochodne celulozy. Rozpuszczalne systemy zbudowane na ba-

zie hydrożeli mogą być aplikowane jako takie lub wytworzone dopiero po podaniu pod wpływem poziomu pH, temperatury lub stężenia jonowego płynu łzowego.

Uwalnianie z systemów nierozpuszczalnych może nastąpić w drodze dyfuzji. System równomiernie wydzielający pilokarpinę do oka stosowany w leczeniu jaskry składa się z rezerwuaru otoczonego dwiema sztucznymi membranami zawierającego 5,0 mg (Ocuser P 20) lub 11,0 mg (Ocuser P 40) pilokarpiny, która zatopiona jest w żelu kwasu alginowego (ryc. 10.4).

Uwalnianie regulowane przez membranę rozpoczyna się w chwili włożenia systemu do wilgotnej okolicy worka spojówkowego. Następnie przez siedem dni uwalnia się na stałym poziomie 20 $\mu\text{g}/\text{godz}$.



Ryc. 10.4. Schemat systemu Ocuser zawierającego pilokarpinę (Heilmann, 1983)

lub 40 $\mu\text{g}/\text{godz.}$ pilokarpiny. Daje to cztero- do ośmiokrotnie mniejszego obciążenia substancją czynną w porównaniu do alternatywnej terapii z zastosowaniem kropli pilokarpiny. Dla niektórych pacjentów problemem jest zachowanie systemu w oku przez dłuższy czas. W wielu krajach system Ocusera został wycofany z rynku – przede wszystkim ze względów ekonomicznych.

Interesującego rozwinięcia tej metody oczekuje się po soczewkach kontaktowych, z których powoli dyfunduje zawarta w nich substancja czynna (rozdz. 23, podrozdz. 5).

Z zastosowaniem poli(ortoestrów) lub poli(ortowęglanów) produkuje się rozpuszczalne inserty do oczu. Uwalnianie substancji czynnej następuje w wyniku powolnego hydrolytycznego rozszczepiania chemicznych wiązań polimerów od powierzchni (erozja) w połączeniu z dyfuzją.

Soczewki kontaktowe, płyny do soczewek kontaktowych. Istnieją twarde i miękkie soczewki kontaktowe. Miękkie soczewki kontaktowe często składają się z *hydroksyetylometakrylanu* (HEMA). Polimetylometakrylan (PMMA) pierwotnie stosowany w twardych soczewkach kontaktowych w dużej mierze został zastąpiony oktanomaślanem celulozy (CAB) lub fluorosilikonem, które są lepiej tolerowane. Twarde soczewki kontaktowe określa się również mianem soczewek kontaktowych o stabilnym kształcie.

W międzyczasie na rynku pojawiły się półtwarde soczewki kontaktowe zbudowane np. z modyfikowanego oktanomaślanu celulozy (CAB).

Istotną różnicą między twardymi i miękkimi soczewkami kontaktowymi jest średnica porów. W twardych soczewkach kontaktowych wynosi 0,1–0,2 nm, w przypadku miękkich zaś – 2,2–3,0 nm. W związku z tym miękkie soczewki kontaktowe są narażone na większe niebezpieczeństwo sorpcji zarówno składników płynu łzowego, jak i składników aplikowanych kropli do oczu. Osoby noszące soczewki kontaktowe powinny wyjmować je podczas przyjmowania preparatów do oczu. Inną wadą jest tendencja do częstszych zakażeń mikrobiologicznych.

Zalety miękkich materiałów to przede wszystkim wysoka zdolność przyjmowania wody i dobra przepuszczalność tlenu oraz dobre nawilżanie.

Różnorodnie materiały stosowane w soczewkach kontaktowych, a także różne indywidualne reakcje w procesie łzawienia wymagają zróżnicowanych **płynów pielęgnacyjnych**. Przy tym wymagania wobec twardych soczewek kontaktowych, często przechowywanych na sucho, są mniejsze niż wobec soczewek miękkich.

Płyny pielęgnacyjne dzieli się na roztwory do przechowywania, nawilżania, płukania i czyszczenia soczewek. Z wyjątkiem roztworów do czyszczenia wszystkie płyny pielęgnujące są konserwowane.

Dezynfekujący **roztwór do przechowywania** służy do uwalniania soczewki od osadzonych na niej wydzielin pozostałych po krótkim czyszczeniu. Poza tym powinien utrzymywać soczewkę w uwodnionej równowadze.

Roztwór nawilżający, szczególnie konieczny w przypadku twardych soczewek kontaktowych, ma na celu nałożenie mechanicznej błonki ochronnej i zapobiegającej przyleganiu, która gwarantuje jednocześnie lepsze nawilżenie. Roztwory te zawierają substancje powierzchniowo czynne lub substancje rozpuszczalne w wodzie oraz dobrze rozpuszczalne polimery. Roztwory te zazwyczaj nie są konieczne do miękkich soczewek kontaktowych.

Roztwór do płukania potrzebny jest tylko do miękkich soczewek kontaktowych po to, aby spłukać substancje zawarte w roztworze do czyszczenia.

Roztwory do czyszczenia zawierają związki powierzchniowo czynne lub nadtlenek wodoru. W tym ostatnim przypadku po zastosowaniu musi nastąpić neutralizacja gwarantująca, że na soczewce nie pozostanie nadmiar nadtlenu wodoru. Szczególnie miękkie soczewki kontaktowe powinno się częściej poddawać intensywnemu czyszczeniu z użyciem enzymów.

W przypadku miękkich soczewek kontaktowych stosuje się także **roztwory wielofunkcyjne**. Roztwory te zawierają sole do izotonizacji, bufory, dodatki zwiększające lepkość, substancje powierzchniowo czynne i środki konserwujące.

Ze względu na zbyt silną sorpcję nie wolno stosować chlorku benzalkoniowego w przypadku miękkich soczewek kontaktowych; nadaje się on za to do soczewek twardych.

Dla miękkich soczewek proponuje się np. kombinację tiomersalu z EDTA (kwasem etylenodiaminotetraoctowym). Również produkcja płynów do soczewek kontaktowych musi odbywać się w warunkach aseptycznych.

6. Pojemniki

Pojemniki na płynne leki do oczu muszą się składać z całkowicie obojętnego materiału, jak w lekach pozajelitowych. W przypadku leków produkowanych metodą przemysłową zastosowanie znalazły także pojemniki z tworzywa sztucznego, zwłaszcza polietylenu. Przy kroplach do oczu zawierających środki

konserwujące należy zwrócić uwagę na to, żeby nie wystąpiła ich sorpcja na szklanych pojemnikach, zamknięciach i kromierzach.

Utrzymanie czystości mikrobiologicznej jest możliwe praktycznie tylko w przypadku pojemników zawierających jedną dawkę. Takie pojemniki jednodawkowe dla kropli do oczu wytwarzanych metodą przemysłową są produkowane i napełniane z zastosowaniem metody *bottlepack* w procesie produkcyjnym (rozdz. 21, podrozdz. 3).

Jednodawkowe napełnianie kropli do oczu w aptece jest możliwe z zastosowaniem systemu Aponorm[®]. Maści do oczu mogą być dozowane do małych ampulek z tworzywa sztucznego.

7. Kontrola jakości

Ważnymi punktami kontroli jakości preparatów leczniczych do stosowania w oku są:

- ocena klarowności i koloru kropli do oczu,
- kontrola zanieczyszczeń mechanicznych,
- pomiar poziomu pH, gęstości wodnych kropli do oczu,
- określenie osmotyczności w wodnych kroplach do oczu,
- określenie lepkości,
- potwierdzenie identyczności substancji czynnej,
- określenie zawartości substancji czynnej i środka konserwującego.

Kodeks apteczny wymaga dla zawiesin i maści zawieszinowych określenia wielkości cząstek. Większość cząsteczek musi być mniejsza niż 25 μm ; dopuszczalna jest niewielka liczba cząstek o wielkości 50–90 μm , żadna cząsteczka nie może przekroczyć 90 μm . Poza tym kodeks apteczny wymaga kontroli sterylności.

Literatura

- Anders, B., Wiedemann, B. (1985), Mikrobiologische Kontamination gebrauchter Augentropfen, Pharm. Ztg. 130, 1648.
- Berg, C. (1997), Kontaktlinsenhygiene: Reinigung, Desinfektion und Aufbewahrung, PZ Prisma 4, 210.
- Daniels, R. (2003), Galenische Tricks für Arzneiformen am Auge, Pharm. Ztg. 148, 1685.
- Dolder, R., Skinner, S. (1990), Ophthalmika: Pharmakologie, Biopharmazie und Galenik der Augenarzneimittel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Gurtler, F., Gurny, R. (1995), Patent literature review of ophthalmic inserts, Drug Dev. Ind. Pharm. 21, 1.
- Keipert, S. (1994), Etablierte und neue Konzepte zur Optimierung von Ophthalmika, Pharm. Ztg. 139, 567.
- Leuenberger, H. (2002), Martin, Physikalische Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 486f.
- Leydhecker, W. (1975), Grundriss der Augenheilkunde, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Meißner, S. (1992), Kontaktlinsenhygiene – richtige Pflege schützt vor Komplikationen, Pharm. Ztg. 137, 467.
- Mielck, J. B. (1990), Hilfestellungen des DAC in der Apotheken-Rezeptur, Pharm. Ztg. 128, 61.
- Reimann, H. (1989), Apothekengerechte Einzeldosis-Verpackung von Lösungen in Rezeptur und Defektur, Pharm. Ztg. 134, 209.
- Roth, H.-U. (1986), Die Pharmakologie der Kontaktlinse, Dtsch. Apoth. Ztg. 126, 959.
- Thoma, K. (2000), Apothekenrezeptur und -defektur, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, S. 1/1.
- Wolf, E. (1998), Kontaktlinsen: optische Hilfen auf den Punkt gebracht, Pharm. Ztg. 143, 3011.

Źródła ilustracji

- Schoenwald, R. D., Stewart, P. (1980), J. Pharm. Sci. 69, 391.