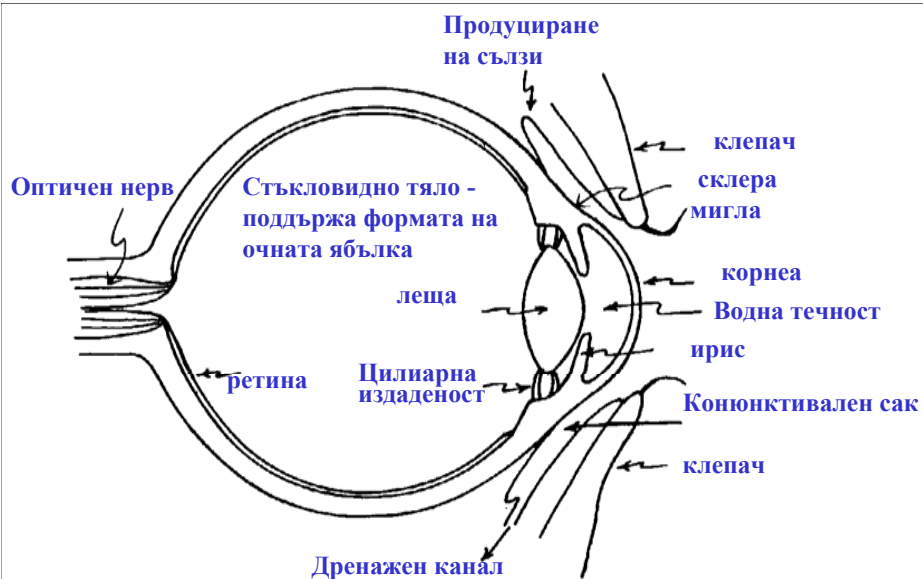


Офталмологични лекарствени форми

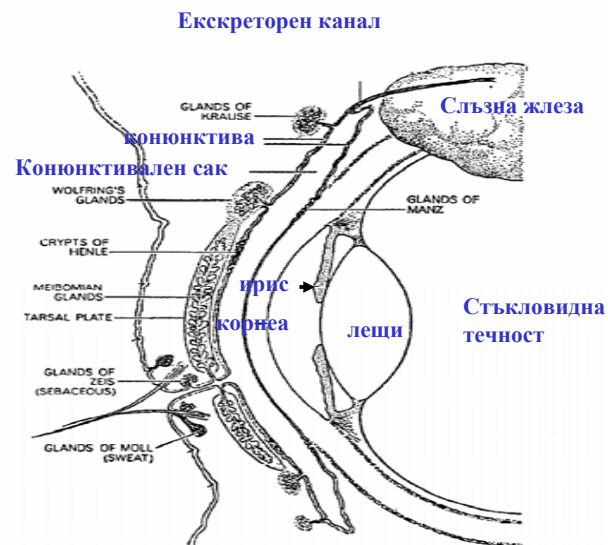
Проф. Св.Богданова, дфн
Кат.Технология на лекарствата
с биофармация
София, уч.2005/2006 година

Анатомия и физиология на окото

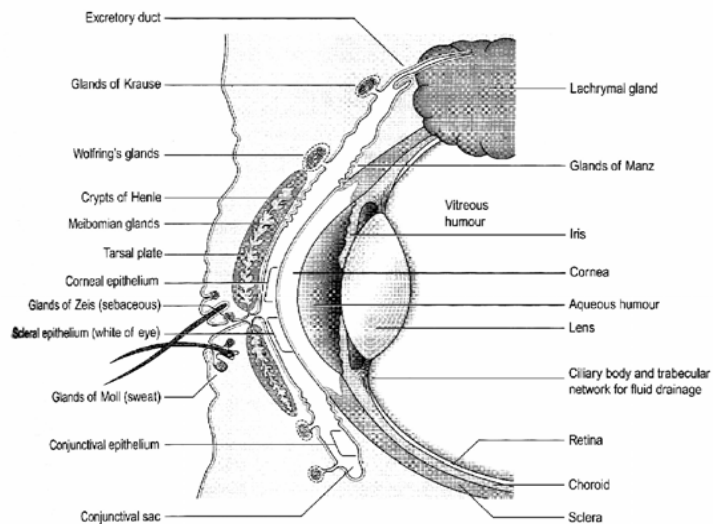
клепачи + Очна ябълка + конюнктивна + Корнеа Роговица



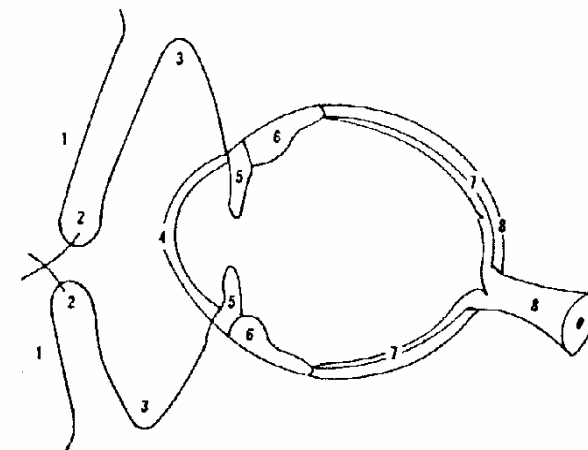
Анатомия на окото - напречен срез



Анатомия на окото: вертикален срез



Част от окото с обозначени жлези, които секретират сълзи, местата за лекарствена абсорбция върху корнеалния и конюнктивален епителен слой и местата за проява на фармакологично действие във вътрешността на окото



Методи за локална терапия на очно възпаление:

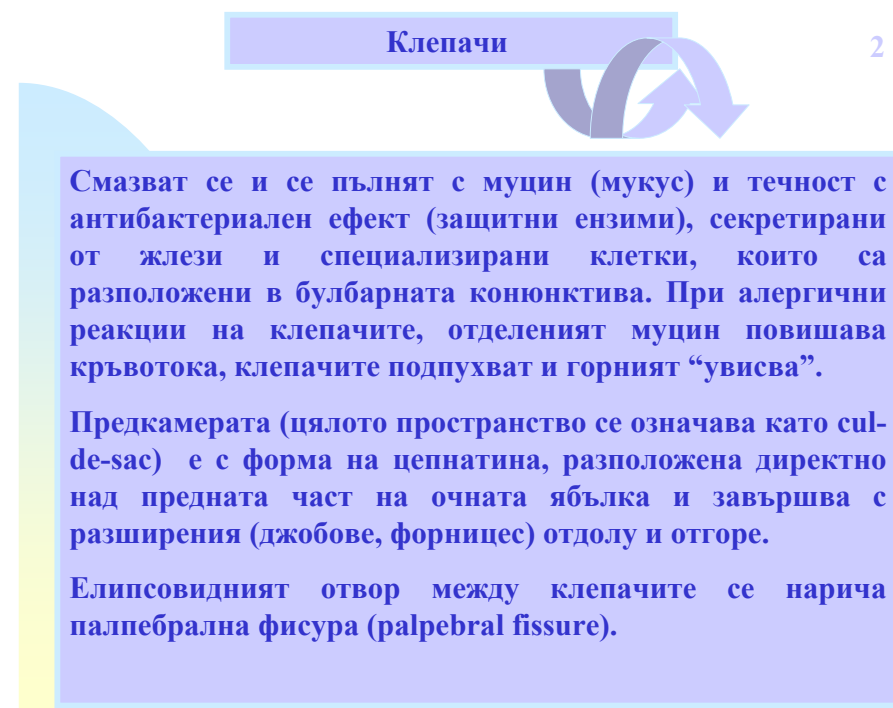
[1 - 5] - унгвенти

[6 - 8] - дълбок subtenons

[3 - 5] - очни капки

[8] - ретробулбарно

[4 - 6] - парентерални инжекции - субконюнктивално





Конюнктивата е прозрачна ципа, мембрана, която покрива вътрешната част на клепачите и предната повърхност на окото **без корнеата**. Конюнктивата създава непрекъснато покритие между клепачите и очната ябълка, тя е закрепена хлабаво и поради това позволява свободно движение на очната ябълка.

Конюнктивата за разлика от корнеата съдържа кръвоносни съдове. Другите елементи на конюнктивата са лимфна тъкан и goblet клетки. Гоблетните клетки са униклетъчни, секретират муцин жлези, които действат като почистващ конюнктивата и корнеата елемент. Лимфната тъкан е част от имунната система и действа като средство за дотавяне на лимфоцити, плазмени клетки, макрофаги и др. до областите на възможно възпаление или инфекция.

Конюнктивата е естествена бариера за:

- * прахови частици във въздух и дим
- * бактерии
- * алергени
- * вредния ефект на вятър и слънце

Отговор на дразненията - чрез повишаване на кръвния ток; окото става червено и се повишава сълзенето. При алергични реакции тя помътнява, може и да набъбне

Очна ябълка
(Bulbus)

Строеж

3 концентрични слоя:

- ➡ * **външен** твърд, гъвкав, незначително разтягащ се, **фиброзен** с предна **прозрачна част - корнеа** и **непрозрачна част - склера**
- ➡ * **среден** васкуларен слой - **uvea**, увеален тракт, състои се от: хороид, цилиарно тяло и ирис
- ➡ * **ретина** - тънка прозрачна мембрана с нервни окончания

Склера



Груба, бяла, фиброзна, **непрозрачна външна обвивка на окото, продължение на корнеата**. Тя представлява останалите 2/3 от външния слой на окото (корнеата е 1/3).

В нея се осъществява микроциркулация, която храни тъканите.

Има защитна функция и служи за прикрепяне на екстраокуларните мускули, които движат окото. При дразнене настъпва съдова дилатация.

Корнеа - прозрачна, външен прозорец на окото

Корнеата е първичната, най-мощна структура, която фокусира навлизащата в окото дифузна светлина, вторичната - са кристалинните лещи.

Прозрачността на корнеата за дифузната светлина се дължи на факта, че не съдържа кръвоносни съдове, тя е с много фина и правилна ламинарна структура от клетки и влакна с включена вода. В сравнение с която и да е друга телесна структура, тя съдържа най-висока концентрация от нервни влакна. Нервните влакна са асоциирани с многобройни рецептори за болка и студ с много нисък праг. Рецептори за топлина изглежда, че липсват.

Корнеа
Роговица

Структура

- *корнеален **епител**ий - ефикасна бариера за микроорганизми
- ***строма** - същинско вещество
- *корнеален **ендотел**ий - единичен слой от клетки, които не се регенерират; нервни окончания

Свойства

- *дебелина - 0.5 - 1 mm
- *прозрачна спрямо hv
- *рефракция върху външната повърхност - **n** - от **1.0**(за въздух) става **1.38**
- *няма кръвоносни съдове
- *нервни окончания за болка (много нисък праг на чувствителност), студ; липсват за топло.

Среден васкуларен слой,
Увеа, увеален тракт

Васкуларен пигментиран слой на окото. Намира се под склерата. Главен доставчик на кръв за ретината. Състои се от **ириса** (пигментирана мускулна диафрагма, регулира количеството на влизащата през зеницата светлина), **хороида** (съдържа кръвоносни съдове и пигмент, който поглъща излишъка от светлина, предотвратява заслепяване) и **цилиарното тяло** (свързва хороида с ириса).

Ретина

Изградена е от 5 слоя със сложни взаимовръзки и субструктури.

Външната част до хороида, (слоя с с капилари и пигментни клетки), е изградена от пигментни епителни клетки, които препятстват преминаването на светлината.

Вътрешната част, към очната кухина е изградена от конусовидни и пръчковидни светочувствителни клетки, свързани с нервни влакна.

Отговор на светлинното въздействие започва във фоторецепторите на рецепторния слой на ретината и пътува през нейните средни 3 слоя до ганглионните клетки в ганглионния клетъчен слой.

Лещи

Прозрачна кристална структура, разположена зад зеницата и обвита в тънка прозрачна капсула.

Подпомага пречупването на влизащата в окото светлина и я фокусира върху ретината; **акомодиране** - промяна на формата на лещите (цилиарен мускул) за да се промени фокуса на окото към близки или далечни предмети.

Водниста течност

Воднистата течност запълва пространството (предната камера) на окото непосредствено зад корнеата, пред лещите. Образува се непрекъснато главно от капилярите на цилиарната изпъкналост. Оттича се през канала на Schlemm, разположен във връзката между корнеата и склерата.

Хидромеханична функция

Характерът на пасажа и скоростта на продуциране на воднистата течност предимно определят нивото на **вътреочното налягане**.

Носител на хранителни вещества, субстрати и метаболити за невазкуларните тъкани на окото.

Стъкловидна течност (тяло)

Прозрачен, подобен на желе материал, който запълва пространството (камерата) зад лещите.

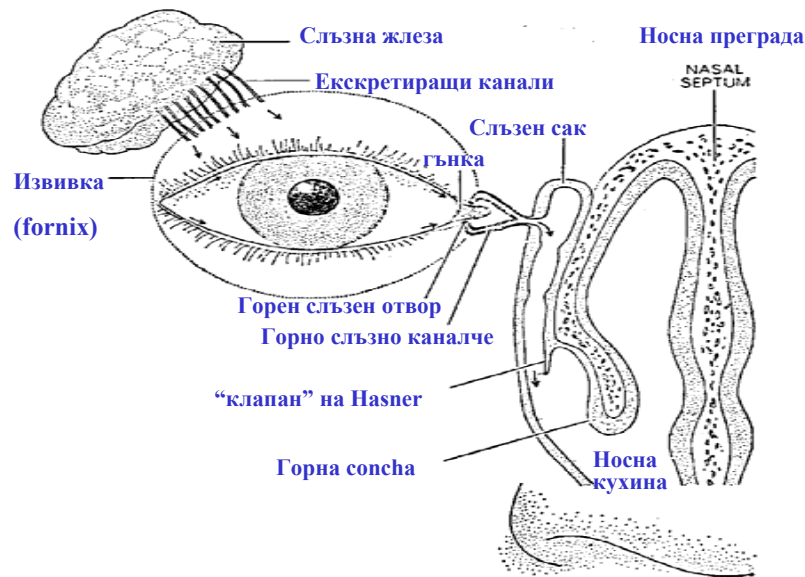
Сълзотворен апарат

Сълзна жлеза

сълзни каналчета

Сълзи, сълзна течност

Малки допълнителни **конюнктивални сълзни жлези** в конюнктивалните извивки



Назолакримален път



Сълзотворен апарат

Това са структури, които продуцират и отвеждат сълзите от окото.

Слъзната жлеза секретира сълзи, които се отвеждат през малки отвори (**puncta**) към вътрешния ъгъл на окото (‘‘слъзно езеро’’) и оттам в 2 слъзни каналчета. Чрез тях, сълзите преминават в слъзния сак и през назолакрималния канал в носната кухина.

Състав на сълзите

Образуването на сълзи става рефлексно при дразнене на нервните окончания в корнеята или конюнктивата.

Бистра водна течност

соли
 глюкоза и др. органични в-ва
 протеини (70%)
 лизозим, бактерициден ензим

Функции

- ➡ *Мокрят корнеалния епител и го предпазват от нараняване вследствие на сухост
- ➡ * създават гладка оптична повърхност върху микроскопски неправилната корнеална повърхност
- ➡ * действат като главен “доставчик” на кислород и др. хранителни вещества за корнеата
- ➡ * отстраняват частици, бактерии
- ➡ * съдържат ензима лизозим, който е с бактерицидно действие
- ➡ * поддържат тоничността (0.9%NaCl) на прекорнеалния филм

Прекорнеален слъзен филм

структура

- ➡ *Тънък външен липиден слой -
- ➡ *Среден по-дебел воден слой
- ➡ *Тънък вътрешен мукоиден слой

Прекорнеален слъзен филм

- Най-вътрешният слой е муцин (мукус) и е най-тънък. Мукусът се произвежда от клетки в конюнктивата. Функция - подпомага равномерно разстилане на средния воден слой да покрива окото.
- Среден (воден) слой- той е най-голям и плътен. Представлява много разреден солеви разтвор. Произвежда се от слъзните жлези. Основна функция - да запазва окото влажно и комфортно както и да го почиства от попаднали прах, чужди тела и др. Неговото нарушаване е основната причина за поява на синдрома на сухо око (Keratoconjunctivitis sicca).
- Най-горният слой е много тънък липиден слой. Липидните вещества се произвеждат от мастните жлези в клепачите. Основна функция - да потиска изпарението на водния вътрешен слой и да предпазва от свръхслъзене.
- Синдромът на сухо око т.е. нарушаване на слъзния филм, е много разпространен сред населението, особено след 40 годишна възраст . Например, в САЩ - засяга около 10 - 14 милиона души.

Прекорнеален филм

функции

- ➡ *Овлажнява и
- ➡ *поддържа влажността на корнеата
- ➡ *защитна, тъй като се възобновява при мигане (на всеки 6 секунди)

Свойства

Толерира разтвори на NaCl с конц. до 2%
Разрушава се при pH под 4.0 и над pH 9.0

Схема на движението на сълзите

Мигане с клепачи - “засмукваща помпа”, свиване на мускула в клепача

Изтласкване (клепачи) в слъзното “езеро”

Капиллярно засмукване през 2 слъзни каналчета в горната част на назолакрималния канал - **слъзен сак**

Изпразване в назолакрималния канал

Постъпване в назалната кухина

Клепачите при мигане играят роля на “засмукваща помпа”, която засмуква сълзите от слъзното езеро и ги изпразва в носната кухина.

При затваряне на клепача при мигане, вграденият в него мускул се свива, вследствие на което горната част на лакрималния сак се разширява, а в долната му част се създава налягане. Сълзите се засмукват в сака и от долната му част се изтласкват в назолакрималния канал по посока на носа.

При **отваряне на клепача** мускулът се отпуска. Горната част на лакрималния сак се свива и изтласква течността в долната част, която вече не е под налягане

Оптичен апарат

- *Прекорнеален филм
- *Корнеа
- *Водна течност*
- *Зеница - свиваща се мембрана, намира се в ириса
- *Кристалинни лещи- цилиарно тяло; рефрактивен елемент
- *стъкловидна течност
- *ретина

* **Водна течност** - носител на хранителни вещества и др.; хидромеханична функция

Лекарствени форми

Ophthalmica

Eur.Ph.5

Стерилни течности, полутвърди или твърди ЛФ-и, които се прилагат върху очната ябълка и/или конюнктивата или се поставят в конюнктивалния сак

Капки за очи

Лосиони за очи

Прахове за очни капки и лосиони

Полутвърди ЛФ-и

Офталмологични инсерти

Изпитвания по Eur.Ph.5 за:

Стерилност

Доставяна маса или обем - за течните и полутвърди офталмологични ЛФ-и отпущани в еднодозни опаковки

Съхранение - в стерилни, херметични, разпознаваеми опаковки

Етикетирание - задължително се посочва името на консерванта

Капки за очи

Стерилни водни или маслени разтвори или суспензии съдържащи едно или повече ЛВ-а предназначени за на-капване в окото. Продукти в многодозни опаковки.



Да не се употребяват за период по-дълъг от 4 седмици !!!

Помощни вещества

- ➡ * за изотонизиране
- ➡ * за постигане и стабилизиране на рН - компромисно рН; буферен капацитет - ключово значение !!?
- ➡ * повишаващи вискозитета - 15 - 50 ср
- ➡ * повишаване на разтворимостта - ПАВ не се предпочитат!
- ➡ * стабилизатори - антиоксиданти, напр. сулфити, бисулфити - р-р на адреналин битартарат; аскорбинова к-на, ацетилцидтеин, 8-хидроксихинолин
- ➡ * консерванти за продукти с воден носител в многодозни опаковки - съвместимост, ефективност...2....3.....

Помощни вещества за повишаване на вискозитета

Поливинил алкохол, метилцелулоза, хидроксипропил-метилцелулоза, хидроксиетилцелулоза, високомолекулни омрежени полимери на акриловата киселина - **Carbomers**.

Вискозни носители - търговски продукти:

Isopto® - 0.5% хидроксипропилметилцелулоза и вискозитет от 10 до 30 сР

Liquifilm® - 1.4% поливинилалкохол вискозитет от 4 до 6 сР.

Помощни вещества за повишаване на вискозитета

Карбомери (полиакрилати) - образуват прозрачен смазващ и овлажняващ филм върху повърхността на окото. Облекчават дразненето при синдром на “сухо око” и защитават корнеата срещу изсушаване.

Прилепват върху повърхността на окото и трудно се отмиват.

Приложение - сухост в окото, сухост на корнеата, набръчкване на конюнктивата вследствие на keratoconjunctivitis sicca.

Помощни вещества за повишаване на вискозитета -

пример

Концентрация на метилцелулоза (%)	Време за поява на баг-рилото в назолакри-малния тракт (sec)
0.0	60
0.25	90
0.50	140
1.00	210
2.50	255

Влияние на вискозитета на разтвор на флуоресцеин върху контактното време в окото

Вид сол	Реакция на дискомфорт	pH	Буферен капацитет
Епинефрин (адреналин)			
хидрохлорид	слаба до умерена	2.5 - 4.5	среден
битартарат	умерена до остра	3.0 - 4.0	висок
борат	понякога слаба	5.5 - 7.5	нисък

Влияние на вида на солта на лекарственото вещество върху свойствата на офталмологичен разтвор

Стабилизатори - Антиоксиданти

(за лесно окисляващи се лекарствени вещества)

- ⇒ напр. до 0.3% **натриев сулфит** или **бисулфити** - разтвор на **епинефрин хидрохлорид** или **битартарат**;
- ⇒ **аскорбинова к-на** и **ацетилцистеин** или **натриев бисулфит** и **8-хидроксихинолин** - например в разтвор на **епинефрин борат**
- ⇒ **натриев тиосулфат** - например, за разтвор на **сулфацетамид натрий**

Консерванти

задължителни тестове за проверка на ефективността им !!!

**Бензалкониев
хлорид + EDTA
Na (0.1%)**

Мощен с бързо действие; стабилен при различни рН; устойчив на топлинно въздействие; реактивоспособен, адсорбира се върху повърхности. Не е активен срещу *Ps.aeruginosa*

**Органични Hg
съединения -
фенилживачен
нитрат, ацетат;
тимерозал**

Активни в слабо алкална и неутрална среда. Фенилмеркуриевият йон реагира с халогенни йони - утайки. Вероятност за отлагане в лещата на окото. Тимерозалът е по-стабилен и разтворим във вода.

хлорбутанол

Нетоксичен, но с по-бавно действие; малка разтворимост във вода; ограничена стабилност в разтвор с рН над 5.0. При автоклавиране на разтвори с рН 5.0 (20' - 30') - 30% загуба в концентрацията

**Метил- и пропил
парабени**

Слаба антибактериална активност; много малко разтворими във вода; предотвратяват развитието на плесени в по-високи концентрации; има данни за дразнещо действие

**Фенилетил-
алкохол**

Слаба активност; много е летлив и преминава през пластмасови опаковки; малко разтворим във вода; лесно се "изсолва"; дразни

поликвад

Кватернерно амониево съединение; не преминава през очните тъкани; 10 пъти по-малко токсичен от бензалкониевия хлорид; не се адсорбира върху контактни лещи.

хлорхексидин

Бигуанид, по-малко отксичен от бензалкониевия хлорид и тимерозала

**Полиаминопропил
бигуанид**

Сравнително нов нискотоксичен; първоначално е използван в разтвори за контактни лещи



Капки за очи - основни изисквания

Многодозните продукти да са в опаковки, които позволяват прилагане чрез последователно откапване на капки.

Трябва да съдържат не повече от 10 ml от продукта!!!

Капки за очи - разтвори

- ➡ - **стерилни** - автоклав, филтруване (вируси - не!!!), газова стерилизация с етиленоксид, йонизираща радиация
- ➡ - **чисти** и практически свободни от частици (филтруване!!!, чистота на пособията за филтруване, околна среда - шкаф "ламинар флоу", облекло на персонала, опаковки и запушалки - чисти, да не отделят частици, да са стерилни)
- ➡ - **стабилни** - природа на ЛВ, рН, технологична схема, ПВ-а, опаковка.
Напр., ПЕН -ниска плътност пропусклив спрямо O₂ !!!
Разтвори на пилокарпин и физостигмин - рН 6.8 - 1 година, рН 5.0 - няколко години запазват стабилността си
- ➡ - **изотонични** - особено значение при интраокуларните разтвори!!

Капки за очи - суспензии

4

Тест: - определяне ресуспендируемостта на утайката -

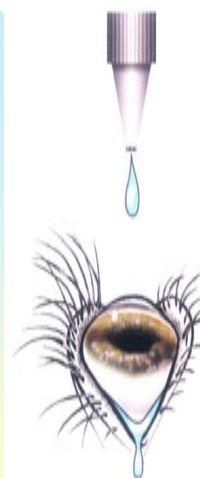
Норма: да става лесно при разклащане и суспензията да остава достатъчно стабилна, до отмерване и откапване на точната доза

Тест: определяне размер на частиците на твърдата фаза - микроскопски, проба от 10 µg

Норма: 20 частици с размер > от 25 µm
2 от тях - с размер > от 50 µm
ниито една - с размер > от 90 µm

Капки за очи - емулсии

Капки за очи



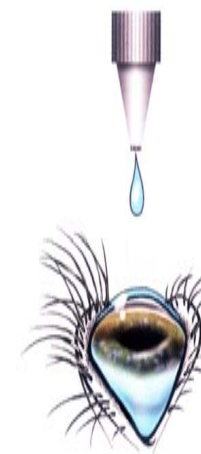
Бързо
елиминиране

Анионна
емулсия



Лош коеф. на разливане
върху корнеата
голям ъгъл на контакт
електростатично
отблъскване

Катионна
емулсия



Добър коеф. на разливане
върху корнеата
малък ъгъл на контакт
електростатично
привличане

Капки за очи - емулсия

Пример, RESTASIS® - Съдържа 0.05% cyclosporine - локално действащ имуномодулатор с противовъзпалителни ефекти RESTASIS® - бяла непрозрачна или слабо опалесцентна хомогенна емулсия - осмолалитет - 230 - 320 mOsmol/kg и pH 6.5-8.0.

Състав:

ЛВ - cyclosporine 0.05%. **ПВ-а** :глицерин;рициново масло; полисорбат 80; карбомер 1342; пречистена вода и натриев хидроксид за постигане на необходимото pH.

Опаковка - 32 единични флакони по 0.4 ml за еднократна употреба

Съхранение: при 15° - 25° C (59°-77° F).

Лосиони за очи

Стерилни водни разтвори предназначени за промивки или бани на окото или за импрегниране на очни превръзки

Помощни вещества

- * за изотонизиране
- * повишаващи вискозитета
- * постигане или стабилизиране на pH
- * консерванти в многодозни опаковки - съвместимост, ефективност...2...3...

Лосиони за очи - изисквания



- * Отпусчат се в многодозни опаковки в количество не повече от 200 ml
- * Да са прозрачни и практически свободни от частици
- * След отваряне на опаковката да не се употребяват за период по-дълъг от 4 седмици

Прахове за очни капки и лосиони

Праховете за очни капки и лосиони са стерилни, разтварят се или диспергират в съответен течен носител преди прилагане.

Помощни вещества

- *Улесняващи разтварянето или диспергирането
- *предотвратяващи образуване на "кейк" утайка
- *изотонизиращи
- *за стабилизиране на продукта

Прахове за очни капки и лосиони - основни изисквания

Тест: равномерност на съдържанието.....

Тест: равномерност на масата за едnodозни опаковки

Полутвърди лекарствени форми

Стерилни унгвенти, кремове или гели предназначени за прилагане върху конюнктивата. Съдържат едно или повече ЛВ-а разтворени или диспергирани в подходяща основа. На външен вид са хомогенни. Опаковка - стерилни туби с приспособление, **съдържание не по-голямо от 5.0g !!!**

Помощни вещества

- *подходящи основи - да не дразнят конюнктивата
- *стабилизатори

Тест: **размер на частиците** (вж.Очни суспензии!!)

Очните мази се използват предимно за продължаване на терапията през нощта.

Най-често използвани са безводни мази с **вазелинова основа** (чувствителни към влага ЛВ-а). За понижаване на температурата на топене и за промяна на консистенцията се добавя течен парафин. Недостатъци.....

Носител за антибиотици, сулфонамиди, антифунгицидни и противовъзпалителни ЛВ-а. Подходяща основа като очен лубрикант след хирургична интервенция или при различните синдроми на "сухо око".

Мазилкова основа от вазелин плюс безводен ланолин (емулгатор!!!) - за включване на течности или водни разтвори

Мази - гели - основа Carbomers® с около 95% вода. Например, Pilopine HS Gel ® - 4%-ен пилокарпинов хидрохлорид гел - прилага се вечер и има 24часова продължителност на ефекта. Основата самостоятелно е удачна при лечение на keratoconjunctivitis sicca.

Емулсии или M/V кремове емулсии не са подходящи основи -емулгаторите дразнят !!!

Офталмологични инсърти

Стерилни твърди или полутвърди форми с подходяща форма и размери предназначени за поставяне в конюнктивалния сак, за да предизвикат ефект върху окото. Поставят се индивидуално в стерилни опаковки

Структура

Резервоар с ЛВ, което е включено в матрица или свързано с мембрана, контролираща скоростта.

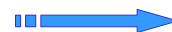
ЛВ, което е по-малко или повече разтворимо във физиологичните течности се освобождава за определен период от време

Офталмологични инсърти - изисквания

- * при производството им да се използват подходи, които осигуряват подходящо поведение на разтваряне
- * **Тест:** - равномерност на съдържанието
- * на етикета се обозначава цялото количество активно вещество в 1 инсерт и дозата, която се освобождава за единица време.

Изисквания за съдържанието на етикета върху опаковки с очни капки и унгвенти приготвяни екстемпорално

Изискване	Информация върху етикета
да се посочи пътя на прилагане	“да се използва само за очи”
идентификация на продукта	наименование и концентрация на активното ЛВ
консервиране	присъствие или отсъствие на консервант



Изискване	Информация върху етикета
Указания за употреба	напр. “По 1 капка вечер”
Срок на годност	ден, месец, година
Условия на съхранение	“на хладно и защитено от светлина”
данни за пациента	име на пациента
дата на приготвяне и отпусчане	ден, месец, година



Корнеална резорбция и Защо офталмологичните ЛФ-и показват ниска бионаличност на активното ЛВ?



Корнеална резорбция

Бионаличност на ЛВ-а при
прилагане в окото
Проблемна ??!!!

Специфични бариерни свойства
на корнеата и конюнктивата

Предкорнеални загуби след
прилагане в окото

1 Бариери за ефективно доставяне на ЛВ-а в окото

Сълзен филм - състав, обем, скорост на течене и възоб-
новяване (възобновява се всеки 6 секунди)

- ➡ *ЛФ се “отмива”, а е възможно и протеинно свързване
- ➡ *Разреждане - при деца - по-голяма скорост на разреж-
дане, проблем при възрастни със “сухо” око
- ➡ *дренаж в назолакрималния тракт

2 Бариери за ефективно доставяне на ЛВ-а в окото

Корнеа - следваща бариера след слъзния прекорнеален филм.

Конюнктива и склера

Това са богати на съдове тъкани и служат като места за сис-
темно отстраняване на лекарственото вещество

Предна камера

Ако ЛВ може да пенетрира във водната течност, то ограниче-
ния са настъпващото разреждане и свързване с протеините на
водната течност. Резултатът е по-бавно освобождаване на по-
ниски концентрации ЛВ. Тук могат да протекат и метаболитни
процеси.

Бариири за ефективно доставяне на ЛВ-а в окото

Ирис

може да служи за резервоар, тъй като пигментните гранули могат да задържат липофилни ЛВ-а и да забавят освобождаването им. Затова многократно прилагане може да се окаже по-ефективно (липофилни стероиди!!)

Ретина

хидрофилните вещества не преминават кръвно ретинната бариера. Липофилните, обаче преминават през нея и могат да предизвикат токсични явления - увреждане на зрителния нерв хлорамфеникол, сулфонамиди.

Предкорнеални загуби след прилагане в окото

Сълзите ($V \sim 7 \mu\text{l}$)

разреждат приложената доза - спад на концентрационния градиент на корнеалния транспорт

Макс. V на конюнктивалния сак - **$30 \mu\text{l}$**

70% от накупани капки ($V \sim 50-70 \mu\text{l}$) се изхвърлят със сълзите; **$\sim 10 \mu\text{l}$ остатъчен обем**

Дренаж през назолакрималната с-ма в ГИтракт

Скоростта зависи от приложени обем капки

Системна резорбция в конюнктивата, постъпване в периферния кръвен ток или през корнеалната мембрана

In situ метаболизъм.

Свързване, например, с муцина, протеини, разграждане от лизозима на сълзите

Приложена доза капки за очи

Прекорнеална област $K_{\text{загуба}}$

*Разливане по клепача
*разреждане
*дренаж
*протеинно свързване
*конюнктивална абсорбция
*метаболизъм

корнеа

$K_{\text{абсорб.}}$

Водна течност

$K_{\text{елим.}}$

$K_{\text{абсорб.}}$

Големината на откапаната капка ЛФ зависи от:

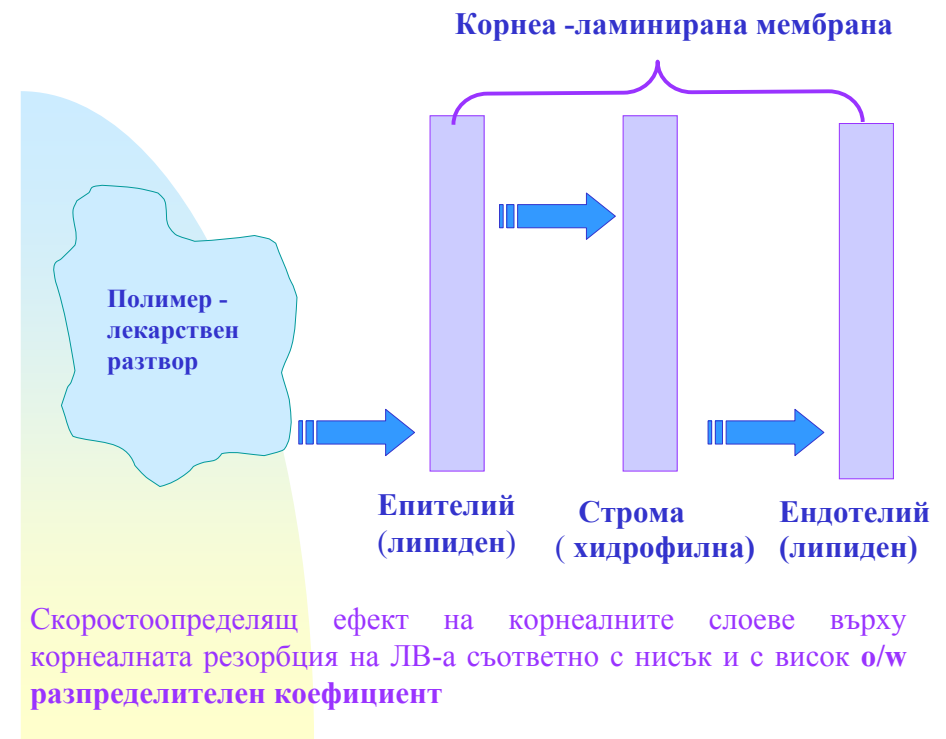
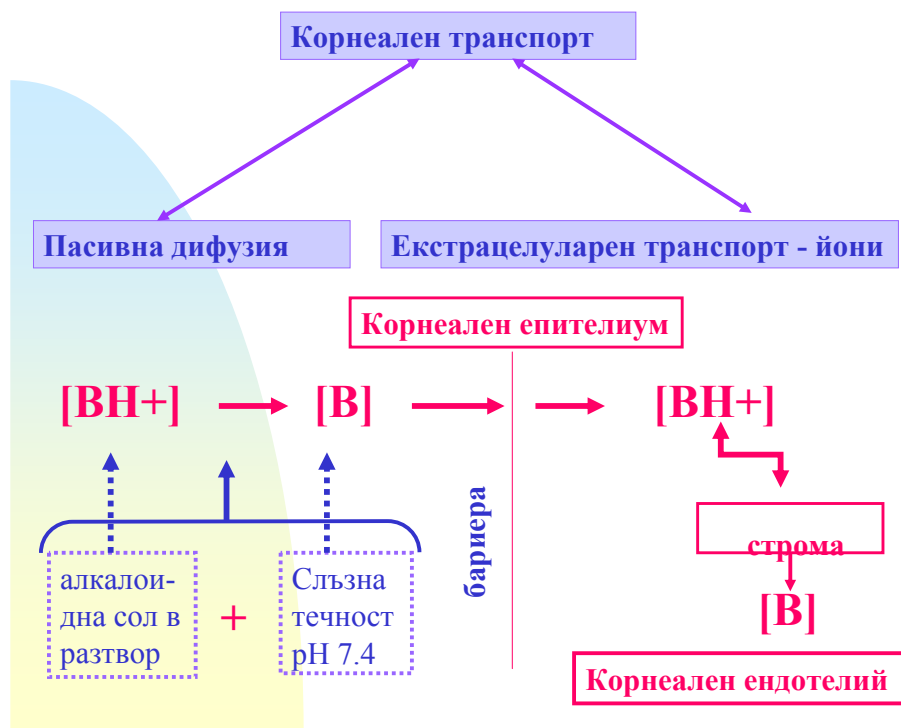
- повърхностното напрежение на разтвора
- дизайна и геометрията на откапващото устройство
- Ъгъла, под който е насочен капкомера към окото

!!!Увеличаването на големината на капката не означава подобряване на бионаличността!!!

Защо?

Окото задържа около **$10 \mu\text{l}$** след мигане (обемът на сълзите е около **$7 \mu\text{l}$** и се продуцират със скорост $1.2 \mu\text{l}/\text{min}$ т.е. $\sim 16\%$ обем/min се измества)

Обемът на капката от един капкомер е около **$40 \mu\text{l}$** ($30 - 50 \mu\text{l}$) и повече от 3 пъти по-голям от този, който окото може да поеме и задържи.



Корнеална резорбция
Фактори на влияние

- Физикохимични свойства на ЛВ*
- *разтворимост
 - *разпределителен коеф.липид/вода
 - *пермеабилитетен и дифузионен коефициент
 - *молекулна маса

- Специфични свойства на корнеалната мембрана*
- *селективност спрямо заредените молекули - рН 7.4- зарежда се (-)
 - *рН < 3.2 - (+)
 - ел.потенциал - 25 mV
 - изоелектричен пункт - 3.2

Как може да се повиши БН на офталмологичните ЛФ

- *Създаване на подходящо рН и осмоларитет**
рН 7.2 - 7.4 - комфорт за окото; рН 6 - 8 - граница на поносимост от окото
330 mOsm - слъзен филм; 100 - 400 mOsm - граница на поносимост от окото
- *Създаване на подходящ вискозитет**
увеличаване на контактното време; гел образуващи системи в контакт със сълзите
- *Унгвенти - недостатъци!!!**
носителите се задържат до 3 часа в конюнктивалния сак. Прекорнеалният и конюнктивалният слъзен филм лесно абсорбират неполярна маслена фаза.
- *Инсърти, Продръгс, свързване към повърхностните рецептори на корнеата и конюнктивата чрез лиганди свързани с ЛВ**



Асептични условия - контролиран процес или условия, при които нивото на микробно замърсяване се намалява до степен, че по време на производството в лекарствения продукт не попадат микроорганизми. Терминът описва “привидно” стерилно състояние.

Eur.Pharm., 5.5.1

“Целта на производствения процес при асептични условия е да се поддържа стерилността на продукт, който е съставен от предварително стерилизирани компоненти. Това се постига при създаване на условия и помещения предназначени за предотвратяване на микробно замърсяване.



За да се поддържа стерилността на компонентите и продукта по време на производството, вниманието трябва да се насочи към:

- околната среда
- персонала
- критичните повърхности
- стерилизация на опаковки/запушалки и процедурите на пренасяне
- допустимия максимално дълъг период преди пълнене на продукта в първичната опаковка...”

“Ламинар флоу” шкафове

HEPA - филтър

Високо ефективен филтър за задържане на частици във въздух.

Отстранява 99.97% частици с размери по-големи от 0.3 µm

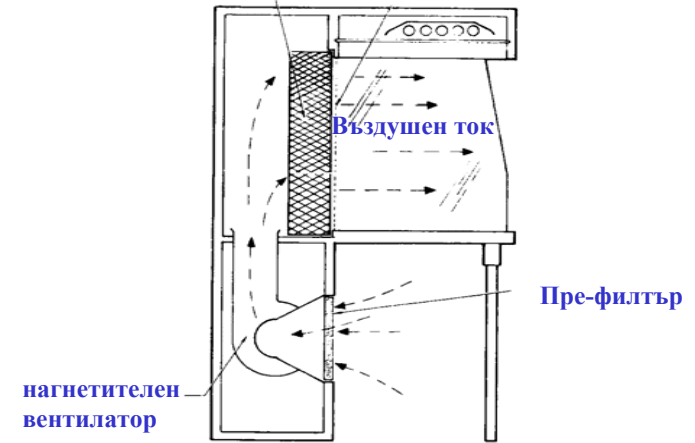
“Ламинар флоу” шкафове

- с хоризонтално ламинарно движение на въздуха
- с вертикално ламинарно движение на въздуха

Принцип на работа:

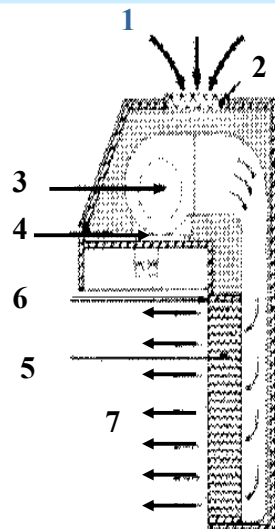
- Въздухът от помещението влиза през пре-филтър
- С нагнетителен вентилатор въздухът се подава в зона с високо налягане, която заобикаля HEPA-филтъра
- въздухът се филтрува през HEPA-филтъра и изгонва в работния обем на шкафа

HEPA-филтър — Защитен шлем



“Ламинар флоу” шкаф с хоризонтален въздушен поток

“Ламинар флоу” шкаф с хоризонтално движение на въздушния поток

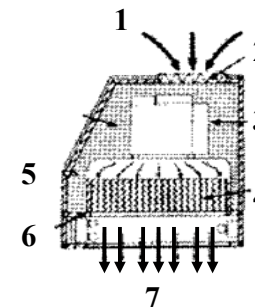


Horizontal Mode:
*Zero By-pass of the HEPA Module

- Dirty room air
- Pre-filtration system
- Motor/Blower assembly
- Negative pressure section
- HEPA filter
- Downstream gasket seal
- Positive pressure laminar flow of clean air

1. Мръсен въздух
2. Пре-филтър
3. Нагнетателен вентилатор
4. Област с отрицателно р
5. HEPA-филтър
6. Уплътняваща преграда
7. Ламинарен поток на чист въздух с положително р

“Ламинар флоу” шкаф с вертикално движение на въздушния поток



Vertical Mode:
*Zero By-pass of the HEPA Module

- Dirty room air
- Pre-filtration system
- Motor/Blower assembly
- HEPA filter
- Negative pressure section
- Downstream gasket seal
- Positive pressure laminar flow of clean air

1. Мръсен въздух
2. Пре-филтър
3. Нагнетателен вентилатор
4. HEPA-филтър
5. Област с отрицателно р
6. Уплътняваща преграда
7. Ламинарен поток на чист въздух с положително р

Офталмологични лекарствени продукти без рецепта



Употребата на тези продукти (без предписание от лекар) трябва да се ограничи до 72 часа

А. Слезна недостатъчност - обикновено при:

- ⇒ Keratoconjunctivitis sicca
- ⇒ Синдром на Sjogren
- ⇒ “Сухо око” при възрастни

Препоръчват се: водни разтвори с успокояващи, образуващи филм изотонизиращи, буферизиращи или рН-коригиращи вещества.

В. Корнеален оток - характеризира се с повишаване на водното съдържание в корнеата

Препоръчват се: хипертонични разтвори на натриев хлорид - 2 или 5%.

С. Възпаление и дразнене на окото - обикновено при:

- ⇒ попадане на чужди тела -

препоръчва се: промивка с очни изотонични, буферизирани лосиони с консервант.

- ⇒ дразнене от онечиствания на въздуха и хлорирана вода -

препоръчва се: избягване на съответните алергени и разтвори на вазоконстриктори, аstringенти, успокояващи и омекотители за симптоматично облекчаване

- ⇒ алергичен конюнктивит

препоръчва се: разтвори на вазоконстриктори и аstringенти, успокояващи и омекотители, студени компреси