

## 16. PICATURI OFTALMICE

### 16.1. Definitii. Tipuri de preparate oftalmice

*Oculoguttae*

Farmacopeea inscrie o monografie de *Ophthalmica* ("Preparate oftalmice"), care cuprinde colirele, solutiile pentru bai oculare, pulberile pentru solutii oftalmice sau pentru bai oculare, preparatele oftalmice semisolide și implantele oftalmice

Preparatele oftalmice sunt preparate sterile lichide, semisolide sau solide, destinate administrării pe globul ocular și/sau pe conjunctiva sau aplicării în sacul conjunctival.

Picaturile oftalmice sunt solutii sau suspensii sterile, apoase sau uleioase, care contin una sau mai multe substante active, destinate administrării pe globul ocular. Ele sunt folosite în tratamentul și diagnosticarea bolilor de ochi. Se pot prezenta și sub forma de pulberi sterile care se dizolva sau se suspenda înainte de folosire într-un vehicul steril. Picaturile oftalmice (oculoguttae, colire) contin substante medicamentoase în concentratii relativ mari; ele se administrează în sacul conjunctival cu ajutorul unui instigator.

Alte preparate utilizate în medicatia oftalmica sunt și solutiile pentru lentile de contact, inlocuitorii de lacrimi, injectiile intraoculare, etc

Solutiile pentru bai oculare sunt solutii apoase sterile, destinate spalării sau impregnării pansamentelor oculare; au o concentratie mai mica în substante active; se utilizează cu ajutorul unor pahare adaptate aplicării etanse pe orbita. Spalarea globului ocular și a conjunctivei se asigură prin închiderea și deschiderea repetată a pleoapelor. Ele pot fi întrebuintate și în scop terapeutic. Se prepara în cantitati de 50-200 g.

Solutiile pentru lentilele de contact se utilizează de către pacientii cu lentile aplicate direct pe cornee, atât în scopul facilitării fixării și desprinderii acestora, cât și pentru o mai bună toleranță a lentilei, prin rolul lubrifiant pe care îl joacă între lentila și cornee. Aceste solutii sunt izotonice, pH-ul este în jur de 8 și vâzcozitatea este corespunzătoare suportării fără inconveniente a lentilelor pe cornee.

Inlocuitorii de lacrimi, sau lacrimile artificiale, sunt solutii oftalmice care se utilizează în cazuri de insuficiență a fluxului lacrimal, având rolul de a umecta ochiul. Sunt izotonice, izohidrice și contin un agent de creștere a vâzcozității - un polimer hidrofil liniar.

Pulberile pentru solutii oftalmice și bai oculare sunt conditionate sub forma uscată, sterilă, urmând a fi dizolvate sau dispersate într-un lichid corespunzător înainte de administrare. Preparatele pot să contină excipienți pentru favorizarea dizolvării sau dispersării, pentru împiedicarea aglomerării particulelor, pentru ajustarea tonicității, pentru ajustarea sau stabilizarea pH-ului sau pentru asigurarea stabilității preparatului.

### 16.2. Prepararea solutiilor oftalmice

Picaturile oftalmice se prepara prin metode care le asigură sterilitatea și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme (FR X).

Substantele active se dizolva sau se suspenda într-un vehicul corespunzător și se completează la masa prevăzută (m/m). Picaturile oftalmice - solutii se filtrează printr-un material filtrant adecvat (FR X). În farmacie, filtrarea se realizează prin vată sterilă; este recomandabilă filtrarea prin membrane filtrante (filtre Millipore) cu diametrul porilor de 0,22-0,45 μm; există în acest scop seringi la care se adaptează dispozitive de filtrare sterile de unică întrebuintare.

Ca vehicul se folosește apă pentru preparate injectabile sau uleiul de floarea soarelui neutralizat și sterilizat. Se pot folosi și substante auxiliare (de ex. solubilizanti, izotonizanti, agenti pentru ajustarea pH-ului și pentru creșterea vâzcozității, conservanti antimicrobieni potriviți). Aceste substante nu trebuie să influențeze negativ acțiunea terapeutică a preparatului sau să provoace, la concentrațiile utilizate, o iritație locală exagerată (FR X). La

fabricarea preparatelor oftalmice care contin particule dispersate trebuie luate masuri care sa asigure o marime controlata a particulelor și adecvata modului de utilizare.

### 16.3. Conditii de calitate

Prin formulare și tehnica de preparare aleasa, se urmareste asigurarea urmatoarelor conditii de calitate : stabilitate fizico-chimica a substantei medicamentoase și stabilitate fizica a formei farmaceutice (in cazul colirelor suspensii), toleranta (inocuitate), puritate microbiologica, chimica și mecanica și eficacitate.

#### 16.3.1. Stabilitate

**Stabilitatea fizico-chimica a substantelor medicamentoase** este conditionata de crearea unui pH corespunzator al preparatului (pH-ul de stabilitate = pH euhidric). Acest pH trebuie sa asigure in acelasi timp o buna toleranta și o absorbtie cat mai ridicata a substantei medicamentoase. Nu in toate cazurile pH-ul de stabilitate al substantei medicamentoase coincide cu pH-ul la care absorbtia prin conjunctiva sau toleranta sunt optime. Se asigura intotdeauna cu prioritate pH-ul de stabilitate al substantei medicamentoase.

pH-ul lichidului lacrimal este de 7,4. Datorita capacitatii de tamponare a lichidului lacrimal, sunt tolerate solutiile oftalmice cu pH intre 4,5-9; solutiile alcaline sunt mai bine tolerate decat cele acide.

O serie de substante medicamentoase nu sunt stabile la un pH apropiat de neutralitate: clorhidrat de adrenalina, salicilat de fizostigmina, etc. Pe de alta parte, unele substante medicamentoase prezinta o actiune farmacodinamica superioara la un pH apropiat de neutru. Acesta este cazul unor saruri de alcaloizi (de exemplu, sulfat de atropina).

pH-ul de stabilitate se asigura prin ajustare la valoare dorita sau prin utilizarea unui sistem tampon, in cazul in care pH-ul urmarit nu difera semnificativ de cel al tolerantei fiziologice.

Principalele mecanisme de degradare a substantelor active sunt :

1) **oxido-reducerea** (adrenalina, rezorcinolul, salicilatul de fizostigmina). Evitarea descompunerilor se poate face prin utilizarea apei dezaerate, realizarea unui pH optim de stabilitate, utilizarea de antioxidanti (pirosulfid de sodiu) și chelatanti ai urmelor de metale.

2) **hidroliza** (atropina, homatropina, pilocarpina, fizostigmina, cloramfenicolul). Intrucat pH-ul, temperatura, lumina sunt factori esentiali in aparitia acestui fenomen, se urmareste asigurarea unui pH de stabilitate și se asigura conditii de conservare adecvate (ferit de lumina, loc racoros).

Substantele la care hidroliza și descompunerea oxidativa sunt extrem de accentuate in mediu apos, pot fi dizolvate intr-un vehicul uleios, utilizandu-se in acest scop, formele lor bazice (fizostigmina).

Alaturi de aceste reactii, pot apare și reactii de fotoliza, izomerizare, etc.

**Stabilitatea fizica a formei farmaceutice** se asigura in cazul colirelor suspensii prin selectionarea unui agent de suspendare adecvat; in urma unei agitari de 1-2 minute suspensia trebuie sa se disperseze și sa-si mentina omogenitatea pe durata administrarii, permitând, astfel, eliberarea dozei corecte.

#### 16.3.2. Toleranta

**Toleranta colirelor** se asigura prin crearea unui pH cat mai apropiat de cel fiziologic (pH izohidric), atunci cand este compatibil cu stabilitatea substantei medicamentoase, prin asigurarea izotoniei preparatului și a unei vascozitati corespunzatoare.

Farmacopeea prevede că solutiile hipotonice se izotoneaza. Cand masa de substanta este mai mica de 1% (m/m), solutia se prepara prin dizolvarea substantei sau a substantelor active in solutii izotonice sterile. Cand concentratia de substante medicamentoase depaseste 1 g%, cantitatea de agent de izotonizare se calculeaza cu ajutorul relatiei din monografia *Iniectabilia*. Calculul cantitatii de agent de izotonizare necesara se poate face și pe baza

punctului de congelare, a echivalentilor de clorura de sodiu sau a cifrelor Sprowl (**Anexa VI, Tabelul nr. 2**).

Soluțiile coloidale nu se izotonizează. La prepararea soluțiilor oftalmice cu saruri coloidale de argint se poate însă folosi ca izotonizant glucoza, întrucât nu există riscul floclurii coloidului.

Ca și izotonizanti se folosesc: clorura de sodiu, acidul boric. Substanțele medicamentoase în concentrație sub 1% se dizolvă direct în soluții sterile de NaCl 0,9% (pH = 5,5-7) sau de H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> 1,9% (pH = 5). În funcție de pH-ul de stabilitate al substanței medicamentoase, se alege ca izotonizant clorura de sodiu (antibiotice, bromhidrat de homatropina, propionat de sodiu, sulfat de zinc, etc.) sau acidul boric (clorhidrat de adrenalina, clorhidrat de procaina, rezorcinol, sulfat de zinc în asocieră cu adrenalina, etc.). Dionina, de exemplu, este stabilă atât la pH-ul creat de utilizarea clorurii de sodiu ca și izotonizant, cât și a acidului boric.

Pentru a fi bine tolerat, colirul trebuie să posedă o vâscozitate adecvată. Agenții de vâscozitate utilizați trebuie să fie compatibili cu componentii preparatului oftalmic, să fie inactivi din punct de vedere chimic și farmacodinamic, să aibă în soluție un indice de refracție asemănător cu al lichidului lacrimal. Ei se folosesc în scopul creșterii timpului de contact al soluției oftalmice cu filmul lacrimal precorneal, micșorării vitezei de drenaj lacrimal și creșterii biodisponibilității, precum și pentru efectul lubrefiant. Efectul farmacologic crește cu vâscozitatea până la un anumit prag (25-55 cP), după care rămâne staționar. Se folosesc în special metilceluloza, hidroxipropilmetilceluloza, alcoolul polivinilic, dextran. Soluțiile au un indice de refracție apropiat de cel al lacrimilor (1,336-1,338).

Ca vehicul cu vâscozitate crescută, pentru unele preparate oftalmice se poate folosi soluția "Septogel" (Profesor Ionescu-Stoian):

Carboximetilceluloza sodică	0,50 g
Soluție de borat fenilmercuric 0,2%	2,50 g
Soluție de clorura de sodiu 0,9%	la 100 g

### 16.3.3. Puritate

Sterilitatea colirelor (puritatea microbiologică) se asigură prin utilizarea de conservanți în cazul picăturilor oftalmice multidoză (borat fenilmercuric 1 : 50 000, clorura de bezalconiu 0,01%, acetat de clorhexidin), cu excepția cazului în care preparatul însuși prezintă proprietăți antimicrobiene. Conservantul ales trebuie să fie compatibil cu celelalte componente ale preparatului și să-și păstreze eficacitatea în timpul perioadei de utilizare a picăturilor oftalmice. Picăturile oftalmice unidoză se sterilizează printr-o metodă adecvată conform prevederilor de la monografia "Sterilizare" și nu se admite adăugarea conservanților antimicrobieni. Sterilizarea lor se realizează în general prin autoclavare.

În afara de adăugarea unui conservant, asigurarea sterilității colirului este condiționată și de o serie de factori precum :

- utilizarea unor substanțe medicamentoase și adjuvanți de calitate corespunzătoare prevederilor farmacoapei. Este recomandabilă existența la receptura a unei truse speciale de substanțe medicamentoase utilizate numai la prepararea soluțiilor oftalmice ;
- utilizarea vehiculelor recomandate de farmacoape. La prepararea soluțiilor cu antibiotice, se utilizează vehicule sterile și se lucrează în condiții aseptice ;
- utilizarea unor recipiente din sticlă sau material plastic sterile. În farmacie, recipientele de sticlă se sterilizează la autoclav sau prin fierbere timp de 30 minute. De asemenea, bolnavul trebuie atenționat să nu atingă conjunctiva cu picatorul. În același sens trebuie înțeleasă și prevederea farmacoapei, de a elibera soluțiile în recipiente cu capacitatea maximă de 10 ml - o folosire frecventă pe timp îndelungat crește proporțional riscul de contaminare.

- a unui spațiu de lucru corespunzător (boxe cu flux laminar, cu filtre eficiente de particule și microorganisme).

Colirele magistrale au în general o perioadă de valabilitate de 7-10 zile (colirul cu penicilina: 4-5 zile).

Puritatea fizică se asigură prin filtrare.

Puritatea chimică este condiționată de utilizarea unor materii prime lipsite de impurități și de asigurarea unor condiții care să evite degradarea substanței medicamentoase, și deci prezenta produsilor de degradare.

#### 16.3.4. Eficiența terapeutică

Eficiența terapeutică a preparatelor oftalmice depinde de selecționarea adecvată a unei substanțe medicamentoase active farmacologic și de o formulare corespunzătoare a acesteia, astfel încât să se asigure stabilitatea fizico-chimică a substanței medicamentoase, toleranța și sterilitatea preparatului.

Astfel, se alege substanța medicamentoasă care este cel mai bine tolerată sau a cărei acțiune farmacologică este superioară (azotat de pilocarpină în loc de clorhidrat de pilocarpină, hidrocortizon acetat în loc de hidrocortizon alcool, adrenalina levogiră față de izomerul dextrogir, etc.)

Prin asigurarea unui pH apropiat de pH-ul fiziologic și prin utilizarea unor soluții izotonice se reduce fluxul lacrimal care se datorează iritării corneei; ca urmare, timpul de contact dintre corneă și substanța medicamentoasă crește. Prelungirea timpului de contact se poate realiza și prin utilizarea unor agenți de creștere a vascozității.

Selecționarea judicioasă a formei farmaceutice este un alt factor care intervine în realizarea eficienței terapeutice dorite: astfel, soluțiile și suspensiile au în general o acțiune de scurtă durată; pe timpul nopții se preferă aplicarea de unguente (nu stănenesc vederea). Implantele realizează cedarea cu viteză constantă a substanței medicamentoase pentru o perioadă determinată de timp, de cca 7 zile (sistemul Ocusert care conține pilocarpină).

Modul de administrare joacă de asemenea un rol important prin cantitatea care se administrează (capacitatea limitată a sacului conjunctival) și prin frecvența administrărilor (administrare la intervale scurte – antibiotice – sau o dată pe zi – pilocarpină).

Substanțele medicamentoase utilizate aparțin mai multor clase terapeutice, de exemplu: agenți antimicrobieni:

- antibiotice (cloramfenicolul, streptomycină, neomicină, penicilina, bacitracina)
- antiseptice (rezorcinol, sulfat de zinc, saruri de argint coloidal, propionat de sodiu, clorura de dequaliniu)
- sulfamide (sulfacetamida sodică)
- antivirale: idoxuridina, vidarabina
- analgezice, anestezice: dionina, procaina, tetracaina
- vasoconstrictoare: adrenalina
- midriatice: homatropina, scopolamina, atropina, tropicamida
- antiglaucomatoase:
  - parasimpatomimetice (pilocarpina)
  - anticolinesterazice (fizostigmina, demecarium, ecotiopat)
  - simpatomimetice (adrenalina, fenilefrina)
  - betablocante (timolol)
- produse de diagnostic: fluoresceina
- antiinflamatoare: hidrocortizon, hidrocortizon acetat, prednisolon acetat sau sodiu fosfat, triamcinolon acetonid, dexametazonă, dexametazonă sodiu, etc.
- produse de diagnostic: fluoresceina

#### 16.4. Controlul picaturilor oftalmice

**Descriere.** Aspect. Picaturile oftalmice-solutii apoase sau uleioase, examinate în condiții corespunzătoare de vizibilitate, trebuie sa fie limpezi, practic lipsite de impurități mecanice.

Picaturile oftalmice -suspensii pot prezenta un sediment ușor redispersabil prin agitare.

**pH-ul** picaturilor oftalmice apoase se determina potentiometric.

**Marimea particulelor.** Se determina prin examinarea la microscop a unei mase de suspensie ce contine aproximativ 10μg din faza solida, intinsa in strat subtire pe o lama. Maxim 20 de particule pot sa aiba dimensiunea maxima mai mare de 25 μm și maxim 2 dintre ele pot sa aiba dimensiunea maxima mai mare de 50 μm; nici o particula nu trebuie sa aiba dimensiunea maxima mai mare de 90μm.

**Sterilitate :** se procedeaza conform prevederilor de la "Controlul sterilitatii".

**Conservare.** In recipiente cu capacitatea de cel mult 10 ml, inchise etans, prevazute cu sisteme de picurare.

**Etichetare.**

-in cazul recipientelor multidoza se mentioneaza perioada limita de utilizare dupa deschiderea recipientului; aceasta perioada nu trebuie sa depaseasca 4 saptamani, cu exceptia cazurilor justificate și autorizate

-atunci cand este cazul, se mentioneaza faptul ca preparatul este destinat unei utilizari unice.

**Observatie.** Conditii asemanatoare de preparare, conservare și control se aplica și pentru baile oculare, care se prescriu in cantitati de cel puțin 50 g.

#### 16.5. Picaturi oftalmice oficinale

FR X inscrie 3 monografii de colire : picaturi oftalmice cu sulfat de atropina, cu clorhidrat de pilocarpina și cu rezorcinol. Alaturi de aceste monografii, FR IX a in scris inca 3 monografii : picaturi oftalmice cu azotat de argint, cu cloramfenicol și cu sulfat de zinc.

#### Oculoguttae atropini sulfatis 1% FR X

Preparare

Atropini sulfas	1g	
Acidum boricum		1,5 g
Natrii tetraboras		0,15 g
Solutio phenylhydrargyri boratis 0,2%		1 g
Aqua destillata	q.s. ad	100 g

Acidul boric și tetraboratul de sodiu se dizolva in 90 g apa la fierbere si, dupa racire, se adauga sulfatul de atropina, solutia de borat fenilmercuric 0,2%, se completeaza cu apa la 100 g și se filtreaza.

**Descriere.** Solutie limpede incolora. pH = 6,5-7,5

**Comentariu.** Tamponul folosit creste pH-ul solutiei apoase de sulfat de atropina de la 5,35 la 6,5-7, pH la care actiunea farmacodinamica este optima iar stabilitatea, corespunzatoare. La conservare indelungata, sulfatul de atropina sufera un proces de descompunere hidrolitica (Fig. nr.9). La pH = 6,8 stabilitatea solutiei de sulfat de atropina este de 2 ani.

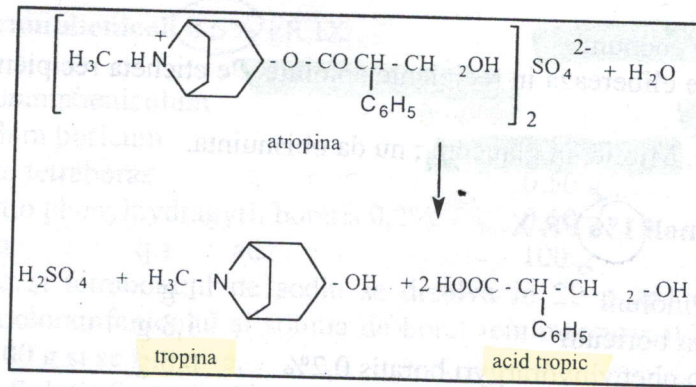


Fig. nr. 9 : Hidroliza sulfatului de atropina

**Conservare.** Venenum.

**Observatie.** Pe eticheta recipientului trebuie sa se mentioneze "Otrava".

**Intrebuintare.** Midriatic.

**Oculoguttae pilocarpini nitratis 2% FR X**

Preparare

Pilocarpini nitrās	2 g
Acidum boricum	1,5 g
Natrii tetraboras	0,15 g
Solutio phenylhydrargyrii boratis 0,2%	1 g
Aqua destillata	q.s. ad 100 g

Acidul boric și tetraboratul de sodiu se dizolva, prin incalzire la fierbere, in 90 g apa și dupa racire se adauga nitratul de pilocarpina și solutia de borat de fenilmercur 0,2%, se completeaza cu acelasi solvent la 100 g și se filtreaza.

**Descriere.** Solutie limpede, incolora. pH = 5,5-6,5

**Comentariu.** Colirul se prepara cu azotat de pilocarpina, mai puțin iritant pentru mucoasa oculara decat clorhidratul de pilocarpina.

Solutia apoasa de azotat de pilocarpina netamponata are un pH = 4-4,4. Acest pH este relativ indepartat de pH-ul izohidric. Tamponarea solutiei isi gaseste justificarea atat in ameliorarea tolerantei cat și in cresterea absorbtiei pilocarpinei, sub forma de pilocarpina baza. La pH > 6,8 are loc inasa hidroliza pilocarpinei cu obtinere de produse farmacodinamic inactivi (Fig. nr. 10).

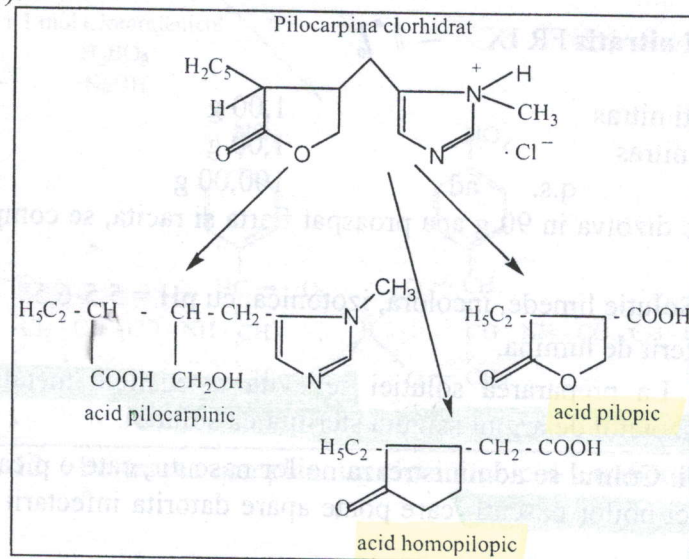


Fig. nr. 10 : Descompunerea hidrolitica a pilocarpinei



**Oculoguttae chloramphenicoli 0,5% FR IX**

Preparare

Chloramphenicolum	0,50 g
Acidum boricum	1,60 g
Natrii tetraboras	0,50 g
Solutio phenylhydragyrii boratis 0,2%	0,50 g
Aqua q.s. ad	100 g

Acidul boric și tetraboratul de sodiu se dizolva în 20 g apă distilată încălzită la fierbere, se adaugă cloramfenicolul și soluția de borat fenilmercuric 0,2%. Se completează cu apă distilată la 100 g și se filtrează.

**Proprietati.** Soluție limpede, fără miros, cu gust foarte amar. pH = 6,8-7,2

**Conditionare.** Se eliberează în flacoane colorate prevăzute cu picător.

**Comentariu.** Solubilitatea cloramfenicolului în apă este de 0,25%. Sistemul tampon acid boric-borax stabilizează pH-ul soluției oftalmice la o valoare apropiată de neutralitate, având în același timp un rol de creștere a solubilității (Fig. nr. 12). Creșterea solubilității se explică prin formarea unui complex între cloramfenicol și borax, sub formă de sare sodică. Prezența acidului boric limitează hidroliza boraxului, menținând pH-ul între 6,8-7,2 și asigurând stabilitatea cloramfenicolului timp de 12 zile.

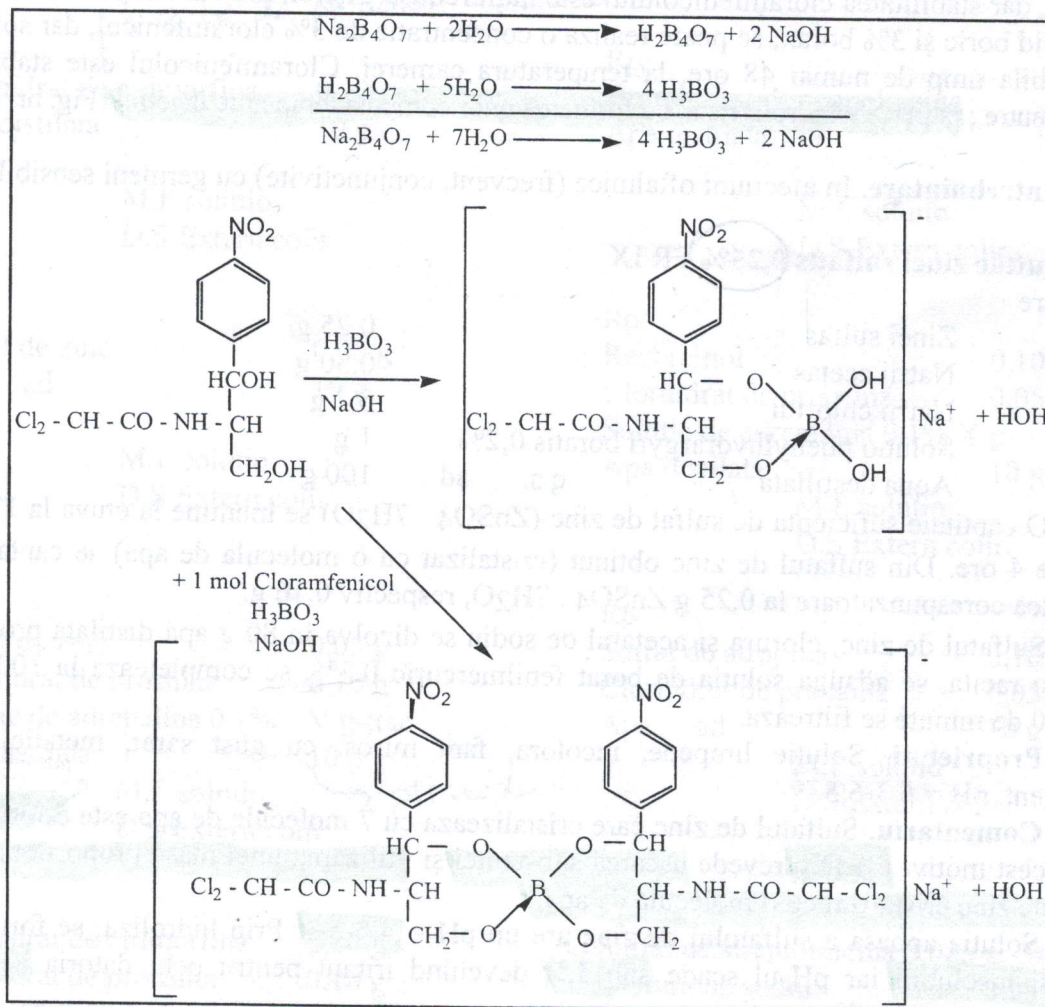


Fig. nr. 12 : Formarea complexului cloramfenicol-tetraborat de sodiu





Prin tamponare cu 0,5% acetat de sodiu pH-ul solutiei devine 6,3-6,5 și toleranta este semnificativ ameliorata. Tamponarea solutiei nu se face la un pH mai ridicat intrucat la pH>6,8 rezulta o sare bazica de zinc, practic insolubila. Sistemul tampon este reprezentat de acetatul de sodiu și acidul acetic care rezulta din reactia acidului sulfuric cu o parte din acetatul de sodiu. Filtrarea are loc dupa 60 de minute, timp in care reactiile mentionate sunt finalizate.

Sulfatul de zinc poate fi intalnit in unele prescriptii alaturi de alte substante medicamentoase; indiferent de concentratia sulfatului de zinc, se adauga 0,5% acetat de sodiu și se calculeaza cantitatea de izotonizant necesar (clorura de sodiu). Daca se asociaza cu adrenalina, este recomandabil ca izotonizarea sa se faca cu acid boric și sa nu se adauge acetatul de sodiu cu rolul de tampon, pentru a evita degradarea adrenalinei.

**Intrebuintare.** decongestionant și antiseptic in conjunctivite.

### 16.6. Picaturi oftalmice magistrale

Folosind cunostiintele acumulate, comentati prepararea urmatoarelor prescriptii magistrale :

#### 16.6.1. Picaturi oftalmice solutii

<i>→ stabil la pH acid și neutru</i>			
Rp/		Rp/	
Clorhidrat de etilmorfina	0,20 g	Bromhidrat de scopolamina	0,02 g
Apa distilata	10 g	Apa distilata la	10 g
	M.f. solutio		M.f. solutio
	D.S Extern colir		D.S Extern colir
Rp/		Rp/	
Sulfat de zinc	0,03 g	Rezorcinol	0,10 g
Apa ad	10 g	Clorhidrat de procaina	0,05 g
	M.f. solutio	Solutie de adrenalina 0.1% X g-ttae	
	D.S Extern colir	Apa distilata	10 g
			M.f. solutio
			D.S Extern colir
Rp/		Rp/	
Sulfat de zinc	0,05 g	Sulfat de atropina	0,10 g
Clorhidrat de procaina	0,10 g	Clorhidrat de procaina	0,05 g
Solutie de adrenalina 0.1% V g-ttae		Apa ad	10 g
Apa distilata	10 g		M.f. solutio
	M.f. solutio		D.S Extern colir
	D.S Extern colir		
Rp/		Rp/	
Clorhidrat de etilmorfina	0,20 g	Sulfat de streptomicina 0,025 g - 0,100 g	
Clorhidrat de procaina	0,10 g	Clorura de sodiu	0,087 g
Apa ad	20 g	Sol. borat fenilmercuric 0,2% 0,10 g	
	M.f. solutio	Apa distilata la	10 g
	D.S Extern colir		M.f. solutio
			D.S Extern colir