

# *Ophthalmic Preparations*



Modified by Dr. Saja Hamed from  
slide share by  
Srikanth A.V.N  
Pharmaceutical Technology

# Ophthalmic preparations:

ophthalmic preparation هو يعني

زي  
القطرات  
والمرهم

- **Definition:** They are specialized dosage forms designed to be instilled onto the external surface of the eye (topical), administered inside (intraocular) or adjacent (periocular) to the eye or used in conjunction with an ophthalmic device.

من خلال  
الابره

هون رح نحكي عن انواعهم

للعدسات

- The most commonly employed ophthalmic dosage forms are solutions, suspensions, and ointments.
- The newest dosage forms for ophthalmic drug delivery are: gels, gel-forming solutions, ocular inserts , intravitreal injections and implants.

هون يعني انو عباره عن solution ولكن لما احطه داخل العين يتحول الى gel

يعني داخل vitreous  
body الجزء السائل من  
المنطقه الخلفيه للعين





# Ophthalmic preparations

- **Prescription** بوصفات طبيه
- **OTC** بدون وصفات طبيه
- **Product for care of contact lenses** تعرفو محلول العدسات عن طريقه
- **Products used in conjunction with ocular surgery**  
عن طريق قطرات مسكنه  
او قطرات توسع البؤبؤ مثلا  
حسب شو الهدف من العمليه

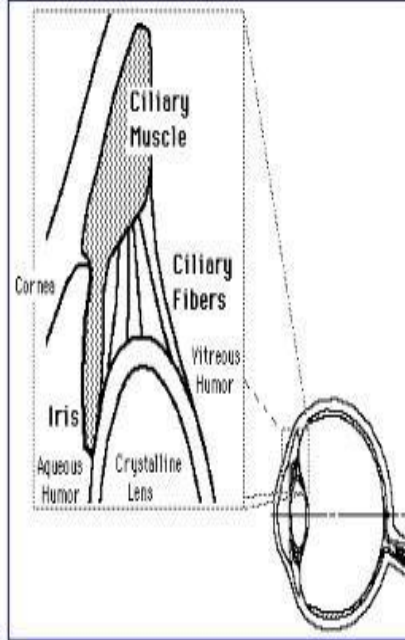
# Drugs used in the eye:

- **Miotics** e.g. pilocarpine Hcl
- **Mydriatics** e.g. Atropine زي ما نعرف يا جماعه الاتروبين توسع حدقه العين
- **Cycloplegics** e.g. Atropine Paralysis في ciliary body حتى ينعو accommodation
- **Anti-inflammatories** e.g. corticosteroids
- **Anti-infectives** (antibiotics, antivirals and antibacterials)



## What is Cycloplegia?

- It is the paralysis of the ciliary muscle of the eye, resulting in the loss of visual accommodation.
- Accommodation is the ability of the lens to change its refractive power to view the near objects clearly.
- It is brought about by the contraction of the ciliary muscles.



Miotics

Mydriatics

Cycloplegics

شلل يصيب fiber الي ماسكين العدسه ويتحكموب تحذب العدسه فلما يصير رح تبطل العدسه تغير درجه التحذب وصعب تعمل accommodation يعني تزيبط وضعها لرؤيا الاشياء القريبه لانه حتى نشوف صح لازم تكون عدسه العين كثير محدبه حتى تعكس الضوء ويوصل لل retina

Charki.ps

h (Optometrist

# Drugs used in the eye:

اي قطره عين فيها هاد الدواء منيحه لناس معهم ارتفاع بضغط العين

● Anti-glucoma drugs e.g. pilocarpine Hcl

● Adjuncts e.g. Irrigating solutions

لتنظيف العين وقعت العمليات

● Diagnostic drugs e.g. sodium fluorescein

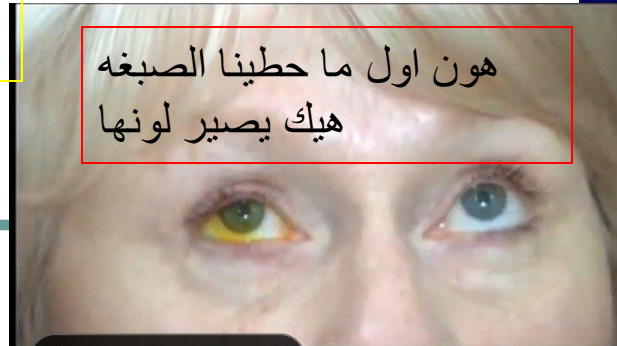
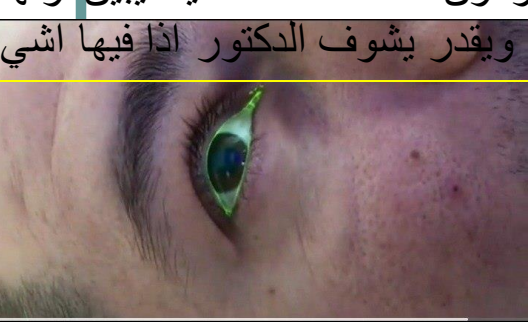
● Anesthetics e.g. Tetracaine

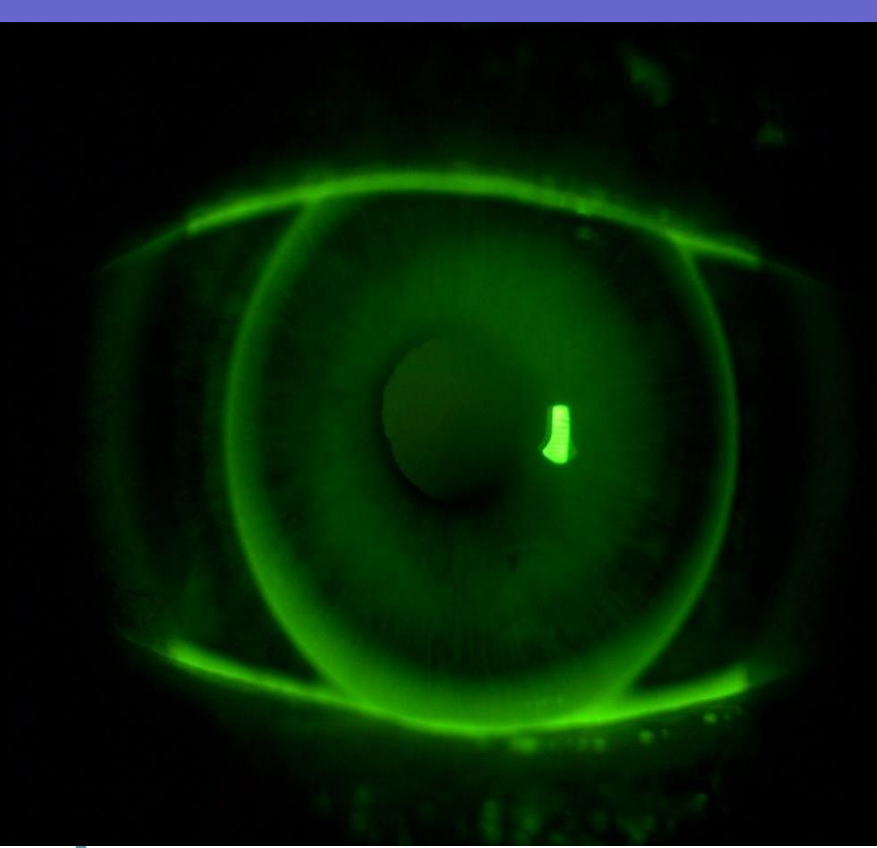
لتخدير العين

هاد عباره عن صبغه يحطها الدكتور بالعين  
وحسب معرفتي يوجهه عليها اشعه سينييه  
ويوجهه ويبين اذا فيها غيرا وهيك او جرح

وهون تحت الاشعه هيك يبين لونها  
ويقدر يشوف الدكتور اذا فيها اشئ

هون اول ما حطينا الصبغه  
هيك يصير لونها

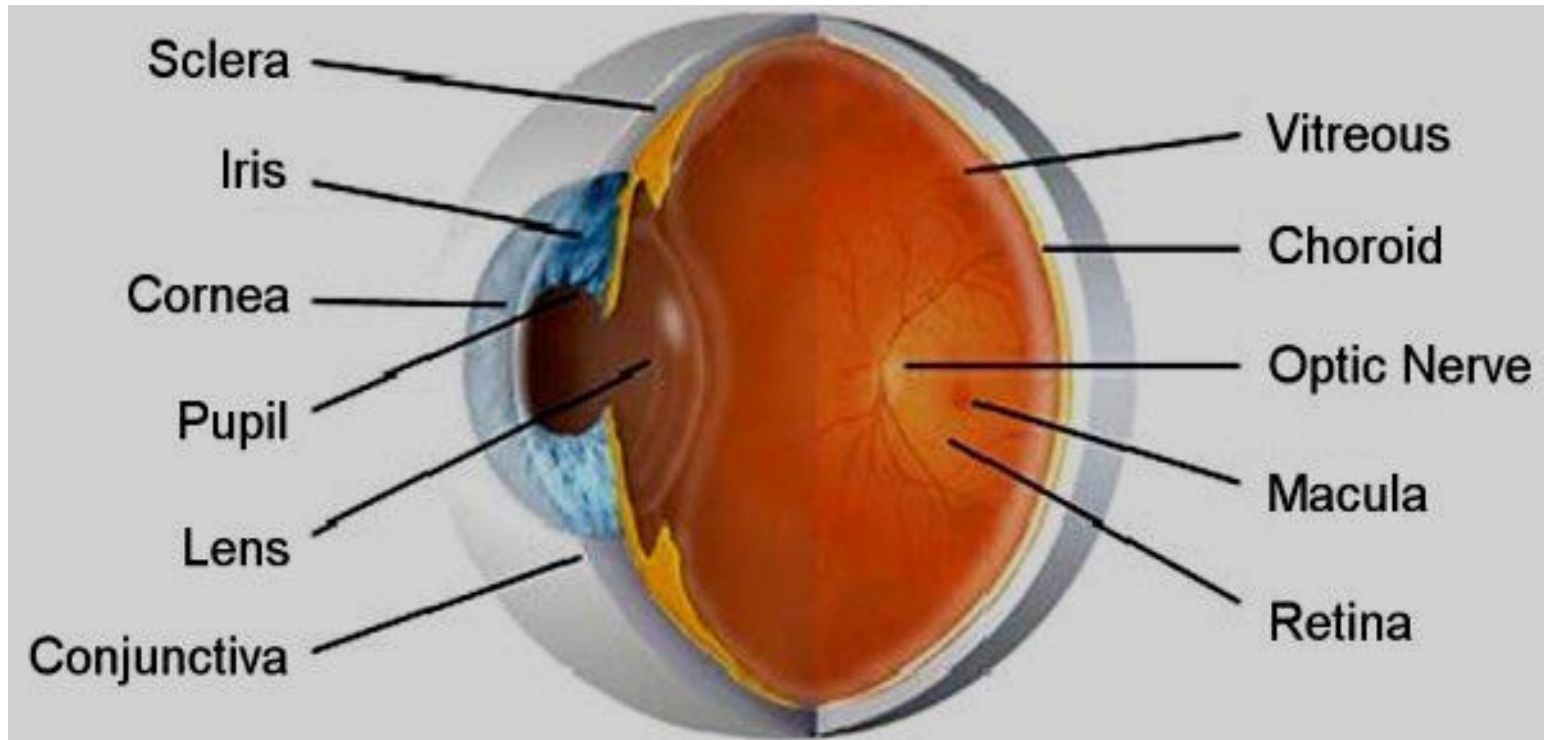




هون يرجع يوضح الصورة بس وريتكم فوق كيف

# Anatomy and Physiology of the Eye:

بعرف يا جماعه كبرنا على موضوع الاناتومي بس معلش ارجعو تذكرو اجزاء العين  
من بعد هاد السلايد رح ندرس شويه اناتومي على شويه فسو الله بيعينن



ذاكروا كويس إنتوا مستقبل البلد

\* أنا أصلا بذاكر عشان اسبيب البلد \*



# Anatomy and Physiology of the Eye (Cont.)

هي الطبقة البيضاء بالعين بتحافظ على شكل العين وتحميها  
وتحتوي على blood vessels

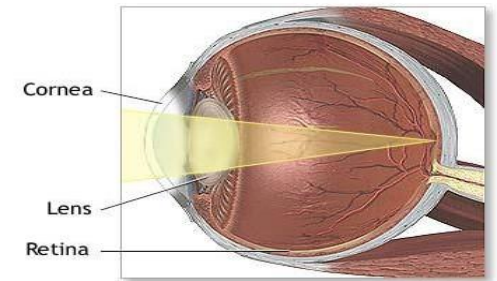
- **The sclera:** The protective outer layer of the eye, referred to as the “white of the eye” and it maintains the **shape of the eye**. Contains microcirculation.
- **The cornea:** The front portion of the sclera, is transparent and **allows light to enter the eye**. **Devoid of blood vessels**

The cornea is a powerful **refracting surface**, providing much of the eye's focusing power.

هو الجزء الشفاف من العين ما فيه blood vessels وتسمح بانكسار الضوء من خلالها



# Anatomy and Physiology of the Eye



ADAM

- **The choroids** is the second layer of the eye and lies between the sclera and the retina. لو نرجع لصوره فوق رح نلاقي طبقه لونها اصفر

- It contains the **blood vessels** that provide **nourishment to the outer layers** of the retina.

وطبعا فيها blood vessels حتى تغذي المناطق الي ما فيها blood vessels like retina

- **The ciliary body** contains muscles that control the extension of the lens allowing visual accommodation. It also contain ciliary processes that secret aqueous humor into the posterior chamber to maintain IOP.

صح حكينا فوق انو في اشى مسؤول عن عمله الشلل بالعين تصير هاد الجزء  
المسؤول لذلك اعطيناه اتروبين  
والهدف منها تتحكم بشكل العدسه وكمان تفرز سائل بمعنى اخر مسؤوله عن  
ضغط العين الي هو نفسه الماء الازرق glaucoma

**The iris** is the part of the eye that gives it color. It consists of muscular tissue that responds to surrounding light, making the pupil opening in the center of the iris, larger or smaller depending on the brightness of the light.

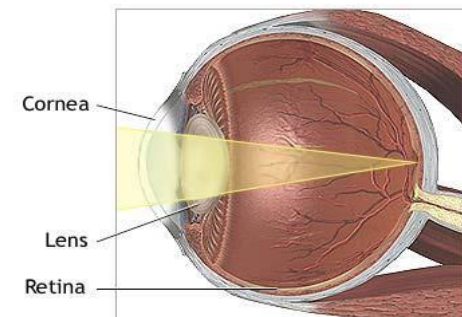
هو الجزء الملون بالعين ويتحكم بكمية الضوء الداخل للعين انو يعمل  
miosis or mydriasis

# Anatomy and Physiology of the Eye (Cont.):

- **The lens** is a transparent, biconvex structure, encased in a thin transparent covering. The function of the lens is to **refract and focus incoming light onto the retina.**
- **The retina** is the innermost layer in the eye. It converts images into electrical impulses that are sent along the optic nerve to the brain where the **images are interpreted.**

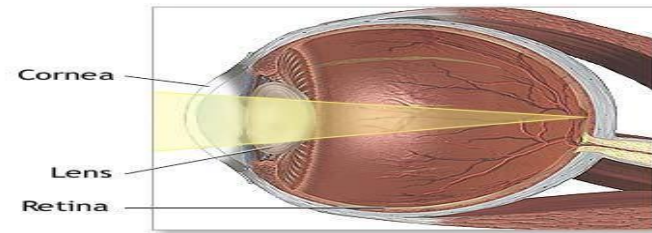
الجزء الداخلي الي لما يوصله الضوء يوصل electrical impulse توصل للدماغ وتعطينا الصورة

- **The macula** is located in the back of the eye of the retina. This area produces **the sharpest vision.**



جزء من retina وتجي اخر العين وتخلينا نشوف الاشياء بحده

# Anatomy and Physiology of the Eye



- The inside of the eyeball is divided by the lens into two fluid-filled sections.

الجزء الداخلي من eyeball ينقسم من خلال lens الى جزئين مملوئين بالسوائل

- The larger section at the back of the eye is filled with a **colorless gelatinous mass** called the **vitreous humor**.

هو الجزء الخلفي ومليء ب مادة شفافة زي الجيلاتين اسمها vitreous humor

- The smaller section in the front contains a clear, **water-like material** called **aqueous humor**.

الجزء الامامي ومملوء بماده سائله ونسميه aqueous humor

غشاء يغطي  
cornea  
and lines  
مسؤول عن  
ترطيب العين

The **conjunctiva** is a mucous membrane that begins at the edge of the cornea and lines the inside surface of the eyelids and sclera, which serves to **lubricate the eye**.

- **Lacrimal gland:** secret clear water secretion **that contains** numerous salts, glucose, other organic compounds, 0.7% protein including lysozyme

مسول عن افراز الدموع ويحتوي على جلوكوز املاح مركبات عضويه بروتينات مثل لايزوم

# Tear films

- Compatible with both aqueous and lipid ophthalmic preparations

بقدر احط مستحضرات العين الدوائيه الي تحب الماء او lipid لانو بيتجانسو مع tears بسهوله بسبب تركيبته

- Renewed during **blinking**

معنى هاي الكلمه كل ما نرمش يتجدد tear المحيط بلعين

- A pH below 4 or above 9 causes derangement of the film

اذا حطيت اشئ كثير قاعدي او حمضي رح يخرّب العدسه

# Absorption of drugs in the eye:

هسا انا بحط الدواء على العين مش عشان يصير absorption ولكن حتى يشتغل topically

## Factors affecting drug availability:

- Rapid solution drainage by gravity, induced lacrimation, blinking reflex, and normal tear turnover:

هاي اول مشكله المقصود فيها انو القطره لما بحطها بتطلع من العين اكيد تعرفو كيف او بصير ادمع وهيك بيروح اثر القطره او برمش

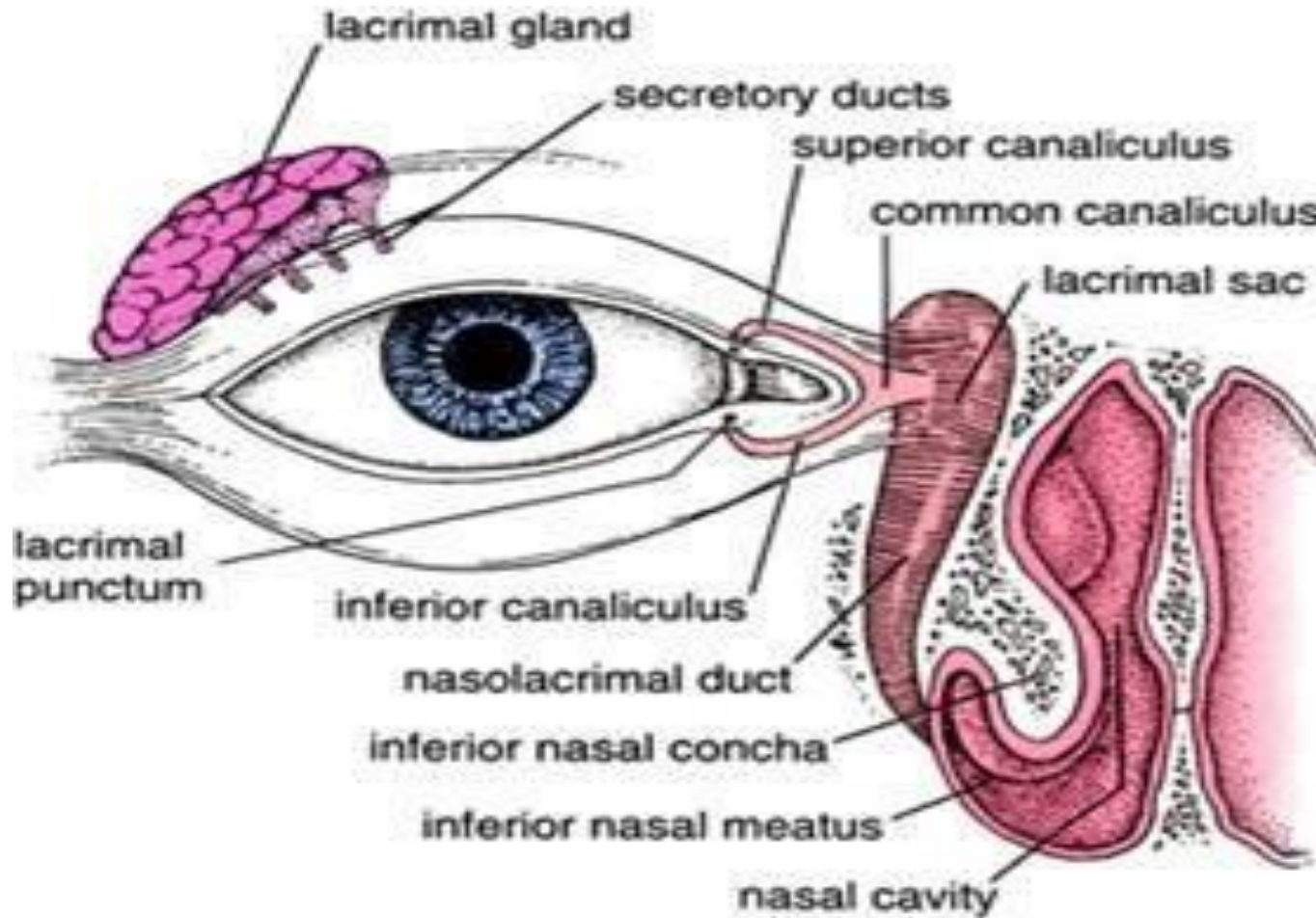
- The normal volume of tears = **7 ul**, the blinking eye can accommodate a volume of **up to 30 ul** without spillage, the drop volume = **25-50 ul** لذلك اغلب القطرات تكون من 25-50

هدول الارقام بتدل على volume الي تقدر تتحملة العين من القطره

7 بالوضع العادي يعني بدون ما نبكي اكثر من 30 لناس الي ترمش كثير وبدون خساره للقطره



# nasal drain lacrimal nage:



هون يحكيلى  
انو ممكن  
اخسر جزء من  
القطره عن  
طرق الانف  
من خلال  
lacrimal sac

انا عارف ان النسيان نعمة والله

super tube

بس دا المنهج اللي همتحنه

# Absorption of drugs in the eye:

ممکن تكون على شكل weak base محطوط على شكل  
salt aqueous solution

- Many ophthalmic drugs are weak bases and applied to eye as aqueous solutions of their salts

يعني بقضل استخدام atropine sulfate بدل atropine حتى ازید من solubility aqueous

- The **cornea is a membrane** that include both hydrophilic and lipophilic barrier layers

حتى تسمح للادويه تدخل فيها

- Transport of hydrophilic and macromolecular drugs occurs **through** scleral route

لما نحكي hydrophilic, macromoleculer  
طريقه انتقالهم عن طريق sclera rout

- Lipophilic agents of low molecular weight **follow** transcorneal transport by passive diffusion and obey

من التركيز الاعلى الى الاقل

اما لما نحكي lipo  
low, عن طريق passive  
diffution

**Ficks's first law of diffusion:**

$$J = - D \cdot d C_m / dx$$



# Corneal absorption:

$J$  = The flux rate of drug across the membrane

$D$  = diffusion coefficient

- The diffusion coefficient  $\uparrow$ , as the molecular size of the drug  $\downarrow$

$C_m$  = concentration gradient

- As the drug solubility  $\uparrow$ , the gradient  $\uparrow$ , the driving force for drug entry into the aqueous humour  $\uparrow$

حكت الدكتورہ مارح ندخل بتفاصيل



# Corneal absorption:

♣ Drug delivery in ocular therapeutics is a challenging problem.

Poor Bioavailability

بدنا نحكي عن اسباب ضعف فعاليه الدواء ويقسمو لسببين

Protective Mechanisms

(Short residence time)

- \* Blinking
- \* Reflex Lacrimation
- \* Nasolacrimal Drainage

هون تكون مده بقاء  
القطره بالغين جدا قليل  
بسبب انو الواحد  
بيرمش كثير بسبب  
naso..... لانو قلنا  
متصل بالانف وانو  
الواحد يصير يدمع لما  
يجي اشي على عينه

Anatomy of the eye

- \* Barrier properties of the cornea

مش كل اشي يعبر عن  
وفي cornea طريق  
اشي يدخل عن طريق  
sclera  
وفي اشي ما يقدر يدخل  
ابدا وبلاخر يرجع لل  
physiochemical

# General safety considerations:

## A. Sterility:

- Ideally, all ophthalmic products would be terminally sterilized in the final packaging.

وطبعا هاي مش موجوده

- Only a few ophthalmic drugs formulated in simple aqueous vehicles are stable to normal autoclaving temperatures and times (121°C for 20-30 min).

هون بيحكي انو معظم ophthalmic ما يزيبط اعرضهم للحراره  
لذلك لما بدي احقق اعلى sterility بطريقه مناسبه  
Aseptic مثل ointment suspension  
ما ينفع اعرضهم للحراره



## A. Sterility (cont.):

- Most ophthalmic products, however cannot be sterilized by heat due to the active principle or polymers used to increase viscosity **are not stable to heat.**
- Most ophthalmic products are **aseptically manufactured** and filled into previously sterilized containers in aseptic environments using aseptic filling-and-capping techniques.



# General safety considerations:

- Contaminated solutions → corneal ulcers and loss of vision  
ممكن يعمل تلوث للقطرات لكثرة الاستخدام وهاذ يعمل خساره لنظره وقرحات بالقرنيه
- In physician's offices → microbes most found from staphylococci group  
هون انو ممنوع يستخدم اكثر من مريض نفس القطره
- Sodium fluorescein → pseudomonas aeruginosa
- Ps aeruginosa → complete loss of sight in 24-48 hours  
ممكن اذا الصبغه تستخدم لاكثر من شخص وتنقل PS وتعمل عمى لمدته 48 h
- Some preservatives are ineffective
- Or not enough time to kill the introduced bacteria

على الرغم من وجود المواد الحافظه الا ان استخدام الفطره بين كل مريض ما تلحق المواد الحافظه تشتغل وتقتل البكتيريا الي دخلت

# General safety considerations:

التهاب القرنيه والملتحمة

- 42 cases of **epidemic keratoconjunctivitis** were caused by one bottle of virus-contaminated **tetracaine** solution
- Virus contamination difficult to control why:
  - None of the preservative is virucidal
  - Not removed by filtration

مخدر موضعي

ولان حجم  
الفايروس كثير  
صغير ما يربط  
filtration

معظمه Preservative  
fungicidal  
Bactericidal  
virucidal مش

هون يحكي انو في 42 حالة صار معهم  
التهاب بالملتحمة والقرنيه بسس مخدر موضعي  
استخدم لاكر من شخص واحد هدول الاشخاص  
كان معهم التهاب فيروسي  
وطبعا هاد الاتهاب كثير صعب لانه

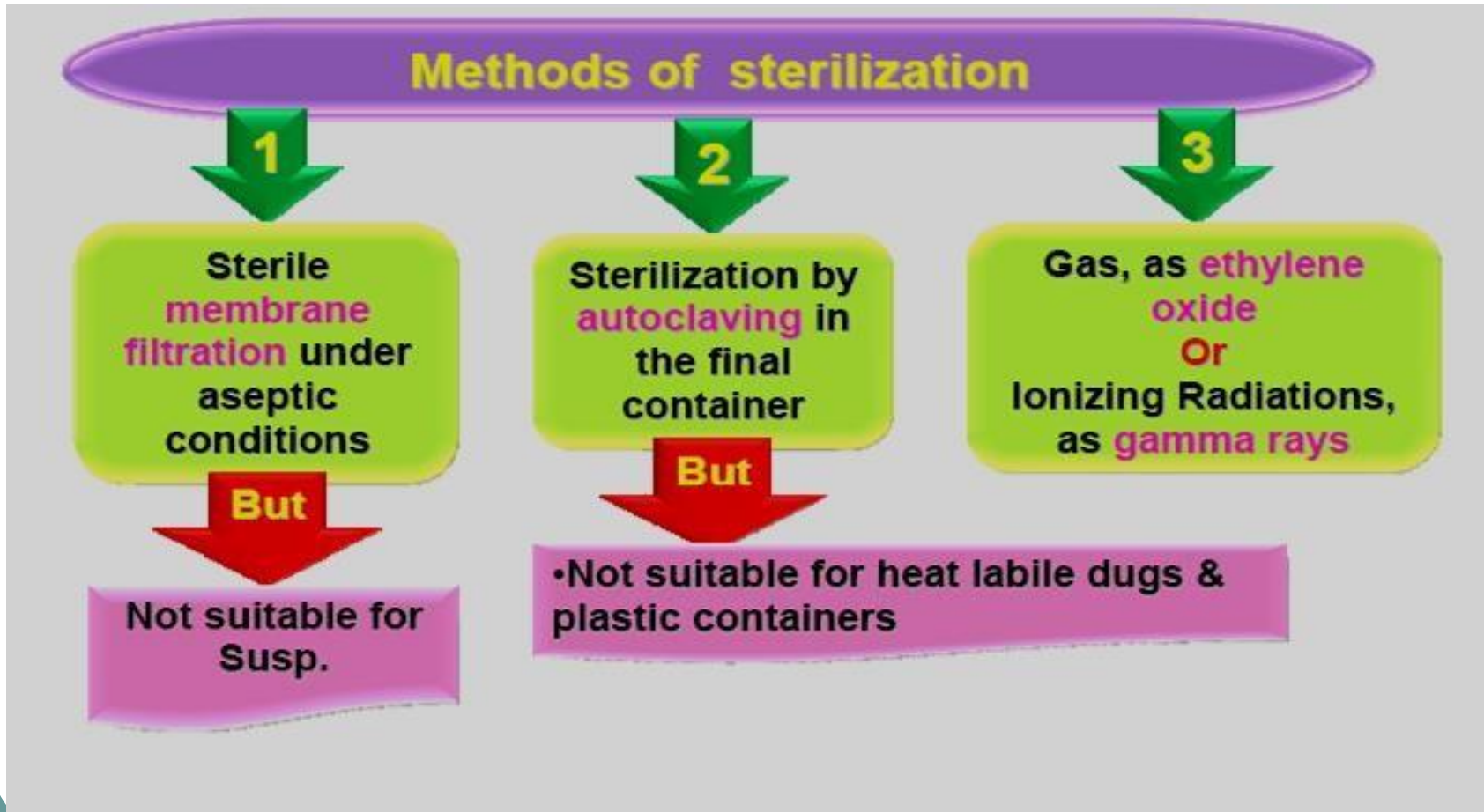
بفكر اشتهم



لا خلي العقل منكم

# A. Sterility (cont.):

للامانه هون فش حكي  
زياده حكته الكتوره غير  
المكتوب



## B. Ocular toxicity and irritation:

من الاشياء الثانيه غير التعقيم  
الي نوخذها بعين الاعتبار

والتست المعتمد من usa هاد

- **Albino rabbits** are used to test the ocular toxicity and irritation of ophthalmic formulations.
- The procedure based on the **examination of the conjunctiva, the cornea or the iris.**

### Conventional Method- eye irritation

OECD TG 405 (2002)

OPPTS 870.2400 (EPA, August 1998)

- Test system- albino rabbit
- The substance to be tested is applied in a single dose to one of the eyes of the experimental animal; the untreated eye serves as the control.
- The eyes of the test animals washed after 24 h following instillation of the test substance.



هون نحكي عن الارانب البيضاء  
لاختبار سميته وتهيج الدواء للعيون  
وبقارن العينين ببعض بعد مرور 24  
ساعه لانو بعين فيه المستحضر  
والاخرى لا

## C.Preservation and preservatives:

- Preservatives are included **in multiple-dose eye solutions** for maintaining the product sterility during use.
- Preservatives are not included **in unit-dose package**.

المختصر لما يكون عندي قطره استخدام مره ما يكون في preservative اما قطره اكثر من مره استخدام لازم يكون في

- The use of preservatives is **prohibited** in ophthalmic products that are used in **eye surgery** because, if sufficient concentration of the preservative is contacted with the corneal endothelium, the cells can become damaged causing **clouding of the cornea and possible loss of vision**.

هون مممممم نووع نستخدم preservative مع اي قطرات تستخدم للعمليات لانه اذا وصلت للقرنيه ممكن تعمل تلف للقرنيه وخساره بالنظر وضبابيه

**So these products should be packaged in sterile, single use containers.**

- The most common organism is **Pseudomonas aeruginosa** that grow in the cornea and **cause loss of vision**.

# C.Preservation and preservatives:

Ophthalmic products may be packaged in multiple-dose containers when intended for the individual use of one patient

1st  
Dose



Contamination  
occur

ولكن اذا استخدمتهم دغري ما  
يقتل preservative رح يلحق  
البكتيريا وينقل عدوى

Other doses may  
cause infection to eye

قطرات الاستخدام اكثر  
من مره  
هسا اول مره استخدمهم  
لازم تكون معقمه  
ولانها اصلا جايه من  
المصنع ولكن مع كثره  
الاستخدام ممكن تطل  
معقمه

We add preservative to prevent the growth or to  
destroy, microorganisms accidentally introduced  
when the container is opened during use

هون يحكي انو لو صار تلوث وفي  
preservative وما استخدمتها دغري هو المواد الحافظه ممكن تقتل  
البكتيريا

# C.Preservation and preservatives:

## *Examples of preservatives:*

### *1- Cationic agents:*

- Benzalkonium chloride (0.01%)
- It is generally used in combination with 0.01-0.1% disodium edetate (EDTA). **The chelating, EDTA has the ability to render the resistant strains of PS aeruginosa more sensitive to benzalkonium chloride.**

ما بستخمه لحاله بحط مع EDTA  
لانو بزيد من  
strain of PS

### *2- Organic mercurials:*

- Phenylmercuric nitrate 0.002-0.004%
- phenylmercuric acetate 0.005-0.02%.
- thiomersal

PMN  
PMA



# C.Preservation and preservatives:

## 3-Esters of p-hydroxybenzoic acid:

LIKE  
PARAPENS

- Mixture of 0.1% of both methyl and propyl hydroxybenzoate (2 :1)

الحفظ بدون تراكيز بس لازم  
نعرف المواد الحافظه الي تدخل  
بقطرات العين

## 4- Substituted Alcohola & Phenols:

- Chlorobutanol(0.5%). Effective only at pH 5-6. glass container.
- Phenylethanol (0.5%)

# Manufacturing considerations:

## A. Manufacturing Environment:

The environment should be **sterile and particle-free** through:

- **Laminar-flow** should be used throughout the manufacturing area.
- Total particles per cubic foot of space should be minimum.
- **Relative humidity controlled between 40 and 60%.**
- **Walls, ceilings and floors** should be constructed of materials that are hard, non flaking, smooth and non-affected by surface cleaners or disinfectants.

لازم يكونو مصنوعين من مواد صلبه ما بتتأثر بمواد التنظيف  
والمطهرات



# *A. Manufacturing Environment:*



تَعَلَّقَ بِسَعِيَّتِ

تَعَلَّقَ بِدَعِيَّتِ

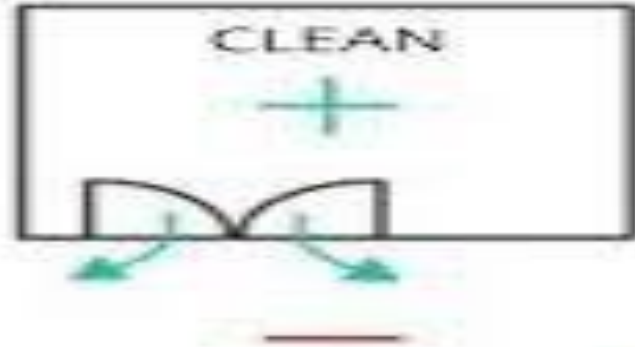
تَعَلَّقَ بِأَتِيَّتِهِ

# A. Manufacturing Environment:

- **Ultraviolet lamps** provided in flush-mounted fixtures to maintain **surface disinfection** هسا AIR lock تڪون مصممه انها تڪون negative aseptic manufacturing ب pressure
- **Separate entrance** for personnel and equipment should be provided through specially **designed air locks** that are maintained at negative pressure relative to the aseptic manufacturing area and at a positive pressure relative to the noncontrolled area Positive تڪون non controlled



## POSITIVE PRESSURE ROOM



## NEGATIVE PRESSURE ROOM



**Aetos**  
TECHNOLOGIES PVT. LTD.  
GATEWAY COMPLEX

اما positive فتكون  
الغرفة معقمة مثلا الي  
بالمصانع تبعت الادويه  
هون ما بقدر ادخل هواء  
لجوا لانه ممكن يلوث بس  
اقدر اطلع لبرا

هسا بالنسبه لل negative  
مرض مصاب بفيروس معدي صح  
بيجروه  
تمام ليش لانو بالداخل عنده الجو  
ملوث بالفايرل  
وبرا الغرفة نظيف  
فبهاد التصميم ممكن يدخل الهوا  
لجوا عادي بس انو يطلع مستحيل

هاي الصورة اضافيه مني عشان تفهمو موضوع positive و negative

# *A. Manufacturing Environment:*



# . Manufacturing Techniques:

- *Unpreserved formulations of active drug (s):*

## The blow/fill/seal method

It is used for manufacture of **unpreserved ophthalmic products** , especially for artificial tear products. يعني لاستخدام مره واحه فقط

First step is : To **extrude** polyethylene resin **at high temperature and pressure** and **to form the** container **by blowing the polyethylene resin** into mold with compressed air. The product is vented out, and finally the container is **sealed on the top.**

### كيف تتشكل

هسا يكون الشكل المبدائي اسطوانه وبحطها بالجهاز وهون يتم ضخ بولي ايثيلي مع درجه حراره وضغط عاليين وهيك توخذ شكل الجهاز وبعدين بنعبي المنتج بالعبوه الي تشكلت وتسكر وهيك صارت جاهزه وتستخدم للكميات القليله او الكبيره فش مشكله

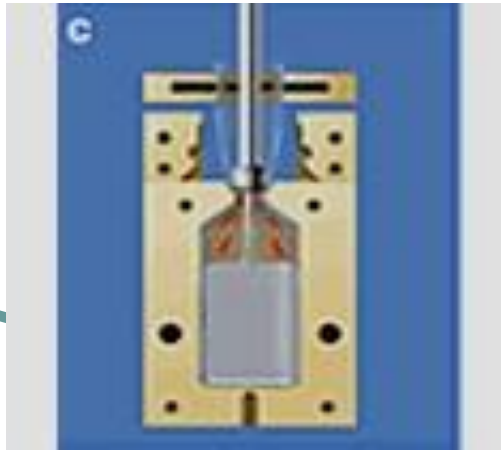
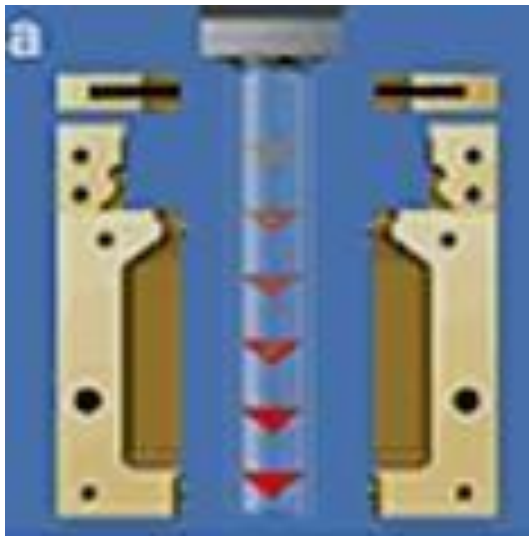
صار في اجزه تسمح لعلب القطرات الي استخدمهم مره وحده بس انو يصير ينفخ العلبه ويعببها ويسكرها

# The blow /fill/seal method:

Watch: **Weiler** — "ASEP-TECH: It's Safer Inside"

## Campaign

<https://www.youtube.com/watch?v=wivYdTQwjpM>



## C. Equipment:

من حيث الادوات المستخدمه لازم تكون من الفولاذ المقاوم لصدأ والمقاوم للتآكل

All tanks, valves, pumps and piping must be of best available Grade of corrosion – **resistant stainless steel.**

هون تحكي انو السطح لازم يكون مصقول صح وخالٍ من الخدوش والعيوب  
عن طريق جهاز ميكانيكي او كهربائي

All products-contact surface should be polished either mechanically or be electropolishing to provide a surface as Free as possible **from scratches or defects.**

هون لازم اوخذ بعين الاعتبار التصميم الخاص للمعدات او الاشياء الي رح احط فيه  
انهم يكونو سهلات لتنظيف

Care should be taken in the design of such equipment to Provide adequate means of **cleaning and sanitization.**

# Ideal ophthalmic delivery system:

حتى عمله انا بحاجة الى ocular drug system يكون فيه عدة خصائص

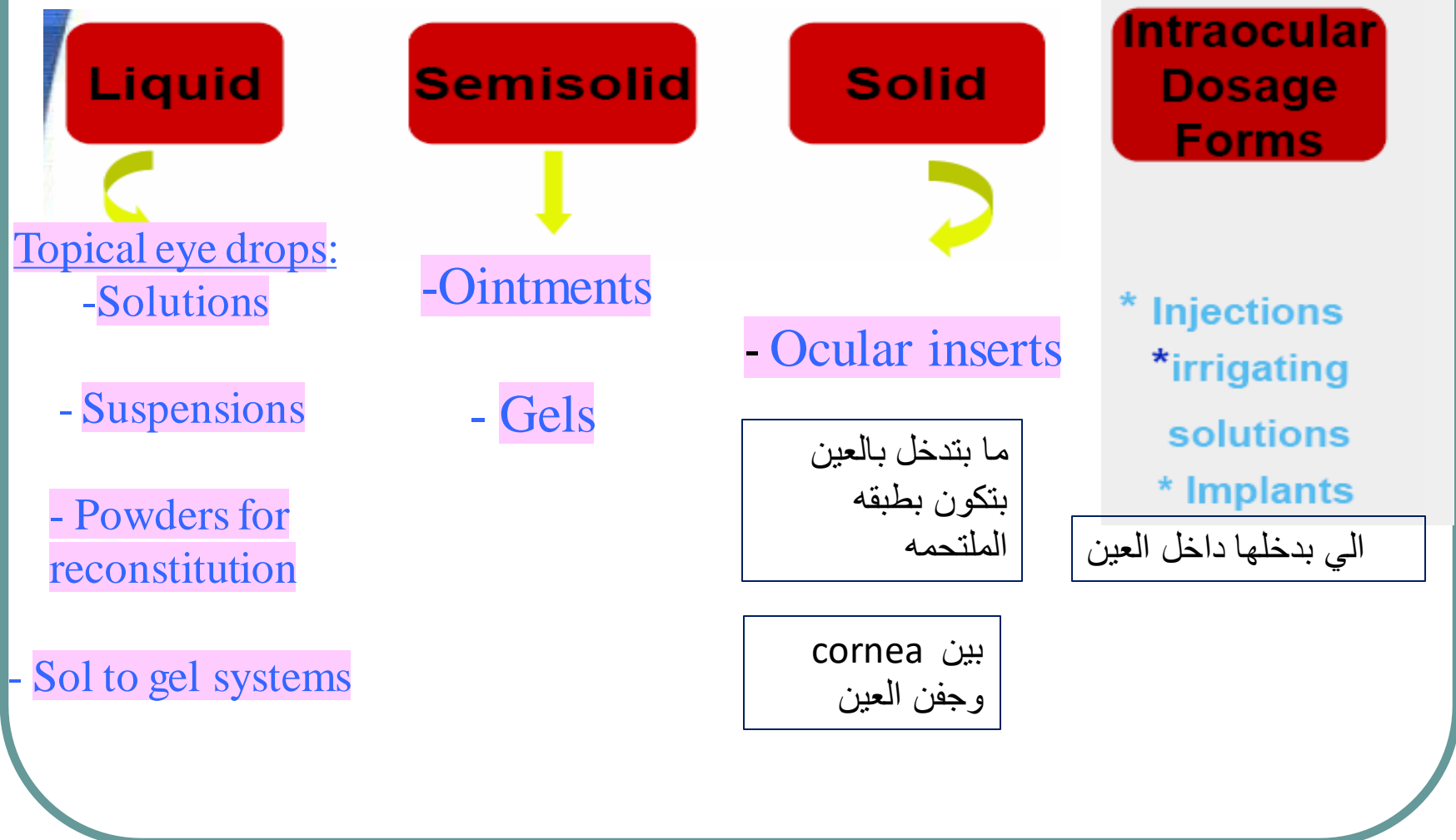
## Following characteristics are required to optimize ocular drug delivery system:

- **Good corneal penetration.** يكون مصمم خصيصا ليوصل القرنيه
- **Prolong contact time** with corneal tissue  
حتى يوصل للاجزاء الداخليه للعين يعني ما بدى اياه topical
- **Simplicity of instillation** for the patient. انها بتكون عمليه التقطير سهله ما بتغلب
- **Non irritative** and comfortable form  
ما بتهيج العين وتكون مريحه للعين لما نحطها
- **Appropriate rheological properties**



هون زي ما اخذنا بالفيزيكال انو من حيث viscosity and fluidity مش كثير لزج ومش كثير سائل

# Classification Of Ocular Drug Delivery Systems:



**Liquid**

**Semisolid**

**Solid**

**Intraocular Dosage Forms**

**Topical eye drops:**

- Solutions

- Suspensions

- Powders for reconstitution

- Sol to gel systems

- Ointments

- Gels

- Ocular inserts

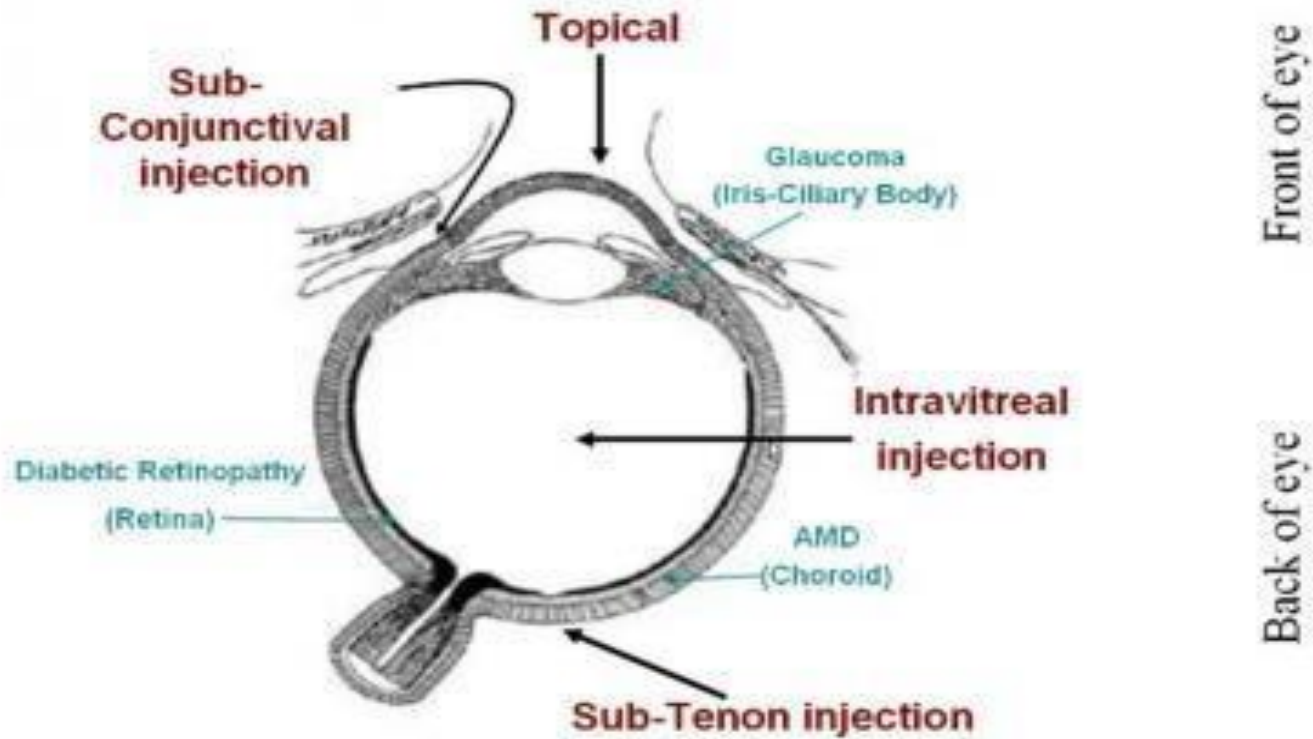
ما يتدخل بالعين  
بتكون بطبقه  
الملتحمة

بين cornea  
وجفن العين

\* Injections  
\* irrigating solutions  
\* Implants

الي بدخلها داخل العين

# Routes of Ocular Delivery



# A. Topical Eye drops:

## 1- Solutions:

- Ophthalmic solutions are sterile solutions, essentially free from foreign particles, suitably compounded and packaged for instillation into the eye.
- Most common dosage forms
- Dose uniformity is not an issue
- Little physical interference with vision



استخدامها اسهل من  
suspension لانها بتكون  
متجانسه ومش بحاجها لرجها  
حتى احصل ماده الفعاليه بالنسبه  
المطلوبه

اشهر الانواع استخدام  
لازم تكون معقمه فش فيها اجسام غريبه او ميكروبز  
وتكون سهله الاستخدام وما بتاثر كثير على العين

# A. Topical Eye drops

اول اشى بنحط ايدنا تحت الجفن السفلي وسحبه على الخفيف لتحت

بعدين برجع راس المريض شوي لور وبخلي المرض يطلع لفوق وبخط القطره (لازم اضغط على العلبه شوي حتى تنزل القطرات) وانا بضغطا على الخفيف على الجفن من تحت من جهه الانف عشان اسكر القناه المتصله مع الانف اتمنى تكون وصلت

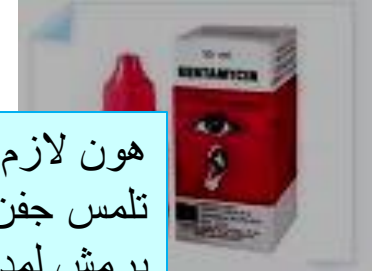
## *Administration:*

- Pull down the eyelid
- Tilting the head backwards
- Look at the ceiling after the tip is pointed close to the lower cul-de-sac
- Apply a slight pressure to the rubber bulb or plastic bottle to allow a drop to fall into the eye.

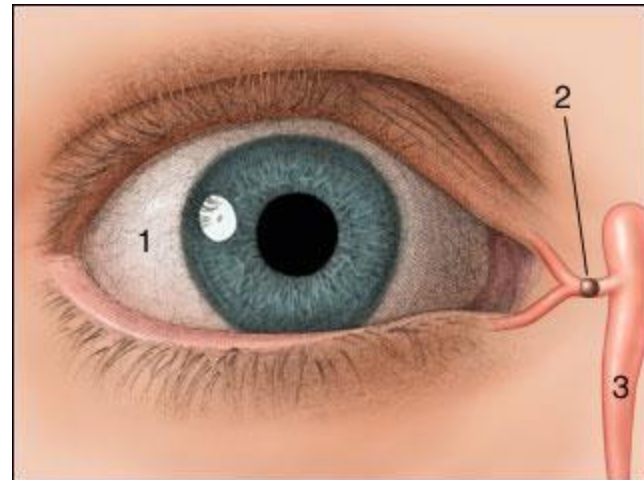
## *To prevent contamination:*

- Clean hands
- Do not touch the dropper tip to the eye and surrounding tissue
- Try to keep eye open and not blink for at least 30 second

هون لازم يكونو ايدي معقمين وومنوع اخلي القطره تلمس جفن العين واخر اشى بطلب من المريض ما يرمش لمده 30 ثانيه



# Nasalacrimal occlusion



ترا الامتحان بكره قال  
هيكملو بكره

هكمل بكرة

# 1- Solutions:

-Nearly all the major ophthalmic therapeutic agents are water soluble salts

لان vehicle عبارہ عن ماء

The selection of the appropriate salt depend on :

- solubility
- ocular toxicity
- The effect of pH, tonicity, and buffer capacity
- The intensity of any burning sensation
- The most commonly used salts are: hydrochloride, Phosphates, nitrates

وحكينا ازيد الذائبيه لما يكون المحلول على شكل ملح

اكثر الاملاح المستخدمه



## B. Manufacturing Techniques:

### ● *Aqueous ophthalmic solution:*

\* Manufactured by dissolution of the **active ingredients** and a portion of the excipients into **all portion of water**.

بالمختصر بعد ما ذوبت المواد المطلوبه بالماء هون بدي اعملهم تعقيم عن طريق الحراره اذا ما بتاترو او عن طريق الفلتره اذا بتاترو بالحراره وبعد ما تخلص هاي الخطوه بزبط اللزوجه وبحط مواد حافظه وبوصل المنج للحجم النهائي عن طريق اضافه ماء معقم وهاد كلو يكون تحت aseptic condition

The sterilization of this solution done by **heat or by sterilizing Filtration** through sterile depth or membrane filter media into a sterile receptacle.

This sterile solution is then mixed with the additional required sterile components such as **viscosity –imparting agents, Preservatives** and the solution is brought to final Volume with **additional sterile water**.



# *Disadvantages of eye solutions:*

1 The very short time the solution stays at the eye surface.

The retention of a solution in the eye is influenced by viscosity.

2 Its **poor bioavailability** (a major portion i.e. 75% is lost via naso-lacrimal drainage).

يضل مده قصيره بالعين وهاد الو علاقه  
بالزوجه  
او ضعف بعاليه الدواء زي قلنا قبل انو  
نسبه 75% بتروح ل naso.....



## 2- suspensions:

\* If the **drug is not sufficiently soluble**, it can be formulated as a suspension.

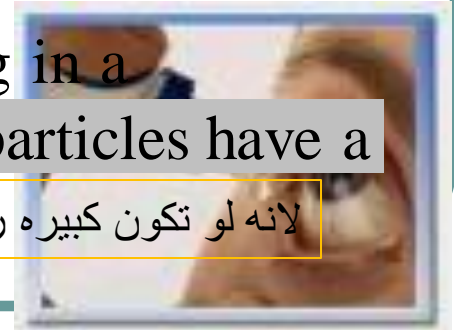
A suspension may also be desired to improve **stability**, **Bioavailability**, and **efficacy**.

بستخدم هاي الطريقة اذا كان الدواء مش ذائب بالماء وممكن استخدم الدواء الي مش ذائب لانه ممكن stability لدواء بتكون اسوأ اذا كان ذائب وبحسن bioavilab لدواء لما يكون particle لانه بطول contact بمنطقه العين

The major topical ophthalmic suspensions are the **steroid anti-inflammatory agents**.

An ophthalmic suspension should use the drug in a microfine form; usually 95% or more of the particles have a Diameter of **10 $\mu$ m** or less.

لانه لو تكون كبيره رح تعمل irritation



## 2-Suspensions (Cont.)

- The particles retained in the cul-de-sac → contact time and duration theoretically exceed solution suspension بهاي المنطه رح تتجمع جزيئات و هيك رح تزيد مده تعرض العين للمستحضر على عكس solution
- Particle size:
  - Affect surface area available for dissolution
  - Affect irritation potential → excessive tearing and rapid drainage
- pharmacist should emphasize:
  - Shaking well counse
  - Do not freeze → agglomerate

كل ما كانت الجزيئات اصغر كل ما زاد المساحه كل ما كان الامتصاص احسن فيقل irritation potential و كل ما قل tearing بتقل

اول اشئ لازم ارجه منيح  
وبعدين ممنوع اعمله تفريز

## *B. Manufacturing Techniques:*

- *Aqueous suspensions:*

Are prepared in much the same manner, except that  
Before bringing to the final volume with additional  
sterile water .

The solid that is to be suspended is previously rendered **sterile**  
**by – heat ,exposure to ethylene oxide ,ionizing radiation**  
**(gamma )**

The particle size should be monitored.

بدخل ال solid على vehicle  
بس قبل بعمله تعقيم حسب الطريقه الي  
تربط اله  
وبعدين بزبط partcils size

# 3. Emulsions

إذا عندي دوا ما بنوب بالماء اعمله على شكل suspension or emulsion

- Offer the advantage of delivering a poorly water-soluble drug in a solubilized form as eyedrop

- Drug is dissolved in non-aqueous vehicle (castor oil) and emulsified with water using **nonionic** surfactant

- Can be less irritating and better tolerated than purely non-aqueous vehicle

- Cyclosporine emulsion

هو بنوبه ب castor oil وتكون هاي الطبقة الداخليه والماء عباره عن الطبقة الخارجيه

تعتبر release relating to the eye



### 3- Gel-Forming Solutions

\* Solution that are liquid in the container and thus can be instilled as eye drops but forms gel on contact with the tear fluid and provide **increased contact time** with the possibility of **improved drug absorption** and **Duration of therapeutic effect**.

يكون عندي على شكل liquid داخل container حتى لما انقط منها على شكل drop بس لما توصل العين تتحول الى gel وهاد يزيد الي عليهم هايلايت

\* **liquid-gel phase transition-dependent** delivery system vary according to the **particular polymer(s) employed** and their mechanisms for triggering the Transition to a gel phase in the eye.

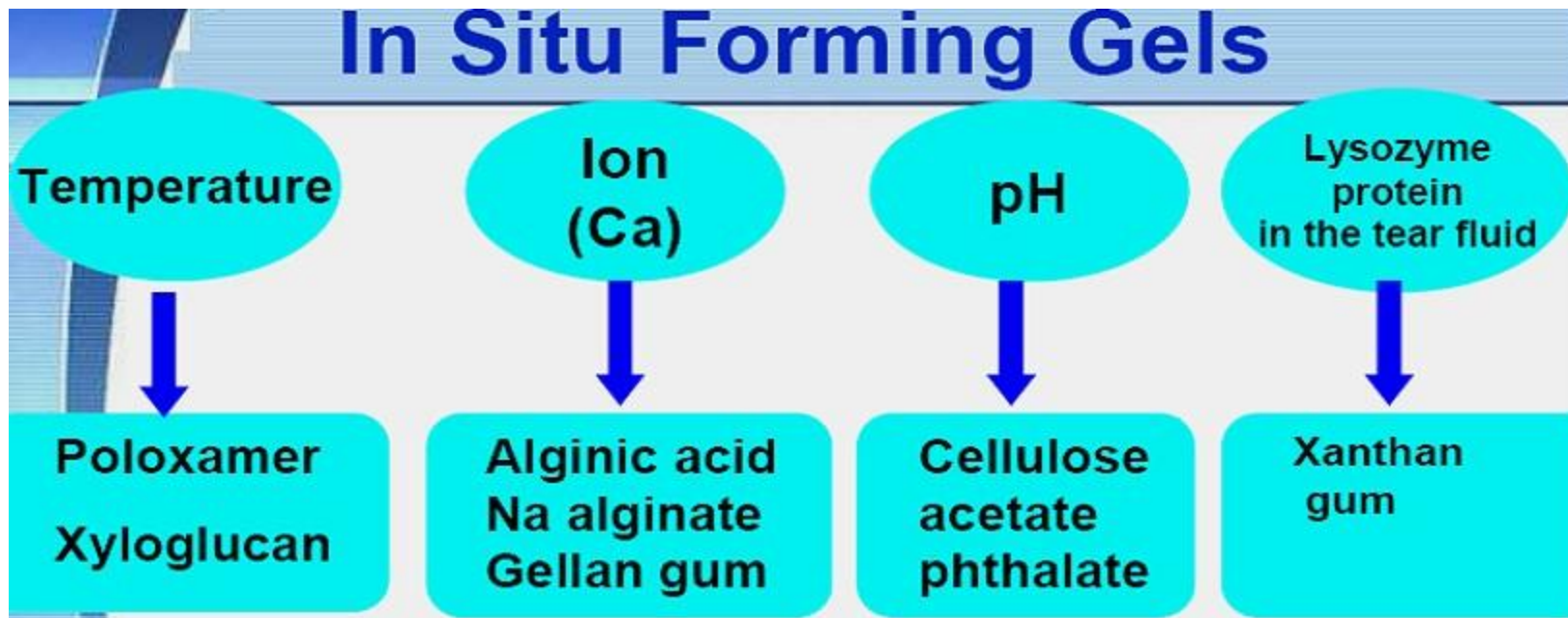
يعتمد على polymer تاي بستخمه لتحويل المحلول لجل

\*Take the advantage of **changes in temperature ,pH, ion sensitivity, lysozymes** upon contact with **tear fluid**.

هسا polymer بيتاثر ب ph temp ion lyso

# 3- Gel-Forming Solutions

كل بوليمر بيتاثر بنوع معين من العوامل



مش بحاجة لشرح  
شارحين حالهم من حالهم

# Inactive Ingredients in Topical Drops:

The inactive ingredients in ophthalmic solution and Suspension dosage forms are necessary to perform one or more of the Following functions:

1. Adjust tonicity
2. Buffer and adjust pH,
3. Stabilize the active ingredients against decomposition ,
4. Increase solubility,
5. Impart viscosity
6. And act as solvent.

بالإضافة الى اني بضيف الدواء نفسه في topical  
drop و اوريد drop بتحتوي على inactive  
ingredient



# 1- Tonicity and Tonicity-Adjusting Agents:

The pharmacist should adjust the tonicity of an ophthalmic solution correctly (i.e., exert an osmotic pressure equal to that of tear fluid, generally agreed to be **equal to 0.9% NaCl**).

بهمني انو يكون مساو لل osmotic pressure تتبع العين صوديوم الكلورايد

A range of **0.5-2.0%** NaCl equivalency **does not cause a marked pain response** and a range of **about 0.7-1.5%** should be acceptable to most person.

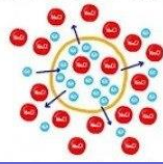
Hypertonic ophthalmic products are used to relieve corneal edema. **Commonly tonicity adjusting ingredients include : NaCl, KCL, buffer salts, dextrose, glycerin, propylene glycol, mannitol**



مرات ممكن يصنعو القطرات وتكون hypertonic ليش .... لان اذا عندي edema في corneal واحط hyperرح يخفف edema ويطلع السائل خارج العين من corneal والمواد الي تعمل hyper وتكون بالقطره عليهم هايلايت

# Isotonicity

HYPERTONIC



ركزو ثانيه هون هسا شو هو hypertonic بالضبط انو يكون تركيز المي جوا كثير عالي فبدي اطلع المي لبرا وادخل املاح حتى يصير متساويين تقريبا

Lacrimal fluid is isotonic with blood having an isotonicity value corresponding to that of 0.9% NaCl solution

بهمني اعمل solution تتبع القطره يكون زي lacrimal tonicity fluid (0.9%) NaCl وهاد ideal ولكن مش دايم لان eye can tolerate tonicity from (0.6-2%)

Ideally, an ophthalmic solution should have this isotonicity value

But

The eye can tolerate isotonicity from 0.6% to 2% NaCl without marked discomfort

طبعا هون تقدر تتحمل العين هلقد بدون ما يكون في ازعاج بالعين

Some ophthalmic solutions are necessarily hypertonic in order to enhance absorption and provide a concentration of the active ingredient strong enough to exert an effective action.

نرجع ونعيد هون بعض الناس نعملهم ophthalmic hypertonic

## 2- pH Adjustment and Buffers:

*pH adjustment is very important as pH affects*

هو بحكيلي لما اتحكم ب PH شو ممكن يصير  
تصير More stable تصير مريحه وسهله الاستخدام للعين رح يقلل irritation ويقلل افراز الدموع وهيك  
بتضل المادة الفعاه اطول

1 To render the formulation **more stable**

2 The **comfort, safety** and activity of the product.

Eye irritation → increase in tear fluid secretion →

Rapid loss of medication.

3 To enhance aqueous **solubility** of the drug.

4- To enhance the **drug bioavailability**

5- To maximize preservative **efficacy**





مکسل تقرا ايه !



ده الامتحان انت  
مستوعب !!

## 2- pH Adjustment and Buffers:

Ideally , every product would be buffered to a pH of 7.4 (the normal physiological pH of tear fluid ).

هسا منطقا لما بدى ازبط الدواء لازم يكون PH7ز4 زي تبع العين وهاد الاشى المثالي ولكن في بعض الادويه ما يزبط اكون 7.4

When necessary they are buffered adequately to maintain stability within this range for at least 2 years.

If buffers are required **there capacity is controlled to be As low as possible**( low buffer capacity) thus enabling the Tear to bring the pH of the eye back to the physiological range .

ابام بحتاج اعمل الادويه تبعت العين على low PH|فبنكون حاطين buffer system بحيث يكون low buffer عشان لما احط القطره على العين بسرعه توخذ PHتبع tear واتجنب هيك حدوث resistance من buffer تبع القطره

# pH & buffer

Normal tears have a pH of about 7.4 and possess some buffer capacity.

So

Any formulation having different pH than 7.4 will be neutralized by normal buffer of tears.

But

Most alkaloidal salts precipitate as the free alkaloid at this pH. And many drugs are chemically unstable at pH levels approaching 7.4.

So

For this reason, the buffer system should be selected that is nearest to the physiological pH of 7.4 & does not cause **precipitation** of the drug or its **rapid deterioration**.

لذلك يفضل يكون  
PH تتبع القطره  
قريب من PH تتبع  
العين

يرجع ويكرر نفس الحكي ولكن في شغلها اضافيه ومهمه انو ما يزيبط اعمل  
ادويه العيون على حيا الله PH مثلا اذا عملت قطره وكان PH اليها 5 تمام  
وفش مشكله لحد هسا ولكن اذا حكيتها بالعين ولان PH تتبع العين 7.4 رح  
يصير precipitation

### 3- Stabilizers & Antioxidants:

هاد الهدف من اضافته stabilizer

- \* **Stabilizers** are ingredients added to a formula to **decrease the rate of decomposition** of the active ingredients.
- \* **Antioxidants** are the principle stabilizers added to some ophthalmic solutions , primarily those containing epinephrine and other oxidizable drugs.

هنا الادويه الي يصير الها بسرعه اكسده مثل epinephrine الي تحتوي على فبضيف عليها مواد ضد الاكسده مثل

- \* **Sodium bisulfite or metabisulfite** are used in concentration up to 0.3% in epinephrine hydrochloride and bitartrate solutions.

Several antioxidant system have been developed :-

These consists of **ascorbic acid and acetylcysteine** and **sodium thiosulfate**.

# 4- Surfactants:

The order of surfactant toxicity is :

Very  
irritating  
for eye

تربط بس مش  
مفضله

يفضل  
استخدام  
هاي

anionic > cationic >> nonionic .

• **several nonionic surfactants** are used in relatively low Concentration to aid in dispersing insoluble ingredients in suspensions

and to achieve or to improve solution clarity (aid in solubilization).

Nonionic

استخدمه بتراكيز قليلة حتى ازيد من ذابيه  
بعض المواد الي ما بتذوب

• Those principally used are the sorbitan ether esters of oleic acid ( **polysorbate or tween 20 and 80** ).

هدول امثله على  
surfactant

Smallest possible conc.

## 5- Viscosity-Imparting Agents:

كمان هدول عندي  
viscosity بزيديو

Polyvinyl alcohol, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethylcellulose, and carbomers, are commonly used to increase the viscosity of solution and suspensions (to retard the rate of setting of particles)

They **increase the ocular contact time**, there by **decreasing the drainage rate**, increase the mucoadhesiveness and **Increasing the bioavailability**.

لما تزيد الزوجه رح يخلي القطره تطول بالعين وتقلل من معدل خساره القطره بالعين وهيك تحسن فعاليه الدواء

**Disadvantage** : 1. produce **blurring vision** as when dry, form a dry film on the eye lids. 2. make filtration more difficult .

commercial viscous vehicles are :

1. **polyvinyl alcohol (liquifilm)**
2. **hydroxypropyl methylcellulose (isopto )**

يستخدمو لترطيب  
العين وهدول كمان  
preservative

على الرغم من كل الايجابيات الا انو في سلبيات وهم انهم يعملو تشوش بالنظر يبطل الواحد يشوف صح لانو تلتصق على الرموش والجفن واخيرا صعوبه بالفلتره



## 6- Vehicles:

- Ophthalmic drop (using purified water USP) as the solvent.
- For intraocular products → water for injection, USP

Purified water meeting USP standards may be obtained by :

Distillation, deionization, or reverse osmosis.

طريقه تحضير الماء المعقم

Oils have been used as vehicles for several topical eye drops products that are extremely sensitive to moisture.

مع انو ننتبه ونحط معه antioxidant

When oils are used as vehicles in ophthalmic fluids, they must be of the highest purity.



# Packaging:

- Eye drops have been packaged almost entirely in plastic dropper bottles

The main advantage of the DropTrainer are:

- convenience of use by the patient
- decreased contamination potential
- lower weight
- lower cost
- The plastic bottle and dispensing tip is made of *low-density polyethylene (LDPE) resin*, which provides the necessary flexibility and inertness.
- The cap is made of harder resin than the bottle.



## *Packaging:*

A special plastic ophthalmic package made of **polypropylene** is introduced. The bottle is filled then sterilized by steam under pressure at 121°C.

Powder for reconstitution use glass containers , owing to their heat-transfer characteristics, which are necessary during the freeze-drying processes.



# Packaging:

- The glass bottle is made sterile by dry-heat or steam autoclave sterilization.
- Amber glass is used for light-resistance.

هدول للادويه الي ما  
تتحمل الضوء



# Topical Ophthalmic Drug Packaging Standard (drug label or bottle caps):

- B Blockers: Yellow, blue or both
- Mydriasis and cycloplegics: Red
- Miotics: Green
- NSAIDs: Gray
- Anti-infectives: Brown, tan
- Pink: steroids
- Orange: carbonic anhydrase
- Turquoise: prostaglandins



كل قطره عين الها لون معين  
وهي تساعد المريض ما يلبط  
بين قطراته وتساعد الصيدلاني  
عشان يشرح للمريض وكمان  
ممكن المريض يستصعب الاسم  
التجاري فيروح الصيدلاني يقله  
مثلا القطره الزرقا بالصبح  
والخضرا بالليل

SUPER MEMES

£\*KING\*£

مالك يسطا

MOHAMED ELMALIK 2 ▲

عم احمد

اسيل

مالو الحج