

# Rozwiązania w zakresie sporządzania recepturowych kropli do oczu

Anna Czech, Witold Jamróz, Renata Jachowicz

Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Adres do korespondencji: Anna Czech, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: mfczech@cyf-kr.edu.pl

**Solutions for the preparation of pharmaceutical compounding eye drops** · Difficulties in preparing pharmaceutical compounding due to the lack of certain substances pro recipe. It is allowed to use the medicines for the preparation of pharmaceutical compounding, provided that the prepare dosage forms meets the requirements of the pharmacopoeia, the required stability during use. Based on data from the literature and the study proposes solutions for the preparation of eye drops with phenylephrine, vancomycin, amphotericin B.

**Keywords:** eye drops, phenylephrine hydrochloride, vancomycin, amphotericin B

© Farm Pol, 2016, 72(11): 758–762

Zmiany chorobowe w obrębie gałki ocznej, a zwłaszcza rogówki i spojówki mają zazwyczaj podłoże bakteryjne, wirusowe lub grzybicze [1]. Obok zakażeń na tle alergicznym choroby infekcyjne narządu wzroku są najczęstszą przyczyną dolegliwości u dorosłych pacjentów. Zakażenia bakteryjne wywołane są najczęściej przez gronkowce (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), paciorkowce (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*), dwoinkę rzeżączki (*Neisseria gonorrhoeae*), pałeczkę *Haemophilus influenzae*, często poprzedzone są mechanicznym uszkodzeniem nabłonka rogówki albo niedrożnością dróg łzowych odprowadzających, co może prowadzić do powstania owrzodzenia rogówki. W celu leczenia stosowane są leki przeciwbakteryjne: chemioterapytyki oraz antybiotyki. W leczeniu infekcji powiek, spojówek, przedniego odcinka oka podawane są miejscowo m.in. antybiotyki i sulfonamidy, natomiast w przypadku bakteryjnego zapalenia rogówki fluorochinolony w połączeniu z antybiotykami aminoglikozydowymi, z uwagi na szeroki zakres ich działania.

Można również stosować leki rozszerzające źrenicę oraz krople nawilżające. W przypadku zakażeń szczepami bakterii *Staphylococcus aureus* opornymi na metycylinę oraz szczepami *Bacillus cereus* proponowana jest wankomycyna oraz fluorochinolony [1, 2].

Również zakażenia miejscowe *Candida*, *Fusarium*, *Aspergillus* są przyczyną owrzodzeń rogówki. Drobnoustroje grzybicze mogą powodować nie tylko stany zapalne i martwicę tkanek istoty właściwej rogówki, ale również stany zapalne wewnętrznych struktur gałki ocznej poprzez penetrację do komory przedniej lub tylnego odcinka gałki ocznej. W grzybiczych zapaleniach rogówki (*keratomycosis*) wywołanych przez drożdżaki stosuje się m.in. krople z amfoterycyną B w połączeniu z kroplami z flucytozyną, a także doustnie ketokonazol i flukonazol [1, 3].

Uzyskanie korzystnego efektu terapeutycznego w przypadku chorób infekcyjnych wiąże się m.in. z podaniem leku we wczesnej fazie zmian chorobowych, w odpowiedniej dawce i postaci, umożliwiając uzyskanie stężenia terapeutycznego w miejscu zakażenia.

Asortyment leków stosowanych w terapii okulistycznej obejmuje leki produkowane przez przemysł, jak również sporządzane w aptece dla indywidualnego pacjenta. Leki recepturowe, jako preparaty do bezpośredniego użycia po ich wykonaniu, ponownie zyskują na znaczeniu, przede wszystkim ze względu na możliwość ustalenia przez lekarza składu leku dostosowanego do stanu zaawansowania zmian chorobowych oraz indywidualnych cech chorego. Zgodnie z zapisem w monografii *Pharmaceutica* FP X „pacjent otrzyma preparat farmaceutyczny w odpowiedniej postaci, trwały oraz skuteczny przez wymagany okres” [4]. Sformułowanie to wskazuje na konieczność przemyślanego postępowania na

każdym etapie sporządzania leku, z uwzględnieniem właściwości fizykochemicznych poszczególnych składników oraz oceny cech finalnej postaci.

W preparatyce recepturowej również w zakresie leków do oczu coraz więcej problemów wynika z braku szerokiego asortymentu substancji *pro receptura*. Z tego względu dopuszcza się możliwość korzystania z gotowego produktu leczniczego pod warunkiem zasadności użycia go do przepisanej formy leku recepturowego. Sporządzanie tego rodzaju leku recepturowego wymaga szczegółowej analizy składników użytego produktu leczniczego, ich właściwości fizykochemicznych, wpływu na trwałość leku recepturowego w okresie jego przydatności do użycia oraz wykluczenia ewentualnych interakcji.

Analiza recept lekarskich wykazała, że coraz częściej okuliści przepisują krople do oczu m.in. z chlorowodorkiem fenylefryny, wankomycyną, amfoterycyną B. Są one przykładem leków, których wykonanie wiąże się z koniecznością użycia gotowego preparatu, np.: *Neosynephrin® POS 10%*, *Vancomycin-MIP® 500*, *Fungizone® 50 mg*, *AmBisome® 50 mg*.

### Przykłady kropli do oczu

#### Krople do oczu z chlorowodorkiem fenylefryny

Chlorowodorek fenylefryny należy do leków  $\alpha$ -sympatykomimetycznych. Przez aktywację receptorów  $\alpha$ -adrenergicznych powoduje obkurczenie naczyń. W okulistyce stosowany jest jako lek przeciwobrzękowy, zwężający naczynia, zmniejszający przekrwienie spojówek w stężeniu do 0,25%, w wyższych stężeniach powoduje rozszerzenie źrenicy w zapaleniu błony naczyniowej i obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, w diagnostyce przed wziernikowaniem dna oka oraz przed zabiegami chirurgicznymi m.in. usunięcia zaćmy. W postaci kropli do oczu stosowany jest w stężeniu 0,12–10% [1]. Z uwagi na brak substancji *pro receptura* do sporządzania kropli do oczu z fenylefryną proponowane jest użycie preparatu gotowego, w postaci kropli do oczu *Neosynephrin® POS 10%* (URSAPHARM). Zgodnie z informacją producenta preparat *Neosynephrin®-POS 10%* zachowuje trwałość 30 dni po otwarciu. W składzie tego

preparatu oprócz substancji czynnej jest chlorek benzalkoniowy oraz wersenian dwusodowy [5]. Krople z fenylefryną przepisywane są zazwyczaj w stężeniu 1%, 2,5%, 5%. W przypadku małego stężenia substancji leczniczej w kroplach konieczny jest dodatek substancji regulujących jego wielkość ciśnienia osmotycznego, np. 0,9% roztworu chlorku sodu, gdyż krople do oczu powinny być izoosmotyczne z płynem łzowym. Aplikacja roztworu hipotonicznego do oka może przyczynić się do wywołania zmian chorobowych w obrębie zewnętrznych struktur gałki ocznej. Należy mieć na uwadze również fakt, że w przypadku zespołu suchego oka ciśnienie osmotyczne płynu łzowego jest większe niż w warunkach fizjologicznych, wynosi ok. 340 mOsm/L. W takim więc przypadku uzasadnione jest stosowanie preparatów hipotonicznych. Z kolei preparaty hipertoniczne mogą powodować destabilizację płynu łzowego, a poprzez działanie drażniące – zwiększone łzawienie, tym samym większy ubytek substancji leczniczej.

Na podstawie wyników prac doświadczalnych wykonanych w Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji UJ CM, dotyczących sporządzania kropli do oczu z fenylefryną, zebrano w tabeli 1 wartości ciśnienia osmotycznego roztworów wodnych chlorowodorku fenylefryny o różnym stężeniu substancji leczniczej oraz po wprowadzeniu roztworu izotonizującego. Pomiar ciśnienia osmotycznego badanych roztworów dokonano przy użyciu osmometru Osmometr 800 cl Trident.

Jak wynika z danych, 1% i 2,5% wodne roztwory fenylefryny sporządzane z zastosowaniem preparatu *Neosynephrin® POS 10%* są hipotoniczne, natomiast 5% hipertoniczne. Z tego względu w przypadku sporządzania kropli do oczu o stężeniu 1% lub 2,5% substancji czynnej konieczne jest ich izotonizowanie.

#### Przykład sporządzania kropli do oczu z chlorowodorkiem fenylefryny

Rp.	
1% Sol. Neosynephrini	10,0
M.f. guttae ophthalmicae	
D.S. Krople do oczu	

Tabela 1. Wartości ciśnienia osmotycznego (mOsm/L) w zależności od stężenia i stosowanego rozpuszczalnika

Stężenie substancji leczniczej w kroplach	Rozpuszczalnik						
	woda	0,9% roztwór chlorku sodu	woda + 0,9% roztwór chlorku sodu				
			1+1	2+1	3+1	1+3	1+4
1%	98	346	238	-	-	273	286
2,5%	221	-	325	292	266	398	-
5%	435	-	549	-	-	-	-

### Proponowany sposób postępowania przy sporządzaniu kropli do oczu z fenylefryną

Odważyć 1,0 preparatu Neosynephrin®-POS 10%, uzupełnić 0,9% roztworem chlorku sodu i wody w stosunku 4+1 do masy 10,0 g w celu uzyskania roztworu izosmotycznego. Roztwór przesączyć przez sączek wyjalawiający (średnica porów 0,22 µm) do jałowej butelki, zamknąć jałową nakrętką z zakraplaczem.

Jakość sporządzonych kropli do oczu oceniono w oparciu o badania pH, ciśnienia osmotycznego, jałowości, bezpośrednio po sporządzeniu i po 14-dniowym okresie przechowywania w temperaturze 2–8°C. Zarówno po sporządzeniu, jak i po okresie przechowywania krople do oczu były klarowne, wartość ciśnienia osmotycznego (286–290 mOsm/L) oraz pH (4,7–4,8) nie uległa zmianie. W badaniach jałowości przeprowadzonych na podłożu tioglikolanowym płynnym i podłożu z hydrolizatem kazeiny i soi nie stwierdzono wzrostu drobnoustrojów [6].

### Krople do oczu z wankomycyną

Wankomycyna jest antybiotykiem glikopeptydowym o działaniu bakteriobójczym. Wykazuje aktywność wobec szczepów gronkowców i enterokoków opornych na inne antybiotyki. W okulistyce stosowana jest w leczeniu zakażeń rogówki, zakażeń szczepami *Staphylococcus aureus* opornymi na metycylinę (MRSA), w zapobieganiu infekcjom po operacji wszczepienia sztucznej rogówki. Stosowana jest w formie roztworów wodnych w stężeniach od 0,5% do 5% [1]. Z uwagi na brak surowca *pro receptura* do sporządzania kropli do oczu proponowane jest użycie preparatu do podania pozajelitowego Vancomycin-MIP® 500. Preparat ten wytwarzany jest w formie liofilizowanego proszku do sporządzania roztworu do infuzji i roztworu doustnego. Nie zawiera substancji

pomocniczych. Wankomycyna wykazuje trwałość w pH 3–5. Zgodnie z informacją producenta sporządzone roztwory do infuzji są trwałe 24 godziny, przechowywane w temp. 2–8°C [7].

Na podstawie danych z piśmiennictwa zebrano w tabeli 2 wartości pH i ciśnienia osmotycznego roztworów wankomycyny bezpośrednio po sporządzeniu oraz po 14-dniowym okresie przechowywania w temp. 2–8°C w zależności od stężenia substancji leczniczej oraz rodzaju rozpuszczalnika [8].

Analiza tych danych wskazuje na konieczność izotonizowania roztworów kropli do oczu z wankomycyną. Do ich sporządzania zaleca się stosowanie izotonicznego roztworu chlorku sodu oraz jako środka konserwującego chlorku benzalkoniowego [8, 9].

Według danych z piśmiennictwa proponowane jest sporządzanie kropli do oczu z wankomycyną, np. w stężeniu 0,14 mg/mL (1,4%), o następującym składzie:

Wankomycyna 500 mg	1 fiolka
Chlorek benzalkoniowy 0,5% roztwór	0,27 mL
Chlorek sodu 0,9% roztwór	do 35,5 mL [9].

Zgodnie z opisem zalecane jest rozpuszczenie zawartości fiolki preparatu zawierającej chlorowoderek wankomycyny w 0,9% roztworze chlorku sodu w celu przygotowania roztworu o stężeniu 50 mg/mL, a następnie po przeniesieniu do zlewki dodanie 0,5% roztworu chlorku benzalkoniowego, uzupełnienie izotonicznym roztworem chlorku sodu do objętości 35,5 mL i przesączenie przez wyjalawiający sączek membranowy do jałowej butelki, zamknięcie nakrętką z zakraplaczem.

W ramach badań dotyczących recepturowych kropli do oczu, realizowanych w Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji UJ CM, sporządzono krople do oczu z wankomycyną w stężeniu od 2,5% do 5%.

Tabela 2. Wartości pH i ciśnienie osmotyczne preparatów w zależności od stężenia substancji leczniczej i rodzaju rozpuszczalnika

Stężenie	Bezpośrednio po sporządzeniu		Po 14 dniach	
	pH	ciśnienie osmotyczne	pH	ciśnienie osmotyczne
Woda do wstrzykiwań				
5 mg/mL	3,2	16	3,3	60
30 mg/mL	2,8	39	2,7	65
50 mg/mL	2,7	65	2,8	95
0,9% roztwór chlorku sodu				
5 mg/mL	3,4	316	3,4	325
30 mg/mL	3,2	340	3,3	347
50 mg/mL	3,1	357	3,1	364

**Przykład sporządzenia kropli do oczu z wankomycyną**

Rp.	
2,5% Sol. Vancomycini	10,0
M.f. guttae ophthalmicae	
D.S. Krople do oczu	

**Proponowany sposób postępowania przy sporządzaniu kropli do oczu z wankomycyną**

W warunkach aseptycznych, do fiolki zawierającej chlorowoderek wankomycyny – preparat *Vancomycin-MIP® 500* – wprowadzić 10,0 g jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu [7]. 5,0 g roztworu pobrać do strzykawki i przenieść do zlewki, uzupełnić izotonicznym roztworem chlorku sodu do 10,0 g. Roztwór przesączyć przez sączonek membranowy o średnicy 0,22 µm do jałowej butelki. Zamknąć nakrętką z zakraplaczem. Jako opakowanie można użyć butelkę z tworzywa sztucznego lub szkła oranżowego z dopasowaną nakrętką z zakraplaczem.

Analiza sporządzonych 2,5% kropli do oczu nie wykazała zmian zawartości substancji leczniczej po 14-dniowym okresie przechowywania w temperaturze 2–8°C. Roztwory były klarowne, nie uległy też zmianie wartości pH (3,60–3,68) i ciśnienia osmotycznego (316–320 mOsm/L). Nie stwierdzono również wpływu rodzaju opakowania na zawartość substancji czynnej oraz właściwości fizykochemiczne podczas przechowywania [10].

**Krople do oczu z amfoterycyną B**

Amfoterycyna B jest antybiotykiem polienowym stosowanym w okulistyce w grzybiczym zapaleniu spojówki i rogówki wywołanym przez drożdżaki (*Candida albicans*, *Aspergillus* sp.). W celach terapeutycznych przepisywane są krople do oczu o stężeniu amfoterycyny w zakresie od 0,15% do 0,5% [1]. W przypadku stanów zapalnych wewnętrznych struktur gałki ocznej o podłożu grzybiczym substancja lecznicza aplikowana jest w postaci wstrzyknięć do ciała szklistego w dawce 0,005 mg/mL.

Z uwagi na brak surowca *pro receptura* do sporządzania kropli do oczu proponowane jest w piśmiennictwie użycie jednego z dwóch wymienionych poniżej preparatów do podania pozajelitowego [9].

- *Fungizone® 50 mg*, proszek do sporządzania roztworu do infuzji (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.). Preparat zawiera jako substancje pomocnicze sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, kwas deoksycholowy, sodu wodorofosforan (do ustalenia pH), kwas fosforowy (do regulacji pH) [11].

- *AmBisome® 50 mg*, proszek do sporządzania roztworu do infuzji (Gilead Sciences International Ltd. Wielka Brytania). Preparat zawiera jako substancje pomocnicze fosfatydylocholine sojową uwodornioną (HSPC), distearoilofosfatydyloglicerol (w postaci soli sodowej), cholesterol, sacharozę, alfa-tokoferol, disodowy bursztynian sześciowodny, sodu wodorotlenek, kwas solny (2,5 M). Amfoterycyna B jest wbudowana w lipidową błonę liposomów. Do podawania produktu *AmBisome®* we wlewie dożylnym można stosować filtr membranowy dołączony do zestawu o średnicy porów nie mniejszej niż 5 µm [12].

Zgodnie z informacją producenta amfoterycyna B wykazuje niezgodności z chlorkiem sodu oraz środkami konserwującymi, dlatego jako rozpuszczalnik proponowane jest użycie wody do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy [11, 12].

Według danych z piśmiennictwa proponowane jest sporządzanie kropli do oczu z amfoterycyną B w stężeniu 0,5% (m/V) w opisany poniżej sposób:

- Preparat *Fungizone® 50 mg*, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

*Amfoterycyna B 50 mg* 1 fiolka  
*Glukoza 5% roztwór* 10 mL [9].

Zalecane jest rozpuszczenie zawartości fiolki preparatu *Fungizone® 50 mg* w jałowym roztworze glukozy w celu uzyskania stężenia substancji leczniczej 5 mg/mL, następnie przeniesienie roztworu do butelki i zamknięcie nakrętką z zakraplaczem. Jako opakowanie można użyć butelkę z tworzywa sztucznego lub szkła oranżowego z dopasowaną nakrętką z zakraplaczem.

Uwaga: Roztwór amfoterycyny B jest roztworem koloidalnym, dlatego nie należy go sączyć.

Deoksycholan stosowany w preparacie *Fungizone®* w celu solubilizacji hydrofobowej amfoterycyny B może wywołać bolesność po aplikacji kropli do oka, z tego względu autorzy proponują zastosowanie preparatu *AmBisome®* zawierającego amfoterycynę B w postaci jednowarstwowych liposomów (*small unilamellar vesicles*, SUV). Z uwagi na umiejscowienie amfoterycyny B w warstwie fosfolipidowej ograniczony jest kontakt substancji leczniczej z komórkami nabłonka rogówki, odnotowane jest zmniejszone działanie toksyczne amfoterycyny B, zaś efekt działania jest wydłużony [13].

- Preparat *AmBisome® 50 mg*, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, amfoterycyna B w liposomach

*Amfoterycyna B 50 mg (AmBisome®)* 1 fiolka  
*Woda do iniekcji* 10 mL [9].

Zalecane jest rozpuszczenie zawartości fiołki preparatu *Ambisome*<sup>®</sup> w jałowej wodzie do wstrzykiwań, w celu uzyskania stężenia substancji leczniczej 5 mg/mL, następnie przeniesienie roztworu do jałowej butelki i zamknięcie nakrętką z zakraplaczem. Jako opakowanie można użyć butelkę z tworzywa sztucznego lub szkła oranżowego z dopasowaną nakrętką z zakraplaczem.

Liposomalny roztwór amfoterycyny B nie powinien być sączonej przez sączonej o średnicy porów mniejszej niż 1 μm [12]. Największą trwałość wykazuje w pH 5,6.

Zgodnie z danymi z piśmiennictwa i ChPL trwałość preparatu przechowywanego w temp. pokojowej wynosi 24 godziny, natomiast w temp. 2–8°C – 7 dni.

### Podsumowanie

Sporządzanie leków recepturowych do oczu z użyciem gotowego produktu leczniczego wymaga szczególnej analizy jego składu oraz krytycznej oceny zasadności jego zastosowania ze względu na właściwości zawartych w nim substancji pomocniczych. Substancje te nie mogą wykazywać cech, które mogłyby przyczynić się do podrażnienia gałki ocznej lub działań niepożądanych. Nie mogą też wpływać na jakość sporządzonego leku i jego trwałość w okresie przydatności leku recepturowego do użycia. Na przykładzie chlorowodoru fenylefryny, wankomycyny

i amfoterycyny B przedstawiono sposób wykonania kropli do oczu w oparciu o dane z piśmiennictwa i badania własne.

Otrzymano: 2016.09.26 · Zaakceptowano: 2016.10.28

### Piśmiennictwo

1. Kliniczna farmakologia okulistyka wyd. 2 red. Prost M.E., Jachowicz R., Nowak J.Z. Edra Urban&Partner sp. z o.o. Wrocław 2016.
2. Antoniak K.: Farmakoterapia zakażeń bakteryjnych narządu wzroku: Farm. Pol. 2009, 65(2): 124–131.
3. Müller G.G., Kara-José N., de Castro R. S.: Antifungals in eye infections: drugs and routes of administration Rev Bras Oftalmol. 2013, 72(2): 132–141.
4. Farmakopea Polska X. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2014.
5. Neosynephrin<sup>®</sup> POS 10%; <https://bazalekow.mp.pl/lek/61533,Neosynephrin-POS-10-krople-do-oczu.-roztwor=info>.
6. Czech A., Bucala-Śladowska K., Kasprovicz K., Jachowicz R., Jamróz W.: Środki konserwujące w recepturowych kroplach do oczu. Farm. Pol. 2016, 72(8): 546–549.
7. Vancomycin MIP 500 proszek do sporządzania roztworu do infuzji i roztworu doustnego <http://www.leki-informacje.pl/content/vancomycin-mip>.
8. Trissel L.A.: Trissel's stability of compounded formulations. American Pharmaceutical Association.
9. American Pharmacists Association COMPOUNDING GUIDE FOR OPHTHALMIC PREPARATIONS, Corrected Monograph, <https://www.pharmacist.com/>
10. Praca magisterska Łękawa Barbara: Rozwiązywanie trudności przy sporządzaniu recepturowych postaci leku do oczu. Kraków 2013.
11. Fungizone 50mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji ChPL; <http://www.leki-informacje.pl/content/fungizone>.
12. Ambisome, 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji ChPL; <http://www.leki-informacje.pl/content/ambisome>.
13. Moranda K, Bartoletti A.C., Bocho A., Barratt G., Brandely M.L., Chast F.: Liposomal amphotericin B eye drops to treat fungal keratitis: Physico-chemical and formulation stability. Int. J. Pharm. 2007, 344: 150–153.