

# Środki konserwujące w recepturowych kroplach do oczu

Anna Czech<sup>1</sup>, Katarzyna Bucala-Śladowska<sup>2</sup>, Andrzej Kasproicz<sup>2</sup>, Renata Jachowicz<sup>1</sup>, Witold Jamróz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

<sup>2</sup> Centrum Badań Mikrobiologicznych i Autoszczepionek im. Dr. Jana Bobra Sp. z o.o.

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

**Antimicrobial preservatives in prescription eye drops** · Antimicrobial preservatives are substances added to the formulation of eye drops to ensure that their sterility is maintained when used before “beyond-use” date. Their usage is recommended for all water containing formulations prepared in multi-dose containers. The research studies were conducted to evaluate the effectiveness of preservatives in eye drops preparations containing neomycin sulfate, pilocarpine hydrochloride, and potassium iodide without the addition of the β-phenylethyl alcohol which is proposed by the Polish Pharmacopoeia V.

**Keywords:** Antimicrobial preservatives, eye drops.

© Farm Pol, 2016, 72(3): 546–549

Preparaty do oczu są jałowymi, płynnymi, półstałymi lub stałymi preparatami przeznaczonymi do podania na gałkę oczną, do worka spojówkowego, na powiekę [1]. Ta droga aplikacji jest najczęstszą w przypadku większości schorzeń obejmujących przednie struktury gałki ocznej. Stosowane w tym celu leki recepturowe to przede wszystkim krople w formie jałowych roztworów lub zawiesin oraz maści [1]. Zależnie od właściwości substancji czynnej do sporządzania preparatów do oczu stosuje się substancje pomocnicze nadające im odpowiednie cechy. Są to substancje korygujące pH, ciśnienie osmotyczne, lepkość, zapewniające jałowość po sporządzaniu oraz w okresie przydatności do użycia. Przy doborze środka konserwującego powinno się uwzględnić stężenie gwarantujące jego skuteczność zabezpieczenia przed drobnoustrojami, trwałość preparatu, zgodność ze składnikami formułacji i materiałem opakowania. Idealny środek konserwujący nie powinien wykazywać działania drażniącego na tkankę gałki ocznej, przy jednocześnie

zachowanej skuteczności przeciwdrobnoustrojowej. W tym celu w lekach do oczu stosuje się zazwyczaj jeden środek konserwujący lub rzadziej mieszaniny 2- lub 3-składnikowe. Mieszaniny środków konserwujących, tj. alkoholu β-fenyletylowego z chlorkiem benzalkoniowym, boranem fenylortęciowym, azotanem fenylortęciowym, tiomersalem, p-hydroksybenzoesanem metylu i propylu, a także chlorku benzalkoniowego z octanem lub glukonianem chloroheksydyny, proponowane były w Farmakopei Polskiej V w monografii *Guttae Ophthalmicae* [2].

Połączenie dwóch środków konserwujących zwiększa spektrum aktywności przeciwbakteryjnej, co jest związane z różnym mechanizmem ich działania, może jednak dojść do nasilenia ich działań niepożądanych, szczególnie podczas długotrwałej terapii [3]. Wykazano m.in. większe podrażnienie nabłonka rogówki oka myszy po aplikacji preparatu zawierającego mieszaninę środków konserwujących tj. tiomersalu o stężeniu 0,02% i alkoholu β-fenyletylowego o stężeniu 0,4%.

W celu zwiększenia aktywności przeciwbakteryjnej chlorku benzalkoniowego wobec bakterii *Pseudomonas aeruginosa* stosowano dodatkowo jako składnik kropli do oczu wersenian sodu (EDTA) [3]. Wykazano zwiększoną aktywność środka konserwującego w jego obecności, gdyż tworząc kompleksy z jonami wapnia, destabilizuje ścianę komórkową bakterii. Stwierdzono jednak nasilenie działania drażniącego na rogówkę oka. Również proces gojenia rogówki po zabiegu keratektomii przebiegał wolniej po podaniu preparatu zawierającego chlorek benzalkoniowy i EDTA [3]. Także Collin i wsp. wykazali większe uszkodzenie komórek nabłonka rogówki oka królika po podaniu

kropki zawierających chlorek benzalkoniowy o stężeniu 0,01% i EDTA o stężeniu 0,1% w porównaniu z preparatem zawierającym tylko chlorek benzalkoniowy o tym samym stężeniu [4].

W składzie preparatów do oczu produkowanych przez przemysł najczęściej występuje jeden rodzaj środka konserwującego. Wśród analizowanych preparatów dostępnych w lecznictwie obecność mieszaniny środków konserwujących, tj. p-hydroksybenzoesanu metylu i propylu z tiomersalem, stwierdzono w preparacie Quinax® (tabela 1).

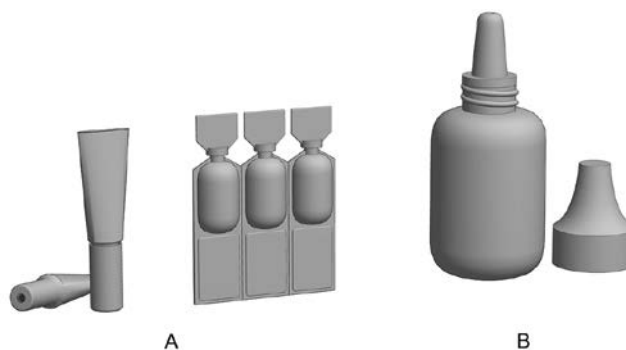
W recepturowych płynnych lekach do oczu zalecane jest stosowanie środka konserwującego, jeżeli preparat przygotowywany jest w opakowaniach wielodawkowych z użyciem wody jałowej jako rozpuszczalnika [1]. Ze względu na stwierdzone działania niepożądane lub czasem nawet toksyczność, wynikającą z właściwości środka konserwującego, dąży się do ich wyłączenia ze składu preparatu. Preparaty bez środków konserwujących zalecane są przede wszystkim w przypadku konieczności aplikacji na oko zranione, w trakcie lub po zabiegach chirurgicznych lub w przypadku występowania zmian alergicznych.

Nie można pominąć faktu, że odnotowuje się coraz więcej schorzeń infekcyjnych galki ocznej po stosowaniu preparatów bez środka konserwującego [5]. Jako przyczyny tego stanu wskazywane są: możliwość zanieczyszczenia leku, np. podczas sporządzania, niewłaściwe postępowanie chorego podczas aplikacji leku, niewłaściwy sposób przechowywania. Dwa ostatnie czynniki dotyczą również leków wytwarzanych przemysłowo. W wyniku niewłaściwej aplikacji preparatu, tj. dotknięcia końcówką zakraplacza m.in. powiek, worka spojówkowego, dłoni, dochodzi do zapoczątkowania procesu namnażania bakterii i tym samym zanieczyszczenia całego preparatu [6, 7]. Rozwiązanie stanowi sporządzanie preparatów w opakowaniach jednodawkowych.

W praktyce recepturowej do sporządzania kropli do oczu stosuje się oba rodzaje opakowań, tj. wielodawkowe lub jednodawkowe tzw. minimisy (rycina 1). Analiza recept z województwa śląskiego, wielkopolskiego i małopolskiego wykazała, że najczęściej wykonywane są krople w formie rozтворów, zawierające jako substancję czynną: jodek potasu, chlorowodorek pilokarpiny, detremomycynę, bromowodorek homatropiny, glicerol, siarczan atropiny, siarczan neomycyny. Rzadziej sporządzane są krople z metronidazolem, fluoresceiną, pantokainą, hydrokortyzonem, witaminą B<sub>12</sub>. W tabeli 2 zebrano przykłady przepisywanych przez lekarzy kropli do oczu z podaniem stosowanych stężeń. W trzeciej kolumnie wskazano środki konserwujące dla poszczególnych substancji leczniczych, które występują w składzie kropli do oczu produkowanych przez przemysł.

Tabela 1. Przykłady środków konserwujących w produktach leczniczych wytwarzanych na skalę przemysłową

Środek konserwujący	Preparat	Substancja lecznicza
Chlorek benzalkoniowy	Allergodil®	azelastyny chlorowodorek
	Alphagan®	brymonidyny winian
	Azopt®	brynzolamid
	Betoptic®	betaksolol
	Cosopt®	dorzolamid, tymololu maleinian
	Combigan™	brymonidyny winian, tymololu maleinian
	Cromohexal®	kromoglikan sodu
	Dorzolamid® Teva	dorzolamid
	Ganfort™	bimatoprost, tymololu maleinian
	Gentamycin® WZF 0,3%	gentamycyny siarczan
	Lacrima®	alkohol poliwinylowy
	Oftagel®	karbomer
	Oftaquix®	lewofloksacyna
	Polcrom®	kromoglikan sodu
	Proxacin® 0,3%	cyprofloksacyna
	Rozacom®	dorzolamid
	Starazolin®	tetryzyny chlorowodorek
	Tobropt® 0,3%	tobramycyna
Trusopt®	dorzolamid	
Xalatan®	latanoprost	
Xalacom®	latanoprost, tymololu maleinian	
Visine®	tetryzyny chlorowodorek	
Cetrymid	Artelac®	hypromeloza
	Keratostill®	hypromeloza, dekspantenol
	Vidisc® żel	karbomer
Chloroheksydyny diocjan	Vitreolent®	jodek sodu, jodek potasu
Nadboran sodu	GenTeal™	hypromeloza
	Genteal™ żel	hypromeloza, Carbopol®
	Starazolin® HydroBalance	hialuronian sodu
p-hydroksybenzoesan metylu/propylu Tiomersal	Quinax®	azapentacen (fakolizyna)
Polyquad®	Tears Naturale® II	hydroksypropylometyloceluloza, dekstran
Purite®	Refresh™	sól sodowa karboksymetylocelulozy
	Optive™	



Rycina 1. Rodzaje opakowań kropli do oczu: A) jednodawkowe, B) wielodawkowe

**Tabela 2.** Przykłady substancji leczniczych stosowanych w postaci recepturowych kropli do oczu z uwzględnieniem doboru środka konserwującego

Substancja lecznicza	Stężenie	Środek konserwujący
Atropiny siarczan	0,25%; 0,5%	chlorek benzalkoniowy disodu edetynian
		tiomersal
Chloramfenikol	0,5%; 1%	chlorobutanol
		chloroheksydyny dioctan
		tiomersal
Homatropiny bromowodorek	1%	chlorek benzalkoniowy
Neomycyny siarczan	0,5%	chlorek benzalkoniowy
Pilokarpiny chlorowodorek	1%; 2%; 3%; 4%; 6%	chlorek benzalkoniowy
Potasu jodek Sodu jodek	1%; 2%; 3%	p-hydroksybenzoesanu metylu i propylu
		chloroheksydyny dioctan
		tiomersal

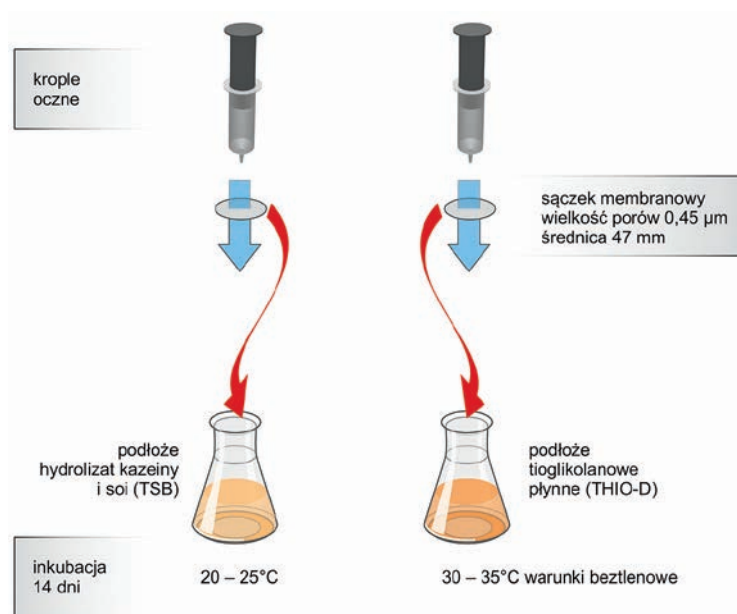
Chlorek benzalkoniowy jest najczęściej stosowanym środkiem konserwującym w preparatach do oczu. Jak wynika z danych podanych w tabeli 2, może być stosowany w kroplach do oczu z siarczanem atropiny, bromowodorkiem homatropiny, siarczanem neomycyny, chlorowodorkiem pilokarpiny. Skuteczność jego działania wiąże się z mechanizmem oddziaływania na strukturę warstwy lipidowej błon komórkowych drobnoustrojów. Wysoka wartość minimalnego stężenia hamującego (MIC) od 70 do 1200 mg/L dla szczepów *Pseudomonas aeruginosa* świadczy o stosunkowo dużej

oporności [8]. W przypadku innych szczepów bakterii Gram-ujemnych wartości są ok. 10-krotnie mniejsze. Chlorek benzalkoniowy może tworzyć niezgodności w obecności niektórych składników leku, np.: soli srebra, sulfonamidów, jodków, hydroksypropylometylocelulozy oraz może być adsorbowany na tworzywach sztucznych [3]. Stosowany przez dłuższy czas, może nasilać zmiany w obrębie nabłonka rogówki, nabłonka spojówki i oddziaływać na warstwę lipidową filmu łzowego [9].

Do sporządzania kropli do oczu z jodkiem sodu, jodkiem potasu zaleca się stosowanie roztworów p-hydroksybenzoesanów metylu i propylu. Są one szczególnie efektywne w preparatach, których pH mieści się w granicach od 4 do 9. W postaci niezdysonowanej wykazują większą skuteczność działania. Obecność w kroplach do oczu substancji polimerowych, np. pochodnych celulozy (HPMC, MC), poliwinylpyrolidonu może sprzyjać zmniejszeniu efektywności ich działania poprzez częściowe ich unieczynnienie. Mogą być także adsorbowane na powierzchni opakowań z tworzywa sztucznego. Obecność niejonowych substancji powierzchniowo czynnych może zmniejszać ich aktywność przeciwbakteryjną na skutek zamknięcia w micelach.

W świetle tych danych podjęto badania oceny skuteczności działania chlorku benzalkoniowego w stężeniu 0,01% jako jednego środka konserwującego w kroplach do oczu z chlorowodorkiem pilokarpiny, siarczanem neomycyny oraz mieszaniny p-hydroksybenzoesanu metylu i propylu w stężeniu 0,1% w kroplach do oczu z jodkiem potasu.

Krople do oczu sporządzono w łożu z laminarnym nawiewem jałowego powietrza umieszczonej w boksie aseptycznym. Zachowano wszelkie zasady postępowania, by zapobiec kontaktowemu zanieczyszczeniu drobnoustrojami. Do sporządzania kropli do oczu stosowano wodę do wstrzykiwań oraz dwa rodzaje substancji pomocniczych, tj. substancje izotonizujące: chlorek sodu do kropli z chlorowodorkiem pilokarpiny i jodkiem potasu, kwas borowy do kropli z siarczanem neomycyny oraz środki konserwujące, tj. chlorek benzalkoniowy do kropli z chlorowodorkiem pilokarpiny i siarczanem neomycyny oraz mieszaninę p-hydroksybenzoesanu metylu i propylu do kropli z jodkiem potasu. W tym celu sporządzono jałowe roztwory substancji pomocniczych, tj. 0,9% roztworu chlorku sodu, 1,9% roztworu kwasu borowego, 0,01% roztwór chlorku benzalkoniowego, 0,1% roztwór p-hydroksybenzoesanu metylu i propylu w roztworze izotonizującym. Preparaty wyjaławiano przez sączenie przez filtry o nominalnej wielkości porów 0,22 µm do butelek o pojemności 10 mL ze szkła oranżowego lub z tworzywa sztucznego i zamykano jałową nakrętką z zakraplaczem.



**Rycina 2.** Badanie jałowości – schemat postępowania

Badania kropli do oczu, tj. klarowność i jałowość, wykonywano bezpośrednio po sporządzeniu oraz po 14 i 30 dniach przechowywania w temp. 2–8°C. Otwierano je jeden raz dziennie, symulując warunki stosowania preparatów przez pacjenta. Badania klarowności przeprowadzone w opakowaniach szklanych nie wykazały zmian po 30 dniach od sporządzenia. Również po opróżnieniu opakowań z tworzywa sztucznego stwierdzono klarowność kropli.

Badania jałowości przeprowadzono zgodnie z wymaganiami farmakopealnymi (FP IX 2011), metodą z użyciem sączków membranowych [10]. Schemat postępowania przedstawiono na **rycynie 2**. W celu wykonania badania zawartość jednego pojemnika kropli przesączono przez sączek membranowy (uprzednio zwilżony jałowym 0,9% roztworem chlorku sodu o pH 7,0) o wielkości porów 0,45 µm i średnicy 47 mm. Po przesączeniu sączek przemyto trzykrotnie 100 mL jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu o pH 7,0 i przeniesiono w warunkach aseptycznych do kolby zawierającej podłoże z hydrolizatem kazeiny i soi (TSB). Analogicznie postępowano z drugim pojemnikiem, sączek umieszczono w podłożu tioglikolanowym płynnym (THIO-D). Podłoża inkubowano przez 14 dni, podłoże z hydrolizatem kazeiny i soi w temperaturze 20–25°C, natomiast podłoże tioglikolanowe płynne w temperaturze 30–35°C dodatkowo w warunkach beztlenowych. W czasie inkubacji oraz po jej zakończeniu kontrolowano wygląd podłoży. Nie zaobserwowano widocznego makroskopowo zmętnienia pożywek, świadczącego o wzroście drobnoustrojów.

Wyniki badań mikrobiologicznych wykazały skuteczność działania środków konserwujących w użytych stężeniach. Nie stwierdzono wzrostu drobnoustrojów w żadnym z badanych preparatów nawet po 30 dniach przechowywania, pomimo wielokrotnego otwierania opakowania, niezależnie od użytego opakowania (**tabela 3**).

Bezpośrednio po sporządzeniu sprawdzono szczelność zamknięcia opakowania. Wszystkie miały prawidłowo dokręconą nakrętkę.

**Tabela 3.** Wyniki badania czystości mikrobiologicznej kropli do oczu bezpośrednio po sporządzeniu oraz po 14 i 30 dniach przechowywania w temperaturze 2–8°C

Preparat	Podłoże z hydrolizatem kazeiny i soi			Podłoże tioglikolanowe płynne		
	0	14	30	0	14	30
2% Sol. Kalii iodidi	brak wzrostu			brak wzrostu		
0,5% Sol. Neomycyni sulfatis	brak wzrostu			brak wzrostu		
1% Sol. Pilocarpini hydrochloridi	brak wzrostu			brak wzrostu		

## Podsumowanie

Wyniki badań wykazały skuteczność użycia jednego środka konserwującego, tj. chlorku benzalkoniowego, którego stężenie w kroplach wynosi 0,01% do sporządzania kropli do oczu z chlorowodorkiem pilokarpiny i siarczanem neomycyny. W przypadku kropli z jodkiem potasu 0,1% stężenie środka konserwującego w formie mieszaniny p-hydroksybenzoesanu metylu i propylu zapewnia jałowość preparatu.

Otrzymano: 2016.05.16 · Zaakceptowano: 2016.07.12

## Piśmiennictwo

1. Farmakopea Polska X. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2014.
2. Farmakopea Polska V. Wydawnictwo Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Warszawa 1993.
3. Furrer P., Mayer J.M., Plazonnet B., Gurny R.: Ocular tolerance of preservatives on the murine cornea. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1999, 47: 105–112.
4. Collin H.B., Carroll N.: Ultrastructural changes to corneal endothelium due to benzalkonium chloride. *Acta Ophthalmol.* 1986, 64: 226–231.
5. Tu E.Y.: Balancing antimicrobial efficacy and toxicity of currently available topical ophthalmic preservatives. *Saudi J. Ophthalmol.* 2014, 28: 182–187.
6. Rahman M.Q., Tejwani D., Wilson J.A., Butcher I., Ramaesh K.: Microbial contamination of preservative free eye drops in multiple application containers. *Br J Ophthalmol.* 2006, 90: 139–141.
7. Geyer O., Bottone E.J., Podos S.P., Schumer R.A., Asbell P.A.: Microbial contamination of medications used to treat glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1995, 79: 376–379.
8. Grzybowska W., Młynarczyk G., Młynarczyk A., Bocian E., Luczak M., Tyski S.: Estimation of activity of farmakopeal disinfectants and antiseptics against Gram-negative and Gram-positive bacteria isolated from clinical specimens, drugs and environment. *Med Dośw Mikrobiol.* 2007, 59: 65–73.
9. Prost M.E., Jachowicz R., Nowak J.Z.: *Kliniczna farmakologia okulistyczna*, Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2013.
10. Farmakopea Polska IX. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2011.