



STERILIZACIJA in KAPLJICE ZA OKO

dr. Petra Kocbek

Ljubljana, november 2008

- Sterilne
- Aplikacija na očesno zrklo, na očesno veznico, v konjunktivalno vrečico
- Tekoče, poltrdne, trdne
- Vrste FO za oko:
 - Kapljice za oko
 - Raztopine za izpiranje očesa
 - Praši za pripravo kapljic za oko in raztopin za izpiranje očesa
 - Poltrdne FO za oko
 - Vložki za oko



- Sterilne raztopine ali suspenzije
- Pomožne snovi za izotoniziranje, uravnavanje viskoznosti, uravnavanje ali stabiliziranje pH, povečanje topnosti ZU ali stabiliziranje izdelka (konzervansi, antioksidanti)
- Preskusi (Ph. Eur. 6th Ed.)
 - Sterilnost
 - Preskus razpoložljive mase ali volumna
 - Velikost delcev
- Vsebniki: večodmerni (konzervans!) → max. 10 ml enoodmerni
- Označevanje: dodani konzervans, rok uporabe po odprtju vsebnika (max. 4 tedne)

Zahteve za kapljice za oko

1. Sterilnost
2. Izotoničnost
3. Evhidričnost
4. Bistrost oz. ustrezna velikost delcev

1. Sterilnost

- Odsotnost vseh živih mikroorganizmov.
- Ne moremo zagotoviti s preskušanjem, ustrezno validiran postopek izdelave.
- Metode priprave sterilnih izdelkov:
 - končna sterilizacija:
 - suha toplota
 - sterilizacija s paro (avtoklaviranje)
 - ionizirajoče sevanje
 - sterilizacija s plini
 - membranska filtracija
 - aseptična priprava

2. Izotoničnost (I)

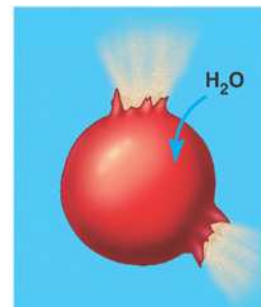
- Izotoničnost: raztopina ima enak osmotstki tlak kot telesne tekočine.
- Izoosmotičnost \neq izotoničnost!
- Solzna tekočina \approx 290-310 mOsm/l \approx 0,9 % NaCl
- Za oko so sprejemljive raztopine, ki ustrezajo 0,7 – 1,4 % NaCl
- Izračun osmolarnosti:

- Za neelektrolite:

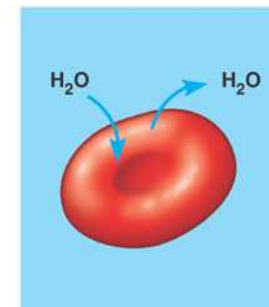
$$\frac{\text{g snovi/l raztopine}}{\text{MM}} * 1000 = \text{mOsm/l}$$

- Za močne elektrolite:

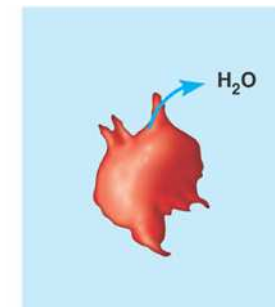
$$\frac{\text{g/l}}{\text{MM}} * \text{št. nastalih ionov} * 1000 = \text{mOsm/l}$$



hipotonična raztopina



izotonična raztopina



hipertonična raztopina

2. Izotoničnost (II)

- Osmol: masa topljenca, ki v 1 l raztopine izkazuje enak osmotski tlak kot 1 mol idealne neionizirane spojine v 1 l raztopine.

- Raultov zakon:

$$\Delta T = E \cdot c \quad \text{za neelektrolite}$$

$$\Delta T = i \cdot E \cdot c \quad \text{za elektrolite}$$

E...molarno znižanje zmrzišča vode, krioskopska konstanta (- 1,86 kgK/mol)

c...molalnost (~ molalna koncentracija) raztopljenih neelektrolitov ali elektrolitov

i... van't Hoffov koeficient, ki pomeni število ionov pri popolni disociaciji

- Kri, solzna tekočina, tkivne tekočine zmrznejo pri - 0,52 °C

3. Evhidričnost

- pH solzne tekočine 7,4
- Za oko so sprejemljive raztopine s pH 7,3 – 9,7
- pH kapljic za oko: kompromis topnost
ZU/stabilnost ZU/fiziološka kompatibilnost
- Uporaba pufrov

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log_{10} \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Henderson-Hasselbachova enačba

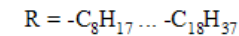
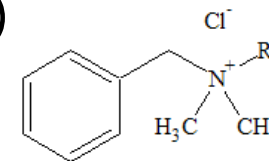
4. Bistrost

- Brez delcev
- Filtracija pred končno sterilizacijo oz. hkrati s sterilizacijo (membranska filtracija)

Konzervansi

- Večodmerne vodne kapljice za oko
- Dokazana učinkovitost uporabljenega konzervansa
- Kompatibilnost

- Ozek nabor ustreznih konzervansov za oftalmike:
 - Benzalkonijev klorid (0,01 m/v %)



- Drugi konzervansi: tiomersal, cetilpiridinijev klorid, fenilživostebrov nitrat/acetat/borat, parabeni, substituirani alkoholi in fenoli
- **NE** konzerviramo: enoodmerne kapljice za oko (količina, ki ne presega zaloge za enega bolnika za en dan)

Primarna ovojnina za kapljice za oko

- Vsebnik opremljen z nastavkom za kapljanje ali kapalko ali mu je kapalka priložena
- Vsebnik in zaporka morata zagotavljati sterilnost izdelka ves čas roka uporabnosti
 - Plastični iz polietilena ali polipropilena
 - Stekleni vsebnik



Izdelava vodnih kapljic za oko (I)

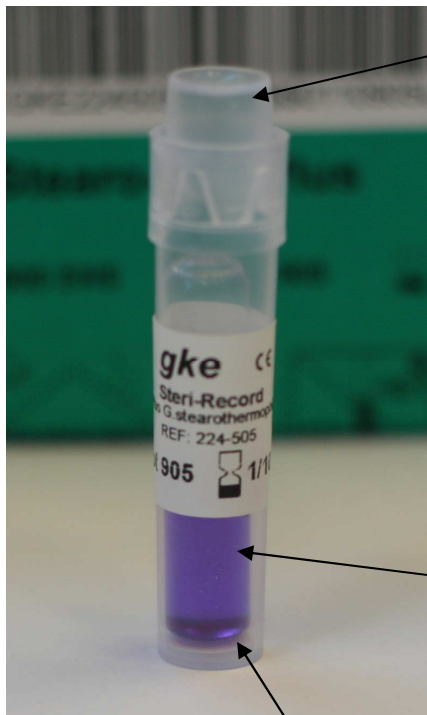
1. Čiščenje steklenega pribora in vsebnika (razstavljena steklenička)
 2. Sterilizacija pribora in vsebnika
 - Steklovina:
sterilizator z vročim suhim zrakom; **160 °C, 2 h** (Ph. Eur. 6th Ed.)
 - Gumijasti in plastični deli vsebnika:
sterilizacija s paro; **121 °C, 15 min, 2 bar** (Ph. Eur. 6th Ed.)
- kontrola procesa sterilizacije: biološki in kemični indikatorji

Biološki in kemični indikatorji

- Ugotavljamo ali so bili med sterilizacijo doseženi sterilizacijski pogoji (T, P, para) oz. ugotavljamo učinkovitost sterilizacijskega postopka
 - Kemični indikatorji: snovi, ki imajo sposobnost, da med sterilizacijskim procesom spremenijo bodisi kemijske bodisi fizikalne značilnosti → rezultat takoj
 - Biološki indikatorji: standardizirani pripravki izbranih mikroorganizmov → potrebno inkubiranje

| Metoda sterilizacije | Biološki indikator |
|-------------------------------|------------------------------------|
| Sterilizacija s paro | <i>Bacillus stearothermophilus</i> |
| Suha toplota | <i>Bacillus subtilis</i> |
| Ionizirajoče sevanje | <i>Bacillus pumilus</i> |
| Sterilizacija z etilenoksidom | <i>Bacillus subtilis</i> |

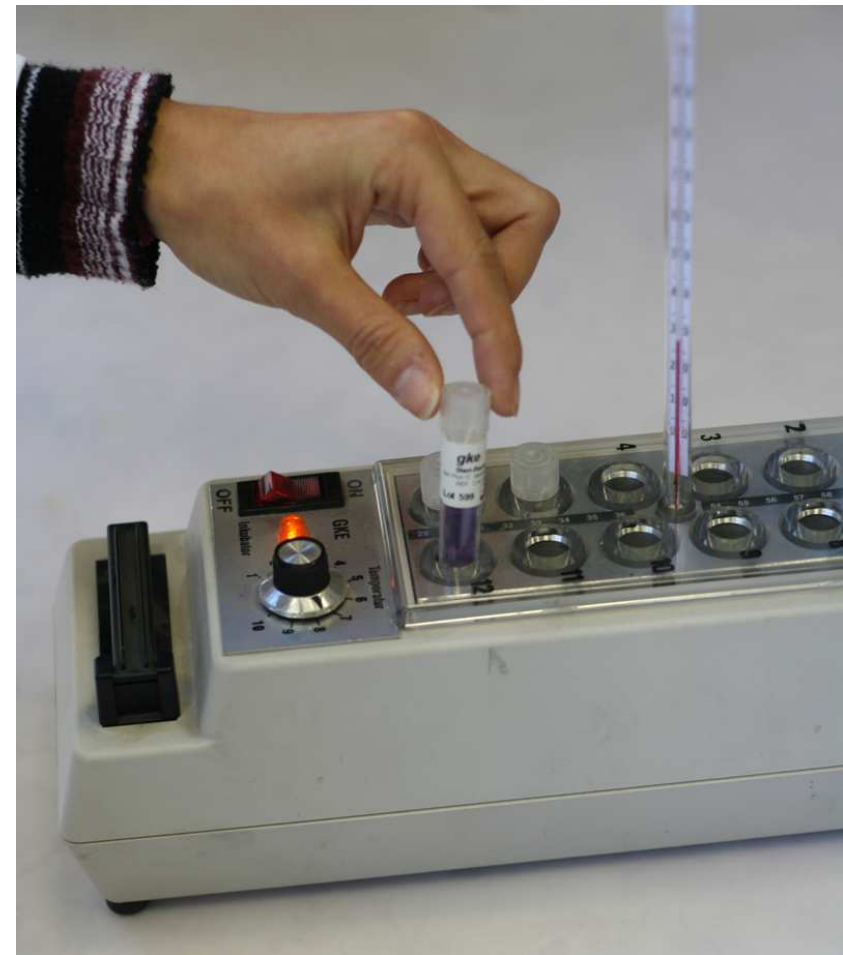
Biološki indikator



za paro propusten
pokrovček

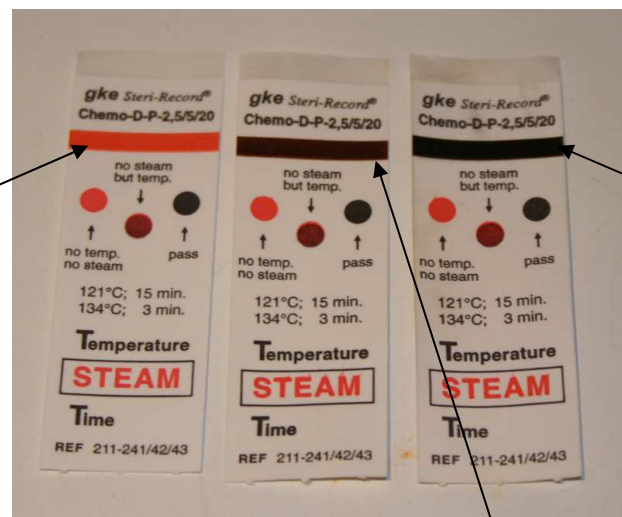
ampula
z gojiščem

nosilec
s spori



Kemični indikator

pred sterilizacijo



po sterilizaciji:
sterilizacijski pogoji
so bili doseženi

po sterilizaciji: T dosežena,
para ni prodrla do indikatorja

Izdelava vodnih kapljic za oko (II)

3. Izračun količine vode, ki daje z zdravilno učinkovino izotonično raztopino

Receptura

Atropinijev sulfat *1,0 %*

Izdelaj izotonične in evhidrične kapljice za oko 10,0 ml

Izdelava vodnih kapljic za oko (III)

Appendix B Isotonic Solution V—Values^{26, a,b}

| DRUG (0.3 g) | WATER NEEDED FOR ISOTONICITY (mL) | DRUG (0.3 g) | WATER NEEDED FOR ISOTONICITY (mL) | DRUG (0.3 g) | WATER NEEDED FOR ISOTONICITY (mL) |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Alcohol | 21.7 | Epinephrine hydrochloride | 9.7 | Silver nitrate | 11.0 |
| Ammonium chloride | 37.3 | Ethylmorphine hydrochloride | 5.3 | Silver protein, mild | 5.7 |
| Amobarbital sodium | 8.3 | Fluorescein sodium | 10.3 | Sodium acetate | 15.3 |
| Amphetamine phosphate | 11.3 | Glycerin | 11.7 | Sodium bicarbonate | 21.7 |
| Amphetamine sulfate | 7.3 | Holocaine hydrochloride | 6.7 | Sodium biphosphate, anhydrous | 15.3 |
| Antipyrine | 5.7 | Homatropine hydrobromide | 5.7 | Sodium biphosphate | 13.3 |
| Apomorphine hydrochloride | 4.7 | Homatropine methylbromide | 6.3 | Sodium bisulfite | 20.3 |
| Ascorbic acid | 6.0 | Hyoscyamine sulfate | 4.7 | Sodium borate | 14.0 |
| Atropine methylbromide | 4.7 | Neomycin sulfate | 3.7 | Sodium iodide | 13.0 |
| Atropine sulfate | 4.3 | Oxytetracycline hydrochloride | 4.3 | Sodium metabisulfite | 22.3 |
| Bacitracin | 1.7 | Penicillin G, potassium | 6.0 | Sodium nitrate | 22.7 |
| Barbital sodium | 10.0 | Penicillin G, sodium | 6.0 | Sodium phosphate | 9.7 |
| Bismuth potassium tartrate | 3.0 | Pentobarbital sodium | 8.3 | Sodium propionate | 20.3 |
| Boric acid | 16.7 | Phenobarbital sodium | 8.0 | Sodium sulfite, exsiccated | 21.7 |
| Butacaine sulfate | 6.7 | Physostigmine salicylate | 5.3 | Sodium thiosulfate | 10.3 |
| Caffeine and sodium benzoate | 8.7 | Pilocarpine hydrochloride | 8.0 | Streptomycin sulfate | 2.3 |
| Calcium chloride | 17.0 | Pilocarpine nitrate | 7.7 | Sulfacetamide sodium | 7.7 |
| Calcium chloride (6 H ₂ O) | 11.7 | Piperocaine hydrochloride | 7.0 | Sulfadiazine sodium | 8.0 |
| Chlorobutanol (hydrated) | 8.0 | Polymyxin B sulfate | 3.0 | Sulfamerazine sodium | 7.7 |
| Chlortetracycline sulfate | 4.3 | Potassium chloride | 25.3 | Sulfapyridine sodium | 7.7 |
| Cocaine hydrochloride | 5.3 | Potassium nitrate | 18.7 | Sulfathiazole sodium | 7.3 |
| Cupric sulfate | 6.0 | Potassium phosphate, monobasic | 14.7 | Tetracaine hydrochloride | 6.0 |
| Dextrose, anhydrous | 6.0 | Procainamide hydrochloride | 7.3 | Tetracycline hydrochloride | 4.7 |
| Dibucaine hydrochloride | 4.3 | Procaine hydrochloride | 7.0 | Viomycin sulfate | 2.7 |
| Dihydrostreptomycin sulfate | 2.0 | Scopolamine hydrobromide | 4.0 | Zinc chloride | 20.3 |
| Ephedrine hydrochloride | 10.0 | Scopolamine methylnitrate | 5.3 | Zinc sulfate | 5.0 |
| Ephedrine sulfate | 7.7 | Secobarbital sodium | 8.0 | | |
| Epinephrine bitartrate | 6.0 | | | | |

Izračun:

300 mg ZU...4,3 ml vode
100 mg ZU...**1,4 ml vode**

^a This table of *Isotonic Solution Values* shows volumes in mL of water to be added to 300 mg of the specified drug in sterile water to produce an isotonic solution. The addition of an isotonic vehicle (commonly referred to as diluting solution) to make 30 mL yields a 1% solution. Solutions prepared as directed above are iso-osmotic with 0.9% sodium chloride solution but may not be isotonic with blood (see Appendix A for hemolysis data).

^b The V values for drugs that do not appear in Appendix B but are listed in Appendix A can be calculated from the sodium chloride equivalent for 1% drug. Example—Calculate the V value for anileridine HCl (Appendix A defines E = 0.19).

$$\frac{100 \text{ mL Soln}}{0.9 \text{ NaCl}} \times \frac{0.19 \text{ g NaCl}}{1 \text{ g drug}} \times 0.3 \text{ g drug} = 6.33 \text{ mL Soln}$$

for dilute solution

$$6.33 \text{ mL soln} \approx 6.33 \text{ mL water} \therefore V = 6.33 \text{ mL water}/0.3 \text{ g drug.}$$

Remington, str. 265

Izdelava vodnih kapljic za oko (IV)

4. Izbira ustreznega pufra in konzervansa glede na zdravilno učinkovino

Izdelava vodnih kapljic za oko (V)

Tabela 8.2 - Izbira pufra in konzervansa glede na učinkovino

| Učinkovina | Pufno-izotonična raztopina pH | Konzervans |
|--------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| fosfatni pufer | | |
| Aethylmorphini chloridum | ÖAB 9 5,3 DAC 4-6 | ÖAB 9 benzalkonijev klorid 0,02 % DAC klorheksidin acetat 0,01 % |
| Atropini sulfas | ÖAB 9 6,45 DAC 5,5 Ph.Jug.IV 5-6 | ÖAB 9 benzalkonijev klorid 0,02 % BP 80 benzalkonijev klorid 0,01 % DAC fenilmerkuri nitrat 0,002 % FM 79, BP 80 fenilmerkuri acetat |
| Homatropini bromidum | ÖAB 9 6,45 Ph.Jug.IV 5-6 | ÖAB 9 benzalkonijev klorid 0,02 % BP 80 benzalkonijev klorid 0,01 % FM 79 Plv. conservans Ph.Jug.III BP 80 klorheksidin acetat 0,01 % |
| Physostigmini salicylas | ÖAB 9 6,45 | ÖAB 9 benzalkonijev klorid 0,02 % BP 80 benzalkonijev klorid 0,01 % FM 79 fenilmerkuri nitrat 0,002 % |
| Pilocarpini chloridum | ÖAB 9 6,85 DAC 4-6 Ph.Jug.IV 4,5-5,5 | ÖAB 9 benzalkonijev klorid 0,02 % BP 80 benzalkonijev klorid 0,01 % DAC klorheksidin acetat 0,01 % FM 79 fenilmerkuri acetat 0,002 % |
| Scopolamini bromidum | ÖAB 9 6,45 | ÖAB 9 benzalkonijev klorid 0,02 % FM 79 benzalkonijev klorid 0,02 % |
| boratni pufer | | |
| Zinci sulfas | ÖAB 9 6,3 DAC 4-6 | ÖAB 9 fenilmerkuri acetat 0,002 % DAC fenilmerkuri nitrat 0,002 % FM 79 fenilmerkuri nitrat 0,002 % BP 80 fenilmerkuri nitrat 0,002 % |

Sestava pufer-izotoničnih raztopin

- I 1,9 % raztopina borove kisline
 II 2,65 % raztopina natrijevega tetraborata (Na₂B₄O₇ · 10H₂O)
 III 2,55 % raztopina natrijevega dihidrogenfosfata (NaH₂PO₄ · 2H₂O)
 IV 1,85 % raztopina natrijevega hidrogenfosfata (Na₂HPO₄)

| Raztopina | pH | Sestava v ml | | | |
|----------------|--------|--------------|-----|-----|----|
| | | I | II | III | IV |
| boratni pufer | pH 8,5 | 5 | 5 | | |
| boratni pufer | pH 8,0 | 7 | 3 | | |
| boratni pufer | pH 7,3 | 8,5 | 1,5 | | |
| fosfatni pufer | pH 7,3 | | | 2 | 8 |
| fosfatni pufer | pH 6,8 | | | 4 | 6 |
| fosfatni pufer | pH 6,6 | | | 5 | 5 |
| fosfatni pufer | pH 6,4 | | | 6 | 4 |
| fosfatni pufer | pH 6,0 | | | 8 | 2 |

Izračun:

Količina pufer izotonične raztopine:
 10,0 ml - 1,4 ml = **8,6 ml**

6 ml razt. III ...10 ml pufra
 x ml razt. III...8,6 ml pufra → x = **5,2 ml**

Volumen raztopine IV:
 8,6 ml - 5,2 ml = **3,4 ml**

Izdelava vodnih kapljic za oko (VI)

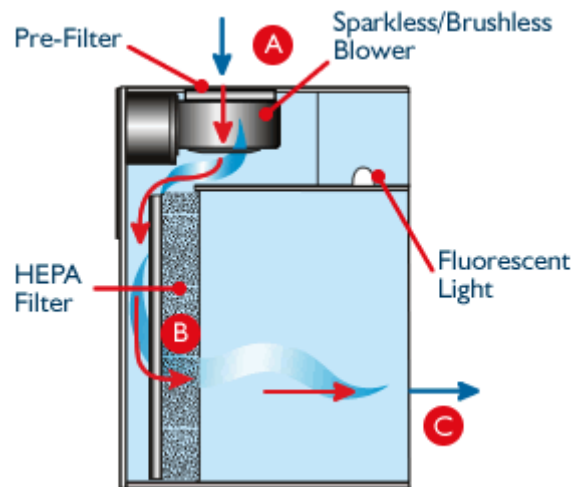
Za izdelavo kapljic za oko potrebujemo:

- 0,1 g atropinijevega sulfata
- 1,4 ml vode za injekcije (Bz)
- 5,2 ml osnovne raztopine III (Bz)
- 3,4 ml osnovne raztopine IV (Bz)

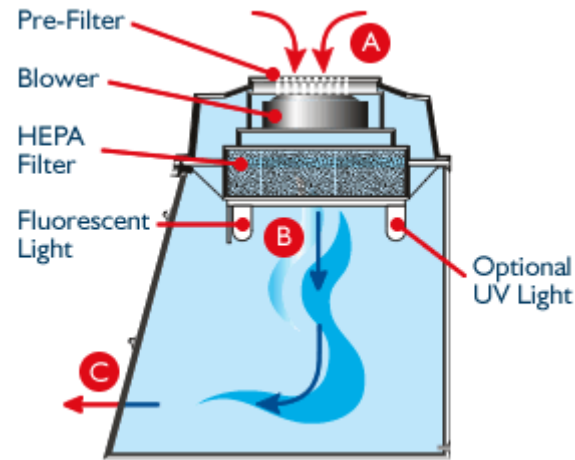
Izdelava vodnih kapljic za oko (VII)

5. Aseptična priprava kapljic za oko

■ LAF komora



horizontalni pretok
filtriranega zraka

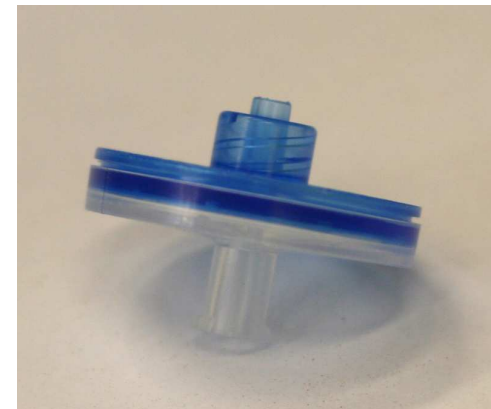


vertikalni pretok
filtriranega zraka

■ Membranska filtracija

Membranska filtracija

- Velikost por: $\leq 0,22 \mu\text{m}$
- Filtracija v predhodno sterilizirane vsebnike
- Adsorpcija: ZU, konzervansi!!!
- Preskus integritete filtra:
 - Preskus z mehurčki ("bubble point test")
 - Preskus z zadrževanjem tlaka ("pressure hold test")
 - Preskus hitrosti difuzije ("diffusion rate test")



Bubble point test



Izdelava oljnih kapljic za oko

- Oljne kapljice: ZU, ki so težko topne v vodi ali so občutljive na vlago
 1. Čiščenje pribora in vsebnikov
 2. Sterilizacija pribora in vsebnikov
 3. Priprava vehikla za oljne kapljice
 4. Aseptična izdelava kapljic za oko

Vehikli za oljne kapljice

- Z visoko viskoznostjo: ricinusovo olje
- S srednjo viskoznostjo: arašidovo, sezamovo in druga rastlinska olja
- Z nizko viskoznostjo: srednjeveržni trigliceridi

Nevtralizirano olivno olje

- Določanje kislinskega števila (Ph. Eur. 6th Ed; 2.5.1.)
- Kislinsko število: mg KOH za nevtralizacijo prostih maščobnih kislin v 1 g pripravka.

Za 100 g olivnega olja: $\text{g Na}_2\text{CO}_3 \times 10 \text{ H}_2\text{O} = \text{kislinsko št.} \times 1,07$

| | |
|----------------------------------|----------------------------|
| <i>Olivno olje</i> | <i>100,0 g</i> |
| <i>Natrijev karbonat</i> | <i>kolikor je potrebno</i> |
| <i>Voda za injekcije</i> | <i>kolikor je potrebno</i> |
| <i>Brezvodni natrijev sulfat</i> | <i>5,0 g</i> |
| <i>Natrijev klorid</i> | <i>2,5 g</i> |

- Ponovno določimo KŠ: olje je ustrezno: $\text{KŠ} \leq 0,2$

Primer 1

Koliko g NaCl moramo dodati k 25 ml 2 % raztopine pilokarpinijevega klorida, da dobimo izotonično raztopino? Znižanje zmrzišča 2 % raztopine pilokarpinijevega klorida je $-0,262\text{ }^{\circ}\text{C}$.

R:

→ *znižanje zmrzišča izotonične raztopine: $\Delta T_g = 0,52\text{ }^{\circ}\text{C}$*

→ *dodamo NaCl, ki zniža zmrzišče za:*

$$\Delta T_g = (0,52 - 0,262)\text{ }^{\circ}\text{C} = 0,258\text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$0,9\text{ \% NaCl} \dots 0,52\text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$x \quad \text{NaCl} \dots 0,258\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow x = 0,447\text{ \%}$$

K 25 ml raztopine moramo dodati $0,447\text{g}/4 = \underline{0,112\text{ g NaCl}}$

Primer 2

Koliko NaCl moramo dodati, da dobimo izotonično raztopino:

| | |
|----------------------|---------------------|
| Nafazolinijev klorid | 0,02 % |
| Cinkov sulfat | 0,25 % |
| NaCl | kolikor je potrebno |
| Voda za injekcije | 30,0 ml |

R:

30 ml izotonične raztopine: $30 \text{ ml} \cdot 0,009 \text{ g/ml} = 0,27 \text{ g}$

Prispevek učinkovin: 1 g naf. Cl ... 0,27 g NaCl

0,006 g naf. Cl ... $x \rightarrow x = 0,002 \text{ g NaCl}$

1 g ZnSO_4 ... 0,15 g NaCl

0,075 g ZnSO_4 ... $y \rightarrow y = 0,011 \text{ g NaCl}$

\rightarrow skupaj: $0,002 \text{ g} + 0,011 \text{ g} = 0,013 \text{ g}$

\rightarrow dodati moramo še: $0,27 \text{ g} - 0,013 \text{ g} = \underline{0,257 \text{ g NaCl}}$

Primer 3

Izdelaj 10 ml izotoničnih in evhidričnih kapljic za oko z 0,1 % atropinijevim sulfatom.

- količina učinkovine: $0,1 \text{ g}/100 \text{ ml} \times 10 \text{ ml} = 0,01 \text{ g}$

- volumen vode, s katerim daje ZU izotonično raztopino:

300 mg ZU... 4,3 ml vode

0,01 g ZU ... x ml vode $\rightarrow x = \underline{0,14 \text{ ml vode}}$

\rightarrow postopek izdelave: učinkovino raztopimo v 0,14 ml vode za injekcije in dopolnimo z izotonično pufrno raztopino do predpisanega volumna.