

**Uniwersytet Medyczny
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Studium Kształcenia Podyplomowego**

***Antyseptyczne leki oczne sporządzane w
recepturze aptecznej***

Praca specjalizacyjna z farmacji aptecznej

mgr farm. Justyna Nestorowicz

Opiekun specjalizacji: mgr farm. Magdalena Fast

Wrocław 2022

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	3
2. Sporządzanie kropli do oczu w warunkach aptecznych	3
3. Krople do oczu z chlorheksydyną.....	5
3.1. Sposób sporządzania kropli ocznych z chlorheksydyną (0,02%) w recepturze aptecznej.....	6
4. Krople do oczu z wankomycyną.....	7
4.1. Sposób sporządzania kropli ocznych z wankomycyną (2,5%) w recepturze aptecznej	8
5. Krople do oczu z amfoterycyną.....	9
5.1 Sposób sporządzania kropli do oczu z amfoterycyną B (0,25%) w recepturze aptecznej	9
6. Krople do oczu z worykonazolem	10
6.1 Sposób sporządzania kropli ocznych z 1% worykonazolem w recepturze aptecznej.....	11
7. Krople do oczu z flukonazolem	12
7.1 Sposób sporządzania kropli ocznych z 0,2% flukonazolem w recepturze aptecznej.....	12
8. Podsumowanie	13
Bibliografia	13

1. WSTĘP

Sporządzanie leków w recepturze aptecznej wciąż stanowi ważny aspekt pracy farmaceuty. Daje ono możliwość personalizacji leczenia, poprzez wybranie odpowiednich składników stanowiących lek. W przypadku okulistyki pomimo, szerokiego wyboru preparatów gotowych, wciąż zachodzi potrzeba indywidualnego podejścia do pacjenta, m.in. ze względu na alergie pacjentów czy potrzebę niestandardowego podejścia do leczenia.

Skomplikowane infekcje bakteryjne lub grzybicze dają konieczność terapii substancjami poza zarejestrowanymi wskazaniami („off-label”) jako leki recepturowe miejscowo w podaniu do oka. Grupą leków, które mogą zostać wykorzystane jako składniki leków recepturowych to substancje wykazujące działanie antyseptyczne. Chlorheksydyna, wankomycyna, amfoterycyna, worykonazol i flukonazol to przykłady substancji dostępnych jako surowiec farmaceutyczny, bądź preparat gotowy, które posiadają potencjał do wykorzystania ich w leczeniu okulistycznym.

2. SPORZĄDZANIE KROPLI DO OCZU W WARUNKACH APTECZNYCH

Lekom stosowanym do oczu stawiany jest szereg wymagań: jałowość, izotoniczność, odpowiednie pH i lepkość, oraz nie powinny zawierać zanieczyszczeń nierozpuszczalnych. (1 str. 405) W przypadku stosowania konserwantów, nie powinny one wchodzić w reakcję z innymi substancjami stanowiącymi składniki leku.

Jałowość. Jest to fundamentalny parametr wszystkich preparatów przeznaczonych do leczenia okulistycznego. Niezachowywanie czystości mikrobiologicznej niesie ryzyko wywołania zakażenia, co może skutkować ciężkimi uszkodzeniami wzroku. Aby preparat do stosowania okulistycznego spełniał ten parametr, powinien być: sporządzany w warunkach aseptycznych, wyjałowiony odpowiednią metodą. Czystość mikrobiologiczna powinna zostać utrzymana przez czas stosowania leku przez pacjenta (stosowanie konserwantów lub odpowiednich pojemników jednodawkowych). (2 str. 150)

W praktyce aptecznej, do utrzymania odpowiednich warunków, stosuje się łoże z laminarnym nawiewem jałowego powietrza, wykorzystujące system filtrów, w tym filtr HEPA. Przed przystąpieniem do pracy należy odpowiednio przygotować powierzchnię – umyć wodą z detergentem, następnie zastosować środek dezynfekujący np. etanol 70°, 1% roztwór chlorku beznalkoniowego, 0,2% roztwór glukonianu chlorheksydyny. (1 str. 406) Do szafki aseptycznej wykładamy wszystkie potrzebne utensylia i substancje, następnie włączamy nawiew oraz lampę UV na 30 minut. Należy pamiętać, zastosowane procedury utrzymują wymaganą klasę czystości wytwarzania leku do 1 godziny. Po upływie wspomnianego czasu pracy należy powtórzyć naświetlanie przez 20 minut. (1 str. 406)

Izotoniczność. Sporządzone krople do oczu muszą posiadać podobne ciśnienie osmotyczne, co płyn łzowy – 280-300mOsm/l. (1 str. 408) Stężenia substancji leczniczych stosowanych w roztworach okulistycznych są niskie, powoduje to, że są zazwyczaj hipotoniczne, stąd w celu poniesienia ciśnienia stosuje się chlorek sodu, azotan potasu, kwas borowy lub glukozę. (2 str. 155) Lepiej tolerowane są krople hipertoniczne niż hipotoniczne. Wartość ciśnienia można oznaczyć za pomocą osmometru, w przypadku braku dostępności odpowiedniego urządzenia, można tę wartość obliczyć. W tym celu wykorzystuje się wartość stałej krioskopowej. Określa ona o ile obniża się temperatura krzepnięcia roztworu w stosunku do czystego rozpuszczalnika. 1 mol substancji niedysocjującej rozpuszczonej w 1 kg wody, obniża temperaturę krzepnięcia o 1,86°C. (1 str. 408) Według FPV w przypadku kropli ocznych wartość ta powinna się mieścić w przedziale 0,5-0,62 °C. Odpowiada to wartości 280-334 mOsm/l.

Stosuje się wzór:

$$x = \frac{0,56^\circ - \Delta t}{\Delta s}$$

gdzie: x – ilość substancji obojętnej potrzebnej do izotonizowania roztworu (g/100g)

Δt – obniżenie temperatury krzepnięcia roztworu, który należy doprowadzić do izotonii

Δs – obniżenie temperatury krzepnięcia dla substancji obojętnej (1g/100g)

Obniżenie temperatury krzepnięcia oblicza się ze wzoru:

$$\Delta t = \frac{1,86^\circ\text{C} \times i \times g \times 100}{m \times 100}$$

gdzie: i – ilość jonów powstałych w wyniku dysocjacji

g- stężenie substancji

m – masa molowa substancji rozpuszczonej (1 str. 411)

Ułatwiające obliczenia są tabele zawierające wartości Δt oraz tabele z FP dotyczące sporządzania izotonicznych roztworów do oczu.

Izohydria. Fizjologiczne odczyn pH płynu łzowego to 7,0-7,4. Roztwory o pH pomiędzy 3,5-8,5 mogą być stosowane i nie będą podrażniać oka. (1 str. 413) Roztwory pomocnicze służące do wyrównywania izohydrii to: bufor fosforanowy (pH 6-8) – najczęściej stosowany; bufor boranowy (pH 6,8-91) – stosowany do np. chlorowodoru fenylefryny czy ksylometazoliny; bufor cytrynianowy (pH 2,5-6,5) –

stosowany do np. bimatoprostu czy deksmetazonu. (3) W praktyce aptecznej buforuje się głównie krople do oczu z antybiotykami, gwarantujące im odpowiednią rozpuszczalność, trwałość i skuteczność. W innych przypadkach buforuje się na życzenie okulisty.

Lepkość. Zwiększenie lepkości kropli do oczu wydłuża czas kontaktu leku powierzchnią oka. Najczęściej stosowanymi substancjami wykorzystywanymi w tym celu są pochodne celulozy (głównie metyloceluloza), karbomery i alkohol poliwinylowy. Obecnie w Polsce nie ma zarejestrowanego surowca do receptury, który mógłby spełniać taką funkcję.

3. KROPLE DO OCZU Z CHLORHEKSYDYNĄ

Chlorheksydna jest to pochodna biguanidyny o silnych właściwościach bakteriobójczych. Zazwyczaj jest stosowana w stężeniu 0,2% w celu odkażania narzędzi chirurgicznych lub rąk. Dodatkowo znalazła zastosowanie podczas urologicznych zabiegów chirurgicznych, stanach zapalnych jamy ustnej oraz hamowaniu gromadzenia się płytki nazębnej. (4 str. 856)

Jako lek wykorzystywany w okulistyce, chlorheksydynę stosuje się przy leczeniu nawracającego zapalenia rogówki oraz owrzodzenia rogówki spowodowane pełzakami z rodziny *Acanthamoeba*. (5) Pełzakowe zapalenie rogówki zazwyczaj objawia się nieostrym widzeniem, bólem oka, nadwrażliwością na światło, w późniejszych etapach może dojść do obrzęku spojówek i powiek, zaczerwienienia oczu, czy występowaniu w przednich warstwach rogówki pierścieniowatych nacieków. W kolejnych fazach choroby może pojawić się ropa oraz coraz mocniejszy obrzęk rogówki. Objawy zazwyczaj dotyczą jednego oka. (6) Skutkiem tej jednostki chorobowej może być nawet utrata wzroku.

Najbardziej narażoną na zachorowanie grupą są osoby noszące soczewki kontaktowe, zwłaszcza w sposób nieprawidłowy. Główne błędy to: niezdejmowanie soczewek podczas kąpieli, noszenie ich zbyt długo, brak odpowiedniej higieny podczas zakładania oraz zdejmowania, nieprawidłowe przechowywanie soczewek. (7) Leczenie pełzakowatego zapalenia rogówki opiera się na: chlorheksydynie, dibromopropamidynie, pentamidynie oraz biguanidzie poliheksametylenowym (PHMB). Obiecujące rezultaty otrzymano stosując połączenie chlorheksydyny (0,02%) i propamidyny (0,1%) zakraplając oko co godzinę przez kilka miesięcy. (6)

Krople z pochodną biguanidu stosuje się do odkażania oczu przed zabiegami okulistycznymi w przypadku uczulenia pacjenta na jodopowidon, który cały czas stanowi główną substancję wykorzystywaną w tym celu. (8) Istnieje badanie, które stwierdza jednakową skuteczność antyseptyczną chlorheksydyny i kompleksu jodu, dodatkowo badani pacjenci odczuwali mniejszy dyskomfort podczas zakraplania oczu kroplami z chlorheksydyną. (9)

3.1. Sposób sporządzania kropli ocznych z chlorheksydyną (0,02%) w recepturze aptecznej.

Istnieją dwa zarejestrowane surowce chlorheksydyny – dioctan chlorheksydyny w postaci proszku krystalicznego oraz diglukonian chlorheksydyny w postaci 20% roztworu. Biorąc pod uwagę bardzo niskie stężenie substancji można sądzić, że substancję można bezpośrednio rozpuścić w płynie izotonizującym 0,9% NaCl, jednakże istnieje niebezpieczeństwo wytrącenia się nierozpuszczalnego w wodzie chlorku chlorheksydyny.

Należy najpierw wykonać roztwór pomocniczy 1% chlorheksydyny w wodzie. Rozpuszczalność pochodnej biguanidu w tym rozpuszczalniku to 0,06g/100ml (10). W razie nie powodzenia tego procesu, należy lekko podgrzać przygotowywany roztwór.

Dla wykonania konkretnego składu leku należy pobrać odpowiednią ilość roztworu pomocniczego i rozpuścić do wskazanego stężenia w izotonicznym roztworze chlorku sodu. Kolejno należy wykonać sączenie wyjąławiające do wybranego opakowania – jałowej butelki bądź do pojemników jednodawkowych (minimsów). Dobrą formą opakowania będą minimsy zgrzewane, ponieważ dzięki możliwości ich zakręcania oraz przechowania ich przez w temp. 2-8° C zachowują jałowość przez okres 24 h po otwarciu. Pacjent ma pewność, że lek będzie odpowiedniej jakości. W przypadku jałowej butelki wielodawkowej, standardowe stężenie służące do konserwowania kropli wynosi 0,01%, stąd można stwierdzić, iż krople o stężeniu zachowują swoją jałowość przez 7 dni. Nie udało się wyszukać badania, które by stwierdzało, jak długo po otwarciu krople ze stężeniem 0,02% zachowają czystość mikrobiologiczną.

Alternatywą dla zwykłej butelki z zakraplaczem są nowe opakowania firmy Amapack. Są to 5 ml lub 10ml sterylne butelki z wewnętrznym systemem zachowującym jałowość, stosowane do roztworów wodnych (firma wyprodukowała również tego rodzaju butelki do roztworów olejowych i emulsji, jednak w tym przypadku, nadawać będą się tylko te wykorzystywane do roztworów wodnych). Dzięki opatentowanej technologii PureFlow®, po wypuszczeniu kropli z butelki, system uniemożliwia ponowne zaciągnięcie zanieczyszczonego powietrza. (11) To opakowanie zapewnia jałowość roztworu do pół roku, jeżeli opakowanie pozostaje zamknięte, oraz przez 30 dni po otwarciu. Warunkiem jest brak wstępowania innych czynników mające możliwość skrócenia czas kuracji (np. stabilność roztworu).

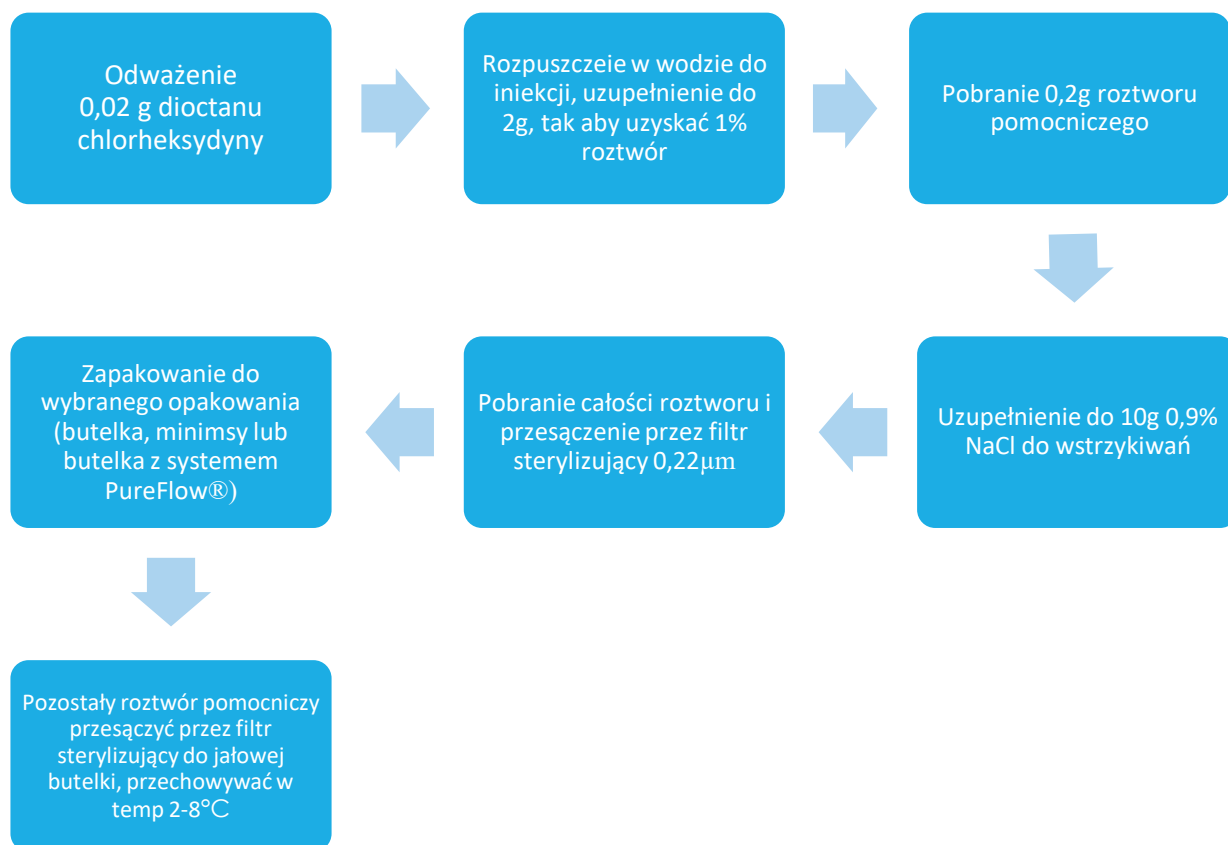
Zatem mając receptę o składzie:

Sol. 0,02% Chlorhexidini 10,0

M.f.gutt.ophtalm.

S. 4x1 kropla OPL

Należy wykonać następujące czynności:



4. KROPLE DO OCZU Z WANKOMYCYNĄ

Wankomycyna jest to lek przeciwbakteryjny z grupy glikopeptydów oddziałujący na hamowanie syntezy ściany komórkowej bakterii. Mechanizm działania polega na wiązaniu się z D-alanylo-D-alaniną, przez co zahamowana jest polimeryzacja peptydoglikanu ściany komórkowej. Ponadto zaburza przepuszczalność błony komórkowej i syntezę RNA. (12) Zakres jej działania to Gram-dodatnie tlenowce i beztlenowce. Istotnie znaczenie ma jej działanie na gronkowce, w tym MRSA, *Streptococcus pneumoniae*, w tym szczepy odporne na penicylinę, enterokoki oraz *Clostridium difficile*. Antybiotyk ten nazywany jest „lekiem ostatniej szansy” w wypadku ciężkich zakażeń gram(+) bakteriami. Wankomycyna jest stosowana i.v. m.in. przy: zapaleniu wsierdza, posocznicy, zakażeniu OUN oraz górnych dróg oddechowych. Dodatkowo p.o. stosuje się ją w leczeniu rzekomobłoniastego zapalenia jelit. (4 str. 748) Dużym problemem jest rosnąca oporność, na ten glikopeptydowy antybiotyk, wielu szczepów mikroorganizmów np.: VRSA - Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* oraz VRE Vancomycin-resistant Enterococcus.

W okulistyce lek ten stosowany jest przy:

- profilaktyce zabiegów okulistycznych – iniekcje do ciała szklistego co 1h przez 24-48h (13)
- zakażeniu rogówki „keratitis” – zwykle stosowane stężenie to 2,5% w postaci kropli do oczu (14)

- zakażeniu wnętrza gałki ocznej „endophthalmitis” – zastrzyki doszklistkowe 1mg/0,1ml wankomycyny wraz z 2,25mg/0,1ml ceftazydymu (ewentualnie można wykorzystać również połączenie wankomycyna i amikacyna). (14) Zakażenie to często jest obserwowane po wykonaniu popularnego zabiegu – operacji zaćmy.

4.1. Sposób sporządzania kropli ocznych z wankomycyną (2,5%) w recepturze aptecznej

Na rynku nie ma w czystej wankomycyny zarejestrowanej jako surowiec do receptury. Krople należy przygotować z preparatu gotowego. Najwygodniejsze będzie użycie preparatu Vankomycin-MIP 500 w postaci fiolki z liofilizowanym proszkiem. Wankomycyna wykazuje trwałość fizykochemiczną w pH 3-5. (15) Samo rozpuszczenie wankomycyny w wodzie daje roztwór o pH nawet poniżej 3, dodatkowo ciśnienie osmotyczne byłoby zbyt niskie. Zachodzi konieczność izotonizowania. (15) Łatwo dostępnym i nie dającym niezgodności rozpuszczalnikiem jest 0,9% NaCl. Krople można zabezpieczyć mikrobiologicznie konserwantem – chlorkiem benzalkoniowym. (15) Obecnie niestety, nie jest od dostępny jako surowiec do sporządzania leków recepturowych.

Wykonując lek w warunkach aseptycznych należy wprowadzić do fiolki z wankomycyną, za pomocą jałowej igły i strzykawki, 0,9% chlorek sodu. Po rozpuszczeniu proszku, potrzeba przenieść roztwór do wytarowanej zlewki, opcjonalnie dodać roztwór konserwantu, jeżeli naszym docelowym opakowaniem jest jałowa butelka. Na koniec uzupełniamy 0,9% NaCl do wymaganej wagi, przesączamy przez sączek wyjąławiający do minimsów lub butelki z nakrętką z zakraplaczem. Gotowy lek zachowuje trwałość przez 14 dni przechowywany w temperaturze 2-8°C. (15) Ze względu na odpłatność 100% leku recepturowego, najkorzystniejsze ekonomicznie dla pacjenta, będzie zapakowanie roztworu do jałowej butelki z tworzywa sztucznego, z zakraplaczem.

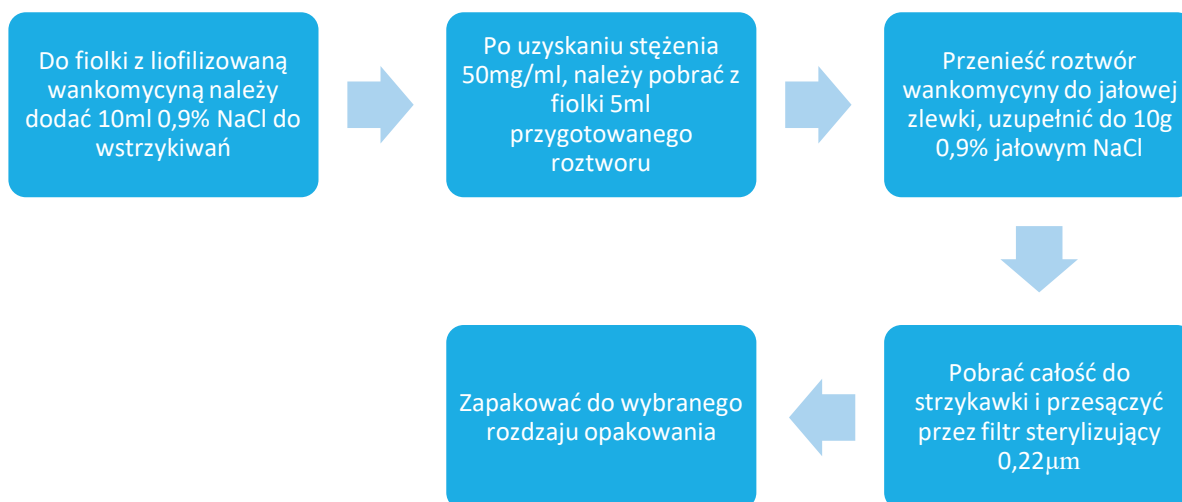
Zatem mając recepturę o składzie:

Sol. 2,5% Vancomycini 10,0

M.f.gutt.ophtalm.

S. krople do oczu

Należy wykonać następujące czynności:



5. KROPLE DO OCZU Z AMFOTERYCYNĄ

Amfoterycyna jest to makrocykliczny antybiotyk polienowy. Mechanizm działania polega na wiązaniu się z błoną komórkową grzyba, dokładniej ze znajdującymi się w niej sterolami. Dochodzi do zmiany przepuszczalności błony, a przez to do obumierania komórki. (16) Ten lek przeciwgrzybiczy jest szczególnie wskazany w ciężkich zakażeniach, wywołanych szczepami *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus* i *Histoplasma*, grzyby wywołujące mukormikozę, w tym wrażliwe szczepy *Absidia*, *Mucor* i *Rhizopus*, oraz zakażeń wywołanych przez pokrewne wrażliwe szczepy *Conidiobolus*, *Basidiobolus* i *Sporothrix*. (17)

W okulistyce lek ten jest wykorzystywany do leczenia grzybiczego zapalenia rogówki. Objawia się ona bolesnością oka, zaczerwienieniem, zamglonym widzeniem oraz nadwrażliwością na światło. Może doprowadzić do owrzodzenia rogówki, a nawet ślepoty. (18) Choroba ta nie jest zbyt rozpowszechniona w naszej szerokości geograficznej. Głównie występuje w strefie tropikalnej i subtropikalnej. Najczęściej do zakażenia następuje w wyniku urazu. Zakażeni to przeważnie osoby pracujące w rolnictwie, obcujące z roślinną materią organiczną. (18) Amfoterycyna i Natamycyna są lekami pierwszego wyboru. (19) W celach leczniczych stosuje się krople o stężeniach 0,15-0,5%. W przypadku zakażenia głębszych części gałki ocznej stosuje się iniekcje doszklistkowe w dawce 0,005 mg/ml. (15)

5.1 Sposób sporządzania kropli do oczu z amfoterycyną B (0,25%) w recepturze aptecznej

Nie ma zarejestrowanej amfoterycyny pro receptura. Do wykonania leku z tą substancją należy użyć preparatu gotowego. W Polsce można wykorzystać dwa preparaty ampułki z proszkiem do sporządzania infuzji Fungizone 50 mg oraz AmBisome 50 mg. Każdy z tych leków na swoje zalety i wady.

W Fungizone, dzięki zastosowaniu jako substancji pomocniczej kwasu deoksycholowego, może wystąpić bolesność oka. (20) AmBisome niweluje ten problem, jednak w Polsce jest gorzej dostępny oraz posiada wyższą cenę. Amfoterycyna daje niezgodność z chlorkiem sodu (17), stąd do sporządzenia leku należy wykorzystać wodę do iniekcji lub 5% roztwór glukozy. Podczas przygotowywania kropli, po pierwsze trzeba rozpuścić zawartość fiołki. AmBisome rozpuszczamy w wodzie i silnie wstrząsamy fiołką, aby uzyskać dokładnie wymieszaną zawiesinę. (21) Fungizone według CHPL rozpuszczamy w wodzie, natomiast według literatury przy sporządzaniu kropli ocznych, najlepiej użyć 5% roztworem glukozy. (15) Z przygotowanego koncentratu pobieramy odpowiednią ilość roztworu i rozcieńczamy 5% roztworem glukozy w obu przypadkach. Ze względu na to, że są to roztwory koloidalne, nie sączyemy przez filtr wyjaławiający. AmBisome posiada zestawie filtr membranowy. Wielkość porów w wykorzystywanym filtrze nie może być większa niż 1 µm. (21) Lek zachowuje jałowość oraz trwałość fizykochemiczną przez 7 dni przechowywanych w temperaturze 2-8°C. (17)

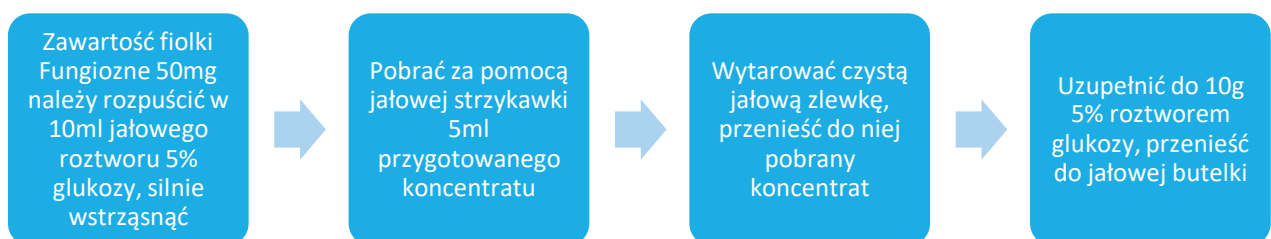
Zatem mając receptę o składzie:

0,25% Sol. Amphotericini B 10,0

M.f.sol. ophtal.

S. 3x1 kropla OP

Należy wykonać następujące czynności:



6. KROPLE DO OCZU Z WORYKONAZOLEM

Worykonazol to substancja o działaniu przeciwgrzybiczym. Jest to pochodna azolowa, działająca przez hamowanie syntezy ergosterolu, będącego składnikiem błony komórkowej. (4) Poprzez odkładanie się nieprawidłowych steroli dochodzi do zaburzenia funkcjonowania błony komórkowej. W zależności od stężenia leku może mieć on działanie grzybobójcze lub grzybostatycznie. (4)

W leczeniu stosowany jest do leczenia inwazyjnej aspergilozy, kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii. Przy ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych Candida (w tym

C. krusei), ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.* Lek stosuje się przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami. (22) Dodatkowo służy do zapobiegania inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. (22) W okulistyce jest stosowany w miejscowym leczeniu grzybiczego zapalenia rogówki spowodowanym głównie przez rodzaje *Aspergillus keratitis* czy *Candida spp.*. 1% krople z worykonazolem są tańsze i mają mniej działań niepożądanych względem leczenia ogólnoustrojowego. (23) Ponadto, badania kliniczne podczas leczenia wrzodziejącego grzybiczego zapalenia rogówki, nie wykazały istotnych różnic pomiędzy dwoma schematami leczenia. (24). Pierwszy uwzględniał podanie 1% kropli do oczu oraz w postaci doustnej, drugi leki działające miejscowo oraz placebo. (24)

W przypadku podania ogólnoustrojowego, bardzo liczne działania niepożądane wynikają z faktu, iż lek ten hamuje aktywność izoenzymów cytochromu P450: CYP2C19, CYP2C19 i CYP3A4, przez które jest metabolizowany. (22) Daje liczne interakcje między innymi z: rytonawirem, flukonazolem, fenytoiną, warfaryną, benzodiazepinami, takrolimusem, cyklosporyną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, omeprazolem, statynami, pochodnymi sulfonilomocznika czy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. W przypadku równoczesnego stosowania, należy rozważyć zmianę dawek leczniczych. Zmienność osobnicza farmakokinetyki worykonazolu jest duża, np. w przypadku populacji Azjatyckiej 15-20% osób słabo metabolizuje w ten lek. (22)

6.1 Sposób sporządzania kropli ocznych z 1% worykonazolem w recepturze aptecznej.

Worykonazol jako substancję czynną można pozyskać z preparatów gotowych, gdyż ta substancja czynna, nie jest zarejestrowana jako surowiec recepturowy. Do sporządzenia leku należy wykorzystać lek gotowy w postaci ampułki z proszkiem do sporządzania iniekcji. Każda ampułka zawiera 200 mg substancji aktywnej. (22) W warunkach jałowych należy rozpuścić proszek w wodzie do iniekcji, następnie należy pobrać odpowiednią ilość roztworu i rozcieńczyć do uzyskania przepisanej koncentracji leku. W przypadku 1% stężenia, rozpuszczając w 19 ml wody, od razu otrzymujemy pożądaną roztwór. Kolejno należy wykonać sączenie przez filtr 0,22 µm do jednorazowych pojemników dla kropli ocznych. Sporządzony lek należy przechowywać do 30 dni w temperaturze 2-8°C. (25) W tym czasie lek jest stabilny pod względem fizykochemicznym. Ze względu na fakt, że substancją pomocniczą jest hydroksypropylobetadeks (22), czyli składnik z grupy cyklodekstryn, roztwór jest hiperosmolarny. Jednakże, wartość ta, nie jest niebezpieczna dla ludzkiego oka i nie wywołuje działań niepożądanych. (25) pH roztworu wynosi wartość ok 7. Po otwarciu minimsa, najlepiej jest do zużyć w ciągu 24 godzin. (22). Alternatywą dla standardowych minimsów, może być jałowa butelka firmy Amapck z systemem zachowującym jałowość do roztworów olejowych. Daje ona gwarancję utrzymania jałowości do 30 dni po otwarciu.

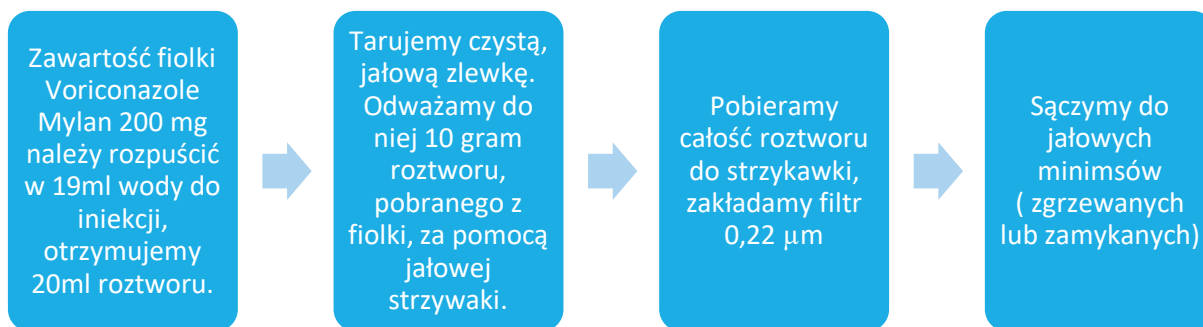
Zatem mając receptę o składzie:

Sol. 1% Voriconazoli 10,0

M.f.gutt.ophtalm.

D.S. 4xdz OO

Należy wykonać następujące czynności:



7. KROPLE DO OCZU Z FLUKONAZOLEM

Flukonazol jest pochodną azolową o działaniu przeciwgrzybiczym, mechanizm działania będzie taki sam jak w przypadku worykonazolu. Swoje zastosowanie w leczeniu znalazł między innymi w: kryptokokowym zapaleniu opon mózgowych, inwazyjnych kandydozach, drożdżakowych zakażeniach błon śluzowych, w tym zakażeniach gardła, przełyku, oraz przewlekłym drożdżakowym zakażeniu skóry i błon śluzowych; - przewlekła zanikowa kandydoza jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej związane ze stosowaniem protezy) w przypadku, gdy stosowana higiena dentystyczna lub miejscowe leczenie są niewystarczające. (26) Lek ten jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4. Jest też silnym inhibitorem CYP2C19. Należy kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie flukonazol i inne leki metabolizowane przez te izoenzymy. (26) Niezalecane jest łączne stosowanie z: erytromycyną, chinidyną, terfenadyną czy astemizolem. W przypadku m.in.: leków przeciwzakrzepowych, benzodiazepin, karbamazepiny, statyn, NLZP, cyklosporyny; należy skorygować dawki przyjmowanych leków.

W okulistyce jest stosowany w przypadku grzybiczego zapalenia rogówki, zwłaszcza przez patogeny z rodzaju *Aspergillus spp.* oraz *Candida spp.*, dodatkowo wykorzystuje się go również do leczenia grzybiczego zapalenia wnętrza gałki ocznej wywołanej głównie przez *Candida albicans*. (27) Flukonazol cechuje się wysokim profilem bezpieczeństwa oraz bardzo dobrą skutecznością w leczeniu grzybic ocznych. (27)

7.1 Sposób sporządzania kropli ocznych z 0,2% flukonazolem w recepturze aptecznej

Flukonazol nie jest zarejestrowany jako surowiec do receptury. W celu sporządzenia leku należy wykorzystać roztwór do infuzji o nazwie Diflucan, 2 mg/ml, roztwór. W tym przypadku zalecane w terapii stężenie odpowiada stężeniu leku gotowego, więc wspomniany preparat wystarczy przenieść w warunkach jałowych do opakowań aptecznych. W przypadku minimsów, lek należy przechowywać w temperaturze 2-8°C, po otwarciu należy go użyć w ciągu 24h. Przy zastosowaniu jałowych butelek z systemem zachowującym jałowość, krople można przechowywać pół roku

w zamkniętym opakowaniu (o ile data ważności gotowego preparatu na to pozwala) i 30 dni po otwarciu.

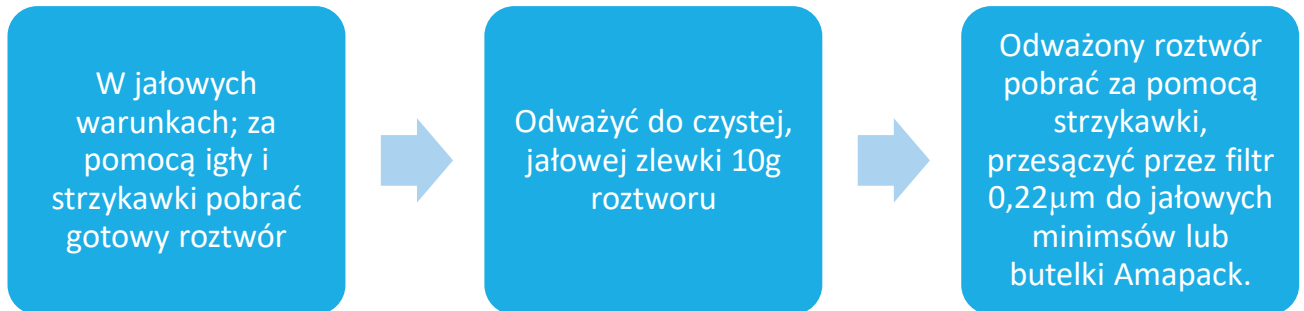
Zatem, mając receptę o składzie:

Sol. 0,2% Fluconazoli 10,0

M. f. gutt. ophtalm.

D.S. 4x1 OL

Należy wykonać następujące czynności:



8. PODSUMOWANIE

Receptura apteczna stwarza wiele możliwości w indywidualizacji sporządzanych leków. Daje szansę na dokładne dobranie stężenia, wyeliminowanie często drażniących konserwantów. Na niektóre jednostki chorobowe, m.in. grzybiczne zapalenie rogówki, nie ma gotowych miejscowych środków leczniczych, co znacznie ogranicza możliwości terapeutyczne. Istnieją schematy leczenia chorób, które wymagają sporządzenia leku okulistycznego w recepturze np. krople z chlorheksydyną na pełzakowate zapalenie rogówki. Magistralne leki okulistyczne mają również zastosowanie w profilaktyce przed zabiegami chirurgicznymi np.: chlorheksydyna w celu odkażenia gałki ocznej czy wankomycyna w iniekcjach do ciała szklistego. Sporządzanie leków recepturowych, to wciąż ważna usługa farmaceutyczna wykonywana w aptekach. Ważne są ciągłe szkolenia i poszerzenie wiedzy, aby móc zapewnić najlepsze praktyki właściwego sporządzania, w celu otrzymania wysokiej jakości dla pacjentów.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Fiebieg S. Janicki, M. Sznitowska. *Farmacja stosowana Podręcznik dla studentów farmacji*. Warszawa : PZWL, 2014.
2. Jachowicz Renata. *Farmacja praktyczna*. Warszawa : PZWL, 2010.
3. Anna Kluk Małgorzata Sznitowska. Substancje pomocnicze w lekach do oczu. *Farmacja Polska*. 2010, 66(8) 567-572.

4. Ernst Mutschler G. Geisslinger, H. K. Kroemer, S. Menzel, P. Ruth. Farmakologia i toksykologia. Stuttgart : MedPharm, 2016.
5. Medycznych Prezes Agencji Oceny Technologii. *Rekomendacja nr 49/2014 z dnia 10 lutego 2014.* Warszawa, 2014.
6. Edward Hadaś Monika Derda. Pełzakowe zapalenie rogówki oka – nowe zagrożenie. *Probl Hig Epidemiol.* 2013, 94(4) 730-733.
7. Jacob Lorenzo-Morales Carmen M^a Martín-Navarro, Atteneri López-Arencibia, Francisco Arnalich-Montiel, José E. Piñero, Basilio Valladares,. Acanthamoeba keratitis: an emerging disease gathering importance worldwide? *Trends in Parasitology.* 2013, 29(4) 181-187.
8. Andrzej Grzybowski Piotr Kanclerz, William G Myers. The use of povidone-iodine in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018, 29(1) 19-32.
9. Oakley Carmen MBBS, MOPhthal i inni. Pain and antiseptics after ocular administration of povidone iodine versus chlorhexidine. *Retina.* 2018, 38(10) 2064-2066 .
10. PubChem. [Online] [Zacytowano: 04 Kwiecień 2022.] [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9552079#section=Solubility.](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9552079#section=Solubility)
11. Amapack. [Online] [Zacytowano: 17 styczeń 2022.] [https://amapack.pl/produkt/butelka-sterylna-5-ml-z-wewnetrznym-systemem-wyjawiania-roztwory-wodne/.](https://amapack.pl/produkt/butelka-sterylna-5-ml-z-wewnetrznym-systemem-wyjawiania-roztwory-wodne/)
12. Dc. Jordan we. Inniss. Selective inhibition of ribonucleic acid synthesis in Staphylococcus aureus by vancomycin. *Nature.* 1959, 184(24) 1894-1895.
13. Hryniewicz Prof. dr hab. med. Waleria i inni. Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołoperacyjnej. Rekomendacje zalecane przez: Konsultanta krajowego w dziedzinie chirurgii ogólnej i Konsultanta krajowego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej. Warszawa : Narodowy Instytut Leków, 2011.
14. Antoni Katarzyna. Farmakoterapia zakażeń bakteryjnych. *Farmacja Polska.* 2009, 65(2) 124-131 .
15. Anna Czech Witold Jamróz, Renata Jachowicz. Rozwiązania w zakresie sporządzania. *Farmacja Polska.* 2016, 72(11) 758-762.
16. Medycyna Praktyczna. *mp.pl.* [Online] [Zacytowano: 17 Styczeń 2022.] [https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=1258.](https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=1258)
17. Rejestr Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego . *Fungizone, 50mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji.* [Online] [Zacytowano: 2022 Styczeń 17.] [https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public.](https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public)
18. Lottie Brown Astrid K Leck, Michael Gichangi, Matthew J Burton, David W Denning. The global incidence and diagnosis of fungal keratitis. *Lancet Infect Dis.* 2020, 3099(20) 1-9.
19. N.V. FlorCruz, J.R. Evans., Medical interventions for fungal keratitis (Protocol). *The Cochrane Library.* 2003, Issue 1
20. K. Morand A.C. Bartoletti, A. Bochot, G. Barratt, M.L. Brandely, F. Chast., Liposomal amphotericin B eye drops to treat fungal keratitis: Physico-chemical and formulation stability., *International Journal of Pharmaceutics,* 2007, 344 150-153.

21. Rejestr Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego *AmBisome 50 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji*. [Online] [Zacytowano: 2022 Styczeń 17.] <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
22. Rejestr Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego Voriconazole Mylan, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji [Online] [Zacytowano: 2022 Kwiecień 03.] <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
23. David Lau 1 Mervyn Fedinands, Lok Leung, Robert Fullinfaw, David Kong, Geoff Davies, Mark Daniell. Penetration of voriconazole, 1%, eyedrops into human aqueous humor: a prospective open-label study. *Arch Ophthalmol*. 2007, 126(3) 343-346.
24. Prajna N. Venkatesh i inni. Effect of Oral Voriconazole on Fungal Keratitis in the Mycotic Ulcer Treatment Trial II (MUTT II). *JAMA Ophthalmology*. 2016, doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.4096 .
25. Dupuis A. i inni. Preparation and Stability of Voriconazole Eye Drop Solution. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009, 53(2) 798-799.
26. Rejestr Produktów Leczniczych Charakterystyka Produktu Leczniczego Diflucan 2 mg/ml, roztwór do infuzji. [Online] [Zacytowano: 2022 Kwiecień 03.] <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
27. Urbak S.F. i Degn T. Fluconazole in Management of Fungal Ocular Infection. *Ophthalmologica*. 1994, 208(3) 147-156.