

*Originalni članci/
Original articles*

IZRADA I ISPITIVANJE CEFUROKSIM-NATRIJUM INJEKCIJA U USLOVIMA BOLNIČKE APOTEKE

PREPARATION AND EXAMINATION OF CEFUROXIME SODIUM INJECTIONS IN HOSPITAL PHARMACY

Correspondence to:

Marko Antunović

Centar za kontrolu trovanja,
Vojnomedicinska akademija, Beograd
Crnotravska 17, Beograd
Tel. 00381 65/2430-700
E-mail: antunovic.marko87@gmail.com

Milica Todorovska¹, Marko Antunović²,
Snežana Đorđević², Mirjana Antunović²

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

² Vojnomedicinska akademija, Beograd

Ključne reči

endoftalmitis, cefuroksim, injekcije,
bolnička farmacija

Key words

endophthalmitis, cefuroxime, injections,
hospital pharmacy

Sažetak

Vid je jedno od najvažnijih ljudskih čula, kojim primamo 90% svih informacija iz okoline. Omogućuje svesnu percepciju svetla, razlikovanje boja, percepciju dubine, pruža predstavu o obliku, veličini, kretanju predmeta. Zato bilo kakav problem sa vidom direktno utiče na kvalitet našeg života.

Endoftalmitis predstavlja jedno od najurgentnijih stanja u oftalmologiji, a karakteriše se infekcijom prednjeg i zadnjeg segmenta oka. Nastaje kao posledica bakterijske ili gljivične infekcije, a najčešće se javlja kod povreda oka i kao posledica hirurških intervencija na oku. Danas se smatra da je intraokularna primena antibiotika najvažniji terapijski postupak u lečenju endoftalmitisa. Jedan od najčešće korišćenih antibiotika u te svrhe je cefalosporin II generacije - cefuroksim.

Kako je upotreba cefuroksim-natrijum injekcija jedan od osnovnih preduslova uspešne profilakse i terapije endoftalmitisa, cilj ovog rada je da prikaže izradu i ispitivanje kvaliteta cefuroksim-natrijum injekcija u uslovima bolničke apoteke.

UVOD

Endoftalmitis je odlikovan zapaljenjem prednjeg i zadnjeg segmenta oka i nastaje kao posledica bakterijske ili gljivične infekcije. U literaturi se navodi i kao bakterijska ili gljivična infekcija staklastog tela i komorne tečnosti oka.^(1,2) Postoperativni akutni endoftalmitis je najčešći oblik endoftalmitisa. Urgentno je stanje, jer može dovesti do gubitka vida i u većini slučajeva je prouzrokovan bakterijskom infekcijom.^(1,3) Znaci infekcije se mogu javiti u toku šest nedelja nakon operacije, ali se najčešće javljaju već u prvoj nedelji.

Gram pozitivne bakterije, (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus spp.*) su vodeći uzrok akutnog endoftalmitisa. Gram negativne bakterije su odgovorne za 8-30% endoftalmitisa i najčešće se kao uzročnici pominju *Pseudomonas aeruginosa* i *Haemophilus influenza*.⁽³⁾

Klinički znaci akutnog endoftalmitisa nakon operacije katarakte se manifestuju pojavom bolova, gubitkom vidne

oštrine praćene otokom očnih kapaka različitog stepena i izraženim znacima cilijarne hiperemije, kao i pojavom fotofobije. Pojava infiltrata i precipitata na rožnjači, uz izražene znake fibrinske eksudacije, takođe predstavlja, karakteristične znake endoftalmitisa. Često se javlja i gubitak aferentnog pupilarnog refleksa.^(3,4)

Najozbiljniji problem nastaje usled oštećenja neurosenzornog dela retine i pigmentnog epitela retine, što vodi trajnom oštećenju vida. Ipak, dobra strana ovog problema je da su fotoreceptorne ćelije retine izuzetno osetljive ne samo na patogene bakterije, već i na primenjene doze antibiotičkih agenasa koji se apliciraju lokalno radi suzbijanja infekcije.

Prema značajnom broju autora najvažniji postupak u prevenciji endoftalmitisa je priprema operativnog polja i ukapavanje povidon-jodida u konjunktivalni sakus, neposredno pre početka operacije. Takođe, intrakameralna aplikacija antibiotika ima veoma bitnu ulogu u prevenciji razvoja endoftalmitisa.^(5, 6, 7, 8)

Evropsko udruženje za kataraktu i refrakcionu hirurgiju (*ESCRS - European Society for Cataracte and Refractive*

Surgeons) dalo je preporuku postupaka za prevenciju endoftalmitisa na osnovu mnogobrojnih studija prevencije endoftalmitisa kod operacija na otvorenom oku:

- topikalna primena hinolonskih kapi (levofloksacina ili ofloksacina). Preporučuje se aplikacija jedne kapi četiri puta dnevno, 24-48 sati pre operacije. Ukapavanje po jedne kapi ofloksacina jedan sat i pola sata pre operacije
- ukapavanje jedne kapi 5% povidon-jodida na rožnjaču i konjunktivu tri minuta pre početka operacije
- brisanje kože kapaka i periorbitalne regije 10% povidon-jodidom
- korišćenje sterilne komprese pri čemu se ona adekvatno postavlja (da trepavice budu maksimalno pokrivene)
- implantacija intraokularnog sočiva nakon fakohirgije poželjno je uraditi uz primenu sterilnog injektora. Na kraju operacije aplicirati 1 mg cefuroksim-natrijuma u obliku sterilnog rastvora koncentracije 10 mg/ml, u prednju komoru
- po završetku operacije, pre zatvaranja oka sterilnom gazom, u konjunktivalni sakus ukapati jednu kap ofloksacina.⁽⁹⁾

Cefuroksim je cefalosporin druge generacije koji deluje baktericidno pretežno na Gram pozitivne bakterije. Kao beta-laktamski antibiotik, on je hemijski vrlo nestabilan, lako podleže hidrolitičkoj razgradnji u vodenim rastvorima, smanjuje se njegov sadržaj u lekovitom preparatu i posledično, dolazi do smanjenja terapijske efikasnosti samog preparata. Iz ovih razloga nameće se potreba da se izradi neposredno pre upotrebe, tj. *ex tempore*. S obzirom na to da se izrada preparata vrši neposredno pred njegovu upotrebu, nema dovoljno vremena za njegovo svakodnevno ispitivanje i određivanje sadržaja aktivne supstance.

Kako je upotreba cefuroksim-natrijum injekcija jedan od osnovnih preduslova uspešne profilakse i terapije endoftalmitisa, cilje ovog rada je da prikaže izradu i ispitivanje kvaliteta cefuroksim-natrijum injekcija koncentracije 10mg/ml u uslovima bolničke apoteke.

MATERIJALI I METODE

Supstance korišćene u ovom radu: prašak za rastvor za injekcije CEFUROKSIM MEDOCHEMIE®, proizvođača Medochemie Ltd iz Kipra (aktivna supstanca sadrži cefuroksim u obliku cefuroksim-natrijum, bez pomoćne supstance); natrijum-hlorid (za izradu infuzionog rastvora natrijum-hlorida koncentracije 9 g/l); natrijum-hidroksid (za izradu rastvora natrijum-hidroksida koncentracije 0,025 mol/l) i voda za injekcije. (Ph. Jug. V)⁽¹¹⁾

Metode prikazane u ovom radu podeljene su na:

- metode izrade cefuroksim-natrijum injekcija
- metode provere kvaliteta izrađenih injekcija

Izrada cefuroksim-natrijum injekcija vršena je prema sledećem propisu:

Rp/
 Cefuroxim a 1500 mg ex amp. 0,21 g
 Natrii chloridum 0,9% inf. 500ml ad 20,00 ml
 Natrii hydroxidi sol. 0,025mol/l gtt. I

Izrada se vrši u laminarnoj komori. Komora se na odgovarajući način pripremi: UV lampe su bile uključene 20 minuta da bi se povećala sigurnost aseptičnog postupka. Supstance, pribor, posude i ambalaža prethodno su sterili-

sani toplotnim postupkom sterilizacije suvim vrućim vazduhom na temperaturi od 160 °C u trajanju od 2 sata. Sve što je potrebno za izradu injekcija uneto je u aseptični prostor, a zatim smo ih izrađivali i pakovali aseptično. Ova metoda sterilizacije se primenjuje kod lekova koji se ne mogu sterilisati u finalnom pakovanju (ambalaži) što je slučaj sa cefuroksim-natrijum injekcijama.

Propisana količina lekovite supstance iz preparata odmeri se pod aseptičnim uslovima u laminarnoj komori i rastvori u delu infuzionog rastvora natrijum-hlorida 9 g/l. Pipetom od 1 ml doda se jedna kap rastvora natrijum-hidroksida koncentracije 0,025 mol/l i nadzira do propisanog volumena od 20mL. Rastvor se homogenizuje mešanjem u trajanju od 3 minuta. Dobijeni rastvor se filtrira kroz sterilni membranski filter (0,22 µm) u odgovarajuću sterilnu ambalažu od borsilikatnog stakla.

Provera kvaliteta cefuroksim-natrijum injekcija podrazumeva fizičke i fizičko-hemijske metode ispitivanja i određivanja i biološke testove.

Od fizičkih i fizičko-hemijskih ispitivanja i određivanja ispitivane su bistrina i stepen opalescencije tečnosti prema propisu Ph. Jug. V, potencijometrijsko određivanje pH vrednosti rastvora i određivanje sadržaja cefuroksim-natrijuma u rastvoru, a biološkim testovima su ispitivana sterilnost i prisustvo pirogenih materija.⁽¹¹⁾

Ispitivani rastvor se smatra bistrim ukoliko je njegova bistrina ista kao bistrina vode ili rastvarača koji je korišćen, ili ukoliko opalescencija rastvora nije intenzivnija od opalescencije referentne suspenzije. Uzorak cefuroksim-natrijum injekcija poredio se sa vodom, pri difuznoj svetlosti, posmatranjem duž vertikalne ose prema crnoj podlozi.

Određivanje pH vrednosti preparata vršeno je potencijometrijskom metodom po propisu Ph. Jug. V. Direktnim uranjanjem elektrode u preparat meri se njegova pH vrednost. Merenja su vršena na 22 °C, direktnim uranjanjem elektrode u preparat, tri puta uzastopno.

Određivanje sadržaja cefuroksim natrijuma u injekcijama je vršeno metodom tačne hromatografije pod visokim pritiskom sa UV skenirajućim detektorom (HPLC-UV). Identifikacija je izvršena na osnovu retencionog vremena, a sadržaj je određen na osnovu kalibracione krive. Talasna dužina na kojoj je vršena kvantifikacija je 278nm.

Ispitivanje sterilnosti vršeno je po propisu Ph. Jug. V, metodom direktne inokulacije. Propisana količina preparata, što je u našem slučaju bilo 2 ml (tabela 1), prenese se direktno u hranljivu podlogu, tako da odnos proizvoda prema podlozi iznosi 1:10 (za tečnosti), a zatim se inokulisane podloge inkubiraju ne manje od 14 dana, ukoliko nije drugačije navedeno. Hranljive podloge namenjene izolaciji bakterija se inkubiraju na 30-35 °C, a one namenjene izolaciji gljivica na 20-25°C. Povremeno se tokom perioda inkubacije, i na njegovom završetku, pregledaju podloge radi makroskopskih dokaza rasta mikroorganizama. Ukoliko nema dokaza o rastu, proizvod koji se ispituje je u skladu sa zahtevima sterilnosti. Ako postoje dokazi o rastu mikroorganizama, proizvod koji se ispituje nije u skladu sa testom sterilnosti.

Tabela 1. Količine proizvoda koji se ispituje u testu na sterilnost preparata za parenteralnu upotrebu, (Ph. Jug. V, 2000) ⁽¹¹⁾

Količina u svakom pakovanju (sudu)	Minimalna količina koju treba koristiti za svaku hranljivu podlogu u testovima na bakterije i gljivice
manje od 1 ml	ceo sadržaj suda
1 ml ili više ali manje od 4 ml	polovina sadržaja suda
4 ml ili više ali manje od 20 ml	2 ml
20 ml ili više, do i uključujući 100 ml	10 % sadržaja ukoliko nije drugačije navedeno
više od 100 ml	h10 % ili 50 ml, koje je veće, ukoliko nije drugačije navedeno

Za ispitivanje prisustva pirogena u preparatu korišćen je Pirogeni test po propisu Ph. Jug. V, koji se sastoji u merenju porasta telesne temperature kunića izazvanog intravenskom injekcijom sterilnog rastvora koji se ispituje. Pirogeni test se sastoji od preliminarnog i glavnog testa. Prvi podrazumeva pripremu i proveru životinja koje će se koristiti u glavnom delu. Glavni test se izvodi sa grupom od tri kunića, kojima se na propisan način priprema i ubrizgava ispitivani rastvor. Nakon toga u određenim vremenskim intervalima prate se eventualne razlike između početne i maksimalne temperature životinja. Ukoliko zbirni odgovor grupe nije veći od navedene vrednosti 1,15°C, ispitivani preparat prolazi test. Ukoliko je zbirni odgovor veći od 2,65°C, proizvod ne zadovoljava uslove propisane testom.

REZULTATI

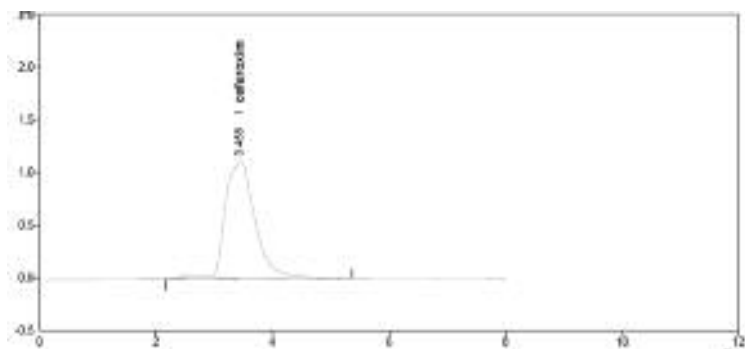
Fizičko-hemijskim ispitivanjem utvrđeno je da se rastvor cefuroksim natrijum injekcija pokazao bistrim kao i korišćeni standard, a stepen opalescencije nije veći od opalescencije referentne suspenzije.

Rezultati dobijeni ispitivanjem pH vrednosti prikazani su u tabeli 2, kao srednje vrednosti dobijenih merenja, koje se odnose na pH vrednost rastvora neposredno nakon izrade preparata i nakon 24 časa, što je preporučeni rok upotrebe od strane proizvođača, na temperaturi od 2°C do 8°C.

Tabela 2. Rezultati određivanja pH vrednosti*

	pH vrednost
ex tempore	7,33
24 sata nakon izrade	7,38

*srednja vrednost tri merenja



Slika 1. Izgled hromatografskog pika cefuroksim-natrijuma

Određivanjem sadržaja cefuroksim natrijuma HPLC-Uv metodom u izrađenim injekcijama dobijena je koncentracija od 9,52 mg/mL.

Rezultati ispitivanja sterilnosti pokazali su da ni na jednoj od zasejanih podloga, prema propisu farmakopeje, nije došlo do rasta mikroorganizama, pa je rastvor sterilan.

Rezultati ispitivanja cefuroksim-natrijum rastvora na prisustvo pirogenih materija prikazuju da je u svim ispitivanjima pirogeni test negativan, odnosno rastvor je ostao apirogen.

DISKUSIJA SA ZAKLJUČKOM

Kod *ex tempore* izrađenih preparata, suština je da proces izrade bude validiran, tj. da primenom dobro definisanog i dosledno spovedenog postupka izrade osiguramo reproduktivnu pripremu preparata koji odgovara unapred utvrđenoj specifikaciji i osobinama kvaliteta prema propisima koji definišu izradu preparata pod aseptičnim uslovima. ⁽¹²⁾

Osim toga što je nestabilan u vodenim rastvorima, cefuroksim-natrijum je i termolabilan, pa se ne može sterilisati u finalnoj ambalaži termičkim metodama sterilizacije. Metoda izbora za izradu rastvora cefuroksim-natrijuma jeste izrada pod aseptičnim uslovima i nakon toga filtracija kroz membranski filter veličine pora 0,22 µm kao metoda sterilizacije. Pravilnik o uslovima za izradu galenskog leka definiše ambijentalne uslove za aseptičnu izradu i ovi uslovi su najstrožiji u odnosu na uslove izrade drugih galenskih lekova. ⁽¹⁰⁾

Za potrebe ovog rada, izrađivan je rastvor cefuroksim-natrijuma u sterilnom rastvoru natrijum-hlorida 9 g/l pod aseptičnim uslovima. Opredelili smo se za koncentraciju aktivne supstance od 10 mg/ml, jer smernice Evropskog društva za kataraktu i refraktivnu hirurgiju (*European Society for Cataract and Refractive Surgery – ESCRS*) preporučuju izradu injekcija u ovoj koncentraciji. Podešavanje pH vrednosti rastvora vršeno je dodavanjem rastvora natrijum-hidroksida 0,025 mol/l na približno 7,4, što je optimalno kako za stabilnost, tako i za dejstvo lekovite supstance i samu aplikaciju u oko ⁽⁹⁾

Rezultati dobijeni fizičkim i fizičko-hemijskim ispitivanjem pokazuju da je rastvor bistar, a da stepen opalescencije nije veći od dozvoljenog. pH vrednost je ostala približno 7,4 tokom preporučenog roka upotrebe od strane proizvođača od 24 sata, što je optimalno. Sadržaj cefuroksim-natrijuma u injekcijama kretao se unutar dozvoljenih granica za odstupanje. ⁽¹¹⁾ Biološkim testovima je dokazana sterilnost i apirogenost ovog preparata što je osnovni preduslov za njegovu primenu.

Na osnovu navedene metode izrade cefuroksim-natrijum rastvora za injekcije, kao i izvršenih ispitivanja njegovog kvaliteta, mogu se doneti sledeći zaključci:

- izrađene opisanim postupkom, intraokularne injekcije pokazuju da sadržaj cefuroksim-natrijuma u ispitivanom rastvoru odgovara zahtevima farmakopeje i da njegova pH vrednost iznosi približno

7,4, što je optimalno, kako za stabilnost i dejstvo lekovite supstance tako i za aplikaciju u oko

• moguće je pripremiti cefuroksim-natrijum injekcije, za intraokularnu primenu, odgovarajućeg kvaliteta, u uslovima bolničke apoteke

• nezamenljiva je uloga bolničkih farmaceuta u izradi i ispitivanju injekcija cefuroksim-natrijuma, budući da nam rezultati brojnih studija nameću upotrebu ovog antibiotika, koji je u traženoj koncentraciji nedostupan kao gotov lek.

Abstract

Sight is one of the most important human senses, which receives 90% of all information from the environment. It allows conscious light perception, vision, which among other things allows the color and depth perception, gives an idea of the shape, size, movement of objects. Therefore, any vision problem directly affects our quality of life.

Endophthalmitis is one of the most urgent conditions in ophthalmology, and is characterized by infection of the anterior and posterior segment of the eye. It occurs as a result of bacterial or fungal infection, and usually occurs in eye injuries and as a result of surgical procedures on the eye.

Today it is considered that the intraocular administration of antibiotics is an important therapeutic procedure in the treatment of endophthalmitis. One of the most commonly used antibiotics for these purposes is a cephalosporin of 2nd generation - cefuroxime.

As the use of cefuroxime sodium injection is one of the basic prerequisites of successful prophylaxis and treatment of endophthalmitis, the aim of this paper is to describe the preparation and testing of the quality of cefuroxime sodium injection conditions in the hospital pharmacy.

LITERATURA

1. Smith SR, Kroll AJ, Lou PL, Ryan EA. Endogenous bacterial and fungal endophthalmitis. *Int Ophthalmol Clin* 2007; 47(2):173-83

2. Veselinović D, Veselinović A. Endoftalmitis. *Acta Medica Medianae* 2009;48(3):56-62

3. Lunstrom M, Wejde G, Stenevi U. Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology* 2007;114:1004-9

4. Hatch WV, Cernat G, Wong D, Devenyl R, Bell CM. Risk factors for acute endophthalmitis after cataract surgery: a population based study. *Ophthalmology* 2009;116(3):425-30

5. Maguire JI. Postoperative endophthalmitis: optimal management and the role and timing of vitrectomy surgery. *Eye* 2008;22(10):1290-300

6. Gualino V, San S, Guillot E, Korobelnik JF, Colin J, Trout H, Massin P, Gaudric A, Tadayoni R. Intracameral cefuroxime injections in prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: implementation and results. *J Fr Ophthalmol*. 2010;33(8):551-5.

7. Linertová R, Abreu-González R, García-Pérez L, Alonso-Plasencia M, Cordovés-Dorta LM, Abreu-Reyes JA, Serrano-Aguilar P. Intracameral cefuroxime and moxifloxacin used as endophthalmitis prophylaxis after cataract surgery: systematic review of effectiveness and cost-effectiveness. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1515-22.

8. Keating GM. Intracameral cefuroxime: prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. *Drugs* 2013;73(2):179-86.

9. Barry P, Seal DV, Gettinby G, Lees F, Peterson M, Revie CW; ESCRS Endophthalmitis Study Group ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: preliminary report of

principal results from a European multicenter study. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32(3): 407-10

10. Pravilnik o uslovima za izradu galenskih lekova („Sl. glasnik RS” br. 10/2012)

11. Jugoslovenska farmakopeja 2000, Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu i unapređenje zdravlja, Savremena administracija, Beograd, 2000.

12. Afssaps. Solution stérile de céfuroxime sodique à 10 mg/mL pour injection intracamerulaire. Agence franc, aise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Paris 2009. N°1190