

STERİL GÖZ MERHEMİ ÜRETİMİ

Prof.Dr.YILDIZ ÖZSOY

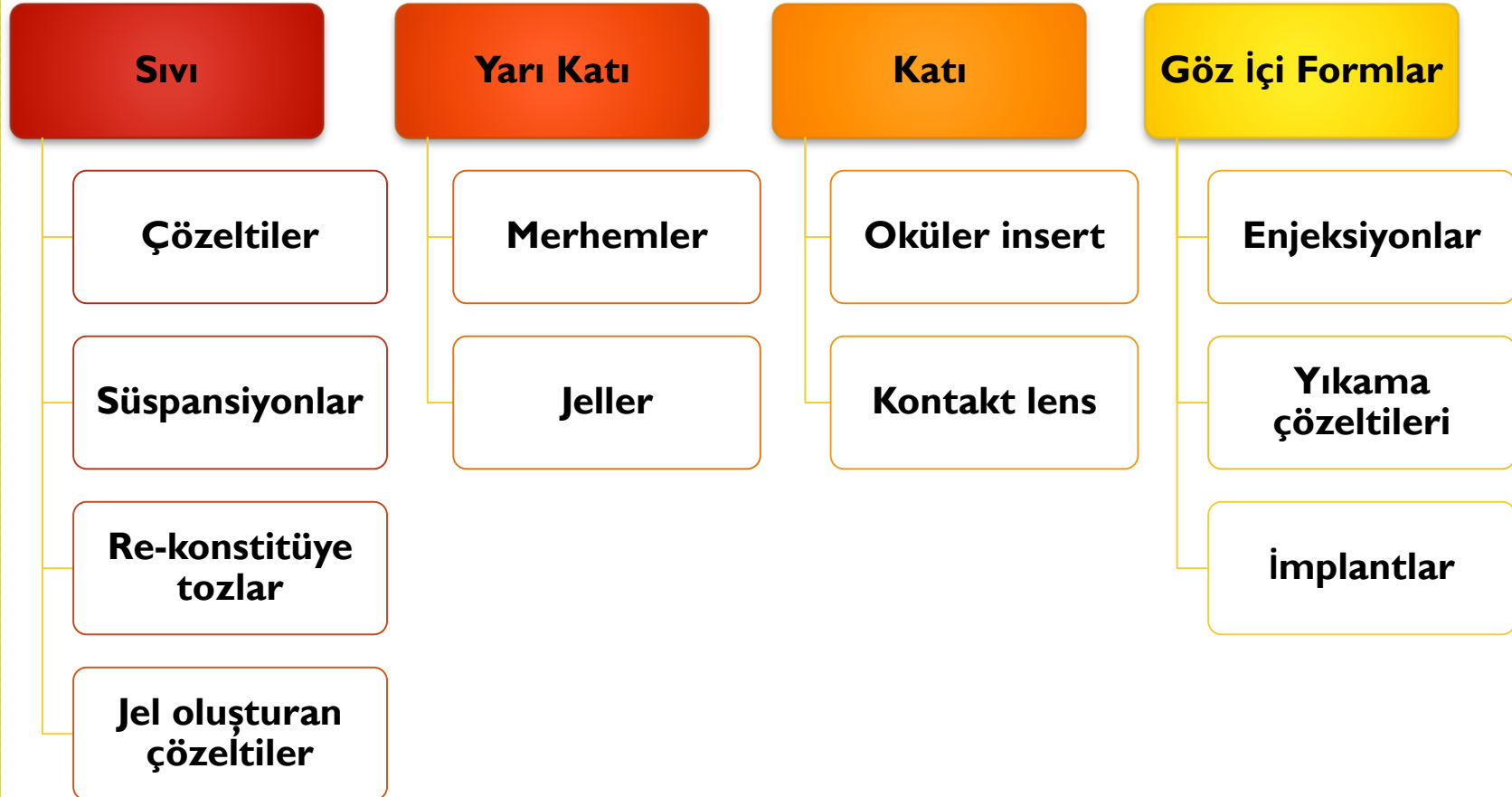


Göz Preparatları

- ✓ Steril
- ✓ Sıvı, yarı-katı veya katı
- ✓ Göz küresi ve/veya konjunktivaya uygulama
- ✓ Konjunktival keseye yerleştirme
- ✓ Göz içine uygulama

Göz Preparatlarının Sınıflandırılması

Topikal Formlar



Göz Merhemleri

Konjunktiva veya gözkapaklarına uygulanan steril merhemlerdir.

Uygun bir bazda çözünmüş veya disperse olmuş bir veya daha fazla etkin madde

Etkin madde salımı daha yavaş ve daha sürekli – doku ile temas süresi daha uzun ve BY daha fazla



Göz Merhemleri- Sinonimler

- Göz Pomatları
- Unguenta Ophtalmicae
- Oftalmique Pommades
- Eye Ointment

Göz merhemlerinin taşınması gereken özellikler

- ✓ Steril olmalıdır.
(Sıcaklık, kimyasal madde, süzme, ışın ile)
- ✓ Homojen görünüme sahip olmalıdır.
- ✓ Yabancı partikül taşımamalıdır.
- ✓ Viskozitenin, 32°C'de 300 – 1000 cP olması tavsiye edilir.

Göz merhemlerinin taşınması gereken özellikler

Partikül boyutu testi (EP 7.0) (Dispers etkin madde)

En az 10 µg etkin madde içeren numunede,

- > 25 µm için en fazla 20 partikül,
- > 50 µm için en fazla 2 partikül bulunabilir.
- > 90 µm bulunmamalıdır.

Göz merhemlerinin taşınması gereken özellikler

Stabilite ve Biyoyararlanım

- Stabil olmalı ve iyi BY sağlamalıdır.
- En fazla korneal absorpsiyon (+ skleral + konjunktival)
- Oftalmik ilaçlar genelde zayıf bazik
(düşük pH'da (3-4) iyi çözünür ve stabil;
ancak fizyolojik pH'da (7.4) daha iyi emilim)

Göz merhemlerinin taşınması gereken özellikler

Toksisite ve İrritasyon

- Yardımcı maddeler toksik olmamalı
- Gözü tahriş etmemeli
- Albino tavşanlar

Göz Merhemleri – Etkin Maddeler

- **Antiseptik** (tiyomersal, benzalkonyum klorür, klorheksidin, benzotonyum klorür, fenil merküri nitrat-asetat, gümüş nitrat)
- **Antiinfektif** (gentamisin (%0.3), tobramisin, kloramfenikol (%0.5), idoksuridin, sülfasetamit (%10), neomisin)
- **Antienflamatuvar** (prednisolon asetat (%1), hidrokortizon, deksametazon (%0.1), medrison)
- **Midriyatik** (atropin, hiyosiyamin, homatropin, skopolamin, siklopentolat, ökatropin, oksifenanyum, nafazolin)
- **Miyotik** (pilocarpin, karbakol, ekotropat, demekaryum, fizostigmin, neostigmin)
- **Antiglokom** (timolol, pilokarpin, betaksolol, bunolol)
- **Lokal anestezi** (kokain, tetrakain (%0.5), benoksinat, fenakain)
- **Diagnostik** (sodyum fluoressen (% 0.5 - % 2))
- **Astrenjan** (çinko oksit)
- **Adrenarjik** (epinefrin bitartarat (%2), fenilefrin HCl (%2.5))

Göz Merhemleri – Sıvağlar

- Yumuşak özellikte tercihen dış fazı yağ olan bir emülsiyon sıvağı olmalı,
- Gözü tahriş etmemeli,
- Stabil olmalı,
- Göze uygulandıktan sonra süratle ve homojen olarak dağılmalı,
- Sterilize edilebilmeli,
- Etkin maddenin difüzyonunu sağlamalı (vücut sıcaklığında erime),
- Hidrokarbon sıvağları veya bunların çeşitli kombinasyonları (vazelin, lanolin, sıvı parafin)

Göz Merhemleri – Örnek Sıvağlar

Hem sterilizasyon hem de rezorpsiyonda iyi netice alınan bir göz merhemi sıvağı:

Parafin likit..... 10 g
Lanolin..... 10 g
Sarı vazelin.... 80 g

Setil alkol..... 3 k
Lanolin..... 7 k
Sıvı parafin (kıvamlı)..... 30 k
Beyaz vazelin..... 60 k



<https://turkish.alibaba.com/product-free/yellow-petroleum-jelly-50002350684.html>



<http://slideplayer.com/slide/4217360/>

Göz Merhemleri – Üretim

Aseptik odalarda hazırlanıp doldurulurlar.

Merhemlerde kullanılan genel farmasötik yöntemler

Temizlik, sterilite, partikül büyüklüğü (disperse etkin madde)

İşlemler

1. Etkin maddenin hazırlanması (toz etme, çözündürme vs.)
2. Sıvağın hazırlanması (karıştırma, eritme, sabunlaştırma)
3. Etkin maddenin sıvağ ile karıştırılması

Etkin madde sıvağ içine ya çözelti ya da **mikronize** toz halde ilave edildikten sonra homojenize edilmeli.

Göz Merhemleri – Hazırlama ve Dolum Alanları

Sterilizasyon son kapta yapılacak ise **C sınıfı alanda**

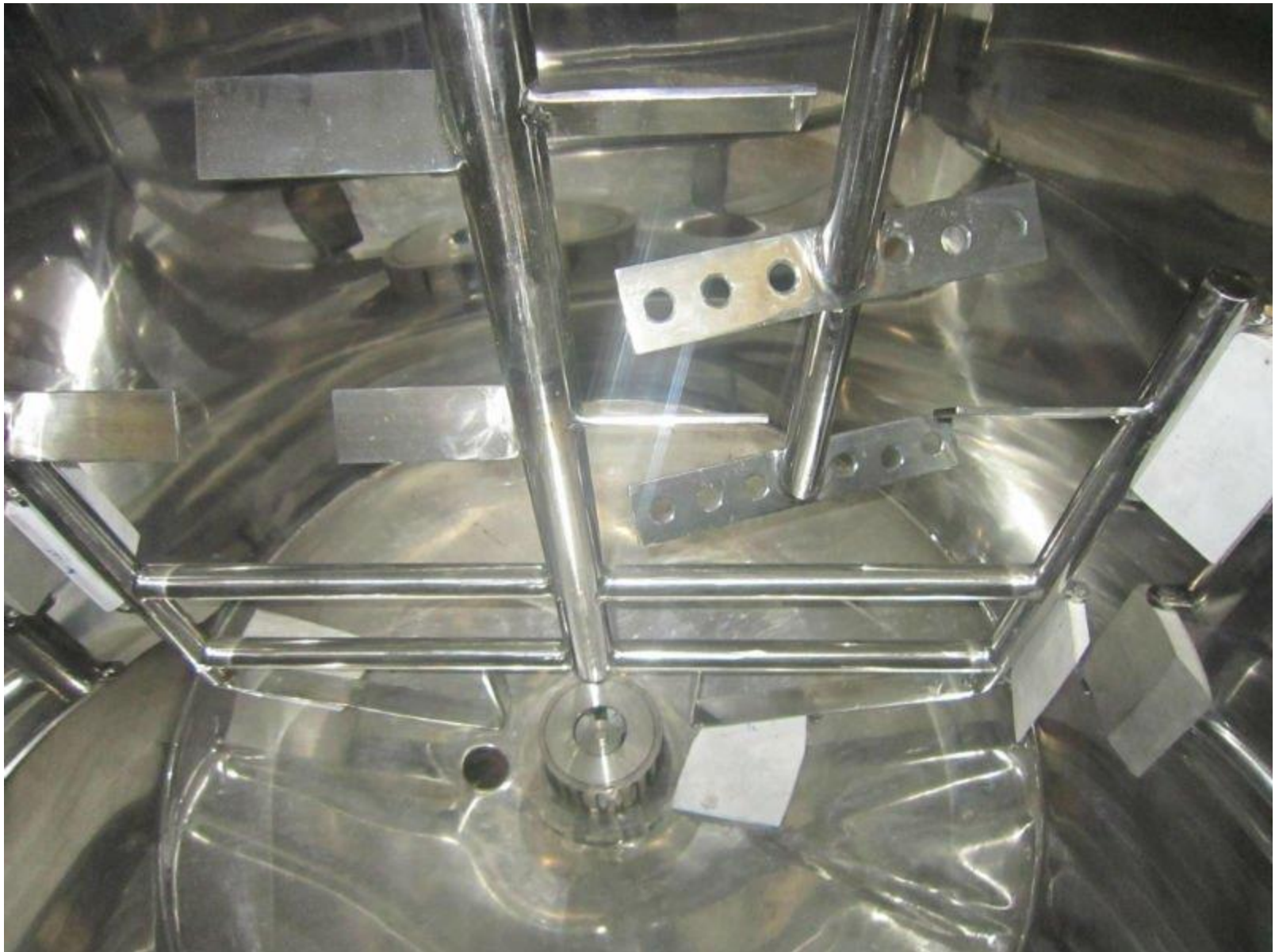
Aseptik preparat hazırlanacak ise **arka planı B sınıfı olan A sınıfı alanda**

Kalite Sınıfı	Bir metreküp havada izin verilen maksimum partikül sayısı:		Bir Metreküp havada izin verilen maksimum canlı mikroorganizma sayısı:
	0.5 Mikron veya üstü	5 mikron veya üstü	
A Laminar Hava Akımlı Çalışma Yeri	3500	Yok	1* den az
B	3500	Yok	5*
C	350.000	2000	100
D	3.500.000	20.000	500

(*) işaretli düşük değerler, ancak fazla sayıda hava örneği alınması halinde güvenilir olur.



<http://turkish.alibaba.com/product-gs/f-meb-ointment-vacuum-emulsifying-mixer-433343883.html>



<http://turkish.alibaba.com/product-gs/f-meb-ointment-vacuum-emulsifying-mixer-433343883.html>



<http://turkish.alibaba.com/product-gs/f-meb-oointment-vacuum-emulsifying-mixer-433343883.html>



http://www.pharmavision.com.tr/images/uploads/file/basin_odasi/PharmaVision_Tanitim.pdf

Sterile Ointment Manufacturing Unit :



Unique Health Care, Panoli

Göz Merhemleri – Üretim

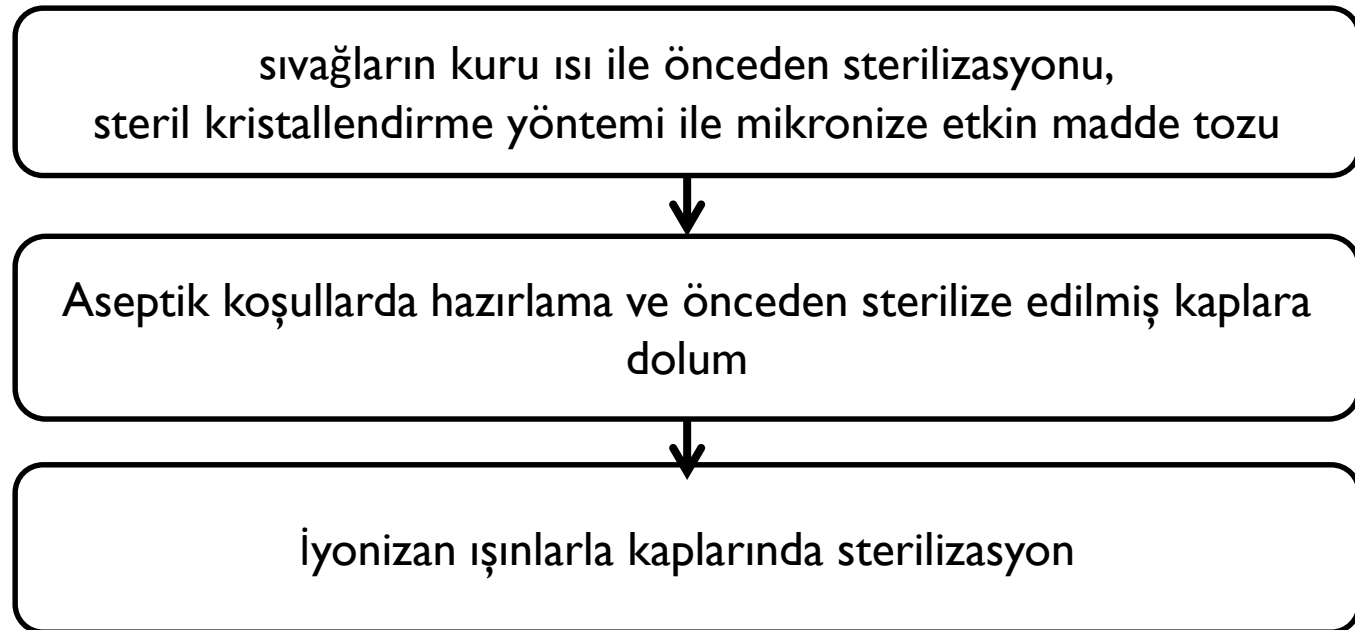
Sıvağ veya sıvağ karışımları eritilip, gerekiyorsa **süzülmeli** ve ardından özelliğine uygun şekil ve sürede **sterilize edilmeli**

Etkin madde, merhem sıvağı içinde **çözünüyorsa** maddeler sıcakta eritilir ve merhem aseptik koşullarda süzülür. Önceden sterilize edilmiş tüplere dolum gerçekleştirilir.

Göz Merhemleri – Üretim

Hidrokarbon tipi sıvağlarla hazırlanan oftalmik merhemler **etkin madde ısıya dayanıklı ise**, kuru ısı ile 170°C 'de 2 saat sterilize edilir.

Etkin madde ısıya dayanıklı değil ise,

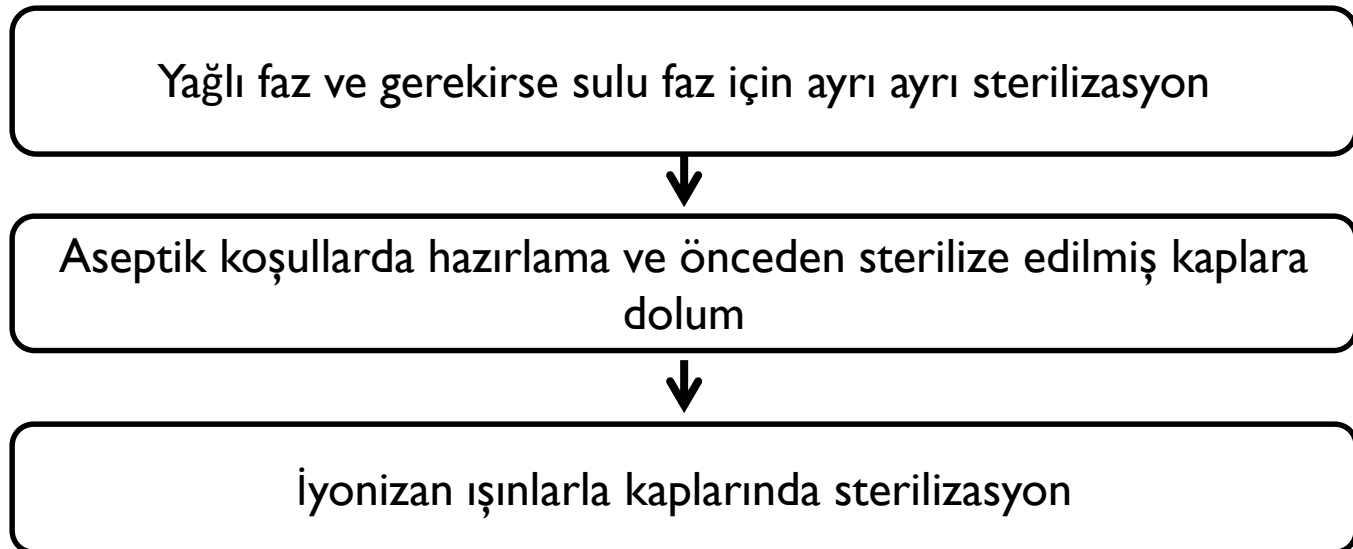


Antimikrobik madde: fenil merkürü borat – asetat – nitrat, metil paraben, propil paraben

Göz Merhemleri – Üretim

Y/S ve S/Y emülsiyonu halindeki taşıyıcılar hidrokarbon sıvağlara göre daha az kullanılmaktadır.

Bu tür sıvağlarla hazırlanan merhemler **ısı ile sterilize edilemezler.**



Antimikrobik madde: benzalkonyum klorür, tiyomersal, fenil etil alkol

Göz Merhemleri – Dolum

Aseptik odalarda gerçekleştirilir.

Dolum ve kapatma işlemlerinde sterilitenin bozulmamasına dikkat edilmelidir.



Tube Filling Machine for Eye Ointment

<http://www.aristopharma.com/opthalmic-facilities.php>



[http://generalpharma.com/international-marketing.php#prettyPhoto\[photo-gallery\]/0/](http://generalpharma.com/international-marketing.php#prettyPhoto[photo-gallery]/0/)

Göz Merhemleri – Ambalaj

Metal veya tercihen plastikten yapılmış küçük ve kolay sıkılabilen önceden sterilize edilmiş tüplerde ambalajlanmalıdır.

Kaplar, 140°C'de 3 saat veya % 0.001'lik benzalkonyum klorürün %70 alkoldeki çözeltisi ile 24 saat işlenerek sterilize edilebilir.

Tüpler çok temiz olmalı, kesinlikle toz veya metal parçacıkları içermemelidir.

Göz Merhemleri – Ambalaj

Tek dozlu veya çok dozlu (açıldıktan sonra en fazla 4 hafta) ambalajlama

Özellikle yaralı göz için kullanılan formüller tercihen tek doz halinde hazırlanmalı

İlaç kullanılmak üzere kapağı açıldığı zaman ilaca bulaşacak m.o.ları yok edecek veya üremesini durduracak uygun bir konservan madde veya maddeler karışımı ilave edilmelidir.

Kontroller

- Etken madde miktar tayini
- Ağırlık kontrolü
- Homojenite kontrolü (göz veya mikroskop)
- Sıvı özelliklerinin kontrolü
(sabunlaşma, iyot ve asitlik indisi ve pH)
- Su içeriği kontrolü
- Reolojik kontroller
- Stabilité testleri
- Sterilité kontrolü
 - Besiyerine direkt ekin
 - Membran filtrasyon
- Partikül içeriği
- Metal parçacık aranması
- Sızdırma testi
- Etkin maddeyi salma özellikleri

Table 10. Operations, Process Parameter And Quality Attributes For Sterile Semi-Solid Dosage Forms (Revised from Lit. 39-41, 44,45).

Pharmaceutical Operation	Sample Process Parameter	Potential Quality Attribute
Mixing	Homogenizer features	Appearance
	Homogenization rotation	Assay (Active ingredient and preservative if present)
	Homogenization duration	pH
	Pumps and their features	Density
	Tank temperature	Viscosity
	Tank type and volume	Impurity
	Impeller type and localization	Microbial limit
	Mixing speed	Particle size and distribution
	Mixing duration	
	Product temperature	
	Feeding speed	
	Process temperatures	
	Process duration	
	Vacuum or inert gas pressure values	
Filtering	Filter type and size	Appearance
	Filter ΔP value	Sterility
	Integrity tests (Pre and post)	Assay (Active ingredient and preservative if present)
	Membrane filter capacity	pH
	Filtration speed	Density
	Secondary filter and features	Impurity
	Solution Viscosity	Particle size and distribution
	Filtration duration	Endotoxin limit
Filling and sealing	Pumps and their features	Appearance
	Flacon washing criteria	Sterility
	Tunnel passing speed	Endotoxin limit
	Tunnel temperature	Assay (Active ingredient and preservative if present)
	Filling needle and features	
	LAF Air flow speed and	

	features	pH
	Elastic stopper closing	Density
	machine features	Impurity
	Pumps and features	Particle size and number
		Ampoule leak and fracture tests
		Content uniformity
		Volume/Weight controls
		Particle size and distribution
		Appearance
Sterilization by Autoclave	Vapor pressure	Sterility
	Vapor temperature	Endotoxin limit
	Internal air pressure	Assay (Active ingredient and preservative if present)
	Process duration	pH
	Load capacity	Density
	Load method	Impurity
		Particle size and distribution

Atropin Oftalmik Merhem

Madde No	Madde Adı	Miktar (g/kg)
1	Atropin Sülfat	10.00
2	Likit Parafin	50.00
3	Setostearil Alkol	50.00
4	Sert Parafin	50.00
5	Yumuşak Parafin	840.00

1. Sıvağ için maddeler eritme kazanına yüklenir. 145°C'ye kadar ısıtılır ve bu sıcaklıkta 45 dakika tutulur.
2. Oda sıcaklığına soğuması beklenir.
3. Ayrı bir kazanda etkin madde 200 mL enjeksiyonluk suda çözündürülür ve sıvağ kazanına aseptik koşullarda ilave edilir.
4. Karıştırılır ve dolum gerçekleştirilir.
5. Tüpler gama radyasyon ile sterilize edilir.

Piyasa Preparatlarından Örnekler



<http://reptula.com/frm/index.php?topic=302.0>



http://www.biemilac.com.tr/htmldocs/biem/tedavi_alanlari/28/4.html



<http://www.saglikportali.com/ilac-kocak-farma/polimisin-goz/10254>



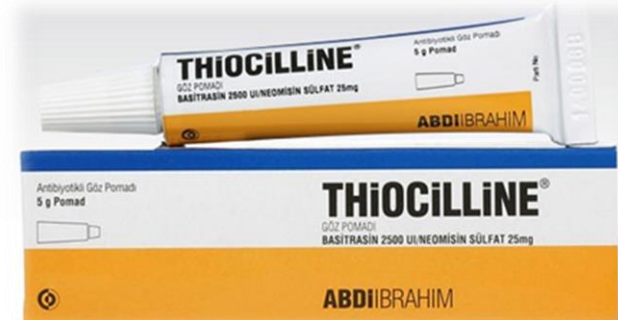
<http://www.saglikportali.com/ilac-glaxosmithkline/zovirax-ofthalmik/7206>



<http://www.eurostargym.com/ilacrehberi/documents/egzersizler.php?page=107>



<http://www.bilimilac.com.tr/tr/urunler/alfabetik/t.html>



<http://www.endikasyon.net/thiocilline-goz-pomadi-goz-kremi-antibiyotik-merhem-arpacik-endikasyon-enfeksiyon/>

Kaynaklar

1. http://www.e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/eczaciodasiyayinlari/miep_may91/4.pdf
2. Değim, T. (2009). Deriden Emilim ve Deriye Uygulanan Yarı Katı Preparatlar. *Modern Farmasötik Teknoloji*, 360.
3. Geçgil, Ş. (1991). Göz Merhemleri, *Farmasötik Teknolojiye Başlangıç*, 292-293.
4. <http://www.slideshare.net/VARSHAAWASAR/opthalmic-dosage-form>
5. Değim T. (2009) Deriden Emilim ve Deriye Uygulanan Yarı Katı Preparatlar, *Modern Farmasötik Teknoloji*, TEB yayını.
6. Özsoy, Y. (2004) Göze Uygulanan Dozaj Şekilleri, *Farmasötik Teknoloji - Temel Konular ve Dozaj Şekilleri*, 233-240.
7. http://ajprd.com/download ebooks_pdf/36.pdf