

Inkompatibility v receptuře magistraliter

PharmDr. Zbyněk Sklenář

Řešení inkompatibilitních kombinací individuálně připravovaných léčivých přípravků (IPLP) má nesporný vliv na stabilitu, účinnost, bezpečnost i na důvěru v připravovaný léčivý přípravek (LP). Pozornost věnujeme zejména inkompatibilitám farmaceutickým, přestože je jasné, že přípravek musíme vždy posuzovat komplexně, z více hledisek, a pamatovat i na inkompatibility terapeutické. Farmaceutické inkompatibility můžeme třídit z několika aspektů; pro praktické účely se jeví velmi vhodné třídění z hlediska technologického, stejně jako možné způsoby jejich řešení. Účelem je též objasnění některých zakořeněných neopodstatněných technologických postupů používaných při přípravě LP. Uvedené příklady receptur jsou čerpány z lékárenské praxe. Klíčová slova: farmaceutická inkompatibilita, inkompatibility, magistraliter, řešení inkompatibilit.

Léčiva připravovaná individuálně jsou z fyzikálně-chemického pohledu z drtivé většiny vícesložková, nezřídka i vícefázové soustavy léčiv složené z jedné či více látek účinných a obvykle několika látek pomocných. Při přípravě IPLP je nutné, aby vznikající soustava měla pro aplikaci i uchovávání vhodné složení i formu a aby byla chemicky, fyzikálně a tím i farmakodynamicky stálá. Soustavy léčiv však podléhají změnám, které jsou vyvolávány celou řadou vlivů – kromě vzájemného působení jednotlivých složek léčivého přípravku jsou těmito vlivy technologický postup, vnější prostředí, příp. další činitelé. Změny stálosti můžeme označit jako farmaceutické inkompatibility a mohli bychom je chápat jako jakýkoliv proces, jehož rychlost je neomezená a který ve svých důsledcích nežádoucím způsobem mění původní předpokládané nebo požadované chemické, fyzikální, technologicky prospěšné a někdy i farmakodynamické vlastnosti léčiva resp. léčivého přípravku (7). Stálost přípravku je relativní pojem, protože se posuzuje dobou předpokládaného spotřebování léku. U IPLP nás tedy budou spíše zajímat inkompatibilní procesy, ke kterým dochází okamžitě nebo v krátké době. Naopak dlouhodobé nás tolik netrápí (na rozdíl od hromadně vyráběných léčivých přípravků – HVLP). Stručně řečeno, úlohou lékárníka (nebo farmaceutického asistenta) je připravit kvalitní (tudíž i stabilní) léčivý přípravek. Prvním předpokladem je

znalost (a uvědomění si) fyzikálně-chemických vlastností jednotlivých látek (léčivých i pomocných). Dále je třeba zvolit správný technologický postup (neuchylovat se k empirické technologii, neodůvodnitelné a náhodné volbě dalších pomocných látek či postupu přípravy), adjustovat přípravek do vhodného obalu (pamatovat, že některé látky jsou např. plasty sorbovány, jiné s nimi i reagují), určit maximální dobu použitelnosti s ohledem nejen na stabilitu přípravku, ale též na dobu léčebné kúry, zvolit optimální uchovávání (např. v chladnu) a správnou aplikaci (např. masti se 40% ureou určené na nehet dát do okluzie apod.). Materiálů ohledně použitelnosti IPLP je bohužel poskrovnu. Doposud jediné závazné stanovisko pro lékárny je pokyn SÚKL – „LEK-5 – Doporučené doby použitelnosti léčivých přípravků připravených v lékárně“, platné od 1. 8. 2000. Z tohoto pokynu vyplývá, že dobu použitelnosti IPLP určí lékárník podle charakteru léčivého přípravku a podle délky léčebné kúry – maximálně však 1 měsíc; u pevných dělených léčivých forem maximálně 3 měsíce (9).

Třídění farmaceutických inkompatibilit

Farmaceutické inkompatibility lze v zásadě třídit podle několika hledisek. Dle charakteru změn v dané soustavě je můžeme rozdělit na fyzikální a chemické (7).

Inkompatibility chemické

Jedná se o látkové změny; příčinou jsou chemické reakce různých typů, kdy se jednotlivé složky léku chemicky mění vlivem zevních podmínek, kterými mohou být obal, okolní atmosféra, světlo nebo teplo, nebo dochází k reakcím mezi jednotlivými složkami navzájem (6). Za zmínku stojí iontové interakce, jelikož léčivé a pomocné látky můžeme hrubě rozdělit na aniontové, kationtové a neiontové.

K nejčastěji používaným aniontovým látkám patří polymery kys. akrylové (Carbomera ČL 2002, syn. Carbopol 940), tragan, arabská guma, sodná sůl karboxymethylcelulózy (Carmellosum natrium ČL 2002), aerosil (Silica colloidalis anhydrica ČL 2002), dále anionaktivní emulgátory – mýdla, alkylsírany, alkylsulfonany. Z léčivých látek můžeme zmínit ichtamol (Ichtammolum ČL 2002) a kyseliny a jejich soli obecně, např. sodná sůl fenobarbitalu (Phenobarbitalum natrium ČL 2002).

Mezi nejčastější kationaktivní látky je možno zařadit kvarterní amoniové báze („invertní mýdla“), např. septonex (Carbethopendecini bromidum ČL 2002), dále zásady a jejich soli obecně (např. Ephedrini hydrochloridum ČL 2002, Tetracaini hydrochloridum ČL 2002, Ethacridini lactas monohydricus ČL 2002, atd.), apod.

K neiontovým látkám lze přiřadit methylcelulózu (Methylcellulosum ČL 2002), škrob, alkoholy (včetně tzv. vyšších mastných alkoholů, jako jsou cetylalkohol, cetylstearylalkohol apod.), estery sorbitanu s vyššími mastnými kyselinami, tzv. Spany (Sorbitani oleas ČL 2002, Sorbitani lauras ČL 2002, atd.), cyklické alkoholy, např. cholesterol (Cholesterolum ČL 2002), estery glycerolu s vyššími alifatickými kyselinami, např. monoglycerid stearový (Glyceroli monostearas 40–55 ČL 2002), polysorbáty (např. Polysorbatum 80 ČL 2002, Polysorbatum 60 ČL 2002, apod.), atd.

Inkompatibility fyzikální

Jde o stavové změny při přípravě a uchovávání léčivých přípravků nebo o obtížnost přípravy. Příčinami mohou být jak zevní vlivy (obalový materiál, okolní atmosféra, světlo, teplo), tak vzájemné působení složek dané soustavy, projevující se jako nerozpustnost, nemísitelnost, či jako změna



bodu tání, skupenství, konzistence (6). Fyzikálně inkompatibilní je kombinace léčivé a pomocné látky, která je zpracována tak, že nevyhovuje požadovaným vlastnostem pro fyzikální vlastnosti jednotlivých složek nebo jejich směsí. Kromě absorpce se pokaždé jedná o viditelnou inkompatibilitu (7).

Jiným způsobem je třídění z hlediska technologického, kdy jde o systematickou technologických možností a způsobů používaných při technologických postupech řešení farmaceutických inkompatibilit (7).

Možné způsoby řešení farmaceutických inkompatibilit z technologického hlediska

můžeme shrnout do šesti skupin:

1. úprava technologického postupu bez jakýchkoliv zásahů do složení předpisu,
2. úprava nebo záměna účinných látek,
3. úprava nebo záměna předepsaných korigencií,
4. úprava nebo záměna předepsaného vehikula,
5. úprava nebo záměna aplikační formy,
6. úprava nebo záměna předepsaných pomocných látek, příp. přidání dalších pomocných nebo technických pomocných látek (7).

Při řešení inkompatibilit je zapotřebí postupovat individuálně, s rozvahou, s vědomím odpovědnosti a také v souladu s příslušnými zákonnými pokyny. Dle platné vyhlášky č. 255/2003 Sb. může lékárník u LP připraveného dle lékařského předpisu, který by nesplňoval požadavky jakosti, bezpečnosti a účinnosti, provést úpravu receptu ve smyslu kvalitativní či kvantitativní změny léčivých nebo pomocných látek. Změnu léčivých látek provede jen po předchozí domluvě s předepisujícím lékařem. Obdobně by se postupovalo při změně aplikační formy (např. místo roztoku se připraví dělené prášky) – opět po předchozí domluvě s lékařem. Vyhláška uvádí i možnost zlepšit vlastnosti léčivého přípravku použitím dalších vhodných pomocných látek, aniž by byl lékárník povinen o tom informovat lékaře – změnu pouze vyznačí na předpisu (12).

Důležité je též kriticky posoudit nutnost přidání protimikrobních přísad do přípravku, jak vzhledem k použitelnosti

ti konkrétního IPLP, tak s ohledem na lékovou formu (emulze typu v/o oproti o/v apod.) i na použitá léčiva, jelikož řada z nich má vlastní protimikrobní aktivitu (septonex, rivanol, oxid zinečnatý,...). Vždy bychom měli pamatovat na nezanedbatelný alergizující potenciál protimikrobních látek a individuálně zvažovat jejich přínos a riziko pro pacienta.

Typy inkompatibilit, někdy zařazovaných mezi inkompatibility farmaceutické, jsou chyby farmakodynamické koncepce předpisů, tzv. terapeutické či farmakodynamické inkompatibility (7). Často se jedná o polypragmazi a příkladem za všechny jsou předpisy č. 1 a č. 2.

Rp. č. 1

Ichtammoli	0,5
Canesten® ung.	20,0
Zinci oxid	4,0
Acidi salicylici	1,5
Tetracyclini hydrochloridi	0,5
Triamcinolon Léčiva® ung.	5,0
Ung. lenientis	ad 150,0
M.f. ung.	
D.t.d. No II. (duas)	
S. zevně	

Klasickou ukázkou „polypragmatické směsi“, u které si chce být pravděpodobně lékař 100 % jistý, že „něco“ musí zabrat, je výše uvedená kombinace kortikoidu s antimykotikem a antibiotikem, které je ke všemu silně poddávkové a v daném přípravku vhodné snad jediné k přispění vzniku rezistence. Navíc díky tetracyklinu je stabilita přípravku omezena maximálně na 10–14 dní (8). Přestože je toto uvedeno na signatuře, pacient použitelnost nedodržuje a navíc na doporučení lékaře (!) aplikuje přípravek dokonce déle než 2 měsíce. Vskutku „zajímavým“ argumentem ze strany pacienta je, že když ho má v lednici, tak se přeci nezkazí... Nevhodné mísení odlišných základů z hromadně vyráběných přípravků se změkčující mastí netřeba jistě zmiňovat. Navíc je zde nezbytné, kvůli dalším léčivům, kvaziemulzi Unguentum leniens (složení dle ČsL 2) (2) nahradit změkčujícím krémem (tedy použít jen takovou vyráběnou „leniensku“, která bude obsahovat pravý emulgátor) (10).

Bohužel, z praxe mohu potvrdit, že tento recept psal jistý lékař poměrně často a rozhodně ho nepoužíval jako nějakou záchranu, kdy např. selhala předchozí léčba, pacient se už léčil kde

čím a nic nezabralo, jako je tomu v případě použití u následujícího přípravku (recept č. 2).

Rp. č. 2

Dexamethasoni acetatis	0,009
Chloramphenicoli	1,5
Propylenglycoli	4,0
Fungicidin® ung.	30,0
Aquasorb	ad 50,0
M.f. ung.	
D.S. zevně	

Obdobný předpis uvádí i doc. Čepický (1) a nazývá jej „mastí na všechno“. Zároveň přiznává, že ji předepisuje jen výjimečně (právě např. při selhání předchozí léčby, je-li pátek odpoledne a v diagnóze se není o co opřít apod.) a správně dodává, že by se této masti nemělo nadužívat, je nestabilní a nelze ji skladovat. Mnoho lékařů má však tento recept více než oblíben a s jeho předepisováním příliš nešetří, jak jsem se mohl v řadě lékáren přesvědčit.

Poznámka k přípravě: Chloramfenikol se rozpustí v horkém propylenglykolu (jeho množství je dostatečné, ale lze ho ev. zvýšit na 5–6 g, po zchlazení se přidá 0,9 g 1% roztoku octanu dexamethasonu v propylenglykolu (v lékárnách je pod označením „1% trituratione dexamethasonu“ běžně k dispozici), přimísí se část neoaquasorbového krému (použije se místo Aquasorbu, který se dávno nevyrábí), následně obsah tub ze tří originálních balení Fungicidinu a nakonec se dováží do 50 g neoaquasorbovým krémem. Stabilita je neprovedená, použitelnost stanovujeme dle doby léčebné kúry maximálně na 14 dní, přestože chloramfenikol je v oleozákladech i hydrozákladech stabilnější než tetracyklin (8).

Dále se více zaměříme na řešení inkompatibilit farmaceutických než terapeutických.

Úprava nebo záměna účinných látek

Receptů, které spadaly do této skupiny v posledních letech našetřít ubýlo. Jednalo se často o polypragmatické směsi rozličných léčiv, mnohdy s protichůdnými farmakologickými účinky. Dnes se spíše setkáme s případy, kdy se účinná látka nahradí léčivem se stejným nebo podobným farmakodynamickým účinkem, jako např. v předpisu č. 3.

Tanin je v koncentraci nad 2 % s oxidem zinečnatým v tekutých pudrech inkom-

Rp. č. 3	
Tannini	5,0
Methylcellulosi	1,0
Helianthi olei raffinati	10,0
Zinci oxidi	10,0
Talci	10,0
Propylenglycoli	15,0
Aquae purif.	ad 100,0

patibilní – dochází ke vzniku rychle tvrdnoucích zinečnatých solí taninu. S taninem je též inkompatibilní methylcelulóza. Oxid zinečnatý se proto nahradí oxidem titaničitým nebo v lékárnách častější bílou hlinkou (Kaolinum ponderosum ČL 2002), methylcelulóza karboxymethylcelulózou nebo i aerosilem. Postupů přípravy je možných několik. Pro vyhovující suspenzi je však vhodné, aby se olej nepřidával jako poslední.

Jiným příkladem je roztok chlorovodíku v kombinaci s pepsinem, sloužící jako acidum

Rp. č. 4	
Acidi hydrochlorici diluti	30,0
Pepsini (ČSL 4)	15,0
Sirupi aurantii (ČSL 4)	50,0
Aquae purif.	ad 500,0

Pepsin je v silně kyselém prostředí (< 0,8) inaktivován, pro jeho aktivitu je nejpriznivější pH 1,8–3,511). Z těchto důvodů množství kyseliny chlorovodíkové ve směsi s pepsinem nesmí překročit koncentraci 0,5 %, což přibližně odpovídá množství 5 g zředěné (=10%) HCl ve 100 g přípravku. Optimální koncentrace je 0,25 % HCl. V předpisu (4) je její výsledná koncentrace asi 0,6 %, tudíž je potřeba upozornit lékaře a snížit množství kys. chlorovodíkové na 12–15 g 10%. Trvá-li lékař na její vyšší výsledné koncentraci, je nutné podat pepsin zvlášť.

Poznámka k přípravě: Za optimální se dá považovat následující postup: Nejprve se naváží kys. chlorovodíková, přidá se vypočítané množství vody, pomerančový sirup a nakonec pepsin (v případě, že se zředěná kyselina chlorovodíková přidá do roztoku pepsinu nakonec, může být část pepsinu inaktivována). Roztok se nefiltruje přes filtrační papír, jelikož se ruší účinek pepsinu (ten je nabit kladně, celulóza záporně). Je nezbytné uchovávat v chladnu, temnu a upozornit pacienta, aby před upotřebením přípravek protřepal. Příslušné množství (obvykle polévková lžice) se zředí vodou a pije

brčkem, aby nedošlo k poleptání zubní skloviny.

Úprava nebo záměna předepsaného vehikula

Takovouto úpravou máme na mysli změny ve složení vehikula kvalitativní (tj. částečné nebo úplné nahrazení jiným vehikulem), případně i kvantitativní (snížení nebo zvýšení množství původně předepsaného vehikula).

Takto se řeší zpravidla nerozpustnost nebo nemísitelnost léčiva (léčiv) v předepsaném vehikulu nebo některé typy chemických či fyzikálních interakcí s vehikulem. V prvním případě můžeme zvolit též jiné postupy, jakými jsou solubilizace, emulgace, suspendování či záměna léčiva (léčiv). V předpise č. 5

Rp. č. 5	
Natrii tetraboratis	2,0
Benzocaini	0,2
Glyceroli 85%	ad 10,0

je zapotřebí použít k rozpuštění benzokainu 96% líh (asi 1g). Tetraboritan sodný se rozpustí v zahřátém glycerolu, po ochlazení se přimísí roztok anestetika v lihu. V takto viskózním prostředí se benzokain vysráží velmi pomalu; navíc vzniklá suspenze je velice jemná, čehož by se při suspendování pevného benzokainu do glycerolu prakticky nedalo dosáhnout.

Rp. č. 6	
Ac. salicylici	3,0
Helianthi olei raffin.	ad 100,0

Kyselina salicylová je ve slunečnicovém oleji rozpustná v poměru asi 1:70 (4). Jelikož výsledný přípravek musí být pravý roztok, nikoliv suspenze, je třeba kyselinu salicylovou rozpustit ve vehikulu, ve kterém je snadněji rozpustná. Doporučuje se proto část slunečnicového oleje nahradit olejem ricinovým, ve kterém se rozpouští v poměru cca 1:10 (4). Naopak nikdy nepoužíváme ricinový olej k předmísení kyseliny salicylové do mastí, jelikož s kys. salicylovou připravujeme masti vždy suspenzní. K předmísení se totiž používá většinou poměr 1:1, takže kyselina salicylová se v ricinovém oleji rozpustí jen částečně (vznikne tak nasycený roztok) a větší část zůstane nerozpuštěna. Po přidání základu (většinou uhlovodíkového) dojde k rekrystalizaci kyseliny salicylové z nasyceného roztoku, což podporuje jak přítomnost jejího nerozpuštěného

podílu, tak samotný uhlovodíkový základ, ve kterém je rozpustná za pokojové teploty pouze v poměru zhruba 1:2000 (4).

Úprava nebo záměna předepsaných pomocných látek, příp. přidání dalších pomocných nebo technických pomocných látek

Pomocné a technické pomocné látky hrají významnou a neodmyslitelnou úlohu (nejen) v receptuře IPLP. Vliv pomocných látek je všestranný. Blíže se budeme věnovat solubilizaci, jakožto jedné z možností řešení fyzikálně inkompatibilních soustav.

Oblíbenou předepisovanou látkou i přesto, že se vyznačuje resorpční nefrotoxitou a je na předním místě v kontaktních alergenech, je peruánský balzám (5). Tato hnědočervená sirupovitá tekutina není rozpustná ve vodě, tekutém parafinu, tucích ani olejích s výjimkou ricinového (1:1). Rozpouští se v lihu 96%, chloroformu, částečně v éteru (4). Mísitelnosti peruánského balzámu s ricinovým olejem se využívá při přípravě mastí i čípků, kdy se část základu nahradí ricinovým olejem se kterým se peruánský balzám smísí. Výsledný přípravek působí homogenně, bez smísení s ricinovým olejem balzám „kropenatí“. Tohoto postupu se využije např. u klasické Mikuličovy masti (syn. Ung. Billroth; Argenti nitratis unguentum compositum ČL 2002) (3).

Rp. č. 7	
Argenti nitratis	1,0
Balsami peruviani	10,0
Vaselini flavi	ad 100,0

Dusičnan stříbrný se rozpustí v 1 g vody, přidají se 1–3 g vosku z ovčí vlny (nebo cca 5 g základu Synderman), přimíchá se žlutá vazelína a na závěr se přimísí předem připravená směs peruánského balzámu a ricinového oleje v poměru 1:1.

Rp. č. 8	
Acidi salicylici	3,0
Resorcinoli	12,0
Balsami peruviani	5,0
Ethanoli 60%	ad 100,0

V předpisu těchto ušních kapek předepisovaných veterinárními lékaři dochází k problému nedostatečného rozpuštění peruánského balzámu v 60% lihu. Ten můžeme nahradit lihem 96%,



avšak tato záměna je terapeuticky nevhodná a musíme ji konzultovat s předepisujícím veterinářem. Vhodnější se jeví solubilizace balzámu pomocí polysorbátu (Tweenu) 80, kterého je možno použít až do 20 % hmotnosti přípravku (na 5 g balzámu zde obvykle stačí 12–15 g Tweenu 80). Obě látky se tedy smísí v nerezové třence a po částech se přidává zředěný líh. Ve směsi se poté rozpustí kyselina salicylová a resorcinol a dováží se zředěným lihem do předepsané hmotnosti. Přesto je vhod-

né opatřit lékovku signaturou „Před upotřebením protřepat“, jelikož se i po přidání polysorbátu nezřídka balzám usazuje na dně lékovky (lze ho však snadno roztřepat). Předepíše-li lékař 85 % líh, stačí polysorbátu 80 cca 5 %. Vlastností Tweenů se dále využívá k solubilizaci dalších látek, např. dehtů.

PharmDr. Zbyněk Sklenář
Lékárna v Revoluční, Revoluční 19
110 00 Praha 1
e-mail: zbynek.sklenar@centrum.cz

Literatura

1. Čepický P. Praescriptiones magistrales v gynekologii. Moderní gynekologie a porodnictví 2003; 12, 3: 486–487.
2. Československý lékopis 2. 1. vyd. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství 1954: 1184 s.
3. Český lékopis 2002. 1. vyd. Praha: Grada publishing 2002.
4. Dufková E. Informační zajištění individuálně připravovaných léků. Diplomová práce, FaF VFU Brno, 2001: 157 s.
5. Fadrhonicová, A. Farmakoterapie kožních nemocí. 2., přeprac. a rozšíř. vyd. Praha: Grada Publishing s.r.o. 1999: 416 s.
6. Krówczyński L, Rybacki E. Interakce vo farmaceutické fáze. 1. vyd. Martin: Osveta 1989: 248 s.
7. Melichar M, et al. Farmaceutické inkompatibility. 1. vyd. Praha: SZN 1961: 264 s.
8. Modr Z, Hejlek J, et al. Praescriptiones magistrales. 5. vyd. Praha: Grada Avicenum 1994: 149.
9. Pokyn LEK-5 – Doporučené doby použitelnosti léčivých přípravků připravovaných v lékárně. Věstník SÚKL 2001; 7: 7–9.
10. Sklenář Z. Masťové a krémové základy a jejich odlišnosti II. Časopis českých lékárníků 2005; 4: 18–19.
11. Trojan S. a kol. Lékařská fyziologie. 4., přeprac. a dopl. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s. 2003. 340.
12. Vyhl. č. 255/2003 Sb., kterou se stanoví správná lékárenská praxe, bližší podmínky přípravy a úpravy léčivých přípravků, výdeje a zacházení s léčivými přípravky ve zdravotnických zařízeních a bližší podmínky provozu lékáren a dalších provozovatelů vydávajících léčivé přípravky.