

Jodovaný povidon v magistraliter receptuře

Jana Pavlíková¹, Linda Kavalírová²

¹Nemocniční lékárna Krajské nemocnice Liberec, a.s.

²Ústavní lékárna IKEM, Praha

Článek pojednává o možnostech zpracování nové farmaceutické suroviny jodovaného povidonu do magistraliter receptury. Dosud byl k individuální přípravě používán jodovaný povidon ve formě hromadně vyráběných přípravků, nyní je nově v distribuci jako farmaceutická surovina lékopisné kvality. Příspěvek předkládá receptury používané v oftalmologii a podiatrii.

Klíčová slova: jodovaný povidon, individuální příprava, oční kapky, antiseptický roztok.

Iodinated povidone in extemporaneous preparation

This article deals with iodinated povidone, a new pharmaceutical substance for extemporaneous preparation. It used to be available only as registered commercial drugs, but now it is also accessible as a substance. The paper presents examples of formulas used in ophthalmology and podiatry.

Key words: iodinated povidone, extemporaneous preparation, eye drops, antiseptic solution.

Prakt. lékáren. 2012; 8(6): 283–285

Úvod

Jodovaný povidon je na trhu běžně dostupný ve formě hromadně vyráběného 10% vodného roztoku, 10% hydrofilní masti a vaginálních čípků (200 mg v 1 čípku). Nově je k dispozici u firmy Fagron na individuální objednávku jako surovina pro magistraliter přípravu.

Vlastnosti

Jodovaný povidon (povidonum iodatum, jodpovidon, PVP-jod) je komplex jodu a povidonu (polyvinylpyrrolidonu) (obrázek 1). Počítáno na vysušenou látku, obsahuje 9,0% až 12,0% uvolnitelného jodu.

Je to žlutohnědý nebo červenohnědý amorfni prášek. Dobře rozpustný ve vodě, etanolu 96% a prakticky nerozpustný v acetonu (1).

pH

Optimum účinku jodovaného povidonu je v rozmezí hodnot pH 3–4 (2). Vodný roztok vykazuje pH okolo 2. V léčivých přípravcích je pH obvykle nastaveno pomocí fosfátového nebo citrát-fosfátového pufru na hodnotu vyšší, která je pro aplikaci na pokožku výhodnější (3).

Stabilita

Jodpovidon by měl být chráněn před světlem a vlhkem. Prášek je hygroskopický, i přes skladování v dobře uzavřené nádobě může docházet k odchylce v obsahu vody. Ztráta sušením se zvyšuje z obvyklého 1% na 5–8%. U koncentrovaných 10% roztoků je proto třeba navážku jodpovidonu vypočítat podle obsahu uvolnitelného jodu a procentuální ztráty sušením (viz níže) (2).

Roztok jodpovidonu se rozkládá působením světla nebo teploty nad 40°C, nelze tedy autoklavovat a nesmí se pro urychlení rozpouštění zahřívat (2, 4). Nicméně roztok jodpovidonu zahřátý na tělesnou teplotu 37°C je příjemnější na aplikaci a minimalizuje její diskomfort (3). Konzervační přísada se díky antibakteriálním vlastnostem látky nemusí do roztoků přidávat (2).

Inkompatibility

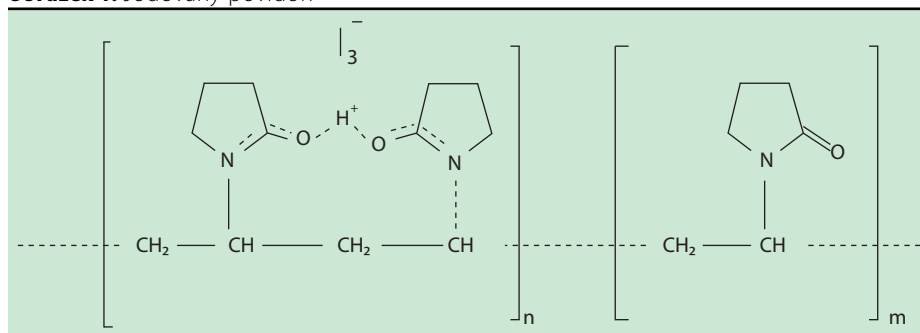
Jodovaný povidon je inkompatibilní s redukčními látkami, solemi alkaloidů, taninem, kyselinou salicylovou, solemi stříbra, solemi rtuti a solemi bismutu, taurolidinem a peroxidem vodíku, u kterého byla po smísení popsána explozivní reakce (3, 4). Projevem inkompatibility s methylketony je snížení koncentrace volného jodu, tedy snížení intenzity zabarvení jinak hnědočerveného roztoku (3). Inkompatibilitu jodpovidon vykazuje i s běžně používanými konzervačními látkami – s tiomersalem, benzalkonium-chloridem a chlorhexidin-diglukonátem. Účinnost jodpovidonu je snížena při přítomnosti organických látek – krve, hnisu (2).

Mechanismus účinku

Nositelům antibakteriálního účinku jodovaného povidonu je elementární jod. Komplex jodovaného povidonu lze považovat za jakýsi rezervoár jodu, ze kterého se elementární jod uvolňuje a tím se udržuje konstantní koncentrace aktivního jodu. Polyvinylpyrrolidon sám o sobě žádný baktericidní efekt nevykazuje. Vazbou v komplexu jod z velké míry ztrácí své místně dráždivé a toxické účinky, čímž je pro aplikaci vhodnější než tradičně používané jodové roztoky (2).

Volný jod reaguje jako silný oxidační prostředek na molekulární úrovni. Tato nspecifická aktivita je podstatou účinku na široké spektrum gram pozitivních i gram negativních bakterií, mykobakterií, hub (zejména rod *Candida*), virů a prvoků. Podmínkou inaktivace virů a spor bakterií je dostatečně dlouhá doba působení. Jodovaný povidon také inaktivuje a inhibuje uvolňování bakteriálních endotoxinů (5, 6). Výhodou je, že při opakovaném používání roztoku jodpovidonu nevzniká bakteriální rezistence (2).

Obrázek 1. Jodovaný povidon



Použití

Jodovaný povidon je používán jako anti-septikum k ošetření ran, sliznic, k předoperační dezinfekci kůže nebo dezinfekci kůže před vpichem, k léčbě bakteriálních, protozoárních a plísňových onemocnění v kožním lékařství, v gynekologii a v oftalmologii. V závislosti na použití musí být jodpovidon naředěn na odpovídající koncentraci.

Přípravky obsahující jodovaný povidon jsou kontraindikovány při známé přecitlivělosti na jod, hypertyreóze, adenomu štítné žlázy, dermatitis herpetiformis Dühring, před léčbou nebo vyšetřením radioaktivním jodem (4). Opatrnosti je třeba při pravidelném používání 10% roztoku a souběžné terapii lithiem. Oční přípravky s obsahem jodovaného povidonu způsobují neprůhlednost implantovaných silikonových očních čoček (7).

Nežádoucí účinky jsou převážně lokálního charakteru: bolest, pálení, pocit tepla, po dlouhodobé aplikaci zhoršené hojení defektů a kontaktní alergie na jod. I přes neporušenou kůži může dojít k částečnému vstřebání jodu. Jeho nadměrná resorpce může vyústit v poruchu elektrolytové rovnováhy, renální insuficienci až těžkou metabolickou acidózu.

Jodovaný povidon barví pokožku, oblečení a předměty dohněda. Skvrny lze smýt horkou vodou a 10% roztokem tiosíranu sodného (2).

Použití v oftalmologii

V oftalmologii jsou přípravky s obsahem jodovaného povidonu používány především jako předoperační profylaxe pozákrkových infekcí oka, zejména endoftalmitidy, pro léčbu konjunktivitidy a keratokonjunktivitidy a jako prevence ophthalmia neonatorum (8).

Bakterie způsobující pooperační endoftalmitidy nejčastěji pocházejí z běžné bakteriální flóry pacienta vyskytující se na řasách a spojivce. V 75 % až 95 % případů je infekce způsobena grampozitivními koky. Pro zajištění kožní asepse periorbitálního okolí je používán 10% roztok jodpovidonu, aplikovaný 10 minut před zákrokem (9). Pro předoperační aseptu spojivky je doporučována aplikace 5% očních kapek. Účinnost jodpovidonu ve snížení bakteriální kontaminace spojivky je srovnatelná s třídní aplikací lokálních antibiotik (10). Aplikace 5% očních kapek je rovněž zahrnuta v doporučeném postupu pro správnou aplikaci intravitreální injekce. Kapky se po 90 sekundovém působení vypláchnou fyziologickým roztokem (11).

Jodovaný povidon je doporučován jako prevence akutní konjunktivitidy novorozenců

zejména v rozvojových zemích, kvůli dobrému spektru účinku proti nejčastěji vyvolávajícím patogenům (*Neisseria gonorrhoeae* účinnost 0,1% koncentrace, *Chlamydia trachomatis* účinnost 1% koncentrace) a nízkým nákladům. Používají se 2,5% oční kapky (12).

Oční kapky a vody obsahující 2,5 % jodovaného povidonu slouží také jako postexpoziční profylaxe po lokální expozici virem HIV (2).

Dalším použitím očních kapek je terapie virových konjunktivitid (*Herpes simplex* účinná koncentrace 0,5 %). Slouží také jako doplněk léčby mykotických a parazitárních infekcí oka. Obvykle používaná koncentrace 1,25 % se aplikuje každou hodinu jedna až dvě kapky do spojivkového vaku.

Použití v podiatrii

V managementu terapie syndromu diabetické nohy má roztok jodpovidonu své oblíbené místo na rozdíl od antibiotických přípravků, na které narůstá rezistence. Použití antiseptických roztoků je ale kontroverzní – ránu sice účinně dezinfikují, na druhou stranu ale mohou narušovat normální proces hojení. In vitro studie ukazují, že jodpovidon má toxický účinek na některé buňky (např. granulocyty, fibroblasty), in vivo ale nebyl toxický efekt na buňky signifikantní. Při léčbě chronických ran se spíše preferuje lokální terapie tvořící vlhké prostředí (3, 14).

V podiatrii je využíván 2% roztok k čištění infikovaných ran, ischemických nekrotických ran nebo jako prevence vzniku infekce u ran čistých. Roztok se aplikuje při převazu na gázu a nechá se působit pod prodyšným obinadlem. Roztok smí být používán jednou i vícekrát denně (2), ale nesmí se použít okluzivní krytí rány (15).

Příklady receptur pro magistraliter přípravu

Z jodpovidonu se připravují vodné roztoky (0,1–10 %), hydrofilní masti (2,5 %, 10 %) a sterilní oční kapky (0,5–5 %). Jodpovidon se v uvedených přípravcích rozpouští. Navázka by se měla provádět pomocí plastové lžičky. Nerezová lžička je nevhodná, neboť kontaktem jodu s jejím povrchem dochází ke vzniku jodidu železnatého, a tedy ke znehodnocení části obsahu uvolnitelného jodu v surovině.

Z jodpovidonu připravujeme pro oční oddělení Krajské nemocnice Liberec oční kapky v koncentraci 0,5 % a 1,0 %, pro pacienty podiatrie IKEM 2% vodný roztok. Uvedené receptury jsou analogické recepturám v německém receptáři NRF (10% roztok, oční kapky 1,25 %, 2,5 % a 5,0 %).

■ Oční kapky s jodpovidonem 0,5 %, 1,0 % nebo 1,25 % (Povidoni iodinati oculo guttae 0,5 %, 1,0 % seu 1,25 %)

Rp			
	0,5 %	1,0 %	1,25 %
Povidoni iodinati	0,5	1,0	1,25
Natrii chloridi	0,86	0,82	0,8
Natrii hydrogenofosphatis dodecahydrici	0,1	0,2	0,25
Aquae pro inj. ad	100,0	100,0	100,0
M.f.sol.			

Postup přípravy: Ve vytárované skleněné kádince ve větší části vody pro injekci se rozpustí chlorid sodný a hydrogenfosforečnan sodný dodekahydrát. Po rozpuštění se přidá jodovaný povidon, po jehož rozpuštění při pokojové teplotě se roztok doplní vodou na injekci do 100,0 g.

V prostoru třídy čistoty A se roztok přefiltruje přes bakteriální filtr do vhodných obalů. Pro filtraci je uváděna jako vhodná polyetersulfonová membrána. Oční kapky je vhodné adjustovat do SANO lékovek. Jako možný obalový materiál je kromě skla uváděn i nízkodenzitní polyetylén (LD-PE), tedy láhev bralen. Tu však nelze doporučit, neboť dochází k difuzi jodu přes LD-PE, a tím ke snížení vlastní koncentrace účinné složky v přípravku (16).

Doporučená doba použitelnosti při skladování ve skleněné lékovce při pokojové teplotě je od otevření balení 7 dní pro 1,25%, 3 týdny pro 2,5% a 4 týdny pro 5% oční kapky. Exspirace nenačatých balení při uchovávání v chladničce je 2 měsíce pro 1,25%, 6 měsíců pro 2,5% a 3 roky pro 5% oční kapky. Právě používané přípravky mají být uchovávány, kvůli časté aplikaci, při pokojové teplotě (2).

Formulace očních kapek představuje kompromis mezi stabilitou jodovaného povidonu a lokální snášenlivostí přípravku, jedná se o izotonicko-euacidní úpravu. Výsledné pH očních kapek je nastaveno pomocí dekahydrátu hydrogenfosforečnanu sodného na hodnotu asi 6,5. Je to z důvodu stability jodovaného povidonu, která je vyšší v mírně kyselém prostředí. Pokud by bylo pH nastaveno na neutrální nebo vyšší hodnoty, docházelo by vlivem disproportionace k inaktivaci jodu a vzniku jodidového aniontu. Nastavením pH do slabě kyselé oblasti se tedy zlepšuje snášenlivost očních kapek, zpomaluje pokles pH spojený s rozkladem komplexu jodovaného povidonu a následné snížení antimikrobiálního účinku přípravku (2).

Než byla na trh uvedena surovina, probíhalo ředění očních kapek z hromadně vyráběných dermálních roztoků. Obvykle se jednalo

o 10% hypertonické vodné roztoky, s obsahem tenzidů (například nonoxinolu 9) a s nízkou hodnotou pH (asi 4 až 5).

- *Vodný roztok jodpovidonu 10% nebo 2% (Povidoni iodinati solutio 10% seu 2%)*

Rp		
	10%	2%
Povidoni iodinati	× (cca 10g)	2,0
Natrii hydrogenofosphatis dodecahydrici	3,2	0,64
Acidi citrici monohydrici	0,87	0,174
Aquae purificatae ad	100,0	100,0
M.f.sol.		

Postup přípravy: Ve vytárované kádince s tyčinkou a s 80 g čištěné vody se rozpustí hydrogenfosforečnan sodný dodekahydrát a kyselina citronová monohydrát, vznikne jasný bezbarvý roztok s pH okolo 5. Přidá se navážka jodovaného povidonu a nechá se rozpustit. Po rozpuštění se doplní čištěnou vodou na požadovanou hmotnost 100,0 g. Roztok je červenohnědý, bez viditelných částic. Ihned po přípravě se adjustuje do vhodného obalu.

Navážka jodpovidonu na přípravu 10% roztoku závisí na obsahu uvolnitelného jodu v surovině a procentuální hodnotě ztráty sušením. Výpočet navážky:

$P = \text{obsah uvolnitelného jodu v procentech} \cdot (100 - \text{ztráta sušením v procentech})$

Pokud:

- $P \geq 1\,050$, pak je navážka 10,0 g jodpovidonu,

- $1\,000 \leq P < 1\,050$, pak je navážka 10,5 g jodpovidonu,
- $950 \leq P < 1\,000$, pak je navážka 11,0 g jodpovidonu.

Roztok se uchovává v dobře uzavřené tmavé lékovce chráněn před světlem. Doba použitelnosti 10% roztoku je při pokojové teplotě 6 měsíců, u slabších roztoků je třeba ji zkrátit. Desetiprocentní roztok jodpovidonu je přibližně izotonický, pH vykazuje okolo 4,5 a hustotu má 1,05 g/ml (2).

Závěr

Jodovaný povidon se terapeuticky využívá pro svou širokou antimikrobiální aktivitu, která zahrnuje bakterie, viry, houby a při dostatečné době působení i spóry bakterií. Významnou výhodou použití substance je nulové riziko vzniku bakteriální rezistence. Dostupnost jodovaného povidonu umožňuje lékárnám nejen lege artis přípravu sterilních i nesterilních lékových forem, ale oproti původnímu ředění hromadně vyráběných roztoků přináší i ekonomický benefit.

Literatura

1. Český lékopis 2009: doplněk 2011. 1. vyd. Praha: Grada publishing, 2011.
2. Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC)/Neues Rezeptur-Formularium (NRF) 2009, Govi-Verlag Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag Stuttgart 2009; ISBN 978-3-7741-0010-7.
3. Trissel LA. Stability of compounded formulations. 4th Ed., 2009, American Pharmacists Association, Washington, D.C., 654 s., ISBN 978-1-58212-125-3.
4. Mikro-verze AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků. (CD-ROM). Ver. 2012.1 pro MS Windows platná k 1. 1. 2012.

5. Siggers B A, Stewart G T. Polyvinylpyrrolidone-iodine: Assessment of antibacterial activity. J Hyg 1964; 62: 509–518.
6. Connel AS, Rousselot L M. Povidone-iodine: Extensive surgical evaluation of a new antiseptic agent. Am J Surg 1964; 108: 849–855.
7. Siddhart G. et al. Povidone iodine causes opacification of silicone intraocular lens implants. Acta Ophthalmol. 2008; 86: 773–777.
8. Chakrabarti A, et al. Povidone-Iodine in Ophthalmology. Kerala J Ophthalmol. 2007; 19: 282–285.
9. Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Microbiologie (German Society for Hygiene and Microbiology) (2002) List of disinfectives of the DGHM. mhp, Wiesbaden, Germany.
10. Isenberg S, Apt L, Yoshimori R, Khwarg, S. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. IV. Comparison of povidone-iodine on the conjunctiva with a prophylactic antibiotic. Arch Ophthalmol. 1985; 103: 1340–1342.
11. Aiello L P, Brucker A J, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. Retina. 2004; 24: 3–19.
12. Isenberg S J, Apt L, Wood M. A controlled trial of povidone-iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. New England J Med 1995; 332: 562–566.
13. Jirkovská A. Syndrom diabetické nohy. Jessemius Maxdorf 2006: 256–259.
14. Khan MN, Naqvi AH. Antiseptics, iodine, povidone iodine and traumatic wound cleansing. J Tissue Viability. 2006; 16(4): 6–10.
15. PVP-iodine Povidone Iodine Antiseptic Agent. International Specialty Products: 2004.
16. Jauw TH. EP 0 476 777 (A1); Dagra Pharma; 1992.

Článek přijat redakcí: 25. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 19. 11. 2012

PharmDr. Jana Pavlíková

Nemocniční lékárna Krajské nemocnice Liberec, a.s.
Husova 10, 460 63 Liberec
jana.pavlikova@nemlib.cz