

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Aktuální acidita prostředí a účinnost pomocných látek používaných k protimikrobní stabilizaci léčivých přípravků připravovaných v lékárnáchŠUBERT J., KOLÁŘ J.¹¹Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav aplikované farmacie

Došlo: 12. května 2008 / Přijato: 15. června 2008

SOUHRN

Aktuální acidita prostředí a účinnost pomocných látek používaných k protimikrobní stabilizaci léčivých přípravků připravovaných v lékárnách

V příspěvku je diskutováno v kontextu údajů odborné literatury doporučení Státního ústavu pro kontrolu léčiv v Praze lékárnám a některé další problémy související s vlivem pH prostředí na protimikrobní účinnost methylparabenu, propylparabenu, kyseliny peroctové, benzalkonium-chloridu, karbethopendecinium-bromidu, thiomersalu, fenylhydrargyriumborátu a kyseliny sorbové v léčivých přípravcích připravovaných v lékárnách.

Klíčová slova: příprava v lékárnách – protimikrobní stabilizace – vliv pH

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 157–159

SUMMARY

Actual acidity of the environment and efficacy of auxiliary substances used for antimicrobial stabilization of medicinal preparations prepared in pharmacies

In the context of the data from the professional literature, the paper discusses the recommendation of the State Institute for Drug Control in Prague to pharmacies and several other problems related to the effect of the pH of the environment on the antimicrobial effect of methylparabene, propylparabene, peracetic acid, benzalkonium-chloride, carbethopendecinium-bromide, thiomersal, phenyl hydrargyrium borate, and sorbic acid in medicinal preparations prepared in pharmacies.

Key words: preparation in pharmacies – antimicrobial stabilization – effect of pH

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 157–159

Má

Látky, které lze v České republice použít k protimikrobní stabilizaci léčivých přípravků připravovaných v lékárně, jsou uvedeny ve vyhlášce č. 85/2008 Sb. Z látek povolených touto vyhláškou jsou však v současnosti při přípravě v lékárnách v České republice používány pouze některé. V člancích Národní části Českého lékopisu (ČL) a jeho doplňků ¹⁾ to jsou karbethopendeci-

nium-bromid, kyselina peroctová, methylparaben, propylparaben a thiomersal. V nabídce některých distributorů lékárnám lze nalézt dále fenylhydrargyriumborát, jehož zásobní vodné roztoky jsou stálejší než roztoky thiomersalu ²⁾ a kyselinu sorbovou. Protimikrobní účinek všech těchto látek závisí mimo jiné na pH prostředí, ve kterém se má uplatnit.

Adresa pro korespondenci:

doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc.
Ústav aplikované farmacie FaF VFU
Palackého 1–3, 612 42 Brno
e-mail: kolarj@vfu.cz

Klasickými protimikrobními látkami používanými při přípravě v lékárnách jsou v České republice methylparaben a propylparaben. Jsou to látky používané dlouhodobě i v zahraničí a v literatuře nacházíme četné, ne však vždy shodné údaje o rozmezí pH jejich účinnosti. Rámcově jsou methylparaben a propylparaben účinné v kyselém, neutrálním a mírně alkalickém prostředí, přičemž při pH vyšším než 8 probíhá jejich hydrolýza, která protimikrobní účinnost snižuje ^{3, 4)}. Z konkrétnějších údajů lze nalézt rozmezí pH 3–9 s optimem při pH 6–8 ⁵⁾, podle ⁶⁾ je oblast použití parabenů při pH 5–7 a při pH > 8 jejich účinnost klesá. Podle ⁷⁾ je optimální pH pro účinek parabenů 4–8, resp. 3–9,5. Další zdroj informací uvádí, že parabeny jsou účinné v rozmezí pH 4–8 ⁸⁾, resp. optimální pH je 4–8 ^{9, 10)}. V doporučení Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) ¹¹⁾ je uvedeno, že methylparaben a propylparaben působí do pH 8. Mimo tyto rozdíly ztěžující orientaci je s použitím parabenů jako protimikrobních látek při přípravě v lékárnách v České republice spojen další problém. Při použití parabenů při přípravě suspenzí k ošetření kůže podle doporučení SÚKL ¹¹⁾ a úpravě viskozity těchto suspenzí bentonitovou magmou, dochází podle ⁵⁾ k jejich masivní sorpci na bentonit v prostředí s aktuální aciditou pro protimikrobní účinek parabenů nepříznivou (pH hydrosolu bentonitu je 9,0–10,5 ¹²⁾). Přitom tekuté zásypy s bentonitovou magmou jsou kožními lékaři v České republice žádány a nezřídka i výslovně předepisovány. Protimikrobní stabilizaci těchto přípravků však může zajistit oxid zinečnatý ^{13, 14)}, který je jejich pravidelnou součástí. Zůstává proto otázkou, zda parabeny v tekutých zásypech nejsou za těchto okolností zbytečnou (a kožními lékaři nevítanou) složkou.

S problematikou tekutých zásypů obsahujících bentonit souvisí také otázka protimikrobního zajištění bentonitové magmy. Dříve doporučovaná příprava z konzervační vody obsahující parabeny nezaručuje z výše uvedených důvodů její dostatečnou mikrobiologickou čistotu. Totéž je nutno konstatovat o současném řešení přidavkem 35% kyseliny peroctové, zavedeném ČsL 4 ¹⁵⁾. Kyselina peroctová je protimikrobní látkou účinnou v rozmezí pH 3,0–7,5 ¹⁶⁾ s optimální účinností do pH 4,0 ⁹⁾. V alkalickém prostředí se rychle rozkládá s maximem rozkladu při pH 8,2 a vyšším ¹⁷⁾, takže při přípravě bentonitové magmy je možno počítat pouze s jejím krátkým protimikrobním účinkem následovaným rozkladem za ztráty účinnosti. V důsledku toho jde pravděpodobně po ukončení přípravy bentonitové magmy podle ČL 2005 ¹⁾ o produkt nechráněný a už i osídlený mikroorganismy v prostředí, jehož složení a pH jsou pro množení mikroorganismů příznivé. Proto lze tuto aplikaci kyseliny peroctové považovat za příklad volby protimikrobní látky nerespektující vliv pH prostředí na protimikrobní účinnost.

Další protimikrobní látkou používanou v České republice při přípravě léčivých přípravků v lékárnách je karbathopendecinium-bromid. Jde o látku zavedenou do praxe už v bývalém Československu, údaje o závislosti protimikrobní aktivity na pH prostředí však byly publikovány mimo doporučení SÚKL ¹¹⁾ spíše pro jiné protimikrobní látky ze skupiny kvarterních amoniových slou-

čenin, zejména benzalkonium-chlorid. Ten je podle ⁵⁾ účinný při pH 3–10, podle ⁶⁾ je účinnost benzalkonium-chloridu dobrá ve slabě kyselém až slabě alkalickém prostředí s optimem při pH 6,5–8,5 a není příliš závislá na pH. Při pH < 5 však protimikrobní účinnost výrazněji klesá ⁶⁾. Sledování protimikrobní účinnosti benzalkonium-chloridu v rozmezí pH 3–8 ukázalo, že účinnost látky se s narůstající hodnotou pH zvyšuje ¹⁸⁾. Podle ¹³⁾ je látka účinná v oblasti pH 4,5–8,0 a podle novějšího údaje téhož autora ⁹⁾ i podle ^{7, 10)} je optimální oblast pH 4–10 s tím, že při vyšším pH je účinnost větší ¹⁰⁾. Podle SÚKL ale působí benzalkonium-chlorid a karbathopendecinium-bromid až při pH vyšším než 7 ¹¹⁾.

Ze skupiny organokovových sloučenin rtuti je jako protimikrobní látka v lékárnách v České republice používán v současnosti především thiomersal. Podle ⁵⁾ je tato látka účinná v rozmezí pH 2–9 s optimem při pH 6–8. Protimikrobní účinek thiomersalu je silně závislý na pH ⁶⁾. V neutrálním a alkalickém prostředí působí bakteriostaticky, při pH < 6 baktericidně ⁶⁾. Přesto je pro jeho účinek považováno za optimální pH neutrální až mírně alkalické a dobrá účinnost je udávána pro pH mírně kyselé až mírně alkalické ⁶⁾. Na jiném místě ⁶⁾ je uváděno jako optimální pH 5,5–7,5. Novější údaje však potvrzují dříve publikované ⁵⁾ optimum účinnosti thiomersalu rozmezím pH 6–8 ¹⁰⁾, resp. 7–8 ^{7, 9)}. Podle doporučení SÚKL působí ale thiomersal při pH nižším než 6 ¹¹⁾. Dříve často a v současnosti již méně používaný fenylhydrargyriumborát je podle ⁵⁾ protimikrobně účinný při pH 6–10 s optimem při pH 7–9, nebo 7–10 ⁶⁾. Podle ⁷⁾ je optimální účinnost fenylhydrargyriumborátu při pH 6–8, resp. 4–7,5, podle ¹⁰⁾ při pH 5–8. Monografie ⁶⁾ uvádí, že látka je v alkalickém prostředí účinnější než v kyselém, podle jiných zdrojů citovaných ⁶⁾ ale účinnost fenylhydrargyriumborátu při pH > 7,2, resp. > 7,5 klesá. Současně ⁶⁾ uvádí, že byla opakovaně ověřena účinnost látky také v kyselém prostředí, a proto je vhodnou součástí očních kapek i v případě, že jejich pH leží v kyselé oblasti. Jako optimální oblast pH je uvedeno rozmezí 4–7,5, resp. 5,5–7,5 ⁶⁾. Výsledky zkoušení mikrobiologické čistoty vzorků oční vody s kyselinou boritou připravené v lékárnách před érou laminárních skříní a membránové filtrace a protimikrobně zajištěné fenylhydrargyriumborátem ¹⁹⁾ potvrzují dostatečnou účinnost této látky v kyselém prostředí. Zkoušené vzorky byly bez mikrobiálního nálezu, přičemž pH přípravku (střední hodnota) je 4,75 s nejnižší přípustnou hodnotou pH 4,0 ¹⁾. Podle doporučení SÚKL působí ale fenylhydrargyriumborát až při pH vyšším než 7 ¹¹⁾.

Kyselina sorbová je při přípravě léčivých přípravků v lékárnách v České republice používána jen ojediněle. Podle ⁸⁾ je protimikrobně účinná při pH < 5,5, při pH 6 účinek ztrácí ¹⁰⁾, optimální pH je 4,5 ^{9, 10)}, podle doporučení SÚKL ¹¹⁾ působí kyselina sorbová při pH < 4,5.

Vzhledem k tomu, že doporučení ¹¹⁾ bylo otištěno ve Věstníku SÚKL, který je již řadu let pro většinu lékáren v České republice hlavním zdrojem odborných informací, údaje uvedené v tomto doporučení mají pro lékárny největší váhu. Proto by neměly být v rozporu se závěry z údajů odborné literatury ani s články platného lékopisu. U parabenů se doporučení SÚKL údajem o působení

do pH 8 od údajů publikovaných v odborné literatuře zřetelněji neodlišuje. Jinak tomu je u karbethopendecinium-bromidu při porovnání s údaji publikovanými pro benzalkonium-chlorid, u thiomersalu a u fenylyhydrargyriumborátu. Pokud by karbethopendecinium-bromid působil protimikrobně skutečně až při pH vyšším než 7, nebylo by vhodné jeho použití k protimikrobnímu zajištění lékopisných přípravků s aktuální aciditou výrazně nižší. Týká se to například článku Ethylmorphini hydrochloridi oculoguttæ¹⁾, podle kterého se přípravek protimikrobně zajišťuje karbethopendecinium-bromidem přesto, že střední hodnota pH přípravku je rovna 5,0 a vyhovující aktuální acidita přípravku začíná hodnotou pH 4,0 (obdobně je tomu u článků ČL Atropini sulfatis oculoguttæ, Homatropini hydrobromidi oculoguttæ a Pilocarpini hydrochloridi oculoguttæ¹⁾). Pokud by thiomersal působil protimikrobně pouze při pH nižším než 6, nebyl by vhodnou protimikrobní látkou ve většině článků ČL, v nichž je předepsán. Hodnota pH příslušných přípravků je totiž většinou vyšší než pH 6,0. Např. Fluoresceini natrici oculoguttæ mají pH 7,5–8,5 (střední hodnota 8,0) a Chloramphenicoli oculoguttæ pH 6,6–7,2 (střední hodnota 6,9)¹⁾. Podobně rozporný je výsledek porovnání článků starších vydání Českého lékopisu s údajem v doporučení SÚKL o působení fenylyhydrargyriumborátu při pH vyšším než 7. Tato látka byla předepisována ve starších vydáních lékopisu k protimikrobnímu zajištění Acidi borici aqua ophthalmica (v té době Collyrium acidi borici) a plně se osvědčovala¹⁹⁾, přestože aktuální acidita přípravku se od hodnot pH > 7 výrazně odlišuje. Mimo zmíněné lékopisné aplikace karbethopendecinium-bromidu, thiomersalu a fenylyhydrargyriumborátu je však třeba konstatovat i nejednotnost údajů odborné literatury o vztahu pH prostředí a protimikrobní účinnosti benzalkonium-chloridu (jako analoga karbethopendecinium-bromidu) a dalších dvou látek. Zřejmě také proto některé novější zdroje informací, např.²⁰⁾ u thiomersalu a fenylyhydrargyriumborátu, číselné vymezení pH jejich účinnosti ani neuvádějí (zatímco u benzalkonium-chloridu zmiňuje²⁰⁾ již dříve publikované rozmezí pH 4–10). Údaje o hodnotách pH vymezujících protimikrobní účinnost fenylyhydrargyriumborátu, thiomersalu a benzalkonium-chloridu uvedené v doporučení SÚKL pro lékárny¹¹⁾ se od většiny vymezení publikovaných v odborné literatuře liší natolik, že je nutno pokládat je za chybné.

Závěrem je třeba připomenout, že účinnost protimikrobních látek může ovlivnit také jejich chemická stabilita v daném prostředí. Stabilita methylparabenu a propylparabenu je v kyselém prostředí o pH 3–6 velmi dobrá^{3,4)}. Jejich vodný roztok Aqua conservans¹⁾ má sice podle pokynu SÚKL doporučenou dobu použitelnosti jen 3 měsíce²¹⁾, stabilitní studie s použitím HPLC však z pohledu hydrolytické stability ukázala možnou dobu použitelnosti konzervační vody 3 roky²²⁾. Velmi omezená je naproti tomu stabilita zředěné kyseliny peroctové, která se rozkládá až na kyselinu octovou, vodu a kys-

lík¹⁷⁾. Zředěné vodné roztoky této kyseliny i bez ovlivnění jejich vlastního pH aktuální aciditou přípravku musí být proto spotřebovány nejpozději do 7 dní po jejich přípravě s podmínkou skladování při teplotě 5–15 °C¹⁾, stabilita zředěných roztoků kyseliny peroctové uchovávaných za pokojové teploty je ještě nižší. Stabilita thiomersalu ve vodném roztoku také není vynikající, jeho rozkladné produkty však rovněž vykazují protimikrobní účinnost^{23,24)}. Protimikrobní účinek thiomersalu je totiž podle některých názorů^{24,25)} založen na uvolňování ethylrtuti, která je jedním z jeho rozkladných produktů.

LITERATURA

1. Český lékopis 2005, Český lékopis 2005 Doplněk 2006, Český lékopis 2005 Doplněk 2007. Praha, Grada Publishing 2005, 2006, 2007, 6874 s.
2. **Elste, U.:** Haltbarkeit von Grundstoffen und Zubereitungen in der Apotheke, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1990, s. 89.
3. **Soni, G. et al.:** Food Chem. Toxicol., 2002; 40, 1335–1373.
4. **Soni, G. et al.:** Ibid., 2001; 39, 513–532.
5. **Ullmann, E., Liebl, H.:** Dtsch. Apoth. Ztg., 1976; 116, 1630–1634.
6. **Dolder, R., Skinner, F. S. (Herausg.), Aye, R. D. (Mittverf.):** Ophthalmika, 4. Aufl., Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1990, 649 s.
7. **Šklubalová, Z.:** Čes. slov. Farm., 2004; 53, 107–116.
8. **Schöffling, U.:** PTA Heute, 2002; 16, 62–65.
9. **Wallhäusser, K. H.:** Praxis der Sterilisation, Desinfektion – Konservierung, 5. Aufl., Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1995, 736 s.
10. **Komárek, P., Rabišková, M. et al.:** Technologie léků, 3. vyd. Praha, Galén, 2006, s. 155–157.
11. Věstník SÚKL, 2000; 5, 13–15.
12. Československý lékopis, vydání čtvrté, Svazek II. Praha, Avicenum 1987, s. 114.
13. **Wallhäusser, K. H.:** Pharm. Ind., 1985; 47, 191–202.
14. **Šubert, J.:** Čas. čes. Lék., 2003; 75, 24–25.
15. Československý lékopis, vydání čtvrté, Svazek III. Praha, Avicenum, 1987, s. 245.
16. **Kunigk, L., Almeida, M. C. B.:** Braz. J. Microbiol., 2001; 32, 38–41.
17. **Pettas, I. A., Karayannis, M. I.:** Anal. Chim. Acta, 2004; 522, 275–280.
18. **Karabit, S. M. et al.:** Int. J. Pharm., 1988; 46, 141–147.
19. **Šubert, J., Cihová, H.:** Farm. Obzor, 1983; 52, 161–169.
20. **Rowe, R. C. et al. (ed.):** Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Ed. London, Pharmaceutical Press 2006, Electronic version.
21. Věstník SÚKL, 2001; 7, 7–9.
22. **Šubert, J., Farsa, O., Marečková, M.:** Sci. Pharm., 2007; 75, 171–177.
23. **Thoma, K., Schubert, O. E.:** Dtsch. Apoth. Ztg., 1987; 127, 1867–1869.
24. **Tan, M., Parkin, J. E.:** Int. J. Pharm., 2000; 208, 23–34.
25. Arzneimittelinformations- und -meldesystem »Rote Hand«. Dostupné na: http://www.oeaz.at/zeitung/3aktuell/2001/24/mitt/mitt24_2001beh.html, 1. 5. 2008.