

Receptura antybiotyków w aptece – głos w dyskusji

Małgorzata Zdzieborska, Ewa Siedlecka, Maciej Małecki

Katedra Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Małgorzata Zdzieborska, Katedra Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, e-mail: małgorzata.zdzieborska@wum.edu.pl

Farmaceuta, sporządzając w aptece leki z antybiotykami, zobowiązany jest do pracy w warunkach aseptycznych, zgodnie z zaleceniami Nadzoru Farmaceutycznego. Przygotowanie leku w warunkach aseptycznych wymaga od farmaceuty wiedzy oraz większego nakładu środków, niż praca na stole recepturowym. Uwzględniając to, apteka pobiera podwójną *taxa laborum*, co jest przewidziane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia [1]. Realizując recepturę antybiotyków, warto zadać następujące pytania:

- Dlaczego leki z antybiotykami należy sporządzać w warunkach aseptycznych?
- Czy wszystkie leki zawierające antybiotyki powinny być jałowe?
- Jak powinna przebiegać praca w warunkach aseptycznych dla różnych postaci leku?

Celem niniejszej publikacji jest próba odpowiedzi na niektóre z powyższych pytań oraz wskazanie problemów wiążących się z tym tematem, zwłaszcza że w dostępnym piśmiennictwie zawarte są niekiedy rozbieżne informacje dotyczące zasad przygotowywania leków z antybiotykami.

Antybiotyki jako szczególna grupa substancji leczniczych

Istotnymi problemami związanymi ze stosowaniem antybiotyków jest ich ograniczona trwałość w różnych postaciach leku, a także problem narastającej oporności drobnoustrojów. Antybiotyki są wrażliwe na wiele czynników, do których zaliczyć można temperaturę, pH środowiska, obecność wody, jonów metali. Niektóre są wrażliwe na światło [2, 3]. Ze względu na ograniczoną stabilność tej grupy substancji aktywnych farmaceuta, przystępując do sporządzenia postaci leku, powinien przeanalizować skład przepisane preparatu

Antibiotics formulary in the pharmacy – our contribution to the debate

Key challenges with the use of antibiotics are their limited durability in respective drug forms, and the problem of increasing immunisation of microbes. For these reasons pharmaceutical inspection recommended to prepare drug forms containing antibiotics in aseptic conditions. Unfortunately, pharmaceutical literature offers differing views on preparing antibiotic formulae. The following article presents our view on this debate.

Keywords: antibiotics, formulae, aseptic conditions

© Farm Pol, 2018, 74(2): 109–113

recepturowego i ocenić trwałość antybiotyku w postaci leku. Ocena ta powinna uwzględniać właściwości fizykochemiczne antybiotyku, jego rozpuszczalność w fazie wodnej, optymalny, ze względu na trwałość antybiotyku, zakres pH, wzajemne oddziaływanie zapisanych w preparacie substancji leczniczych i pomocniczych oraz ich ewentualny wpływ na zmianę trwałości antybiotyku [4–6]. Na stabilność tej grupy substancji aktywnych mają wpływ także enzymy wytwarzane przez drobnoustroje odporne na dany antybiotyk. Obecność mikroorganizmów może także wpływać na trwałość postaci leku. Drobnoustroje mogą powodować rozkład antybiotyku, co w konsekwencji objawiać się może brakiem działania terapeutycznego lub wystąpieniem działań toksycznych związanych z pojawieniem się produktów rozkładu [6].

W przypadku leków zawierających antybiotyki szczególnie ważne jest stężenie substancji aktywnej oraz właściwy sposób podania preparatu. Zbyt małe stężenie antybiotyku we krwi lub innych tkankach nie tylko powoduje brak działania leczniczego, lecz jednocześnie może spowodować pojawienie się oporności wśród drobnoustrojów.

Ograniczenie tego zjawiska powinno stać się priorytetem dla wszystkich osób zajmujących się szeroko rozumianą opieką zdrowotną. O problemie narastania oporności wśród drobnoustrojów alarmują od lat wszystkie ważne światowe agendy i organizacje zajmujące się tematyką zdrowia publicznego [7]. W Polsce od 2004 r. funkcjonuje Narodowy Program Ochrony Antybiotyków nadzorowany przez Narodowy Instytut Leków. Temat zachowania skuteczności i ochrony antybiotyków jest szczególnie ważny w sytuacji szybkiego rozprzestrzeniania się bakterii wieloopornych, na które nie działają żadne obecnie istniejące antybiotyki.

Ochrona leku przed skażeniem drobnoustrojami ma na celu nie tylko dobro pacjenta, lecz także zapewnienie trwałości antybiotyku i postaci leku. Leki mogą być nośnikami zanieczyszczeń mikrobiologicznych, a w konsekwencji przyczyną wielu infekcji. Powstawaniu nadkażeń wtórnych u pacjentów sprzyjają stany obniżonej odporności organizmu, które związane są z czynnikami środowiskowymi, jak i z wiekiem. U dzieci wiąże się to z niedojrzałością układu odpornościowego, natomiast u osób w podeszłym wieku z niedostateczną odpowiedzią immunologiczną związaną z chorobą lub stosowanymi lekami [8].

W kontekście poruszonych problemów niezwykle ważny jest właściwy sposób sporządzania postaci leku z antybiotykami oraz ograniczenie wykorzystywania antybiotyków przeznaczonych do podania doustnego w lekach do stosowania zewnętrznego. Z takim zastosowaniem tych substancji wiąże się dodatkowy problem *off label use*, związany ze zmianą ich sposobu podania [4, 9].

Wymagania farmakopealne dotyczące czystości mikrobiologicznej leków

Metody i warunki wykonania leku recepturowego powinny uwzględniać farmakopealne kryteria akceptacji mikrobiologicznej dla danej postaci leku. Farmakopea Polska X pod względem czystości mikrobiologicznej wyróżnia dwie grupy leków – leki jałowe i niejaloowe [10]. Leki jałowe są stosowane do jam ciała bez własnej, fizjologicznej flory bakteryjnej. Nie mogą one zawierać żadnych zanieczyszczeń mikrobiologicznych, zarówno form wegetatywnych, jak i przetrwalnikowych. Muszą być wykonywane w warunkach aseptycznych, zgodnie z zachowaniem odpowiednich procedur, najczęściej z wykorzystaniem jałowych roztworów pomocniczych. Wybór metody sporządzania preparatu zależy od wrażliwości termicznej substancji aktywnych i możliwości wyjałowienia gotowej postaci leku. Wymagania dotyczące jałowości zamieszczone są w monografiach farmakopealnych dla poszczególnych postaci leku. Do jałowych postaci leku zaliczamy leki podawane parenteralnie (np. iniekcje i wlewy), leki okulistyczne, inhalacyjne, płyny do irygacji, pręciki docewkowe oraz leki stosowane na poważnie uszkodzoną skórę (maści, proszki, piany lecznicze) czy roztwory do przemywania nosa i ucha stosowane na części zranione lub przed zabiegami chirurgicznymi. Leki niejaloowe, zgodnie z wymaganiami Farmakopei, mogą zawierać zanieczyszczenia mikrobiologiczne, ale bez flory patogennej. Stosowane są do jam ciała z własną florą bakteryjną. Farmakopea określa dopuszczalną ilość zanieczyszczeń

Tabela 1. Dopuszczalna ilość zanieczyszczeń mikrobiologicznych w różnych postaciach leku (wg FPX)

Droga podania	Ilość bakterii tlenowych (CFU/g lub CFU/ml)	Ilość pleśni i grzybów (CFU/g lub CFU/ml)	Nieobecność drobnoustrojów określonych w 1 g lub 1 ml
Preparaty doustne niezawierające wody	10 ³	10 ²	<i>Escherichia coli</i>
Preparaty doustne zawierające wodę	10 ²	10 ¹	<i>Escherichia coli</i>
Podanie doodbytnicze	10 ³	10 ²	–
Podanie na śluzówkę jamy ustnej			
Podanie na dziąsła	10 ²	10 ¹	<i>Staphylococcus aureus</i>
Podanie na skórę			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Podanie donosowe			
Podanie do ucha			
Podanie dopochwowe	10 ²	10 ¹	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Candida albicans</i>
Systemy transdermalne	10 ²	10 ¹	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> w 1 plastrze
Podanie wziewne (nie dotyczy preparatów do nebulizacji)	10 ²	10 ¹	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bakterii G(-) tolerujących żółć
Podanie doustne (dla postaci leku zawierających surowce pochodzenia naturalnego, których nie poddaje się wstępnej obróbce zmniejszającej liczbę drobnoustrojów)	10 ⁴	10 ²	nie więcej niż 10 ² CFU bakterii G(-) tolerujących żółć <i>Salmonella</i> (w 10 g lub 10 ml) <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>

CFU/g lub CFU/ml (*Colony-forming unit*, jednostka tworząca kolonię), określa liczbę pojedynczych komórek, z których mogą rozwinąć się kolonie bakteryjne

mikrobiologicznych w postaciach leku oraz wymienia rodzaje drobnoustrojów, których obecność w lekach jest niepożądana. Dopuszczalna ilość zanieczyszczeń mikrobiologicznych w lekach zależy od drogi podania postaci leku, a więc ilości i rodzaju flory bakteryjnej w miejscu jego aplikacji.

Kryteria akceptacji dla mikrobiologicznej jakości produktów niejałowych wg Farmakopei Polskiej X zamieszczono w **tabeli 1**.

Sporządzanie jałowych i niejałowych postaci leku z antybiotykami

Antybiotyki wchodziły w skład jałowych, jak i niejałowych postaci leków. Leki jałowe zawierające antybiotyki powinny być sporządzane jak wszystkie inne produkty jałowe. Według Farmakopei Polskiej X jałowość to stan bez zdolnych do życia drobnoustrojów. Jałowe preparaty lecznicze można uzyskać kilkoma sposobami. Metody różnią się warunkami, w jakich prowadzona jest praca oraz sposobem sterylizacji produktu. Leki zawierające substancje termostabilne sterylizuje się w opakowaniach końcowych. Roztwory, które nie mogą być poddane sterylizacji końcowej, mogą być sączone przez filtr bakteriologiczny, a czynności następujące po sączeniu wykonuje się w warunkach aseptycznych [10]. Trzeci sposób przygotowywania jałowych preparatów to wytwarzanie aseptyczne. Jego celem jest zachowanie jałowości produktu, którego składniki zostały wyjałowione jedną z metod podanych w Farmakopei. Jałowość osiąga się, zapewniając warunki i sprzęt, które zabezpieczają przed zanieczyszczeniem mikrobiologicznym. Wytwarzanie aseptyczne może obejmować aseptyczne napełnianie i zamykanie pojemników, aseptyczne mieszanie składników i następujące po nim aseptyczne napełnianie oraz aseptyczne pakowanie [10]. Aby finalny produkt spełniał wymagania Farmakopei, kontrolowane i walidowane muszą być wszystkie kolejne etapy procesu wytwarzania.

Wśród jałowych recepturowych postaci leku antybiotyki stosowane są najczęściej w kroplach i maściach okulistycznych. Krople do oczu, wg wymagań farmakopealnych, muszą być jałowe i mogą zawierać substancje pomocnicze, między innymi, regulujące ciśnienie osmotyczne oraz stabilizujące pH. Bufory stosowane w preparatyce kropli do oczu z antybiotykami spełniają dwie funkcje. Zapewniają odpowiednie pH roztworu, przedłużając trwałość antybiotyku, co przekłada się na zwiększenie jego skuteczności oraz zmniejszają odczucia bólowe pacjenta w miejscu aplikacji leku. Roztwory buforowe ze względu na zawartość jonów zapewniają także wymagane ciśnienie osmotyczne w stosowanych preparatach. Bufor boranowy, który najczęściej wchodzi w skład preparatów zawierających

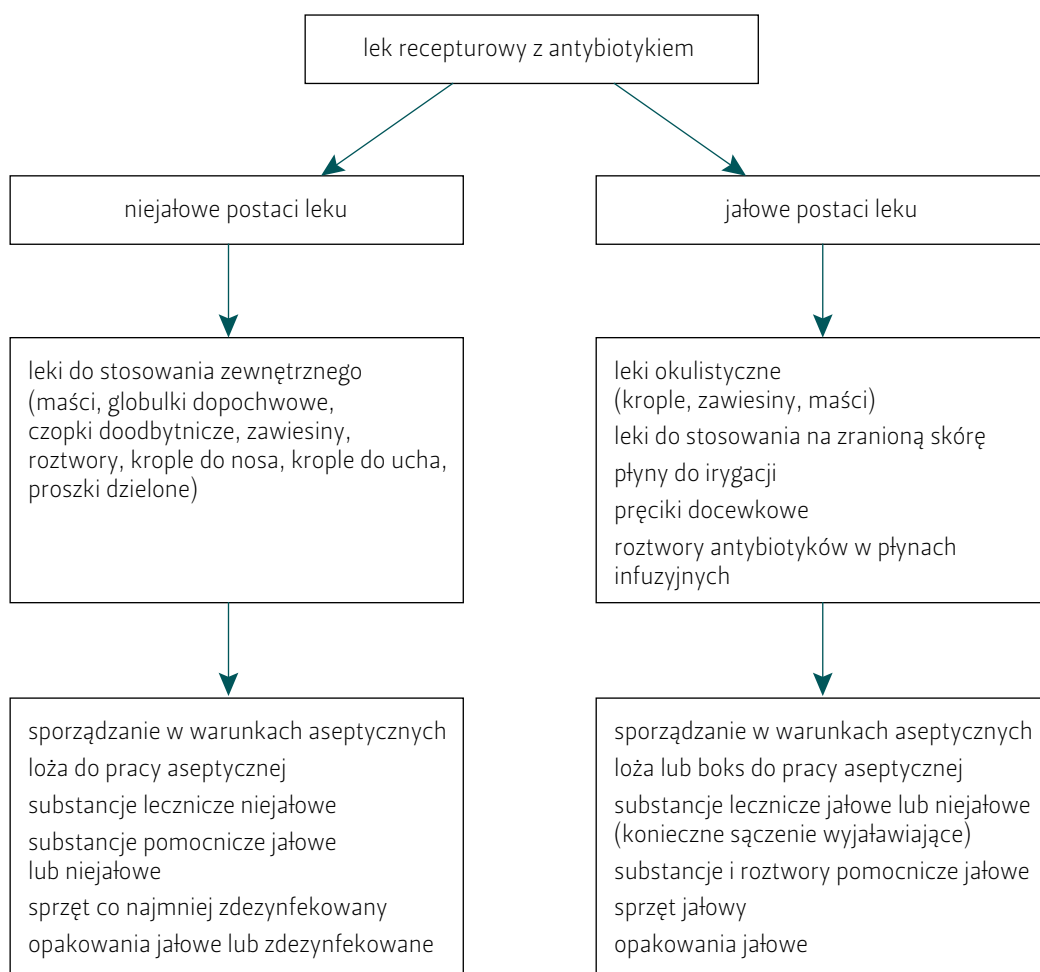
antybiotyki, ma również działanie przeciwdrobnoustrojowe [11]. W aptekach szpitalnych sporządzane są recepturowe roztwory antybiotyków w płynach infuzyjnych. Roztwory te również mają wymóg jałowości, a więc należy sporządzać je, łącząc jałowe składniki w warunkach aseptycznych.

Niejałowe leki z antybiotykami

Większość recepturowych leków zawierających antybiotyki przeznaczona jest do użytku zewnętrznego, w których Farmakopea dopuszcza obecność zanieczyszczeń mikrobiologicznych [4, 5]. Farmakopea nie uzależnia jakości mikrobiologicznej postaci leku od rodzaju czy mechanizmu działania substancji czynnej, a jedynie do miejsca jego aplikacji w organizmie. Antybiotyki powinno się więc traktować jak wszystkie inne substancje lecznicze używane w recepturze aptecznej. Utrata aktywności antybiotyku w postaci leku nie powinna przekraczać poziomu 10% wyjściowej jego zawartości w czasie prowadzonej terapii. Sposób sporządzania postaci leku powinien gwarantować uzyskanie preparatu odpowiadającego farmakopealnym wymaganiom czystości mikrobiologicznej oraz zachowanie aktywności substancji czynnej. Zastosowanie warunków aseptycznych przy sporządzaniu leków z antybiotykami powinno zapewnić warunki, które nie spowodują zainfekowania leku na etapie jego wytwarzania, poprzez zastosowanie surowców i sprzętu o odpowiedniej czystości mikrobiologicznej (wyjałowienie lub dezynfekcja) oraz pracę w nawiewie jałowego powietrza. Na farmaceutyce spoczywa szczególna odpowiedzialność za przygotowanie preparatu. W odpowiedni i świadomy sposób przygotować musi niezbędne substancje lecznicze i pomocnicze, sprzęt do pracy w warunkach aseptycznych oraz opakowania dla gotowej postaci leku. Powinny one być co najmniej zdezynfekowane, ale mogą oczywiście zostać wyjałowione.

Z praktyki aptecznej wynika, że wymóg jałowości dla wszystkich leków recepturowych zawierających antybiotyki wydaje się być „nadinterpretacją”. W przypadku niektórych recepturowych postaci leku nie ma nawet możliwości ich wykonania jako leku jałowego. Dotyczy to szczególnie takich postaci, jak: czopki doodbytnicze, globulki dopochwowe, niekiedy także maści czy zawiesiny [2]. Ze względu na termolabilność substancji czynnych oraz postaci leku nie ma możliwości termicznego wyjałowienia produktu końcowego. Brak możliwości zakupu jałowych substancji leczniczych lub pomocniczych, brak możliwości ich wyjałowienia w aptece czy wreszcie konieczność wykonania, w trakcie sporządzania leku, pewnych procesów poza łóżko do pracy aseptycznej, uniemożliwia ich zakwalifikowanie jako leków jałowych.

Rycina 1.
Leki recepturowe zawierające antybiotyki oraz schemat postępowania przy ich sporządzaniu



<i>Rp. Dtreomycini</i>	1,0	<i>Rp. Neomycini</i>	0,25
<i>Vit. A</i>	1,5	<i>Hydrocortisoni</i>	0,1
<i>Urei</i>	10,0	<i>Anaesthesini</i>	0,2
<i>Hascobasa</i>	ad 50,0	<i>Butt. Cacao</i>	q.s.
<i>M.f.ung</i>		<i>M.f. sup.anal.</i>	
<i>Rp. Metronidazoli</i>	0,5	<i>Rp. Hydrocortisoni</i>	0,25
<i>Nystatini</i>	100 000 j.m.	<i>Sulfuris ppti</i>	5,0
<i>Ac. borici</i>	0,1	<i>Dtreomycini</i>	4,0
<i>Lactosi</i>	0,2	<i>Spiriti vini 70%</i>	ad 100,0
<i>Ol.cacao</i>	q.s.	<i>M.f.sol.</i>	
<i>M.f. glob. vag.</i>			
<i>Rp. Amotax</i>	0,25		
<i>Nystatini</i>	200 000 j.m.		
<i>Ac.borici</i>	0,1		
<i>Lactosi</i>	0,1		
<i>Butt. cacao</i>	q.s.		
<i>M.f.glob.vag.</i>			

Rycina 2. Przykłady niejałowych recepturowych postaci leku

Wykorzystując preparaty gotowe, takie jak tabletki czy kapsułki, zawierające antybiotyki do sporządzenia recepturowych postaci leku, trzeba mieć świadomość, że nie są to preparaty jałowe. Doustne, przemysłowe postaci leku zawierające antybiotyki są dopuszczone do obrotu przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zgodnie z wymaganiami Farmakopei, jako leki niejałowe. Pomocnicze składniki recepty, np. niektóre podłoża maściowe (większość lipofilowych i absorpcyjnych bezwodnych), można w warunkach aptecznych wyjaławiać. Olej kakaowy, najczęściej wykorzystywany jako podłoże do czopków, ale także półsyntetyczne glicerydy kwasów tłuszczowych czy polioksyetylenoglikole, w praktyce aptecznej nie mogą być wyjaławiane. Bezpieczna temperatura ogrzewania oleju kakaowego wynosi 36°C, Witepsolu – 60°C, a PEG – 100°C [3]. Jeśli to możliwe, wykorzystywane rozpuszczalniki mogą być jałowe (przemysłowe lub po sterylizacji w aptece). Każdy lek recepturowy, szczególnie dotyczy to leków z antybiotykami, powinien zostać tak opakowany, aby zachował odpowiednią czystość mikrobiologiczną w trakcie przechowywania i używania przez pacjenta. W chwili

obecnej nie ma trudności z zakupem jałowych opakowań, choć nie do wszystkich postaci leku są one konieczne. Jako opakowania do czopków i globulek w aptekach wykorzystuje się gotowe formy z PCV, które nie mają żadnego zamknięcia i zabezpiecza się w dowolny sposób.

Sporządzanie różnych recepturowych postaci leków z antybiotykami powinno przebiegać *lege artis*, zgodnie z procedurami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Wybór metody pracy powinien zagwarantować możliwość jej zastosowania w łożu z laminarnym nawiewem jałowego powietrza. W przypadku maści i czopków można zastosować metodę z użyciem miksera recepturowego. Naważenie substancji leczniczych i rozdzobowanie upłynnionej masy wykonuje się w warunkach aseptycznych. Dodatkową zaletą pracy przy użyciu Unguatora w recepturze maści z antybiotykami jest wykorzystanie, komory mieszania jako opakowania dla gotowej postaci leku. Gwarantuje ono łatwość aplikacji i utrudnioną dostępność dla mikroorganizmów do preparatu (ryciny 1–3).

Podsumowanie

Farmaceuta, przystępując do sporządzenia postaci leku, powinien przeanalizować skład przepisane preparatu recepturowego i ocenić trwałość antybiotyku w leku. Ze względu na ograniczoną trwałość antybiotyków, szczególnie w postaciach leku zawierających wodę oraz na narastającą oporność drobnoustrojów na tę grupę substancji aktywnych, sporządzanie preparatów z antybiotykami w aptece powinno odbywać się w warunkach aseptycznych. Poza formalnym wymogiem wykonywania leków z antybiotykami w warunkach aseptycznych nie ma jasno sprecyzowanych procedur dotyczących sposobu wykonywania recepturowych leków z substancjami o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Obecnie, ze względu na brak takich wytycznych, sposób wykonania zależy od wiedzy i doświadczenia osoby wykonującej lek recepturowy. Treści zamieszczone w dostępnej literaturze fachowej nie rozwiewają jednoznacznie wątpliwości związanych z tym zagadnieniem. Sformułowanie takich procedur sprawiłoby, że sposób wykonania leków z antybiotykami byłby w każdej aptece taki sam, a w konsekwencji zapewniłby wszędzie porównywalną jakość produktu. Jałowe muszą być te leki, które są podawane do jam ciała bez własnej, fizjologicznej flory bakteryjnej, pozostałe mogą zawierać tyle zanieczyszczeń mikrobiologicznych ile jest przewidzianych w Farmakopei, w tabeli „Kryteria akceptacji dla mikrobiologicznej jakości produktów niejałowych”, dla

Rp. 0,5% Sol. Neomycini sulfatis 10,0

M.f. guttae ophtalmicae

Rp. 0,1% Ung. Gentamycini 10,0

M.f. ung. ophtalm.

Rp. Susp. Nystatini 20 000j.m./1ml 10,0

M.f. susp. ophtalm.

Rp. 3% Sol. Ac borici 100,0

Rp. Sol. Gliceroli 10,0

M.f. sol. ophtalm.

M.f.sol. ophtalm.

Rp. Meronem 500 mg

0,9% NaCl ad 50 ml

Rycina 3. Przykłady jałowych postaci leku

danej postaci leku. Trudności związane ze sporządzeniem niektórych postaci leku w warunkach aseptycznych uniemożliwiają nawet zakwalifikowanie preparatu jako leku jałowego. Czy możemy uznać za jałowy lek recepturowy wykonany z substancji niejałowych lub do przygotowania którego konieczne jest opuszczenie łożu w trakcie pracy? Lek z antybiotykiem musi być wykonany w warunkach aseptycznych, ale nie oznacza to, że zawsze musi być jałowy. Osobnym, nierozstrzygniętym, a bardzo ważkim problemem są warunki wykonywania leków zawierających chemioterapeutyki, które nie są zaliczane do grupy antybiotyków. Problem dotyczy wykorzystywania w recepturze metronidazolu, furazydyny czy kotrimoksazolu.

Otrzymano: 2018.01.09 · Zaakceptowano: 2018.01.23

Piśmiennictwo

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dn. 16 listopada 2012 r. (Dz.U. 2012 r.1259).
2. Gajewska M., Sznitowska M.: Podstawy receptury aptecznej. Wyd.1. Warszawa: Wydawnictwo Fundacja Pro Pharmacia Futura, 2016.
3. Jachowicz R.(red).: Receptura apteczna. Wyd. 3. Warszawa: PZWL, 2015.
4. Zdzieborska M., Siedlecka E.: Antybiotyki w lekach recepturowych. Farmacja Polska 2006, 64(15): 667–673.
5. Zdzieborska M., Siedlecka E., Orłowska I.: Examination of the Stability of Amoxicillin in Compounded Suppositories and Ointments. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2016, 4: 64–72.
6. Jachowicz R.(red).: Farmacja praktyczna. Wyd. 2. Warszawa: PZWL 2017.
7. www.antybiotyki.edu.pl
8. Hryniewicz W., Meszaros J.: Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń, Warszawa: PZWL 2002.
9. Woycikowski B., Szulc J.: Problemy przyrządzania niektórych leków recepturowych z antybiotykami. Terapia i leki 1990, 40(3): 49–53.
10. Farmakopea Polska. Wyd. X. Warszawa: Lumina Grupa Wydawnicza, 2014.
11. Kluk A., Sznitowska M.: Substancje pomocnicze w lekach do oczu. Farmacja Polska 2010, 66(8): 567–572.