

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Standardní receptura pro přípravu léčivých přípravků v lékárnách V*

Sbírka Dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz

Standard prescriptions for the formulation of medicinal preparations in pharmacies V

The collection Dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz

Jan Šubert • Jozef Kolář

Došlo 7. května 2012 / Přijato 22. května 2012

Souhrn

Příspěvek se zabývá obsahem sbírky *Dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz* (DEMARES) a recepty z této sbírky potenciálně využitelnými při inovacích a standardizaci receptury dermatologických léčivých přípravků připravovaných v lékárnách v České republice. Další možné využití sbírky DEMARES je při revizi Národní části Českého lékopisu.

Klíčová slova: léčivé přípravky • příprava v lékárnách • standardní receptura • Dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz

Summary

The paper deals with the content of the collection *Dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz* (DEMARES) and the prescriptions from this collection which can be potentially usable in the innovations and standardization of the prescriptions of dermatologic medicinal preparations formulated in pharmacies in the Czech Republic. Another possible use of the collection DEMARES is for the revision of the National Section of the Czech Pharmacopoeia.

Keywords: medicinal preparations • formulation in pharmacies • standard prescriptions • Dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz

Úvod

Dermatologie je oborem, pro který je příprava léčivých přípravků v lékárnách významným doplňkem prů-

myslové produkce. Rozsah standardizace receptury dermatologických přípravků připravovaných v lékárnách v České republice však tomu neodpovídá. Po sbírce *Praescriptiones Pharmaceuticae*, vydané naposledy v roce 1972 Ministerstvem zdravotnictví ČSR¹⁾ a používané v dalších letech v tehdejší Československu celostátně, byly v České republice výsledkem úsilí o sjednocení receptury pro přípravu v lékárnách na úrovni České republiky mimo nepříliš početné lékopisné články na nejednou již obsoletní přípravky^{2, 3)} jen nezávazné pokusy, z nichž nejnovější a nejobsáhlejší je⁴⁾. Příspěvek⁵⁾ informuje o nově dostupných léčivých a pomocných látkách pro přípravu léčivých přípravků v lékárnách, včetně přípravků pro dermatologii. Jinak tomu je s dermatologickou recepturou pro přípravu léčivých přípravků v lékárnách v zahraničí. V Německu např. jí je věnována významná část DAC/NRF (112 přípravků)⁶⁾, ve Švýcarsku samostatná sbírka *Dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz* (dále DEMARES), vycházející z praxe a zkušeností devíti dermatologických klinik a nemocničních lékáren, která vyšla v roce 2010 již ve 3. vydání⁷⁾ a je dostupná i v elektronické verzi⁸⁾. Obsahu této sbírky je věnován náš příspěvek.

Úvodem je třeba zmínit, že sbírka DEMARES uvádí také větší počet receptur označených jako dermatologické základy bez účinné látky. Mezi nimi jsou i receptury na tekuté zásypy, obsahující mimo jiné oxid zinečnatý, který pomocnou látkou bez vlastního účinku rozhodně není. Typický pro receptury tekutých zásypů uvedených v DEMARES je obsah oxidu zinečnatého a mastku po 15 %, obsah bentonitu 2,0 %, propylenglykol místo v České republice obvyklého glycerolu 85% (15 až 15,5 %) a ve dvou ze čtyř receptur 26,5 a 32 % ethanolu 96% (V/V). Atypický se zřetelem k recepturám běžným v České republice je tekutý zásyp bez obsahu mastku ve složení: bentonit 2,0 g, oxid zinečnatý a pšeničný škrob po 10,0 g, glycerol 85% 15,0 g, ethanol 96% (V/V) 32,0 g, čištěná voda 31,0 g, určený v první řadě k léčbě akutních a chronických ekzémů. Těžiště DEMARES však je v části věnované recepturám s účinnými látkami.

J. Šubert
Kuřim

doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc. (✉)
Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta,
Ústav aplikované farmacie
Palackého 1/3, 612 42 Brno, Česká republika
e-mail: kolarj@vf.u.cz

* část IV: Čes. slov. Farm. 2010; 59, 160–162.

Tato část sbírky je dále rozdělena na protiinfekční přípravky, antiparazitika, anestetika a antipruriginóza, anti-ekzematika a antiseborrhoika, kortikosteroidy, adstringencia a antiflogistika, keratolytika, antipsoriatika, kaustika a varia. Některé další skupiny jsou uvedeny bez konkrétních receptur.

Protiinfekční přípravky

Ve skupině protiinfekčních přípravků jsou zařazeny v první řadě různé varianty složení i v České republice známého a aktuálního přípravku *Solutio Castellani* (SOLCA). Tento přípravek je v současnosti v České republice v lékárnách spíše jen rozvažován, stále však přichází v úvahu i jeho individuální příprava v lékárnách s jen občasnou potřebou. V DEMARES jsou uvedeny jako aktuální dvě varianty složení přípravku s fuchsinem a tři varianty složení přípravku bez fuchsinu, zatímco v Českém lékopisu (dále ČL)²⁾ je článek SOLCA pouze bez fuchsinu, přestože účinnost přípravku bez fuchsinu není rovnocenná. Společným rysem receptur na přípravu SOLCA v DEMARES je absence kyseliny borité, která je v některých zemích již řadu let ze standardních receptur léčivých přípravků postupně eliminována jako látka toxická pro reprodukci a zařazená Evropskou chemickou agenturou do seznamu látek vzbuzujících zvláště velké obavy⁹⁾. Tento fakt respektují v oblasti přípravy léčivých přípravků v České republice autoři⁴⁾, ne ale Lékopisná komise MZ ČR, protože přípravků s obsahem kyseliny borité v Národní části ČL místo jejich redukce naopak přibývá^{2, 3)}. Ve čtyřech z pěti aktuálních receptur na přípravu SOLCA v DEMARES je fenol nahrazen řádově menším množstvím chlorkresolu. Tři receptury zařazené v DEMARES obsahují přídavek 0,02% edetanu disodného jako stabilizátoru. Analogická stabilizace byla svého času navržena i pro SOLCA ve složení podle ČL¹⁰⁾ a dále experimentálně optimalizována¹¹⁾, není však v článku ČL (na rozdíl od SR)¹²⁾ použita. Celkově lze na receptury SOLCA v DEMARES nahlížet jako na vhodnou výchozí předlohu k revizi složení SOLCA v ČL. Dalším přípravkem zařazeným v DEMARES do této skupiny je 1% vodný roztok sodné soli tosylchloramidu. Následuje několik tekutých přípravků s obsahem chlorhexidin-diglukonátu, z nichž v⁴⁾ je pouze čistě vodný 0,02% roztok léčiva (v DEMARES 0,12%). Pro dermatologickou praxi v České republice by z nich mohl být zajímavý 2% salicylový líh obsahující 0,1 % chlorhexidin-diglukonátu, který je v DEMARES zařazen mimo to v rozšířené verzi obsahující 0,5 % chlorhexidin-diglukonátu a 0,1 % benzalkonium-chloridu, určené mimo jiné k adjuvantní terapii akné. Naproti tomu Dakinův roztok na bázi chlornanu sodného není v České republice novinkou a byl jako *Solutio Carrel-Dakin* zmíněn už v PP 72 s tím, že se v případě předepsání už tehdy nahrazoval 2% vodným roztokem sodné soli tosylchloramidu¹⁾. Eosin (účinná látka tří dalších tekutých přípravků DEMARES) není v České republice látkou povolenou k přípravě léčivých přípravků¹³⁾. Hlavní účinnou látkou dalších dvou přípravků DEMARES je ethanol, přípravky dále obsahují glycerol a vodu a jde o roztoky k desinfekci rukou. Pětiprocentní vodný roz-

tok manganistanu draselného je přípravou a při použití k dalšímu ředění méně výhodný, než 1% koncentrát podle NRF⁶⁾, jakýkoliv definovaný koncentrát je však výhodnější než příprava roztoku až na místě spotřeby z pevné látky, tradovaná v České republice. Obohacením dermatologické receptury v České republice by mohl být v DEMARES dále uvedený 2% vodný roztok fenoxethanolu obsahující 2 % propylenglykolu jako primárního rozpouštědla účinné látky. Podle DEMARES může tento roztok nahrazovat lokálně použitá antibiotika. V DEMARES jsou zařazeny celkem čtyři roztoky methylrosanilinium-chloridu ve vodě, jeden z nich (1%) obsahuje dále 17 % glycerolu. Obsah methylrosanilinium-chloridu v těchto přípravcích je 0,25% nebo 1%. To potvrzuje trend ke snižování terapeutické koncentrace methylrosanilinium-chloridu v roztocích, který se uplatnil už i v ČL snížením 2% obsahu léčiva na 1 %²⁾.

Peroxid vodíku 3% patří podobně jako SOLCA k přípravkům, které jsou dnes v lékárnách v České republice připravovány jen výjimečně. Pokud ale je příprava potřebná, mohou při ní být využity údaje z receptur DEMARES, kde jsou zařazeny varianty složení přípravku lišící se stabilizací. Stabilizátorem je buď samotná kyselina fosforečná (0,05 %), anebo kyselina fosforečná 0,05 % a 0,01 % propyl-gallátu, který podle⁸⁾ zvyšuje stabilitu přípravku z 1 na 2 roky. ČL²⁾ v příslušném článku uvádí, že se může přidat vhodný stabilizátor, aniž by jej specifikoval.

Přípravky DEMARES obsahující kliočinol (5-chlor-7-jod-8-chinolinol) by bylo pro případné využití v České republice nutné zvažovat spíše s chemicky příbuzným kloroxinem (5,7-dichlor-8-chinolinol), který je pro lékárny v České republice dostupnější. Ze tří přípravků zařazených v DEMARES se jeví jako nejzajímavější suspenze obsahující 49,5 % oxidu zinečnatého, 49,5 % olivového oleje a 1 % kliočinolu. Mimo jiné i proto, že 50% suspenze oxidu zinečnatého ve slunečnicovém oleji byla podle výsledků analýzy receptury IPLP v České republice předepsána na téměř 19 % receptů na IPLP ze skupiny suspenzí k aplikaci na kůži¹⁴⁾.

Ze skupiny protiinfekčních přípravků DEMARES je dále zajímavý krém obsahující 1 % triklosanu, který by mohl v dermatologické receptuře v České republice nahradit mast či pastu obsahující tetracyklin-hydrochlorid. Triklosan však zatím není v České republice látkou povolenou k přípravě léčivých přípravků¹³⁾.

Antibiotika

Ve skupině označené v DEMARES jako antibiotika nejsou zařazeny konkrétní přípravky, ale pouze uvedeny účinné látky a to aminoglykosidová antibiotika framycecin, gentamicin a neomycin a z jiných antibiotik bacitracin, erytromycin, klindamycin a tetracyklin. Z nich jsou pro přípravu léčivých přípravků v lékárnách v České republice dostupné zatím jen neomycin, tetracyklin⁴⁾ a nově i gentamicin⁵⁾. Obdobně tomu je ve skupině přípravků označené v DEMARES jako antimykotika. Zde jsou zmíněna léčiva klotrimazol, mikonazol a nystatin, z nich jsou v ČR České republice lékárnám dostupné klotrimazol⁵⁾ a nystatin^{5, 15)}.

Antiparazitika

Ve skupině antiparazitik jsou v DEMARES uvedeny malathion a tiabendazol (látky v České republice k přípravě povolené¹³), lékárnám však nedostupné) a hexachlorcyklohexan a permethrin (látky v České republice k přípravě nepovolené). Tato skupina však pro přípravu léčivých přípravků v lékárně nemá v České republice tradici.

Anestetika a antipruriginosa

Ve skupině označené jako anestetika a antipruriginosa je v DEMARES zařazena řada (celkem 8 aktuálních) receptur založených na účinku kapsaicinu, který v České republice není látkou povolenou k přípravě ani látkou lékárnám dostupnou. Standardizovaná papriková tinktura, která je v České republice povolena¹³ obsahuje nejvýše 0,06 % kapsaicinoidů²), což je obsah, který přípravu většiny přípravků obsahujících kapsaicin ve složení podle DEMARES (masti, krémy, gely) neumožní. Účinnou látkou dalších přípravků z této skupiny je lidokain-hydrochlorid, který je v České republice k přípravě povolen a lékárnám je dostupný⁵). Jeho použití však nemá v České republice tradici. V minulosti byl v lékárnách dostupný pouze chemickou strukturou a lokálně anestetickou účinností blízký trimekain-hydrochlorid a doporučení k receptuře s lidokain-hydrochloridem pochází až z posledních let (např.)¹⁶). Obdobná je situace s přípravky DEMARES založenými na polidokanolu (lauromakrogol 400), který zatím není k přípravě v České republice ani povolen. Na rozdíl od mentholu, který je i v DEMARES používán jako levomenthol v chladivém krému, anebo v tekutém zásypu. Ten je v různých obměnách předepisován a připravován i v České republice. Základ tekutého zásyvu s 1 % levomentholu podle DEMARES obsahuje ve 100 g 1,9 g bentonitu, po 14 g oxidu zinečnatého a mastku, 15,5 g propylenglykolu a 54,6 g čištěné vody a nejen vzhledem k podstatně nižšímu obsahu pevných složek by mohl být jednou z předloh k revizi složení příliš hustého, a proto téměř nepřepísaného přípravku Zinci oxidu suspensio ČL²).

Antiekzematika a antiseboroika

Ve skupině antiiekzematik a antiseboroik jsou v DEMARES dvě receptury s obsahem 5 % ichthamolu. Základem přípravku u jedné z nich je Unguentum leniens, ve druhém případě Unguentum leniens a Zinci oxidu pasta. Zatímco Zinci oxidu pasta použitá při přípravě v DEMARES se složením prakticky shoduje s přípravkem podle ČL²), složení chladivého krému (Cremor refrigerans) podle ČL je ve více složkách odlišné²). V případě úvah o využití receptur v České republice by proto bylo třeba úvodem ověřit kompatibilitu.

Podstatně větší nabídka receptur je v části DEMARES věnované kortikosteroidům. Z účinných látek jsou zde látky v České republice k přípravě povolené¹³) a lékárnám dostupné a to triamcinolon-acetonid, dexamethason a hydrokortison-acetát, ale i látky v České republice povolené a lékárnám nedostupné a to betamethason

a klobetasol-propionát. Některé z receptur DEMARES by mohly být využity i v České republice, inovace a standardizace receptur obsahujících kortikosteroidy se však bude v České republice ubírat spíše směrem podle¹⁷).

Adstringencia a antiflogistika

Použití chloridu hlinitého v recepturách DEMARES na adstringencia a antiflogistika nemá v České republice při přípravě léčivých přípravků v lékárně tradici, stejně jako koncentrát a jeho ředěním připravovaný vlastní přípravek Aqua Dalibouri obsahující mimo jiné síran zinečnatý a síran měďnatý. Nadějnějšími se jeví přípravky s obsahem ichthamolu, a to tekutý zásyv nebo glycerolová mast Ph. Helv. VI obsahující 5 % léčiva, resp. roztok, který ve 100 g obsahuje 48,5 g ichthamolu, 24,3 g ethanolu 96% (V/V), 2,9 g polysorbátu 80 a 24,3 g čištěné vody. Do této skupiny je v DEMARES zařazena i 50% suspenze oxidu zinečnatého v olivovém oleji, kterou lze vzhledem k výsledkům průzkumu provedenému v České republice¹⁴) považovat za přípravek vhodný (s případnou záměnou olivového oleje za slunečnicový olej používaný v České republice častěji) ke standardizaci cestou ČL. Přípravek s olivovým olejem je podle⁸) při uchovávání v rozmezí 8–15 °C v obalu z hnědě zbarveného skla stálý 6 měsíců.

Skupina přípravků k čištění kůže

Ve skupině přípravků k čištění kůže, podporujících granulaci a epitelizaci je v DEMARES uveden pouze jeden a to 1% vodný roztok dusičnanu stříbrného předepisovaný i v České republice. Poměrně rozsáhlá je naproti tomu receptura DEMARES na keratolytika. Dominují v ní receptury s obsahem kyseliny salicylové, mastmi (10%) v uhlovodíkových mastových základech (převážně bílá vazelína) počínaje. Přípravek sestávající v České republice nejčastěji z kyseliny salicylové a slunečnicového oleje s přidávkou ricinového oleje je v DEMARES zařazen s obsahem 2 %, 3 % a 10 % kyseliny salicylové a obsahuje u prvních dvou variant vedle olivového oleje 18 %, resp. 30 % ricinového oleje. Při obsahu kyseliny salicylové 10 % obsahuje přípravek 90 % ricinového oleje, nebo 60 % ricinového oleje a 30 % ethanolu 96%. Jeho standardizace se tedy v DEMARES obešla bez použití oktyldodekanolu⁶), který zatím není lékárnám v České republice dostupný. Druhou nejčastější léčivou látkou je v recepturách DEMARES v této skupině močovina (krémy s obsahem 10–40 % léčiva). Inovaci a standardizaci receptury v České republice však lze očekávat spíše podle¹⁸), případně i¹⁹).

Antipsoriatika

Ve skupině antipsoriatik v DEMARES vedle receptur obsahujících jako účinnou látku v České republice k přípravě nepovolený 8-methoxy-psoralen (methoxsalen) dominují receptury s obsahem dithranolu. Některé z nich by se mohly uplatnit i v České republice a doplnit nepočtené receptury uvedené v⁴), u nichž je doporučená doba spotřeby 1 měsíc, nebo (u kolodia) jen 14 dní, zatímco u přípravků s obsahem dithranolu v DEMARES podle⁸)

ve vhodném obalu (obvykle hliníková tuba) 6 měsíců až 2 roky. Mast obsahující 1 % dithranolu, 2 % kyseliny salicylové a 2 % tekutého parafinu ve žluté vazelině uchovávaná ve skleněném obalu při teplotě 2–8 °C je podle⁸⁾ stálá 1 rok.

Kaustika

Skupina receptur označená v DEMARES jako kaustika není po výřadu přípravků obsahujících podofylin a dalších početná. Ke standardizaci receptury v České republice z ní lze využít údaje o vodném roztoku kyseliny trichloroctové, který⁴⁾ zmiňuje jako 30–50%. Podle DEMARES má být 33%; tento roztok uchováván při teplotě 8–15 °C je stálý 6 měsíců⁸⁾. Dále rozpis složení, technologii a další údaje ke standardizaci leptací masti předepisované v různých obměnách složení i v České republice. Podle DEMARES obsahuje ve 100 g po 13,3 g kyseliny salicylové, resorcinolu a beta-naftolu, 6,0 g thymolu, 11,3 g fenolu 85%, 30,3 g tekutého parafinu a 12,5 g bílé vazelíny.

Varia

Receptury s účinnou látkou uzavírá v DEMARES skupina označená jako varia. Podle názoru autorů příspěvku mezi nimi nejsou receptury nadějně pro uplatnění v rámci přípravy léčivých přípravků v lékárnách v České republice.

Závěr

Závěrem lze na základě obsahu sbírky Dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz konstatovat, že tato sbírka klinicky ověřených receptur by mohla být užitečnou pomůckou pro standardizaci složení léčivých přípravků připravovaných v lékárnách v České republice (a případně i SR) pro dermatologii. Výhodou pro její uplatnění v podmínkách České republiky je mimo vlastní obsah i bezplatná dostupnost její elektronické verze.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. Praescriptiones Pharmaceuticae. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČSR 1972; 102s.
2. Český lékopis 2009 a Český lékopis 2009 Doplněk 2010, elektronická verze. Praha: Grada Publishing 2010; 4110 s.
3. Obsah ČL 2009 – Doplněk 2011. <http://www.sukl.cz/file/69579> (31. 1. 2012).
4. Sklenář Z., Skořepová M., Staněk M., Jirásek R. Magistraliter receptura v dermatologii. Praha: Galén 2009; 441 s.
5. Sklenář Z., Horáčková K. Možnosti inovace individuální přípravy léčivých přípravků v lékárnách v České republice. Čes. slov. Farm. 2012; 61, 11–16.
6. Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium, Band 1–3, Stand 2010. Eschborn: Govi-Verlag, Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag.
7. Deplazes C., Möll F., Gloor S., Panizzon R. Dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz, 3. Aufl. Winterthur: Dermatologische Magistralrezepturen c/o Herr C. Deplazes 2010; 259s.
8. Dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz. <http://www.magistralrezepturen.ch/> (31. 1. 2012).
9. Candidate List table – ECHA. <http://echa.europa.eu/web/guest/candidate-list-table> (31. 1. 2012).
10. Šubert J. Složení přípravku Solutio Castellani sine fuchsino Dopl. 99. Zasláno Lékopisné komisi MZ ČR 4. 4. 2000.
11. Šubert J., Farsa O., Cieslarová M. Efficiency of stabilization of low level of coloration of Castellani's paint without fuchsine with disodium edetate. Pharmazie 2006; 61, 1049–1050.
12. Slovenský farmaceutický kódex, Bratislava 2007, 609 s. http://suklt.ui42.sk/buxus/docs/Posudzovanie_kvality_liekov/kodex2007.pdf (8. 4. 2012).
13. Vyhláška č. 85/2008 Sb. o stanovení seznamu léčivých látek a pomocných látek, které lze použít k přípravě léčivých přípravků.
14. Šubert J., Kolář J., Vašková V. Standardní receptura pro přípravu léčivých přípravků v lékárnách I. Suspenze k aplikaci na kůži. Čes. slov. Farm. 2008; 57, 55–57.
15. Sklenář Z. Využití nystatinu v individuální přípravě léčivých přípravků v České republice. Farm. Obzor 2010; 79, 283–286.
16. Sklenář Z., Horáčková K. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře X – lidokain a lidokain-hydrochlorid. Prakt. Lékárn. 2011; 1, 195–198.
17. Sklenář Z., Horáčková K. Lokální kortikosteroidy pro použití v magistraliter přípravě a příklady vhodných receptur. Čes.-slov. Derm. 2012; 87, 47–52.
18. Sklenář Z. Močovina – vlastnosti, použití a praktické zapracování do topických polotuhých základů. Prakt. Lékáren. 2007; 3, 177–180.
19. Růžičková Jarešová L. Dermatologická externa polotuhé konzistence. Dermatol. Praxi 2010; 4, 59–61. <http://www.dermatologiepraxi.cz/pdfs/der/2010/01/14.pdf> (15. 4. 2012).