

Novinky v magistraliter přípravě pro dermatologii

PharmDr. Jan Hašek

Lékárna Slovanka, Česká Lípa

Článek se zabývá pohledem farmaceuta na možnosti zevní léčby kožních infekcí pomocí magistraliter přípravků. Uvádí výběr receptur ze skupiny antiseptik, antibiotik a antimykotik, které se objevily v posledních letech, nebo které se do použití v praxi teprve dostávají. Proto je důraz kladen na správnou koncentraci účinných látek a jejich kompatibilitu s dalšími látkami a vehikuly, aby byl přípravek stabilní a měl požadovanou účinnost.

Klíčová slova: magistraliter, antimikrobiální terapie, léčba ran, acne vulgaris.

News in extemporaneous compounding in dermatology

The article provides a pharmacist's insight into the options of external treatment of skin infections using extemporaneous preparations. Selected formulations from the groups of antiseptic, antibiotic, and antifungal drugs are presented that have emerged in the recent years or that are only being introduced into the practice. Therefore, emphasis is placed on the correct concentration of active substances and their compatibility with other compounds and vehicles for the preparation to be stable and have the desired efficacy.

Key words: compounding, antimicrobial treatment, wound treatment, acne vulgaris.

Úvod

Dermatologická receptura představuje podstatnou část magistraliter přípravy v lékárnách. Výhodou je možnost individualizace léčby v případě, kdy schází vhodný hromadně vyráběný léčivý přípravek (HVLP). Výběrem konkrétního typu vehikula můžeme zohlednit aktuální fázi kožního onemocnění a přihlídnout k individuální snášenlivosti pacienta. Je-li to účelné, může se přistoupit k uvážlivé kombinaci léčiv. Při předepisování magistraliter receptur, zvláště ze skupiny antiseptik, antibiotik a antimykotik, je důležitá správná koncentrace léčivé látky a její kompatibilita se složkami vehikula. V současné době máme k dispozici řadu nových farmaceutických substancí pro přípravu léčiv a můžeme tak nahradit někdy poněkud nevhodné mísení HVLP

do magistraliter přípravků. Výběr předložených receptur obsahuje i zahraniční standardizované receptury, zvláště pak z německého NRF (Neues Rezeptur-Formularium).

Doba použitelnosti

Údaje o době použitelnosti léčivých přípravků připravovaných v lékárně, které jsou zařazeny v Českém lékopisu, zveřejňuje SÚKL ve svém pokynu LEK-5. U ostatních receptur je uvedena doba použitelnosti 1 měsíc, resp. 3 měsíce, pokud je k přípravě a adjustaci použit uzavřený systém typ „Unguator®“, nebo se jedná o pevné dělené lékové formy (1).

Pokyn LEK-5 má doporučující charakter. Vzhledem k tomu, že některé receptury publikované v tomto článku jsou převzaté ze zahraniční literatury, je pro úplnost uvedena doba

použitelnosti platná v zahraničí, která vychází z výsledků stabilitních studií.

Antiseptika

Nově dostupným antiseptikem ze skupiny biguanidů je **polihexanid**. Vykazuje širokou antimikrobiální účinnost proti bakteriím, kvasinkám a některým druhům hub. Spektrum zahrnuje řadu problematických druhů včetně multirezistentních stafylokoků (jako např. MRSA) a *Pseudomonas aeruginosa*. Inaktivuje HBV, HIV, rotaviry. Mikrobicidní účinek závisí na koncentraci a nastupuje během 5–20 minut. Výhodou je, že se jedná o látku bezbarvou, netoxickou, která je tkáněmi velice dobře snášena a vzhledem k polymerní struktuře se nevstřebává. Polihexanid se používá jako antiseptikum volby u akutních a chronických ran (2, 3). Na rozdíl od chlorhexi-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Jan Hašek, ceskolipak@seznam.cz
Lékárna Slovanka
Antonína Sovy 2 119, 470 01 Česká Lípa

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2020; 14(2): 105–108
Článek přijat redakcí: 3. 2. 2020
Článek přijat k publikaci: 25. 3. 2020

dinu nezpomaluje granulaci (4). Terapeutické koncentrace jsou 0,02–0,1 %. Polihexanid je látka kationaktivní a kompatibilní s neiontovými základy (např. Basiscreme DAC) (2, 3).

1. Polihexanidový roztok 0,02% / 0,04% (NRF 11.128.)

Rp.	
Polihexanidi sol. 20%	0,1/0,2
Natrii chloridi	0,86
Kalii chloridi	0,03
Calcii chloridi dihydr.	0,033
Aquae pro inj.	ad 100,0
<i>M. f. sol.</i>	
<i>D. S. K obkladům nebo oplachům</i>	

Čirý, bezbarvý roztok, po protřepání mírně pěnlivý. Jedná se o Ringerův roztok s polihexanidem. Slouží jako antiseptikum k ošetření ran. Ringerův roztok je vhodnější nosič léčiva než fyziologický roztok chloridu sodného, protože kombinace vápenatých a draselných iontů společně s protimikrobiálně účinným polihexanidem přispívá k usnadnění granulace a epitelizace (3).

Způsob použití je individuální: oplachy rány jednou až několikrát denně; k obkladům obvykle dvakrát denně, použije se asi 5–10 ml roztoku k provlhčení gázové komprese a nechá se působit 10–15 minut. Na rány s abscesy je určena vyšší, tj. 0,04% koncentrace, pro opakované oplachy koncentrace 0,02%. Roztok se adjustuje buď do jednodávkových, nebo vícedávkových obalů v objemu odpovídajícímu denní spotřebě. Doba použitelnosti dle NRF: 1 rok. Doba spotřeby: 24 hodin po otevření, pokud není nutná sterilita: 4 týdny po otevření (3, 5).

2. Makrogolová mast s polihexanidem 0,04% a 0,1% (NRF 11.137.)

Rp.	
Polihexanidi sol. 20%	0,2/0,5
Macrogoli 4000	25,0
Macrogoli 300	65,0
Aquae pro inj.	ad 100,0
<i>M. f. ung.</i>	
<i>D. S. 1–3× denně na postižená místa</i>	

Bílá, lesklá, průsvitná mast obsahující polihexanid v makrogolové masti, která je hydrofilní, vodou smývatelná a ve vodě se rozpouští. Osmotickým působením je schopna vázat tekutiny, např. sekrety z rány. Makrogolový základ je tedy nemastný a nepůsobí okluzivně. Vykazuje baktericidní účinky (5). (Makrogolová mast je také základem některých HVLP, např. Bactroban a Betadine).

Použití: léčba infekcí povrchových ran, akutní a chronické infekce měkkých tkání. Při infekci gramnegativními bakteriemi se doporučuje použití 0,1% koncentrace. Z důvodu inaktivace polihexanidu se nedoporučuje kombinace s jódovaným povidonem. Makrogolová mast s polihexanidem 0,04% a 0,1% (NRF 11.137.) není určena k ošetření hlubokých ran z důvodu možnosti resorpce makrogolu (3). Doba použitelnosti je v NRF uvedena 12 měsíců (adjustace v tubě), resp. 6 měsíců (kelímek typu „Unguator“).

3. Hydrofilní krém s polihexanidem 0,04% a triamcinolon-acetonidem 0,025–0,1%

Rp.	
Polihexanidi sol. 20%	0,2
Triamcinoloni acetonidi	0,025–0,1
Basiscreme DAC	ad 100,0
<i>M. f. crm</i>	
<i>D. S. 2–3× denně</i>	

Bílý stejnorodý krém příjemného vzhledu, obsahující 0,04% polihexanidu rozpuštěného ve vodné fázi krému a suspendovaný triamcinolon-acetonid. **Basiscreme DAC** (Cremor basalis DAC, Basifarm) představuje neiontový krémový základ typu o/v (voda v oleji), obsahuje asi 50 % vodné fáze; je kompatibilní s léčivými kationaktivními povahy (3).

Přípravek se **používá** jako antiseptikum u ekzémů se stafylokokovou superinfekcí. Doporučená doba spotřeby: 6 měsíců (4).

Místo triamcinolon-acetonidu lze předepsat jinou kortikoidní sloučeninu, např. dexamethason-acetát 0,01–0,05%, betamethason-dipropionát 0,02–0,064%. Polihexanid v 0,2% koncentraci lze předepsat do krémového základu Basiscreme DAC také samostatně. Přípravek vykazuje dobrou účinnost i snášenlivost při léčbě atopické dermatitidy (7).

4. Zinková pasta s polihexanidem 0,04%

Rp.	
Polihexanidi sol. 20%	0,2
Alcoholis cetylci	1,0
Zinci oxidi	25,0
Vasellini albi	ad 100,0
<i>M. f. ung.</i>	
<i>D. S. 1× denně do vředu</i>	

Bílá, neprůhledná, tužší, ale dobře se roztírací, stejnorodá oleopasta. Obsahuje 0,04 %

polihexanidu vemulgovaného ve formě roztoku a 25 % suspendovaného oxidu zinečnatého. Oxid zinečnatý má krycí, adstringentní a mírně antiflogistický účinek, odstraňuje nepříjemné pachy (8). Zinková pasta s polihexanidem 0,04% se používá u infikovaných, zápachajících bércových vředů – k jejich vyčištění, odstranění infekce a zánětu. Přípravek se aplikuje formou náplastového obvazu na spodinu vředu (9).

Antibiotika

Lokální použití antibiotik má svá úskalí v podobě rizika senzibilizace a možnosti rozvoje rezistence (5). Z početné skupiny antibiotik, které jsou dostupné pro magistraliter přípravu, jsou uvedeny látky používané k léčbě akné – **erythromycin, klindamycin a tetracyklin**.

Gentamicin je rezervní antibiotikum, které by se mělo předepisovat jen v případě chybějících terapeutických alternativ, při potvrzené citlivosti a na krátkou dobu. Používá se nejčastěji při ulceracích, proleženinách a bércových vředech.

Terapeutická koncentrace gentamicinu je 0,1 %, což odpovídá koncentraci cca 0,167 % gentamicin-sulfátu (5, 6, 10). Uvedené receptury nahrazují rozpisy používající k přípravě magistraliter HVLP (injekční formy, Belogent apod.).

5. Lihový roztok erythromycinu 4% (NRF 11.78.)

Rp.	
Erythromycini	4,0
Acidi citrici monohydrici	0,33
Ethanol 96%	45,0
Aquae purificatae	ad 100,0
<i>M. f. sol.</i>	
<i>D. S. 1–2× denně vatovým tamponem na postižená místa</i>	

Čirý bezbarvý roztok charakteristického lihového pachu. Obsahuje rozpuštěný erythromycin a kyselinu citronovou pro úpravu pH na hodnotu 8,0–8,5.

Přípravek se používá k lokální léčbě papulopustulózního akné. Délka léčby je omezena na 4–6 týdnů z důvodu možnosti rozvoje rezistence (3). Přípravek je vhodnou alternativou HVLP obsahující rovněž 4 % erythromycinu (Eryfluid již dostupný v ČR není, Zinert je t.č. ve výpadku). Doba použitelnosti uvádí NRF 3 měsíce (3).

6. Lihový roztok klindamycinu 1% FNA

Rp.	
Clindamycinum hydrochloridi	0,55
Ethanol 96%	26,75
Propyleneglycoli	5,2
Aquae purificatae	ad 50,0
<i>M. f. sol.</i>	
<i>D. S. 1–2× denně vatovým tamponem na postižená místa</i>	

Čirý bezbarvý roztok charakteristického lihového pachu. Obsahuje rozpuštěný klindamycin-hydrochlorid a přísadu propylen glykolu.

Přípravek se používá k lokální léčbě pupulopustulózního akné. Délka léčby je omezena na 12 týdnů z důvodu možnosti rozvoje rezistence. Lihový roztok klindamycinu 1% je alternativou již nedostupného HVLP Dalacin T kožní roztok. Dobu použitelnosti uvádí holandský předpis (Formularium der Nederlandse Apothekers) 6 měsíců (11).

7. Tetracyklinová mast 3%

Rp.	
Tetracyclini hydrochloridi	1,5
Titanii dioxydi	6,0
Paraffini liquidi	7,5
Vaselini albi	ad 50,0
<i>M. f. ung.</i>	
<i>D. S. 1–2× denně na postižená místa</i>	

Nažloutlá oleopasta obsahující suspendovaný tetracyklin-hydrochlorid a 12 % oxidu titaničitého, který má velmi dobrý krycí efekt, mírně vysušuje a zmírňuje podráždění, svědění, pálení a mokvání, a tím podporuje hojení. Přípravek se používá při pyodermiích a k léčbě akné, zejména zánětlivé formy (12).

8. Gel s gentamicinem 0,1%

Rp.	
Gentamicini sulfatis 600 (IU/mg)	0,167
Natrii hydrogencarbonatis	0,2
Glyceroli 85 %	2,5
Methylcellulosi	4,2
Aquae pro inj.	ad 100,0
<i>M. f. gelat.</i>	

Bezbarvý, téměř transparentní gel obsahující rozpuštěný gentamicin-sulfát, s úpravou pH na hodnotu 7–8, kdy je účinnost nejvyšší. Je přibližně izotonický. Neobsahuje konzervační přísady, doba použitelnosti je zkrácena na 14 dní při uchovávání při teplotě 2–8 °C (10).

9. Mast s gentamicinem 0,1%

Rp.	
Gentamicini sulfatis 600 (IU/mg)	0,167
Paraffini liquidi	20,0
Vaselini albi	ad 100,0
<i>M. f. ung.</i>	
<i>D. S. 2–3× denně</i>	

Bílá, průsvitná mast měkké konzistence obsahující suspendovaný gentamicin-sulfát. Oleofilní indiferentní mastový základ parafinového typu neobsahuje konzervační přísadu ani tuk z ovčí vlny (10).

10. Krém s gentamicinem 0,1% a betamethason-dipropionátem 0,0192%

Rp.	
Gentamicini sulfatis (600 IU/mg)	0,167
Betamethasoni dipropionatis	0,0192
Basiscreme DAC	ad 100,0
<i>M. f. crm.</i>	
<i>D. S. 1–3× denně na postižená místa</i>	

Bílý, stejnorodý krém měkké konzistence obsahující suspendovaný betamethason-dipropionát a gentamicin-sulfát rozpuštěný ve vodné fázi krému.

Jedná se o alternativu k receptuře obsahující Belogent krém ředěný různými, méně vhodnými základy (Ambiderman, Neoquasorbový krém) za účelem snížení koncentrace kortikosteroidu, čímž se zároveň také sníží účinnost antibiotika, a proto předložená receptura zachovává účinnou koncentraci gentamicinu. Používá se k léčbě infikovaných dermatóz – infikovaného ekzému, infikované kontaktní dermatitidy apod. (13).

Antimykotika

Imidazolová antimykotika klotrimazol, mikonazol a ketokonazol se v přípravcích na kůži používají v koncentracích 1–2%. Koncentrace polyenového antimykotika nystatinu se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách účinnosti (IU/g), terapeutické koncentrace jsou 50 000–100 000 IU/g, což odpovídá přibližně 0,75–1,5 % (5, 6).

11. Zinkový olej s nystatinem 70 000 IU/g

Rp.	
Nystatini (6660 IU/mg)	1,05
Zinci oxidi	50,0
Olivae olei raffinati	ad 100,0
<i>M. f. susp.</i>	
<i>D. S. Na projevy 2–3× denně</i>	

Nažloutlá až světle žlutá suspenze, obsahuje suspendovaný nystatin a 50 % oxidu zinečnatého v čišťném olivovém oleji. Jedná se o modifi-

kaci receptury NRF 11.114 s úpravou pomocných látek. Konzistencí se podobá řídkým pastám, dobře lpí na pokožce.

Účinkuje adstringentně, slabě protizánětlivě, podporuje hojení, pokožku nepřesuší, nýbrž promašťuje. V kombinaci s nystatinem je zinkový olej indikován zvláště pro kandidózu v intertriginózní oblasti a plenkovou dermatitidu (3,8).

12. Zinková mast s mikonazolem 2%

Rp.	
Miconazoli	1,0
Zinci oxidi	7,5
Paraffini liquidi	7,5
Vaselini albi	ad 50,0
<i>D. S. 2–3× denně na osušenou kůži</i>	

Bílá stejnorodá oleomast, dobře roztíratelná. Obsahuje suspendovaný oxid zinečnatý a mikonazol. Přípravek má krycí účinek a spolu s hydrofóbním mastovým základem tvoří ochrannou vrstvu. Přípravek je bezvodý, neobsahuje tuk z ovčí vlny ani jiné emulgátory. Přípravek se používá k léčbě zánětů kůže a kožních záhybů infikovaných kvasinkami (Candida spp.). U malých dětí slouží k léčbě plenkových dermatitid (suchá i mokvavá forma), u starších pacientů trpících inkontinencí k ošetření kůže (14). Oxid zinečnatý chrání před vlhkostí a agresivními látkami (5). Způsob použití: Přípravek se nanáší několikrát denně na celou postiženou plochu, před aplikací se kůže očistí a důkladně osuší.

13. Ambiderman s ketokonazolem 2%

Rp.	
Ketoconazoli	1,0
Ambiderman	ad 50,0
<i>M. f. crm.</i>	
<i>D. S. 2× denně</i>	

Lehký hydrofilní krém obsahující suspendovaný ketokonazol. Používá hlavně k léčbě seboroické dermatitidy, po dobu 4 týdnů (2, 6). Přípravek je alternativou již nedostupného HVLP Nizoral krém.

14. Krém s klotrimazolem a mometason-furoátem

Rp.	
Mometasoni furoatis	0,03
Clotrimazoli	1,0
Basiscreme DAC	ad 100,0
<i>M. f. crm.</i>	
<i>D. S. 2× denně</i>	

Bílý, stejnorodý hydrofilní krém obsahující suspendovaný klotrimazol a mometason-furoát.

Přípravek se používá k iniciální léčbě zánětlivých a erozivních mykóz. Jedná se opět o alternativu k předpisům, kdy se ředí HVLP do magistraliter přípravku. Přípravou pomocí čistých farmaceutických substancí lze dosáhnout plnou dávku klotrimazolu a snížit koncentraci mometason-furoátu (0,03% koncentrace odpovídá rozpisu 30 g Elocorm crm. do 100 g krémového základu) (13).

15. Pasta s ureou 40% a klotrimazolem (NRF 11.57)

Rp.	
Clotrimazoli	0,2
Ureae	8,0
Vasellini albi	8,0
Adipis lanae	ad 20,0
<i>M. f. pst.</i>	
<i>D. S. Na nehtovou ploténku v okluzi</i>	

LITERATURA

1. Doporučené doby použitelnosti léčivých přípravků připravovaných v lékárně a požadavky na jakost čištěné vody [online]. [cit. 9.3.2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/lekarny/lek-5-verze-9>,
2. Altmeyer P. Therapielexikon Dermatologie und Allergologie. 2. vyd. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2005: 1032.
3. Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC)/Neues Rezeptur-Formularium (NRF). Stuttgart: Govi-Verlag Eschborn, 2015.
4. Höger P. Kinderdermatologie: Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen, Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, 2007.
5. Garbe C, Reimann H. Dermatologische Rezepturen. 2 vyd.

Žlutá až světle žlutozelená pasta dobře uplívající na nehtové ploténce. Obsahuje jemně rozdrobněnou močovinu a klotrimazol suspendované v bezvodém oleozákladu složeného z tuku z ovčí vlny a bílé vazelíny. **Používá se** k ambulantní onycholýze při onychomykózách. Urea ve vysokých koncentracích působí keratolyticky a změkčuje nehtovou ploténku. **Způsob použití:** 1× denně v dostatečné vrstvě na nehtovou ploténku, překryje se neprodyšnou fólií (např. mikroténovou, stejné velikosti jako je potřená plocha) a přelepí náplastí (např. Omnilfilm), čímž se docílí okluzivního efektu. Bezprostřední okolí nehtu je vhodné chránit indifferenční pastou (např. zinkovou). Před další aplikací přípravku se ruce nebo chodidla s postiženými nehty ponoří do teplé vody, zbytky pasty odstraní a postižené nehty se seškrabují. Následně se místa

osuší a postup aplikace masti se opakuje. Postup je třeba denně pečlivě dodržovat a opakovat tak dlouho, dokud nehtové lůžko není hladké a žádná změkklá nehtová ploténka postižená plísní již není přítomna. Podle závažnosti infekce a tloušťky nehtu trvá léčba 2–3 týdny. Po odstranění nehtu je vhodné pokračovat antimykotickou lokální terapií. Doba použitelnosti je 2 roky (3, 8).

Závěr

Uvedené receptury představují výběr magistraliter přípravků, které byly postupně v posledních letech zavedeny do praxe a se kterými je dobrá klinická zkušenost. Jedná se o doplnění stávající palety dostupných HVLP, nebo jejich určitou alternativou v případě výpadků v distribuci či ukončení výroby.

Stuttgart: Gregor Thieme Verlag, 2005: 320.

6. Deutscher arzneimittel-codex. Neues rezeptur-formularium [online]. [cit. 20.1.2020]. Dostupné z: <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de>

7. Zollner TM. Atopische Dermatitis: mit 51 Tabellen, Berlin-Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2002: 237.

8. Sklenář Z. Magistraliter receptura v dermatologii. 1. vyd. Praha: Galén, 2009: 441.

9. Hašek J. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XV – polihexanid. Prakt. Lékáren. 2017; 13(2): 71–74.

10. Hašek J. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XVIII – gentamicin-sulfát. Prakt. Lékáren. 2012; 8(3): 130–133.

11. Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINA). Formularium der Nederlandse Apothekers, 5. vyd. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie Formularium der Nederlandse Apothekers, 5. vyd., Den Haag, 2013.

12. Gloor M, Thoma K, Fluhr J. Dermatologische Externotherapie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2000: 469.

13. Hašek J. Basiscreme DAC – nový krémový základ pro magistraliter přípravu II. Prakt. Lékáren. 2014; 10(6): 221–225.

14. Hašek J. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XIV – mikonazol a mikonazol-nitrát. Prakt. Lékáren. 2013; 9(4–5): 192–195.