

Z PRAXE

K obsahu národní části Českého lékopisu z pohledu přípravy léčivých přípravků v lékárnách

ŠUBERT J.

Došlo 29. ledna 2008 / Přijato: 2. února 2008

SOUHRN

K obsahu národní části Českého lékopisu z pohledu přípravy léčivých přípravků v lékárnách
Národní část Českého lékopisu 2005 a jeho doplňků 2006 a 2007 neřeší dostatečně problematiku standardizace současné přípravy léčivých přípravků v lékárnách. V příspěvku jsou diskutovány některé z možných příčin tohoto stavu a uvedeny příklady článků na oční kapky, které již nejsou pro přípravu v lékárně aktuální a dále některé články zařazené s neaktuální koncentrací léčiva, či s nedořešenou technologií přípravy.

Klíčová slova: Český lékopis – národní část – příprava léčivých přípravků v lékárnách

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 132–134

SUMMARY

On the content of the national part of the Czech Pharmacopoeia from the aspect of the formulation of medicinal preparations in pharmacies

The national part of the Czech Pharmacopoeia 2005 and its Supplements 2006 and 2007 do not sufficiently solve the issues of standardization of the present formulation of medicinal preparations in pharmacies. The paper discusses some of the possible causes of this state and lists the examples of ophthalmic drops monographs which are no longer topical for formulation in pharmacies, and also some monographs with obsolete active ingredient concentrations or not fully solved formulation technology.

Key words: Czech Pharmacopoeia – national part – formulation of medicinal preparations in pharmacies

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 132–134

Má

Národní část Českého lékopisu (ČL) obsahuje ve speciální části mimo články na léčivé a pomocné látky články na přípravky, z nichž některé lékárny připravují, a výrobu jiných převzali farmaceutičtí výrobci, jako je VAKOS XT, a.s., Medicamenta, Vysoké Mýto, a.s., Herbacos-Bofarma s.r.o. aj.¹⁾ Měla by tedy standardizovat také přípravu léčivých přípravků v lékárnách. Při pohledu na národní část ČL 2005 a jeho dosavadních doplňků²⁾ však orientace na aktuální potřeby standardizace přípravy v lékárnách není příliš zřetelná. Důvodem je, že pouze některé z nově zařazených či z ČL 2002 přebraných článků odpovídají aktuál-

ní receptuře přípravků připravovaných v lékárnách v České republice (ČR). Jiné články této receptuře, ani složení žádaných přípravků vyráběných k rozvažování v lékárnách neodpovídají. Blíže to lze objasnit na příkladu článků na oční kapky, na které bylo do ČL 2005 zařazeno 5 nových článků, a to Atropini sulfatis oculoguttae, Ethylmorphini hydrochloridi oculoguttae, Homatropini hydrobromidi oculoguttae, Natrii tetraboratis oculoguttae sine acido borico a Tetracaini hydrochloridi oculoguttae. Všechny tyto články byly zařazené (spolu s dalšími) jako revidované vedle nového článku na Fluoresceini natrici oculoguttae

Adresa pro korespondenci:

prof. RNDr. J. Šubert, CSc.
Strnadova 10, 628 00 Brno
e-mail: jsubert@nbox.cz

2,5 % také do ČL 2005 – Dopln. 2007. A to přesto, že oční kapky obsahující 1 % atropin-sulfátu, jsou v ČR již řadu let registrovány a dodávány do lékáren jako průmyslově vyráběný přípravek s identickou koncentrací účinné látky, delší dobou použitelnosti a pro veřejné zdravotní pojištění podstatně levnější. Podobně tomu je u očních kapek obsahujících jodid draselný anebo jodid draselný a jodid sodný, z nichž první mají v ČL 2005 – Dopln. 2007 revidovaný článek a druhé byly přebrány do ČL 2005 z ČL 2002. Oba články ČL na jodidové oční kapky mají původ v ČsL 4 – Dopln. 1991 připravovaném v době, kdy sortiment HVLP dodávaných do lékáren byl podstatně užší a z pohledu posledních let je již nelze považovat za aktuální. Průmyslově vyráběné oční kapky s identickou koncentrací účinné látky jako v lékopisném článku pro přípravu v lékárně jsou v ČR dodávány do lékáren snad nejdříve v případě očních kapek obsahujících 2 % pilokapin-hydrochloridu, na které byl přesto do národní části ČL 97 – Dopln. 2007 zařazen revidovaný článek (původ tohoto článku je v ČsL 4 z roku 1987). Jiné oční kapky zařazené do národní části ČL nemají průmyslově vyráběné protějšky se stejnou koncentrací léčiva, o jejich širším využití v současné oftalmologické praxi v ČR však lze přinejmenším pochybovat. Mezi tyto patří oční kapky obsahující 0,5 % chloramfenikolu (původ článku je v ČsL 4), 1 % ethylmorfin-hydrochloridu, 2 % tetrakain-hydrochloridu uvedené jako revidované články v ČL 95 – Dopln. 2007 a další.

Na rozdíl od očních kapek, jejichž příprava v lékárnách v ČR je výrazně nižší, než tomu bylo v minulosti a dále klesá, s výjimkou článku Ethacridini lactatis solutio 1% v ČL 2005 a jeho dosavadních doplňcích, nejsou zařazeny nové články na přípravky k jinému vnějšmu použití, přestože zejména v dermatologii nabídka HVLP ani v současnosti nepostačuje potřebám terapie a je v poměrně široké míře doplňována přípravou v lékárnách, která většinou není standardizována na úrovni lékopisu. Příkladem může být článek Zinci oxidu suspensio jako jediný zástupce suspenzí typu tekutých zásypů k aplikaci na kůži, který ve stejném složení přecházel do ČL 2005 přes další lékopisy z ČsL 4 vydaného v roce 1987 přesto, že v léčebné praxi není příliš často používán a jsou předepisovány přípravky odlišného složení a konzistence. Článek na 1% roztok ethakridin-laktátu ČL 2005 – Dopln. 2007 stojí za povšimnutí i z jiného důvodu. V ČR jsou sice v praxi používány roztoky léčiva 0,05 – 1%, nejčastěji však byly v době zavedení závazné metody SÚKL ke kontrole těchto roztoků³⁾ a v současnosti rovněž jsou předepisovány a používány roztoky ethakridin-laktátu s koncentrací léčiva podstatně nižší, než je ta, která byla vybrána pro nový článek ČL. Použití 1% roztoku ethakridin-laktátu jako zásobního roztoku k dalšímu ředění rovněž není v lékárnách obvyklé. Problémem pro něj by mohla být i z lékárenské praxe známá nevalná stabilita vodných roztoků ethakridin-laktátu, projevující se změnami jejich zbarvení. Proto byla v závazné kontrolní metodě SÚKL ke kontrole těchto roztoků zařazena i zkouška hodnotící zbarvení roztoků ethakridin-laktátu po jejich zředění³⁾. Vzhledem k těmto skutečnostem by byl vhodnější lékopisný článek na roztoky s řádově nižšími koncentracemi léčiva, které jsou používány v léčebné praxi častěji.

Jedním z problémů, který v národní části ČL i po vydání doplňku z roku 2007 zůstává neřešen, je koncentrace

methylosanilinium-chloridu v roztoku v článku Methyrosanilini chloridi solutio 2%. Tento článek byl přebrán do ČL 2005²⁾ z ČL 2002 přes názor, že koncentrace léčiva vyšší než 1% mohou způsobit nekrózu a u malých dětí není radno překročit koncentraci 0,3 %⁴⁾. Jedná se tedy u 2% roztoku o přípravek potenciálně nebezpečný (NRF^{5,6)} uvádí pro methylosanilinium-chlorid nejvyšší vhodnou koncentraci dokonce jen 0,5 %). Podnět k řešení této situace byl zaslán Lékopisné komisi MZ ČR v roce 2000⁷⁾.

Přípravek Solutio Castellani je dnes v lékárnách spíše jen rozvažován, stále však přichází v úvahu i jeho individuální příprava v lékárnách s jen občasnou potřebou. V národní části ČL 2005 je zařazen odkazem na ČL 2002 pouze Castellaniův roztok bez fuchsinu přesto, že jeho účinnost není rovnocenná^{8,9)} a fuchsin zřejmě je v některých případech pro očekávaný účinek složkou nejdůležitější. Svědčí o tom i vývoj složení přípravku v NRF, kde po několika změnách složení Castellanova roztoku zůstal ze všech původních složek přípravku jako jedna z možných terapeutických alternativ 0,5% vodný roztok fuchsinu obsahující určitý podíl ethanolu⁵⁾.

Příkladem článku, ve kterém zůstává i po vydání ČL 2005 – Dopln. 2007 nedeřešená technologie přípravy, je Bentoniti magma. ČL 2005 přebral článek z ČL 2002, ve kterém byl předepsán postup přípravy podle článku ČsL 4 z roku 1987. Mikrobiologickou čistotu produktu by měl podle tohoto lékopisu jistit přídavek 0,01 g 35% kyseliny peroctové na 100 g magmy před jejím odstavením na 24 hodin. Bentonit může obsahovat až 10³ živých zárodků v 1 g²⁾ a bentonitová magma je přípravkem po stránce mikrobiologické čistoty rizikovým. Její pH je alkalické (pH hydroxolu bentonitu je 9,0–10,5¹⁰⁾), přičemž optimální účinnost kyseliny peroctové leží v rozmezí pH 2,5–4,0¹¹⁾. Kyselina peroctová se v alkalickém prostředí rychle rozkládá s maximem rozkladu při pH 8,2 a vyšším¹²⁾, takže po ukončení přípravy bentonitové magmy podle ČL 2005 jde o produkt nechráněný a pravděpodobně už i osídlený množivými mikroorganismy. Řešením by byla výměna kyseliny peroctové za protimikrobní látku, která je při pH bentonitové magmy stálá a dostatečně účinná. Úvaha o využití parabenů náhradou čištěné vody použité k přípravě bentonitové magmy konzervační vodou není příliš nadějná už proto, že u parabenů za přítomnosti bentonitu dochází ke značnému snížení koncentrace volných molekul v důsledku jejich sorpce na bentonit¹³⁾.

Z těch přípravků, které by standardizací jakosti zařazením do národní části ČL vzhledem k rozsahu předepisování zasluhovaly, a přesto tam nejsou, lze uvést jako příklad emulzi hydrogelu hydroxidu hořečnatého (Polysan) se slunečnicovým olejem. Současně je to ukázka, jak by standardizace jakosti asi probíhat neměla. Přípravek byl původně připravován výlučně v lékárnách a vypracování lékopisného článku k jeho zařazení do lékopisu bylo zadáno v roce 1987¹⁴⁾. Návrh chemické části článku byl předán Lékopisné komisi, nebyl však doplněn a realizace článku byla podle sdělení lékopisného oddělení SÚKL z roku 1995¹⁵⁾ pozastavena proto, že přípravek byl zařazen mezi přípravky na spáleniny, u nichž byl požadavek sterility. Tento požadavek však nebyl SÚKL uplatněn na produkt z průmyslové produkce, který je dodáván do lékáren nyní již řadu let k rozvažování, a nahradil přípravu přípravku

v lékárnách, přestože dnes stejně jako v roce 1995 jde o přípravky z hlediska mikrobiologické čistoty rizikový.

Přípravky připravované v lékárnách mají i v současnosti důležité místo v terapii. Přípravy léčivých přípravků v lékárnách však v ČR (podobně jako v zahraničí) v posledních desetiletích ubývá; patrný je zejména pokles přípravy mimo rozšíření nabídky hromadně vyráběných léčivých přípravků z průmyslové produkce přispívá i nedostatek standardní receptury pro přípravu v lékárnách. Tato problematika je v našich podmínkách dlouhodobě spíše diskutována než řešena. Po sbírce *Praescriptiones Pharmaceuticae*, vydané v roce 1972 Ministerstvem zdravotnictví ČSR¹⁶⁾ a používané celostátně, byly v ČR výsledkem úsilí o sjednocení receptury pro přípravu v lékárnách mimo lékopisné články jen okresní a krajské receptáře, které se nedočkaly celostátního zastřešení. Dílčí pokusy o ně jako *Praescriptiones Pharmaceuticae* 92¹⁷⁾ s 38 články na léčivé přípravky, jejichž výběr byl proveden převážně již před rokem 1989, a na tuto sbírku navazující Český farmaceutický kodex¹⁸⁾ nebyly vyhlášeny za závazné, nezávazná byla i dříve známá sbírka *Praescriptiones magistrales*, která vyšla naposledy v roce 1994¹⁹⁾. Počet článků se vztahem k přípravě léčivých přípravků v lékárnách zařazených v národní části ČL 2005 a jeho dosavadních doplňcích ujišťuje o úsilí Lékopisné komise MZ ČR i tuto část ČL aktualizovat. Výsledky však zatím nejsou přesvědčivé (výše uvedené příklady jsou výběrem z většího počtu možných). Příčinu je možno vidět mimo jiné v nedostatku laboratorních kapacit pro práci na národní části ČL. Již v roce 2000 bylo konstatováno, že se nepodařilo dokončit řadu z plánovaných článků léčivých přípravků pro lékárny vzhledem k nedostatečnému laboratornímu zázemí Lékopisné komise²⁰⁾ a nedostatek laboratorních kapacit pro práci na článcích přípravků pro lékárny zřejmě trvá jako logický důsledek postupné likvidace laboratorních provozů v bývalých Laboratořích pro kontrolu léčiv KUNZ (LKL) po jejich delimitaci do SÚKL. Právě v bývalých LKL byly v minulosti připravovány a ověřovány lékopisné články na přípravky připravované v lékárnách a souběžně se změnou náplně jejich práce nebyly budovány vlastní laboratorní kapacity Lékopisné komise MZ ČR pro tento úsek její činnosti. Řešení by mohlo být zajištěno také po linii České lékárnické komory, i když její dosavadní postoje k problematice tomu nenasvědčují. Pro začátek by byl užitečný aktuální a reprezentativní průzkum složení přípravků připravovaných v lékárnách v ČR nejčastěji vzhledem k tomu, že současná situace je oproti době před rokem 1990 i po něm hodně odlišná. Na základě výsledků tohoto průzkumu by měl následovat výběr nových přípravků k zařazení do národní části ČL a jejich složení. Současně by bylo užitečné sledovat (a to nejen na úrovni příslušných sekcí Lékopisné komise) vývoj standardizované receptury pro přípravu v lékárnách v těch zemích Evropské unie, kde jí je na rozdíl od ČR věnována přiměřená pozornost (např. Německo a Holandsko).

Jinou možnou cestou, jako rychleji realizovatelné a levnější řešení, by mohlo být oddělení problematiky standardizace přípravy léčivých přípravků v lékárnách od lékopisné sestavením a vydáním závazné sbírky předpisů

s technologickou, ne však s analytickou částí. Takto byla v minulosti v tehdejší ČSR realizována a v lékárenské praxi se osvědčila sbírka *Praescriptiones Pharmaceuticae* 1972¹⁶⁾. Analytickou část, která je na laboratorní ověření náročnější, nemají ani články současného NRF⁵⁾. V těch je však mnohem více jiných pro lékárníka důležitých informací.

Autor děkuje za spolupráci lékárníkům, které požádal o přečtení pracovní verze rukopisu příspěvku a připomínky k jeho obsahu.

LITERATURA

1. **Portych, J.:** Český lékopis 2002 a další vývoj ČL. Dostupné na: <http://www.medon-solutio.cz/online2005/index.php?linkID=txt22&lang=1>, 2. 1. 2008.
2. Český lékopis 2005, Český lékopis 2005 Doplněk 2006, Český lékopis 2005 Doplněk 2007. Praha, Grada Publishing 2005, 2006, 2007, 6874 s.
3. **Šubert, J., Dostálová, E.:** *Met. Ves. SÚKL*, 1993; 41, 7–8.
4. **Fadrhonočová, A.:** *Farmakoterapie kožních nemocí*. Praha, Grada, 1999, s. 237.
5. *Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium*, Band 1–3, Stand 2005, Eschborn, Govi-Verlag, Stuttgart, Deutscher Apotheker-Verlag.
6. *Pharmazeutisches Laboratorium des NRF (Herausgg.): Standardisierte Rezepturen*, 3. Aufl., Eschborn, Govi – Verlag, 2004, 171 s.
7. **Šubert, J.:** Návrh na změnu složení přípravku *Methylrosanilinii chloridi sol. 2%* ČL 97 – Doplněk 99 zaslaný Lékopisné komisi MZ ČR dne 18. 7. 2000.
8. **Shah, M. K.:** *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2003; 69, 357–358.
9. **Reimann, H.:** *Pharm. Ztg.*, 2001; 146, 4135–4136.
10. *Československý lékopis*, vydání čtvrté, svazek II. Praha, Avicenum 1987, s. 114.
11. **Wallhäuser, K., H.:** *Praxis der Sterilisation, Desinfektion - Konservierung*, 5. Aufl., Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1995, 736 s.
12. **Pettas, I. A., Karayannis, M. I.:** *Anal. Chim. Acta*, 2004; 522, 275–280.
13. **Ullmann, E., Liebl, H.:** *Deut. Apoth. Ztg.*, 1976; 116, 1630–1634.
14. Žádost Lékopisné komise Č.j. 3847/86-LK ze dne 12. 1. 1987.
15. Sdělení lékopisného oddělení SÚKL Č.j. 01893/95 ze dne 17. 2. 1995.
16. *Praescriptiones Pharmaceuticae*, Praha, Ministerstvo zdravotnictví ČSR, 1972, 102 s.
17. Kolektiv autorů: *Farm. Obzor*, 1992; 61, 145–187.
18. *Český farmaceutický kodex*, Vydání první, Praha, Nakladatelství X-EGEM, 1993.
19. **Modr, Z., Hejlek, J., Šedivý, J.:** *Praescriptiones magistrales*, 5. vyd. Praha, Grada Avicenum, 1994, 325 s.
20. *Český lékopis 1997 – Doplněk 2000*. Praha, Grada Publishing 2000, s. 5159.