

PŮVODNÍ PRÁCE

Lidokainový gel pro použití na kůži magistraliter připravený

Magistral prepared lidocaine-gel for topical application on skin

Zbyněk Sklenář • Kateřina Horáčková • Hana Bakhouché • Ondřej Slanař

Došlo 11. května 2012 / Přijato 18. července 2012

Souhrn

Z důvodu omezené dostupnosti přípravků průmyslově vyráběných s obsahem lokálního anestetika určených k aplikaci na kůži a zvýšené poptávky po lidokainovém gelu použitelném před aplikací přípravku s obsahem kapsaicinu určeného k léčbě neuropatické bolesti se nabízí možnost magistraliter přípravy topického polotuhého přípravku s obsahem lokálního anestetika. Cílem bylo připravit směsný systém hydrogelu s vemulgovaným léčivem, využít látky snižující teplotu tání lidokainu a vytvořit eutektickou směs s vysokou koncentrací lidokainu, která tvoří olejovou fázi systému. Dle údajů ze zahraniční literatury byl pro vytvoření binární eutektické směsi s lidokainem zvolen thymol a za přídavku dalších pomocných látek formulován emulzní systém s vemulgovaným léčivem v lipofilní fázi stabilizovaný komplexním neiontovým emulgátorem a karbomerem. Pro vyhovující anestetizující účinnost je dále třeba upravit hodnotu pH přípravku. Vhodnou zásaditě reagující látkou byl zvolen trometamol. Na základě přídavku různých množství trometamolu bylo následně měřeno pH jednotlivých vzorků emulgelů a v porovnání s hodnotou pH přípravku EMLA pak vytvořeno výsledné složení lidokainového emulgelu. Při formulaci receptury byl brán zřetel na praktičnost a dostupnost obsažených látek. Všechny složky jsou k dispozici pro přípravu léčivých přípravků v České republice s příslušným certifikátem jakosti.

Receptura 5% lidokainového emulgelu s hodnotou pH cca 9,1 je formulována na bázi gelotvorné látky karbomeru s vemulgovanou olejovou fází představovanou eutektickou směsí lidokainu s thymolem, za přídavku ethanolu a propylenglykolu, stabilizovaného komplexním emulgátorem. Výhodou je absence přísady jiného lokálního anestetika.

Klíčová slova: lidokainový emulgel • eutektická směs • individuální příprava v lékárnách • 8% kapsaicinová náplast • thymol • okluzivní obvaz

Summary

Due to a limited availability of industrially manufactured products containing local anesthetics for skin application and an increased demand for lidocaine-containing gel applicable prior to a product containing capsaicin for neuropathic pain treatment, it is necessary to prepare a topical semi-solid preparation containing the local anesthetic in pharmacies. Our aim was to create a mixed system of a hydrophilic gel with the emulsified drug, using excipients to decrease the lidocaine melting point, thereby creating a eutectic mixture with a high concentration of lidocaine in the oil phase. Based on bibliographic data, thymol creating a binary eutectic system containing lidocaine has been chosen. After addition of other excipients, an emulsion system was prepared and the drug was stabilized in the oil phase by a mixed nonionic emulsifier and carbomera. For the optimal anesthetic effects, the pH value should be adjusted; trometamol has been chosen as a suitable basic reacting excipient. Based on the addition of different amounts of trometamol, pH values of individual emulgels have been measured and the final composition of lidocaine emulgel has been created. A recipe for a 5% lidocaine emulgel with the pH value of 9.1 has been created, based on the gel-forming substance carbomera with an emulsion of the oil phase containing a eutectic mixture of lidocaine and thymol, with an addition of ethanol and propylenglycol, stabilized by a mixed nonionic emulsifier. The advantage is the absence of other local anesthetics.

Keywords: lidocaine emulgel • binary eutectic mixture • compounded (magistral) preparation • capsaicin 8% patch • thymol • occlusive dressing

Úvod

Topických polotuhých přípravků s obsahem lokálního anestetika určených k aplikaci na intaktní kůži a vyvolání jejího znecitlivění v České republice v podobě průmyslově vyráběných léčivých přípravků (HVLP) mnoho nemáme. K dispozici je EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetics by Astra Zeneca) v podobě hydrokrému, resp. emulgelu obsahující eutektickou směs lidokainu (2,5%) a prilokainu (2,5%), který je účinný i na neporušenou kůži¹⁾. V České republice

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA (✉) • H. Bakhouché • O. Slanař

Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty UK
Albertov 4, 128 00 Praha 2, Česká republika
e-mail: zbynek.sklenar@gmail.com

K. Horáčková
Lékárna Na Rohožníku, Praha

je t. č. však dostupné pouze 30g balení tohoto přípravku, navíc není hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění²⁾. Lékaři nicméně nezřídka potřebují topický přípravek účinkující lokálně anesteticky při aplikaci na kůži, v balení menším, nebo naopak větším, a zároveň cenově přijatelný. Takové požadavky dokáže splnit individuální (magistraliter) příprava (IPLP). Zavedením přípravku Qutenza (drm emp med 1 × 179 mg), léčivé náplasti obsahující kapsaicin v 8% koncentraci určené k léčbě periferní neuropatické bolesti, vyvstala potřeba lokálně aplikovaného lidokainu, protože držitel rozhodnutí o registraci v souhrnu údajů o přípravku (SPC) doporučuje před její aplikací ošetřit léčenou oblast topickým anestetikem, aby se snížila bolest spojená s aplikací³⁾. V klinických studiích se uvádí lokální použití na kůži 4% lidokainu nebo kombinace lidokainu (2,5 %) s prilokainem (2,5 %) aplikovaných po dobu 60 minut³⁾.

V porovnání například s USA, kde je nabídka krémů s obsahem lokálního anestetika poměrně bohatá⁴⁾, je nabídka registrovaných HVLP s obsahem lidokainu či lidokainu s prilokainem v České republice omezená²⁾, a tak se nabízí možnost individuální přípravy v lékárně.

Požadavek na přípravu lidokainového gelu zejména z Center léčby bolesti není ojedinělý. Cílem příspěvku je lékařům nabídnout možné složení topického anestetika – lidokainu ve formě emulgelu, který díky svému vhodnému složení vykazuje anesteziující účinky i na neporušenou kůži, neobsahujícího další lokální anestetikum a také bez možného rizika plynoucího z obsahu prilokainu.

Na základě dostupnosti lidokainu ve formě báze (*Lidocainum*) jako farmaceutické substance od února 2011 se otevřela možnost magistraliter přípravy účinného přípravku, je však zapotřebí vytvořit vhodnou recepturu, která požadovaný anesteziující efekt zajistí. **Při přípravě** tradičním zapracováním lidokainu do gelů či hydrokrémů metodou **rozpuštění v oleji a následným vemulgováním** se dosáhne, díky omezené rozpustnosti lidokainu v oleji, relativně nízkých koncentrací lidokainu v přípravku a výsledný anesteziující účinek na intaktní kůži je neuspokojivý⁵⁾. **Příprava** hydrogelů z ve vodě rozpustné **solí lidokain-hydrochloridu** je naprosto neúčelná, protože lidokain-hydrochlorid neprochází dostatečně neporušenou kůží díky bariérové schopnosti stratum corneum⁶⁾.

U topických polotuhých přípravků je důležitá schopnost průniku lokálního anestetika přes stratum corneum nebo slizniční epitel, což dokáže výrazně lépe lidokain ve formě báze, ale i tak je nezbytný přídavek enhanceru, který umožní jeho prostup přes bariéru (příkladem je roztok lidokainu v dimethylsulfoxidu, čehož se využívá v ORL⁷⁾). Jinou možností je vytvořit směsný systém hydrogelu s vemulgovaným léčivem, využít látky snižující teplotu tání lidokainu, tím dojde ke vzniku eutektické směsi vytvářející olejovou fázi systému s vysokou koncentrací báze lidokainu, čímž se vytvoří velký koncentrační gradient mezi olejovou a vodnou fází a dojde k usnadnění penetrace přes intaktní rohovou vrstvu^{1, 5)}.

Na principu binární eutektické směsi lidokainu a prilokainu v emulzním základu je založen přípravek EMLA. Lidokain je bezpečné a široce používané lokální

anestetikum, avšak metabolit prilokainu (ortotoluidin) indukuje vznik methemoglobinémie^{1, 8)}. V některých případech proto může být vhodnější a bezpečnější aplikace samotného lidokainu.

Látkami, které dokážou snížit teplotu tání lidokainu, jsou například terpeny levomenthol a thymol⁹⁾. Jasným předpokladem při tvorbě receptury se jevila nutnost použití báze lidokainu a vzniku eutektické směsi s lidokainem v kapalném stavu. V literatuře jsou popsány výzkumy jak s levomentholem⁵⁾, tak thymolem¹⁾. Současné použití thymolu a ethanolu napomáhá ztekucení a následnému rozpuštění lidokainu, vede k významnému snížení teploty tání lidokainu a k jeho udržení ve vysoké koncentraci v olejové fázi¹⁾.

Pokusná část

Příklady receptur lidokainových topických přípravků na kůži lze nalézt v zahraniční literatuře⁶⁾, kterou se autoři příspěvku rovněž nechali inspirovat při formulování přípravku prakticky připravitelného v českých podmínkách. Byly sestaveny a prakticky připraveny receptury s obsahem lidokainu a levomentholu a dále lidokainu a thymolu, vždy s dalšími pomocnými látkami. Den 15., 30., 60. a 90. od přípravy se hodnotily organoleptické vlastnosti výsledného přípravku (vzhled, konzistence, zápach, roztíratelnost na kůži) a dále optickou mikroskopií při zvětšení 100× a 400× stupeň disperzity emulzního systému, případně přítomnost krystalů. V den přípravy a dále v intervalu 15., 30., 60. a 90. den ode dne přípravy byla měřena hodnota pH. Pro srovnání byl použit HVLP EMLA krém. Účelem optické mikroskopie bylo porovnat mezi emulgely připravenými za pomoci levomentholu a za pomoci thymolu stupeň disperzity emulzního systému a prokázat případnou přítomnost krystalů, neměřit však jejich přesnou velikost. Sledování anesteziujícího účinku lidokainových gelů bylo pouze doplňkové.

Přístroje a suroviny

Při vytváření receptur lidokainových emulgelů byly použity léčivé a pomocné látky lékopisné kvality s příslušným certifikátem jakosti, dodané distributorem farmaceutických surovin, dr. Kulich Pharma, s.r.o.

Pro porovnání hodnot pH přípravků a disperzity emulzního systému byl použit průmyslově vyráběný registrovaný přípravek EMLA krém 5% DRM CRM 30 g (AstraZeneca UK Ltd., Velká Británie).

Hodnota pH byla stanovena pomocí přístroje na měření pH a teploty „Testo 206-pH2“, který je určen i pro měření pH polotuhých základů, s rozsahem měření od 0 do 14, rozlišení 0,01 pH/0,1 °C (Testo AG, Německo).

Optická mikroskopie byla provedena při zvětšení 100× a 400× za použití mikroskopu Optical microscope Leica DMLB, Leica Microsystems GmbH, Germany. Software pro focení IM500, Leica Microsystems GmbH, Germany.

Přípravky byly adjustovány do polypropylenového kelímku se šroubovacím uzávěrem a uchovávány při teplotě místnosti (15–25 °C). Na základě zjištěných výsledků byla formulována receptura lidokainového emulgelu vhodná pro přípravu magistraliter.

Výsledky a diskuze

Přípravky s lidokainem a levomentholem

V práci Kanga et al.⁵⁾ byla vyhodnocena nejvyšší transdermální penetrace lidokainu přes hadí kůži v eutektické směsi lidokainu a mentholu v poměru 50 : 50. Experimenty však byly prováděny u daných směsí s jejich roztoky, nikoliv gely. Protože se terapeuticky používají zejména koncentrace lidokainu 4–5 %, nabízí se přísada stejného množství levomentholu. Dále byly připraveny přípravky s obsahem levomentholu nižším, 0,5–2 % a s 4 %, resp. 5 % lidokainu. Úprava pH buď nebyla prováděna, nebo za přídavku 1–2% trometamolu. Na základě výsledků předpokusu a rovněž informace z praxe, kdy je např. v některých nemocničních lékárnách připravován lidokainový gel pomocí levomentholu (ve složení 4 % lidokainu, 1 % levomentholu, 18,85 % propylenglykolu, 0,8 % karbomeru v čišťené vodě bez látky upravující pH disperzního systému), byl pro další hodnocení připraven emulgel jak výše uvedeného složení, tedy bez přísady trometamolu, tak se 2 % trometamolu.

Lidokainový emulgel 5% za použití směsi lidokainu a levomentholu v poměru (1 : 1) je prakticky nepoužitelný, protože levomenthol v 5% koncentraci působí při aplikaci na kůži výrazným – zde nežádoucím – derivačním efektem, proto takovýto přípravek nebyl dále podrobován měření a hodnocení.

Tab. 1. Hodnoty pH připravených lidokainových emulgelů v porovnání s přípravkem EMLA krém v průběhu tříměsíčního uchování v polypropylenovém kelímku se šroubovacím uzávěrem

Přípravek/pH	Dny od přípravy				
	0	15	30	60	90
lidokain 4 % 1 % Me, bez TMM	7,77	7,8	7,77	7,81	7,79
lidokain 4 % 1 % Me + 2 % TMM	8,21	8,25	8,22	8,2	8,19
lidokain 5 % 0,6 % Thy, bez TMM	7,84	7,85	7,86	7,84	7,82
lidokain 5 % 0,6 % Thy + 2 % TMM	8,74	8,73	8,73	8,71	8,66
lidokain 5 % 0,6 % Thy + 3 % TMM	9,08	9,1	8,98	8,94	8,9
lidokain 5 % 0,6 % Thy + 5 % TMM	9,38	9,28	9,23	9,13	9,11
EMLA krém	9,12	9,15	8,95	8,76	8,67

Me – levomenthol, Thy – thymol, TMM – trometamol

V případě zachování koncentrace 4–5 % lidokainu a snížení levomentholu na 0,5–1 % v eutektické směsi, za přísady propylenglykolu (10–19 %), je formulován **přípravek s obsahem 4 % lidokainu a 1 % levomentholu bez alkalizující přísady**, který vykazuje gelovitý vzhled i konzistenci, je světlejší, téměř průhledný, dobře se roztírá, s výraznou vůní po mentholu. Naměřené pH dosahuje hodnot pouze 7,77–7,81 a v průběhu sledovaného času se prakticky nemění (tab. 1). Mikroskopicky jsou 15. den a dále v průběhu uchování nalezeny ojedinele velmi drobné jehličkovité krystalky, emulze vykazuje nižší stupeň disperzity, jsou patrné kapénky olejové fáze (obr. 1). Při nanesení na kůži pod okluzivním efektem vyvolává přípravek zřetelnou hyperémii a nepříjemný chladivý, později hřejivý pocit. Vzhledem k nižší hodnotě pH než je pKa lidokainu, se předpokládá nižší anestetizující efekt než u přípravků, jejichž pH je vyšší než pKa lidokainu a je blízké hodnotě pH krému EMLA.

U přípravku s obsahem 4 % lidokainu a 1 % levomentholu s alkalizující přísadou 2 % trometamolu dochází ke zvýšení hodnot pH na 8,19–8,25 (tab. 1) a k tvorbě poměrně velkých krystalků již za 24 hodin po přípravě, které jsou i vnímatelné při nanášení na kůži. Mikroskopicky jsou v průběhu sledování patrné jak nečetné, zato však výrazné krystalky o velikosti např. 768 μm (Feretův průměr) (obr. 2), tak nižší stupeň disperzity emulzního systému – přítomny poměrně velké částice olejové fáze (obr. 2).

Vzhled, konzistence, roztíratelnost ani hodnoty pH se u sledovaných přípravků během 90 dnů významně neměnily. Tím, že po přidání alkalicky reagující látky trometamolu dochází ke tvorbě krystalů, je takový systém nevyhovující a nelze jej doporučit pro praxi.

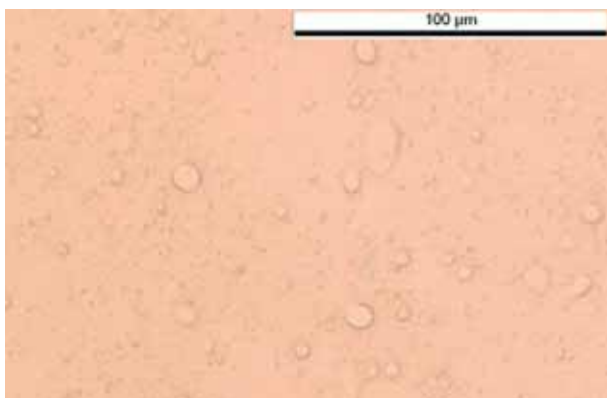
Přípravky s lidokainem a thymolem

Kombinace lidokainu (5 %) s thymolem (0,6 %) a ethanolem (14 %) byla vytvořena na základě práce Kanga et al.¹⁾ Za přídavku propylenglykolu (5 %) se vzniklý emulzní systém stabilizoval přísadou komplexního neiontového emulgátoru (kombinace 0,4 % sorbitan-krogolu-oleátu a 0,4 % sorbitanu-oleátu) a karbomeru (0,8 %). Vzorky byly připraveny bez přídavku alkalicky reagující látky trometamolu a s přísadou 2 %, 3 % a 5 % trometamolu a měřeno jejich pH (tab. 1). Makroskopicky jsou přípravky krémovitého vzhledu, bílé, gelovité

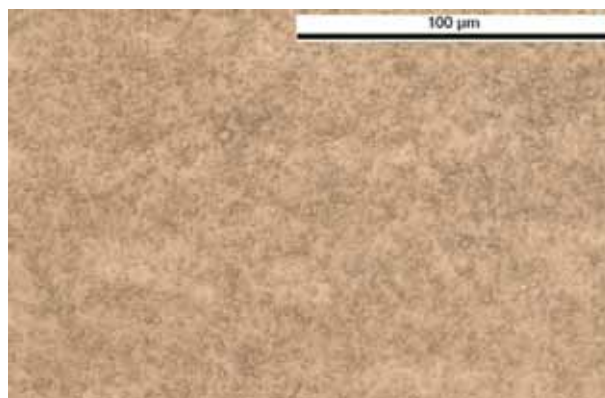
konzistence, dobře se roztírají, na pohled více homogenní, než emulge s levomentholem. Jeví slabou, příjemnou vůni po thymolu. Po nanesení na kůži nezpůsobují její hyperémii a v pilotním testování vykazují v porovnání s přípravkem obsahujícím 4 % lidokainu a 1 % levomentholu zřetelný anestetizující efekt. Hodnoty pH se v průběhu tříměsíční doby uchování měnily jen nepatrně (tab. 1), s klesající tendencí.

U přípravku bez přísady trometamolu sice dochází k vytvoření polotuhého gelu, s vysokým stupněm disperzity srovnatelným s přípravkem EMLA krém (obr. 3, 5), vykazuje i určitý anestetizující efekt při aplikaci na kůži pod okluzivním obvazem, ale při daném pH (7,84) je přítomno v neionizované formě pouze necelých 50 % lidokainu.

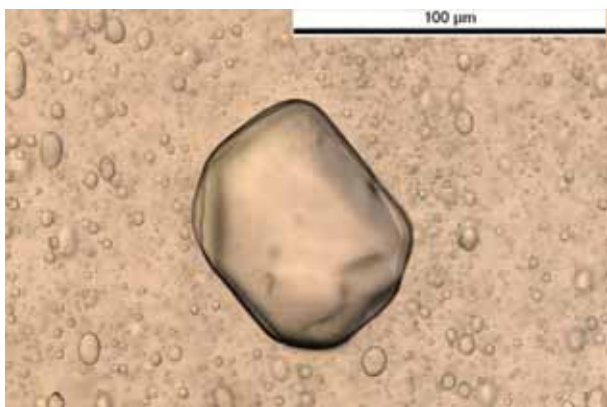
U přípravků s obsahem trometamolu 2 %, 3 % a 5 % je patrné v průběhu času klesající pH (tab. 1), což by mohlo souviset s pohlčováním oxidu uhličitého ze



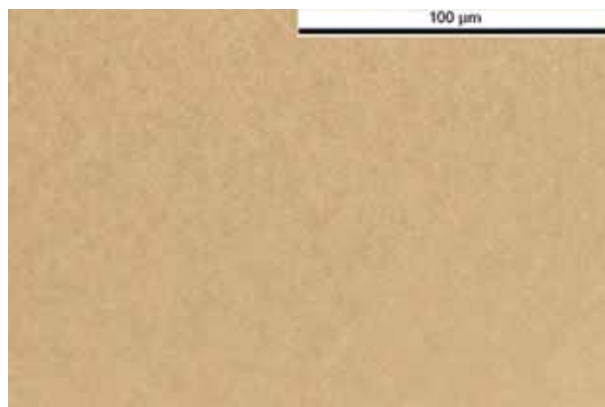
Obr. 1. Lidokainový emulgel s 4 % lidokainu, 1 % levomentholu bez přísady trometamolu (90. den od přípravy, zvětšení 400×)



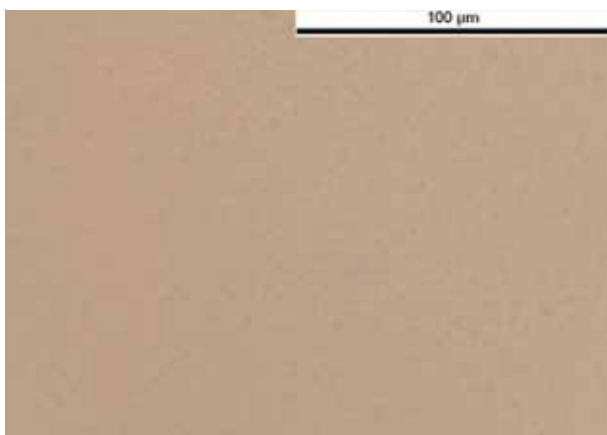
Obr. 4. Lidokainový emulgel s 5 % lidokainu, 0,6 % thymolu, s 3 % trometamolu (90. den od přípravy, zvětšení 400×)



Obr. 2. Lidokainový emulgel s 4 % lidokainu, 1 % levomentholu s 2 % trometamolu (90. den od přípravy, patrný krystal, zvětšení 100×)



Obr. 5. EMLA krém (90. den, zvětšení 400×)



Obr. 3. Lidokainový emulgel s 5 % lidokainu, 0,6 % thymolu bez přísady trometamolu (90. den od přípravy, zvětšení 400×)



Obr. 6. Unguator kelímek uzavřený a otevřený s uzávěrem

vzduchu, protože přípravky nejsou uchovávány v Unguator kelímku (polypropylenový kelímek s šroubovacím uzávěrem a s posuvným pístovým dnem) ani v hliníkové tubě (obr. 6, 7). Vyšší koncentrace trometamolu než 3 % již zvyšují pH nevýznamně a při delším uchování mohou zvyšovat riziko vzniku krystalů. Mikroskopicky vykazují emulze po celou sledovanou dobu 90 dnů vyšší stupeň disperzity, s jemně dispergovanou olejovou fází (obr. 4). Po dobu 30 dnů jsou vzorky bez přítomnosti krystalů, od 45. dne jsou v přípravku s obsa-



Obr. 7. Hliníkové tuby objemu 10 ml a 50 ml

hem 5 % trometamolu pozorovány ojediněle drobné krystalky.

Přípravek EMLA krém byl porovnáván z hlediska disperzity systému i hodnot pH. Mikroskopicky jev přípravek nejvyšší stupeň disperzity (obr. 5). Naměřená hodnota pH krému EMLA se pohybovala (tab. 1) v rozmezí 9,12 (1. den) až 8,67 (90. den) za podmínek, kdy byl přípravek první den měření přeplněn z originálního balení tuby do polypropylenového kelímku se šroubovacím uzávěrem, ve kterém byl uchováván po celou dobu měření. Při uchování v tubě a za podmínek měření vždy při odběru z tuby byly zjištěny hodnoty pH 9,12 (1. den), 9,17 (60. den) a 9,18 (90. den).

Na základě výsledků se proto jako optimální pro formulaci lidokainového emulgelu jeví použití thymolu, ethanolu a dalších pomocných látek s přísadou 3 % trometamolu, přičemž byla formulována následující receptura:

Receptura lidokainového emulgelu

lidokainový emulgel 5% – Lidocaini gelatum 5%

Lidocainum	5,0
Thymolum	0,6
Ethanolum 96% (V/V)	15,0
Polysorbatum 80	
Sorbitani oleas	aa 0,4
Carbomerum	0,8
Propylenglycolum	5,0
Trometamolum	3,0
Aqua purificata	ad 100,0

Ve složení je použito platné názvosloví Českého lékopisu¹⁰⁾. Vzniklý emulgel je tvořen vodnou a olejovou fází. Olejová fáze obsahuje eutektickou směs lidokainu a thymolu, vodná pak ethanol a propylenglykol. Olejová fáze je jemně rozptýlena ve vodné a emulzní systém je stabilizován neiontovým směsným emulgátorem (sorbimakrogol-oleátem a sorbitan-oleátem) a gelotvornou látkou karbomerem. Hodnota pH přípravku se v průběhu uchování (t_0-t_{90}) pohybuje v rozmezí 9,1–8,9, což zajistí, že více než 92 % lidokainu se nachází v neionizované formě (hodnota pKa lidokainu je 7,9)¹¹⁾. **Propylenglykol** vykazuje i pozitivní vliv na penetraci lidokainu přes rohovou vrstvu, v gelu plní úlohu zvlhčovačla. **Ethanol** byl použit z důvodu výraznějšího snížení bodu tání lidokainu v kombinaci s thymolem, navíc není třeba při použití této kombinace vyšší koncentrace thymolu k lidokainu, než by tomu bylo v případě, když by se ethanol nepoužil¹⁾. Ani po následné úpravě pH nedochází během 90 dnů ke krystalizaci lidokainu v hotovém přípravku. Systém je dále zapotřebí stabilizovat emulgátorem typu o/v, v literatuře¹⁾ byl použit emulgátor Cremophor EL, který byl autory nahrazen směsí dostupných neiontových emulgátorů typu o/v **sorbimakrogol-oleátem** (polysorbát 80) a v/o **sorbitan-oleátem**, čímž se vytvořil komplexní emulgátor. Gelotvorná látka Carbopol NF980 byla nahrazena lékopisným **karbomerem** a jeho koncentrace zvolena 0,8 %. Zásaditě reagující látku, roztok hydroxidu sodného, nahradil **trometamol**, jehož výhodou je snadná navážitelnost (pevná, nehygroskopická krystalická látka).

Hodnoty pH emulgelu s přísadou 3 % trometamolu jsou prakticky shodné s naměřenými hodnotami přípravku EMLA (tab. 1) (uchovávaného pro účely měření shodně v polypropylenovém kelímku se šroubovacím uzávěrem), což se jeví jako výhodné, a proto z těchto důvodů byla v receptuře zvolena právě tato koncentrace. Při množství trometamolu 2 % se pH sníží průměrně na 8,73, to však stále představuje přítomnost 87 % neionizované formy lidokainu.

Postup přípravy

Lidokain se společně s thymolem roztírají ve třence až do vzniku téměř čirého eutektika. Přidá se ethanol 96%, ve směsi se rozpustí polysorbát 80 (Tween 80) a sorbitan-oleát (Span 80). Ve druhé třence se rozdrobní karbomer, pečlivě se rozeře s propylenglykolem a po částech se přidává čištěná voda asi do hmotnosti 60 g, až vznikne mírně viskózní opalizující tekutina, která se postupně přidává ke směsi lidokainu s thymolem, ethanolem a emulgátory v první třence. Přípravek se zakalí a zhoustne. V asi 5 g čištěné vody se rozpustí trometamol a přimísí se k hlavnímu podílu. Doplní se čištěnou vodou do předepsané hmotnosti a dobře se promísí.

Vzhled a uchování přípravku

Přípravek je gelovité konzistence, stejnorodý, bílý až slabě béžový, hladký, měkký a lesklý, snadno se roztírající, slabého pachu po thymolu. Adjustuje se do polypropylenového kelímku se šroubovacím uzávěrem nebo skleněné širokohrdlé lékovky, lépe však do Unguator kelímku nebo hliníkové tuby, což jsou modernější obaly dostupné pro připravované léčivé přípravky (obr. 6, 7). Uchovává se při teplotě místnosti, chráněn před světlem. Přípravek je protimikrobně chráněn přítomností thymolu a ethanolu. Navrhovaná doporučená doba použitelnosti jsou 3 měsíce, delší lhůtu je zapotřebí potvrdit provedením fyzikálně-chemické a mikrobiální stability.

Způsob použití přípravku

Přípravek je určen především k aplikaci na neporušenou kůži (před prováděním drobných chirurgických výkonů v dermatologii, vpichem injekční jehly či aplikací kapsaicinové náplasti), případně na sliznice (např. zevního genitálu). Na neporušenou kůži se obvykle nanáší v středně silné vrstvě (na pokožce bílá, viditelná vrstva), doporučuje se překrytí okluzivním obvazem a doba potřebná k dosažení žádané lokální anestezie je minimálně 1 hodina. Z praxe se osvědčilo ponechání přípravku pod okluzivním obvazem i 1,5–2 hodiny.

Lidokainový emulgel se doporučuje nanášet, jak již bylo řečeno, před aplikací náplasti Qutenza s obsahem kapsaicinu na kůži. Zde se přípravek nanese na celou oblast léčenou náplastí s vnějším přesahem 1–2 cm po dobu 60³⁾, případně 90 minut. Následně se emulgel odstraní, místo se osuší a kapsaicinová náplast se nalepí na dobu 30–60 minut podle oblasti aplikace³⁾.

Závěr

Na základě poptávky z klinické praxe po anestetizujícím gelu na kůži bylo vytvořeno složení lidokainového emulgelu – hydrogelu na bázi gelotvorné látky karbome-

ru s vemulgovanou olejovou fází představovanou eutektickou směsí lidokainu s thymolem, za přídavku ethanolu a propylenglykolu, stabilizovaného neiontovým emulgátorem. V porovnání se složením obdobného přípravku obsahujícím levomenthol je očekáván vyšší anesteziující efekt. Hodnota pH emulgelu je prakticky totožná s pH průmyslově vyráběného přípravku EMLA krém. Lidokainový emulgel lze poměrně snadno připravit v lékárně z dostupných substancí léčivých a pomocných látek a uchovávat např. ve šroubovacím kelímku s posuvným pístovým dnem. Tím, že neobsahuje prilokain, nedochází při používání k rizikům spojených s přítomností prilokainu (methemoglobinémie apod.). Přípravek nachází uplatnění především při aplikaci na neporušenou kůži, žádaný anesteziující účinek se dostaví po nanesení v středně silné vrstvě a pod okluzivním obvazem, a trvá po dobu 30–90 minut. Optimální délku nástupu a trvání dostačujícího anesteziujícího účinku je třeba prověřit v klinické praxi, stejně tak i jeho využití v dalších indikacích.

Použité zkratky

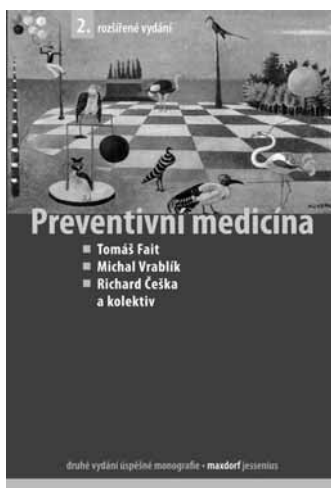
HVLP – hromadně (průmyslově) vyráběný léčivý přípravek
IPLP – individuálně připravovaný léčivý přípravek
SPC – souhrn údajů o přípravku

Střet zájmů: žádný.

Autoři děkují doc. MUDr. Tomáši Kučerovi, Ph.D. za pomoc s obrazovou dokumentací.

Literatura

1. Kang L., Jun H. W., Mani N. Preparation and characterization of two-phase melt systems of lidocaine. *Int J Pharm* 2001; 222, 35–44.
2. Státní ústav pro kontrolu léčiv, databáze léků. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> (15. 2. 2012).
3. Astellas Pharma Europe B. V. Souhrn údajů o přípravku Qutenza náplast. 10-2009. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_Product_Information/human/00909/WC500040453.pdf (15. 11. 2011).
4. Kaweski S. Topical anesthetic creams. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121, 2161–2165.
5. Kang L., Jun H. W., McCall, J. W. Physicochemical studies of lidocaine-menthol binary systems for enhanced membrane transport. *Int J Pharm* 2000; 206, 35–42.
6. Rezepturhinweise: Lidocain zur Anwendung auf der Haut. 2-2011. Dostupné z: http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/1-Lidocain_Haut.pdf (15. 8. 2011).
7. Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC) 2011/Neues Rezeptur-Formularium (NRF). Band I–III. Eschborn, Govi-Verlag und Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag, 2011.
8. Wynn R. L., Meiller T. F., Crossley H. L. Drug information handbook for dentistry. 15. ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp 2009; 1038–1040.
9. Nortier Y. L., van de Haven J. A., Koks C. H., Beijnen J. H. Preparation and stability testing of a hydrogel for topical analgesia. *Pharm. World Sci.* 1995; 17, 214–217.
10. Český lékopis 2009, Doplněk 2010. [CD-ROM]. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a.s. 2010.
11. Rezepturhinweise: Lidocain zur Anwendung im Mund. 7-2009. Dostupné z: http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/1-Lidocain_Mund.pdf (15. 8. 2011).



PREVENTIVNÍ MEDICÍNA, 2. rozšířené a přepracované vydání

Tomáš Fait, Michal Vrablík, Richard Češka a kolektiv

Maxdorf 2011, 770 str., Edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-237-7

Cena: 995 Kč

Formát: B5, váz.

Druhé vydání mimořádně úspěšné publikace, která jako první v ČR přináší prakticky aplikovatelné poznatky o možnosti prevence v moderní medicíně v celé její šíři. V knize je zdůrazněna role praktického lékaře, který může být klíčovým zprostředkovatelem masově individualizované prevence a podpory zdraví. Je k tomu předurčen svými vědomostmi, znalostí pacienta a jeho rodiny,

znalostí anamnézy a prostředí, ve kterém žije a pracuje, a schopností posoudit hodnoty a preference pacienta. Totéž platí i pro praktického lékaře pediatra. Kniha přináší rovněž přehled současných programů primární a sekundární prevence v jednotlivých oborech, a to jak interních, tak v gynekologii, onkologii, ortopedii, psychiatrii a v mnoha dalších oblastech.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i název časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.