

Lokální kortikosteroidy pro použití v magistraliter přípravě a příklady vhodných receptur

Sklenář Z.^{1,2}, Horáčková K.²

¹Farmakologický ústav 1. LF UK, Praha
přednosta doc. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.

²Lékárna Na Rohožníku, Praha
vedoucí lékárník: PharmDr. Ivana Havránková

SOUHRN

V posledních několika letech se daří pro individuální přípravu v lékárnách zajistit nemálo nových farmaceutických surovin. Předkládaný článek se zaměřuje na léčivé látky ze skupiny kortikosteroidů dostupných jako substance pro magistraliter přípravu – dexamethason/dexamethason-acetát, hydrokortison/hydrokortison-acetát, prednison, prednisolon, triamcinolon-acetonid, betamethason-dipropionát a fluocinolon-acetonid, a především nabízí příklady vhodných receptur. Individuálně připravený léčivý přípravek může lépe vyhovět požadavkům lékaře na celkové množství, v případě výpadku výroby průmyslově vyráběných přípravků je díky nabídce uvedené substance možná alternativní individuální příprava, dostupnost substance umožňuje vyhnout se mísení registrovaných lokálních přípravků a některé uváděné předpisy mohou nahradit dříve dostupná registrovaná dermatologika. Magistraliter přípravky jsou mnohdy zajímavé i z hlediska ekonomického, protože se v praxi ukazuje, že mohou být levnější než přípravky připravené z registrovaného vyráběného léčivého přípravku.

Klíčová slova: individuální příprava – receptury magistraliter – kortikosteroidní substance – ekonomika magistraliter přípravků

SUMMARY

Topical Corticosteroids for Use in an Extemporaneous Preparation and Examples of Suitable Formulas

Within the last years many new pharmaceutical substances for extemporaneous preparation have been provided to pharmacies. This article addresses substances of the corticosteroid group available for magistral preparation – dexamethasone/dexamethasone acetate, hydrocortisone/hydrocortisone acetate, prednisone, prednisolone, triamcinolone acetonide, betamethasone dipropionate and fluocinolone acetonide and offers examples of suitable formulas. Extemporaneously prepared compounded drugs can better meet the doctor requirements for total amount prescription, in cases of unavailability of commercial products represents an alternative of prescription of customized product preparation, substance availability avoids compounding of registered topical products and some of the mentioned formulas can replace earlier available registered dermatologicals. Compounded (magistral) preparations can be economically interesting as they could be cheaper than preparations formulated from commercial registered products.

Key words: extemporaneous preparation – magistral formulas – corticosteroid substances – economic aspect of compounded preparation

Čes-slov Derm, 87, 2012, No. 2, p. 47–52

ÚVOD

Individuální příprava má především v kožním lékařství stále své nezastupitelné místo v terapii. Pro další pozvednutí jejího významu je zapotřebí zajistit nové substance, které jsou lékaři v praxi žádané a v magistraliter přípravě tak naleznou potřebné využití. Takový individuálně připravovaný léčivý přípravek (IPLP) se uplatní především tehdy, jestliže je příslušná léčivá látka sice dostupná v registrovaném hromadně vyráběném léčivém přípravku (HVLP), nikoliv však v požadované velikosti balení, koncentraci, lékové formě, nebo když obsahuje pro pacienta nevhodné pomocné látky apod. Individuální příprava tím umožňuje zvolit libovolné množství přípravku (nejlépe takové, které pacient zcela spotřebuje), žádanou lékovou formu, vehikulum, koncentraci účinné látky či kombinace s dalšími léčivy,

kteří registrované HVLP nenabízejí. Využití nachází individuální příprava rovněž u léčiv málo stabilních (např. dithranol), popř. takových, která se nevyplácí vyrábět průmyslově z ekonomických důvodů. Nezanedbatelný je i psychologický vliv na pacienta a v neposlední řadě ekonomické hledisko, protože nezřídká je magistraliter připravený přípravek cenově výhodnější – jak pro pojišťovnu, tak pro pacienta (bez doplatku).

Individuální přípravu tedy uvítáme nejen za situace, kdy poptávku nedokáže dostatečně uspokojit nabídka registrovaných přípravků hromadně vyráběných, ale především v případě, kdy se některá registrovaná dermatologika přestala vyrábět, nebo jsou momentálně nedostupná z důvodu výpadku. Při dostupnosti dané substance pak není zapotřebí ani používat HVLP k zapracování do IPLP.

Lokální kortikosteroidy představují velmi účinná a značně rozšířená léčiva především v terapii zánětlivých dermatóz, a to

pro svůj silný účinek protizánětlivý, antiedematózní, antiproliferační a vazokonstriční [12]. Uplatňují se jak u akutních, tak chronických stavů. Z hlediska účinku se podle evropské klasifikace rozdělují do čtyř tříd. Při léčbě je důležité zvolit nejen vhodný kortikosteroid, ale i lékovou formu a způsob aplikace [1, 10].

V případě, že kortikosteroidy pronikají přes rohovou vrstvu kůže, nazývají se dermatokortikosteroidy [8]. Jedná se prakticky výhradně o estery a acetonidy. Esterifikací v poloze C-17 či C-21 nebo tvorbou acetonidu v poloze C-16 a C-17 vznikají lipofilní sloučeniny schopné penetrovat přes stratum corneum do hlubších vrstev kůže. Při použití na sliznicích (dutina ústní, vaginální sliznice, rektum) nicméně nejsou mezi lipofilnějšími estery a původními alkoholickými formami (někdy nazývané „baze“ nebo „mateřské kortikosteroidní substance“) výrazné rozdíly v účinnosti. Sodné soli kortikosteroidů (fosforečnany, sukcináty, hydrogensírany aj.) jsou obvykle na kůži neúčinné. Alkoholické formy jsou při aplikaci na kůži buď zcela bez účinku (např. betamethason, triamcinolon, fluocinolon), případně penetrují jen částečně (např. dexamethason) [8]. C-21 estery jsou proléčiva (např. hydrokortison-acetát na hydrokortison) s menší afinitou k receptorům, C-17 estery (např. hydrokortison-butyrát) mají vyšší receptorovou afinitu [5]. Na sliznicích nejsou znatelné rozdíly v použití bází a derivátů, ale na keratinizované kůži a v zevním zvukovodu jsou rozdíly zřetelné [8].

MAGISTRALITER PŘÍPRAVKY S OBSAHEM KORTIKOSTEROIDŮ

Individuální příprava léčivých přípravků s obsahem kortikosteroidů byla v případě použití substance donedávna omezena jen na dexamethason-acetát, případně hydrokortison či hydrokortison-acetát. Požadavek na jiný kortikosteroid v externu se řešil použitím registrovaného HVLP jej obsahujícího do IPLP, což vyžadovalo lékařovu důkladnou znalost pomocných látek v daném přípravku včetně vlastností vehikula, do kterého měl být HVLP zapracován, jinak mohlo dojít k problémům při vlastní přípravě takového přípravku, eventuálně k ohrožení kvality a účinnosti vzniklého IPLP. I tak má řada dermatologických HVLP ve svém souhrnu údajů o přípravku (SPC) přímo uvedenu nevhodnost ředění nebo mísení s jinými základy [6]. Legislativní i galenický problém mísení HVLP do IPLP může pomoci vyřešit přímé použití substance dané účinné látky. V průběhu posledního roku jsou lékárnám pro IPLP k dispozici tři nové kortikosteroidy: triamcinolon-acetonid, betamethason-dipropionát a fluocinolon-acetonid.

Dexamethason a dexamethason-acetát

(Dexamethasonum et Dexamethasoni acetatas)

Jedná se o nejpoužívanější kortikosteroid v dermatologických magistraliter přípravcích jak samostatně, tak v kombinacích s dalšími léčivy. Do externu na kůži (masti, krémy, gely, emulze apod.) se používá výhradně ester s kyselinou octovou – acetát; v lékárnách je k dispozici jako substance nebo častěji jako 1% zásobní propylenglykolový roztok. Ve formě alkoholu (Dexamethasonum) se používá v mukoadhezivních pastách k aplikaci do dutiny ústní. Dexamethason-acetát je poměrně stálý, ale v silně kyselém prostředí (< 2) a v alkalickém (> 8) se rozkládá. Rozpouští se mírně v etanolu 96% (1 : 40) a propylenglykolu (1 : 75).

Dexamethason-acetát je monohalogenovaný (fluorovaný) kortikosteroid, podle zvolené koncentrace v daném přípravku

může vykazovat účinky slabé ($\leq 0,01\%$), středně silné (0,02 až 0,03%), silné ($> 0,03\%$) až velmi silné (0,1%), tedy postupovat všemi čtyřmi třídami účinnosti kortikosteroidů [10].

Léčivo je už řadu let běžně dostupné u distributorů farmaceutických surovin ve velikostech balení od 1 do 25 gramů. Do přípravků se buď suspenduje, nebo se kvůli nízkým koncentracím častěji „vemulguje“ jako roztok v propylenglykolu.

Vybrané příklady magistraliter receptur

V současné době není na trhu žádný registrovaný dermatologický HVLP s obsahem dexamethason-acetátu. Dříve byl k dispozici Dexamethason léčiva crm 10 g (hydrokrém, 0,01%) i Dexamethason léčiva ung 10 g (emulgující bezvodá oleomast, 0,025%). Tyto přípravky není problém nahradit magistraliter, ostatně ještě v době dostupnosti uvedených registrovaných dermatologik se dexamethason předepisoval do základů typu Cremor leniens, Ambiderman, Synderman apod. často ve větších množstvích (100 g a více), než byla k dispozici registrovaná balení.

Předpis č. 1 – Dexamethasonová mast 0,025%

Rp.	
Dexamethasoni acetatis	0,005
Synderman	3,0
Vasellini albi	ad 20,0
M. f. ung.	

Mast může sloužit jako náhrada za zrušený registrovaný přípravek. Neobsahuje protimikrobní přísady, obsahuje tuk z ovčí vlny a propylenglykol, jestliže bude při přípravě použit 1% propylenglykolový roztok dexamethason-acetátu.

Hydrokortison a hydrokortison-acetát

(Hydrocortisonum et Hydrocortisoni acetatas)

Jde o zřídka používaný nehalogenovaný lokální kortikosteroid do magistraliter připravovaných polotuhých přípravků. Lze jej zapracovat do bezvodých oleomastí, hydrokrémů, oleokrémů. Do externu na kůži se může použít jak ve formě alkoholu (Hydrocortisonum), tak v podobě esteru (Hydrocortisoni acetatas). Optimální pH stability pro alkoholovou formu je 6–7, pro acetát 4,5, nicméně pH přípravků v rozmezí 4–8 je považováno za vyhovující [2] a obě látky jsou zde považovány za stabilní. Hydrokortison se řadí mezi slabě účinné kortikosteroidy, používá se nejčastěji v 1% koncentraci, ale možné jsou i koncentrace nižší, např. 0,5% či 0,25%, které jsou právě záležitostí individuální přípravy. Obě formy léčiva jsou několik let dostupné u distributorů farmaceutických surovin ve velikostech balení od 1 do 10 gramů. Účinnost hydrokortisonu-alkoholu (HAL) na kůži je srovnatelná s jeho esterem-acetátem (HAC). Do přípravků se HAL i HAC výhradně suspendují. Do bezvodých i vodu obsahujících přípravků bez přídavku dalších látek lze použít jak HAL, tak HAC. V přípravcích obsahujících vodu a zároveň oxid zinečnatý, případně jiné látky způsobující posun pH do alkalické oblasti (např. močovina, není-li stabilizována) nebo látky oxidující, dochází k rozkladu HAL, proto je vhodnější použít HAC, který je díky esterifikaci více stabilní [2, 8].

Vybrané příklady magistraliter receptur

Dostupný registrovaný přípravek Hydrocortison léčiva drm ung 10 g (obsahuje 1 % HAC) není příliš vhodný pro mísení s jinými základy. Výrobce sice uvádí v charakteristice „mast“ [6], ale galenicky se jedná o hydrofilní krém (o/v) – obsahuje kolem 70 % vody. Je-li žádoucí aplikovat větší množství přípravku obsahujícího hydrokortison, dále pak v nižší koncentraci, než

jaká je obsažena v registrovaném HVLP, je možné předepsat následující hydrokrém.

Předpis č. 2 – Hydrokortisonový krém 0,5%

Rp.
Hydrocortisoni 0,5
Ambiderman ad 100,0
M. f. crm.

Přípravek je stabilní i s takto obsaženým HAL. Obsahuje parabeny a propylenglykol. Neobsahuje tuk z ovčí vlny.

Předpis č. 3 – Hydrokortisonová mast 1% s oxidem zinečnatým

Rp.
Hydrocortisoni 1,0
Zinci oxidi 10,0
Paraf. liq. 15,0
Synderman
Vasellini albi aa ad 100,0
M. f. ung.

Tuto bezvodou hydrokortisonovou suspenzní mast, bez obsahu konzervačních přísad, je možné předepsat při požadavku na mastný základ a zároveň s přidavkem oxidu zinečnatého.

Prednison

(*Prednisonum*)

Jedná se o nehalogenovaný kortikosteroid, derivát prednisonu. Zevně se na kůži nepoužívá, pouze perorálně v podobě tablet, případně jako magistraliter připravovaný sirup v dětské praxi. Je k dispozici jako surovina v balení po 1 a 5 gramech.

Prednisolon

(*Prednisolonum*)

Prednisolon je nehalogenovaný, slabě účinný kortikosteroid, který se do topických polotuhých přípravků obsahujících vodu prakticky nepoužívá z důvodu rizika tvorby hydrátových krystalů [2]. Je možné jej zapracovat rozpuštěný do vodně-alkoholových roztoků nebo suspendovaný, a tak zcela nerozpuštěný do bezvodých oleozákladů. Používané koncentrace jsou obvykle 0,2–1%. Prednisolon je k dispozici ve velikostech balení od 1 do 25 gramů. Ester – acetát (*Prednisoloni acetas*) je zhruba stejně účinný, avšak stabilnější, bez rizika krystalizace a tvorby hydrátových krystalů [2], který ovšem pro přípravu magistraliter zatím není běžně dostupný.

Vybrané příklady magistraliter receptur

Mezi dostupnými registrovanými HVLP se dnes nevyskytuje žádný polotuhý přípravek pro lokální aplikaci na kůži s obsahem alkoholické formy prednisolonu [6]. Na základě výše uvedených omezení jej lze předepsat pouze do bezvodého základu samostatně nebo v kombinaci s dalšími léčivy, např. antimykotikem a oxidem zinečnatým.

Předpis č. 4 – Prednisolonová mast 0,5% s 1 % klotrimazolu a oxidem zinečnatým

Rp.
Prednisoloni 0,5
Clotrimazoli 1,0
Zinci oxidi 8,0
Alcoholis cetylici 2,0
Cerae albae 2,5
Vasellini albi ad 100,0
M. f. ung.

Bezvodá, emulgující, suspenzní oleomast, bez tuku z ovčí vlny a obsahu konzervačních přísad. V případě požadavku na měkčí konzistenci možno část vazelíny nahradit čistěným olivovým nebo mandlovým olejem.

Triamcinolon-acetonid

(*Triamcinoloni acetonidum*)

Jedná se o mono-halogenovaný (fluorovaný) kortikosteroid, řazený do třídy středně silně působících kortikosteroidů. Chemicky jde o acetal. Jako farmaceutická substance je dodáván ve formě mikronizovaného bílého prášku. Je prakticky nerozpustný ve vodě, mírně se rozpouští v propylenglykolu (1 : 90), etanolu 96% (1 : 77), v izopropylalkoholu 100% (1 : 60) i 70% (1 : 80), těžce se rozpouští v etanolu 60% (1 : 265). Triamcinolon-acetonid je považován za poměrně stabilní substanci, v recepturách se považuje za vyhovující pH v rozmezí 2–9 [2, 9], v přípravcích s nižším obsahem účinné látky nebo vyšším podílu jeho rozpuštěné formy se však doporučuje udržet pH v rozmezí 2–6 [9]. Do polotuhých přípravků se suspenduje, do vodně-lihových roztoků se rozpouští. Vliv na stabilitu triamcinolon-acetonidu v recepturách má např. rozpuštěný podíl účinné látky, teplota uchovávání, hodnota pH, stopy těžkých kovů. S kyselinou salicylovou je kompatibilní, ve vodně-etanolickém prostředí neklesá pH pod hodnotu 1,5, od které dochází k prokazatelnému rozkladu triamcinolon-acetonidu. V kombinaci s oxidem zinečnatým by měl být triamcinolon-acetonid z hlediska stability vždy suspendovaný, a suspenze by neměla obsahovat etanol [9]. Zapracování triamcinolon-acetonidu je možné do zásypů, mastí, krémů, past, hydrogelů, roztoků, suspenzí, emulzí. Na sliznici dutiny ústní nachází uplatnění v mukoadhezivní pastě, což využívají především zubní lékaři např. v terapii některých typů gingivitid, erozivní formy lichenu, pemfigoidu. Používané koncentrace triamcinolon-acetonidu pro aplikaci na kůži se pohybují v rozmezí 0,025 až 0,2 %, nejčastěji pak koncentrace 0,1 % [2, 6]. Substance je dostupná pro přípravu magistraliter od listopadu 2010 v balení po 1 gramu.

Vybrané příklady magistraliter receptur

V současné době máme dostupné registrované přípravky s obsahem triamcinolon-acetonidu samostatně nebo v kombinaci s dalšími léčivy v oleomasti, hydrokrému, roztoku a emulzním lotionu, většinou v menších velikostech balení. Dostupná substance má sloužit k rozšíření možností při vytváření receptur (množství, kombinace, nedostupnost jako HVLP) a také k zamezení mísení HVLP s obsahem triamcinolon-acetonidu do IPLP, které se tímto stane bezpředmětným.

Předpis č. 5 – Hydrofilní krém s 0,05 % triamcinolonu a 1 % chlorhexidin-diglukonátu

Rp.
Triamcinoloni acetonidi 0,05
Chlorhexidini diglucon. sol. 20% 5,0
Excipial krém ad 100,0
M. f. crm.

Bílý krém obsahující léčiva v neiontovém hydrokrémovém základu. Vzhledem k tomu, že v ČR není dostupný podobný hromadně vyráběný základ povahy neiontového hydrofilního krému a s přihlédnutím k iontové povaze chlorhexidin-diglukonátu, je v navržené receptuře zvolen průmyslově vyráběný registrovaný Excipial krém, který má ve svém SPC výslovně uvedeno použití pro individuální přípravu léčivých přípravků [6].

Tento základ dále obsahuje konzervační přísady chlorhexidin-hydrochlorid a triklosan.

Předpis č. 6 – Hydrofilní krém s 0,1 % triamcinolonu a 1 % kloroxinu

Rp.

Triamcinoloni acetonidi	0,1
Cloroxini	1,0
Cremeris anionici	ad 100,0

M. f. crm.

Měkký, dobře roztíratelný krém světle béžové barvy. Přípravek může nahradit HVLP Triamcinolon E Léčiva drm. ung. 20g, pokud je žádoucí nemastný základ, větší balení, popř. při přecitlivělosti na lanolin či alkoholy tuku z ovčí vlny. Alternativně lze místo aniontového krému použít Ambiderman. Cremer anionicus může lékárna objednat již hotový z výroby.

Předpis č. 7 – Triamcinolonový gel 0,1%

Rp.

Triamcinoloni acetonidi	0,1
Polysorbati 80	1,0
Ethanoli 96%	20,0
Gelati carbomeri 0,7%	ad 100,0

M. f. gelat.

Bezbarvý, čirý gel slabého pachu po etanolu. Obsahuje rozpuštěný triamcinolon-acetonid v karbomerovém gelu s přísadou etanolu a polysorbátu 80, který plní funkci solubilizátoru. Obsahuje protimikrobní přísady parabenů, navíc etanol v koncentraci 19 % rovněž vykazuje antibakteriální vlastnosti. Přípravek na hydrogelové bázi s obsahem triamcinolon-acetonidu není k dispozici jako registrovaný HVLP.

Betamethason-dipropionát
(*Betamethasoni dipropionas*)

Betamethason-dipropionát je mono-halogenovaný (fluorovaný) glukokortikoid, který se řadí mezi silně účinná kortikosteroidní externa. Jedná se o 17,21-diester s kyselinou propionovou, bílý krystalický prášek, prakticky nerozpustný ve vodě, dobře rozpustný v etanolu 96% (1 : 28), mírně rozpustný v izopropylalkoholu 100% (1 : 38) i 70% (1 : 60), těžce rozpustný v etanolu 60% (1 : 125) a propylenglykolu (1 : 220). Betamethason-dipropionát je stabilní, s maximem stability vůči hydrolyze při pH kolem 4 [7]. Do polotuhých přípravků se suspenduje, do vodně-lihových (popř. izopropylalkoholových) roztoků rozpouští. Betamethason-dipropionát se používá samostatně nebo v kombinacích s dalšími účinnými látkami v mastech, krémech, vodně-alkoholických roztocích, gelech. Používaná koncentrace betamethason-dipropionátu je v přípravcích registrovaných v ČR 0,064%, což odpovídá 0,05% koncentraci betamethasonu. V magistraliter přípravcích se používají i koncentrace nižší, podle volby lékaře pak 0,015–0,03 %. Z důvodu nízkých návrhů se často v lékárně používá triturační betamethason-dipropionátu v rýžovém škrobu nebo přímo zásobní hydrofobní mast. Kvůli špatné rozpustnosti betamethason-dipropionátu v propylenglykolu se k inkorporaci léčiva v obvyklých koncentracích do polotuhých přípravků propylenglykol nepoužívá. Substance je dostupná pro přípravu magistraliter od prosince 2010 v balení po 1 gramu.

Vybrané příklady magistraliter receptur

Betamethason-dipropionát je v HVLP obsažen buď samostatně, nebo v kombinaci s dalšími léčivými látkami, nejčastěji

s kyselinou salicylovou, antibiotikem gentamicinem, případně s kalcipotriolem [6]. Substance může posloužit k přípravě většího množství přípravku, než jaké je dostupné jako registrovaný HVLP a rovněž k zamezení používání HVLP s obsahem betamethason-dipropionátu do IPLP, což je někdy žádáno, přeje-li si lékař použít v terapii nižší koncentraci, než jaká je obsažena v dostupném HVLP. V názvech přípravků je uvedena koncentrace betamethasonu, v předpisech pak příslušná návrška betamethason-dipropionátu, která odpovídá uvedené koncentraci betamethasonu.

Předpis č. 8 – Betamethasonový hydrofilní krém 0,015%

Rp.

Betamethasoni dipropion.	0,0192
Ambiderman	ad 100,0

M. f. crm.

Přípravek je alternativou k předpisu s obsahem jednoho originálního balení HVLP Beloderm mast 1 orig. balení do 100 gramů Ambidermanu, kdy lékař požaduje nižší koncentraci betamethason-dipropionátu v hydrokrémovém základu. Návršku nízké koncentrace kortikosteroidu lékárna vyřeší za použití triturační.

Předpis č. 9 – Kožní roztok s 0,025 % betamethasonu a 2 % kyseliny salicylové

Rp.

Betamethasoni dipropion.	0,03
Ac. salicylici	1,9
Alcoholis isopropyl.	35,0
Aq. purif.	ad 94,0

M. f. sol.

Přípravek je alternativou k registrovanému HVLP stejného kvalitativního složení, ale s vyšším (0,05%) obsahem betamethasonu, při zachované koncentraci kyseliny salicylové. Výsledný objem přípravku je 100 ml, uváděné koncentrace léčiv v názvu přípravku se vztahují na 100 gramů.

Fluocinolon-acetonid
(*Fluocinoloni acetonidum*)

Fluocinolon je dvojháložený (difluorovaný) kortikosteroid, derivát triamcinolonu, který se v přípravcích pro lokální aplikaci používá prakticky výhradně ve formě acetalu, respektive ketalu, jako acetonid. Podle zvolené koncentrace jej lze zařadit do druhé až čtvrté třídy účinnosti kortikosteroidů podle evropské klasifikace, tedy středně silně účinné (koncentrace 0,01%), silně účinné (koncentrace 0,025–0,05–0,1%) nebo velmi silně účinné (koncentrace 0,2%) [3, 4]. Tím, že hydroxylová skupina z pozice C-17 není volná, dochází ke zpomalení degradace epidermálními oxidázami, není tedy v kůži prakticky metabolizován [13]. Jako farmaceutická substance se dodává ve formě mikronizovaného bílého prášku. Je prakticky nerozpustný ve vodě, dobře rozpustný v etanolu 96% (1 : 19) a izopropylalkoholu 100% (1 : 25), mírně rozpustný v propylenglykolu (1 : 41), izopropylalkoholu 70% (1 : 42) a etanolu 60% (1 : 85), těžce rozpustný v ethanolu 40% (1 : 265). Na základě údajů z literatury je fluocinolon-acetonid v bezvodých polotuhých přípravcích značně stabilní. Zapracovává se obvykle do bezvodých oleomastí, hydrokrémů, gelů, hydrofilních emulzí, vodně-alkoholických roztoků. Používá se především v dermatologii, ale využití nachází též ve stomatologii, kde se aplikuje v 0,1% koncentraci v hydrogelu nebo mukoadhezivní pastě u orálního lichen planus. V zahraničí je obsažen jako účinná látka očního implantátu k léčbě chronických neinfekčních uveitid zadního

segmentu oka a v ušních přípravcích ke zmírnění chronické ekzematózní otitis externa [11].

V případě zpracování do mastí a krémů se fluocinolon-acetonid zpravidla nejdříve rozpustí v propylenglykolu a roztok se následně do základů emulguje, do hydrogelů se rozpouští v etanolu a propylenglykolu, k přípravě roztoků se používá etanol nebo izopropylalkohol. Při častější přípravě se v lékárně s výhodou použije zásobní 1% roztok fluocinolon-acetonidu v propylenglykolu. Substance je dostupná pro přípravu magistraliter od prosince 2010 v balení po 1 gramu.

Vybrané příklady magistraliter receptur

V registrovaných polotuhých přípravcích (masti, gely) se fluocinolon-acetonid vyskytuje samostatně, v 0,025% koncentraci [6]. Dříve se vyráběly i koncentrace vyšší (0,2%), které však již nejsou několik let na trhu. V magistraliter přípravcích se používají koncentrace nižší, 0,0075–0,01–0,0125%, ale také vyšší: 0,05–0,1–0,2%. V roztocích se občas kombinuje s kyselinou salicylovou, kdy se využívá jejího deskvamčního účinku, zejména v ochlupených částech těla. Následující receptury představují kombinovanou mast s antiseptikem, fluocinolonový gel 0,2% a roztok s kyselinou salicylovou, který může sloužit jako alternativa k dříve registrovanému přípravku s halcinonidem, který přestal být do ČR dovážen.

Předpis č. 10 – Oleofilní mast s 0,0075 % fluocinolonu a 0,2 % septonexu

Rp.	
Carbethopendecini bromidi	0,2
Fluocinoloni acetoni	0,0075
Adipis lanae	2,0
Vaselini albi	ad 100,0
M. f. ung.	

Původní předpis vycházel z „ředění“ dvou originálních balení přípravku Flucinar mast do bílé vazelíny s přísadou septonexu. Takto předepsaný přípravek vychází cenově výhodněji, než původní receptura s HVLP.

Předpis č. 11 – Fluocinolonový gel 0,2%

Rp.	
Fluocinoloni acetoni	0,1
Ethanoli 96%	10,0
Propylenglycoli	12,5
Carbomeri	0,4
Trometamoli	q. s
Aq. conserv.	ad 50,0
M. f. gelat.	

Průsvitný, téměř čirý gel, s obsahem 0,2 % fluocinolon-acetonidu rozpuštěného ve směsi etanolu a propylenglykolu. Protimikrobní ochrana je zajištěna propylenglykolem, etanolem a parabenem.

Předpis č. 12 – Kožní roztok s 0,1 % fluocinolonu a 2 % kyseliny salicylové

Rp.	
Fluocinoloni acetoni	0,1
Ac. salicylici	2,0
Alcoholis isopropyl.	39,0
Methylcellulosi	0,2
Aq. purif.	ad 100,0
M. f. sol.	
Bezbarvý, čirý roztok, charakteristického pachu po izopro-	

pylalkoholu. Díky zvolené koncentraci izopropylalkoholu a přítomnosti metylcelulózy tolik nevysušuje pokožku a je kůží poměrně dobře snášen. Fluocinolon-acetonid v uvedené koncentraci působí jako silně účinný kortikosteroid. Roztok může sloužit jako náhrada k přípravku Betacorton S kožní roztok, který obsahoval 0,1 % halcinonidu. Fluocinolon-acetonid mu je z dostupných kortikosteroidních substancí účinností nejobdobnější a v dané koncentraci nejsrovnatelnější. V případě požadavku na vyšší účinnost je možné koncentraci fluocinolon-acetonidu zvýšit, např. na 0,2 %.

ZÁVĚR

Nově dostupné substance ze skupiny kortikosteroidů nabízejí další možnosti v předepisování IPLP a umožní přípravu magistraliter bez používání registrovaných léčivých přípravků s obsahem daných účinných látek, na rozdíl od minulosti, kdy lékaři neměli prakticky jinou volbu. Příklady předložených receptur mohou vyplnit prostor, kdy nemáme k dispozici příslušný průmyslově vyráběný léčivý přípravek. Lékař samozřejmě může měnit množství účinné látky, případně dalších léčiv s ohledem na zamýšlené terapeutické působení. Bude-li ze strany kožních lékařů dostatečný zájem o další kortikosteroidní substance (např. mometason-furoát, klobetasol-propionát), lze se pokusit o jejich zajištění pro individuální přípravu, čímž by opět došlo k obohacení magistraliter receptury o další vhodné předpisy.

LITERATURA

- BENÁKOVÁ, N. *Ekzémy a dermatitidy*. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2006, 125 s.
- Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC) 2007/Neues Rezeptur-Formularium (NRF)*. Band I–III. Pharmazeutischen Laboratorium des NRF. Eschborn: Govi-Verlag und Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag, 2007.
- FADRHOŇCOVÁ, A. *Farmakoterapie kožních nemocí*. 2. přepracované a rozšířené vydání. Praha: Grada Publishing, s. r. o., 1999, s. 73.
- GLOOR, M., THOMA, K., FLUHR, J. *Dermatologische Externa-therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2000, 469 p.
- HÖGGER, P. Rationaler Einsatz in der Dermatologie. Glucocorticoidhaltige Magistralrezepturen. *Pharm. Unserer Zeit*, 2010, 39, p. 293–299.
- Mikro-verze AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků*. [CD-ROM]. Ver. ČR 2011.1 pro MS Windows platná k 1. 1. 2011. Praha, 2011.
- Rezepturhinweise: Betamethasondipropionat zur Anwendung auf der Haut*. Neues Rezeptur-Formularium. Eschborn: Govi-Verlag und Stuttgart, Deutscher Apotheker-Verlag, 2009. Dostupné na: http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/1-Betamethasondipropionat_Haut.pdf [cit. 2010-02-01].
- Rezepturhinweise: Glucocorticosteroide zur Anwendung auf der Haut*. Neues Rezeptur-Formularium. Eschborn: Govi-Verlag und Stuttgart, Deutscher Apotheker-Verlag, 2010. Dostupné na: http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/1-Glucocorticosteroide_Haut.pdf [cit. 2011-02-15].
- Rezepturhinweise: Triamcinolonacetone zur Anwendung auf der Haut*. Neues Rezeptur-Formularium. Eschborn: Govi-Verlag und Stuttgart, Deutscher Apotheker-Verlag, 2010. Dostupné na: http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/PDF/1-Triamcinolonacetone_Haut.pdf [cit. 2010-12-31].
- Sklenář, Z. et al. *Magistraliter receptura v dermatologii*. 1. vyd., Praha: Galén, 2009. 441 s.

11. SKLENÁŘ, Z., HORÁČKOVÁ, K. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře IX – Fluocinolon-acetonid. *Prakt. Lékáren.*, 2011, roč. 7, č. 3, s. 121–125.
12. ŠTORK, J. et al. *Dermatovenerologie*. 1. vyd. Praha: Galén a Karolinum, 2008. 502 s.
13. VIKTORINOVÁ, M. Přehled lokálních kortikosteroidů v dermatologii I. Možnosti léčby kožních chorob kortikosteroidními externy. *Klin. Farmakol. Farm.*, 2006, roč. 20, č. 4, s. 202–210.

Do redakce došlo dne 17. 10. 2011.

Kontaktní adresa.
PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA
Farmakologický ústav 1. LF UK
Albertov 4
128 00 Praha 2
e-mail: zbynek.sklenar@gmail.com



Dermatologický univerzitní nadační fond podporuje již pátým rokem dermatovenerologii v České republice

- Poskytuje **stipendia** na pobyty na kožních pracovištích v německy mluvících zemích.
- Uděluje **ceny za nejlepší publikace roku** v časopisu Čs. dermatologie.
- Sponzoruje **Bartákovu cenu**.
- **Podporuje časopis** Česko-slovenská dermatologie a Českou dermatovenerologickou společnost ČLS JEP.
- **Financuje vzdělávání** v dermatovenerologii (kurzy, odborná setkání).



Dermatologický univerzitní nadační fond
partner českých dermatovenerologů

Arenberger Ettler Frey Resl