

Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XV – polihexanid

Jan Hašek

Lékárna Slovanka, Česká Lípa

Polihexanid je antiseptikum s širokým spektrem účinnosti proti bakteriím, kvasinkám a některým druhům hub. Jedná se o látku bezbarvou, netoxickou, která je tkáněmi velice dobře snášena a vzhledem k polymerní struktuře se nevstřebává. Hlavní uplatnění polihexanidu spočívá v léčbě ran. Článek informuje o vlastnostech a možnostech využití polihexanidu v přípravě léčivých přípravků v lékárnách. Pro přípravu léčiv je polihexanid ve formě 20% roztoku nově k dispozici jako farmaceutická substance. Kromě zahraničních standardizovaných receptur jsou v následujícím sdělení předloženy i receptury volné.

Klíčová slova: antiseptika, polihexanid, magistraliter příprava, hojení ran, NRF.

New medicinal substances in extemporaneous prescription, part 15 – polihexanide

Polihexanide is an antiseptic agent with a broad spectrum of activity against bacteria, yeasts and some types of fungi. It is a colorless and non-toxic substance which is very well tolerated by tissues and is not absorbed due to its polymer structure. The main application of polihexanide is used in wound healing. This article informs about the properties and possibilities of using polihexanide in the extemporaneous preparation in the pharmacies. For the preparation of drugs, polihexanide as a 20% solution is newly available as a pharmaceutical substance. In addition to foreign standardized and non-standardized formulas are also presented in the following article.

Key words: antiseptic agents, polihexanide, extemporaneous preparation, wound healing, NRF.

Úvod

Antiseptika se používají profylakticky i léčebně proti infekci. Význam mají zvláště při ošetření chronických ran, které jsou vždy kontaminovány bakteriemi a aplikace lokálně působících antibiotik je z dnešního pohledu obsolentní z důvodu rizika kontaktní alergie a rozvoje rezistence, čímž se může narušit proces hojení (1).

Zásadní úloha antiseptik v ošetření ran byla objevena v 18. století. Od té doby byla vyvinuta celá řada sloučenin a používáno mnoho léčebných postupů. Využití polihexanidu v medicíně bylo poprvé uvedeno v roce 1991 ve Švýcarsku (2).

Polihexanid je dnes dostupný v řadě přípravků různých aplikačních forem jako zdravotnický prostředek (Prontosan), jako protimikrobní pří-

sada v některých léčivých přípravcích (Excipial U Hydrolotio) a kosmetice. V posledních letech byly v zahraničí standardizovány receptury pro přípravu léčivých přípravků v lékárnách.

Vlastnosti

Polihexanid (polyhexanid) je antiseptikum k zevnímu použití. Po chemické stránce jde o směs polyhexamethylenbiguanid-hydrochloridů a strukturně patří mezi **deriváty biguanidů** podobně jako např. chlorhexidin. Biguanidy jsou silné baze a při fyziologickém pH vykazují silný kladný náboj. To má pravděpodobně význam pro mechanismus účinku. Kationaktivní biguanidová struktura polihexanidu interaguje s kyselými proteiny cytoplasmatické membrány bakterií a zvyšuje její permeabilitu. Dochází ke zvýšeným

ztrátám složek cytoplasmy, zejména draselných iontů a k zániku buňky. Vliv na neutrální lipidy membrán humánních buněk je prakticky zanedbatelný (3, 4).

Účinek a použití

Polihexanid vykazuje široký mikrobicidní účinek proti bakteriím a kvasinkám. Na plísňe má polihexanid účinek fungistatický, popř. slabě fungicidní. 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 (4, 5).

Polihexanid se **používá** jako antiseptikum u akutních a chronických ran, laváží tělních dutin, popálenin 1. a 2. stupně, flegmon a osteo-



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

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2017; 13(2): 71–74
Článek přijat redakcí: 19. 2. 2017
Článek přijat k publikaci: 24. 4. 2017

myelitid, k dekontaminaci MRSA včetně dutiny ústní, dále jako antiseptikum v očním lékařství.

Terapeutické koncentrace jsou **0,02–0,1%** (4).

Hojení ran

Polihexanid je označován jako antiseptikum volby. Má pozitivní efekt na usnadnění granulace a epitelizace. Jeho předností je dobrá snášenlivost tkáněmi, nevede k ztrátám bílkovin. Intaktní kůže se vzhledem k polymerní struktuře nevstřebává. Účinnost polihexanidu v přítomnosti krve a bílkovin není prakticky snížena (1, 4, 7).

Mezi moderní antiseptika používaná při hojení ran se kromě polihexanidu doporučuje ještě oktenidin-hydrochlorid a jódovaný povidon.

V porovnání s ostatními látkami při antiseptickém ošetření pokožky, ran a sliznic vykazuje polihexanid při delší době působení srovnatelnou účinnost jako oktenidin, jako méně účinné látky se jeví chlorhexidin, triklosan a nakonec jódovaný povidon. Pokud je však požadován okamžitý efekt (doba působení 1 minuta) má nejvyšší účinnost jódovaný povidon a oktenidin, nižší efekt má polihexanid, chlorhexidin a nakonec triklosan (1, 6).

Nežádoucí účinky a kontraindikace

Polihexanid je obvykle velice dobře tolerován. Při zvýšených koncentracích se mohou vyskytnout projevy přecitlivělosti, jako např. urtikarie a ekzantém. V ojedinělých případech byly po aplikaci do rány popsány anafylaktické reakce.

Z důvodu nedostatku údajů je použití polihexanidu kontraindikováno u těhotných žen v prvních 4 měsících těhotenství. U těhotných od 5. měsíce, kojících a dětí do 12 let lze použít pouze při zvážení poměru prospěchu a rizika (4). Polihexanid je dále kontraindikován při použití v oblasti CNS, meningů, středního a vnitřního ucha, u hyalinní chrupavky, při aseptické operaci kloubů (4).

Příprava léčivých přípravků

Polihexanid (*Polihexanidum*) je uveden v příloze Vyhlášky č. 85/2008 Sb. (Vyhláška o stanovení seznamu léčivých látek a pomocných látek, které lze použít pro přípravu léčivých přípravků).

Polihexanid je do lékáren dodáván ve formě **20% roztoku (Polihexanidi solutio 20 per centum)**, v množství 10 a 100 ml jej dodává firma Fagron a.s.

Vodný roztok obsahuje 19,0–21,0% poly(hexamethylenbiguanid)-hydrochloridu. Koncentrace je vyjádřena v procentech hmotnostních (m/m). Jedná se o čirou, nebo téměř čirou, bezbarvou až slabě nažloutlou kapalinu. Relativní hustota 1,040 až 1,050. Uchovává se při teplotách neklesajících pod 8 °C. Roztok je mísitelný s vodou, ethanolem 95% a isopropylalkoholem.

Polihexanid je silná base, pH nastaveno kyselinou chlorovodíkovou na 5,0–6,0 (4).

Stabilita

Polihexanid je chemicky a fyzikálně stabilní v oblasti pH 5,0–8,0. Vzhledem ke **kationaktivní** povaze je **kompatibilní** s tensidy a gelotvornými látkami neiontového charakteru, dále s kationními amoniiovými sloučeninami.

Mezi neiontové emulgátory lze uvést např. polysorbát 60 a polysorbát 80. Z gelotvorných sloučenin jsou to ethery celulosy, jako např. hypromelosa. Polihexanid je kompatibilní s glycerolem, propylenglykolem, makrogoly, močovinou. Účinnost polihexanidu zvyšuje kombinace s edetanem disodným (4, 5, 7).

Je **inkompatibilní** s anionaktivními tensidy (např. alkylsulfáty obsaženými v aniontovém krému, *Cremor anionicus*) a anionaktivními gely (gely připravené ze sodné soli karmelosy, *Carmellosum natricum*, nebo gely připravené z karbomery, *Carbomera*, která je obsažena v krémovém základu Ambiderman). Dále jsou popisovány inkompability s laktáty a jódovaným povidonom (*Povidonum iodatum*).

Možnosti zpracování do IPLP

Polihexanid se v přípravcích nachází v rozpuštěné formě. Základem **vodných roztoků** může být např. fyziologický roztok, Ringerův roztok, voda na injekci. **Hydrofilní gely** obsahují gelotvornou složku neiontové povahy (methylocelulosa, hypromelosa, v zahraničí hydroxyethylcelulosa). Rovněž **hydrofilní krémy** musí být neiontového charakteru. K dispozici je krémový základ Basiscreme DAC; lékopisný neiontový krém (*Cremor nonionicus*) není jako hromadně vyráběný základ v současnosti dostupný. K přípravě **mastí** je vhodná makrogolová mast, představující hydrofilní mastový základ (4, 5).

V zahraniční standardizované receptuře (Neues Rezeptur-Formularium – NRF) jsou monografovány následující přípravky (4):

- Polihexanidový roztok 0,02% a 0,04% (NRF 11.128.)
- Hydrofilní gel s polihexanidem 0,04% a 0,1% (NRF 11.131.)
- Makrogolová mast s polihexanidem 0,04% a 0,1% (NRF 11.137.)
- Ústní voda s polihexanidem 0,12% (NRF 7.12.)
- Oční kapky s polihexanidem 0,02% (NRF 15.25.)
- Oční lázeň s polihexanidem 0,04% (NRF 15.26.)

Kromě výše uvedených existuje i několik receptur volných, zejména dermatologických, jako např. lihové roztoky, nebo kombinace polihexanidu s lokálními kortikosteroidy v polotuhých přípravcích na kůži (7, 8).

K přípravě lze použít buď samotný koncentrát – roztok polihexanidu 20%, nebo zásobní roztoky s nižší koncentrací zejména u malých navážek apod.

Zásobní roztoky polihexanidu jsou monografované ve dvou koncentracích: 0,1% roztok má expiraci 3 měsíce a 1% roztok má expiraci 1 rok (NRF S.30.). K přípravě se použije voda na injekci (4).

Příklady receptur pro magistraliter přípravu

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
M. f. sol.	
D. S. K obkladům nebo oplachům	

Čirý, bezbarvý roztok, po protřepání mírně pění. Standardizovaná receptura je převzata z NRF. Jedná se o **Ringerův roztok**, ve kterém je rozpuštěný polihexanid. Slouží jako antiseptikum k ošetření ran. Přípravek do otevřených ran a tělních dutin musí být sterilní.

Ringerův roztok je vhodnější nosič léčiva než fyziologický roztok chloridu sodného, protože obsahuje kombinaci vápenatých a draselných iontů, které vedle protimikrobního účinku přítomného polihexanidu rovněž přispívají k usnadnění granulace a epitelizace.

Způsob použití je individuální: oplachy rány jednou až několikrát denně; k obkladům obvykle dvakrát denně, použije se asi 5–10 ml

roztoku k provlhlčení gázové komprese a nechá se působit 10–15 minut.

Kromě ošetření akutních a chronických ran se uvádí u Polihexanidového roztoku 0,02% a 0,04% (NRF 11.128.) další indikace: infekce měkkých tkání a otevřené abscesy, flegmóny měkkých tkání, superinfekce u bérčového vředu, otevřené zlomeniny, popáleniny 2. stupně, osteomyelitidy, diabetická noha, celotělová dekontaminace MRSA (4, 5).

Na rány s abscesy je určena vyšší, tj. 0,04% koncentrace, pro opakované oplachy koncentrace 0,02%.

Při povrchových kožních defektech není sterilita přípravku nezbytně nutná (4).

Postup přípravy: V kádince se rozpustí chlorid sodný, chlorid draselný a chlorid vápenatý dihydrát asi ve dvou třetinách vody na injekci. Přidá se 20% roztok polihexanidu, nebo příslušné množství naředěného zásobního roztoku a zamíchá se. Nakonec se přidá zbývající množství vody na injekci.

Pro použití na rány, do tělních dutin a při chirurgických zákrocích musí být přípravek sterilní. Roztok se adjustuje buď do jednodávkových obalů nebo do vícedávkových obalů v objemu odpovídajícímu denní spotřebě.

NRF uvádí sterilizaci přípravku v konečném obalu. Sterilizace v autoklávu: sterilizace přípravku v konečném obalu nasycenou párou pod tlakem při 121 °C po dobu 15 minut.

Nebo chemotermické ošetření: probíhá ve vodní lázni při teplotě 100 °C po dobu 30 minut.

V principu je také možné použít komerčně dostupný Ringerův roztok (bez laktátu) a pomocí injekční stříkačky vpravit 20% roztok polihexanidu. Aby se obsah polihexanidu nelišil o víc než 5%, musí se použít přesné množství 20% koncentráty a skutečné množství nosného roztoku musí odpovídat deklarovanému objemu (4, 8).

Doba použitelnosti: 1 rok. Doba spotřeby: 24 hodin po otevření, pokud není nutná sterilita: 4 týdny po otevření (4).

2. Hydrofilní gel s polihexanidem 0,04 a 0,1%

Rp.	
Polihexanidi sol. 20%	0,2 / 0,5
Hypromellosi (z.v. 100 tis.)	1,6
Aquae pro inj.	ad 100,0
M. f. gelat.	
D. S. 1–3x denně na postižená místa	

Čirý, bezbarvý popř. slabě nažloutlý, stejnorodý gel bez vzduchových bublin. Přípravek obsahuje neiontovou gelotvornou složku hypromelosu se zdánlivou viskozitou 100.000 mPa · s a rozpuštěný polihexanid.

Koncentraci hypromelosy lze upravit v závislosti na požadované viskozitě gelu.

Jedná se o modifikaci receptury (NRF 11.131.), kde je uvedena hydroxyethylcelulosa 400. Používá se jako antiseptikum. Léčba akutních a chronických ran. Profylaxe a léčba kožní stafylokokové infekce u atopického ekzému.

Při aplikaci na rány musí být přípravek sterilní (4).

Postup přípravy: Hypromelosa se zalije v kádince asi 50 g horké vody na injekci a důkladně promísí. Případné částčky hypromelosy ulpělé na stěnách kádinky se spláchnou malým množstvím horké vody na injekci. Nechá se vychladnout za občasného promíchání, pak se postupně přimísí 20% roztok polihexanidu smísený se zbývajícím množstvím vody na injekci. Po vychladnutí se přidá odpařené množství vody na injekci propláchnutím kádinky s polihexanidem a přípravek opatrně promísí. Nechá se stát, dokud není gel čirý. Přípravek se rozplní v prostoru čistoty A do sterilních obalů.

Technologická poznámka: Vodné disperze hypromelosy podléhají při sterilizaci autoklávem reverzibilní koagulaci a opětovné rozpuštění částic po ochlazení trvá delší dobu (5, 10).

Navržený postup je analogický jako příprava Viskózních izotonických očních kapek ČL 2002 (Oculoguttae viscosae isotonicae), které obsahují rovněž hypromelosu (9).

3. 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 400	65,0
Aquae pro inj.	ad 100,0
M. f. ung.	
D. S. 1–3x denně na postižená místa	

Bílá, lesklá, průsvitná mast obsahující polihexanid v makrogolovém základu.

Jedná se o recepturu převzatou z NRF. Používá se jako antiseptikum k ošetření kůže a ran. Použitým vehikulem je **makrogolová**

mast, která je složena z makrogolu (polyethylenglykolu) 4000 pevné konzistence a tekutého makrogolu 400. Tento masťový základ je hydrofilní, vodou smývatelný a ve vodě se rozpouští. Osmotickým působením je schopen 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. Při zvýšené koncentraci polihexanidu se mohou zřídka vyskytnout alergické reakce. Mast není vhodná na nosní sliznici (4).

Příprava: K přípravě je možno použít koncentrát, tj. 20% roztok polihexanidu, nebo naředěný zásobní roztok 1%. Vzhledem k nedostupnosti tekutého makrogolu 400 v našich podmínkách lze použít makrogol 300.

Postup přípravy: Oba makrogoly se na vodní lázni při teplotě 70 °C roztaví za vzniku čiré bezbarvé kapaliny. V kádince se smísí 20% roztok polihexanidu, nebo zásobní roztok 1% polihexanidu s vodou na injekci. Tato část se přimísí do taveniny makrogolů. Směs se odstaví a nechá se vychladnout na 35 °C a důkladně se promísí a stírá kartou. Po vychladnutí se přidá odpařené množství vody na injekci propláchnutím kádinky, ve které byl roztok polihexanidu. Přípravek se přeplní do kelímku typu unguátor nebo tuby a označí se signaturou.

Doba použitelnosti: 6 měsíců (kelímek typu Unguátor), 1 rok (tuba) (4).

4. Hydrofilní krém 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
M. f. crm.	
D. S. 2–3x denně	

Bílý stejnorodý krém příjemného vzhledu obsahující 0,04% polihexanidu rozpuštěného ve vodné fázi krému a suspendovaný triamcinolon-acetonid. Jedná se o krém typu o/v (olej ve vodě), obsahuje asi 50% vodné fáze. Přípravek se používá jako antiseptikum u ekzémů se stafylokokovou superinfekcí. Triamcinolon-acetonid patří mezi kortikoidy ze skupiny středně účinných (II. třída) a je stabilní v širokém rozmezí pH (2–9), pH přípravku leží v oblasti 5–6, což je přijatelné pro stabilitu kortikoidu i pro stabilitu a účinnost polihexanidu (4, 7, 8).

Postup přípravy: Triamcinolon-acetonid se rozetře s malým množstvím krémového základu Basiscreme DAC, přidá se další část základu a důkladně se promísí. Ke směsi se přidá 20% roztok polihexanidu, nebo zásobní 1% roztok opět se promísí. Postupně se po částech a za důkladného promísení přidává zbývající množství krémového základu Basiscreme DAC.

Nakonec se přípravek adjustuje např. do kelímku typu unguátor.

Doporučená doba spotřeby: 6 měsíců (8).

5. Zinková pasta s polihexanidem 0,04%

Rp.	
Polihexanidi solutio 20%	0,2
Alcoholis cetylici	1,0
Zinci oxidi	25,0
Vaselini albi	ad 100,0
M. f. ung.	
D. S. 1x denně do vředu	

Bílá, neprůhledná, tužší, ale dobře se roztírající se, 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. Jedná se o variantu Chlorhexidinové pasty 0,5% RDP (11) a alternativu receptur obsahující gentamicin-sulfát, oxid zinečnatý a talek v oleofilním základu.

Zinková pasta s polihexanidem 0,04% se používá u infikovaných, zapáchajících bérco-vých vředů – k jejich vyčištění, odstranění infekce a zánětu.

Přípravek se aplikuje formou tzv. náplastrového obvazu na spodinu vředu, upevní se obi-

nadlem. Okraje vředu se chrání tuhrou zinkovou pastou. Aplikuje se jen do vymizení hnisavé sekrece a akutního zánětu, což představuje dobu jednoho až dvou týdnů.

Postup přípravy: Cetylalkohol a 30g bílé vazelíny se roztaví na vodní lázni, po přimíchání se přidá předem rozdrobněný oxid zinečnatý, důkladně se rozetírá do vzniku homogenní směsi do polovychladnutí (25–28 °C). Pak se přimísí 20% roztok polihexanidu a po vemulgování a za důkladného promíchávání zbývající množství lehce natavené bílé vazelíny a vymíchá se do úplného vychladnutí.

Použití polihexanidu jako konzervační přísady

Polihexanid lze využít jako antimikrobní přísadu ke konzervaci roztoků, hydrogelů, emulzí a krémů typu o/v (7, 8). Účinnost je vyšší v neutrálním prostředí oproti kyselému pH. Zesílit konzervační účinek lze přidávkou edetanu disodného. Používané koncentrace se uvádí v rozmezí 0,0002–0,3 %. Vzhledem ke kationaktivní povaze látky je třeba přihlídnout k četným inkompatibilitám (8).

LITERATURA

1. Altmeyer P. Therapielexikon Dermatologie und Allergologie. 2. vyd. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2005: 1032.
2. Roth B, Brill FH. Polihexanide for wound treatment-how it began. Skin Pharmacol Physiol. 2010; 23 Suppl: 4–6.
3. Fjeld H, Lingaas E. Polyhexanide – safety and efficacy as an antiseptic. Tidsskr Nor Laegeforen. 2016; 136(8): 707–711.
4. DEUTSCHER ARZNEIMITTEL-CODEX (DAC)/ NEUES REZEPTUR-FORMULARIUM (NRF) 2015, Govi-Verlag Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, 2015.
5. Garbe C, Reimann H. Dermatologische Rezepturen. 2. vyd. Gregor Thieme Verlag, 2005: s. 320.
6. Koburger T, Hübner NO, Braun M, Siebert J, Kramer A. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. J Antimicrob Chemother. 2010; 65(8): 1712–1719.
7. Zolner T. Atopische Dermatitis. Blackwell Wissenschafts-Verlag. Berlin - Wien, 2002: s. 237.
8. <http://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/> datum náhledu 18. 2. 2017.
9. ČR, MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ. Český lékopis 2002. Praha: Grada Publ, 2002.
10. Bouwman-Boer Y, et al. Practical Pharmaceutics: An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products. Springer, 2015: 878 s.
11. Sklenář Z, et al. Magistraliter receptura v dermatologii. 1. vyd. Praha: Galén, 2009: 441 s.