

Lokální kortikosteroidy v magistraliter receptuře I.

Jan Hašek

Lékárna Slovanka, Česká Lípa

Glukokortikoidy jsou nejsilnější známé protizánětlivé látky. Jejich uplatnění v různých lékařských oborech je široké. V následujícím sdělení je věnován prostor dermatologické receptuře. Článek se zabývá aspekty ovlivňujícími vstřebávání lokálních kortikosteroidů z vehikul, klasifikací jednotlivých látek podle síly účinku a uvádí poznámky k terapeutickému indexu vybraných sloučenin. Z hlediska individuální přípravy jsou uvedeny galenické vlastnosti lokálních kortikosteroidů a možnosti formulace léčivých látek do magistraliter přípravku v obecné rovině. Uvádí se také faktory ovlivňující stabilitu. Text je doprovázen příklady konkrétních, v praxi používaných receptur.

Klíčová slova: lokální kortikosteroidy, příprava magistraliter, dermatologická receptura.

Topical corticosteroids in extemporaneous prescription, part 1

Glucocorticoids are the strongest known anti-inflammatory agents. They are used broadly in various medical disciplines. The present article is aimed at the dermatological formulation. It deals with the aspects affecting absorption of topical corticosteroids from the vehicles as well as with the classification of individual agents based on effect strength, and provides notes on the therapeutic index of selected compounds. In terms of magistral preparation, galenic properties of topical corticosteroids are presented, as are the possibilities of formulating substances into a compounded drug in general terms. Also presented are the factors affecting stability. The text contains examples of particular formulations used in the practice.

Key words: topical corticosteroids, extemporaneous preparation, dermatological formulation.

Úvod

Magistraliter příprava léčivých přípravků ze skupiny glukokortikoidů je neobvykle obsáhlá. Jako farmaceutické substance pro přípravu léčiv je dnes k dispozici široká paleta jednotlivých molekul kortikosteroidů a jejich esterů, popř. solí, které zahrnují různé stupně účinnosti. Magistraliter přípravky, které se připravují v lékárnách, slouží nejen k lokální léčbě kůže a sliznic, ale také k léčbě celkové. Využívají se v řadě lékařských oborů, jako je otorinolaryngologie a stomatologie, pediatrie, a jsou známy i receptury nacházející uplatnění v gastroenterologii a mnohé další. V následujícím sdělení je věnován prostor receptuře dermatologické, která je v lékárnách nejběžnější.

Lokální kortikosteroidy

Kortikosteroidy používané v dermatologii jsou odvozeny od přirozených hormonů kortisolu

a hydrokortisonu, používají se polosyntetické a syntetické deriváty. Strukturálními obměnami vznikla řada látek s mnohonásobně vyšším účinkem. Novější výzkum se soustřeďuje na vývoj sloučenin s lepším bezpečnostním profilem.

Lokální kortikosteroidy slouží v dermatologii k zevní léčbě zánětlivých a hyperproliferativních onemocnění. Terapeutický efekt je výsledkem jejich protizánětlivé, imunosupresivní, vazokonstrikční a antiproliferativní aktivity (1, 2).

■ **Protizánětlivá aktivita** kortikosteroidů je nespecifická – v místě aplikace tlumí akutní i chronické zánětlivé dermatózy bez ohledu na to, zda vyvolávající agens je mechanické, chemické, mikrobiální nebo imunologické. Spolu s **aktivitou vazokonstrikční** se klinicky účinek projevuje zmenšením edému a snížením intenzity subjektivních příznaků, tj. svědění nebo bolesti.

■ **Imunosupresivní účinek** se využívá k potlačení imunitní odpovědi u kontaktního alergického ekzému. Zároveň se ale snižuje obranyschopnost proti bakteriální, virové a mykotické infekci.

■ **Antiproliferativní účinek** spočívá v útlumu mitotické aktivity a syntézy DNA keratinocytů, fibroblastů i buněk tukové tkáně. Využívá se především k léčbě pacientů s psoriázou, u nichž je mitotická aktivita epidermis urychlena 4–8krát. Antiproliferativní účinek vede k atrofickým změnám; je výraznější u zástupců fluorovaných kortikosteroidů (3).

Použití

Kožní onemocnění reagující na léčbu lokálními kortikosteroidy uvádí Tab. 1. Úspěch léčby závisí na přesné diagnóze, výběru odpovídající kortikoidní molekuly se zřetelem na vhodné



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

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2019; 15(2): 111–116
Článek přijat redakcí: 5. 12. 2018
Článek přijat k publikaci: 14. 2. 2019

vehikulum, sílu kortikosteroidu, frekvenci a délku aplikace a pečlivé sledování možných nežádoucích účinků (2).

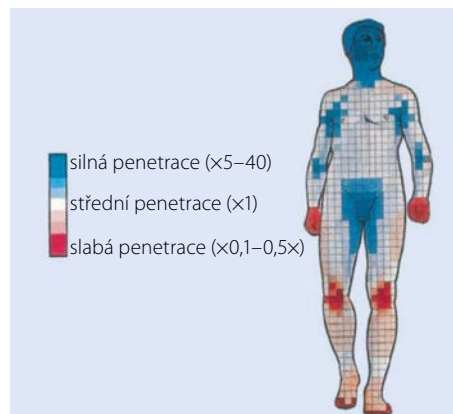
Farmakokinetika

Perkutánní absorpce a následný účinek léčivé látky z lokálně podávané lékové formy závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva a galenickém zpracování a stavu pokožky léčené oblasti. Děj probíhá ve čtyřech krocích:

1. Uvolnění léčivé látky z přípravku difúzí.
2. Penetrace: průnik látky přes rohovou vrstvu kůže (stratum corneum), což je vícevrstevný keratinizovaný dlaždicový epitel tloušťky od 30 µm do 4 mm. V závislosti na léčené oblasti těla mohou být definovány různé indexy penetrace (Obr. 1).
3. Permeace: difuze do epidermis a dermis; následuje vazba a aktivace glukokortikoidních receptorů.
4. Systémová absorpce: difuze látky do lymfatických a krevních cév (1).

Perkutánní penetrace je primárně závislá na tloušťce a architektuře rohové vrstvy epidermis, která určuje propustnost kůže pro kortikosteroidní sloučeniny. Vyšší penetrace je při zeslabené nebo porušené rohové vrstvě, při hyperemii a zvýšené kožní teplotě u zánětlivých kožních chorob; také u dětí a starých lidí (3).

Obr. 1. Gradient penetrace lokálních kortikosteroidů



Složení a povaha vehikula a způsob aplikace léčivého přípravku mají vliv na penetraci léčiva:

- Penetrace účinné látky je obecně výraznější, čím vyšší je obsah tuku ve vehikulu.
- Hydratace pokožky mastovým základem umožňuje lepší transport molekuly léčiva přes stratum corneum (2).

Tab. 1. Kožní nemoci reagující na léčbu lokálními kortikosteroidy

ekzémy	atopická dermatitida, kontaktní dermatitida, seboroická dermatitida, plenková dermatitida, fotosenzitivní ekzém, ostatní ekzémy
papuloskvamózní nemoci kůže	lupenka, lichen planus
autoimunitní choroby	areátní alopecie, vitiligo, lupus
puchýřnaté choroby	pemfigus, epidermolysis bullosa (nemoc motýlích křídel), bulózní pemfigoid, porfyrie
vaskulární onemocnění	hemangiom
zánětlivá onemocnění	intertrigo, perianální ekzém, peristomální zánět, fimóza
granulomatózní onemocnění	
ostatní	urtikarie, urticaria pigmentosa, popáleniny, lichen sclerosus, mukokéla

Tab. 2. Čtyřstupňová klasifikace lokálních kortikosteroidů

třída účinnosti kortikosteroidů	název látky	koncentrace	halogenace molekuly
I. slabě účinné	hydrokortison	1%	nehalogenovaný
	prednisolon	0,5%	nehalogenovaný
II. středně účinné	hydrokortison-butyát	0,1%	nehalogenovaný
	triamcinolon-acetonid	0,1%	fluorovaný
	fluocinolon-acetonid	0,025%	dvojitě fluorovaný
	dexamethason-acetát	0,025%	fluorovaný
III. silně účinné	betamethason-dipropionát	0,05%	fluorovaný
	betamethason-valerát	0,1%	fluorovaný
	momethason-furoát	0,1%	dvojitě chlorovaný
	methylprednisolon-aceponát	0,1%	nehalogenovaný
IV. velmi silně účinné	klobetasol-propionát	0,05%	chlorovaný, fluorovaný
	fluocinolon-acetonid	0,2%	dvojitě fluorovaný

- Přítomnost povrchově aktivních látek (alkoholy, tenzidy, emulgátory), zvyšují penetraci ovlivněním lipidní části buněčných membrán.
- Výrazné zvýšení penetrace vyvolává propylenglykol, dimethylsulfoxid, urea nebo kyselina salicylová.
- Okluze významně zvyšuje penetraci a resorpci kortikosteroidů (3).

Zvýšená penetrace lokálních kortikosteroidů však nezaručuje vyšší terapeutickou účinnost. Hydrokortison penetruje lépe než fluocinolon, který má výrazně vyšší klinický efekt. Léčebný účinek lokálních kortikosteroidů zřejmě určuje jeho vyšší afinita ke kortikosteroidním receptorům v kůži, tzn. vyšší terapeutický účinek nekoreluje s větším počtem molekul kortikosteroidu, ale s větším účinkem těch, které byly absorbovány (3).

Pro úplnost je třeba dodat, že kromě lokálně účinných molekul kortikosteroidů existují také deriváty, které jsou v aplikaci na keratinizovanou pokožku prakticky neúčinné. Jedná se o ve vodě rozpustné kortikosteroidy ve formě sodných solí, jako např. hemisukcináty, dihydrogenfosforečnany hydrokortisonu, prednisolonu nebo dexamethasonu. Lokálně neúčinné jsou také „mateřské substan-

ce“ některých neesterifikovaných kortikosteroidů jako triamcinolon, betamethason, fluocinolon (4).

Účinnost lokálních kortikosteroidů

Intenzita účinku kortikosteroidů je ovlivňována vazebnou afinitou steroidní molekuly ke steroidnímu receptoru. Receptorová afinita se zvyšuje esterifikací na pozici 17α (vede ke zvýšení rozpustnosti steroidní molekuly v lipidech) a halogenací, zatímco esterifikace na pozici 21 receptorovou aktivitu snižuje. Studie struktury vazby kortikosteroidu na receptor ukazují, že čím je vazba pevnější, tím je vyšší terapeutický efekt (3).

Kortikosteroidy jsou klasifikovány podle jejich účinnosti do čtyř tříd od „slabě účinných“ (třída I) až po „velmi silné“ (třída IV). Tato klasifikace koreluje s relativní receptorovou afinitou jednotlivých látek. Čtyřstupňová klasifikace je používána v Evropě (Tab. 2), zatímco americký systém má sedm skupin: v první skupině jsou nejsilnější účinné kortikosteroidy, účinnost klesá až k sedmé skupině s nejslabším hydrokortison-acetátem (Tab. 3). Americká klasifikace ve větší míře než evropská odráží vliv aplikační formy na konečný léčebný účinek (1–3).

Nežádoucí účinky, terapeutický index

Lokální aplikace kortikosteroidů je obvykle bezpečná a nevede k systémovým vedlejším účinkům, pokud nejsou aplikovány vysoce účinné kortikosteroidy na velkou plochu, okluzivně a po dlouhou dobu (4). **Terapeutický index (TIX)** vyjadřuje poměr mezi žádoucími a nežádoucími účinky léčiv. U lokálních kortikosteroidů jde o sledování poměru účinnosti k systémové bezpečnosti (3). Německá dermatologická společnost rozšířila hodnotící hlediska o několik dalších parametrů a definovala terapeutický index u často používaných látek. Výpočet vychází z individuálního vyhodnocení žádoucích a nežádoucích účinků jednotlivých kortikosteroidů a stanovil se stupeň významnosti jednotlivých parametrů účinnosti a bezpečnosti (1).

Jako parametry účinnosti jsou počítány:

- vazokonstrikce (jako korelát lokální protizánětlivé účinnosti) – významnost 4
- účinnost při atopické dermatitidě v porovnání s ostatními kortikosteroidy – významnost 5
- Parametry bezpečnosti (nežádoucí účinky) jsou:
- atrofie kůže – významnost 6
- ovlivnění osy hypothalamus-hypofýza – významnost 2
- alergenní potenciál – významnost 1

Výsledkem jsou dvě skupiny lokálních kortikosteroidů:

Kategorie I zahrnuje kortikosteroidy s hodnotou **TIX 1–2**, u kterých je poměr mezi žádoucími a nežádoucími účinky vyrovnaný.

- Hydrokortison (TIX 1,0) má nízký atrofogenní a alergenní potenciál, při správném používání se neočekávají systémové účinky. Protizánětlivý účinek je na druhé straně také velmi slabý.
- Triamcinolon-acetonid (TIX 1,06) má nízký alergenní potenciál, má dobrý antiflogistický účinek, avšak je také atrofogenní a nelze vyloučit systémové účinky.
- Betamethason-valerát (TIX 1,2) má lehce převažující terapeuticky žádoucí účinky nad nežádoucími.
- Klobetasol-propionát (TIX 1,5), u kterého mírně převažuje terapeuticky žádoucí velmi silný protizánětlivý účinek nad nežádoucími; je atrofogenní a lze očekávat systémové účinky.

Tab. 3. Klasifikace lokálních kortikosteroidů dle WHO

účinnost	třída	název látky	léková forma
velmi vysoká	I	klobetasol-propionát	krém 0,05%
vysoká	II	betamethason-dipropionát	mast 0,05%
	III	betamethason-dipropionát	krém 0,05%
		betamethason-valerát	mast 0,1%
střední	IV	triamcinolon-acetonid	mast 0,1%
		fluocinolon-acetonid	mast 0,025%
	V	triamcinolon-acetonid	krém 0,1%
		betamethason-dipropionát	lotio 0,02%
		betamethason-valerát	krém 0,1%
		fluocinolon-acetonid	krém 0,025%
		hydrokortison-butyrate	krém 0,1%
nízká	VI	triamcinolon-acetonid	lotio 0,1%
		betamethason-valerát	lotio 0,05%
	VII	fluocinolon-acetonid	roztok 0,01%
		sodná sůl dexamethasonfosfátu	krém 0,1%
		hydrokortison-acetát	krém 1%

Tab. 4. Optimální hodnoty pH stability kortikosteroidů a rozsah pH v receptuře (6, 12)

účinná látka	pH optimum látky	pH vhodné v receptuře
betamethason-valerát	3,5	2–5
betamethason-dipropionát	4	4–8
dexamethason	2–7	
dexamethason-acetát	2–7	
fluocinolon-acetonid	4	2–5
hydrokortison	3,5–4,5	3–6
hydrokortison-acetát	4,5	3–7
klobetasol-propionát	3,2	4–6
momethason-furoát	1,5–8	
prednisolon	3–6,5	
triamcinolon-acetonid	2–9	

Kategorie II s hodnotou **TIX 2–3**, kde terapeuticky žádoucí účinky výrazně převyšují; jde o novější generaci již nefluorovaných sloučenin:

- Prednikarbát (TIX 2,0) a methylprednison-aceponát (TIX 2,25) nejsou v ČR pro magistraliter přípravu dostupné látky, mají nízký atrofogenní potenciál a při správném používání se systémové účinky prakticky nevyskytují.
- Mometason-furoát (TIX 2,25) má podobný bezpečnostní profil jako předchozí dvě látky. S opatrností lze použít na obličej a je vhodný i u malých dětí (5).

Kontraindikací lokálních kortikosteroidů je aplikace u specifických kožních zánětů, virových infekcí kůže (např. opary, neštovice, kondylomata, bradavice), acné vulgaris, rosacey, periorální dermatitidy, parazitárních dermatóz, otevřených ran, bérkových vředů (3).

Magistraliter příprava

Dermatologická receptura umožňuje zohlednit individuální požadavky pacienta. Jedná se především o situace, kdy je potřeba:

- upravit účinné koncentrace léčivé látky (např. mast s betamethason-dipropionátem 0,0192%)
- kombinovat léčivé látky (např. krém s mometason-furoátem a karbomethopendecinium-bromidem)
- formulovat léčivou látku do určitého vehikula (např. emulze s triamcinolon-acetonidem).

Požadavky z praxe postupně vedly k rozšíření nabídky dostupných farmaceutických substancí kortikosteroidů, které se dříve v hojně míře používaly k přípravě individuálních léčivých přípravků ve formě HVLP. Při přípravě se buď ředily čistými vehikuly, nebo mísily s dalšími HVLP obsahujícími

léčiva jiných farmakoterapeutických skupin, jako např. antitumorka apod. Je třeba podotknout, že pokud SPC konkrétního HVLV vysloveně nepovoluje použití do IPLP, jedná se o postup non-lege artis. Dnes proto máme pro magistraliter přípravu k dispozici řadu čistých léčivých látek nejen ze skupiny kortikosteroidů, ale také četná antiinfektiva apod. Příprava může probíhat nejen lege artis, ale zároveň pak máme k některým recepturám dostupné údaje o stabilitě a době použitelnosti individuálně připravovaných léčiv.

Fyzikálně-chemické vlastnosti

Farmaceutické substance lokálních kortikosteroidů jsou ve formě bílého nebo téměř bílého krystalického prášku, některé látky jsou dodávány jako mikronizované.

Kortikosteroidy ve formě alkoholů; estery s kyselinou octovou (acetáty), valerovou, propionovou, nebo acetonidy jsou obvykle špatně rozpustné až prakticky nerozpustné ve vodě a v lipidech. V ethanolu 95% jsou většinou mírně až dobře rozpustné, v propylenglykolu a isopropylalkoholu jsou některé látky mírně rozpustné.

Oproti tomu sodné soli (hemisukcináty, dihydrogenfosforečnany) vzniklé parciální esterifikací vícesytnými kyselinami jsou dobře rozpustné ve vodě. Lokálně na kůži neúčinné soli kortikoidů se používají k přípravě tekutých lékových forem, jako jsou injekční roztoky, oční, ušní a nosní kapky, nebo inhalační roztoky (4).

Stabilita

Kortikosteroidy jsou látky citlivé na světlo. **Fyzikální stabilitu** přípravku může snižovat rekrystalizace částic kortikosteroidů za nepříznivých podmínek, zejména u prednisolonu v hydrofilních vehikulech. Z hlediska rozkladných reakcí ohrožuje **chemickou stabilitu** oxidace a hydrolýza, popř. izomerizace. Molekuly kortikosteroidů esterifikované v pozici C-21, jako například hydrokortison, dexamethason, prednisolon, jsou ve formě acetátů vůči rozkladným reakcím odolnější než jejich alkoholové formy. **U bezvodých oleofilních mastí je stabilita dobrá** (6, 7). Stabilita přípravků obsahujících vodu je závislá na dalších faktorech:

- Rozpuštěním účinné látky ve vehikulu se stabilita snižuje.
- Silně kyselé, nebo naopak příliš zásadité pH prostředí stabilitu snižuje.

Tab. 5. Charakteristika mastových a krémových základů

	Obsah vody (%)	Další hydrofilní složky	pH vehikula	konzervant	poznámka
Ambiderman	70	5 % (propylenglykol)	6,4–7,0	parabeny	anionaktivní, citlivý na změny pH
Basiscreme DAC	40	10 % (propylenglykol)	5–6	propylenglykol	ambifilní
Cremor anionicus	70	-	7–7,6	parabeny	anionaktivní
Cremor neoquasorb	40	10 % (glycerol)	4,6–5,0	parabeny, kys. sorbová, kys. dehydrooctová	kyselé pH
Cutilan	10	-	7,7–8,2	parabeny	emulgátor stearan hlinitý a zinečnatý

Tab. 6. Porovnání stability kortikosteroidních přípravků s oxidem zinečnatým v závislosti na typu vehikula (11)

účinná látka	vehikulum obsahující vodu	bezvodý základ
betamethason-valerát	nízká stabilita, doporučuje se záměna za betamethason-dipropionát	
betamethason-dipropionát	2 týdny	4 týdny
dexamethason	2 týdny	4 týdny
dexamethason-acetát	4 týdny	3 měsíce
hydrokortison	2 týdny	4 týdny
hydrokortison-acetát	4 týdny	3 měsíce
prednisolon	nízká stabilita	4 týdny
triamcinolon-acetonid	4 týdny	3 měsíce

- Přítomnost kovových iontů zejména měďnatých stabilitu snižuje – přidáním komplexotvorných činidel vázajících tyto ionty (edetan disodný) se snižuje rychlost rozkladných reakcí.
- Vysoký obsah alkoholu a propylenglykolu ve vodné fázi i při zvýšení rozpustnosti kortikosteroidů rozkladné reakce zpomaluje.
- Vliv na stabilitu mají další léčivé a pomocné látky, které mohou způsobit např. nežádoucí oxidaci.
- Adjustace přípravků do vhodných obalů, které snižují působení světla a kyslíku, pozitivně přispívá k vyšší stabilitě (7).

Vliv pH na stabilitu hydrofilních přípravků

Optimální hodnota pH se z hlediska stability nachází u většiny látek v mírně kyselé oblasti (Tab. 4). Betamethason-valerát nebo klobetasol-propionát vyžadují prostředí kyselější, a naopak triamcinolon-acetonid snáší poměrně široké rozpětí hodnot pH 2–9. Je proto vhodné, aby pH přípravků přibližně korespondovalo se stabilitním optimem zpracovaných kortikosteroidů. Orientační hodnoty pH běžně používaných základů uvádí Tab. 5. Je třeba mít na paměti, že výsledné pH

ovlivňují také další současně zapracovávaná léčiva nebo pomocné látky.

- Ambiderman je lehký hydrokrémový základ, který je spíše neutrální, obtížně se zde upravuje pH, protože při pH nižším než 5,5 ztrácí polotuhou konzistenci (10).
- Cremor neoquasorb je hutnější hydrokrémový základ, který vykazuje kyselější reakci (10).
- Basiscreme DAC je ambifilní základ s mírně kyselým pH, které lze pomocí pufrů dále upravit (4).
- Aniontový krém je hydrokrémový základ neutrální povahy, úprava pH je možná.
- Cutilan je oleofilní emulgující základ mírně alkalického pH (10). Obsahuje 10 % vody a bez úpravy pH není příliš vhodným základem pro kortikosteroidy.

K úpravě pH na hodnotu 4,2 se používá **citrátový pufr**, který tvoří 0,5% roztok kyseliny citronové a 0,5% roztok citranu sodného v poměru 1 : 1. Přidává s v množství 2,5 g od každého roztoku na 100 g přípravku. Slouží ke stabilizaci kortikosteroidů citlivých k hydrolýze. Německá standardizovaná receptura (Neues Rezeptur-Formularium, NRF) doporučuje úpravu pH krémového základu Basiscreme DAC u betamethason-valerátu a klobetasol-propionátu a dobu použitelnosti 1 rok

(8). K úpravě pH se může použít i **pufr laktátový**, který stabilizuje Oleokrém s betamethasonem 0,025% (16). Laktátový pufr tvoří směs kyseliny mléčné v množství 1 g a roztoku mléčnanu sodného 50% v množství 4 g na 100 g přípravku.

Hydrofilní krém s betamethason-valerátem 0,1% (NRF 11.37)

Rp.	
Betamethasoni-valeras	0,1
Acidi citrici sol. 0,5%	2,5
Natrii citratis sol. 0,5%	2,5
Basiscreme DAC	ad 100,0
M.f. crm.	

D. S. 1–2× denně tenče

Kombinace s oxidem zinečnatým

Pro posouzení stability je rozhodující, zda se jedná o přípravek bezvodý, nebo zda vodnou fázi obsahuje. V bezvodých přípravcích se oxid zinečnatý nerozpouští, a proto je vliv na stabilitu malý. U přípravků s obsahem vodné fáze urychlují zinečnaté ionty hydrolytické a oxidační reakce. Přítomnost oxidu zinečnatého může posouvat pH do alkalické oblasti a další úprava pH je tím znesnadněna. Obecně platí, že

- koncentrace oxidu zinečnatého v přípravku nehraje roli,
- čím vyšší je podíl kortikosteroidu rozpuštěného ve vodné fázi, tím horší je stabilita,
- estery kortikosteroidů mají často lepší stabilitu než alkoholové formy,
- bezvodé přípravky obsahující oxid zinečnatý mají obvykle delší dobu použitelnosti (7).

Výše uvedené aspekty stability kortikoidních přípravků s oxidem zinečnatým shrnují výstupy z Centrální laboratoře německých lékárníků (Tab. 6).

Způsoby zpracování kortikosteroidů do vehikul

Zpracování kortikosteroidů může být buď přímá formulace čistých léčivých látek, nebo použití recepturních koncentrátů, jako jsou trituratione a zásobní masti. Způsob převedení látky do vehikula závisí na rozpustnosti léčiva, na povaze základu a také na množství navažované substance.

Rozpouštěním se připravují léčivé přípravky ve formě roztoků, popř. gelů. Nutnou podmínkou je dobrá rozpustnost látky ve zvolené koncentraci ve vehikulu. Obvykle jde o vodné-alkoholové roztoky

obsahující ethanol, isopropylalkohol nebo propylenglykol. Příkladem je receptura Salicylového lihu 2% s triamcinolon-acetonidem 0,2% (NRF 11.39), který má dobu použitelnosti 6 měsíců (4).

Salicylový líh 2% s triamcinolonem-acetonidem 0,2% (NRF 11.39)

Rp.	
Triamcinoloni-acetonidi	0,2
Acidi salicylici	2,0
Ethanoli 70%	ad 100,0
M. f. sol.	

D. S. 1–2× denně na ložiska

Rozpustnost některých kortikosteroidů v propylenglykolu se využívá k přípravě tekutých triturationí sloužících jako meziprodukty k dalšímu zpracování. Příkladem je 1% roztok dexamethason-acetátu:

Dexamethasoni acetat	1,0
Propylenglycolum	ad 100,0

Doba použitelnosti doporučovaná v pokynu SÚKL LEK-5 verze 8 je 6 měsíců při teplotě 2–8 °C (14). Existují údaje o delší době použitelnosti bez nutnosti uchovávat trituratione v chladničce. Jedná se o propylenglykolový roztok dexamethasonu 1% (Solutio Dexamethasoni 1% ASR) s dobou použitelnosti 1 rok (15). Analogicky můžeme připravit 1% triturationi fluocinolon-acetonidu nebo 1% roztok triamcinolon-acetonidu.

Emulgováním propylenglykolových roztoků je možné zpracovat kortikosteroidy do emulgujících mastových základů.

Tetracyklinová mast 2% s dexamethason-acetátem 0,02%

Rp.	
Dexamethasoni acetatis sol. 1%	2,0
Tetracyclini hydrochloridi	2,0
Ung. constituentis pro antib.	ad 100,0
Basiscreme DAC	
M. f. ung.	

D. S. 2× denně na ložiska

Postup přípravy: Rozdrobněný tetracyklin-hydrochlorid se rozetře s malým množstvím tekutého parafinu, přidá se asi 5–10 g mastového základu a důkladně se promísí. Po přidání dalšího množství základu se přimísí roztok dexamethason-acetátu a promísí se. Nakonec se doplní mastovým základem do požadovaného množství a řádně zhomogenizuje.

Tetracyklin-hydrochlorid je v emulgujícím oleofilním základu pro antibiotika suspendován a dexamethason-acetát vemulgován v podobě propylenglykolového roztoku.

Supendování je nejuniverzálnější způsob zpracování kortikosteroidů do polotuhých přípravků na kůži. Supendování se využívá u vehikul neemulgujících, jako např. bílá vazelína, a mělo by se upřednostnit u hydrokrémů. U kortikosteroidů s nízkou rozpustností v propylenglykolu nelze připravit tekutou triturationi (betamethason-dipropionát, mometason-furoát apod.) a pak ani jiný způsob zpracování do vehikul nepřichází v úvahu.

Látku je možné zpracovat přímo – u základů měkčí konzistence se nejprve léčivá látka přemísí s malým množstvím základu a důkladně zhomogenizuje. U tužších, zejména oleomastových základů je vhodné nejprve přemíslení s malým množstvím pomocné látky tekuté. U oleomastí, oleokrémů a ambifilního základu Basiscreme DAC to může být rostlinný olej, střední nasycené triglyceridy (neutrální olej) nebo tekutý parafin.

Přímé zpracování se provádí zejména u kortikosteroidů navažovaných v řádech desetin až jednotek gramů (hydrokortison, prednisolon).

Ung. lenines s hydrokortison-acetátem 0,5%

Rp.	
Hydrocortisoni acetatis	0,5
Ung. lenientis	ad 100,0
M. f. ung.	

D. S. 1–2× denně na svědivá místa

U kortikosteroidů silnějších tříd účinnosti jsou navažovaná množství mnohem menší, v řádech setin gramů, a trituratione přesňují navážku a zlepšují homogenitu přípravku.

Trituratione – triturované prášky obsahující kortikosteroid v indiferentním plnivu. U nás se používá zpravidla rýžový škrob. V praxi se využívá např. 10% trituratione dexamethason-acetátu nebo 10% trituratione betamethason-dipropionátu. Někteří autoři doporučují s ohledem na navážky betamethason-dipropionátu netypickou koncentraci 12,8 %.

V Německém kodexu léčivých přípravků (DAC) jsou dokonce některé v zahraničí používané trituratione monografovány: 10% škrobové trituratione betamethason-valerátu, dexamethasonu, prednisolonu a triamcinolon-acetonidu. Doba použitelnosti se doporučuje 3 roky (8). U betamethason-valerátu a triamcinolon-acetonidu je monografována ještě 10% mannitolová trituratione.

V lékárnách se připravuje nejčastěji škrobová triturační s 10 % betamethason-dipropionátu.

Jedná se o neemulgující oleomast, ve které je suspendovaný betamethason-dipropionát ve formě škrobové triturační. Navážka 0,192 g 10% triturační (nebo 0,15 g triturační 12,8%) se rozetře s asi 0,5 g tekutého parafinu a přidá se malé množství bílé vazelíny a důkladně se promísí. Následně se přidává zbývající množství bílé vazelíny a tekutého parafinu, vždy za řádného promísění.

Mast s betamethason-dipropionátem 0,0192% (16)

Rp.	
Betamethasoni dipropionatis	0,0192
Paraffini liquidi	20,0
Vasellini albi	ad 100,0
M. f. ung.	
D. S. večer na ložiska	

Příprava za použití **zásobních mastí** je další možností, jak lze zpracovat lokální kortikosteroidy do polotuhých přípravků na kůži, zejména v případě ustálené preskripce určitého typu dermatologických receptur. V praxi se používá mast s fluocinolon-acetonidem 0,025%:

Fluocinolonová mast 0,025%

Fluocinoloni-acetonidum	0,025
Propylenglycolum	2,475
Adeps lanae	5,0
Vaselinum album	ad 100,0

LITERATURA

- Högger P. Glucocorticoidhaltige Magistralrezepturen. Pharm Unserer Zeit, 2010; 39(4): 294–299
- Bandyopadhyay D. A treatise on topical corticosteroids in dermatology. Use, misuse and abuse. Singapore: Springer Nature, 2018: 333
- Viktorinová M. Přehled lokálních kortikosteroidů v dermatologii 1. Možnosti léčby kožních chorob kortikosteroidními externy. Klin Farmakol Farm 2006, 20(4): 202–210
- Garbe C, Reimann H. Dermatologische Rezepturen. 2. vyd. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005: 320
- Luger T, Loske KD, Elsner P et al. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – Therapeutischer Index. J Dtsch Dermatol Ges, 2014; (2): 629–634
- Willner B, Cutt I. Galenische Übungen. 18. vyd. Eschborn:

Zásobní mast obsahující emulgovaný roztok fluocinolon-acetonidu, je alternativou k HVLP Flucinar mast 15 g, který se v některých oblastech ČR často předepisuje do magistraliter přípravků. Doba použitelnosti je 6 měsíců (9). Používá se k přípravě oleomastí:

Chloramfenikolová mast 2% s fluocinolon-acetonidem

Rp.	
Fluocinoloni acet. ung. 0,025%	30,0
Chloramfenicoli	2,0
Synderman	ad 100,0
M. f. ung.	
D. S. 1–2× denně tence	

První možností, jak zpracovat chloramfenikol, je jeho rozpuštění v horkém propylenglykolu (rozpuštnost v poměru 1 : 5) a po vychladnutí roztoku emulgování do směsi Syndermanu se zásobní mastí s fluocinolon-acetonidem 0,025%. V tomto případě celkové množství propylenglykolu v konečném přípravku nepřesahuje 11 %. Propylenglykol v koncentraci nad 15 % ale může působit dráždivě, a tak se při vyšších koncentracích chloramfenikolu volí jeho suspendování. Látka se nejprve důkladně rozdrobní a následně předmísí s tekutým parafinem a postupně suspenduje ve směsi Syndermanu a zásobní masti s fluocinolon-acetonidem 0,025%.

DAC uvádí i několik zásobních mastí s kortikosteroidy. Jedná se o 1% dexamethason

v bílé vazelíně, nebo základu Basiscreme DAC, 1% mometason-furoát v Basiscreme DAC, 2% triamcinolon-acetonid v bílé vazelíně apod. Doba použitelnosti zásobních mastí na bázi bílé vazelíny je doporučena 1 rok (8). Vazelínové recepturní koncentráty se používají nejen pro přípravu oleofilních mastí, ale i k přípravě krémů, protože Basiscreme DAC je ambifilní základ.

Mezi průmyslově vyráběné zásobní masti dostupné v ČR patří mast s dexamethason-acetátem 0,05% dodávaná pod názvem Unguentum dexacetas 0,05%-S, která obsahuje mastový základ typu Synderman.

Závěr

Individuální příprava léčivých přípravků obsahujících lokální kortikosteroidy tvoří podstatnou část dermatologické receptury. Před vlastní přípravou je třeba zhodnotit formální stránku předpisu, zda předepsané množství kortikosteroidu a dalších účinných látek odpovídá účinným a smysluplným koncentracím a doporučená terapeutická koncentrace není překročena. Podle charakteru účinných látek, povahy vehikula a množství navažovaných složek se zvolí optimální technologický postup.

Vzhledem k tomu, že kortikosteroidy patří mezi léčiva silně účinná a jsou navažovány v malém množství, musí příprava probíhat velmi pečlivě a s důrazem na důkladnou homogenizaci.

- Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, 2011: 482
- DAC/NRF-Rezepturhinweis Glucocorticoide. Dostupné z https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=785 (datum náhledu 1. 11. 2018)
- Deutschen Arzneimittel-Codex (DAC)/Neues Rezeptur-Formularium (NRF). vydání 2015, Stuttgart: Govi-Verlag Eschborn, 2015.
- Sklenář Z, Horáčková K. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře IX – fluocinolon-acetonid. Prakt. Lékař. 2011; 7(3): 121–125
- Sklenář Z. Magistraliter receptura v dermatologii. 1. vyd. Praha: Galén, 2009: 441
- DAC/NRF-Rezepturhinweis Zinkoxid. dostupné z https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rh-ausgabe&nrf_id=979 Datum náhledu 1. 11. 2018

- Tabellen für die Rezeptur Plausibilitätsprüfung in der Apotheke. 10. vydání. Eschborn: Avoca - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH, 2018: 94
- Fritsch P, Schwarz T. Dermatologie Venerologie Grundrissen. Klinik. Atlas. 3. vydání. Berlin: Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2018: 1216
- Pokyn SÚKL LEK-5 verze 8. Dostupné z <http://www.sukl.cz/lekarny/lek-5-verze-8> (datum náhledu 30. 11. 2018)
- DAC/NRF-Rezepturfinder. dostupné z <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=rezepturenfinderdetail&uid=2855> Datum náhledu 27. 1. 2019
- Sklenář Z, Horáčková K. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře VIII – betamethason-dipropionát. Prakt. Lékař. 2011; 7(2): 76–79