Transdermální léčivé přípravky dostupné v České republice a základní principy jejich aplikace

Andrej Kováčik, Barbora Vraníková

Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

Transdermální podání umožňuje systémovou aplikaci léčiv přes kůži, aniž by pacient musel přípravek požírat (podání per os) nebo podstoupit invazivní injekční aplikaci (např. podání intra venam). Podání transdermálních lékových forem přináší řadu výhod, avšak jejich účinek může být významně snížen nesprávnou technikou aplikace, která je u jednotlivých přípravků odlišná. Tato práce přináší základní přehled kapalných, polotuhých a tuhých transdermálních léčivých přípravků dostupných v České republice a zaměřuje se na informace o jejich správné aplikaci.

Klíčová slova: transdermální aplikace, polotuhé přípravky, magistraliter příprava, transdermální náplasti.

Transdermal medical preparations available in Czech Republic and basic principles of their application

Transdermal application allows to administer the drug through the skin with the systemic effect, without the need for the preparation to be swallowed (oral administration) or for the patient to undergo the invasive application of injection (e.g., intravenous administration). Transdermal delivery offers a wide range of benefits; however, their effect may be significantly affected by the improper technique of the application that differs for each preparation. This paper introduces the basic overview of liquid, semi-solid and solid transdermal delivery systems available in Czech Republic with the specific focus on their correct application.

Key words: transdermal application, semi-solid preparations, magistral preparation, transdermal patches.

Transdermální lékové formy jsou přípravky aplikované na kůži, které mohou být jak kapalného (roztoky), polotuhého (krémy a gely), tak i tuhého (náplasti) charakteru. Jejich hlavní výhoda spočívá v dosažení systémového účinku podávaných léčiv nebolestivou, neinvazivní aplikací přípravku, která navíc umožňuje obejít first-pass metabolismus léčiva. Tento typ podání je možné s výhodou použít také u léčivých látek, které jsou citlivé ke kyselému prostředí žaludku, či náchylné na rozklad enzymy přítomnými v tenkém střevě, nebo léčiv, která naopak dráždí gastrointestinální trakt (1–3). Všechny výše uvedené výhody jsou však výrazně ovlivněny správnou metodou aplikace přípravků, která je u jednotlivých typů lékových forem odlišná.

Kapalné lékové formy

Jediným registrovaným léčivým přípravkem z řady kapalných lékových forem je přípravek

Lenzetto® (Gedeon Richter, HUN), jenž je indikován pacientkám u hormonální substituční terapie. Jedná se o alkoholový roztok estradiolu s přídavkem oktisalátu (oktyl-salicylát), urychlovače permeace (2, 3). Ethanol plní nejen klasickou úlohu rozpouštědla, ale společně s oktisalátem podporuje přestup estradiolu přes kůži. Po aplikaci dojde částečně k jeho odpaření, což umožní poměrně rychlou tvorbu tenkého filmu v místě aplikace. Roztok je naplněn do plastové nádoby s dávkovačem, který zajišťuje uvolnění obsahu v deklarované dávce (objem 90 µl roztoku jedním stisknutím, což představuje 1,58 mg hemihydrátu estradiolu/1,53 mg estradiolu). Součástí balení je i speciální plastový trychtýř umožňující pohodlnou aplikaci přípravku. Před prvním použitím se musí zprůchodnit pumpička aplikátoru třikrát za sebou opakovaným stříknutím s nasazeným ochranným krytem. Následně se kryt odklopí

a nádoba se ve svislé poloze přiloží na zdravou, čistou a suchou pokožku předloktí. Jakékoliv jiné přípravky, včetně přípravků kosmetických, by měly být naneseny alespoň hodinu před plánovaným podáním přípravku. Po aplikaci přípravku Lenzetto® je nezbytné minimálně dvě minuty počkat, dokud nedojde k již zmíněnému zaschnutí vzniklého filmu. Exponované místo by se nemělo minimálně hodinu po aplikaci omývat (4).

Polotuhé lékové formy

Karbomerové gely

Častější využití, v porovnání s kapalnými lékovými formami, mají formy polotuhé konzistence; nejčastěji karbomerové gely. Karbomery patří mezi syntetické polymerní látky (dlouhé řetězce kyseliny polyakrylové), které získávají charakteristické vlastnosti (schopnost vytvořit

3-D síť a tvořit polotuhý viskózní systém) po zneutralizování kyselých funkčních skupin vhodnou bází, zejména vodnými roztoky hydroxidů, trolaminu aj. (5). Tyto gely jsou využívány v podání jak ženských, tak mužských pohlavních hormonů.

Přípravek Oestrogel® (Laboratories Besins-International, FRA) je tvořen hemihydrátem estradiolu (60 mg/100 g přípravku) s přídavkem ethanolu v gelovém základu, který napomáhá přestupu léčiva. Tento přípravek, jehož výdej je vázán na lékařský předpis, je indikován v prevenci osteoporózy u postmenopauzálních žen. Součástí primárního obalu přípravku (tuba) je rovněž dávkovač (mělký plastový žlábek), který umožňuje odměření dávky. Na žlábků je vyznačeno, jak dlouhý proužek gelu má být vymáčknut, aby bylo dosaženo dávky 2,5 g gelu (odpovídající 1,5 mg hemihydrátu estradiolu). Doporučenou dávkou je jeden naplněný dávkovač denně; Oestrogel® se aplikuje po dobu 24 až 28 dnů v měsíci na čistou a neporušenou kůži, přednostně po umytí (ráno nebo večer). Přípravek se z dávkovače roztírá opatrně, není ho potřeba vmasírovat a tato oblast se nesmí minimálně dvě minuty zakrývat oblečením. Vhodná místa aplikace zahrnují břicho, stehna, ramena, paže, dále bedra, ne však prsy (6).

Gelový základ na bázi polyakrylátů lze nalézt i v přípravku Testavan® (Ferring Pharmaceuticals CZ, CZE; 20 mg testosteronu/g gelu), který navíc obsahuje propylenglykol. Primární obal je tvořen speciální tubou s pumpou, která je navržena pro 56 plnohodnotných dávek. Dávkovací pumpa je navíc opatřena aplikátorem s ochranným víčkem. Zahajovací dávka u pacienta, léčeného v hormonální substituční terapii, je jedno stlačení pumpy (23 mg testosteronu), maximální dávka v této indikaci jsou tři stlačení (celkově 69 mg testosteronu). Aplikátorem se gel rovnoměrně roztírá po horní části paže a ramene. Po rozetření se aplikátor důkladně očistí ubrouskem, přiklopí ochranným krytem a nasadí zpátky na nádobku přípravku. Podobně je potřeba postupovat u gelového přípravku Androgel® (Besins Healthcare, BEL), obsahujícího 16,2 mg testosteronu na gram přípravku. Doporučená dávka jsou dvě zmáčknutí dávkovací pumpy (40,5 mg testosteronu), nejvíce však zmáčknutí čtyři. Originální balení je koncipováno na 60 dávek. Přípravek se aplikuje dospělým mužům jednou denně ráno, a to v tenké vrstvě v oblasti ramen a horní části paží. Lékárník musí pacienta upozornit, aby přípravky s obsahem testosteronu neaplikoval do oblasti varlat nebo na

Tab. 1. Léčivé látky v registrovaných a obchodovaných transdermálních náplastech v ČR s uvedením jejich indikace

Léčivá látka	Indikace	Léčivé přípravky*
buprenorfin	chronická bolest	Buprenorphine Actavis® (Actavis Group PTC, ISL), Buprenorfin Mylan® (Mylan Ireland Limited, GBR), Buprenorphine Sandoz® (Sandoz, CZE), Bupretect® (G.L. Pharma GmbH, AUT), Transtec® (Grünenthal GmbH, DEU)
diklofenak	zánět/bolest	Flector EP Tissugel® (IBSA Slovakia, SVK)
estradiol	HST	Estrahexal® (Hexal AG, DEU), Evra® (Janssen-Cilag International, BEL)
fentanyl	chronická bolest	Adolor® (Stada Arzneimittel AG, DEU), Dolforin® (Gedeon Richter, HUN), Durogesic® (Janssen-Cilag, CZE), Fentalis® (Sandoz, CZE), Fentanyl Mylan® (Mylan Ireland Limited, IRL), Fentanyl-Ratiopharm® (Ratiopharm, DEU), Matrifen® (Takeda Pharma A/S, DNK)
nikotin	odvykání kouření	Nicorette Invisipatch® (McNeil AB, SWE)
rivastigmin	Alzheimerova a Parkinsonova nemoc	Exelon® (Novartis Europharm Limited, IRL)
rotigotin	Parkinsonova nemoc	Neupro® (UCB Pharma, BEL)

*Souhrny údajů o přípravcích lze najít na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (14).

penis, jelikož může dojít k podráždění těchto partií. Gely s pohlavními hormony se nevtráží, jen se volně rozetrou a po aplikaci se nechají přibližně pět minut schnout do vytvoření souvislého filmu (7, 8).

Krémové základy pro magistraliter přípravu

V magistraliter přípravě lze pro polotuhé transdermální formy zvolit snadno vstřebatelný komerční hydrokrémový základ Pentravan® (angl. Penetration enhancing vanishing cream). Základ obsahuje matrix z lipozomů (na bázi sójového lecitinu), která umožňuje inkorporaci léčivých látek do výsledného krému. Pentravan® je vhodný pro zhotovování přípravků s obsahem analgetik a nesteroidních antiflogistik (např. diklofenak), dále antiemetik či pohlavních hormonů (např. testosteron). Pentravan® má přirozeně chladicí efekt (je to emulze o/v) a nezanechává mastný film na pokožce. Tento krémový základ nachází uplatnění i v dermálních přípravcích. U těchto přípravků se předpokládá, že léčivo působí v nižších vrstvách epidermis/dermis. Typickým příkladem jsou receptury obsahující lokální anestetika (např. Cremor cum tetracaino), která se využívají ke znečistlivění kůže před drobnými chirurgickými zákroky (9).

Cremor cum tetracaino	
Rp.	
Tetracaini hydrochloridi	1,0
Aq. purif.	q. s.
Pentravan	ad 50,0
M. f. crm.	
D. ad oll.	
D. S. Potřít v tenké vrstvě.	

Příprava spočívá v navázání rozdrobněného hydrochloridu tetrakainu do kádinky nebo jiné vhodné nádoby a jeho rozpuštění v dostatečném množství čisté vody (cca 1,5 ml). Vzniklý roztok se postupně přidává (emulguje) ve třecí misce do krémového základu. Další receptury s uvedeným základem lze nalézt v odborné literatuře (9). Hotové magistraliter přípravky jsou adjustovány do kelímku Topi-Click® pro přesné dávkování. Tento primární obal tvoří plastová nádobka, jejíž základna je opatřena plastovým šroubem. Otočením šroubu, doprovázeným slyšitelným kliknutím, je uvolněno požadované množství přípravku (1 dávka/kliknutí = 1,25 ml). Aplikace krému připomíná používání vysouvacích tyčinek kosmetických přípravků (deodorantů).

Tuhé lékové formy

Podání léčiv přes kůži je nejčastěji zprostředkováno pomocí transdermálních náplastí. Jedná se o pružné lékové formy, které jsou tvořeny několika základními vrstvami. V současnosti se používají náplasti matricového typu, resp. náplasti typu drug-in-adhesive, což je jejich nejjednodušší a také nejčastější provedení (10). Léčivá látka v těchto náplastech je rovnoměrně dispergovaná společně s adhezivními látkami, a tvoří tak tuhý kompaktní celek. Transdermální náplasti registrované v ČR slouží k podání derivátů morfinu (fentanyl, buprenorfin) (11, 12), estradiolu (13), diklofenaku, nikotinu, dále rivastigminu a rotigotinu (Tab. 1).

Mezi obecná doporučení používání transdermálních náplastí patří:

- před aplikací je nutné z náplasti odstranit snímatelnou vrstvu,
- náplast nestříhat,
- nedotýkat se adhezivní vrstvy během aplikace,
- náplast nalepit adhezivní vrstvou na neporušenou (nepodrážděnou, neozářenou) pokožku; pokožka má být bez ran a kožních projevů, čistá (omytá pouze vodou) a suchá,
- místo aplikace musí být hladké, bez ochlupení (možno ostříhat, ne však holit),
- pro aplikaci se volí zpravidla oblast trupu, nadloktí, horní části zad, hýždě,
- náplast přitlačit na kůži lehkým tlakem,
- po aplikaci si důkladně umýt ruce.

Dále by měl pacient vědět, že:

- je nutno poznamenat si den, datum a čas nalepení náplasti,
- musí náplast měnit ve stejnou denní dobu,
- náplast musí uchovávat při pokojové teplotě (nedávat např. do lednice),
- místo aplikace se nezahřívá (zabránění přímému slunečnímu záření a horkým koupelím),
- využitou náplast je nutno po aplikaci zlikvidovat stejně jako neupotřebené léčivo.

Závěr

Transdermální podání umožňuje pohodlnou aplikaci léčiv se systémovým účinkem přes kůži. Jelikož se jedná o neinvazivní aplikaci, jsou tyto lékové formy, zejména maticové náplasti, pacienty velmi dobře snášeny, zaručují lepší komfort během užívání, což se výrazně projeví na dobré compliance pacienta. Jejich účinnost je však do značné míry ovlivněna správnou technikou a místem aplikace, proto je důležitým úkolem vydávajícího lékárníka pacienta fundovaně poučit o správném užívání a zacházení s léčivým přípravkem.

LITERATURA

1. Hrabálek A, Vávrová K. Lze překonat kožní bariéru? Prakt. Lék. 2005; 1: 8–11.
2. Kováčik A, Kopečná M, Vávrová K. Permeation enhancers in transdermal drug delivery: benefits and limitations. Expert Opin. Drug Deliv. 2020; 17(2): 145–155.
3. Wiedersberg S, Guy RH. Transdermal drug delivery: 30+ years of war and still fighting. J. Control. Release. 2014; 190: 150–156.
4. SPC Lenzetto dostupné z: www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC128326.pdf & type=spc & as=lenzetto-spc (11. 05. 2020).
5. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of pharmaceutical excipients. 5th ed. Washington, DC: American Pharmacists Association. 2006; 918 p.
6. SPC Oestrogel dostupné z: www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC101199.pdf & type=spc & as=oestrogel-spc (11. 05. 2020).
7. SPC Testavan dostupné z: www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC155721.pdf & type=spc & as=testavan-spc (11. 05. 2020).
8. SPC Androgel dostupné z: www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC126853.pdf & type=spc & as=androgel-spc (11. 05. 2020).
9. Klovřzová S, Lázníčka L. Nové možnosti magistraliter přípravy v dermatologii. Remedia 2015; 25(3): 221–224.
10. Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. Brit. J. Pharmacol. 2015; 172: 2179–2209.
11. Ševčík P, Adam Z. Transdermální buprenorfin. Remedia. 2006; 16(5): 514521.
12. Vondráčková D. Léčení chronické bolesti pomocí opioidních náplastových forem. Ambul. Terapie 2007; 5(3-4): 181-187.
13. Koliba P. Výhody transdermálních forem HRT z pohledu gynekologa. Klin. Farmakol. Farmacie 2015; 29(2): 80-83.
14. Státní ústav pro kontrolu léčiv dostupné z: www.sukl.cz (11. 05. 2020).