

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

Standardní receptura pro přípravu léčivých přípravků v lékárnách

I. Suspenze k aplikaci na kůži

ŠUBERT J.¹, KOLÁŘ J.², VAŠKOVÁ V.²¹Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav chemických léčiv²Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav aplikované farmacie

Došlo: 31. prosince 2007 / Přijato: 2. ledna 2008

SOUHRN

Standardní receptura pro přípravu léčivých přípravků v lékárnách**I. Suspenze k aplikaci na kůži**

Příspěvek shrnuje stav standardní receptury pro přípravu suspenzí k aplikaci na kůži v České republice a porovnává jej se standardní recepturou New German Formulary. Analýza lékařských předpisů suspenzí k aplikaci na kůži realizovaných v lékárnách v České republice ukázala, že 18,8 % předpisů bylo na 50% suspenzi oxidu zinečnatého ve slunečnicovém oleji. Tento přípravek by proto měl být kandidátem na standardizaci cestou lékopisného článku v národní části Českého lékopisu.

Klíčová slova: suspenze k aplikaci na kůži – příprava v lékárnách – standardní receptura NRF – praxe v České republice

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 55–57

SUMMARY

Standard prescriptions for the formulation of medicinal preparations in pharmacies**I. Suspensions for dermal administration**

The paper summarizes the present state of standard prescriptions for the formulation of suspensions for dermal administration in the Czech Republic and compares it with the NRF (Neues Rezeptur-Formularium in Deutscher Arzneimittel-Codex) standard prescriptions. The analysis of medical prescriptions for suspensions for dermal administration dispensed in the pharmacies of the Czech Republic has revealed that 18.8 % of the prescriptions were for 50% suspension of zinc(II) oxide in sunflower oil. This preparation should therefore become a candidate for standardization as a monograph in the national part of the Czech Pharmacopoeia.

Key words: suspensions for dermal administration – formulation in pharmacies – NRF standard prescriptions – practice in the Czech Republic

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 55–57

Má

Přípravky připravované v lékárnách mají i v současnosti důležité místo v terapii. Mimoto jsou oblastí, ve které je farmaceut nezastupitelným odborníkem ¹⁾. Přípravy léčivých přípravků v lékárnách však v České republice, podobně jako v zahraničí, v posledních deseti-

letích ubývá. V České republice k tomu mimo rozšíření nabídky z průmyslové výroby přispívá i nedostatek standardní receptury pro přípravu v lékárnách. Tato problematika je v našich podmínkách dlouhodobě spíše jen diskutovaná než řešená. Po sbírce Praescriptiones

Adresa pro korespondenci:

doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc.
Ústav aplikované farmacie FaF VFU, Brno
Palackého 1–3, 612 42 Brno
e-mail: kolarj@vfu.cz

Tab. 1 Suspenze k aplikaci na kůži v NRF

Složení přípravku*	dobu použitelnosti přípravku v obalu podle NRF**
11.2. Ichthamol 2,5–10,0 g, oxid zinečnatý 20,0 g, mastek 20,0 g, glycerol 85% 30,0 g, čištěná voda do 100 g	6 měsíců a 6 měsíců
11.3. Oxid zinečnatý 20,0 g, mastek 20,0 g, glycerol 85% 20,0 g, ethanol 90% (V/V) 20,0 g, alternativně směs oxidů železa NRF 0,8 g, čištěná voda do 100 g	3 roky a 6 měsíců
11.4. Ichthamol 2,5–10,0 g, oxid zinečnatý 20,0 g, mastek 20,0 g, glycerol 85% 20,0 g, ethanol 90% (V/V) 20,0 g, čištěná voda do 100 g	6 měsíců a 6 měsíců
11.5. Roztok kamenouhelného dehtu DAC 5,0 nebo 10,0 g, oxid zinečnatý 20,0 g, mastek 20,0 g, glycerol 85% 20,0 g, ethanol 90% (V/V) 20,0 nebo 15,0 g, čištěná voda do 100 g	3 roky a 6 měsíců nebo 3 měsíce podle použitého obalu
11.20. Oxid zinečnatý 50,0 g, olivový olej 50,0 g	1 rok ≤ 8 °C a 6 měsíců
11.22. Oxid zinečnatý 20,0 g, mastek 20,0 g, glycerol 85% 30,0 g, alternativně směs oxidů železa NRF 0,8 g, čištěná voda do 100 g	2 roky a 6 měsíců
11.49. Oxid zinečnatý 18,0 g, mastek 18,0 g, emulgující cetylstearylalkohol (typ A) 3,0 g, glycerol 85% 18,0 g, ethanol 70% (V/V) 18,0 g, čištěná voda do 100 g	1 rok a 1 rok nebo 6 měsíců podle použitého obalu
11.66. Polidocanol 600 3,0–10,0 g, oxid zinečnatý 20,0 g, mastek 20,0 g, glycerol 85% 30,0 g, čištěná voda do 100 g	6 měsíců a 6 měsíců
11.109. Oxid zinečnatý 25,0 g, glycerol 85% 5,0 g, neiontový hydrofilní krém SR/NRF 15,0 g, čištěná voda do 100 g	1 rok a 6 měsíců
11.110. Oxid zinečnatý 25,0 g, glycerol 85% 5,0 g, ethanol 90% (V/V) 25,0 g, čištěná voda do 100 g	1 rok a 6 měsíců
11.113. Oxid zinečnatý 50,0 g, stearan hlinitý 0,5 g, střední nasycené triacylglyceroly do 100g	3 roky a 6 měsíců
11.114. Přípravek obsahuje mimo složky uvedené v 11.113. nystatin	6 měsíců a 6 měsíců
21.3. Nystatin 1g, glycerol 85% do 100 g	3 měsíce ≤ 8 °C a 3 měsíce ≤ 8 °C

* Přípravky jsou označeny a řazeny podle jejich označení a řazení v NRF.

** První číselný údaj je doba od přípravy přípravku do prvního otevření obalu, druhý údaj je doba od prvního otevření obalu (uvádí se při výdeji přípravku).

U přípravků připravených v lékárně omezuje NRF při jejich delší stabilitě dobu použitelnosti do prvního otevření obalu na nejvýše 3 roky.

Pharmaceuticae, vydané v roce 1972 přímo Ministerstvem zdravotnictví ČSR ²⁾ a používané celostátně, byly v České republice výsledkem úsilí o sjednocení receptury pro přípravu v lékárnách mimo nepříliš početné lékopisné články jen okresní a krajské receptáře, které se nedočkaly celostátního zastřešení. Dílčí pokusy o ně, jako Praescriptiones Pharmaceuticae 92 ³⁾ a navazující Český farmaceutický kodex (ČFK) ⁴⁾, nebyly vyhlášeny jako závazné, nezávazná byla i dříve známá sbírka Praescriptiones magistrales, která vyšla naposledy v roce 1994 ⁵⁾. Rozsáhlejší standardizaci receptury v České republice prostřednictvím národní části Českého lékopisu nelze očekávat ani v současnosti. V roce 2000 bylo konstatováno, že se nepodařilo dokončit řadu z plánovaných článků léčivých přípravků pro lékárny vzhledem k nedostatečnému laboratornímu zázemí Lékopisné komise ⁶⁾ a nedostatek laboratorních kapacit pro práci na článcích přípravků pro lékárny zřejmě trvá. Záměrem tohoto příspěvku je ukázat na příkladu suspenzí k aplikaci na kůži v německém Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF, dále NRF) ⁷⁾, jak tomu je se standardní recepturou v některých jiných zemích Evropské unie a porovnat standardní recepturu suspenzí k aplikaci na kůži v NRF se současnou situací v České republice, kde standardní recepturu představují zatím jen články Sulfuris suspensio a Zinci oxidi suspensio v Českém lékopisu ⁸⁾, přičemž druhý z těchto článků ve stejném složení přecházel do ČL 2005 ⁸⁾ přes další lékopisy z ČsL 4 vydaného v roce 1987 ⁹⁾ přesto, že v léčebné praxi není příliš často používán a jsou předepisovány přípravky odlišného složení a konzistence. Dále je záměrem příspěvku upozornit na

NRF jako možný zdroj informací pro případ, že se Lékopisná komise MZ ČR a Česká lékárnická komora hodlají problematikou standardizace přípravků připravovaných v lékárnách zabývat v rámci národní části Českého lékopisu intenzivněji, než tomu bylo dosud. Přehled složení suspenzí k aplikaci na kůži uvedených v NRF je v tabulce 1. Tyto suspenze jsou také v příručce ¹⁰⁾ určené zejména pro potřeby lékařů.

Z údajů uvedených v tabulce 1 je zřejmé, že u suspenzí k aplikaci na kůži zařazených v NRF jde většinou o přípravky typu tekutých zásypů obsahujících větší nebo menší podíl čištěné vody. Nejčastější součástí přípravků uvedených v tabulce 1 je oxid zinečnatý, který je s jedinou výjimkou obsažen ve všech přípravcích. Další látky předepisované NRF jsou lékárnám v České republice většinou rovněž dostupné a pořadí četnosti výskytu dalších častějších složek v receptuře NRF je: glycerol, čištěná voda, mastek a ethanol. Mimo složení přípravků je v tabulce 1 uvedena také doba jejich použitelnosti podle NRF. Není bez zajímavosti porovnat tuto dobu (stanovenou obvykle stabilitní studií) s údaji pro lékárny v České republice uvedenými v pokynu SÚKL LEK-5 ¹¹⁾. Pro lékopisnou (ČL 2005) suspenzi oxidu zinečnatého ⁸⁾ je zde uvedena maximální doporučená doba použitelnosti 2 měsíce. Pro přípravky v pokynu neuvedené, tedy ostatní suspenze k aplikaci na kůži předepisované v České republice podle pokynu LEK-5 platí, že doba jejich použitelnosti může určit lékárník nejvýše na 1 měsíc. Padesátiprocentní suspenze oxidu zinečnatého v oleji, předepsaná v NRF s olivovým olejem, je v České republice tradičně předepisována s levnějším olejem slunečnicovým. V jiných případech jsou rozdíly mezi standardní

recepturou NRF a současnou praxí v České republice větší a jejich příčiny jsou méně zřejmé. NRF nepoužívá úpravu viskozity suspenzí k ošetření kůže bentonitem, nebo koloidním oxidem křemičitým, ani přídavky parabenů nebo jiných protimikrobních přísad, předepsané v České republice ČsL 4 ¹²⁾ a již předtím ČsL 3 v roce 1970 ¹³⁾ a přežívající nejen v lékařské praxi i v současnosti a v případě bentonitu i u lékopisného přípravku podle ČL 2005 ⁸⁾. Podle starších zjištění ¹⁴⁾ bylo nutné z pohledu mikrobiologické čistoty řadit suspenze typu tekutých zásypů připravované v lékárnách v České republice mezi přípravky rizikové, současně však bylo zřejmé, že tato rizika souvisejí s mikrobiologickou čistotou bentonitu a mastku použitých k jejich přípravě. NRF bentonit v přípravě suspenzí typu tekutých zásypů nepoužívá a problematiku mikrobiologické čistoty mastku, který je častou součástí receptur předepisovaných v České republice (včetně receptury lékopisné ⁸⁾) i standardních receptur v NRF, řeší NRF ⁷⁾ jeho horkovzdušnou sterilizací (1 hod. 180 °C) před použitím k přípravě suspenze. Toto opatření je spolu s protimikrobním účinkem oxidu zinečnatého velmi pravděpodobně účinnější než přídavek parabenů, u nichž za přítomnosti bentonitu dochází ke značnému snížení koncentrace volných molekul v důsledku sorpce na bentonit ¹⁵⁾. Což je možný důvod, proč v článku Zinci oxidi suspensio ČL 2005 ⁸⁾ přídavek parabenů předepsán není.

Ke zjištění dalších rozdílů mezi standardní recepturou suspenzí k aplikaci na kůži NRF a praxí v České republice byla provedena analýza 632 lékařských předpisů suspenzí k aplikaci na kůži zachycených v období září 2004 až duben 2005 jednoměsíčním sledováním v rámci práce ¹⁶⁾. Tyto předpisy byly realizovány v celkem 73 lékárnách, mezi nimiž byly zastoupeny lékárny základního typu i lékárny s odbornými pracovišti z většiny krajů v České republice. Na základě výsledků analýzy je nutno hodnotit recepturu individuální přípravy přípravků typu tekutých zásypů v České republice jako výrazně heterogenní. Pokud jde o kvalitativní složení, v předpisech se obvykle vyskytovaly oxid zinečnatý, glycerol, čištěná voda a mastek, na rozdíl od receptury NRF, ale ne tak často ethanol. Výrazná dominantá nebyla zjištěna, za zmínku snad stojí častější výskyt tekutých zásypů obsahujících 1 % benzokainu, který standardní receptura NRF nepoužívá. V celé skupině suspenzí k aplikaci na kůži připravovaných v lékárnách byl ve sledovaném souboru lékařských předpisů nalezen jeden přípravek, jehož

výskyt výrazněji převyšoval výskyt dalších přípravků v jednotném složení. Jednalo se o 50% suspenzi oxidu zinečnatého ve slunečnicovém oleji, která byla předepsána v 18,8 % lékařských předpisů suspenzí k aplikaci na kůži. Proto by tento přípravek mohl být vážným kandidátem na standardizaci cestou článku v národní části Českého lékopisu.

Závěrem lze konstatovat, že přes rozdíly zřejmé při porovnání receptury suspenzí k aplikaci na kůži podle NRF ⁷⁾ a současné teorie a praxe v České republice, existuje řada styčných bodů, pro které by bylo účelné standardní recepturu NRF a doprovodné informace uváděné u jednotlivých přípravků v našich podmínkách alespoň zčásti využít.

LITERATURA

1. **Macešková, B., Chlebníčková, L.:** Čes. slov. Farm., 2006; 55, 61–64.
2. *Praescriptiones Pharmaceuticae.* Praha, Ministerstvo zdravotnictví ČSR, 1972, 102 s.
3. **Kolektiv autorů:** Farm. Obzor, 1992; 61, 145–187.
4. *Český farmaceutický kodex*, 1. vyd., Praha, Nakladatelství X-EGEM, 1993.
5. **Modr, Z., Hejlek, J., Šedivý, J.:** *Praescriptiones magistrales*, 5. vyd. Praha, Grada Avicenum, 1994, 325 s.
6. *Český lékopis 1997 – Doplněk 2000*, Praha, Grada Publishing 2000, s. 5159.
7. *Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium*, Band 1–3. Stand 2005, Eschborn, Govi-Verlag, Stuttgart, Deutscher Apotheker-Verlag.
8. *Český lékopis 2005*, 3. díl. Praha, Grada Publishing 2005, s. 3152, 3157.
9. *Československý lékopis*, 4. vyd., Svazek III. Praha, Avicenum 1987, s. 392.
10. *Standardisierte Rezepturen (NRF/SR)*, 3. Aufl., Eschborn, Govi-Verlag 2004, 171 s.
11. *Věstník SÚKL*, 2001; (7), 7–9.
12. *Československý lékopis*, 4. vyd., Svazek III. Praha, Avicenum 1987, s. 381.
13. **Urbanec, J.:** Farm. Obzor, 1970 (mimoriadne dvojčíslo); 40, s. 45.
14. **Šubert, J., Cíhová, H.:** Farm. Obzor, 1983; 52, 161–169.
15. **Ullmann, E., Liebl, H.:** Dtsch. Apoth. Ztg., 1976; 116, 1630–1634.
16. **Vašková, V.:** *Preskripce IPLP se zaměřením na topické polotuhé přípravky*. Rigorózní práce, ÚAF FaF VFU Brno 2006, 106 s.