

Nové možnosti individuální přípravy dermatologických léčivých přípravků pro pediatrii

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA^{1,2}, Mgr. Kateřina Horáčková², doc. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.¹

¹Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

²Lékárna Na Rohožníku, Praha

V průběhu posledních let došlo k obohacení magistraliter přípravy o další účinné látky. Příspěvek seznamuje s individuální přípravou polotuhých přípravků určených k aplikaci na kůži či sliznice s místním účinkem pro použití v pediatrii. Představuje blíže tři látky – dexpanthenol, roztok mléčnanu sodného a mandlový olej, které tak rozšiřují možnosti magistraliter přípravy dermatologik, a dále uvádí příklady vhodných receptur využitelných v pediatrii: oleokrém s dexpanthenolem a ureou pro kojence, epitelizační mast s vitamínem E, hydrokrém s glycerolem, nosní emulgel s vitamínem E (Nasopanthil), oleomast obsahující čistěný mandlový olej, oxid zinečnatý, dimetikon a vitamín E, chladivý změkčující krém a jako lokální antimykotikum oleogel s nystatinem.

Klíčová slova: příprava léčivých přípravků v lékárnách, magistraliter příprava, dexpanthenol, mandlový olej, roztok mléčnanu sodného.

The new possibilities for extemporaneous cutaneous preparations in pediatrics

In recent years magistral preparation has been enriched with several new substances. This paper presents some possibilities of extemporaneous preparation – semisolid preparations intended for the skin or mucosa application with local effect, suitable for pediatric use. It introduces in detail three substances – dexpanthenol, sodium lactate solution and almond oil. The article presents examples of suitable recipes for pediatric use: water-in-oil (w/o) cream with dexpanthenol and urea for infants, epitelizing ointment with vitamin E, oil-in-water (o/w) cream with glycerine, nasal emulsion gel with vitamin E (Nasopanthil), ointment containing purified almond oil, zinc oxide, dimeticone and vitamin E, cooling emolient cream and as suitable topical antimycotic an oil gel with nystatine is introduced.

Key words: formulation in pharmacies, magistral (compounded) preparation, dexpanthenol, almond oil, sodium lactate solution.

Pediatr. praxi 2012; 13(4): 247–249

Úvod

Zevní léčba kožních onemocnění zůstává stále důležitým terapeutickým postupem, pediatrii nevymyká. Individuální příprava (IPLP) se také v dětské dermatologické receptuře široce uplatňuje, přestože paleta nabízených přípravků průmyslově vyráběných (ať už v podobě registrovaných léčiv nebo kosmetických prostředků) je celkem rozsáhlá. Využití v ní nacházejí léčivé a pomocné látky, které jsou většinou známé z průmyslově vyráběných přípravků, avšak výhodou je možnost vytvořit přípravek, který bude svým složením „šitý na míru“ konkrétnímu dětskému pacientovi, což pomoci registrovaných hromadně vyráběných léčivých přípravků (HVLP) vždy nedocílíme. V pediatrické magistraliter receptuře též nezřídka uvítáme IPLP bez konzervačních přísad, sice za cenu nižší mikrobiální stability, a tedy i omezené doby použitelnosti, ale pro danou situaci nenahraditelného přípravkem hromadně vyráběným.

Léčivé látky nově dostupné pro magistraliter přípravu využitelné v pediatrii

Substance, které s oblibou využíváme zejména v přípravcích určených na kůži, většinou nově

dostupné, jsou především **emolientně, epitelizačně či hydratačně** působící dexpanthenol, tokoferol-alfa-acetát, roztok mléčnanu sodného, mandlový olej. Z léčiv ze skupiny **kortikosteroidů** jsou k dispozici například hydrokortizon, prednisolon, triamcinolon-acetonid, betamethason-dipropionát, fluocinolon-acetonid, z **antibiotik** pak gentamicin-sulfát, neomycin-sulfát a erythromycin, z **antimykotik** klotrimazol a nystatin. Aplikační formy, které se pro lokální nanášení používají nejčastěji, jsou polotuhé masti, krémy, hydrogely, oleogely a pasty, z kapalných forem pak roztoky, suspenze, emulzní lotia, tekuté zásypy, z pevných se poměrně omezeně používají zásypy.

V tomto příspěvku budou stručně představeny tři látky – **dexpanthenol, roztok mléčnanu sodného a mandlový olej**, následně předloženy příklady vybraných receptur s obsahem nově dostupných léčiv využitelných v dětské praxi. Předpisy jsou pro náš odborný lékařský i farmaceutický terén většinou novinkou; některé jsou českými specifiky, která vznikla na základě vývoje a následného ověření v klinické praxi, jiné předpisy jsou převzaty ze zahraniční odborné literatury, případně posloužily jako inspirace k následné modifikaci složení pro potřeby naší praxe. Některé z dosud

předepisovaných dermatologických magistraliter přípravků jsou z dnešního pohledu považovány za nevhodné, prezentované receptury tak mohou být uplatněny jako jejich možná alternativa.

Dexpanthenol (Dexpanthenolum)

Dexpanthenol je alkoholový analog kyseliny pantotenové. Vykazuje účinky epitelizační, působí i slabě protizánětlivě (1), velmi dobře se uplatní v emolenciích nejen jako zvlhčovač, ale také jako složka podporující buněčný metabolismus (2). Přípravky s obsahem dexpanthenolu se aplikují též na sliznice (ústní, nosní, vaginální) i oční epitel, používají se k ošetření popálenin či povrchových ran, k obnově kožní bariéry, k léčbě suché pokožky, doporučovány jsou u dermatitidy atopické, kontaktní, plenkové aj. Obvyklé koncentrace v externích jsou 2–5 % (3). Dexpanthenol je doporučován v péči o pokožku u dětí v prvním a druhém roce života, v 5% koncentraci v kombinaci s 10% glycerolem, namísto močoviny, která může v závislosti na koncentraci působit dráždivě (2). Kombinace dexpanthenolu a glycerolu má aditivní účinek, obě látky vykazují v kombinaci větší hydratační schopnosti a působení na delší dobu (4). Dexpanthenol je léčivá látka dostupná pro magistraliter přípravu

již od roku 2000, do širšího povědomí se však dostává až v posledních 2 letech, kdy u nás došlo k formulování receptur vhodných pro kožní, orální i nazální podání a k jejich většímu rozšíření mezi lékaře a lékárníky, o čemž svědčí i publikované příspěvky v českém písemnictví (5, 6).

Mléčnan sodný 50% roztok (Natrii lactatis solutio)

Roztok mléčnanu sodného nachází využití hlavně v podobě pomocné látky k úpravě pH, kdy společně s kyselinou mléčnou plní funkci tlumivého roztoku (pufru). Toho lze využít při přípravě roztoků, u kterých se vyžaduje pH srovnatelné s pokožkou, nebo u indiferentních roztoků k nanášení na kůži (např. Solutio laglyk (7)). V topických přípravcích obsahujících roztok močoviny slouží laktátový pufr k její stabilitě, zejména při jejím zapracování do mastového základu Cutilan (8). Mléčnan sodný vykazuje rovněž účinky hydratační a vodu vázající, pomáhá zvyšovat hydrataci rohové vrstvy epidermis a řadí se tak mezi přirozené faktory hydratace (Natural Moisturizing Factors) (9). K dispozici pro přípravu léčiv ve formě 50% roztoku je od března 2009.

Mandlový olej čištěný (Amygdalae oleum raffinatum)

Mandlový olej je nevysychavý olej, ve složení převládají glyceridy kyseliny olejové (62–86 %) s menším množstvím kyseliny linolové (20–30 %) (10). Kyselina linolová a její deriváty mají význam pro strukturu a funkci bariéry v dolní části stratum corneum, je prekurzorem několika typů ceramidů, hlavní složky extracelulární lipidové matrix. Přípravky obsahující mandlový olej, nebo takové, kde je mandlový olej přímo jako vehikulum, se s oblibou používají v péči o dětskou pokožku. Receptury s mandlovým olejem se vyskytují v některých národních formulářiích (11, 12), u nás byl nedávno publikován přehledový článek ve farmaceutickém periodiku (13). V Česku totiž upadl mandlový olej na několik let v zapomnění, renesanci zažívá poslední rok, kdy je opět dostupný pro přípravu léčiv.

Příklady receptur pro magistraliter přípravu Předpis č. 1. Mastné emoliens s panthenolem – PANTHESIL K 3% kojenecký

Přípravek slouží k ochraně a ošetřování suché pokožky u kojenců a malých dětí. Snižuje svědění a má výrazně promašťující efekt. Snadno se nanáší, dobře se roztírá, i po omytí

zůstává na pokožce voduodpuzející, nepřilíhne mastný film. Krém je bez korigencí vůně, v případě požadavku může být přidána například levandulová v množství např. 2–5 kapek na 100 g přípravku.

Předpis se od Panthesilu 5 % (5) liší nižším obsahem močoviny, která se dá případně z receptury i zcela vynechat.

Rp.	
Dexpanthenoli	5,0
Ureae	3,0
Ac. lactici	1,0
Natrii lactatis sol. 50%	4,0
Glyceroli 85%	2,0
Dimeticoni	6,0
Aq. purif.	14,0
Cutilan	ad 100,0
M. f. crm.	
D. S. K promazávání suché kůže až několikrát denně.	

Předpis č. 2. Nosní emulgel s panthenolem a vitaminem E – NASOPANTHIL

Rp.	
Dexpanthenoli	
Ureae	aa 0,6
Tocoferoli alfa acetatis	0,3
Glyceroli 85%	0,8
Olivae ol. raffin.	10,0
Polysorbati 80	0,1
Menthae piper. etherol.	gtt. I
Gelati carbomeri 0,7%	ad 20,0
M. f. gelat.	
D. S. Dle potřeby vpravit do nosních dírek přiměřené množství nosního gelu.	

Polotuhý přípravek gelovité konzistence, slabě kyselého až neutrálního pH (6–7) (14). Používá se ke zvlhčení a regeneraci suché nebo podrážděné nosní sliznice, k podpoře její epitelizace a změkčení krust. Díky nepřítomnosti uhlovodíků je možné použít i na řasinkový epitel sliznice dutiny nosní. Nasopanthil je vhodný i pro malé děti, pro které se dá event. připravit bez mátové silice. V karbomerovém gelu jsou přítomny parabeny jako protimikrobní přísada, ale i tak je zapotřebí přípravek uchovávat v chladničce, vhodná je adjustace do unguatorového kelímku s nosním aplikátorem (obrázek 1). Tento požadavek lze uvést v subskripci předpisu jako pokyn „D. ad ollam pro unguator cum applicatore nasali“.

Obrázek 1. Unguatorový kelímek s nosním aplikátorem



Předpis č. 3. Dětská vitaminová mast

Rp.	
Dexpanthenoli	2,0
Tocoferoli alfa acetatis	0,5
Ac. lactici	1,0
Natrii lactatis sol. 50%	4,0
Dimeticoni	5,0
Aq. purif.	10,0
AD mast	30,0
Cutilan	ad 100,0
M. f. crm.	

V pediatrické praxi je oblíbená mast, která vzniká smísením tří HVLP – Infadolan ung., Calcium pantothenicum Slovafarma ung. a Erevit mast, po stejných dílech (aa 30,0 g). Příprava je však problematická jak z důvodu nedostupnosti masti Erevit (obchodované polotuhé přípravky obdobného složení nemají statut léčivého přípravku, takže je nelze lege artis použít k přípravě), tak z hlediska mísení příslušných HVLP, kdy Infadolan má ve svém SPC výslovně uvedenu nevhodnost mísení s jiným mastovým základem (15). Je možné jej nahradit vyráběným přípravkem určeným pro magistraliter přípravu obsahujícím vitamin A a vitamin D ve stejných koncentracích, jaké jsou v Infadolanu, dostupným pod názvem „AD mast“. Vitaminy A a D totiž zatím stále nelze získat pro magistraliter přípravu. Laktátový pufr pomáhá stabilizovat dexpanthenol a upravuje pH přípravku na slabě kyselou hodnotu.

Předpis č. 4. Hydrofilní krém s dexpanthenolem a 10% glycerolu – PANTHEMAG

Hydrofilní měkký krém, velmi snadno se pokožkou vstřebá (6). Vykazuje hydratační účinek, je oblíbený jako denní nemastný krém pro ošetření pokožky obzvláště v letních měsících. Je vhodný pro základní léčbu ichthyózy a ekzému v subakutním stadiu (6), může být podkladem pro další léčivé látky kationtového (např. gentamicin-sul-

fát) i neiontového (např. klotrimazol) charakteru, protože základ je povahy neiontové. Krém je konzervován chlorhexidin-diglukonátem v 0,1% koncentraci.

Rp.	
Dexpanthenoli	5,0
Glyceroli 85%	10,0
Alcoholis cetylstearylici	6,0
Glyceroli monostearatis	5,5
Polysorbati 80	
Dimeticoni	aa 2,0
Paraf. liq.	20,0
Chlorhexid. diglucon. sol. 20%	0,5
Aq. purif.	ad 100,0
M. f. crm.	

Předpis č. 5. Bílá mast s mandlovým olejem, dimetikonem a vitamínem E

Rp.	
Zinci oxidi	5,0
Tocoferoli alfa acetatis	0,5
Dimeticoni	5,0
Cerae albae	15,0
Amygdalae ol. raffin.	ad 100,0
M. f. ung.	

Bílá, silně promašťující, dobře se roztírající, bezvodá suspenzní oleofilní mast, slabého pachy po včelím vosku, vodou obtížně smývatelná. Obsah tokoferol-alfa-acetátu lze zvýšit až na 2 %. Používá se k péči o výrazně suchou pokožku, chrání kůži před macerací, vykazuje hojivé účinky. Indikací je u dětí plenková dermatitida, ekzémy. Přípravek se nanáší na pokožku v tenké vrstvě obvykle 2–3x denně (14). Neobsahuje protimikrobní přísady.

Předpis č. 6. Chladivý změkčující krém

Rp.	
Cerae albae	7,0
Cetylis palmitatis	8,0
Amygdalae ol. raffin.	60,0
Aq. purif.	ad 100,0
M. f. crm.	

Lipofilní (v/o) krém nažloutlé barvy, příjemně vůně, výrazně promašťující. Neobsahuje pravé emulgátory (jedná se o kvaziemulzi), konzervační přísady ani korigencia vůně. Při roztírání na pokožce se z kvaziemulze uvol-

ňuje voda a přípravek tak vykazuje mírný chladivý efekt. Krém je modifikací změkčující masti publikované v německém lékopisu – *Unguentum leniens DAB 2001* (16), ve které je obsažen podzemnicový olej. Používá se zejména k indiferentnímu promazávání (např. místo „klasické“ *Unguentum leniens* ČsL 2 na bázi slunečnicového oleje, která se v současné terapii stále uplatňuje) u subakutních a chronických ekzémů z důvodu vysokého obsahu lipidů (17). Tím, že je přípravek nekonzervovaný a bez antioxidačních přísad, má krátkou dobu použitelnosti.

Předpis č. 7. Oleogel s nystatinem 100 000 IU/g a oxidem zinečnatým

Rp.	
Nystatini (6 500 IU/mg)	0,77
Zinci oxidi	10,0
Silicae colloidal. anhydr.	2,4
Paraf. liq.	ad 50,0
M. f. gelat.	
D. S. 2x denně potřít.	

Snadno roztíratelný a vodou obtížně smývatelný bezvodý suspenzní oleogel konzistence měkké lipofilní pasty. Na kůži dobře ulpívá a působí „lehčím“ pocitem než přípravky s obsahem vazelíny. Používá se k lokální léčbě kvasinkových infekcí kůže a sliznic, váže sekrety, neutralizuje nižší mastné kyseliny potu, pokožku nepřesuší. Chrání postižené místo před dalším podrážděním. Indikací jsou mechanickým podrážděním vzniklé opruzeniny, zarudlá a svědivá místa v kožních záhybech, plenková dermatitida. Neobsahuje konzervační přísady.

Závěr

Prezentované předpisy magistraliter připravovaných přípravků reflektují na nově dostupné léčivé látky a mohou tak sloužit pro inspiraci k předepisování především pro dětské lékaře. V pediatrii při individualizaci terapie nejednou uvítáme přípravky bez protimikrobních přísad, proto některé navrhované receptury tyto konzervanty neobsahují. Mnohé uváděné předpisy lze využít jako náhrady za obsoletní IPLP (např. s obsahem kyseliny borité), případně za riziková léčiva nezřídka v pediatrii používaná (např. kyselina salicylová). O nebezpečí v zevní léčbě u dětí byl již před 18 lety publikován příspěvek v pediatrickém časopise (18), v nedávné době pak byly představeny vhodné alternativy k někte-

rým nejvýznamnějším rizikovým léčivům používaným v dětské praxi (7) za použití běžně dostupných léčivých látek.

Literatura

- Wollina U, Nissen HP, Kubicki J. Antientzündliche Wirkungen von Dexpanthenol. *Akt Dermatol* 2004; 30(11): 478–482.
- Höger PH. *Kinderdermatologie: Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen*. 2. vyd. Schattauer GmbH: Stuttgart. 2007: 569.
- Peuke C, Dreeke-Ehrlich M. Rezeptur Leitlinien für die rationale Herstellung. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 2005: 337.
- Gloor M, Senger B, Gehring W. Wirkt eine Kombination von Dexpanthenol und Glycerin stärker hydratisierend als die Einzelkomponenten allein? *Akt Dermatol* 2002; 28(11): 402–405.
- Sklenář Z. Nová emolienca s obsahem močoviny v magistraliter přípravcích. *Čes.-slov. Derm.* 2010; 85(5): 274–279.
- Hašek J. Dexpanthenol v léčbě kožních onemocnění. *Dermatol. praxi* 2011; 5(1): 41–44.
- Sklenář Z. Riziková léčiva v pediatrické dermatologické magistraliter receptuře a jejich vhodné alternativy. *Pediatr. praxi* 2010; 11(4): 232–235.
- Sklenář Z. Galenická úskalí při zapracování močoviny do lokálních polotuhých základů používaných v magistraliter receptuře. *Čes.-slov. Derm.* 2007; 82(6): 334–339.
- Gloor M, Thoma K, Fluhr J. *Dermatologische Externtherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2000: 469.
- Český lékopis 2009, dopl. 2010. [CD-ROM]. Praha: Grada Publishing, a. s., 2010.
- Deplazes C, Möll F, Gloor St, Panizzon R. *Dermatologische Magistralrezepturen der Schweiz*. 3. rozšíř. vyd. Winterthur: 2010: 264.
- Kinget R. *Galenisch formularium Met inleiding op het medisch voorschrift*. 2. revid. vyd. Leuven/Apeldoorn: Garant 2000: 235.
- Hašek J. Mandlový olej v magistraliter receptuře. *Prakt. lékař.* 2011; 7(4): 176–179.
- Sklenář Z, Horáček K. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře VII – Tokoferol-alfa-acetát. *Prakt. Lékař.* 2011; 7(1): 30–33.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv, databáze léků. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> [cit. 2012-03-12].
- Wolf G, Süverkrüp R. *Rezepturen Probleme Erkennen, Lösen, Vermeiden*. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 2002: 155.
- Wolf G, Höger PH. Hypoallergenic and non-toxic emollient therapies for children. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7(1): 50–60.
- Čapková Š, Kohoutová V. Nebezpečí zevní léčby kožních onemocnění v dětském věku. *Čs pediatr.* 1994; 49 (1): 38–43.

Poděkování

Tato publikace byla podpořena projektem PRVOUK-P25/LF1/2.

Článek doručen redakci: 15. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 22. 5. 2012

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D., MBA

Farmakologický ústav 1. LF UK
Albertov 4, 128 00 Praha 2
zbynek.sklenar@gmail.com