

# Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XIV – mikonazol a mikonazol-nitrát

Jan Hašek

Lékárna U Matky Boží, Doksy

Mikonazol je druhým azolovým antimykotikem a třetím specifickým antifungálním léčivem v pořadí nově dostupných farmaceutických substancí, které jsou nyní k dispozici pro magistraliter přípravu v lékárnách. Jedná se o léčivo působící fungistaticky až fungicidně, účinné i na gram pozitivní bakterie. Článek pojednává o farmakoterapeutických a galenických vlastnostech této látky. Pozornost je věnována recepturám k léčbě orofaryngeálních kandidóz – hydrofilní gel s mikonazolem, a k léčbě dermatomýkóz – hydrofilní krémy, mast. Mikonazol a mikonazol-nitrát jsou po technologické stránce relativně stabilní farmaceutické substance; jsou stále nejen při vyšších teplotách, ale rovněž, oproti klotrimazolu, v širším rozmezí pH.

**Klíčová slova:** mikonazol, azolová antimykotika, orální kandidóza, plenková dermatitida, magistraliter příprava.

## New medicinal substances in extemporaneous prescription – miconazole and miconazole nitrate

Miconazole is the second azole antifungal drug and the third specific antifungal agent in succession among the newly available pharmaceutical substances that are currently available for extemporaneous preparation in pharmacies. It has a fungistatic to fungicidal activity, acting even on gram-positive bacteria. The article deals with the pharmacotherapeutic and galenic properties of this substance. Attention is paid to formulas for the treatment of oropharyngeal candidiasis – hydrophilic gel with miconazole, and the treatment of dermatomycoses – hydrophilic creams, ointment. Technologically, miconazole and miconazole nitrate are relatively stable pharmaceutical substances; they are stable not only at higher temperatures, but also, in contrast to clotrimazole, in a wider range of pH.

**Key words:** miconazole, azole antifungals, oral candidiasis, diaper dermatitis, extemporaneous preparation.

Prakt. lékáren. 2013; 9(4–5): 192–195

## Úvod

Azolová antimykotika ze skupiny derivátů imidazolu patří mezi širokospektrá antifungální léčiva, která se od 70. let 20. století používají především k lokální terapii mykotických onemocnění. Jejich výhodou je široké antimikrobiální spektrum zahrnující nejen kvasinky, dermatofyty a aspergily, ale rovněž gram pozitivní bakterie (stafylokoky, streptokoky, *Propionibacterium acnes*). Další předností je dobrá snášenlivost a nízký výskyt rezistence. Azolová antimykotika účinkují fungistaticky, někteří zástupci fungicidně. Jsou dostupná v celé řadě hromadně vyráběných léčivých přípravků nejrůznějších lékových forem (1–3).

## Mikonazol

Je zástupce imidazolových derivátů, který se dnes používá výhradně k lokální léčbě kožních a slizničních mykóz. Účinkuje fungistaticky, na některé druhy rodu *Candida* díky svému duálním mechanismu účinku fungicidně (1, 4, 5).

V České republice je mikonazol v rámci HVLP obsažen pouze v kombinaci s metronidazolem (Klion-D 100 vag tbl). V zahraničí se vyskytuje ve formě kožních roztoků, orálního gelu, bukalních tablet, krémů a past nebo např. ve formě monokomponentních vaginálních čípků.

Do roku 1998 byl dostupný vodný solubilizát pro intravenózní podání (6).

Nově je mikonazol (baze) v ČR k dispozici jako farmaceutická substance pro přípravu léčiv; dodává jej firma Fagron a. s.

## Mechanismus účinku

Fungistatické účinky mikonazolu spočívají v inhibici biosyntézy ergosterolu v buněčné membráně hub a fungicidní účinky jsou důsledkem hromadění reaktivních forem kyslíku.

Azolová antimykotika inhibují 14-alfa demetylázu, enzym potřebný pro biosyntézu ergosterolu, který je klíčovou komponentou buněčné membrány hub. V cytoplazmě se hromadí toxické metylované steroly. Dochází k poruchám tvorby buněčné membrány a následně k zástavě růstu (1, 7). Kromě toho mikonazol vykazuje další pomocné mechanismy: inhibici katalázy a peroxidázy se v cytoplazmě kumulují toxické peroxidy, což vede k poškození intracelulárních organel a nekróze buňky (1, 4, 7).

## Spektrum účinku

Imidazolová antimykotika vykazují širokospektré antimykotické účinky proti celé řadě patogenních hub a rovněž antibakteriální účinky proti gram pozitivním bakteriím.

Mikonazol působí na **dermatofyty** (rodu *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton* a *Legoria soudanensis*), ve srovnání s nystati-

nem je jednoznačně účinnější proti všem druhům **kvasinek** (rodu *Candida*, včetně *C. albicans*, druhy *non-albicans*, jako jsou *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, a *C. pseudo-tropicalis*; mezi nejcitlivější druhy kvasinek patří *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum pachydermitis*, *P. orbiculare* a *Trichosporum cutaneum*, dále *Torulopsis glabrata*, výraznou aktivitu má na **dimorfní houby** (*Blastomyces brasiliensis*, *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum*), **fykomycety**, různé **plísně** a **aktinomycety**. Antibakteriálně je účinný na *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* a *Erysipelothrix insidiosus*. Na gramnegativní bakterie je neúčinný (5, 8).

## Použití

### Orofaryngeální kandidózy

Mikonazol je účinný u všech typů orálních kandidóz, včetně chronické mukokutánní kandidózy (2). Orální gel s mikonazolem vykazuje vyšší účinnost než nystatinová suspenze, vyléčení nastává během kratší doby a je nižší výskyt recidiv (9, 10).

Dávkování: Orální gel s mikonazolem 2% 4x denně 2,5 ml; bukalní tablety s 50 mg mikonazolu 1x denně, po dobu 7 dní.

V případě kandidou asociovaných lézí jako cheilitis angularis („ústní koutky“) lze s výhodou

využit mikonazol pro jeho antibakteriální účinky, protože se většinou jedná o smíšené mykotické a bakteriální infekce (2).

### Kožní mykózy

K léčbě dermatomykóz (tinea pedis, t. corporis, t. cruris apod.) se používá 1–2 % mikonazol ve formě roztoků, krémů, v případě hyperkeratotických a hlubokých mykóz jsou vhodnější masti.

Přípravek se aplikuje 2x denně nejméně 10–14 dní (2).

K ošetření plenkové dermatitidy slouží mast s oxidem zinečnatým a 0,25 % mikonazolu po dobu 3–7 dnů. Při 0,25 % koncentraci mikonazol-nitrátu nebyl pozorován rozvoj rezistence (11).

### Akne

Patří spíše mezi vedlejší indikace mikonazolu. Využívá se jeho účinnost na *Propionibacterium acne* a pomáhá zmírnit některé zánětlivé buňkové reakce (7).

### Seboroická dermatitida

Mikonazol snižuje kolonizaci kvasinky rodu *Malassezia*. Používá se v monoterapii, nebo v kombinaci s hydrokortisonem (12).

### Vaginální mykózy

Používají se krémy s mikonazolem v dávce 10 ml (200 mg) nebo vaginální čípky 200 mg po dobu tří dní, nebo 7denní aplikace 100 mg čípků (13).

### Vlastnosti

Mikonazol a mikonazol-nitrát je bílý nebo téměř bílý prášek. Hodnota disociační konstanty  $pK_a = 6,7$  (13).

### Rozpustnost

Mikonazol je prakticky nerozpustný ve vodě, mikonazol-nitrát se ve vodě rozpouští velmi těžce (1 : 6 250). Rozpustnost obou látek ve vodném prostředí se zvýší v kyselé oblasti pH (6).

Mikonazol je snadno rozpustný v organických rozpouštědlech, jako je ethanol 96 %, isopropylalkohol nebo propylenglykol. Oproti tomu je mikonazol-nitrát v organických rozpouštědlech těžce až velmi těžce rozpustný (6, 13) (tabulka 1).

### Stabilita

Z fyzikálně-chemického hlediska patří mikonazol k relativně stabilním sloučeninám (14).

**Tabulka 1.** Rozpustnost mikonazolu a mikonazol-nitrátu (13)

| Rozpouštědlo     | Mikonazol | Mikonazol-nitrát |
|------------------|-----------|------------------|
| ethanol 96%      | 1 : 9,5   | 1 : 312          |
| isopropylalkohol | 1 : 4     | 1 : 1 408        |
| propylenglykol   | 1 : 9     | 1 : 119          |

Ke ztrátě obsahu nedochází při zahřívání roztoku mikonazolu v ricinovém nebo podzemnicovém oleji při teplotě 180 °C po dobu 90 min (13). V recepturách je stabilní v rozmezí pH 3–10, což je širší oblast pH oproti klotrimazolu, který má optimum 7–8 a v kyselém prostředí (pH < 5) se rozkládá (6, 14).

### Přepoččet

1 g mikonazolu ( $M_r = 416,1$ ) je ekvivalentní 1,1514 g mikonazol-nitrátu ( $M_r = 479,1$ ) (6).

Obě látky, jak baze mikonazol, tak jeho sůl mikonazol-nitrát jsou účinné.

V orálních gelech a bukalních tabletách se vyskytuje mikonazol (baze); v dermatologických externích a vaginálních přípravcích převládá mikonazol-nitrát.

### Způsob zpracování do léčivých přípravků

**Jednofázové přípravky** jako roztoky a roztokové masti lze připravit pouze za předpokladu dostatečné rozpustnosti mikonazolu nebo mikonazol-nitrátu v použitém vehikulu. Jak již bylo uvedeno, rozpustnost mikonazol-nitrátu v organických rozpouštědlech je nižší než v případě mikonazolu (baze). Mikonazol se v terapeutických koncentracích rozpouští v propylenglykolu, nebo makrogolech. Makrogolová mast (obsahující stejný díl tekutého makrogolu 300 a pevného makrogolu 1 500) je analogií Hydrofilní masti s klotrimazolem 2 % (6, 15).

#### Příklad:

- Ušní kapky s mikonazolem 2 % určené k léčbě plísňových infekcí zevního zvukovodu (16):

| Rp.                             |         |
|---------------------------------|---------|
| Miconazoli                      | 0,2     |
| Propylenglycoli                 | ad 10,0 |
| M.f. sol.                       |         |
| D.S. 3x denně 3–4 kapky do ucha |         |

Zajímavé jsou příklady vodných nebo vodně alkoholových roztoků mikonazolu nebo mikonazol-nitrátu za využití solubilizátorů. Ze zahraničních receptur je to např. Ethanolický roztok mikonazol-nitrátu 1 % (*Ethanolhaltige Miconazolnitratlösung 1 % NRF 11.80*), který obsahuje 40 % ethanolu 96 %, 20 % propylenglykolu

a solubilizátorem je makrogol-40-hydroxystearát. Existují dokonce přípravky na čistě vodné bázi, obsahující pouze 0,5 % mikonazolu, resp. 0,576 % mikonazol-nitrátu solubilizovaného přísadou 1,2 % makrogol-35-glyceroltriricinoleátu (*Cremophor EL®*) (6,15).

Ve **vícefázových přípravcích** je mikonazol a mikonazol-nitrát suspendován. Jedná se o hydrofilní gely a krémy, oleomasti a z pevných léčkových forem vaginální čípky a globule.

Nutnou podmínkou je malá velikost částic farmaceutické substance, ideálně mikronizovaná forma.

Při přípravě hydrofilních gelů se může substance rozetřít s např. glycerolem, u krémů obvykle stačí substancí rozetřít s malým množstvím vehikula a za důkladného míchání se přidává zbývající množství krémového základu. Pro přípravu hydrokrémů lze použít běžně dostupné hromadně vyráběné základy jako Ambiderman, Aniontový krém, Excipial krém, včetně kysele reagujícího Neoquasorbového krému. U oleomastí, které často mívají tužší konzistenci, je vhodné substancí rozetřít s malým množstvím kapalné složky mísitelné s vnější fází (např. tekutý parafín), následně se přidá malé množství vehikula a po důkladném smísení jeho zbytek.

Pro přípravu vaginálních globulí a čípků lze použít jako čípkový základ ztužený tuk (17).

#### Příklad:

- Vaginální čípek s mikonazol-nitrátem:

| Rp.                     |      |
|-------------------------|------|
| Miconazoli nitratis     | 0,2  |
| Adipis solidi           | q.s. |
| M.f. supp. vag.         |      |
| D.t.d. No. III (tres).  |      |
| S. 1 čípek večer zavést |      |

### Příklady receptur pro magistraliter přípravu

V německém NRF (*Neues Rezeptur-Formularium*) se v současné době pro velké množství HVLP vyskytuje pouze jedna receptura: **Hydrofilní krém s mikonazol-nitrátem 2 %** (*Hydrophile Miconazolnitratlösung 2 % NRF 11.79*) obsahující krémový ambifilní základ *Basiscreme DAC*.

Receptura **Ethanolického roztoku mikonazol-nitrátu 1 %** (*Ethanolhaltige miconazolnitratlösung 1 % NRF 11.80*) byla vyřazena v roce 2007 (15). V belgickém TMF (Therapeutisch Magistraal Formularium) je uveden **Orální gel s mikonazolem 2 %** (viz dále) a již zmiňované Ušní kapky s mikonazolem 2 % (*Miconazool-Oplossing voor het oor 2 %*) (16, 18).

Na bázi mikonazol-nitrátu jsou v TMF dále k dispozici receptury pro přípravu hydrofilního krému, emulze a zásypu (18). Existuje řada volných receptur obsahujících mikonazol v kombinaci s dalšími látkami jako např. oxid zinečnatý či hydrokortison.

Mezi receptury, které by mohly najít uplatnění v praxi a jsou realizovatelné v našich podmínkách, jsou podrobněji představeny následující rozpisy:

### 1. Orální gel s mikonazolem 2 %

#### ■ *Miconazoli gelatum 2%*

| <b>Rp.</b>                                                           |                |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|
| Miconazoli                                                           | 0,8            |
| Hypromellosi 4000                                                    | 1,2            |
| Glyceroli 85 %                                                       | 6,8            |
| Menthae piper. etherol.                                              | gutt II (duas) |
| Aquae conserv.                                                       | ad 40,0        |
| M. f. gelat.                                                         |                |
| D. S. Dospělí 2,5 ml 4x denně do dutiny ústní, děti 1,25 ml 4x denně |                |

Průsvitný stejnorodý gel charakteristického pachy po silici z máty peprné.

Přípravek obsahuje suspendovaný mikonazol v hydrogelovém základu.

Jedná se o recepturu uvedenou v TMF pod názvem *Orale gel met 2 % miconazool TMF* (18).

**Orální gel s mikonazolem 2 %** slouží k léčbě a profylaxi kandidóz orofaryngeální dutiny a gastrointestinálního traktu.

**Dávkování:** Kojenci od 4 měsíců a děti do 2 let 4x denně 1,25 ml. Děti starší 2 let a dospělí 4x denně 2,5 ml. Dolní věková hranice by měla být zvýšena o 1–2 měsíce pro kojence předčasně narozené, nebo vykazující pomalý nervosvalový vývoj.

**Způsob použití:** Přípravek se aplikuje po jídle; rozdělí se do dutiny ústní tak, aby se rozšířil po celém povrchu. U lokalizovaných lézí v ústech se může malé množství gelu čistým prstem aplikovat přímo na postiženou oblast. Přípravek se drží v ústech tak dlouho, jak je to možné, pak se spolkne.

**Kontraindikace:** alergie na složky přípravku, jaterní dysfunkce, pacienti užívající p. o.

antikoagulancia (warfarin), inhibitory HMG-CoA reduktázy (simvastatin a lovastatin), mizolam.

**Interakce:** Přestože je biologická dostupnost po orálním podání nízká (25–30 %) (19), může mikonazol interagovat s některými léčivými inhibitory biotransformačních enzymů cytochromu P450. Mikonazol zvyšuje účinnost perorálních antikoagulancií typu warfarinu, antidiabetik ze skupiny derivátů sulfonyleurey (glibenklamid, glyklazid), inhibitorů HMG-CoA reduktázy. K dalším interakcím dochází s léčivými jako cisaprid, pimozid, fenytoin a námelové alkaloidy, opatrnost je třeba u dalších léčiv metabolizovaných enzymem CYP3A4 (3, 19, 20).

**Způsob přípravy:** Hypromelóza se v kádince přelije asi 30 g vroucí konzervační vody a důkladně se promíchá za vzniku suspenze, následně se přidá zbývající množství konzervační vody, opatrně se promísí a disperze se nechá volně stát. Zvlášť se rozetře mikonazol s glycerolem a k této suspenzi se přidává předem připravený hypromelózový gel a opatrně se zamíchá, aby v přípravku nebyly vzduchové bubliny. V případě potřeby se doplní odpařené množství vody propláchnutím kádinky s ulepším hypromelózovým gelem. Nakonec se přimísí silice z máty peprné a adjustuje se do skleněné lékovky opatřené odměrnou pipetou.

**Technologická poznámka:** Viskozita gelů se u jednotlivých typů hypromelóz liší. Gel s obsahem hypromelózy se zdánlivou viskozitou 17 000 mPa.s je tužší než uvedený gel s hypromelózou zdánlivé viskozity 4 000 mPa.s, a proto je potřeba množství hypromelózy 17 000 snížit z původních 3 % na 2,2 %.

Přípravek může obsahovat vzduchové bubliny, ale po několika dnech se gel vyjasní a je stejnorodého vzhledu.

**Uchování:** Při teplotě 15–25 °C. **Doba použitelnosti:** 2 měsíce (18).

### 2. Aniontový krém s mikonazol-nitrátem 2 %

#### ■ *Miconazoli nitratis cremor anionicus 2%*

| <b>Rp.</b>               |         |
|--------------------------|---------|
| Miconazoli nitratis      | 1,0     |
| Paraffini liquidi        | 3,0     |
| Cremoris anionici        | ad 50,0 |
| M. f. crm                |         |
| D. S. 1–3x denně potírat |         |

Krém bílé barvy, příjemného vzhledu obsahující suspendovaný mikonazol-nitrát v emulzním hydrofilním vehikulu (typ emulze

o/v). Přípravek je konzervován parabeny, obsah vody je asi 65 %.

**Aniontový krém s mikonazol-nitrátem 2 % se používá** k léčbě houbových infekcí kůže a sliznic způsobených dermatofyty, kvasinkami, plísněmi a dalšími původci jako *Malassezia furfur*, k léčbě kožních infekcí způsobených *Corynebacterium minutissimum*. Jedná se o **mykózy** nohou, kůže a kožních záhybů, povrchových kandidóz; léčba Pityriasis versicolor a erytrazmatu.

**Dávkování:** přípravek se nanáší 1–3x denně po dobu 2–5 týdnů (15).

**Aniontový krém s mikonazol-nitrátem 2 %** je přepisem standardizované receptury *Anionische Miconazolnitratlösung 2 % NRF 11.81*, který již nyní v aktuálním vydání NRF obsažen. Aniontový krém ČL 2009 je kvalitativně totožný s použitým vehikulem monografovaného v NRF. Léčivá látka mikonazol-nitrát je v krémovém základu suspendována a nedochází k interakci s aniontaktivním tenzidem (emulgující cetylstearylalkohol typ A). Léčivo je v uvedeném vehikulu stabilní (15).

#### Postup přípravy:

Mikonazol-nitrát se rozetře s trojnásobným množstvím tekutého parafinu za vzniku stejnorodé suspenze. Následně se přidává aniontový krém do požadovaného množství za důkladného promíchávání a stírání kartou. Přípravek se adjustuje do vhodných obalů.

**Doba použitelnosti** je 1 rok v případě adjustace do tuby, 6 měsíců v kelímku typu Unguátor (15).

### 3. Zinková mast s mikonazol-nitrátem 2 %

#### ■ *Zinci oxidi unguentum cum miconazolo nitratis 2%*

| <b>Rp.</b>                        |         |
|-----------------------------------|---------|
| Miconazoli nitratis               | 1,0     |
| Zinci oxidi                       | 7,5     |
| Paraffini liquidi                 | 7,5     |
| Vasellini albi                    | ad 50,0 |
| D. S. 2–3x denně na osušenou kůži |         |

Bílá stejnorodá oleomast, dobře roztíratelná. Obsahuje suspendovaný oxid zinečnatý a mikonazol-nitrát. Přípravek má krycí účinek a spolu s hydrofóbním mastovým základem tvoří ochrannou vrstvu. Přípravek je bezvodý, neobsahuje tuk z ovčí vlny ani jiné emulgátory.

Přípravek se **používá** k léčbě zánětů kůže a kožních záhybů infikovaných kvasinkami (*Candida* spp.). U malých dětí slouží k léčbě plenkových dermatitid (suchá i mokvavá forma),

k ošetření kůže u starších pacientů trpících inkontinencí. Účinná koncentrace mikonazol-nitrátu je rovněž 0,25 % (11, 20). Oxid zinečnatý chrání před vlhkostí a agresivními látkami. **Způsob použití:** Přípravek se nanáší několikrát denně na celou postiženou plochu, před aplikací se kůže očistí a důkladně osuší.

#### Postup přípravy:

Oxid zinečnatý a mikonazol-nitrát se smísí a rozetřou s tekutým parafínem za vzniku hladké suspenze. Ke směsi se přidá přibližně stejné množství bílé vazelíny a důkladně se promísí. Postupně se přidává zbývající množství bílé vazelíny a řádně se zhomogenizuje. Přípravek se adjustuje do vhodného obalu.

**Doba použitelnosti** je navržena 6 měsíců, přípravek je fyzikálně-chemicky stabilní, a není náchylný k mikrobiální kontaminaci.

#### 4. Krém s mikonazolem 2% a hydrokortisonem 1%

■ *Miconazoli hydrocremor 2% cum hydrocortisono 1%*

| Rp.                              |         |
|----------------------------------|---------|
| Miconazoli                       | 0,4     |
| Hydrocortisoni                   | 0,2     |
| Ambiderman                       | ad 20,0 |
| D.S. 1–2x denně na osušenou kůži |         |

Bílý stejnorodý krém příjemného vzhledu, který obsahuje suspendovaný mikonazol-nitrát a hydrokortison. Přípravek je kombinací antimykotika mikonazolu a slabě účinného lokálního kortikosteroidu.

Krém s mikonazolem 2% a hydrokortisonem 1% se **používá** při ekzematizovaných nebo iritovaných dermatomykózách, mikrobiálního ekzému, inverzní psoriázy, u perianálního a perige-

nitálního pruritu a ekzému. Léčba seboroické dermatitidy (12).

#### Postup přípravy:

Mikonazol a hydrokortison se po smísění důkladně rozetřou asi s pětinašobným množstvím krémového základu Ambiderman. Postupně se vždy za důkladného promísění a stírání kartou přidává zbývající množství vehikula. Adjustuje se do polypropylenového kelímku. **Doba použitelnosti** 1 měsíc.

#### Závěr

Článek shrnuje dostupné informace o účincích a možnostech použití nové farmaceutické substance mikonazolu a překládá několik receptur pro přípravku léčivých přípravků v lékárnách. Jejich využitím je léčba mykotických a smíšených bakteriálních infekcí kůže a sliznic, a receptury tak mohou sloužit jako náhrada za v našich podmínkách běžně nedostupné zahraniční přípravky.

#### Literatura

- Piérard GE, Hermanns-Lê T, Delvenne P, Piérard-Franchimont C. Miconazole, a pharmacological barrier to skin fungal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(8): 1187–1194.
- Ellepol AN, Samaranayake LP. Oral candidal infections and antimycotics. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000; 11(2): 172–198.
- Krausová L, Grim J, Pávek P. Azolová antimykotika: mechanismy lékových interakcí. *Klin Farmakol Farm* 2009; 23(2): 86–89.
- Musaji N. Antifungal drug resistance: not all azoles are equal. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(5): 515–516.
- Barasch A, Griffin AV. Miconazole revisited: new evidence of antifungal efficacy from laboratory and clinical trials. *Future Microbiol* 2008; 3(3): 265–269.
- Rezepturhinweise: Miconazol, Neues Rezeptur-Formularium, Pharmazeutische Zeitung, Govi-Verlag und Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag, 2009.
- Quatresooz P, Vroome V, Borgers M, Cauwenbergh G, Piérard GE. Novelty in the multifaceted miconazole effects on skin disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(11): 1927–1934.
- Heeres J, Meerpoel L, Lewi P. Conazoles. *Molecules* 2010; 15(6): 4129–4188.

9. Hoppe JE, Hahn H. Randomized comparison of two nystatin oral gels with miconazole oral gel for treatment of oral thrush in infants. *Antimicrobics Study Group. Infection* 1996; 24(2): 136–139.

10. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis in immunocompetent infants: a randomized multicenter study of miconazole gel vs. nystatin suspension. *The Antifungals Study Group. Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(3): 288–293.

11. Blanco D, van Rossem K. A Prospective Two-Year Assessment of Miconazole Resistance in *Candida* Spp. with Repeated Treatment with 0.25% Miconazole Nitrate Ointment in Neonates and Infants with Moderate to Severe Diaper Dermatitis Complicated by Cutaneous Candidiasis. *Pediatr Dermatol* 2013 (v tisku, bude doplněno).

12. Bukvić Mokos Z, Kralj M, Basta-Juzbašić A, Lakoš Jukić I. Seborrheic dermatitis: an update. *Acta Dermatovenol Croat* 2012; 20(2): 98–104.

13. Al-Badr AA. Miconazole nitrate: comprehensive profile. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol* 2005; 32: 3–65.

14. Dokumentace účinných látek: Mikonazol-nitrát. GD Gesellschaft für Dermopharmazie, Köln. 2009. Dostupné na webových stránkách [http://www.gd-online.de/german/veranstalt/Wirkstoffdossiers\\_1](http://www.gd-online.de/german/veranstalt/Wirkstoffdossiers_1) 9.11.2009. Datum náhledu 8. 6. 2013.

15. Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC) 2007/Neues Rezeptur-Formularium (NRF). Band I–III. Pharmazeutischen Laboratorium des NRF. Eschborn: Govi-Verlag und Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag, 2006.

16. Kinget R. Galenisch formularium Met inleiding op het medisch voorschrift. 2. revid. vyd. Leuven/Apeldoorn: Garant 2000: 235.

17. Niazi S. Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations – Část 4. Semisolid products. Boca Raton: CRC Press 2004: 263.

18. Therapeutisch Magistraal Formularium. Medisch farmaceutische kwaliteitszorg. Vydání 2010. Dostupné na webu [http://www.mfk-qmp.be/Datum\\_náhledu](http://www.mfk-qmp.be/Datum_náhledu) 9. 6. 2013.

19. SPC přípravku Loramyc 50 mg, dostupné na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) Datum náhledu 4. 9. 2013.

20. Pharmindex Compendium. Medimedia Information, Praha 2001: 1802.

Článek přijat redakcí: 25. 6. 2013

Článek přijat k publikaci: 4. 9. 2013

**PharmDr. Jan Hašek**

Lékařna U Matky Boží, Doksy  
Náměstí Republiky 44, 472 01 Doksy  
[ceskolipak@seznam.cz](mailto:ceskolipak@seznam.cz)

