

Nové léčivé látky v magistraliter receptuře VIII – betamethason-dipropionát

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.^{1,2}, Mgr. Kateřina Horáčková²

¹Vyšší odborná škola zdravotnická, Plzeň

²Lékárna Na Rohožníku, Praha

Od poloviny prosince roku 2010 dochází k rozšíření palety kortikosteroidů dostupných pro přípravu léčivých přípravků v lékárnách, neboť je k dispozici jako farmaceutická substance fluorovaný kortikosteroid betamethason-dipropionát. Článek podává informace o vlastnostech a použití látky, uvádí způsob zpracování do topických polotuhých a kapalných léčivých přípravků. Prezentuje rovněž příklady receptur vhodných pro magistraliter přípravu, čímž již nebude muset docházet k mísení registrovaných léčivých přípravků s obsahem betamethason-dipropionátu do individuálně připravovaných přípravků.

Klíčová slova: betamethason-dipropionát, kortikosteroidy, individuální příprava, rozpustnost betamethason-dipropionátu, 12,8% triturační v pšeničném škrobu.

New medicinal substances in extemporaneous prescription, part 8 – betamethasone dipropionate

The range of corticosteroids available for the extemporaneous preparation in pharmacies has expanded because betamethasone dipropionate, a fluorinated corticosteroid, has been available as a pharmaceutical substance since mid-December 2010. The article provides information on the properties and use of this substance and shows the options of incorporation into topical semi-solid and liquid pharmaceutical preparations. Also presented are examples of formulas suitable for magistral preparations, thus it will no longer be necessary to mix proprietary medicinal products containing betamethasone dipropionate in extemporaneous preparations.

Key words: betamethasone dipropionate, corticosteroids, magistral preparation, betamethasone dipropionate solubility, 12.8 % trituration in wheat starch.

Prakt. lékař. 2011; 7(2): 76–79

Úvod

Individuální příprava léčivých přípravků (IPLP) s obsahem betamethason-dipropionátu byla donedávna realizovaná pouze za použití hromadně vyráběných léčivých přípravků (HVLV) s obsahem tohoto léčiva. Od poloviny prosince roku 2010 došlo k rozšíření nabídky léčivých látek ze skupiny kortikosteroidů dostupných pro individuální přípravu léčivých přípravků v lékárnách a jako farmaceutickou substanci betamethason-dipropionát – ***Betamethasoni dipropionas*** ji do lékáren dodává společnost Dr. Kulich Pharma, s. r. o., v současné době v balení po 1 g.

Charakteristika

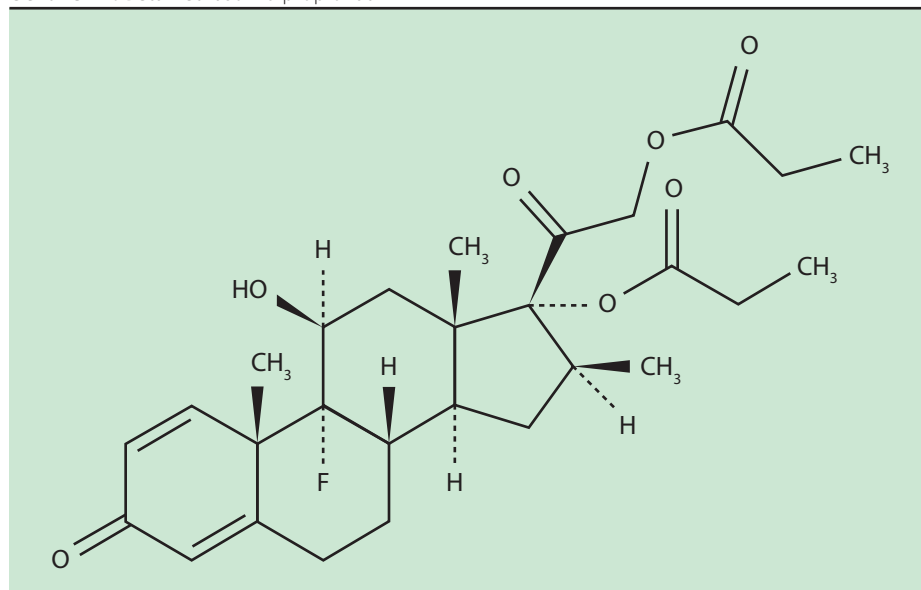
Kortikosteroid betamethason, derivát dexamethasonu, konkrétně jeho 16-beta-epimer, se v léčivých přípravcích pro topickou aplikaci na kůži používá buď ve formě 17,21-diesteru s kyselinou propionovou (betamethason-dipropionát – obrázek 1), nebo ve formě 17-esteru s kyselinou valerovou (betamethason-valerát). V očních kapkách a přípravcích pro injekční aplikaci pak jako sodná sůl 21-esteru s kyselinou fosforečnou (betamethason-dinatrii-fosfát) (1, 2). Estery s kyselinou propionovou i kyselinou valerovou jsou

prakticky nerozpustné ve vodě, sodná sůl esteru s kyselinou fosforečnou je naopak ve vodě snadno rozpustná (3). Rozpustné soli musí vykazovat dobrou snášenlivost na sliznicích (4).

Betamethason-dipropionát je mono-halogenovaný (fluorovaný) glukokortikoid, který se řadí mezi silně účinná glukokortikoidní externa, tedy do třetí třídy kortikosteroidů dle evrop-

ské klasifikace (5). Vykazuje silný protizánětlivý, protisvědívý, antiproliferační a vazokonstrikční účinek. Koncentrace betamethason-dipropionátu 0,05% má shodnou účinnost jako 0,1% koncentrace betamethason-valerátu. Po aplikaci na intaktní kůži se vstřebává 12–14 % aplikované dávky. Biotransformuje se v játrech na neúčinné metabolity (2).

Obrázek 1. Betamethason-dipropionát



Účinnost kortikosteroidů

V případě, že kortikosteroidy pronikají přes rohovou vrstvu kůže, nazývají se dermatokortikosteroidy (4). Jedná se prakticky výhradně o estery nebo acetonidy. Esterifikací v poloze C-17 či C-21, nebo tvorbou acetonidu v poloze C-16 a C-17, vznikají lipofilní sloučeniny schopné penetrovat přes stratum corneum do hlubších vrstev kůže. Při použití na sliznicích (dutina ústní, vaginální sliznice, rektum) však nejsou mezi lipofilnějšími estery a původními alkoholickými formami (někdy nazývané „báze“ nebo „mateřské kortikosteroidní substance“) výrazné rozdíly v účinnosti. Sodné soli kortikosteroidů (fosforečnany, sukcináty, hydrogensírany aj.) jsou obvykle na kůži neúčinné. Alkoholické formy jsou při aplikaci na kůži buď zcela neúčinné (např. betamethason, triamcinolon, fluocinolon), nebo penetrují jen částečně (např. dexamethason) (4). C-21 estery jsou proléčiva (např. hydrokortison-acetát na hydrokortison) s menší afinitou k receptorům, C-17 estery (např. hydrokortison-butyrát) mají vyšší receptorovou afinitu (6).

Použití

Betamethason-dipropionát se používá prakticky výhradně v **dermatologii** samostatně nebo v kombinacích s dalšími účinnými látkami v mastech, krémech, vodně-alkoholických roztocích, gelech (7). Přípravky se aplikují 1–2× denně, nedoporučuje se déle než 14 dnů (8). Koncentrace betamethason-dipropionátu je v přípravcích registrovaných v ČR 0,064 %, což odpovídá 0,05% koncentraci betamethasonu. V magistraliter přípravcích se používají i koncentrace nižší, dle volby lékaře pak 0,015–0,03%. Betamethason-dipropionát je v HVLP obsažen buď samostatně (např. Beloderm ung., crm., Diprosone ung., crm.), nebo v kombinaci s dalšími léčivými látkami, nejčastěji s kyselinou salicylovou (např. Belosalic ung., Belosalic sol., Diprosalic ung., Diprosalic sol.) nebo antibiotikem gentamicinem (Belogent mast a krém), případně s kalciptriolem (Daivobet mast) (7).

V **zubním lékařství** se zřídka používá v léčbě onemocnění dutiny ústní alergického, zánětlivého nebo autoimunitního původu (8).

Přípravky s betamethason-dipropionátem jsou vhodné pro léčbu zánětlivých a hyperproliferativních kožních dermatóz (9). Indikací léčiva jsou úporná akutní, subakutní nebo chronická neinfekční zánětlivá kožní onemocnění (obzvláště alergická a silně svědivá) – středně závažná až závažná numulární, dyshidrotická, seboroická

nebo atopická dermatitida, neurodermitida, anogenitální pruritus, akutní nealergické dermatitidy, jako jsou solární dermatitida, fotodermatitida, rentgenová dermatitida, bodnutí hmyzem, psoriáza, lichen simplex chronicus, erythema exsudativum multiforme aj. (2).

V lokalizacích s vyšší penetrační schopností je vhodná jen krátkodobá aplikace na malé plochy tělesného povrchu.

Nežádoucí účinky a kontraindikace

Nežádoucí účinky betamethason-dipropionátu jsou totožné s nežádoucími účinky popisovanými u halogenovaných kortikosteroidů obecně. Riziko senzibilizace je u betamethasonu, podobně jako u hydrokortisonu, prednisolonu a dexamethasonu velmi nepatrné (4). Nedoporučuje se, podobně jako všechny silně účinné kortikosteroidy, používat u těhotných a kojících žen, aplikovat na obličej, oční víčka, atrofickou kůži, do intertriginózních lokalizací, na perianální a perigenitální projevy, do okolí bércových vředů, na větší plochy kůže po dobu delší než 2 týdny. Kontraindikovaný je u dětí do 1 roku (7, 9).

Vlastnosti

Bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, bez zápachu, citlivý na světlo. Je prakticky nerozpustný ve vodě, dobře rozpustný v etanolu 96% (1:28), mírně rozpustný v izopropylalkoholu 100% (1:38) i 70% (1:60), těžce rozpustný v etanolu 60% (1:125) a propylenglykolu (1:220).

Stabilita

Starší údaje uvádějí vysokou chemickou stabilitu vodných suspenzí betamethason-dipropionátu v porovnání s ostatními kortikosteroidy, což je podmíněno diesterovou strukturou a nepatrnou rozpustností ve vodě, s maximem stability vůči hydrolyze na betamethason při pH kolem 4 (10). I v jiných publikacích (11) je uvedena hodnota stabilního optima pH 4, v dalších (12) pak stabilita ve slabě kyselém prostředí.

Zpracování do léčivých přípravků

Zpracování betamethason-dipropionátu je obvyklé do bezvodých oleomastí, hydrokrémů, vodně-alkoholických roztoků. Do **polotuhých přípravků** (masti, krémy) se nejčastěji suspenduje, do **roztoků** (obsahujících etanol nebo izopropylalkohol) pak rozpouští. V registrovaných topických polotuhých přípravcích je betamethason-dipropionát výhradně suspenzovaný (7).

Z důvodu nízkých navážek lze při často se opakující přípravě doporučit využití **12,8% trituratione betamethason-dipropionátu v rýžovém škrobu**, nebo **1,28% zásobní hydrofobní masti** (obsahující 1,28 g betamethason-dipropionátu, 2,72 g tekutého parafínu a 96 g bílé vazelíny). Protože balení kortikosteroidu je v jednogramové velikosti, z praktických důvodů se pak z 1 g substance připraví 7,8 g zásobní škrobové 12,8% trituratione, resp. 78,0 g zásobní 1,28% masti. Netradiční množství a koncentrace jsou posléze oceněny při vlastním navažování.

Kvůli špatné rozpustnosti betamethason-dipropionátu v propylenglykolu se k inkorporaci 0,05% koncentrace léčiva do polotuhých přípravků propylenglykol nepoužívá. Při zapracování nízkých koncentrací substance do IPLP (např. 0,015–0,03%) však tento způsob můžeme připustit, betamethason-dipropionát pak bude v propylenglykolu rozpuštěný a roztok v základu emulgovaný. Množství substance ovšem bude obtížně navažitelné (např. u přípravy 100 g 0,015% přípravku se jedná o 0,0192 g betamethason-dipropionátu) a těžko v běžné lékárenské praxi realizovatelné.

U topických polotuhých přípravků se suspendovanou léčivou látkou se navážka nejprve důkladně rozdrobní, následně rozetře (předmísí) s vhodnou pomocnou látkou, přidá se malé množství vehikula, důkladně se promísí a postupně se po částech přidává zbývající množství základu a důkladně zhomogenizuje. U hydrofilních krémů lze použít k předmísení i malé množství samotného krémového základu.

Příprava roztoků je možná pouze za předpokladu dostatečné rozpustnosti. Používají se roztoky vodně-etanolové, vodně-izopropylalkoholové, eventuálně jsou přidány další látky.

Příklady receptur vhodných pro magistraliter přípravu

Substance betamethason-dipropionátu má sloužit obzvláště tam, kde je potřeba nižší dávka tohoto kortikosteroidu, než jaká je přítomna v registrovaném léčivém přípravku, s čímž se v praxi setkáváme nejčastěji. **Dostupné léčivo má především zamezit mísení registrovaných HVLP s obsahem betamethason-dipropionátu do IPLP.** Dále lze substanci využít k individuální přípravě tehdy, není-li HVLP s obsahem betamethason-dipropionátu z důvodu výpadku na trhu k dispozici, jestliže nevyhovuje dostupné HVLP pacientovi typem základu či obsaženými pomocnými látkami, popřípadě je zapotřebí taková kombinace léčiv, kterou registrované přípravky hromadně vyráběné nenabízejí.

Uvedené receptury vycházejí zejména z praxe, kdy je lékaři požadováno mísení registrovaných léčivých přípravků se základy používanými pro magistraliter přípravu. V názvech přípravků je uvedena koncentrace betamethasonu, v předpisech pak příslušná navážka betamethason-dipropionátu, která odpovídá uvedené koncentraci betamethasonu. Při malém, obtížně navážitelném množství substance je při přípravě doporučováno použití 12,8% trituration účinné látky v rýžovém škrobu, čímž se výrazně zjednoduší přepočet, minimalizuje se riziko chybovosti, usnadní a zpřesní navážování.

1. Oleofilní mast
s betamethasonem 0,015%

■ *Betamethasoni unguentum 0,015%*

Rp.	
Betamethasoni dipropion.	0,0384
Paraff. liq.	40,0
Vasellini albi	ad 200,0
M. f. ung.	
D. S. 2x denně tence potírat postižená místa.	

Bílá, stejnorodá bezvodá oleomast. Obsahuje 0,0192% suspendovaného betamethason-dipropionátu (což odpovídá 0,015% betamethasonu) ve směsi bílé vazelíny a tekutého parafínu.

Postup přípravy: Z důvodu obtížně navážitelného množství účinné látky se použije 0,3 g 12,8% trituration betamethason-dipropionátu, pečlivě se rozetře s asi 1 g tekutého parafínu a poté se po částech, vždy po náležitém promísení, přidává bílá vazelína. Nakonec se postupně přimísí tekutý parafín a dobře se zhomogenizuje. Adjustuje se do polypropylenového kelímku. Doporučená doba spotřeby je 1 měsíc. Přípravek je alternativou k předpisu, v němž je použit HVLP Beloderm mast:

Rp.	
Beloderm ung. orig.	No. II (duas)
Vasellini albi	ad 200,0
M. f. ung.	

Jedno originální balení masti Beloderm je třicetigramové. Protože registrovaný přípravek obsahuje i určité množství tekutého parafínu a přípravek je tak měkčí konzistence, než při obsahu samotné vazelíny, je v předpisu č. 1 uveden 20% obsah tekutého parafínu. V případě, že si lékař přeje pouze přítomnost vazelíny, tekutý parafín se vynechá, resp. se použije jen nezbytné množství k předmísení škrobové trituratione.

2. Oleokrém
s betamethasonem 0,025%

■ *Betamethasoni oleocremor 0,025%*

Rp.	
Betamethasoni dipropion.	0,064
Ac. lactici	2,0
Natrii lactatis sol. 50%	8,0
Cutilan	ad 200,0
M. f. crm.	
D. S. 1–2x denně potírat postižená místa.	

Bílý, stejnorodý oleokrém. Obsahuje 0,032% betamethason-dipropionátu (odpovídá 0,025% betamethasonu) suspendovaného v emulzním mastovém základu Cutilan. Pro zajištění slabě kyselého pH přípravku (což je výhodné pro kortikosteroid; samotný Cutilan vykazuje slabě alkalické pH – cca 8 (13)) je použit laktátový tlumivý roztok. Přípravek obsahuje parabeny.

Postup přípravy: Z důvodu obtížně navážitelného množství účinné látky se použije 0,5 g 12,8% trituration betamethason-dipropionátu, pečlivě se rozetře s asi 2 g tekutého parafínu a poté se po částech, vždy po náležitém promísení, přidává Cutilan, přimísí se kyselina mléčná a roztok mléčnanu sodného 50%, dováží se zbývajícím množstvím základu a dobře zhomogenizuje. Adjustuje se do polypropylenového kelímku. Doporučená doba spotřeby je 1 měsíc. Přípravek je alternativou k předpisu, v němž je použit HVLP Beloderm mast:

Rp.	
Beloderm ung. orig.	
Cutilan	aa ad 200,0
M. f. ung.	

3. Hydrofilní krém
s betamethasonem 0,015%

■ *Betamethasoni hydrocremor 0,015%*

Rp.	
Betamethasoni dipropion.	0,0192
Ambiderman	ad 100,0
M. f. crm.	
D. S. 2x denně potírat postižená místa.	

Bílý, stejnorodý hydrokrém. Obsahuje 0,0192% betamethason-dipropionátu (odpovídá 0,015% betamethasonu) suspendovaného v hydrokrémovém základu Ambiderman. Přípravek obsahuje parabeny.

Postup přípravy: Z důvodu obtížně navážitelného množství účinné látky se použije 0,15 g 12,8% trituration betamethason-dipropio-

nátu, pečlivě se rozetře s asi 1 g Ambidermanu, po částech se přidává zbývajícím množství základu, vždy za náležitého promísení. Adjustuje se do polypropylenového kelímku. Doporučená doba spotřeby je 1 měsíc. Přípravek je alternativou k předpisu s obsahem HVLP Beloderm mast:

Rp.	
Beloderm ung. orig.	No. I (unam)
Ambiderman	ad 100,0
M. f. crm.	

Dochází zde ke galenicky nevhodnému mísení uhlovodíkového základu do hydrofilního krému Ambidermanu. Použitím substance účinné látky (Rp. č. 3) vznikne vyhovující přípravek hydrokrémové povahy.

4. Hydrofilní kožní emulze
s betamethasonem 0,05%
a septonexem 0,1%

■ *Betamethasoni emulsio 0,05%
cum carbethopendecinii bromido 0,1%*

Rp.	
Betamethasoni dipropion.	0,128
Carbethopendecinii bromidi	0,2
Cremoris neoquasorb	50,0
Aq. purif.	ad 200,0
M. f. emuls.	
D. S. 1–2x denně potírat postižená místa.	

Bílá, řidší emulze téměř bez zápachu, dobře se roztírající, vykazující chladivý efekt. Rychle se do pokožky vstřebává. Používá se u normální až mírně suché kůže. Obsahuje 0,064% betamethason-dipropionátu (odpovídá 0,05% betamethasonu) suspendovaného v hydrofilní emulzi s přísadkou rozpuštěného karbethopendecinium-bromidu (septonexu), který působí antisepticky. Obsahuje parabeny.

Postup přípravy: Z důvodu obtížně navážitelného množství účinné látky se použije 0,5 g 12,8% trituration betamethason-dipropionátu, pečlivě se rozetře s asi 2 g neoquasorbového krému a postupně se přidává zbývajícím množství krémového základu, vždy za náležitého promísení. Následně se po částech přidává čištěná voda s rozpuštěným karbethopendecinium-bromidem a dobře se promísí. Adjustuje se např. do širokohrdlé skleněné lékovky, označí doplňující etiketou „Před upotřebením protřepat“. Uchovává se při teplotě místnosti, chráněn před světlem. Doporučená doba spotřeby je 1 měsíc.

5. Hydrofilní krém
s betamethasonem 0,025%
a kyselinou salicylovou 3%

■ *Betamethasoni hydrocremor 0,025%
cum acido salicylico 3%*

Rp.	
Betamethasoni dipropion.	0,032
Ac. salicylici	3,0
Cremoris neoaquasorb	ad 100,0
M. f. crm.	
D. S. 1–2× denně potřít ložiska.	

Bílý, stejnorodý hydrokrém. Obsahuje 0,032 % betamethason-dipropionátu (odpovídá 0,025 % betamethasonu) a 3 % kyseliny salicylové suspendovaných v hydrofilním základu neoaquasorbového krému. Přípravek obsahuje parabeny.

Postup přípravy: Z důvodu obtížně navažitelného množství účinné látky se použije 0,25 g 12,8% triturace betamethason-dipropionátu, která se řádně promísí s předem rozdrobněnou kyselinou salicylovou, směs se důkladně rozetře s asi 5 g neoaquasorbového krému, postupně se přidává zbývající množství základu, vždy za náležitého promísění. Adjustuje se do polypropylenového kelímku. Doporučená doba spotřeby je 1 měsíc.

6. Kožní roztok
s betamethasonem 0,025%
a kyselinou salicylovou 2%

■ *Betamethasoni solutio 0,025%
cum acido salicylico 2%*

Rp.	
Betamethasoni dipropion.	0,03
Acidi salicylici	1,9
Alcoholis isopropyl.	35,0
Aq. purif.	ad 94,0
M. f. sol.	
D. S. 1–2× denně potřít postižená místa.	

Bezbarvý, čirý roztok, charakteristického pachu po izopropylalkoholu. Obsahuje rozpuštěný betamethason-dipropionát a 2 % kyseliny salicylové v 38% izopropylalkoholu. Kyselina salicylová usnadňuje a zvyšuje penetraci kortikosteroidu do hlubších vrstev kůže, působí též antipruriginózně a mírně deskvamálně (14). Přípravek je dostatečně protimikrobně chráněn.

Postup přípravy: Betamethason-dipropionát a kyselina salicylová se rozpustí v předepsaném množství izopropylalkoholu a po částech se přidává čistěná voda. Výsledný objem přípravku je 100 ml. Adjustuje se do tmavé úzkohrdlé skleněné láhevky. Uchovává se při teplotě místnosti. Doporučená doba spotřeby je 1 měsíc.

Závěr

Díky nově dostupné substanci betamethason-dipropionátu již není třeba používat pro magistraliter přípravu registrované léčivé přípravky s obsahem tohoto kortikosteroidu. Prezentované předpisy počítají v drtivé většině s použitím zásobní triturace betamethason-dipropionátu v rýžovém škrobu. V článku zvolená koncentrace této triturace je sice netradiční, zato však umožňuje jednoduchý přepočítavý navážky, která se tak stává snadno navážitelnou i na vahách s přesností na dvě až tři desetinná místa. Substance betamethason-dipropionátu rovněž umožní přípravu magistraliter v případě výpadku příslušného registrovaného HVLP.

Literatura

1. Borovanský A, Csöllei J. Farmaceutická chemie (Farmakochemie) VII. Léčiva s účinkem na endokrinní systém (hormony). 1. vyd. Brno: VFU Brno, 2007: 177 s.
2. Kolektiv autorů. Remedia Compendium. 4., přeprac. a rozšíř. vyd. Praha: Panax Co, s. r. o, 2009: 946 s.
3. Český lékopis 2009. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a. s., 2010: 3968 s.
4. http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/1-Glucocorticosteroide_Haut.pdf (datum náhledu: 1. 2. 2011).
5. Benáková N. Ekzémy a dermatitidy. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2006: 125 s.

6. Högger P. Rationaler Einsatz in der Dermatologie. Glucocorticoidhaltige Magistralrezepturen, Pharm. Unserer Zeit 2010; 39: 293–299.
7. Mikro-verze AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků. [CD-ROM]. Ver. ČR 2011.1 pro MS Windows platná k 1. 1. 2011. Praha, 2011.
8. Wynn RL, Meiller TF, Crossley HL. Drug information handbook for dentistry. 15th ed. Ohio: Lexi-Comp, 2009: 2223 p.
9. Viktorinová M. Přehled lokálních kortikosteroidů v dermatologii 2. Rozdělení lokálních kortikosteroidů registrovaných v ČR podle terapeutické účinnosti. Klin Farmakol Farm 2007; 21(1): 36–41.
10. http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/1-Betamethasondipropionat_Haut.pdf (datum náhledu: 1. 2. 2011).
11. Altmeyer P, Bacharach-Buhles M. Springer Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Umweltmedizin. 1. vyd. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2002.
12. Băișan M, Gaftan E, Lionte M, Moisuc L. Formulation of creams with betamethasone dipropionate: evaluation of chemical stability. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2010; 114(2): 600–604.
13. Sklenář Z. Magistraliter receptura v dermatologii. 1. vyd. Praha: Galén, 2009: 441 s.
14. Zulfakar MH, Abdelouahab N, Heard CM. Enhanced topical delivery and ex vivo anti-inflammatory activity from a betamethasone dipropionate formulation containing fish oil. Heard Inflamm Res 2010; 59(1): 23–30.

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.
Výšší odborná škola zdravotnická, Plzeň
Karlovarská 99, 323 17 Plzeň
zbynek.sklenar@gmail.com