

Úskalí individuální přípravy léčivých přípravků v lékárnách – vybrané příklady II.

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.
Vyšší odborná škola zdravotnická, Plzeň

Příspěvek je pokračováním článku Úskalí individuální přípravy léčivých přípravků v lékárnách – vybrané příklady I. Dvanáct prezentovaných receptur pochází opět z lékárenské praxe, možné způsoby přípravy jsou prakticky vyzkoušené a ověřené. U každého předpisu je popsán doporučený postup přípravy, možný problém či případná inkompatibilita jsou vysvětleny a následně je navržena úprava. U většiny příkladů postačí při přípravě zvolit vhodný technologický postup, případně přidat vhodnou pomocnou látku, netřeba větších zásahů ze strany farmaceuta. Závěrečný dvanáctý předpis je vybrán záměrně jako příklad hrubé polypragmatie, který naopak vyžaduje důrazný zásah do složení celého předpisu.

Klíčová slova: inkompatibilita, individuální příprava, kloroxin, dehet, dithranol, kyselina salicylová, urea, tanin, Polysan, polypragmatie.

Pitfalls of individual preparation of medicinal drugs in pharmacies – selected examples II.

The paper is a continuation of the previous paper entitled Pitfalls of individual preparation of medicinal drugs in pharmacies – selected examples I. The twelve formulations presented here are again derived from pharmacy practice and the possible methods of preparation have been tried and tested in the practice. For each prescription, a recommended preparation procedure is described, potential problems or possible incompatibility are explained, and a modification is suggested. In most examples, the preparation only involves selecting an appropriate technological procedure and/or adding a suitable excipient without the need for any major interventions by the pharmacist. The last prescription is selected on purpose as an example of heavy polypharmacy which does require a vigorous intervention in the entire prescription composition.

Key words: incompatibility, individual preparation, cloroxinum, tar, dithranol, salicylic acid, urea, tannin, Polysan, polypharmacy.

Rp. č. 1	
Picis lithanthracis	4,0
Ichthammoli	2,5
Ac. salicylici	8,0
Vasellini fl.	ad 100,0
M. f. ung.	
D. S. 1x denně potírat.	

Samotný kamenouhelný dehet se s vazelinou prakticky nemísí, resp. dochází k jeho nestejnoměrnému rozptýlení a přípravek pak působí „kropenatým“ vzhledem. V uvedeném přípravku je však obsažen zároveň ichtamol, který vykazuje jisté povrchové aktivní vlastnosti, kterých zde můžeme využít k solubilizaci dehtu a vytvoření tak vyhovující disperze (1).

Doporučený postup přípravy: Ichtmol se smísí s kamenouhelným dehtem nejlépe v ne-rezové třence. Kyselina salicylová se v jiné třence rozdrobní a předmísí s tekutým parafínem (cca 5 g), po částech se přidává žlutá vazelína a vzniklá mast se postupně přidává k předem připravené směsi ichtamolu a dehtu a důkladně se promísí. V případě, že je k dispozici zásobní 10% „salicylová vazelína“, odpadá pochopitelně předmísení salicylové kyseliny s tekutým parafínem a příslušné množství zásobní salicylové masti se po částech

přidává ke směsi dehtu s ichtamolem. Nakonec se dováží žlutou vazelinou do 100,0 g.

Rp. č. 2	
Ac. salicylici	
Picis lithanthracis	aa 5,0
Vasellini fl.	ad 100,0
M. f. ung.	
D. S. Na ložiska 1x denně na noc.	

Shodně jako v předpisu č. 1 je nutné použít pro rovnoměrné rozptýlení dehtu ve vazelině dispergační přísadu (2, 3). Za vhodné látky je možno považovat polysorbát 80 (Tween 80) či sorbitanoleát (Span 80), které se mohou použít ve stejném množství jako dehet, tedy v poměru 1 : 1. Kyselinu salicylovou je nutno suspendovat dle obecných zásad přípravy suspenzních mastí.

Doporučený postup přípravy: Kyselina salicylová se jemně rozdrobní a rozetře s 2–4 g tekutého parafínu. Po částech se přidává žlutá vazelína. V odpařovací misce (nebo jiné vhodné nádobě) se smísí dehet se stejným dílem polysorbátu 80, směs se přimísí do připravené masti a důkladně se promíchá. Doporučuje se nejprve navážit dispergační přísadu, rozetřít a teprve pak přidat kamenouhelný dehet a promísit. Zabráníme tím ulpění části dehtu na stěnách misky.

Prakt. lékáren. 2009; 5(3): 139–142

Je-li k dispozici zásobní 10% „salicylová vazelína“, příprava se opět značně urychlí. Pak je vhodné dispergační přísadu navážit do třenky jako první, přimísit dehet, přidat část vazelíny, po promísení postupně zapracovat příslušné množství 10% „salicylové vazelíny“ a dovážit zbývajícím množstvím žluté vazelíny.

Rp. č. 3	
Cloroxini	0,1
Dexamethasoni acetatis	0,005
Ricini olei virgini.	ad 20,0
M. f. sol.	
D. S. Ušní kapky.	

Kloroxin je v mastných olejích těžce rozpustný, z nichž v ricinovém relativně nejlépe (1 : 180–1 : 200). Dexamethason-acetát je však prakticky nerozpustný, takže je zapotřebí buď využít jeho rozpustnosti v 96% ethanolu a zároveň mísitelnosti lihu uvedené koncentrace s ricinovým olejem, nebo použít 1% propylen-glykolový roztok dexamethason-acetátu.

Jedním z možných postupů přípravy je následující: V horkém ricinovém oleji (80–90 °C) se rozpustí kloroxin, po ochlazení se přidá 1% roztok dexamethason-acetátu v propylen-glykolu a promísí se. Homogenní přípravek se adjustuje

nejlépe do skleněné lékovky s kapátkem, bralenka je nevhodná. Uchovává se za obvyčejné teploty.

Rp. č. 4	
Acidi salicylici	5,0
Helianthi olei raffin.	ad 100,0
M. f. sol.	
D. S. K odstranění šupin ve vlasech.	

Kyselina salicylová je ve slunečnicovém oleji rozpustná v poměru 1 : 49 (4), a jelikož je nezbytné zde aplikovat kyselinu salicylovou ve formě roztoku, tedy rozpuštěnou, je potřeba přidat pomocnou látku, která umožní její úplné rozpuštění. Takovou je ricinový olej, kterým se z části (30–40 g) nahradí předepsaný olej slunečnicový.

Doporučený postup přípravy: Ricinový olej se smísí se slunečnicovým, zahřeje se na teplotu 70–80 °C a ve směsi se rozpustí kyselina salicylová. Po rozpuštění a ochlazení se přeplní do vhodného obalu a přípravek se uchovává při pokojové teplotě. Je vyzkoušeno, že v tomto případě 30 g ricinového oleje zajistí úplné a trvalé rozpuštění kyseliny salicylové (4). Použitím uvedeného postupu se docílí rychlejšího rozpuštění kyseliny salicylové a při přípravě nedochází ke zvýšené tvorbě vzduchových bublin, jak je tomu v případě, kdy by se kyselina salicylová nejprve rozpustila v horkém ricinovém oleji a teprve poté se přimísil olej slunečnicový.

Slunečnicový olej je vhodnější nahradit čistěným olejem olivovým, který je méně náchylný k oxidaci (řadí se mezi nevysychavé oleje) a má lepší organoleptické vlastnosti. Přípravek slouží k odstranění šupin ve vlasech, aplikuje se do vlasaté části hlavy obvykle 1x denně, nejlépe večer. Vetře se do kštice, která se následně zaváže šátkem, ručníkem nebo překryje sprchovací čapkou a ponechá přes noc. Ráno se olej i s uvolněnými šupinami vymyje šamponem a je-li třeba, postup se zopakuje. Přípravek se používá u dětí starších 6 let; pro děti ve věku od 6 měsíců až 6 let se používá 1% koncentrace kyseliny salicylové, případně přípravky s močovinou (4, 5).

Rp. č. 5	
Dithranoli	0,1
Ac. salicylici	5,0
Ureae	3,0
Dexamethasoni acetatis	0,01
Vasellini fl.	as 100,0
M. f. ung.	
D. S. Na ložiska psoriázy.	

Přípravek budeme posuzovat pouze z hlediska galenického, jelikož z pohledu terapeutického se jedná o polypragmázii, neúčelnou kombinaci

kyseliny salicylové s močovinou, z pohledu některých kožních lékařů i přítomnost kortikosteroidu představuje zbytečnou zátěž pro kůži – měl by být aplikován dle aktuálního stavu a nikoliv fixně v kombinaci s dithranolem. V přípravku musejí být dithranol, kyselina salicylová i močovina suspendovány, tedy nerozpuštěny a dexamethason-acetát vemulgovaný jako propylenglykolový roztok. Nesmí být přidána voda, protože její přítomnost urychluje oxidaci dithranolu a způsobuje rovněž rozklad močoviny, jelikož je zároveň obsažena i kyselina salicylová (4).

Doporučený postup přípravy: K rozetření němu dithranolu se po částech přidává jemně rozdrobněná kyselina salicylová a močovina, směs se předmísí s tekutým parafínem, kterým se nahradí část vazelíny (asi 6 g), přidá se cca 10 g žluté vazelíny a po důkladném promíchání se přimísí příslušné množství 1% roztoku dexamethason-acetátu v propylenglykolu. Po následném promísění se postupně přidává zbývající množství vazelíny. Pracuje se za obvyčejné teploty, zvýšená teplota urychluje rozklad dithranolu.

Rp. č. 6	
Ureae	0,5
Sulfuris ad usum ext.	5,0
Polysan cum helianthi ol.	ad 100,0
M. f. ung.	
D. S. Zevně.	

Přípravek je určen pro čtyřletého pacienta. Ze signatury nevyplývá způsob použití. Močovina zde má snad plnit funkci hydratační, avšak zvolený základ – Polysan se slunečnicovým olejem – je pro ni naprosto nevhodný, jelikož díky svému alkalickému pH (9,3–9,6) (4) dochází k velmi rychlému rozkladu močoviny (stabilní optimum močoviny se nachází při pH 6,2) (8).

Síra se rozetře, předmísí s částí (asi 5 g) Polysanu se slunečnicovým olejem a po částech se přidává zbývající množství základu. Močovinu je na místě z receptury vypustit.

Rp. č. 7	
Tannini	2,0
Zinci oxidi	
Talci	aa 20,0
Glyceroli 85%	
Aq. purif.	aa ad 100,0
M. f. susp.	
D. S. Potírat 2x denně postižená místa.	

Uvedený předpis není inkompatibilní. Tanin vytváří se zinečnatými ionty ve vodném prostředí rychle tuhnoucí a tvrdnoucí zinečnatou

sůl taninu, což je v tekutých zásypech patrné až při koncentraci taninu vyšší než 2,5 % (4).

Doporučený postup přípravy: Tanin se smísí s částí talku, po promíchání se přidá zbývající množství mastku, přimísí se oxid zinečnatý, směs se důkladně rozetře s glycerolem a nakonec se po částech přidává čistěná voda.

Rp. č. 8	
Ac. salicylici	12,0
Ac. lactici	6,0
Vasellini fl.	ad 100,0
M. f. ung.	
D. S. Na tvrdou kůži plosek nohou.	

Jelikož je vazelína neemulgující oleozáklad a kyselina mléčná hydrofilní tekutina, je vhodné, z důvodu vytvoření stabilního emulzního systému, přidat do přípravku emulgátor typu v/o (např. tuk z ovčí vlny). Možné je rovněž nahradit část vazelíny bezvodým emulgujícím základem v/o Syndermanem. Kyselina salicylová se nesmí smísit dohromady s kyselinou mléčnou, jelikož by došlo k jejímu částečnému rozpuštění.

Doporučený postup přípravy: Kyselina salicylová se rozetře s tekutým parafínem (stačí 6–8 g), naváží se 20 g Syndermanu a po promísění se přidá kyselina mléčná. Po jejím vemulgování se po částech přimísí žlutá vazelína.

Rp. č. 9	
Carbonis detergentis tinct.	8,0
Ung. lenientis	50,0
Aquasorb	30,0
Ac. salicylici	5,0
Propylenglycoli	10,0
Dexamethasoni acetatis	0,01
M. f. ung.	
D. S. Zevně.	

Předpis je příkladem složení vytvořeného „od stolu“, o čemž svědčí galenická inkompatibilita mezi obsaženými látkami. Komponenty jsou přesně opsané z příslušného receptu (po korekci latinského názvosloví do správných gramatických tvarů), takže je patrné ignorování zásad předepisování složek v pořadí dle jejich významu, od terapeuticky nejdůležitějších až po vehikula, která se uvádějí nakonec. Rovněž není bráno v potaz vhodné celkové množství přípravku (množství 103,01 g působí poněkud bizarně) a v signatuře je pro pacienta uveden zcela nedostatečný a nepřesný návod pro použití.

Jak je patrné, vyhovující přípravek dle uvedeného složení připravit nelze. V první řadě je bezpodmínečně nutné zjistit, jaký typ základu

pacient potřebuje; není možné mísit hydrokrém s nepravým oleokrémem. Při volbě hydrokrémového základu se použije neoaquasorbový krém, při volbě oleokrémového základu nejlépe emulzní oleozáklad na bázi uhlovodíků, Cutilan. *Unguentum leniens*, která neobsahuje pravý emulgátor, z důvodu inkompatibility použít nelze, *Cremor leniens*, s obsahem pravého emulgátoru, díky variabilitě v kvalitě příliš používat nedoporučuji. Přítomnost propylenglykolu je diskutabilní. Přestože se uvádí, že je poměrně málo dráždivý (více však než glycerol) (6), jsou známy projevy přecitlivělosti (7). Na uvedené je třeba pamatovat především u pacientů s citlivou pokožkou.

Rp. č. 9a – použití hydrokrémového základu	
Dexamethasoni acetatis	0,01
Carbonis detergentis tinct.	8,0
Ac. salicylici	5,0
Propylenglycoli	10,0
Cremoris neoaquasorb	ad 100,0
M. f. crm.	
D. S. 1x denně potírat.	

Dexamethason-acetát se použije ve formě 1% propylenglykolového roztoku, kterého se naváže 1,0 g.

Doporučený postup přípravy: Kyselina salicylová se rozdrobní, předmísí s částí (cca 5 g) neoaquasorbového krému, přimísí se příslušné množství 1% propylenglykolového roztoku dexamethason-acetátu a postupně se přidává neoaquasorbový krém. Přimísí se po částech propylenglykol, a nakonec tinktura z kamenouhelného dehtu.

Rp. č. 9b – použití oleokrémového základu	
Dexamethasoni acetatis	0,01
Carbonis detergentis tinct.	8,0
Ac. salicylici	5,0
Propylenglycoli	10,0
Cutilan	ad 100,0
M. f. crm.	
D. S. 1x denně potírat.	

Dexamethason-acetát se použije opět ve formě 1% propylenglykolového roztoku, kterého se naváže stejné množství jako v předpisu č. 9a.

Doporučený postup přípravy: Kyselina salicylová se rozdrobní, předmísí s částí (cca 5 g) Cutilanu, přimísí se příslušné množství 1% propylenglykolového roztoku dexamethason-acetátu, pak postupně zbývající množství základu, po částech propylenglykol a nakonec se přidá tinktura z kamenouhelného dehtu.

Rp. č. 10	
Ureae	5,0
Glyceroli 85%	5,0
Olivae olei raffin.	54,0
Gelati carbomeri 0,7%	ad 100,0
M. f. gelat.	
D. S. K odstranění šupin 1x denně.	

Prezentovaný předpis není inkompatibilní, je však zapotřebí přidat pomocnou látku stabilizující vzniklý emulzní systém. Přestože karbomerový gel vykazuje slabé emulgační vlastnosti, je vhodné pro zvýšení stability vzniklé emulze přidat emulgátor typu o/v – např. polysorbát 80, kterého postačí na dané množství 1,0 g. Močovina se ve vodě přítomné v gelu zcela rozpustí. Karbomerový gel, dodávaný jako hromadně vyráběný galenický přípra-

vek, vykazuje, dle zkušeností autora, hodnotu pH 4,5–5,5, což je výhodné pro stabilitu močoviny.

Doporučený postup přípravy: V melaminové třence se rozpustí močovina v karbomerovém gelu, přidá se glycerol 85%, polysorbát 80 a po promísení po malých částech čištěný olivový olej. Pracuje se za obvyčejné teploty.

Přípravek slouží k odstranění šupin ve vlasaté části hlavy novorozenců a kojenců, jako bezpečná alternativa k přípravkům obsahující kyselinu salicylovou (např. salicylový olej), především tam, kde je aplikace kyseliny salicylové kontraindikována (děti do 6 měsíců věku). V nedermatologické indikaci lze použít jako nosní krém ke změkčení krust a zvýšení sekrece a hydratace epitelu nosní sliznice při suché rýmě.

Rp. č. 11	
Phenoli	
Naphtholi-beta	
Resorcinoli	
Ac. salicylici	aa 2,0
Vasellini fl.	ad 25,0
M. f. ung.	
D. S. Na bradavici 1x denně, okolí kryt indiferentní pastou.	

Přípravek je znám též pod názvem Linserova leptavá mast. Při přípravě je nutno vyvarovat se některých zásadních chyb – nesnažit se vytvořit eutektickou směs (která stejně nevznikne – viz dále) a vyhnout se použití krystalického fenolu.

Krystalický fenol, beta-naftol a resorcinol při smísění v uvedeném poměru nevytvoří při pokojové teplotě eutektikum. Dochází pouze ke zvlhnutí, případně ztekucení, nicméně směs není čirá. Kyselina salicylová nevytváří eutektikum, ani nevlhne a neztekucuje se žádnou z uvedených složek. Jestliže se však přidá kyselina salicylová k již ztekucené směsi fenolických látek, dochází k jejímu částečnému rozpuštění a hrozí riziko vykrystalizování rozpuštěného podílu po zapracování do základu.

Použije-li se fenol krystalický a zároveň dojde ke smísění s resorcinolem a beta-naftolem, dochází sice ke ztekucení směsi, avšak následně po zapracování do vazelinového základu nastane po určité době vykrystalizování fenolických látek z přípravku, což se projeví viditelnými jehličkami na povrchu masti (nepublikované výsledky autora). Je tedy na místě použít fenol tekutý (*Phenolum liquefactum*), který se však rovněž nesmí mísit s dalšími obsaženými fenolickými látkami, jelikož tím následně dojde ke ztuhnutí směsi uvedených fenolických léčiv.

Při použití tekutého fenolu je nutné nahradit část vazelíny vhodným emulgátorem, např. tukem z ovčí vlny. V případě jeho absence dochází na povr-

chu přípravku k vyloučení drobných kapiček vody, které pochází z tekutého fenolu. Kvůli obsažené vodě v tekutém fenolu je tedy k zajištění homogenního přípravku nezbytné přidat pravý emulgátor.

Doporučený postup přípravy: Resorcinol, beta-naftol a kyselina salicylová se jemně rozdrobí a důkladně rozetřou s tekutým parafínem. Přidá se tuk z ovčí vlny (2,0 g na 25 g přípravku) a žlutá vazelína, po důkladném promísení tekutý fenol a na závěr se mast opět náležitě promíchá. Při uvedeném postupu přípravy je roztok fenolu vemulgovaný a vzniklá emulze stabilní. Ostatní léčiva – resorcinol, beta-naftol a kyselina salicylová jsou ve formě suspendované.

Přípravek je možno uchovávat v polypropylenovém kelímku, při teplotě místnosti, s dobou použitelnosti minimálně 2 měsíce.

Rp. č. 12	
Levomentholi	
Procaini hydrochlor.	aa 0,5
Balsami peruviani	1,0
Tannini	2,5
Sulfathiazoli	5,2
Adrenalini sol.	gutt. XXX (triginta)
Synderman	50,0
Calcii hydroxidi sol. q. s. ut fiat ung. molle	
M. f. ung.	
D. S. Zevně.	

Předpis je příkladem hrubé polypragmatie nerespektující vlastnosti jednotlivých léčivých látek a jejich stabilit. Za daného složení nelze připravit vyhovující přípravek. Není možné mít obsažena všechna uvedená léčiva, přestože by si předepisující lékař přál, aby přípravek vykazoval zároveň účinky chladivé, protisvědivé, anestetické, epitelizační, adstringentní, antibakterální, protizánětlivé, dekongestivní. Předepisující lékař by měl být kontaktován a lékárníkem navržena úprava může vypadat například následovně:

Rp. č. 12 – po úpravě	
Levomentholi	
Benzocaini	aa 0,5
Balsami peruviani	
Ricini olei virgin.	aa 1,0
Ephedrini hydrochlor.	0,15
Aq. purif.	1,5
Paraf. liq.	4,0
Synderman	ad 75,0
M. f. ung.	
D. S. 2x denně potírat okolí konečníku.	

Možný postup přípravy: Benzokain se rozdrobí a rozetře s asi 1 g tekutého parafínu. Naváže

se levomenthol a zbývající množství tekutého parafínu a třením se levomenthol rozpustí. Přidá se asi 5 g Syndermanu, promísí se. Adrenalin je vhodné nahradit, nejen s ohledem na dostupnost, ale především ze stabilitních důvodů, ephedrinium-hydrochloridem, který se rozpustí v čištěné vodě a roztok se vemulguje do přípravku. Následně se po částech přidává zbývající množství Syndermanu. Peruánský balzám se v porcelánové misce nebo jiné vhodné nádobě smísí s ricinovým olejem a přimísí se do směsi. Na závěr se celý přípravek důkladně promísí.

Sulfathiazol se doporučuje z předpisu odstranit, jelikož jeho aplikace je spojena s poměrně výraznou možností senzibilizace a vzniku rezistence. Toto riziko je zvláště vysoké při dlouhodobé či nepravidelné aplikaci. Vápennou vodu je zapotřebí zcela eliminovat, jelikož vzniklé alkalické prostředí není žádoucí pro stabilitu většiny obsažených látek.

Závěr

Cílem příspěvku je prezentovat vybrané předpisy, se kterými se můžeme setkat při individuální přípravě léčivých přípravků v lékárnách a jejichž příprava by mohla být za určitých okolností problematická. Příklady receptur jsou vhodné okomentovány, nejen z hlediska galenického, ale rovněž terapeutického, na případné inkompatibility nebo nevhodné postupy přípravy je upozorněno, včetně uvedení možného řešení.

Literatura

1. Melichar M, Chalabala M, Malý J, Šanda M. Farmaceutické inkompatibility. 1. vyd. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1961: 264 s.
2. Chalupová Z, Masteiková R, Rabišková M, Kovářová E. Použití dispergační látky při zapracování dehtu do topických hydrofobních a hydrofilních přípravků. Prakt Lékáren., 2007; 3(3): 123–125.
3. Zathurecký L, Melichar M, Gruntová Z, Šanda M. Masťové základy a masti současné dermatoterapie. 1. vyd. Martin: Obzor, 1966: 320 s.
4. Sklenář Z, et al. Magistraliter receptura v dermatologii. 1. vyd. Praha: Galén, 2009: 441 s.
5. Polášková S. Péče o kůži novorozence a kojence. Prakt Lékáren 2006; 2(6): 279–281.
6. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Pharmaceutical excipients 2004 (Singleuser version). [CD-ROM]. Washington, DC: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2004.
7. Fadrhonicová A. Farmakoterapie kožních nemocí. 2. přeprac. a rozšíř. vyd. Praha: Grada Publishing s.r.o., 1999: 264 s.
8. Sklenář Z. Močovina – vlastnosti, použití a praktické zapracování do topických polotuhých základů. Prakt Lékáren 2007; 3(4): 177–180.

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.

Vyšší odborná škola zdravotnická
Karlovská 99, 323 17 Plzeň
zbynek.sklenar@centrum.cz