

Přírodní polymery v magistraliter přípravě

Eva Šnejdrová¹, Ivana Černá², Denisa Sajková³

¹Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie, Hradec Králové

²Lékárna Thomayerovy nemocnice, Praha

³Lékárna Scarabeus, Praha

Článek volně navazuje na příspěvek o derivátech celulosy (1) a pojednává o dalších látkách používaných pro zvyšování viskozity roztoků, stabilizaci suspenzí, emulzí a tvorbu gelů. Některé z nich jsou tradičními pomocnými látkami při magistraliter přípravě (např. agar, tragant, želatina). Jiné se používají běžně v potravinářství, kosmetických přípravcích, ve farmacii v tabletách a systémech s řízeným uvolňováním léčiv, ale v individuální přípravě léků jsou používány zřídka (např. xanthanová klovatina, směs mikrokrytalické celulosy a karmelosy sodné soli). V lékařské praxi se lze setkat s gely k aplikaci na sliznici dutiny ústní obsahující antibiotika nebo lokální anestetika. Bylo zjištěno, že doba rozpadu těchto gelů je významně ovlivněna typem a koncentrací polymeru a použitého chuťového korigencia. Některé formulace nejsou vhodné z hlediska compliance pacienta ani z hlediska terapeutického.

Klíčová slova: agar, arabská klovatina, bentonit, celuloza mikrokrytalická a karmelosa sodná sůl, kyselina alginová, oxid křemičitý koloidní bezvodý, škrob předbobtnalý, tragant, xanthanová klovatina, želatina.

Natural polymers in extemporaneous prescription

The paper continues the contribution of cellulose derivatives (1) and deals with other substances used for viscosity of solutions increasing, stabilization of suspensions and emulsions, and gels forming. Some of these are traditional excipients in the extemporaneous preparation (for example agar, tragacanth, and gelatin), other are used conventionally in food industry, cosmetics, in pharmacy as excipients in tablets and controlled release but rarely in the extemporaneous preparation (for example xanthan gum, mixture of microcrystalline cellulose and carmellose sodium). Gels for application to the oral mucosa containing antibiotics or local anaesthetics are prescribed in the pharmaceutical practice. It was found that the dissolution time of these gels is significantly influenced by the type and concentration of polymer and flavouring agents used. Some formulations are not appropriate in terms of patient compliance and also therapeutic effect.

Key words: Acacia, Agar, Alginic acid, Bentonite, Gelatin, Microcrystalline cellulose and carmellose sodium, Silica colloidal anhydrous, Starch, pregelatinised, Xanthan gum, Tragacanth.

Prakt. lékáren. 2015; 11(5): 175–179

Úvod

Název článku není úplně přesný, protože kromě přírodních polymerů je zmíněn i bentonit a oxid křemičitý koloidní bezvodý. Přírodní polymery mají své výhody i nevýhody. Jsou biokompatibilní, netoxické, biodegradabilní, ekologické, pocházejí z obnovitelných zdrojů, jsou relativně levné a dostupné. Obecně jsou lépe tolerovány a akceptovány. Nevýhodou je rozdílná kvalita jednotlivých šarží daná zejména druhem a původem biomateriálu, klimatickými podmínkami, dobou sběru a dalšími těžko standardizovatelnými podmínkami. Chemické složení daného polymeru se tedy může značně lišit. Další nevýhodou je snadná mikrobiální kontaminace, které napomáhá obsah vlhkosti v průměru kolem 10%. Přírodní polymery se nejčastěji klasifikují podle zdroje, ze kterého se získávají, podle náboje nebo konstituce molekuly. K dispozici jsou obvykle ve formě prášků různé velikosti a tvaru částic, v různých viskozitních typech. Mohou být technologicky upravené pro snadnější zpracování, např. sprejově sušené, předbobtnalé, povrchově modifikované. Jsou významnými pomocnými látkami při výrobě tablet, tobolek, suspenzí a pro modifikaci uvolňování léčivých látek. Při magistraliter přípravě

se používají jako základy gelů, pro stabilizaci suspenzí a emulzí, pro zvyšování viskozity roztoků, jako plnivo do želatinových tobolek. Název sloví a základní vlastnosti uvádí tabulka 1.

Agar – Agar

Je to směs polysacharidů získaná z červených mořských řas. Lékopis popisuje agar jako bezbarvý nebo světle žlutý, průsvitný, houževnatý, nesnadno lámavý, po usušení křehčí materiál slizovité chuti (2). Agar je tvořen dvěma odlišnými polysacharidy: agarosou a agaropektinem. Agarosa je neionogenní, gelující složka agaru, agaropektin je ionogenní a gel netvoří. Obsah agarosy a agaropektinu se v různých typech agaru liší. Agaropektin je z některých komerčně dostupných typů agaru zcela odstraněn (3). Agar je rozpustný ve vroucí vodě, prakticky nerozpustný v ethanolu 95% a studené vodě. Vodné roztoky agaru jsou stabilní při pH 4 až 10. Ve farmaceutické technologii se agar používá pro zvýšení viskozity roztoků, stabilizaci suspenzí, jako základ gelů a čípků. Gel tvoří již v koncentraci 0,1%. Teplota tuhnutí gelu je 40 °C a teplota tání 90 °C (4). Nízká elasticita gelu, tuhost a křehkost gelu agaru znesnadňují některé jeho aplikace.

Arabská klovatina – Acaciae gummi

ČL uvádí monografie *Arabská klovatina – Acaciae gummi* a *Arabská klovatina usušená rozprášením – Acaciae gummi dispersione desiccata*. Jde o pryskyřici z akácie senegalské nebo akácie arabské. Je velmi zvolna (asi po 2 h) a téměř úplně rozpustná ve dvojnásobné hmotnosti vody. Arabská klovatina usušená rozprášením se získává z roztoku arabské klovatiny a díky technologii sprejového sušení¹ je úplně a rychle rozpustná ve dvojnásobné hmotnosti vody za asi 20 min. Vodná disperze arabské klovatiny je bezbarvá nebo nažloutlá, průsvitná, reaguje slabě kyselé. Arabská klovatina je prakticky nerozpustná v ethanolu 96%. Používá se v perorálních a topických přípravcích zejména ve funkci stabilizátoru suspenzí, jako emulgátor často v kombinaci s tragantem, jako pojivo v tabletách s prodlouženým uvolňováním léčiv a bioadhezivum. Vodné roztoky arabské klovatiny mají při vysoké koncentraci nízkou viskozitu (30% vodný roztok při 20 °C 100 mPa s). Do koncentrace

1. Sušení rozprášením (sprejové sušení) je založeno na rozptýlení roztoku nebo suspenze sušené látky pomocí trysky nebo atomizéru ve formě drobných kapiček do sušící komory. Výsledný produkt si zachová organoleptické vlastnosti, účinnost, částice mají kulovitý tvar a jsou monodisperzní.

Tabulka 1. Charakteristika látek prezentovaných v článku

Český název	Latinský název	Původ	Náboj	Rozpustnost ve vodě	Viskozita (mPa s)	pH vodné disperze
Agar	Agar	extrakt z řas	agarosa neiontová agaropektin aniontový	v horké vodě	tuhý křehký gel	6–8
Arabská klovatina	Acaciae gummi	rostlinný	aniontový	rozpustný	100 (30%)	4,5–5,0
Bentonit	Bentonitum	přírodní zemina	aniontový	prakticky nerozpustný	75–225 (5%, 25 °C)	9,5–10,5
Celulosa mikrokry- talická a karmelosa sodná sůl	Cellulosum microcris- tallinum sodium et carmellosum natricum	rostlinný	aniontový	tvoří koloidní roztoky	tixotropní gel (nad 1,2%)	6–8
Kyselina alginová	Acidum alginicum	extrakt z řas	aniontový	nerozpustný	20 (0,5%) 2000 (2%)	1,5–3,5
Oxid křemičitý koloidní bezvodý	Silica colloidalis anhydryca	termická hydrolyza SiCl ₄	aniontový	prakticky nerozpustný	dle polaritý prostředí, typu, koncentrace	3,8–4,2
Škrob předbobtnalý	Amylum pregelificatum	rostlinný	-	amylosa rozpustná amylopektin nerozpustný	2% 25 °C 8–10 mPa s	4,5–7,0
Tragant	Tragacantha	rostlinný	-	basorin rozpustný traga- kantín nerozpustný	100–4000 (1%, 20 °C)	5–6
Xanthanová klovatina	Xanthani gummi	mikrobiální	aniontový	rozpustný	1000 (1%, 20 °C)	6–8
Želatina	Gelatina	živočišný	amfoterní polyelektrolyt	při 40 °C	20 (12,5%, 60 °C)	3,8–5,8 typ A 5,0–7,5 typ B

25 % se jedná o newtonské soustavy². Viskozita se s koncentrací zvyšuje pomalu. Po překročení 25% koncentrace nastává rychlý vzrůst viskozity a změna reologického chování na nenenewtonské³. V národní části českého lékopisu je uveden *Sliz z arabské klovatiny – Acaciae mucilago*. Je to přibližně 30% koloidní roztok arabské klovatiny v konzervační vodě.

Bentonit – Bentonitum

Je to přírodní zemina obsahující vysoký podíl montmorillonitu, přírodního hydratovaného křemičitanu hlinitého, ve kterém některé atomy hliníku a křemíku mohou být nahrazeny jinými atomy, např. hořčíku nebo železa. Je prakticky nerozpustný ve vodě a ve vodných roztocích. Bobtnáním s malým množstvím vody tvoří tvárnou hmotu. Existuje typ bentonitu silně bobtnavý, což je sodný bentonit (wyomingský typ), jehož ložiska jsou pouze v USA. Méně bobtnavé typy bentonitu obsahují převážně draslík, vápník a hořčík. Dynamická viskozita 5% vodné suspenze při 25 °C je přibližně 75–225 mPa s (4). Používá se v topických i perorálních suspenzích, slizech a gelech a jako absorbent kationických léčiv pro zpoždění jejich uvolňování nebo maskování nepříjemné chuti; sám ovšem může mít zemitou chuť. Při magistraliter přípravě se nejčastěji

používá jako disperzní prostředí pro suspenze s oxidem zinečnatým ve formě 5% vodné koloidní disperze, stabilizované 0,01 % kyseliny peroctové 35% (*Bentonitová magma – Bentoniti magma*). Problémem je mikrobiální kontaminace bentonitu. Při nedostupnosti bentonitu ho lze v některých aplikacích nahradit bezvodým koloidním oxidem křemičitým. Tento příklad vystihuje výhody a nevýhody přírodních pomocných látek.

Celulosa mikrokrytalická a karmelosa sodná sůl – Cellulosum microcris- tallinum sodium et carmellosum natricum

Lékopisné suroviny *Celulosa prášková – Cellulosi pulvis* a *Celulosa mikrokrytalická – Cellulosi microcris-
tallinum* jsou prášky prakticky nerozpustné ve vodě a používají se v zejména tabletách. Celulosa mikrokrytalická a karmelosa sodná sůl obsahuje 5 % až 22 % karmelosy sodné soli a ve vodě tvoří koloidní roztoky (2). Látka je známá pod názvy Dispersible cellulose BP nebo Avicel® CL, RC, RC/CL s různým číselným označením. Vodné disperze se připravují rozptýlením suroviny ve vodě obyčejné teploty a mícháním po dobu 5 min při 18 000 otáčkách/min. V koncentraci do 1 % jsou vodné disperze tekuté, v koncentraci nad 1,2 % tvoří tixotropní gel. Hodnota pH 1,2% disperze je 6,0 až 8,0. Gel je stabilní v širokém rozmezí pH 3,5 až 11. Používá se v kožních i perorálních tekutinách, krémech a gelech (4). Ve firemních materiálech dodavatelů této suroviny jsou uvedeny např. receptury analgetické a antacidní suspenze, krému s mikonazolem, opalovací emulze, emulze na akné (5).

Karagenan

Je to polysacharid získaný extrakcí některých druhů červených mořských řas. Dle polohy obsažené sulfátové skupiny a obsahu anhydrogalaktosy se rozlišuje negelující lambda karagenan a gelující kappa a iota karagenany. Kappa karagenan se rozpouští v horké vodě, sodná sůl iota karagananu i ve studené vodě (6). Obvyklá koncentrace je v rozmezí 0,1 až 2 %. Běžně se používá v potravinářství (mléko, čokolády, zmrzlina, džemy) a kosmetice (zubní pasty, krémy). Jeho použití ve farmacii neustále roste. Karagenan je uveden v americkém lékopise. Používá se pro zvyšování viskozity, stabilizaci suspenzí a emulzí, jako základ gelů, krémů a pro řízení uvolňování léčiv (4). Karagenany dodává např. FMC Biopolymer, Sigma Aldrich nebo IFC Food. Jsou dostupné v širokém rozsahu viskozit (tabulka 2).

Kyselina alginová – Acidum alginicum

Je to směs polyuronových kyselin získaných z hnědých řas. Bobtná ve vodě na 200 až 300násobek své hmotnosti, ale nerozpouští se. Viskozita vodných disperzí výrazně roste s koncentrací kyseliny alginové; při koncentraci 0,5 % je viskozita jen 20 mPa s, při koncentraci 2,0 % již 2000 mPa s. Přidáním vápenatých solí k roztoku kyseliny alginové o nízké koncentraci viskozita disperze výrazně vzroste z důvodu zesítnění a zvýšení molární hmotnosti. Je to princip gelace *in situ* (7). pH 3% vodné disperze je 1,5–3,5. Používá se v topických i perorálních přípravcích jako stabilizátor suspenzí, emulzí typu o/v, pro zvyšování viskozity a masko-

2. Newtonské kapaliny mají konstantní viskozitu nezávislou na rychlostním spádu (tzn. např. na intenzitě míchání, třepání, roztírání apod.). Viskozita se samozřejmě mění s teplotou a použitou koncentrací.

3. Viskozita nenenewtonské soustavy se mění s rychlostním spádem; klesá (pseudoplastický, plastický tok) nebo roste (dilatantní tok).

vání nepříjemné chuti. Vodné disperze kyseliny alginové lze připravit: i) pomalým a rovnoměrným nasypáním kyseliny alginové na hladinu vody za intenzivního míchání a následným asi 30 min mícháním, ii) mísením kyseliny alginové s jinými prášky (dry-blending), iii) dispergací kyseliny alginové s hydrofilními kapalinami – ethanolom 95%, glycerolem 85% (8).

Oxid křemičitý koloidní bezvodý – *Silica colloidalis anhydrica*

Jedná se o oxid křemičitý částečně alkylovaný pro zvýšení jeho hydrofobních vlastností. Nejedná se o přírodní látku, vyrábí se termickou hydrolyzou SiCl_4 . Je hygroskopický, dokáže vázat až 40 % vody při zachování sypkého stavu. Vykazuje aniontový charakter. V závislosti na koncentraci tvoří tixotropní gely slabě kyselého pH v hydrofilním prostředí, v hydrofobním prostředí i v některých organických rozpouštědlech. Příkladem je Nystatinový oleogel s oxidem zinečnatým (9). Používá se jako stabilizátor emulzí, teplotní stabilizátor, gelotvorná látka, pomocná látka ke zvýšení viskozity vodných i olejových disperzí. Je náhradou bentonitu v suspenzích oxidu zinečnatého. Koncentrace magmy koloidního bezvodého oxidu křemičitého pro tvorbu tixotropního gelu je kolem 5 %. Oxid křemičitý koloidní bezvodý má díky nanočásticím o velikosti kolem 15 nm velký specifický povrch, který zlepšuje tokové vlastnosti. Jako součást plniva do želatinových tobolek již v koncentraci 0,1 % zlepšuje syponost prášků a eliminuje elektrostatické síly. Z tohoto důvodu by se při magistraliter přípravě perorálních prášků neměla používat samotná laktosa nebo škrob, jak je to v praxi bohužel časté. Při manipulaci je nutno zabránit inhalaci koloidního oxidu křemičitého, protože může způsobit podráždění dýchacího traktu. Rovněž silně vysušuje pokožku, což je ovšem u zásypů a tekutých zásypů používaných na mokvavé vyrážky pozitivním efektem.

Škroby

Lékopisné názvy jsou *Škrob kukuřičný, Maydis amylum*; *Škrob bramborový, Solani amylum*; *Škrob rýžový, Oryzae amylum*; *Škrob hrachový, Pisi amylum*; *Škrob pšeničný, Triticum amylum*. Skládají se ze dvou typů polysacharidů: lineární amylosy a větveného amylopektinu. Škroby jsou prakticky nerozpustné ve studené vodě a v ethanolu 96%. V koncentraci 5–10 % bobtnají při teplotě 37 °C. Gely škrobu jsou tvořeny částicemi zbotnalého nerozpustného amylopektinu a mezi nimi jsou asociované molekuly rozpuštěné amylosy. Škroby se rozpouští v horké vodě při teplotě vyšší, než je

Tabulka 2. Vlastnosti různých typů karagenanu (4)

Obchodní název	Typ	Gel	Rozpustnost ve vodě	Viskozita	Použití
Gelcarin GP-379	iota	elastický	v teplé	vysoká tixotropní	krémy suspenze
Gelacar GP-812	kappa	křehký	v teplé	nízká	gely
Gelacar GP-911	kappa	křehký	v teplé částečně ve studené	nízká	enkapsulace
SeaSpen PF	iota	elastický	ve studené	střední tixotropní	krémy suspenze emulze
Viscarin GP-109	lambda	netvoří	v teplé částečně ve studené	střední	suspenze emulze
Viscarin GP-109	lambda	netvoří	v teplé částečně ve studené	vysoká	suspenze emulze

teplota gelace⁴. Používají se hlavně jako pomocné látky při výrobě tablet (plniva, pojiva, rozvolňovadla). V magistraliter přípravě se používá pšeničný škrob, obsažený v lékopisných přípravcích *Glycerolová mast* (příklad 1) a *Holtův gel*.

Lékopisnou surovinou je dále *Škrob předbobtnalý, Amylum pregelificatum*. Přípravuje se z kukuřičného, bramborového nebo rýžového škrobu mechanickou úpravou za přítomnosti vody za studena nebo po zahřátí do úplného nebo částečného popraskání škrobových zrn a následně se suší (2). Komerčně jsou dostupné částečně a úplně předbobtnalé typy škrobu. Stupeň předbobtnání ovlivňuje rozpustnost ve studené vodě. Částečně předbobtnalý škrob obsahuje 5 % volné amylosy, 15 % volného amylopektinu a 80 % nemodifikovaného škrobu. Úplně předbobtnalý škrob má 20 až 30 % amylosy a zbytek je amylopektin; tedy poměr 1 : 3, stejně jako u typu částečně předbobtnalého (4).

Příklad 1: Glycerolová mast – *Glyceroli unguentum* (2)

Glycerolum 85%	90,0 g
Methylparabenum	0,2 g
Ethanolum 96%	1,0 g
Triticum amylum	10,0 g
Aqua purificata	15,0 g

Lze doporučit vhodnější a rychlejší postup přípravy, než je uveden v současném lékopise: V kádince se na vodní lázni zahřívá glycerol 85%. V jiné kádince se promísí škrob s vodou a suspenze se přidá k horkému glycerolu. Za stálého míchání se zahřívá na vroucí vodní lázni, dokud nedojde ke zhoustnutí a zprůsvitnění. Ke zchladlému gelu se přidá ethanolický roztok methylparabenu.

⁴ Gelace je proces, při němž se spojováním koloidních částic vytváří a postupně zpevňuje prostorová síť – vzniká gel. Nejnížší teplotu gelace má pšeničný škrob (59 °C), nejvyšší škrob kukuřičný (71 °C).

Tragant – *Tragacantha*

Je to lepkavý, na vzduchu tvrdnoucí sliz, vytékající samovolně nebo po naříznutí kmenu a větví *Astragalus gummifer* (kozinec slizodárný) (2). Jedná se o směs ve vodě rozpustných a ve vodě nerozpustných polysacharidů, tragakantinu (8–10%) a basorinu (60–70%). Ve vodě velice rychle bobtná na desetinásobek své hmotnosti. Viskozita 1% disperze tragantu ve vodě při 20 °C je v rozmezí 100–4 000 mPa s a závisí na typu původu tragantu. Maximální viskozita je dosažena při pH 8, maximální stabilita při pH 5 (4). Tragant se používá pro zvýšení viskozity roztoků, stabilizaci emulzí a suspenzí. Při jeho dispergaci ve vodě se tvoří shluky, proto je nutné intenzivní míchání mixerem, nebo před dispergací ve vodě použít malé množství ethanolu 95%, glycerolu 85% nebo propylenglykolu jako smáčedla. Pokud se shluky vytvoří, je možno nechat vodnou disperzi tragantu asi hodinu stát. Pokud je ve složení přípravku předepsán kromě tragantu ještě jiný prášek, je výhodné prášky nejprve smísit v suchém stavu a potom dispergovat ve vodě (dispergační technika „dry-blending“). Přípravek známý pod názvy *Mucilago tragacanthae* nebo *Unguentum solubile* byl v různých obměnách uveden v dřívějších českých i zahraničních lékopisech. Koncentrace potřebná pro vznik polotuhého přípravku závisí na kvalitě tragantu a je v rozmezí 1 % až 4 %.

Xanthanová klovatina – *Xanthani gummi*

Je to vysokomolekulární aniontový polysacharid, který se vyrábí fermentací sacharidů mikroorganismy. Vyskytuje se ve formě sodných, draselných nebo vápenatých solí. Jedná se o bílý nebo žluto-bílý sypký prášek, prakticky nerozpustný v organických rozpouštědlech, dobře rozpustný ve vodě za vzniku vysoce viskózního roztoku (2). Viskozita 1% roztoku je přibližně 1 000 mPa s. Xanthanová klovatina je fyzikálně i chemicky stabilní v rozmezí 10 °C až 60 °C a pH 4–12 (4). Je vysoce mukoadhe-

živní, viskoelastická a tyto vlastnosti se nemění ani během dlouhodobého uchovávání. Komerčně dostupné typy se liší velikostí částic. Jemné částice se sice rychle rozpouštějí, ale je problém s jejich disperzací ve vodě. Řešením je mísení s jinými práškovitými součástmi přípravku, např. léčivem („dry-blending“). Při magistraliter přípravě se doporučuje nejprve rozpustit xanthanovou klovatinu ve vodě a potom zpracovat ostatní složky přípravku. V porovnání s jinými přírodními polymery, např. tragantem, je její technologické zpracování jednodušší a poskytuje kvalitnější polotuhé přípravky s vyšší konzistencí a snadnou roztíratelností. Xanthanová klovatina se používá se ve farmacii, kosmetice a potravinářství jako stabilizátor, viskozifiant a emulgátor (10), pro topické, perorální i oční přípravky (11). Je vynikajícím stabilizátorem suspenzí, a to tekutých, suchých i s řízeným uvolňováním léčiv. Používá se často v kombinaci s jinými stabilizátory suspenzí (příklad 2), se kterými vykazuje synergický reologický účinek.

Příklad 2: Suspenze s benzoylperoxidem (12)

Benzoylis peroxidum cum aqua	5,0g	léčivo
Hypromellosem	1,5 g	stabilizátor suspenze
Xanthani gummi	1,5 g	stabilizátor suspenze
Polysorbatum 20	5,0g	smáčedlo
Alcohol isopropylicus	10,0g	rozpuštědlo
Acidum phosphoricum 10%	0,03	nastavení pH
Aqua purificata	ad 100,0g	rozpuštědlo

Hypromelosa a xanthanová klovatina se za stálého míchání přidají k čištěné vodě přibližně 70 °C teplé. Zchladí se na 50 °C a přidá se polysorbat 20. Zchladí se na 35 °C a přidá se isopropylalkohol, kyselina fosforečná a benzoyl peroxid s vodou. Míchá se do vzniku homogenní suspenze.

Želatina – Gelatina

Želatina je čištěná bílkovina získaná hydrolyzou živočišného kolagenu. Tímto procesem se nerozpustný kolagen převede na rozpustnou želatinu. Hydrolyza vede ke gelujícím nebo negelujícím produktům s nižší molekulovou hmotností. Gelující želatina ve studené vodě bobtná, po zahřátí tvoří koloidní roztok, který po ochlazení přechází na gel. Negelující želatina je dobře rozpustná ve studené a teplé vodě, prakticky nerozpustná v běžných organických rozpouštědlech. V označení na obalu předepisuje lékopis uvést pevnost gelu (Bloomova hodnota), nebo že se jedná o negelující produkt (2).

Želatina má charakter amfoterního elektrolytu, povaha náboje závisí na hodnotě pH. Kyselou hydrolyzou zejména vepřových kůží se získá želatina typu A s izoelektrickým bodem⁵ 6,0–9,4 a hodnotou pH 3,8–5,5. Alkalickou hydrolyzou se zpracovávají hovězí zdroje kolagenu a získá se želatina typu B s izoelektrickým bodem 4,7–5,6 a hodnotou pH 5,0–7,5 (4). Znalost typu želatiny, resp. hodnoty izoelektrického bodu želatiny, je důležitá z hlediska možných inkompatibilit s jinými složkami léčivého přípravku. Dodavatelé surovin by měli tuto informaci zákazníkovi poskytnout. Při magistraliter přípravě se používá nejčastěji gelující želatina typu A. Při přípravě gelů želatiny je nutno omezit intenzivní míchání z důvodu zavzdušnění a nezapomenout dovážet vodu vypařenou v průběhu zahřívání, aby bylo dosaženo požadované hmotnosti a konzistence gelu.

Při individuální přípravě léčiv se želatina nejčastěji používá jako gelotvorná látka. 12,5% glycerogel želatiny je lékopisným základem pro vaginální kuličky. Glycerol má funkci plastifikátoru, zvyšuje elasticitu, snižuje křehkost a tuhost gelů želatiny. Lékopisným přípravkem na bázi gelu želatiny je i *Měkká zinková želatina – Zinci oxydi gelatina mollis*. Ve formě zinkoklihoého obinadla se používá k ortopedickému ošetření akutních a chronických onemocnění povrchových a vnitřních žil, při vyvrtnutí, fraktuře bérce a sádrovém ošetření. Nízkomolekulární typy želatiny jsou testovány pro perorální přípravky se zrychleným uvolňováním léčiv (13). Bylo zjištěno, že suchý sirup s obsahem nízkomolekulární želatiny zlepšuje některé vlastnosti ibuprofenu: zvyšuje absorpci, snižuje iritaci žaludeční sliznice, maskuje hořkou chuť (14).

Dávkované gely k aplikaci na sliznici dutiny ústní

V praxi se lékárníci mohou setkat s předpisy na gely určené k aplikaci na sliznici dutiny ústní, známé např. pod pracovními názvy „framykoinový agar, prokainový agar, prokain želatina, gel na zubní“. Obsahují lokální anestetika (15), antibiotika nebo antitymolytika (16). Jako gelotvorná látka je předepsán agar nebo želatina v různých koncentracích, jako chuťové korigens sacharosa, prostý sirup, pomerančový sirup nebo sacharin. Protimikrobně jsou stabilizovány obvykle pouze konzervační vodou.

5. Izoelektrický bod je taková hodnota pH roztoku, při které má amfion nulový náboj. Při pH nižším má molekula kladný náboj, při pH vyšším záporný.

Rychlost rozpouštění gelů

V rámci našeho experimentu byly připraveny gely agaru a želatiny různého kvalitativního i kvantitativního složení a za horka vylity do formy na vaginální kuličky. Byla stanovena doba rozpadu kuliček modifikovanou metodou lékopisné zkoušky rozpadavosti tablet a tobolek na přístroji Erweka při teplotě 37 °C (17, 18). Gely agaru se ani po 60 min nerozpustily, rovněž nemají pro aplikaci do dutiny ústní dostatečnou elasticitu, jsou tuhé a křehké. Použití agarového gelu pro tuto aplikaci je nevhodné z hlediska compliance pacienta i terapeutického účinku přípravku. Řešením je použití gelů želatiny plastifikovaných glycerolem. Elasticita těchto gelů závisí přímo úměrně na koncentraci glycerolu a nepřímo úměrně na koncentraci želatiny. Konzistence vyhovující pro aplikaci do dutiny ústní byla zachována i při snížení koncentrace želatiny na 5 % (tabulka 3). U gelů obsahujících lokální anestetika je nutno zkontrolovat a popř. upravit hodnotu pH s ohledem na stabilitu léčivé látky; např. prokain je stabilní při pH 3–4,5 (cit. 19). Agar i želatina typu A jsou při mírně kyselém pH stabilní, z tohoto hlediska jsou vhodné pro přípravu gelů s lokálními anestetiky. Problematické by bylo použití karbomerů, které jsou stabilní při neutrálním pH; v kyselé nebo alkalické oblasti výrazně klesá jejich viskozita.

Chuťová korigencia

Rychlost rozpouštění gelů rovněž významně ovlivňuje chuťové korigens. V praxi se dosud vyskytují předpisy, ve kterých je jako chuťové a čichové korigens předepsán *Pomerančový sirup – Sirupus aurantii*. Technologicky jednodušším řešením je použít prostý sirup v kombinaci s vhodnou silicí. Pozor však na vznik zákalu při rozpouštění silice ve vodě. Z důvodů zdravotních a dietetických jsou jasnou volbou náhradní sladidla nebo umělá sladidla. Lékopisné suroviny *mannitol, sorbitol, xylitol* jsou bílé nebo téměř bílé krystalické prášky velmi snadno rozpustné ve vodě. Používají se často ve žvýkacích tabletách, léčivých žvýkáčkách, ústních vodách a zubních pastách i pro svůj chladivý účinek. Polyoly jsou vysoce hygroscopické, proto se doporučuje používat jejich roztoky, např. *Sorbitol 70% krystalizující – Sorbitolum 70% cristallisable*, dostupný pod obchodním názvem Neosorb® liquid (20). *Sacharin sodná sůl – Saccharinum natricum* je snadno rozpustný ve vodě, mírně rozpustný v ethanolu 96%.

Při použití tohoto umělého sladidla se výrazně zvýší rychlost rozpouštění gelů z důvodu snížení viskozity difúzní vrstvy. Gely se rozpustily přibližně za 3 min. S ohledem na dosažení požadovaného terapeutického účinku to lze považovat za dobu příliš krátkou.

Protimikrobní přísady

Vodné disperze přírodních polymerů se musí protimikrobně stabilizovat. Působením mikroorganismů dochází k depolymeraci, což se projeví snížením viskozity přípravku. U přípravků pro aplikaci do dutiny ústní je problémem nepříjemná chuť některých protimikrobních přísad (např. benzoan sodný, chlorhexidin-diacetát). Pokud mají být konzervanty účinné, nesmí se vázat na jiné složky přípravku. Pozor je třeba dát nejenom při použití iontových sloučenin (benzoan sodný, kvarterní amoniové sloučeniny), ale rovněž při použití neutrálních konzervantů, jako jsou parabeny. Mohou být adsorbovány na polymery nebo suspendované částice, a tím se sníží jejich účinek. V případě použití parabenů se před konzervační vodou dává přednost methylparabenu v koncentraci 0,2 %, popř. ještě v kombinaci s 0,05 % propylparabenu (4). Lze rovněž použít kyselinu sorbovou (těžce rozpustná ve vodě, snadno rozpustná v ethanolu 96%) nebo častěji kalium-sorbát (velmi snadno rozpustný ve vodě, těžce rozpustný v ethanolu 96%) v koncentraci 0,2 %.

Závěr

Závěrem lze zopakovat, že u přírodních polymerů nelze zaručit stejné chemické složení, a tedy ani vlastnosti důležité pro jejich technologické zpracování do léčivých přípravků. Doporučením je objednávat tyto suroviny u stejného distributora a požadovat informaci, zda nedošlo ke změně původu nebo typu suroviny a pod stejným názvem není dodána látka s jinými vlastnostmi. Není důvod, proč by specifikace suroviny dodané do lékárny nemohla obsahovat informace nad rámec povinného označení, např. hodnotu viskozity za daných podmínek, pH vodné disperze, doporučené koncentrace, postup

přípravy vodné disperze. Technologicky zaměřený lékárník by se měl vzdělávat nejen v oblasti nových léčivých látek, ale také látek pomocných. Inspiraci je samozřejmě možno hledat ve starých a/nebo zahraničních lékopisech a receptářích, ale pokrok v magistraliter přípravě se dosáhne zavedením moderních surovin a technologických postupů.

Literatura

1. Šnejdrová E, Sajková D, Černá I. Deriváty celulosy v individuální přípravě léčiv. *Prakt. lékař.* 2001; 11(4): 133–136.
2. Český lékopis 2009. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, a. s. 2009; 3968.
3. Nussinovitch A. *Hydrocolloid Applications: Gum technology in the food and other industries.* Tullamore: Springer. 1997: 1–16.
4. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* Sixth edition. Washington: RPS Publishing. 2009: 888.
5. Dell SM, Colliopoulos JA. Avicel® RC/CL, Microcrystalline Cellulose and Carboxymethylcellulose Sodium, NF, BP. *Firemní materiály* [on line]. [cit. 2015-08-21]. Dostupné na: <http://www.fmcbiopolymer.com>.
6. Goswami S, Naik S. Natural gums and its pharmaceutical application. *J SIR Journal.* 2014; 3(1): 112–121.
7. Draget KI, et al. Similarities and differences between alginate acid gels and ionically crosslinked alginate gels. *Food Hydrocolloids.* 2006; 20: 170–175.
8. Dell SM, Colliopoulos JA. Characteristics of commonly used suspending agents. *Firemní materiály* [on line]. [cit. 2015-08-21]. Dostupné na: <http://www.fmcbiopolymer.com>.
9. Zbyněk Sklenář, Jan Hašek. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře I – Nystatin. *Prakt. lékař.* 2010; 6(1): 30–35.
10. Bumphrey G. 'Extremely useful' new suspending agent. *Pharm J* 1986; 237: 665–671.
11. Ceulemans J, et al. The use of xanthan gum in an ophthalmic liquid dosage form: rheological characterization of the interaction with mucin. *J Pharm Sci.* 2002; 91(4): 1117–1127.
12. Ofner CM, Schnaare RI. Suspensions. *Firemní materiály* [on line]. [cit. 2015-08-21]. Dostupné na: <http://www.fmcbiopolymer.com>.
13. Kimura S, et al. Evaluation of low-molecular gelatin as a pharmaceutical additive for rapidly absorbed oral dosage formulations. *Chem Pharm Bull.* 1991; 39: 1328–1329.
14. Kimura S, Imai T, Ueno M, Otagiri M. Pharmaceutical evaluation of ibuprofen fast-absorbed syrup containing low-molecular-weight gelatin. *J Pharm Sci.* 1992; 81(2): 141–144.
15. Sklenář Z, Horácková K. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře X – lidokain a lidokain-hydrochlorid. *Prakt. lékař.* 2011; 7(5): 232–235.
16. Hašek J. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře XIV – mikonazol a mikonazol-nitrát. *Prakt. lékař.* 2013; 9(4–5): 192–195.
17. Černá I. Hodnocení individuálně připravovaných polotuhých přípravků. *Rigorózní práce* 2012; Hradec Králové, Karlova Univerzita, Farmaceutická fakulta. 85 s.

Tabulka 3. Složení a doba rozpadu základů gelů k aplikaci na sliznici dutiny ústní – doporučená receptura je zvýrazněna tučně

Složení gelu	Doba rozpadu [min]	
Agar	1,3	> 60
Aqua conservans	48,6	
Sirupus simplex	50,0	
Agar	1,3	> 60
Aqua conservans	48,6	
Sirupus aurantii	50,0	
Gelatina	12,5	26
Aqua purificata	25,0	
Glycerolum 85%	ad 100,0	
Gelatina	7,5	19
Sirupus simplex	46,2	
Glycerolum 85 %	ad 100,0	
Gelatina	5,0	14
Sorbitolum 70%	63,3	
cristallisable	ad 100,0	
Glycerolum 85 %	ad 100,0	13
Gelatina	5,0	
Sirupus simplex	31,7	
Glycerolum 85 %	ad 100,0	3
Gelatina	7,5	
Saccharinum natricum	0,1	
Aqua purificata	46,1	2
Glycerolum 85 %	ad 100,0	
Gelatina	5,0	
Saccharinum natricum	0,1	2
Aqua purificata	63,2	
Glycerolum 85 %	ad 100,0	

18. Sajková D. Reologické vlastnosti polotuhých přípravků. *Rigorózní práce* 2014; Hradec Králové, Karlova Univerzita, Farmaceutická fakulta. 65 s.

19. Guerrieri P, Jarring K, Taylor LS. Impact of counterion on the chemical stability of crystalline salts of procaine. *J Pharm Sci.* 2010; 99(9): 3719–3730.

20. Dostupné: <http://www.roquette-pharma.com/neosorb-sorbitol-polyol-oligomers-polymers-sugar-substitute-dietetic/# 5.8.2015>.

Článek přijat redakcí: 25. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 22. 9. 2015

PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta
v Hradci Králové, katedra Farmaceutické technologie,
Heyrovského 1 203, 500 05 Hradec Králové
snejdrova@faf.cuni.cz