

VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÁ UNIVERZITA BRNO
FARMACEUTICKÁ FAKULTA
Ústav technologie léků

LÉKOVÉ FORMY A BIOFARMACIE
I. KAPALNÉ A POLOTUHÉ LÉKY

Doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.
Doc. PharmDr. Ruta Masteiková, CSc.
PharmDr. Zuzana Chalupová, Ph.D.
PharmDr. Kateřina Dvořáčková, Ph.D.

Brno 2009

1. Kapaln e léky

Kapaln e léky jsou disperze l civa (l civ) ve vhodn m disperzním prostředí. Kromě kapalného vehikula obsahují zpravidla řadu dalřích pomocných látek, např. solubilizátory, stabilizátory l tkov ho složení (protimikrobní látky, antioxidanty, tlumiv  přísady), stabilizátory fyzikálních vlastností (emulgátory, látky zvyšující viskozitu), korigencia chuti a v n , p řipadn  látky ovlivňující biologickou dostupnost (promotory absorpce). Rozlišují se analytick  (prav  roztoky), koloidní (koloidní roztoky) a hrub  disperzní systémy (suspenze, emulze, p ny). Mohou sloužit k perorálnímu a orálnímu užit  nebo se aplikovat na kůži či sliznice.

1.1. Kapaln e léky pro peror ln  a or ln  užití

Peror ln  tekutiny (*Liquida peroralia*) se aplikují ústy do zažívacího ústrojí a jsou určeny zpravidla k dosažení systémového  cinku. Nejv tř  část v této skupině tvoří roztoky (*Solutiones perorales*) a kapky (*Guttae perorales*) mohou se vřak pod vat i suspenze a emulze (*Suspensiones et emulsiones perorales*), méně často k terapeutick m  cel m slouží sirupy (*Sirupi*). Tyto lékové formy jsou lékopisné ( L 2005). Z nel kopisn ch lékových forem můžeme do této skupiny zařadit aromatick  vody (*Aquae aromaticae*), aromatick  lih, (*Spiriti aromatici*) a slizy (*Mucilagines*). Rovněž kapaln  p řpravky z rostlinných drog (*Plantarum medicinalium praeparata*), tvořic  samostatnou lékopisnou skupinu, se mohou pod vat peror ln . N kter  peror ln  tekutiny mohou být jen samotn  kapaln  l civ  látky.

Or ln  p řpravky (*Oromucosalia*) jsou určené k podání do ústní dutiny a/nebo  stn  části hltanu s cílem dosáhnout místního nebo systémového  cinku. Tato skupina se poprvé objevila v lékopisu  L 2002 a patří do ní následující druhy orálních tekutin:

- kloktadla (*Gargarismata*) a roztoky pro  stn  výplachy (*Aquae gingivales*) – vodn  roztoky určené k dosažení místního  cinku p ř kloktání nebo p ř použit  ve styku s povrchem sliznice ústní dutiny, nepolykají se. Roztok se můžeme pouřivat p řmo nebo se p řed aplikací n ležit m způsobem naředí vodou, rovněž se můžeme p řipravit rozpouřt n m p ř šků nebo tablet. Tyto p řpravky by měly mít pokud můžeme neutr ln  pH, proto často obsahují pomocn  látky upravující pH.
- roztoky na d sn  (*Solutiones gingivales*) – jsou určeny k nan řen  na d sn  pomocí vhodného aplikátoru
- or ln  roztoky a or ln  suspenze (*Solutiones oromucosales et suspensiones oromucosales*) – jsou určené k podání do ústní dutiny pomocí vhodného aplikátoru
- or ln  kapky, or ln  spreje a sublingv ln  spreje (*Guttae oromucosales, praeparata pro macrodispersione oromucosali et praeparata pro macrodispersione sublinguali*) – od těchto p řpravků se očekává místní nebo syst mov   cinek a podávají se instilací nebo vstř knut m do ústní dutiny nebo na specifick  části ústní dutiny, jako je vstř knut  pod jazyk (sublingv ln  sprej) nebo do  stn  části hltanu (orofaryngeální sprej).

1.2. Kapaln e léky k aplikaci na kůži a sliznice

Tekutiny pro kořn  použit  (*Liquida cutanea*) m vaj  různou viskozitu a jsou určené k aplikaci na kůži (včetně vlasov  části) nebo nehty k dosažení pořadovan ho místního nebo transdermálního  cinku. Pokud mají být aplikovány na siln  pořkozenou kůži p řpravuj  se sterilní. Jsou to roztoky, emulze (emulzní lotia) a suspenze (suspenzní omývadla, tekut 

zásypy) obsahující jedno nebo více léčiv ve vhodném vehikulu. Součástí kapalných léků k aplikaci na kůži jsou rovněž aromatické lihy, mýdlové lihy a slizy a v lékopisu (ČL 2005) uvedené šampony a pěny. Šampony (*Saponata*) se aplikují na pokožku s vlasy s následným opláchnutím vodou. Protože obsahují povrchově aktivní látky po smíchání s vodou obvykle pění. Kožní pěny (*Spumae cutaneae*) jsou tvořené velkým objemem plynu dispergovaného v tekutině. Pěna vzniká při aplikaci tekutých přípravků z tlakového balení a její tvorbu umožňují v obsahu přítomné povrchově aktivní látky.

K podání do nosní dutiny jsou určeny nosní přípravky (*Nasalia*). Mohou mít místní nebo systémový účinek. Ke kapalným nosním přípravkům patří:

- nosní kapky a tekuté nosní spreje (*Rhinoguttae et liquida nasalia pro aerodispersione*) – do nosní dutiny se aplikují vkápnutím nebo vstříknutím a mohou mít povahu roztoku, suspenze či emulze. Složení těchto přípravků nesmí být příčinou přílišné dráždivosti či mít nepříznivý vliv na funkci nosní sliznice a řasinek. Proto se upřednostňují hydrofilní přípravky (vodné roztoky, emulze o/v) a hypotonické vodné roztoky se izotonizují.
- nosní omývadla (*Lotiones nasales*) – obvykle vodné roztoky určené k čištění nosních dutin. Pro dobrý čistící účinek se doporučuje slabě hypertonické prostředí s přísadou tenzidů (např. polysorbát 80). Pro použití v pediatrii (s výjimkou kojenců) se přidávají vonná, ale i chuťová korigencia v případě, že dítě dávku polkne. Pokud jsou určeny pro aplikaci na poraněné části nebo před chirurgickým zákrokem musí být sterilní.

Do ucha se aplikují ušní přípravky (*Auricularia*). Tekuté ušní přípravky se vkapávají do zevního zvukovodu nebo se používají k ušnímu výplachu. Lékopis (ČL 2005) rozlišuje následující druhy kapalných ušních přípravků:

- ušní kapky, ušní spreje (*Otoguttae, Praeparata auricularia pro aerodispersione*) – aplikují se do zevního zvukovodu v podobě roztoku suspenze či emulze. Složení přípravku nesmí vyvolávat nežádoucí tlak na ušní bubínek. Přípravkem rovněž může být napuštěný vatový tampon, který se pak vloží do zvukovodu
- ušní omývadla (*Lotiones auriculares*) – přípravky určené k očištění zevního zvukovodu, obvykle jako vodné roztoky hodnotou pH ve fyziologickém rozmezí.

Kapalné léky se rovněž mohou aplikovat na sliznice konečníku nebo pochvy. Rektální roztoky, emulze a suspenze (*Solutiones, emulsiones et suspensiones rectales*) mají systémový či místní účinek nebo mohou sloužit k diagnostickým účelům. Dodávají se v obalech o obsahu 2,5 ml až 2000 ml s aplikátorem vždy jako jednodávkové přípravky. Vaginální roztoky, emulze a suspenze (*Solutiones, emulsiones et suspensiones vaginales*) umožňují dosáhnout místního účinku nebo se používají k výplachům či k diagnostickým účelům. Jsou rovněž jednodávkové a obal by měl být upraven k podání přípravku do pochvy.

Zvýšené požadavky z hlediska mikrobiální jakosti mají oční přípravky (*Ocularia*) a přípravky na výplach (*Praeparata ad irrigationem*). Jsou vždy sterilní.

Topické oční léky jsou určeny k podání na oční bulvu a/nebo spojivku a lékopis (ČL 2005) rozlišuje následující druhy kapalných očních přípravků:

- oční kapky (*Oculoguttae*) – vodné nebo olejové roztoky či suspenze ke vkapávání do oka
- oční vody (*Aquae ophthalmicae*) – vodné roztoky určené k mytí nebo koupání očí nebo k napuštění očních obkladů.

Z nelékopisných lékových forem z hlediska místa podání můžeme do této skupiny zařadit přípravky k ošetřování kontaktních čoček, protože vkládáním čočky se do oka mohou dostat i zbytky přípravku a oční injekce, které jinak z hlediska technologie řadíme k parenterálním lékům.

Přípravky na výplach jsou velkoobjemové vodné roztoky léčiv, elektrolytů nebo osmoticky aktivních látek případně se jedná pouze o vodu na injekci (v takovém případě se označuje jako voda pro výplachy). Jsou určeny pro výplachy tělních dutin, otevřených ran a povrchů těla, např. při chirurgických zákrocích. Dodávají se v jednodávkových obalech, které se nesmějí tvarem shodovat s obalem na parenterální léky, aby nemohlo dojít k podání přípravku pro výplachy parenterální cestou.

1.3. Základní požadavky při přípravě kapalných léků

Hlavním úkolem všech požadavků kladených v procesu přípravy léků je vznik kvalitního produktu. K tomu pak slouží celá řada opatření. Některé požadavky či opatření jsou společné pro všechny lékové formy (např. zajištění mikrobiální jakosti), jiné vycházejí z podstaty lékové formy (např. stabilizace fyzikálních vlastností hrubých disperzí).

Jedním ze základních požadavků kladených na všechny léky bez výjimky je **mikrobiální jakost**. Lékopis z tohoto hlediska rozděluje všechny přípravky do čtyř kategorií (viz ČL 2005, 5.1.4). První kategorie zahrnuje sterilní léky a do této kategorie spadají přípravky, u nichž v platném článku na lékovou formu je předepsaná sterilita (parenterálie, oční léky, přípravky na výplach apod.), nebo jiné přípravky, jež jsou označeny jako sterilní (např. přípravky na rány nebo pro použití při chirurgických zákrocích). Tyto léky nesmějí obsahovat žádné živé a životaschopné mikroorganismy. U ostatních tří kategorií se vyžaduje mikrobiologická nezávadnost, což značí nepřítomnost patogenních mikroorganismů a v jednotlivých kategoriích se pak může vyskytovat omezený počet některých mikroorganismů.

Při přípravě sterilních léků je velmi důležitá správná volba materiálů a metod určených k zajištění sterility a zabránění kontaminace a množení mikroorganismů. V praxi to znamená, že nádoby, přístroje, zařízení a obaly musí být zhotoveny z materiálů, které se dají dobře čistit, tyto pak předem musí být náležitě vyčištěny a sterilizovány, popř. jiným vhodným způsobem zbaveny mikroorganismů. Účinné a pomocné látky musí být vyhrazené pouze pro přípravu těchto léků. Vlastní příprava a rozplňování má probíhat v prostorech čistoty A (v lékárně - laminární box). Hotový přípravek se sterilizuje. Kdekoli je to možné, užívá se sterilizace v konečném obalu. Není-li sterilizace v konečném obalu možná, použije se filtrace filtry zadržujícími bakterie (velikost pórů těchto filtrů je 0,22 μm) nebo aseptické zpracování, tj. příprava výrobku ze součástí, z nichž každá byla sterilizována některou z vyhovujících metod (všechny operace pak probíhají v prostorech čistoty A, tj. pod laminárním prouděním vzduchu). K zajištění sterility během užívání (tj. po prvním otevření) se do vícedávkových kapalných léků přidávají protimikrobní přísady.

Požadavky pro přípravu nesterilních léků nejsou tak přísné, avšak musí zajistit, aby kvalita hotových léků splňovala podmínky pro zařazení do Kategorie 2. (přípravky k místnímu použití a k použití v dýchacím ústrojí) nebo Kategorie 3. (přípravky k perorálnímu a rektálnímu použití) mikrobiologické jakosti léčivých přípravků. Pro zajištění mikrobiologické nezávadnosti během užívání léků pacientem se do vodných přípravků rovněž mohou přidávat protimikrobní látky.

Příprava léků v lékárně se řídí **zásadami správné lékárenské praxe** (vyhláška č. 84/2008 Sb.), které jsou shrnuté do následujících bodů:

K přípravě léčivých přípravků se používají:

- a) léčivé a pomocné látky uvedené v Českém lékopisu nebo v seznamu léčivých a pomocných látek a opatřené dokladem o jejich jakosti,
- b) registrované léčivé přípravky; jejich tuhé a polotuhé dělené lékové formy pouze v případě, není-li na trhu přítomen léčivý přípravek umožňující dávkování vyznačené na receptu předepsané lékařem,
- c) váhy umožňující přesnost navážky léčivých a pomocných látek o jeden řád vyšší, než je navažované množství,
- d) pracovní předměty, nástroje, přístroje, zařízení a obaly, zhotovené z materiálů, které neovlivní vlastnosti léčivých přípravků.

Při přípravě léčivých přípravků:

- a) veškerá činnost se dokumentuje tak, aby mohl být zpětně zjištěn postup přípravy a hodnocení jakosti; pokud je dokumentace vedena elektronicky, údaje se zálohují obnovitelným způsobem,
- b) nelze použít léčivé a pomocné látky po uplynutí doby jejich použitelnosti, popřípadě jsou-li u nich zjištěny závady při organoleptické kontrole,
- c) postupuje se tak, aby byla vyloučena možnost jejich záměny,
- d) jeden zdravotnický pracovník nemůže připravovat současně více různých léčivých přípravků,
- e) nelze použít triturance, kterou se rozumí dobře rozetřená směs léčivé látky s pomocnou látkou, obvykle s laktosou nebo roztok léčivé látky s pomocnou látkou, v poměru umožňujícím přesné navažování léčivé látky, pokud obsahuje venena, omamné látky nebo psychotropní látky, u nichž nebyla provozovatelem kontrolní laboratoře nebo lékárnou provedena kontrola totožnosti a obsahu těchto látek,
- f) přístroje, které mohou ovlivnit jakost konečného léčivého přípravku, se pravidelně čistí a kontrolují.

V procesu přípravy kapalných léků se provádí řada zkoušek sloužících k zajištění kvalitativních a kvantitativních parametrů přípravků, např. stanovení hustoty, vhodné a kontrolované velikosti částic pro určené použití, viskozity, rychlosti sedimentace aj. Způsob provedení zkoušek viz kapitola „Metody hodnocení jakosti kapalných a polotuhých léčivých přípravků“.

Všechny léky připravené v lékárně a určené k výdeji se označují:

- a) bílým štítkem, jde-li o léčivé přípravky určené k užití ústy, vstřebávání sliznicí dutiny ústní nebo injekční aplikaci,
- b) červeným štítkem s nápisem „Neužívat vnitřně!“, jde-li o jiné upotřebení,
- c) jde-li o léčivé přípravky určené pro zvířata, podle písmene a) nebo b) a zeleným štítkem s nápisem „Jen pro zvířata!“,
- d) adresou lékárny,
- e) datem přípravy a v případě, že doba použitelnosti je kratší než 48 hodin, i hodinou přípravy,
- f) podpisem osoby, která léčivý přípravek připravila,
- g) šarží léčivého přípravku, jde-li o hromadnou přípravu,
- h) dobou použitelnosti léčivého přípravku, kterou se rozumí doba, po kterou při dodržení předepsaného způsobu uchovávání léčivý přípravek zachovává své deklarované

vlastnosti nebo vlastnosti potřebné pro zamýšlené použití, způsobem jeho uchovávání a návodem k použití, který obsahuje zejména způsob použití a dávkování léčivého přípravku, je-li to s ohledem na povahu léčivého přípravku nutné uvést,

- i) použitou protimikrobní přísadou, jestliže byla při přípravě přidána; u očních přípravků bez protimikrobní přísady musí být vyznačen symbol „SA“,
- j) „Jed“, jestliže je to na lékařském předpisu lékařem poskytujícím zdravotní péči či veterinárním lékařem výslovně uvedeno,
- k) složením, popřípadě názvem, jedná-li se o léčivé přípravky připravené hromadně nebo léčivé přípravky určené k výdeji pro zdravotnická zařízení nebo pro veterinární lékaře,
- l) celkovým množstvím léčivého přípravku, nejedná-li se o individuální přípravu,
- m) jménem, případně jmény, příjmením, identifikačním číslem pacienta-pojištěnce; pokud identifikační číslo nebylo přiděleno, datem narození pacienta a slovy „Cytotoxická látka“, jde-li o léčivé přípravky skupiny cytostatik,
- n) jménem, případně jmény, příjmením, identifikačním číslem pacienta-pojištěnce; pokud identifikační číslo nebylo přiděleno, datem narození pacienta a slovy „Genová terapie“, jde-li o léčivé přípravky pro genovou terapii,
- o) jménem, případně jmény, příjmením, identifikačním číslem pacienta-pojištěnce; pokud identifikační číslo nebylo přiděleno, datem narození pacienta, jde-li o parenterální léčivé přípravky předepsané pro konkrétního pacienta,
- p) nápisem „Hořlavina“, jedná-li se o léčivé přípravky hořlavé, a nápisem „Žíravina“, jedná-li se o přípravky žíravé,

Kromě údajů požadovaných pro všechny léčivé přípravky se v označení na obalu uvede:

- složení, jestliže na lékařském předpisu je uvedeno „Signo cum formula“, jestliže na lékařském předpisu je uvedeno „Signo suo nomine“ označí se přípravek názvem,
- nápisem „Před upotřebením protřepat!“, jedná-li se o přípravky suspenzní nebo emulzní povahy,
- *kde je to vhodné*, že přípravek je *sterilní*,
- *u přípravků na výplach* – že nejsou určeny k injekčnímu podání, že jsou určeny jen k jednorázovému použití a nepotřebovaná část přípravku se odstraní,
- *u jednodávkových očních přípravků* – že obsah je určen jen pro jeden případ potřeby,
- *u vícedávkových očních a ušních přípravků* – doba od prvního otevření obalu, po které již nesmí být obsah použit, tato doba nesmí překročit 4 týdny, není-li stanoveno a schváleno jinak.

Všechny kapalně léky se **uchovávají** v dobře uzavřených obalech. Léky připravené v lékárně se zpravidla plní do skleněných úzkohrdlých nebo širokohrdlých lékovek se šroubovacím uzávěrem, opatřeným podle potřeby kapacím zařízením, přípravky podávané po kapkách i do polyethylenových kapacích lahviček (bralenek). Přípravky obsahující těkavé látky se uchovávají ve vzduchotěsných obalech a sterilní přípravky ve sterilních vzduchotěsných zabezpečených obalech.

Povaha účinných nebo pomocných látek může vyžadovat ochranu před světlem a/nebo uchovávání při nižších teplotách (v chladu nebo v chladničce).

V lékárnách se tyto léky připravují v čas potřeby (individuální příprava) nebo do zásoby (hromadná příprava). Doba použitelnosti některých z těchto přípravků se stanoví na základě doporučení SUKL (viz aktuální tabulky na nástěnkách v laboratořích). U ostatních dobu použitelnosti určuje lékárník podle charakteru přípravku a délky léčebné kúry maximálně na 1 měsíc.

1.4. Skupinové postupy při přípravě kapalných léků

Kapalné léky mohou mít povahu roztoků, emulzí či suspenzí. V rámci těchto základních skupin existuje řada lékových forem, jejichž podstata vychází ze způsobu přípravy, způsobu aplikace nebo se opírá o historické či názvoslovné zvyklosti. Proto dále jsou uvedeny obecné postupy pro přípravu roztoků jako takových a rovněž postupy pro jednotlivé lékové formy povahy roztoků, u kterých se příprava částečně (např. aromatické vody) nebo zásadním způsobem (přípravky z rostlinných drog) liší.

1.4.1. Roztoky

Léčivé přípravky povahy roztoků se vyskytují v praxi velmi často. Poskytují totiž celou řadu výhod. Jejich aplikace je snadná a účinek léčiva rychlý. Po technologické stránce rovněž patří mezi přípravky nevyžadující složité postupy a zařízení. Hlavní nevýhodou je snížená stabilita léčiva v roztoku, obzvláště pokud rozpouštědlem je voda.

Roztok se skládá nejméně ze dvou složek: ze složky dispergované nebo-li rozpuštěné (solvendum) a složky dispergující nebo-li rozpouštědla (solvens). Rozpuštěná látka (látky) je ve vhodném rozpouštědle samovolně dispergována na částice amikroskopických nebo koloidních rozměrů – vznikají pravé nebo koloidní roztoky. Rozpouštědlo je složkou, která v přípravku hmotnostně či objemově převažuje a plní úlohu konstitutivní pomocné látky. Může jím být jedna kapalina nebo směs kapalin. Častěji se uplatňují rozpouštědla hydrofilní (voda, ethanol, glycerol), avšak není vyloučeno ani použití rozpouštědel hydrofobních, zpravidla rostlinných olejů. Není-li rozpouštědlo uvedeno, připravuje se roztok vodný. Dalšími pomocnými látkami v roztocích jsou látky zprostředkující rozpouštění, stabilizátory látkového složení, korigencia chuti a vůně, příp. látky ovlivňující biologickou dostupnost.

Roztoky se připravují následujícími způsoby:

- a) jednoduchým rozpouštěním za pokojové teploty
- b) jednoduchým rozpouštěním za zvýšené (snížené) teploty
- c) rozpouštěním s použitím látek zprostředkujících rozpouštění
- d) chemickou reakcí, během které vzniká účinná látka

Jednoduché rozpouštění za pokojové teploty

Léčivo se rozpustí ve vodě, příp. v jiném předepsaném rozpouštědle, promíchá se a zfiltruje. V případě, že předpis obsahuje více než jedno léčivo či další pomocné látky, rozpustí se každá látka zvláště v části rozpouštědla nebo se zvolí správné pořadí rozpouštění. Když součástí předpisu je několik rozpouštědel, je zpravidla vhodnější rozpustit každou látku v rozpouštědle, ve kterém se rozpouští lépe, pak roztoky smíchat. Těkavé látky se do připravovaných roztoků přidávají nakonec, stejně tak se při smíchávání různých kapalin pokud možno dodržuje pořadí od méně těkavé kapaliny k těkavější.

Vybrané lékopisné roztoky: Acidi salicylici solutio ethanolica – Roztok kyseliny salicylové ethanolický, Ammoniae solutio 10% – Roztok amoniaku 10%, Camphorae spiritus – Kafrový líh (ethanolový roztok racemického kafru), Calcii chloridi solutio – Roztok chloridu vápenatého, Dexamethasoni acetatis solutio 1% – Dexamethason-acetát roztok 1%, Formaldehydi Kutvirtivo gargarisma – Kutvirtovo kloktadlo s formaldehydem, Methylrosanilini chloridi solutio 2% – Roztok methylrosanilinium-chloridu 2%, Solutio Castellani sine fuchsino – Castellánův roztok bez fuchsínu, Solutio Fraeseri – Roztok Fraeserův, Solutio

Galli-Valerio – Galli-Valeriův roztok, Spiritus ethereus – Etherový líh (ethanolový roztok etheru).

Zástupci lékopisných roztoků:

Úloha č. 1.4.1.1

Ammoniae solutio 10% - Roztok amoniaku 10%

Ammoniae solutio concentrata	38,5
Aqua purificata	61,5

Obě kapaliny se smíchají.

Poznámka:

Množství koncentrovaného amoniaku se upraví podle aktuálního obsahu NH_3 .

Uchovává se při teplotě nepřevyšující 20 °C. Označuje se jako žravina. Předepíše-li lékař Solutio ammoniae, vydává se Ammoniae solutio 10%.

Úloha č. 1.4.1.2

Calcii chloridi solutio – Roztok chloridu vápenatého

Calcii chloridum hexahydricum	50,0
Aqua purificata	50,0

Chlorid vápenatý hexahydrát se rozpustí v čištěné vodě, promíchá se a zfiltruje.

Stanovení obsahu

0,400 g roztoku se zředí 100 ml vody *R* a provede se chelatometrická titrace vápníku (viz ČL 2005 2.5.11). 1 ml edetanu disodného 0,1 mol/l *VS* odpovídá 21,91 mg $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

(*R* – základní zkoumadlo, *VS* – odměrný roztok)

Úloha č. 1.4.1.3

Camphorae spiritus – Kafrový líh

Camphora racemica	10,0
Ethanolum 96% (V/V)	57,0
Aqua purificata	33,0

Racemický kafr se rozpustí v ethanolu 96% (V/V), po částech se přidá čištěná voda a tekutina se zfiltruje.

Uchovává se chráněn před světlem.

Úloha č. 1.4.1.4

Solutio Castellani sine fuchsino – Roztok Castellanův bez fuchsínu

Acidum boricum	0,8
Phenolum	3,6
Resorcinolum	8,0
Acetonum	4,0
Ethanolum 96% (V/V)	7,4
Aqua purificata	76,2

Fenol a resorcinol se rozpustí ve směsi acetonu a ethanolu 96% (V/V). Pak se přidá roztok kyseliny borité v čištěné vodě a tekutina se zfiltruje.

Uchovává se chráněn před světlem. Nevydává se bez lékařského předpisu.

Úloha č. 1.4.1.5

Solutio Fraeser – Roztok Fraeserův

Acidum benzoicum	2,70
Acidum salicylicum	2,70
Iodi solutio ethanolica	13,50
Camphorae spiritus	81,10

Kyselina benzoová a kyselina salicylová se rozpustí v kafrovém lihu a přidá se ethanolický roztok jodu.

Uchovává se v obalech nereagujících s jodem, chráněn před světlem.

Úloha č. 1.4.1.6

Solutio Galli-Valerio – Roztok Galli Valeriův

Phenolum	0,5
Glycerolum 85%	1,5
Natrii tetraboras decahydricus	1,5
Formaldehydi solutio 35%	2,5
Aqua purificata	ad 100,0

Tetraboritan sodný dekahydrát se rozpustí v přibližně 90 g čištěné vody, přidá se glycerol, roztok formaldehydu a fenol, doplní se čištěnou vodou do 100 g, promíchá se a zfiltruje.

Uchovává se chráněn před světlem. Nevydává se bez lékařského předpisu.

Úloha č. 1.4.1.7

Spiritus ethereus – Etherový líh

Ether solvens	25,0
Ethanolum 85%	75,0

Ether prostý antioxidačních přísad se smíchá s ethanollem 85%.

Uchovává se chráněn před světlem, při teplotě 8 °C až 15 °C. Označuje se jako hořlavina.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 1.4.1.8

Rp.
Kalii iodidi 2,5
Aq. purificatae ad 100,0
M.f.sol.
D.S. 3 x denně 1 lžíci

Úloha č. 1.4.1.9

Rp.
Tannini 1,0
Aq. purificatae ad 100,0
M.f.sol.
D.S. K obkladům

Úloha č. 1.4.1.10

Rp.
Argenti nitratis 0,1
Aq. purificatae ad 10,0
M.f.sol.
D.S. K tečkování spodiny bércových vředů.
Sub signo veneni! Ad manus medici!

Jednoduché rozpouštění za zvýšené teploty

Léčivo se vsype do předem zahřáté nebo vroucí vody (jiného rozpouštědla) a mícháním se rozpustí, příp. se směs ještě určitou dobu vaří na vařiči či zahřívá na vodní lázni. Když ostatní látky nevyžadují rozpouštění za zvýšené teploty, přidávají se až do vychladlého roztoku nebo se rozpustí v části rozpouštědla za pokojové teploty. Těkavé či termolabilní látky se přidávají po ochlazení roztoku. Po vychladnutí se vždy doplní odpařená voda a roztok se zfiltruje. Rozpouštění v těkavých rozpouštědlech za zvýšené teploty probíhá vždy v uzavřené nádobě a na vodní lázni, nikoliv na vařiči.

Vybrané lékopisné roztoky: Acidi borici solutio 3% – Roztok kyseliny borité 3%, Aqua conservans – Konzervační voda, Ethacridini lactatis solutio 1% – Ethakridin-laktát roztok 1%, Methylrosanilini chloridi solutio 0,5% – Roztok methylrosanilinium-chloridu 0,5%, Natrii tetraboratis solutio glycerolica – Roztok tetraboritanu sodného glycerolový, Solutio Jarisch – Jarischův roztok.

Zástupci lékopisných roztoků:

Úloha č. 1.4.1.11

Acidi borici solutio 3% – Roztok kyseliny borité 3%

Acidum boricum	3,0
Aqua purificata	97,0

Kyselina boritá se rozpustí v čištěné vodě zahřáté na 60 °C až 70 °C a roztok se zfiltruje. Uchovává se při teplotě 8 °C až 15 °C.

Úloha č. 1.4.1.12

Aqua conservans – Konzervační voda

Methylparabenum	0,067
Propylparabenum	0,033
Aqua purificata	99,90

Methylparaben a propylparaben se rozpustí ve vroucí čištěné vodě a chvíli se povaří. Tekutina se ochladí, doplní se čištěnou vodou na 100,0 g a zfiltruje se. Uchovává se chráněna před světlem

Úloha č. 1.4.1.13

Natrii tetraboratis solutio glycerolica – Roztok tetraboritanu sodného glycerolový

Natrii tetraboras	10,0	20,0
Glycerolum 85%	90,0	80,0

Předepsané množství tetraboritanu sodného dekahydrátu (10,0 g nebo 20,0 g) se zahříváním a za stálého míchání rozpustí v předepsaném množství glycerolu.

Úloha č. 1.4.1.14

Solutio Jarisch – Roztok Jarischův

Acidum boricum	2,0
Glycerolum 85%	4,0
Aqua purificata	94,0

Kyselina boritá se rozpustí ve vroucí čištěné vodě. Po vychladnutí se přidá glycerol 85%, doplní se čištěnou vodou do 100,0 g a zfiltruje se. K protimikrobnímu zajištění lze použít vhodné konzervační látky, např. místo čištěné vody konzervační vodu (Aqua conservans).

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 1.4.1.15

Rp.

Ethacridini lactatis 1,0

Aq. purificatae ad 100,0

M.f.sol.

D.S. 1 lžíci roztoku do sklenice vody k výplachům úst.

Rozpouštění s použitím látek zprostředkujících rozpouštění

Jako látky zprostředkující rozpouštění (solubilizátory) se mohou použít další rozpouštědla (kosolventy), tenzidy, hydrotropní nebo komplexotvorné látky. Způsob přípravy závisí na povaze solubilizátoru – léčivo se buď smísí se solubilizátorem bezprostředně před rozpouštěním, nebo se rozpouští v koncentrovaném či zředěném roztoku látky zprostředkující rozpouštění.

Vybrané lékopisné roztoky: Iodi solutio aquosa – Roztok jodu vodný, Iodi solutio ethanolica – Roztok jodu ethanolický, Iodi solutio glycerolica – Roztok jodu glycerolový.

Zástupci lékopisných roztoků:

Úloha č. 1.4.1.16

Iodi solutio aquosa – Roztok jodu vodný

Iodum 1,0

Kalii iodidum 2,5

Aqua purificata 96,5

Jodid draselný se rozpustí ve 2,5 ml čištěné vody a přidá se jod. Po jeho rozpuštění se roztok doplní čištěnou vodou do 100 g a zfiltruje se.

Uchovává se v obalech nereagujících s jodem, chráněn před světlem.

Úloha č. 1.4.1.17

Iodi solutio ethanolica – Roztok jodu ethanolický

Iodum 6,5

Kalii iodidum 2,5

Aqua purificata 8,4

Ethanolum 96% (V/V) 82,6

Jodid draselný se rozpustí v čištěné vodě, přidá se jod a ethanol 96% (V/V) a občasným protřepáváním se rozpustí.

Uchovává se v obalech nereagujících s jodem, chráněn před světlem.

Úloha č. 1.4.1.18

Iodi solutio glycerolica – Roztok jodu glycerolový

Iodum	1,0
Kalii iodidum	10,0
Aqua purificata	10,0
Glycerolum 85%	79,0

Jodid draselný se rozpustí v čištěné vodě a přidá se jod. Po jeho rozpuštění se přimíchá glycerol 85% a tekutina se zfiltruje.

Uchovává se v obalech nereagujících s jodem, chráněn před světlem.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 1.4.1.19

Rp.	
Mentholi	0,1
Ethanoli 96%	1,0
Polysorbati 80	1,0
Aq. purificatae	ad 100,0
M.f.sol.	
D.S. Mazání	

Úloha č. 1.4.1.20

Rp.	
Mentholi	0,1
Camphorae	0,1
Polysorbati 80	1,0
Aq. purificatae	ad 100,0
M.f.sol.	
D.S. Mazání	

Poznámka:

Příprava probíhá v třence s těrkou. Nejdříve se vytvoří eutektická směs, promíchá se s polysorbátem 80 a postupně se zředí čištěnou vodou.

Příprava chemickou reakcí

Příprava chemickou reakcí je charakteristická pro každý konkrétní roztok. Společné pro všechny přípravky je, že složení hotového přípravku je jiné, než uvádí předpis na začátku přípravy, tj. léčivo vzniká v průběhu přípravy.

Vybrané lékopisné roztoky: Aluminií acetotartratis solutio – Roztok octanu a vlnanu hlinitého, Calcii hydroxidi solutio – Roztok hydroxidu vápenatého, Spiritus saponatus – Mýdlový líh, Spiritus saponis kalini – Líh s draselným mýdlem.

Zástupci lékopisných roztoků:

Úloha č. 1.4.1.21

Calcii hydroxidi solutio – Roztok hydroxidu vápenatého

Calcii oxidum	1,0
Aqua purificata	q.s.

Při přípravě se použije čerstvě převařená čištěná voda.

Rozetřený oxid vápenatý se v porcelánové misce zvolna pokropí asi 4 ml čištěné vody. Po úplném vyhašení a vychladnutí se vzniklá suspenze přelije do láhve, přidá se 50 ml čištěné vody, důkladně se protřepe a nechá ustát. Potom se čirá tekutina slije, v láhvi zbylý hydroxid vápenatý se zalije 100 ml čištěné vody, důkladně se protřepe a láhev se dobře uzavře. Těsně před použitím se čirá tekutina stáhne nebo slije a zfiltruje.

Stanovení obsahu

K 25,0 g roztoku se přidá 0,1 ml *fenolftaleinu RS* a titruje se *kyselinou chlorovodíkovou 0,1 mol/l VS* do odbarvení. 1 ml *kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l VS* odpovídá 3,705 mg Ca(OH)_2 . (*RS* – roztok zkoumadla, *VS* – odměrný roztok)

Uchovává se ve zcela naplněných a dobře uzavřených obalech odolných proti alkáliím.

Úloha č. 1.4.1.22

Spiritus saponis kalini – Líh s draselným mýdlem

Kalii hydroxidum	8,0
Lini oleum	35,0
Ethanolum 96% (V/V)	30,0
Aqua purificata	26,0
Lavandulae etheroleum	1,0

Hydroxid draselný se rozpustí ve 12 ml čištěné vody, přidá se lněný olej a 10 g ethanolu 96% (V/V) a v uzavřené nádobě se protřepává do úplného vyjasnění tekutiny. Pak se přidá zbylé množství vody a roztok levandulové silice ve zbylém množství ethanolu a promíchá se.

Uchovává se chráněn před světlem.

1.4.2. Sirupy

Sirupy jsou koncentrované roztoky cukrů nebo vícesytných alkoholů ve vodě, výluzích z rostlinných drog nebo v ovocných šťávách určené k vnitřnímu užití. Z cukrů se používá sacharosa, příp. glukosa, fruktosa, invertní cukr, z vícesytných alkoholů – alkoholické cukry (mannitol, sorbitol). Na rozdíl od dřívějších definic, lékopis (ČL 2005) popisuje sirupy jako přípravky viskózní konzistence, sladké chuti a obsahující vodu. Sladké chuti je v tomto případě dosaženo použitím sacharosy (nejméně 45 % celkové hmotnosti), polyolů vícesytných alkoholů nebo umělých sladidel. Sirupy se obvykle používají jako korigencia chuti, mohou však mít i léčebný účinek, pokud obsahují léčiva nebo pokud se připravují rozpouštěním cukrů ve výluzích z rostlinných drog. S výjimkou prostého sirupu obsahují obvykle řadu pomocných látek (protimikrobní látky, korigencia chuti a vůně, barviva).

Sirupy se připravují:

- a) rozpouštěním sacharosy nebo alkoholického cukru za zvýšené nebo pokojové teploty:
 - ve vodě
 - ve vodných roztocích účinných a pomocných látek
 - ve výluzích z rostlinných drog
- b) přidáním (rozpuštěním) léčiv, tinktur, extraktů apod. k prostému sirupu.

Příprava při pokojové teplotě probíhá jednoduchým rozpouštěním sacharosy ve vodě či jiné kapalině za častého promíchávání a protřepávání nebo tak, že sacharosu určité zrnitosti se naplní perkolátor a rozpouští se při pomalém průtoku rozpouštědla.

Většina sirupů se připravuje **za zvýšené teploty** podle jednotného postupu, který lze rozdělit na několik pracovních úkonů:

- navážení sacharosy a vody nebo jiné kapaliny – poměr těchto složek ve většině lékopisů je 64:36
- rozpouštění sacharosy – probíhá za stálého míchání při zahřívání mírným teplem (zpravidla do 80 °C) na vodní lázni nebo tak, že se sacharosa nasype do předem zahřáté kapaliny a rozpouští se mimo zdroj tepla
- zavaření roztoku, odpěnění – po rozpuštění sacharosy se sirup bez míchání krátce povaří, nesmí se vařit, pokud sacharosa není úplně rozpuštěna. Vzniklá pěna, obsahující koagulované nečistoty nebo balastní bílkovinné látky, se sbírá a odstraňuje
- úprava na předepsanou hustotu – vypařená kapalina se doplní na předepsané množství horkou předem čerstvě převařenou vodou
- filtrace a čeření – sirupy se filtrují za horka vhodným filtrem, je-li jsou přítomny nefiltrovatelné a nesedimentující zákaly, použije se některá z čeřících metod
- rozplňování – sirupy se ještě za horka plní do vysterilizovaných lahví až po hrdlo, po vychladnutí se zkondensovaná vodní pára smísí se sirupem důkladným protřepáním.

Sirupy se uchovávají v chladnu (8-15 °C), což brání pomnožení mikroorganismů. Ze stejného důvodu se do některých sirupů přidávají protimikrobní přísady (parabeny, benzoan sodný, kyselina sorbová).

Vybrané lékopisné sirupy: Althaeae sirupus – Proskurníkový sirup, Plantaginis sirupus – Jitrocelový sirup, Sirupus simplex – Prostý sirup.

Úloha č. 1.4.2.1

Sirupus simplex – Prostý sirup

Saccharosum	64,0
Aqua purificata	36,0

Sacharosa se za stálého míchání rozpustí v čištěné vodě zahřáté na asi 80 °C a potom se krátce povaří. Pěna se odstraní a sirup se doplní horkou čerstvě převařenou čištěnou vodou na 100 g. Pak, je-li třeba, zfiltruje se ještě za horka vhodným filtrem a plní se do suchých, podle potřeby vysterilizovaných nádob až po hrdlo a nádoby se ihned uzavřou.

Uchovává se ve zcela naplněných obalech, chráněn před světlem, při teplotě 8 °C až 15 °C.

Úloha č. 1.4.2.2

Althaeae sirupus – Proskurníkový sirup

Althaeae radix (5 600)	2,5
Ethanolum 96% (V/V)	2,0
Aqua purificata	40,0
Saccharosum	64,0
Methylparabenum	0,15

Proskurníkový kořen předem omytý studenou čištěnou vodou se ve skleněné, porcelánové nebo smaltované nádobě maceruje 2 hodiny při pokojové teplotě ve směsi 1 g ethanolu 96% (V/V) a 40 g čištěné vody za občasného promíchávání. Výluh se zfiltruje vhodným filtrem, zbylá droga se nelisuje, pouze se promývá čištěnou vodou k získání požadované hmotnosti 36 g výluhu. Pak se přidá roztok methylparabenu v 1 g ethanolu a připraví se sirup výše uvedeným postupem.

Uchovává se chráněn před světlem, při teplotě 8 °C až 15 °C.

Úloha č. 1.4.2.3

Plantaginis sirupus – Jitrocelový sirup

Plantaginis folium (5 600)	5,0
Aqua purificata	45,0
Saccharosum	64,0
Methylparabenum	0,15
Ethanolum 96% (V/V)	1,0

Jitrocelový list se zalije vroucí čištěnou vodou a v dobře uzavřené skleněné nebo porcelánové nádobě se 4 hodiny nechá stát za občasného promíchávání. Tekutina se zfiltruje vhodným filtrem, droga se ihned vylisuje a získaný výluh se rovněž zfiltruje. Obě tekutiny se spojí a doplní se na 36 g vodou, kterou se promývala vylisovaná droga. Přidá se roztok methylparabenu v ethanolu 96% a připraví se sirup výše uvedeným postupem.

Uchovává se chráněn před světlem, při teplotě 8 °C až 15 °C.

1.4.3. Aromatické vody

Aromatické vody jsou nasycené vodné roztoky snadno těkavých látek, zpravidla silic. Používají se nejčastěji jako korigencia chuti a vůně, některé z nich mají rovněž mírný terapeutický účinek (např. Větrová voda). Pro přípravu, výklad vlastností a některých inkompatibilit je důležité v definici zdůraznit, že u aromatických vod jde o roztoky nasycené. Jsou proto citlivé na teplotu a nesmí se uchovávat při nižší teplotě, než při které byly připraveny, neboť jinak se kalí. Původně se aromatické vody připravovaly destilací čerstvých nebo sušených rostlinných drog vodní parou. Tato příprava patří dnes již historii. Základním způsobem zůstává příprava rozpouštěním silic nebo jiných snadno těkavých látek ve vodě. K usnadnění přípravy a zlepšení kvality se přidávají různé pomocné látky (ethanol, mastek), přesto klasická příprava aromatických vod je poměrně zdlouhavá – směs silic, ethanolu a vody se po určitou dobu intenzivně protřepává do dosažení stavu nasycenosti. Aromatické vody lze připravit také solubilizací silic hydrofilními tenzidy (např. polysorbát 80). Výhodou je rychlost přípravy, nevýhodou je chuť i zápach polysorbátu, které mnohdy zkreslují kvalitativní znaky přípravku.

Všeobecný předpis pro přípravu aromatické vody:

Etheroleum	0,1
Ethanolum 96%	1,0
Aq. purificata	98,9
Talcum	0,5

Poznámka:

Množství silice a ethanolu se může lišit dle předpisu

Silice se rozpustí v ethanolu 96%, do tohoto roztoku se přidává za stálého silného protřepávání čištěná voda a 15 min. se protřepává. Asi 2 g tohoto roztoku se pečlivě rozetře s 0,5 g mastku a přidá se zpět k hlavnímu podílu tekutiny. Po intenzivním promíchání se nechá usadit a zfiltruje se filtrem navlhčeným čištěnou vodou.

Aromatické vody mají omezenou stabilitu, jsou snadno napadány mikroorganismy, proto se připravují v čas potřeby. V podmínkách lékárny je výhodnější si do zásoby připravit koncentrovanou aromatickou vodu. Podstata koncentrované aromatické vody je založená na zvýšené rozpustnosti silice, deterpenované ředěním ethanolového roztoku silice vodou na koncentraci ethanolu přibližně 40-50 %. Nevonné terpenické uhlovodíky se vyloučí ve formě zákalu, který se odstraní filtrací pomocí mastku. Vyšší podíl ethanolu v tomto případě má i stabilizující úlohu – chrání přípravek proti mikrobiálnímu znehodnocení. V čas potřeby se aromatická voda ze zásobního roztoku připraví jen pouhým zředěním čištěnou vodou v poměru 2:98.

Vybrané lékopisné aromatické vody: Aqua carminativa – Větrová voda, Aqua carminativa rubra – Větrová voda červená. Do této skupiny můžeme přiřadit i Anisi spiritus compositus – Složený anýzový líh, který svou podstatou a způsobem přípravy je koncentrovanou aromatickou vodou.

Zástupci lékopisných aromatických vod:

Úloha č. 1.4.3.1

Aqua carminativa – Větrová voda

Carvi etheroleum	0,01
Citri etheroleum	0,01
Citronellae etheroleum	0,01
Coriandri etheroleum	0,01
Foeniculi etheroleum	0,01
Menthae piperitae etheroleum	0,01
Ethanolum 96% (V/V)	0,24
Talcum	0,5
Aq. purificata	ad 100,0

Připravuje se dle všeobecného postupu pro aromatické vody (viz výše).
Uchovává se ve zcela naplněných obalech, chráněna před světlem.

Úloha č. 1.4.3.2.

Anisi spiritus compositus – Anýzový líh složený

Anisi etheroleum	2,0
Ammonii chloridum	3,0
Ethanolum 96% (V/V)	40,0
Aqua purificata	55,0

Anýzová silice se rozpustí v ethanolu 96% za stálého protřepávání se přidává čištěná voda a nakonec se přidá chlorid amonný. Pokud je tekutina zakalená, protřepe se s 3 g mastku, nechá se stát několik hodin za občasného promíchání a potom se zfiltruje.
Uchovává se chráněn před světlem.

Další příklady aromatických vod:

Úloha č. 1.4.3.3

Aqua menthae piperitae – Mátová voda

Menthae piperitae etheroleum	0,1
Ethanolum 96%	1,0
Aqua purificata	98,9
Talcum	0,5

Připravuje se dle všeobecného postupu pro aromatické vody (viz výše).

Úloha č. 1.4.3.4

Aqua menthae concentrata – Koncentrovaná mátová voda

Menthae piperitae etheroleum	1,8
Ethanolum 96%	q.s.
Aq. purificata	58,2
Talcum	3,0

Postup:

Mátová silice se rozpustí ve 40 g ethanolu 96% a za stálého protřepávání se zředí čištěnou vodou. Protřepává se 15 min a nechá 24 hod. stát při pokojové teplotě. Asi 10 g této směsi se pečlivě rozetře se 3 g mastku a přidá se zpět k hlavnímu podílu tekutiny. Po důkladném protřepání se nechá usadit a zfiltruje se suchým filtrem. K získanému filtrátu (a) se přidá množství ethanolu 96% (b) v g podle vzorce $b = 0,02 \cdot a$. Tato přísada zabraňuje tvoření zákalu při případném snížení teploty během skladování.

1.4.4. Slizy

Slizy vznikají z bobtnajících polymerních látek, které mohou mít přírodní, polosyntetickou, či syntetickou povahu. Nabobtnáním těchto látek ve vodě (jiném hydrofilním rozpouštědle) se vytvoří viskózní koloidní roztok, příp. disperze nabobtnalých částic. Při vyšších koncentracích polymerní látky, změně teploty nebo pH, v přítomnosti některých iontů nastává přechod sol-gel, který je charakteristický pro většinu látek tvořících slizy, proto tyto látky se často nazývají gelotvornými. Ne vždy je snadno poznat, zda přípravek patří do skupiny slizů nebo gelů. Z teoretického hlediska je sliz koloidní systém ve stavu solu, z praktického hlediska slizem nazýváme roztok (disperzi) polymerní látky mající povahu viskózní kapaliny. Způsob přípravy slizů či gelů není jednotný, protože různé látky vyžadují odlišné podmínky pro nabobtnání, rozpuštění a gelovatění (přechod sol-gel). Všeobecně se připravují rovnoměrným navrstvením jemně rozpráskované gelotvorné látky na povrch kapaliny nejčastěji při pokojové teplotě. U látek velmi snadno tvořících shluky, které pak obtížně nabobtnávají, se občas doporučuje předmíchání gelotvorné látky s lihem nebo glycerolem. Při pokojové teplotě samovolným bobtnáním se obvykle připraví sliz z arabské klovatiny, tragantu, methylcelulosity, povidonu aj. Zvýšenou teplotu k rozpuštění nebo gelovatění vyžaduje agar, škrob, želatina, sodná sůl karmelosy. Na změně pH (neutralizaci) je založena příprava slizů a gelů z kyseliny polyakrylové (karbomerů).

Vybrané lékopisné slizy: Acaciae mucilago – Sliz z arabské klovatiny, Methylcellulosi mucilago – Sliz z methylcelulosity.

Zástupci lékopisných slizů:

Úloha č. 1.4.4.1

Acaciae mucilago – Sliz z arabské klovatiny

Acaciae gummi dispersione desiccatum (Acaciae gummi)	10,0
Aqua conservans	ad 30,0

Arabská klovatina usušená rozprášením (popř. arabská klovatina práškovaná (125)) se rozpustí v konzervační vodě. Je-li třeba, zfiltruje se a rozplní se do lahví.

Uchovává se ve vzduchotěsných obalech, chráněn před světlem, při teplotě 8 °C až 15 °C.

Úloha č. 1.4.4.2

Methylcellulosi mucilago – Sliz z methylcelulosity

Methylcellulosum	2,5
Glycerolum 85%	10,0
Aqua purificata	ad 100,0

Methylcelulosa se rozptýlí v asi 40 ml čištěné vody a nechá se 15 min stát. Nabobtnalá směs se vymíchá do hladka. Potom se přidá směs glycerolu a zbytku čištěné vody a míchá se do vzniku průhledného slizu.

Uchovává se při teplotě 8 °C až 15 °C.

Příklady dalších slizů (gelů):

Úloha č. 1.4.4.3

Carmellosi natrici mucilago – Sliz ze sodné soli karmelosy

Carmellosum natricum	2,0 - 4,0
Glycerolum 85%	10,0
Aq. conservans	ad 100,0

Postup přípravy:

Ke směsi konzervační vody a glycerolu zahřáté přibližně na 85 °C se za stálého míchání přidává sodná sůl karmelosy. Po rozpuštění se doplní odpařená voda a roztok se znovu promíchá.

Úloha č. 1.4.4.4

Methylcellulosi mucilago – Sliz z methylcelulosity

Methylcellulosum	1,0
Aq. purificata	ad 100,0

Postup přípravy:

Asi poloviční množství čištěné vody se zahřeje na přibližně 80 °C a přelije se do melaminové třenky. Na povrch vody se nasype methylcelulosa a nechá se asi 15 min bobtnat. Zbytek vody se předem zmrazí nebo se vychladí na teplotu blízkou 0°C. Do nabobtnalé methylcelulosity se přidá ledová tříšť nebo velmi chladná voda a míchá se do vzniku stejnorodého průzračného slizu.

Poznámka:

Kromě výše uvedeného nebo lékopisného postupu (viz výše úloha č. 1.4.4.2) se sliz z methylcelulosity může připravit ještě dalším jednodušším, avšak zdlouhavým způsobem, kdy se methylcelulosa nechá samovolně nabobtnávat při pokojové teplotě alespoň 12 hodin obvykle však přes noc.

Úloha č. 1.4.4.5

Gelatum gelatinae – Gel želatiny

Gelatina	10,0
Aq. conservans	90,0

Postup přípravy:

Do kádinky s konzervační vodou se nasype želatina a nechá se přibližně 15 min bobtnat. Zahřátím na 70 °C teplé vodní lázni se želatina rozpustí (nesmí se vařit!), odpařená voda se doplní horkou čištěnou vodou, roztok se přelije do širokohrdlé lékovky, uzavře se a nechá vychladnout.

Úloha č. 1.4.4.6

Gelatum agari – Gel agaru

Agarum	1,0
Aq. conservans	99,0

Postup přípravy:

Agar s konzervační vodou (bez nabobtnání) se na vařiči zahřeje k varu a vaří se do rozpuštění agaru. Odpařená voda se doplní horkou čištěnou vodou, roztok se přelije do širokohrdlé lékovky, uzavře se a nechá vychladnout.

1.4.5. Přípravky z rostlinných drog

Mezi přípravky získané extrakčními metodami se zařazují výluhy především z rostlinných drog, tj. nálevy, odvary, tinktury a extrakty. Jedná se o klasické lékopisné a lékárenské formy, které obsahují směsi účinných, vedlejších a balastních látek. Protože výluhy jsou tvořeny souborem obsahových látek rozdílných fyzikálních a chemických vlastností, látek různé stálosti, rozpustnosti a terapeutické hodnoty, tak v posledních letech se dává spíše přednost některým druhům výluhů, jako jsou např. stabilní suché extrakty zaručující obsah účinných látek, nebo směsi zbavené vedlejších a balastních látek, popř. čistá, terapeuticky významná chemická individua.

Extrakční metody lze rozdělit podle plynulosti vyluhování na periodické, polokontinuální a kontinuální.

Periodické extrakční metody představují macerace, u kterých dochází k převodu extrahovaných látek z drogy do vyluhovadla v uzavřeném systému. To znamená, že droga s vyluhovadlem se vloží najednou do nádoby a po určité době vyluhování se získá výluh a vyloužená droga. Macerace mohou probíhat za různé teploty, v jednom stupni i ve více stupních a též za různé rychlosti pohybu drogy a vyluhovadla. Maceračními extrakčními metodami se připravují nálevy, odvary, tinktury a extrakty.

Polokontinuální extrakční metody představují perkolace, u kterých se droga vkládá do systému najednou a přítok vyluhovadla a výtok výluhu je kontinuální. Perkolace probíhají většinou za pokojové teploty buď v jednom perkolátoru nebo v baterii perkolátorů. Perkolačními extrakčními metodami se připravují tinktury a extrakty.

Kontinuální extrakční metody jsou charakterizované plynulým přísunem drogy a vyluhovadla a plynulým oddělováním výluhu a vyloužené drogy. Metody vyžadují speciální výrobní zařízení používané ve výrobě.

Příprava výluhů (nálevy, odvary, tinktury, extrakty) z rostlinných drog extrakčními metodami.

K přípravě se používají, není-li jinak předepsáno, květy, listy, dřevě, natě a kořeny drobně řezané a velmi drobně řezané, plody a semena hrubě práškováná. Není-li množství drogy uvedeno, připraví se u nálevů a odvarů z 10 g drogy 100 g výluhu, z 10 g drogy obsahující látky sliznaté 200 g výluhu. Pro přípravu tinktur ze silně a velmi silně účinných drog se použije 10 g drogy na přípravu 100 g tinktury, u ostatních drog se použije 20 g drogy na 100 g tinktury. Podle povahy drogy lze při vyluhování použít vhodné pomocné látky zvyšující účinnost extrakční metody a stabilizující přípravek. Při zpracování alkaloidních drog se k vyluhovadlu na předvlhčení přidává okyselující látka např. kyselina citronová a to v množství odpovídajícímu množství alkaloidů v droze (např. na 1 g hlávkového kořene obsahujícího 0,02 g alkaloidů se použije 0,02 g kyseliny citronové). Vyluhování saponinových drog, stejně jako drog sliznatých probíhá lépe ve slabě alkalickém prostředí. Jsou-li předepsána léčiva, přidávají se až k hotovému výluhu.

Úloha č. 1.4.5.4

Rp.
Uvae ursi folii decocti 5,0 : 100,0
D.S. 1 kávovou lžičku každé 3 hodiny

Úloha č. 1.4.5.5

Rp.
Tiliae floris infusi 5,0 : 100,0
D.S. 2 lžíce 2-3 x denně

Úloha č. 1.4.5.6

Rp.
Crataegi folii cum flore infusi 4,5 : 100,0
D.S. 2 lžíce 3 x denně

Úloha č. 1.4.5.7

Rp.
Millefolii herbae infusi 5,0 : 100,0
D.S. 2 lžíce 3 x denně

Vyluhování saponinových látek probíhá lépe ve slabě alkalickém prostředí, kterého dosáhneme přidáním na 1,0 g drogy 0,1 g uhličitanu sodného popř. hydrogenuhličitanu sodného nebo 0,5 g 10% amoniaku. Tyto látky se přidávají k vyluhovačce určenému k předvlhčení drogy.

Úloha č. 1.4.5.8

Rp.
Verbasci floris infusi 1,5 : 100,0
D.S. Vypít během dne

Úloha č. 1.4.5.9

Rp.
Betulae folii infusi 5,0 : 100,0
D.S. 1 lžíce 3-4 x denně

Další způsob vyluhování je tzv. dvoustupňová extrakce – **maceroinfúze**, kdy vyluhování probíhá nejprve za pokojové teploty a pak při teplotě klesající z 60-70 °C až k pokojové teplotě. Na poloviční množství vyluhovadla se nasype droga, promísí se a nechá 15 minut vyluhovat. Vařící druhá polovina vyluhovadla se přileje k vyluhované směsi a nechá se opět 15 minut stát. Potom se výluh zfiltruje, droga vylisuje a doplní tekutinou získanou promytím filtru s drogou převařenou vodou na předepsané množství.

Tinkтуры

jsou zpravidla lihové výluhy z drog nebo lihové roztoky suchých extraktů. Tinkтуры se připravují při pokojové teplotě macerací, rozpouštěním suchých extraktů, perkolací a vířivou extrakcí.

- **Macerací** se tinkтуры připravují tak, že předepsané množství drogy se přelije předepsaným množstvím vyluhovadla a nechá se v uzavřené nádobě za občasného protřepávání 7 dní vyluhovat. Poté se tekutina scedí a droga vylisuje. Smíšené tekutiny se doplní vyluhovadlem, kterým se předem provlhčí vylisovaná droga a znovu vylisuje. Pak se tekutina nechá ustát na tmavém, chladném místě do vyjasnění, nejméně 12 hodin. Čirý výluh se slije, zbytek se zfiltruje a filtr s drogou promývá takovým množstvím vyluhovadla až dostaneme předepsané množství tinkтуры.
- **Rozpouštěním** se tinkтуры připravují tak, že k předepsanému množství suchého extraktu se přidává rozpouštědlo a v dobře uzavřené nádobě za občasného promíchávání nechá stát na tmavém místě do rozpuštění. Poté se tinktura nechá stát asi 12 hodin do vyjasnění. Čirá tekutina se slije, zbytek zfiltruje a filtr se promyje takovým množstvím rozpouštědla, aby po smíchání čiré tekutiny s filtrátem bylo požadované množství přípravku.
- Při **perkolaci** se droga provlhčí předepsaným vyluhovadlem a nechá se potřebnou dobu (přibližně 6 hodin) stát. Pak se převede do perkolátoru a přilévá se tolik vyluhovadla, až je droga ponořena. Perkolátor se uzavře a nechá 24 hodin stát. Pak se tekutina vypouští (za neustálého dolévání vyluhovadla) pootevřeným výpustným kohoutem tak, aby za hodinu vytékala asi 1/50 obsahu perkolátoru. Perkoluje se tak dlouho, až se získá 1/2 předepsaného množství tinkтуры. Pak se přestane dolévat vyluhovadlo a výluh se nechá z perkolátoru vykat, droga se vyjme, vylisuje, tekutiny se spojí a doplní na předepsanou hmotnost.

Extrakty

jsou koncentrované tekuté, suché nebo polotuhé přípravky připravované většinou macerací nebo perkolací za použití lihu nebo jiného vhodného vyluhovadla. Tekuté extrakty jsou přípravky, u nichž obvykle jeden hmotnostní nebo objemový díl extraktu odpovídá jednomu hmotnostnímu dílu použité suché drogy (1:1). Polotuhé a suché extrakty se upravují na požadovanou konzistenci odpařením vyluhovadla obvykle za sníženého tlaku, příp. snížené teploty. Standardizované extrakty se upravují na definovaný obsah látek použitím vhodných inertních látek jako je mléčný cukr nebo dextrin.

Vybrané lékopisné tinkтуры a tekuté extrakty: Arnicae tinktura – Arniková tinktura, Aurantii amari pericarpium tinctura – Tinktura z oplodí hořkého pomeranče, Belladonnae folii tinctura

normata – Tinktura z rulíkového listu standardizovaná, Cinnamomi corticis tinctura – Tinktura ze skořicové kůry, Gallarum tinctura – Duběnková tinktura, Gentianae tinctura – Hořcová tinktura, Ipecacuanhae extractum fluidum normatum – Hlavěnkový extrakt tekutý standardizovaný, Ipecacuanhae tinctura normata – Hlavěnková tinktura standardizovaná, Matricariae extractum fluidum – Heřmankový extrakt tekutý, Myrrhae tinctura – Myrhová tinktura, Plantaginis extractum fluidum – Jitrocelový extrakt tekutý, Ratanhiae tinctura – Ratanhová tinktura, Salviae tinctura – Šalvějová tinktura, Thymi extractum fluidum – Tekutý tymiánový extrakt, Tinctura amara – Hořká tinktura, Tormentillae tinctura – Nátržníková tinktura, Valerianae tinctura – Kozlíková tinktura.

1.4.6. Oční kapky

Oční kapky jsou sterilní kapalné léky určené ke vkapávání do oka. Jejich složení a technologické podmínky přípravy vyplývají z vlastností orgánu, do něhož se aplikují. Oko je jedním z nejjemnějších orgánů, který reaguje velmi citlivě (slzením nebo poškozením) na jakékoliv zevní podněty a změny.

Sterilita očních kapek se zajistí přípravou za vhodných podmínek (viz 1.3.), použitím léčiv a pomocných látek s nízkým stupněm mikrobiální kontaminace (z rozpouštědel se většinou používá sterilizovaná čištěná voda, v odůvodněných případech se může použít i voda na injekci), následnou sterilizací (v lékárně nejčastěji filtrační filtry zadržujícími bakterie) a použitím vhodného obalu (sterilní, vzduchotěsný, zabezpečený, se zabudovaným kapacím zařízením). Pro zajištění mikrobiální kvality po prvním otevření vícedávkového obalu se do všech vodných přípravků přidávají protimikrobní látky, nejčastěji ze skupiny kvarterních dusíkatých sloučenin nebo organických sloučenin rtuti, pokud samotný přípravek nemá přiměřené protimikrobní vlastnosti. Přísada protimikrobních látek se vynechává jen na výslovnou žádost lékaře (sine antimicrobico!), takové kapky pak slouží jen na jedno použití. Rovněž oční kapky určené k použití při chirurgických výkonech nesmějí obsahovat protimikrobní látky a plní se do jednodávkových obalů.

Aby oční kapky byly nedráždivé, nesmějí obsahovat cizí mechanické částice a velikost suspendovaných částic musí vyhovovat požadavkům lékopisu. Musí se rovněž respektovat fyziologické podmínky v oku, proto se hypotonické oční kapky izotonizují (výpočet potřebného množství izotonizující přísady viz ČL 2002, 5. díl, tab. VIII „Izotonizace vodných roztoků léčiv připravovaných v lékárnách“, s. 5318), případně se upravuje aktuální acidita (tlumivé roztoky fosforečnanový, octanový, boritanový aj.) či viskozita (deriváty celulosy, polyvinylalkohol, povidon). Úprava pH či přísada látky zvyšující viskozitu má rovněž pozitivní vliv na biologickou dostupnost léčiva.

Obsah lahvičky očních kapek by neměl přesáhnout 10 ml, pokud není předepsáno a schváleno jinak.

Vybrané lékopisné oční kapky: Acidi borici oculoguttae – Oční kapky s kyselinou boritou, Atropini sulfatis oculoguttae – Oční kapky s atropin-sulfátem, Ethylmorphini hydrochloridi oculoguttae – Oční kapky s ethylmorfin-hydrochloridem, Fluoresceini natrici oculoguttae 2,5% – Oční kapky se sodnou solí fluoresceinu, Homatropini hydrobromidi oculoguttae – Oční kapky s homatropin-hydrobromidem, Chloramphenicoli oculoguttae – Oční kapky s chloramfenikolem, Kalii et natrii iodidi oculoguttae – Oční kapky s jodidem draselným a sodným, Kalii iodidi oculoguttae – Oční kapky s jodidem draselným, Natrii tetraboratis oculoguttae cum acido borico – Boraxové oční kapky s kyselinou boritou, Natrii tetraboratis oculoguttae sine acido borico – Oční kapky s tetraboritanem sodným bez kyseliny borité, Oculoguttae viscosae isotonicae – Oční kapky viskózní izotonické, Pilocarpini hydrochloridi oculoguttae – Oční kapky s pilokarpin-hydrochloridem, Tetracaini hydrochloridi oculoguttae – Oční kapky s tetralin-hydrochloridem, Zinci sulfatis oculoguttae – Oční kapky se síranem zinečnatým.

Zástupci lékopisných očních kapek:

Úloha č. 1.4.6.1

Acidi borici oculo guttae – Oční kapky s kyselinou boritou

Synonymum. Collyrium acidi borici

Acidum boricum	1,690
Thiomersalum	0,002
Aqua purificata (sterilní)*	ad 100,0

Kyselina boritá se rozpustí v roztoku 0,002 g thiomersalu v 90 g sterilizované vody čištěné teplé 60 °C až 70 °C. Roztok se ochladí, doplní se sterilizovanou čištěnou vodou na 100,0 g, provede se membránová filtrace a rozplnění do vhodných obalů v prostoru čistoty A, nebo se sterilizuje v konečném obalu parou 15 min při 121 °C.

*V případě potřeby je možno použít Aqua pro injectione (sterilní vodu na injekci).

Uchovávají se chráněny před světlem. Vydávají se v obalech o obsahu obvykle 10 ml s uzávěry umožňujícími podávání ve formě jednotlivých kapek.

Ustanovení pro recepturu. Předepíše-li lékař Solutio acidi borici nebo Acidum boricum solutum a z návodu k použití přípravku je zřejmé, že přípravek je určen k podání do oka, vydává se Acidi borici oculo guttae.

Úloha č. 1.4.6.2

Chloramphenicoli oculo guttae – Oční kapky s chloramfenikolem

Synonymum. Chloramfenikolové oční kapky

Chloramphenicolum (250)	0,50
Acidum boricum	1,50
Natrii tetraboras decahydricus	0,30
Thiomersalum	0,002
Aqua purificata (sterilní)*	ad 100,0

Tetraboritan sodný dekahydrát, kyselina boritá a thiomersal se rozpustí zahřátím asi v 90 g sterilizované vody čištěné. Při teplotě roztoku asi 70 °C se přidá jemně upráškový chloramfenikol (250) a roztok se trvale míchá a udržuje se při teplotě 70 °C do rozpuštění chloramfenikolu. Pak se roztok ochladí, doplní se do 100,0 g sterilizovanou vodou čištěnou, promíchá se, provede se membránová filtrace a rozplnění do vhodných obalů v prostoru čistoty A. Sterilizace teplem se neprovádí.

*V případě potřeby je možno použít Aqua pro injectione (sterilní vodu na injekci).

Uchovávají se chráněny před světlem. Nevydávají se bez lékařského předpisu. Vydávají se v obalech o obsahu obvykle 10 ml s uzávěry umožňujícími podávání ve formě jednotlivých kapek.

Úloha č. 1.4.6.3

Fluoresceini natrici oculo guttae 2,5% – Oční kapky se sodnou solí fluoresceinu

Fluoresceinum natricum	2,5
Natrii chloridum	0,2
Thiomersalum	0,002
Aqua purificata (sterilní)*	ad 100,0

V 90 g sterilizované vody čištěné se nejprve rozpustí thiomersal, potom fluorescein sodná sůl a chlorid sodný. Roztok se doplní sterilizovanou vodou čištěnou na 100,0 g, provede se membránová filtrace a rozplnění do vhodných sterilních obalů v prostoru čistoty A.

*V případě potřeby je možno použít Aqua pro injectione (sterilní vodu na injekci).

Uchovávají se chráněny před světlem. Vydávají se v obalech o obsahu obvykle 10 ml s uzávěry umožňujícími podávání ve formě jednotlivých kapek

Úloha č. 1.4.6.4

Kalii iodidi oculoguttae – Oční kapky s jodidem draselným

Synonymum. Collyrium kalii iodati

Kalii iodidum	2,00
Natrii chloridum	0,20
Natrii thiosulfas pentahydricus	0,02
Thiomersalum	0,002
Aqua purificata (sterilní)*	ad 100,0

V 90 g sterilizované vody čištěné se nejprve rozpustí thiomersal a thiosíran sodný pentahydrát a potom jodid draselný a chlorid sodný. Roztok se doplní sterilizovanou vodou čištěnou do 100,0 g, provede se membránová filtrace a rozplnění do vhodných sterilních obalů v prostoru čistoty A.

*V případě potřeby je možno použít Aqua pro injectione (sterilní vodu na injekci).

Uchovávají se chráněny před světlem. Vydávají se v obalech o obsahu obvykle 10 ml s uzávěry umožňujícími podávání ve formě jednotlivých kapek.

Úloha č. 1.4.6.5

Natrii tetraboratis oculoguttae cum acido borico – Boraxové oční kapky s kyselinou boritou

Acidum boricum	1,750 g
Natrii tetraboras decahydricus	0,250 g
Thiomersalum	0,002 g
Aqua purificata (sterilní)*	ad 100,0 g

Kyselina boritá a tetraboritan sodný dekahydrát se rozpustí v roztoku 0,002 g thiomersalu v 90 g sterilizované vody čištěné teplé 60 °C až 70 °C. Roztok se ochladí, doplní se sterilizovanou čištěnou vodou do 100,0 g, provede se membránová filtrace a rozplnění do vhodných obalů v prostoru čistoty A nebo se sterilizuje v konečném obalu parou, např. 20 minut při 121 °C.

*V případě potřeby je možno použít Aqua pro injectione (sterilní vodu na injekci).

Uchovávají se chráněny před světlem. Vydávají se v obalech o obsahu obvykle 10 ml s uzávěry umožňujícími podávání ve formě jednotlivých kapek.

Úloha č. 1.4.6.6

Pilocarpini hydrochloridi oculoguttae – Oční kapky s pilokarpin-hydrochloridem

Synonymum. Pilocarpini oculoguttae, collyrium pilocarpinii chlorati

Pilocarpini hydrochloridum	1,00	2,00
Carbaethopendecinii bromidum	0,02	0,02
Acidum boricum	1,27	0,85
Natrii tetraboras decahydricus	0,03	0,02
Aqua purificata (sterilní)*	ad 100,0	ad 100,0

V 90 g sterilizované vody čištěné prosté oxidu uhličitého se při teplotě 60 °C až 70 °C rozpustí kyselina boritá a tetraboritan sodný dekahydrát. Po zchlazení se přidá pilokarpin-hydrochlorid a karbethopendecinium-bromid, doplní se sterilizovanou vodou čištěnou na 100,0 g, provede se membránová filtrace a rozplnění do sterilních lahviček v prostoru čistoty A.

*V případě potřeby je možno použít Aqua pro injectione (sterilní vodu na injekci).

Uchovávají se chráněny před světlem. Vydávají se v obalech o obsahu obvykle 10 ml s uzávěry umožňujícími podávání ve formě jednotlivých kapek.

Úloha č. 1.4.6.7

Zinci sulfatis oculoguttae – Oční kapky se síranem zinečnatým

Zinci sulfas heptahydricus	0,25
Acidum boricum	1,62
Natrii tetraboras decahydricus	0,03
Thiomersalum	0,002
Aqua purificata (sterilní)*	ad 100,0

Kyselina boritá a tetraboritan sodný dekahydrát se rozpustí v roztoku 0,002 g thiomersalu v 90 g sterilizované vody čištěné vody teplé 60 °C až 70 °C. V ochlazeném roztoku se rozpustí síran zinečnatý heptahydrát, doplní se sterilizovanou vodou čištěnou do 100,0 g, provede se membránová filtrace a rozplnění do vhodných obalů v prostoru čistoty A nebo se sterilizuje v konečném obalu parou, např. 15 minut při 121 °C.

*V případě potřeby je možno použít Aqua pro injectione (sterilní vodu na injekci).

Uchovávají se chráněny před světlem. Vydávají se v obalech o obsahu obvykle 10 ml s uzávěry umožňujícími podávání ve formě jednotlivých kapek.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 1.4.6.8

Rp.
Argenti nitratis oculoguttae 1% 10,0
D.S. K vykapávání očí novorozenců po porodu
Sine antimicrobico! Suo nomine. Pro ordinatione.

Úloha č. 1.4.6.9

Rp.
Sol. Atropini sulfatis 0,5% 10,0
D.S. Oční kapky. 1 kapku 1 – 2 x denně do spojivkového vaku.
Sub signo veneni!

Úloha č. 1.4.6.10

Rp.
Tetracaini chloridi 0,025
Aq. sterilisatae ad 10,0
M.f. collyr.
D.S. Cum formula, pro ordinatione.
Sine antimicrobico!

Úloha č. 1.4.6.11

Rp.
Ethylmorphini hydrochloridi 0,05
Aq. sterilisatae ad 10,0
M.f. collyr.
D.S. Oční kapky. 2 x denně 1 kapku do spojivkového vaku.

Úloha č. 1.4.6.12

Rp.
Physostigmini salicylatis 0,01
Aq. sterilisatae ad 10,0
M.f. collyr.
D.S. Oční kapky. 4 x denně 1 kapku do spojivkového vaku.

Úloha č. 1.4.6.13

Rp.
Homatropini hydrobromidi 0,1
Aq. sterilisatae ad 10,0
M.f. collyr.
D.S. Oční kapky. Suo nomine. Pro ordinatione. Sub signo veneni!

Úloha č. 1.4.6.14

Rp.
Scopolamini hydrobromidi 0,01
Aq. sterilisatae ad 10,0

M.f. collyr.

D.S. Oční kapky. 1 kapku 4 x denně do spojivkového vaku.

Sub signo veneni!

1.4.7. Oční vody

Jsou určené k mytí či koupání očí nebo k napuštění očních obkladů. Stejně jako oční kapky mohou kromě léčiv a konstitutivních pomocných látek (převážně sterilizovaná čištěná voda) obsahovat další pomocné látky, např. k úpravě osmotického tlaku nebo viskozity přípravků nebo k úpravě a stabilizaci pH a protimikrobní látky.

Předepíše-li lékař oční vody bez protimikrobních látek, vydávají se v jednodávkových obalech. Oční vody určené k použití při chirurgických výkonech nebo k ošetření formou první pomoci nesmějí obsahovat protimikrobní látky a plní se do obalů určených k jednorázovému otevření v případě potřeby. Oční vody vizuálně kontrolované musí být čiré a bez částic. Maximální obsah nádoby pro vícedávkové oční vody je 200 ml, pokud není předepsáno a schváleno jinak.

Vybrané lékopisné oční vody: Acidi borici aqua ophthalmica – Oční voda s kyselinou boritou.

Úloha č. 1.4.7.1

Acidi borici aqua ophthalmica – Oční voda s kyselinou boritou

Acidum boricum	1,690
Thiomersalum	0,002
Aqua purificata (sterilní)*	ad 100,0

Kyselina boritá se rozpustí v roztoku 0,002 g thiomersalu v 90 g sterilizované vody čištěné teplé 60 °C až 70 °C. Roztok se ochladí, doplní se sterilizovanou čištěnou vodou do 100,0 g, provede se membránová filtrace a rozplnění do vhodných obalů v prostoru čistoty A, nebo se sterilizuje v konečném obalu parou 15 minut při 121 °C.

*V případě potřeby je možno použít Aqua pro injectione (sterilní vodu na injekci).

Uchovává se chráněna před světlem. Vydává se v obalech o obsahu obvykle 100 ml, nejvýše však 200 ml. Odděleně dodaný aplikátor vyhovuje zkoušce na sterilitu.

Tab. 1. Protimikrobní látky pro oční přípravky

Skupina	Rozsah použitelné koncentrace (%)	Doporučená koncentrace (%)	Rozsah pH pro optimální aktivitu	Poznámka
<i>Kvartení dusíkaté sloučeniny</i>	0,004 až 0,02		4 až 10	aktivita je vyšší při neutrálním a alkalickém pH
benzalkonium-chlorid		0,01 až 0,02		
benzethonium-chlorid		0,01 až 0,02		
cetylpyridinium-chlorid		0,01		
cetrimid		0,01 až 0,1		
karbethopendecinium-bromid		0,02		
polyquaternium-1 (polyquat)	0,02 až 0,3	0,02		nová látka , omezené použití
<i>Organické sloučeniny rtuti</i>	0,001 až 0,04		6 až 8	
fenylhydrargyriumborát		0,001 až 0,004		
fenylhydrargyriumnitrat		0,002		
fenylhydrargyriumacetát		0,001 až 0,004		
thiomersal	0,002 až 0,02	0,002 až 0,01		
<i>Aromatické a alifatické alkoholy</i>	0,5 až 0,9		4 až 6	
chlorbutanol		0,5		
benzylalkohol		0,5		
fenylethyalkohol		0,25 až 0,5		
<i>Estery kyseliny p-hydroxybenzoové (parabeny)</i>	max. 0,1		4 až 8	používají se výjimečně v kombinaci: methylparaben (0,18%) a propylparaben (0,02%), nízká účinnost, dráždivost
methylparaben	0,015 až 0,05			
propylparaben	0,005 až 0,01			
<i>Ostatní</i>				
chlorhexidin	0,01 až 0,05	0,01	6 až 8	

Tab. 2. Kompatibilita protimikrobních látek s léčivy

Léčivo	Benzalkonium-chlorid 0,01%	Karbethopen- deciniumbromid (Septonex) 0,02%	Phenylhydrargyriumborát (nitrát, acetát) 0,001-0,002%	Thiomersal 0,002 - 0,01%	Chlorhexidin- diacetát 0,01%	Poznámka
Acidum boricum	*	*	*	*		
Argentum nitras	×		*	×		
Argentum diacetyltannas albuminatus	×	×	*	*		
Atropini sulfas monohydricus	*	~	~	***	*	
Calcium chloridum	*		*	*		
Ethylmorphini hydrochloridum dihydricum	*	*	*	***	*	
Epinephrini tartras	*		*	*		
Fluoresceinum natrium	×		*	*		dává se přednost jedno- dávkovým přípravkům
Homatropini hydrobromidum	*	***	×	~	*	
Kalium iodidum	×	×	×	*	*	
Natrium iodidum	×	×	×	*	*	
Natrium tetraboras decahydricus	*	*	***	*		
Physostigmini salicylas	×	~	***	~	×	
Pilocarpini hydrochloridum	*	***	~	*	×	
Procainum hydrochloridum	*	*	~	*		
Resorcinolum	*		*	*		
Scopolamini hydrobromidum trihydricum	*	*	×	*	*	
Tetracainum hydrochloridum	~		*	~	*	
Zincum sulfas heptahydricus	*	*	*	×		

Poznámka: * - vhodné
 *** - doporučené
 × - nevhodné
 ~ - protichůdné informace

1.4.8. Nosní kapky

Nosní kapky mohou mít povahu roztoků, emulzí nebo suspenzí a jsou určeny ke vkapávání do nosu nebo mohou být podány jako sprej pomocí rozprašovacího zařízení. Přesto, že se v dnešní době nosní aplikace považuje za alternativní cestu pro systémové podání léčiv, většina nosních kapek připravovaných v lékárně spadá do skupiny rinologik, tj. léků s místním účinkem.

Sliznice nosní, hlavně řasinky a hlen pokrývající část této sliznice tvoří důležitou bariéru, která nedovolí, aby se do dalších cest dýchacích dostaly drobné mechanické částice a mikroorganismy. Proto složení nosních přípravků musí být zvoleno tak, aby bylo maximálně šetrné k nosní sliznici a řasinkám. Z těchto důvodů se upřednostňují hydrofilní přípravky, v případě lipofilních kapek se pak jako rozpouštědlo nesmí použít tekutý parafin a lněný olej. Z dalších pomocných látek se pro nosní aplikaci nehodí estery kyseliny 4-hydroxybenzoové (parabeny) a tlumivý roztok boritanový. Vzhledem k citlivosti nosní sliznice k hypotonickým roztokům je vhodné nosní kapky izotonizovat (výpočet potřebného množství izotonizující přísady viz ČL 2002, 5. díl, tab. VIII „Izotonizace vodných roztoků léčiv připravovaných v lékárnách“, s. 5318). Pro zvýšení biologické dostupnosti léčiv se do nosních kapek přidávají látky zvyšující viskozitu (většinou deriváty celulosy), rovněž velmi častou přísadou nosních léků jsou korigencia vůně. Pro zajištění mikrobiální jakosti se do vodných vícedávkových nosních kapek přidávají protimikrobní látky, nejčastěji ze skupiny kvarterních dusíkatých sloučenin nebo organických sloučenin rtuti.

Obal nosních kapek je obvykle vícedávkový opatřený vhodným aplikátorem.

Vybrané lékopisné nosní kapky: Acidi borici rhinoguttae cum ephedrino – Nosní kapky s kyselinou boritou a s efedrinem

Úloha č. 1.4.8.1

Acidi borici rhinoguttae cum ephedrino – Nosní kapky s kyselinou boritou a s efedrinem

Synonymum. Acidi borici cum ephedrino naristillae

Ephedrini hydrochloridum	1,0
Acidum boricum	3,0
Aqua purificata	ad 100,0

Kyselina boritá se rozpustí v čištěné vodě zahřáté na 60 °C až 70 °C, roztok se ochladí, přidá se efedrin-hydrochlorid, doplní se převařenou a vychladlou čištěnou vodou do 100,0 g a zfiltruje se.

Uchovávají se chráněny před světlem, při teplotě 8 °C až 15 °C. Vydávají se pouze na lékařský předpis.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 1.4.8.2

Rp.

Argenti diacetyltannatis albuminati	0,1
Aq. purificatae	
Aq. menthae piperitae	aa ad 10,0
M.f. sol.	

D.S. Nosní kapky. 3 x denně půl kapátka do každé nosní dírky

Úloha č. 1.4.8.3

Rp.
Scopolamini hydrobromidi 0,05
Agari 0,1
Aq. purificatae ad 50,0
M. f. gelatum
D.S. Ad manus medici! Cum formula. Sub signo veneni!

Úloha č. 1.4.8.4

Rp.
Ephedrini hydrochloridi 0,1
Carbethopendecinii bromidi 0,01
Foeniculi etherolei gtt I
Sol. methylthionii chloridi 1% gtt I
Methylcellulosi 0,2
Sol. natrii chloridi isoton. ad 20,0
M.f. sol.
D.S. Nosní kapky. 3 x denně

Úloha č. 1.4.8.5

Rp.
Dexamethasoni 0,005
Mucilaginis methylcellulosi 6,0
Aq. purificatae ad 20,0
M.f. sol.
D.S. Nosní kapky. 5 x denně 3 kapky do každého průduchu.

1.4.9. Ušní kapky

Ušní léky jsou určeny k prevenci a léčení onemocnění zevního, výjimečně i středního ucha. Ušní kapky se rovněž velmi často uplatňují k změkčení nebo rozpuštění mazové zátky při nadměrné sekreci ušního mazu či k čištění zevního zvukovodu. Základ lékové formy tvoří konstitutivní pomocné látky, kde na rozdíl od očních a nosních kapek převažují nevodná hydrofilní (ethanol, glycerol, propylenglykol, isopropylalkohol aj.) nebo oleofilní rozpouštědla (tekutý parafin, rostlinné oleje). Z dalších pomocných látek jsou důležité regulátory aktuální acidity – hodnota pH na povrchu kůže zevního zvukovodu se pohybuje v rozmezí 4-5, takové prostředí působí bakteriostaticky či dokonce baktericidně na většinu mikroorganismů vyvolávajících otitidu, proto se složení většiny ušních léků přísadou kyselin nebo tlumivých roztoků upravuje tak, aby mělo nízké hodnoty pH. K vodným ušním kapkám se taktéž přidávají izotonizující nebo protimikrobní látky, rovněž se může zvyšovat viskozita přípravku.

Přípravky, které se aplikují do poškozeného ucha, obzvláště pokud je perforován ušní bubínek nebo jsou-li určeny k podání před chirurgickým zákrokem, by měly být sterilní, bez protimikrobních látek a v jednodávkových obalech.

Obal ušních kapek je obvykle vícedávkový skleněný nebo vhodný plastový, opatřený integrovaným kapátkem nebo šroubovacím uzávěrem s kapátkem a gumovým nebo plastovým krytem. Kompletní uzávěr může být rovněž přibalen.

Doporučuje se před aplikací ohřát ušní kapky na přibližně tělesnou teplotu, aby se nevyvolalo podráždění vnitřního ucha, projevující se závratí, nevolností a zvracením.

Vybrané lékopisné ušní kapky: Aluminium acetotartratis otoguttae – Ušní kapky s octanem a vinanem hlinitým

Úloha č. 1.4.9.1

Aluminium acetotartratis otoguttae – Ušní kapky s octanem a vinanem hlinitým

Aluminium acetotartratis solutio	40,0
Aqua purificata	20,0
Ethanolum 60%	40,0

Roztok octanu a vinanu hlinitého se postupně smíchá s předem připravenou směsí čištěné vody a ethanolu 60%.

Uchovávají se chráněny před světlem. Obsahuje-li přípravek sediment, nesmí se použít.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 1.4.9.2

Rp.

Ac. borici	0,3
Ethacridini lactatis	0,01
Spiritus diluti	ad 10,0
M.f. sol.	

D.S. Ušní kapky. Zavést mulovou vložku a každé 2 hodiny pokapat.

Úloha č. 1.4.9.3

Rp.

Zinci sulfatis 0,1

Glyceroli 85%

Aq. purificatae aa ad 20,0

M.f. sol.

D.S. Ušní kapky. 3 x denně obsah půl kapátka do zvukovodu.

Úloha č. 1.4.9.4

Rp.

Natrii carbonatis 0,4

Glyceroli 85% ad 20,0

M.f. sol.

D.S. Ušní kapky. 3 x denně obsah půl kapátka do zvukovodu a uzavřít vlhkou vatovou vložkou. Třetí den se dostavit k výplachu.

Úloha č. 1.4.9.5

Rp.

Ac. salicylici 0,02

Ureae purae 1,0

Aq. purificatae 8,0

Spiritus diluti ad 20,0

M.f. sol.

D.S. Ušní kapky. 3-5 x denně půl kapátka do zvukovodu.

1.4.10. Emulze

Emulze jsou tekuté přípravky složené ze dvou vzájemně se nemísících nebo omezeně se mísících kapalin, ze kterých jedna je rozptýlena ve druhé, v podobě malých kapek. Polárnější kapalina se označuje jako vodná fáze (voda, vodný roztok) a nepochopitelně jako olejová fáze (uhlovodíky, oleje, vyšší alkoholy, vosky atd.).

Emulze jsou určeny k vnitřnímu a vnějšímu použití. Některé emulze určené k zevní aplikaci na kůži se označují jako mazání (Linimenta) a omývavla (Lotiones). Ostatní léčivé přípravky, které mají charakter emulze, se označují slovem „emulzní“ (např. masti, čípky).

Emulze se připravují zpracováním hydrofilní a oleofilní fáze postupem vhodným pro dané složení a typ emulze; teplota obou zpracovávaných fází má být stejná. Léčiva mohou být součástí jedné nebo obou fází. Zpravidla se přidávají do emulze o/v protimikrobní látky a do emulze v/o antioxidační látky.

Příprava emulzí se skládá z kroků:

- a) přípravy vodné fáze,
- b) přípravy olejové fáze,
- c) emulgování,
- d) homogenizování.

Před přípravou emulze je důležité určit, jaký typ emulze vznikne. Vodítkem je poměr olejové a vodné fáze a typ použitého emulgátoru.

a) Příprava vodné fáze – ve vodě se rozpustí všechny v ní rozpustné látky. V případě, že vodná fáze je vnější fází emulze, je možno některé látky přidat až k hotové emulzi. Nedoporučuje se tímto způsobem přidávat silné elektrolyty, jejichž vysoká koncentrace může emulzi rozrušit.

b) Příprava olejové fáze – smísí se všechny hydrofobní látky (např. oleje, tuky, vosky, mastné kyseliny, mastné alkoholy) a látky rozpouštějící se v této fázi.

c) Emulgování je operace, při které se jedna fáze rozděluje na drobné částice, které se současně rozptýlí v druhé fázi. Při emulgování je důležitá teplota fází, která se pohybuje v rozmezí 50-80 °C podle charakteru přípravku. Emulgování se provádí v třence s těrkou, protřepáváním v lékovce, v mixeru či jiném míchacím zařízení.

d) Homogenizování je operace, kdy primární emulze s různou velikostí částic se zpracuje v homogenizačním zařízení upravujícím velikost částic na požadovanou velikost tak, aby se zabezpečila odpovídající stabilita přípravku. Pro malé objemy přípravků a pro krátkodobou spotřebu lze tento krok vynechat, popř. použít mixer.

K vytvoření emulze a její stabilizaci se používají při přípravě vhodné emulgátory, které se zpracují s příslušnou fází podle technologického postupu a vlastností emulgátoru. Podle zapracování emulgátorů do vodné nebo olejové fáze se rozeznávají techniky emulgování:

1. Anglická technika

Metoda je vhodná pro přípravu emulzí v/o a o/v. Emulgátor se zpracuje do fáze, ve které je lépe rozpustný (vnější), a to v části nebo v celém objemu.

- U o/v emulzí, kde nejsou velké rozdíly v obsahu olejové a vodné fáze, se emulgátor rozpustí v malém množství vody, přidá zbytek vody a k tomuto roztoku přidáme po částech za stálého míchání vnitřní olejovou fázi.
- Při přípravě málo koncentrované o/v emulze (s nízkým obsahem vnitřní olejové fáze), se celé množství emulgátoru rozpustí v přibližně stejném množství vody, které odpovídá hmotnosti olejové fáze, k tomuto koncentrovanému roztoku se přidává olejová fáze (do 5 g najednou, jinak po částech). Koncentrovaná emulze se zředí zbytkem vodné fáze.
- U v/o emulzí se emulgátor rozpustí v olejové fázi a k této směsi se po částech za neustálého míchání postupně přidává vodná fáze.

Tekuté emulze lze připravit protřepáváním v lékovce. Je důležité, aby lékovka byla dostatečně velká a suchá nebo propláchnutá vnější fází. Smáčení stěn lékovky vnitřní fází může mít za následek vznik opačného typu emulze.

Příklady lékařských předpisů:

Při zpracování emulgátorů ze skupiny makromolekulárních látek se postupuje stejně, jako při přípravě slizů nebo gelů z těchto látek.

Úloha č. 1.4.10.1

Rp.
Methylcellulosi 1,5
Glyceroli 85% 5,0
Paraffini liquidi 30,0
Foeniculi etherolei 0,5
Aq. purificatae ad 100,0
M.f. emulsio
D.S. 2 x denně lžiči

Úloha č. 1.4.10.2

Rp.
Tragacanthae 1,0
Polysorbati 80 0,6
Glyceroli 85% 10,0
Paraffini liquidi 25,0
Aq. purificatae ad 100,0
M.f. emulsio
D.S. 2 x denně lžiči

Úloha č. 1.4.10.3

Rp.

Carmellosi natrici	1,0
Polysorbati 80	0,5
Paraffini liquidi	20,0
Aq. purificatae	ad 100,0
M.f. emulsio	
D.S. 2 x denně lžíci	

2. Kontinentální technika (suspensní)

Technika je vhodná pro přípravu o/v emulzí s arabskou klovatinou, tragantem, želatinou nebo jiným emulgátorem ze skupiny makromolekulárních látek. Emulgátor se zpracuje do fáze, ve které je téměř nerozpustný (vnitřní). Emulgátor se rozptýlí v oleji a ke vzniklé suspenzi se přidá část vnější vodné fáze (najednou – individuální množství pro každý emulgátor, aby nedošlo k tvorbě shluků) a intenzivně se míchá. Vytvoří se viskózní emulzní jádro (v tomto stadiu se emulgátor pomalu rozpouští v přidaném množství vody a do vzniklého roztoku se postupně vemulgovává přítomný olej). Poté se přidá postupně za neustálého míchání zbytek vodné fáze.

Kontinentální technika se používá i pro zapracování tenzidů, kdy v první etapě přípravy vzniká emulze v/o a po přidání zbytku vodné fáze emulze přechází na typ o/v. Tato inverze fází umožňuje připravit stabilní emulze s dodáním nižší mechanické energie.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 1.4.10.4

Rp.

Vanillini	0,01
Ethanoli 96%	5,0
Sirupi simplicis	20,0
Carmellosi natrici	1,0
Polysorbati 80	0,5
Paraffini liquidi	20,0
Aq. purificatae	ad 100,0
M.f. emulsio	
D.S. 3 x 1 lžíci	

Úloha č. 1.4.10.5

Rp.

Methylcellulosi	0,5
Polysorbati 80	0,5
Helianthi olei	10,0
Sirupi simplicis	15,0
Aq. purificatae	ad 100,0
M.f. emulsio	
D.S. 3 x 1 lžíci	

Poznámka k úlohám č. 1.4.10.4 a 1.4.10.5: k vytvoření emulzního jádra se použije 24,0 g vody na 100 g emulze.

3. Příprava emulzí IN SITU

Je vhodná pro emulze v/o i o/v. Emulgátorem je mýdlo, které vzniká reakcí složek olejové fáze, což jsou vyšší alifatické kyseliny, které jsou součástí olejů a tuků, s reagujícími složkami vodné fáze a to zásadami (pro emulze o/v – hydroxid, uhličitan sodný, draselný, amonný, trolamin; pro emulze v/o – např. hydroxid vápenatý, hořečnatý). Reakce se většinou urychlují zahříváním.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 1.4.10.6

Rp	
Acidi oleici	1,0
Ammoniae sol. 10%	25,0
Helianthi olei	74,0
M.f. emulsio	
D.S. Amonné mazání	

Úloha č. 1.4.10.7

Rp.	
Calcii hydroxidi sol.	50,0
Lini oleum	50,0
M.f. emulsio	
D.S. Vápenné mazání	

Úloha č. 1.4.10.8

Rp.	
Trolamini	2,5
Acidi oleici	5,0
Helianthi olei	20,0
Aq. purificatae	ad 100,0
M.f. emulsio	
D.S. Čistící emulze	

Úloha č. 1.4.10.9

Rp.	
Spiriti saponis kalini	0,5
Ammoniae sol. 10%	21,5
Camphorae	5,0
Ricini olei	13,0
Rapae olei	60,0
M.f. emulsio	
D.S. Kafrové mazání	

4. Příprava emulzí se složeným (komplexním) emulgátorem

Slouží pro přípravu o/v emulzí. Látky tvořící komplexní emulgátor mohou být v předpisu uvedeny jednotlivě nebo ve formě směsi. Pokud jsou emulgátory samostatné, použije se anglická technika, kdy se každý emulgátor zpracuje do fáze, ve které je více rozpustný, tj. primární do vodné a sekundární do olejové fáze. Jsou-li emulgátory ve formě poloproduktu (např. cetylstearylalkohol emulgující (typ A) a (B)), postupuje se kontinentální technikou a směs se zpracuje do olejové fáze.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 1.4.10.10

Rp.	
Propylenglycoli	2,5
Neoaquasorbi	5,0
Helianthi olei	5,0
Paraffini liquidi	3,0
Polysorbati 80	1,0
Aq. conservantis	ad 100,0
M.f. emulsio	
D.S. K potírání	

Úloha č. 1.4.10.11

Rp.	
Aurantii etherolei	0,5
Cholesteroli	1,0
Adipis lanae	2,5
Trolamini	3,5
Stearini	5,0
Cerae albae	7,5
Helianthi olei	12,5
Aq. purificatae	90,0
M.f. emulsio	
D.S. Čistící emulze	

Úloha č. 1.4.10.12

Rp.

Paraffini liquidi		49,0
Alcoholi cetylici		1,0
Natrii laurylsulfatis		1,0
Aq. purificatae	ad	100,0
M.f. emulsio		
D.S. Čistící emulze		

Pozn. K úlohám č. 1.4.10.10, 1.4.10.11 a 1.4.10.12: Směs všech látek se zahřívá v kádince na vodní lázni (70 °C) do úplného roztavení všech látek. Pomocí ručního ponorného mixeru se emulguje (homogenizuje) třikrát ve třicetivteřinových intervalech s jednodominutovými přestávkami. Těkavé látky (silice) se přidávají k hotové emulzi.

1.4.11. Suspenze

Suspenze jsou tekuté přípravky složené z dispergované pevné fáze a disperzního kapalného prostředí. Suspenze určené pro perorální užití bývají označovány jako mixtury (Mixturae), suspenze pro kožní aplikaci se označují jako suspenzní omývadla (Lotiones suspensae) a tekuté zásypy (Pulveres adpersorii liquidi).

Vlastnosti farmaceutické suspenze musí zaručit přípravku jednoduchou aplikaci dávky, vhodnou roztřepatelnost sedimentu a stálou velikost částic.

Suspenze patří mezi hrubé disperzní systémy, které podléhají v závislosti na čase fyzikálním změnám. Stabilitu přípravku ovlivní především správná velikost částic vnitřní fáze, zlepšená smáčivost povrchu pevné látky kapalným vehikulem a zvýšená viskozita vnější fáze.

Pomocné látky používané při přípravě suspenzí:

- Kapalná vehikula – voda, líh, glycerol, propylenglykol, rostlinné oleje, tekutý parafin
- Látky upravující viskozitu – slizy makromolekulárních látek, bentonitová magma, koloidní disperze oxidu křemičitého
- Látky upravující smáčivost – líh, glycerol, tenzidy
- Látky upravující flokulaci – elektrolyty, polymery, tenzidy
- Protimikrobní látky – parabeny, karbethependeciniumbromid

Suspenze se připravují buď rozptylováním rozdrobněné pevné látky v kapalném vehikulu nebo kondenzací.

Rozptylování pevné látky v kapalném vehikulu se skládá z kroků:

- a) příprava dispergované fáze
- b) příprava disperzního prostředí
- c) dispergování pevné látky v disperzním prostředí

a) Příprava dispergované fáze je založena na vhodném rozdrobnění tuhých látek, řádném zhomogenizování a přesátí. Velikost částic u dermatologik se pohybuje od 10 do 100 μm , u perorálních přípravků do 200 μm .

b) Příprava disperzního prostředí zahrnuje rozpuštění účinných a pomocných látek v kapalném vehikulu.

c) Dispergování pevné látky v disperzním prostředí se provádí roztíráním a mícháním zhomogenizované směsi pevných látek s kapalným vehikulem. Vždy se přidává kapalina k práškové směsi, a to postupně za stálého míchání. Většinou se nejdříve připravuje koncentrovaná suspenze, která se následně ředí. Ke zlepšení smáčivosti povrchu částic kapalinou se použijí pomocné látky snižující mezipovrchové napětí jako je líh, glycerol, tenzidy.

Zpracování léčiv do suspenzních přípravků

- Polotuhé látky nemísitelné s vodou, látky jako jsou např. dehty se nejdříve rozpustí v technické pomocné látce (ether, aceton), poté se přidá směs pevných látek a řádně se promíchá do vypřehání organického rozpouštědla. Vznikne sypká směs s naadsorbovaným léčivem, která se dále zpracovává viz výše bod c).
- Těkavé pevné látky jako je např. menthol nebo kafr se rozpustí v malém množství ethanolu, řádně se smísí s prachovitou součástí suspenze a poté se postupuje viz výše bod c).

- Nerozpustné práškové látky se zpracují na složený prášek společně s konstitutivními suspendovanými látkami. Dále se postupuje viz výše bod c).
- Kapalné látky nemísitelné s vodou jako jsou např. oleje se vemulgují do hotové suspenze.
- Léčiva rozpustná v disperzním prostředí (např. ichthamol) se mohou zpracovat se složkami kapalné fáze nebo se mohou přidat k hotové suspenzi za řádného promíchání.

Kondenzace

Příprava suspenzí kondenzací je založena na principu krystalizace látky z její molekulové nebo iontové disperze. Krystalizace se dosáhne

- změnou teploty
- výměnou rozpouštědla
- změnou pH
- chemickou reakcí.

Vybrané lékopisné suspenze: Sulfuris suspensio – Suspenze síry, Zinci oxidi suspensio – Suspenze oxidu zinečnatého.

Zástupci lékopisných suspenzí:

Úloha č. 1.4.11.1

Zinci oxidi suspensio – Suspenze oxidu zinečnatého

Zinci oxidum (45)	25,0
Talcum (45)	25,0
Glycerolum 85%	25,0
Bentoniti magma	25,0

Oxid zinečnatý a mastek se pečlivě rozetřou s glycerolem 85% a bentonitovou magmou. Uchovává se v širokohrdlých obalech. Označí se „Před upotřebením protřepat“.

Úloha č. 1.4.11.2

Sulfuris suspensio – Suspenze síry

Sulfur ad usum externum	10,0
Ether solvens	50,0
Ethanolum 60%	50,0

Ether a ethanol 60% se smíchají, přidá se síra pro zevní použití a silně se protřepe. Přípravuje se v čas potřeby.

Uchovává se chráněna před světlem, při teplotě 8 °C až 15 °C.

Označuje se „Před použitím protřepat“, „Hořlavina“.

Příklady lékařských předpisů:

Suspenze pro perorální použití

Úloha č. 1.4.11.3

Rp.
Magnesii oxidi 10,0
Acaciae mucilaginis 5,0
Aq. purificatae ad 100,0
M.f. suspensio
D.S. 3 x 1 lžíci

Úloha č. 1.4.11.4

Rp.
Calcii carbonatis 1,0
Bismuthi subnitratís 1,0
Methylcellulosi mucilago 20,0
Aq. purificatae ad 100,0
M.f. suspensio
D.S. 3 x 1 lžíci

Suspenze připravená chemickou reakcí

Úloha č. 1.4.11.5

Rp.
Calcii chloridi 4,0
Natrii hydrogencarbonatis 6,25
Aq. purificatae 150,0
M.f. suspensio
D.S. Podle potřeby mezi jídly

Poznámka k úloze č. 5: Suspenze s uhlíčanem vápenatým se připraví tak, že k vodnému roztoku hydrogenuhličitanu sodného se za neustálého (ne příliš rychlého) míchání postupně přidává zředěný vodný roztok chloridu vápenatého.

Suspenze k topickému použití

Úloha č. 1.4.11.6

Rp.
Bismuthi tribromphenolatis 5,0
Balsami peruviani 20,0
Ricini olei 75,0
M.f. suspensio
D.S. Višněvského balzám

Tekuté zásypy

Úloha č. 1.4.11.7

Rp.

Picis lithantracis		1,5
Zinci oxidi		20,0
Talci		20,0
Glyceroli 85%		15,0
Aerosoli dispersii	ad	100,0
M.f. suspensio		
D.S. K potírání		

Úloha č. 1.4.11.8

Rp.

Ichthamoli		0,5
Zinci oxidi		10,0
Talci		10,0
Calcii carbonatis		10,0
Glyceroli 85%		15,0
Aerosoli dispersii	ad	100,0
M.f. suspensio		
D.S. K potírání		

Úloha č. 1.4.11.9

Rp.

Mentholi		1,0
Zinci oxidi		20,0
Talci		20,0
Glyceroli 85%		15,0
Ethanoli 96%		20,0
Aerosoli dispersii	ad	100,0
M.f. suspensio		
D.S. K potírání		

Úloha č. 1.4.11.10

Rp.

Tannini		2,0
Boli albi		
Talci	aa	10,0
Helianthi olei		2,5
Aerosoli dispersi	ad	100,0
M.f. suspensio		
D.S. K potírání		

2. Polotuhé léky

Polotuhé léky jsou disperze léčiva (léčiv) ve vhodném disperzním prostředí, které má polotuhou konzistenci (mast'ový, krémový, gelový základ). Léčivo v základu může být rozpuštěno, emulgováno nebo suspendováno. Kromě samotného základu (konstitutivní pomocná látka) obsahují tyto léky zpravidla řadu dalších pomocných látek (emulgátory, protimikrobní látky, antioxidanty aj.). Podávají se topicky, tj. na kůži a sliznice a mají převážně místní účinek. Český lékopis 2005 rozlišuje následující druhy topických polotuhých přípravků:

- masti (*Unguenta*),
- krémy (*Cremores*),
- gely (*Gelata*),
- pasty (*Pastae*),
- kataplasmata (*Cataplasmata*),
- náplasti s léčivy (*Emplastra medicata*).

Polotuhé přípravky pro kožní použití (*Praeparata semisolida ad usum cutaneum*) jsou určeny k nanesení na kůži, mají místní, změkčovací, popř. ochranný účinek, v některých případech v závislosti na složení se očekává i penetrace léčiv kůží. Vyžaduje se od nich zpravidla mikrobiologická nezávadnost (Kategorie 2. Mikrobiologické jakosti léčivých přípravků) a pokud jsou určeny k podání na velké otevřené rány a silně poškozenou kůži, musí být sterilní. Nejčastěji se používají masti, krémy, gely a pasty, jejich charakteristika, rozdělení a způsob přípravy jsou uvedeny u „Skupinových postupů“ při přípravě polotuhých léků. Méně často se setkáváme s dalšími dvěmi lékovými formami. Kataplasmata (*Cataplasmata*) tvoří hydrofilní základ zadržující teplo, ve kterém jsou dispergována léčiva. Před použitím se zahřívají a obvykle se aplikují v silné vrstvě rozetřené na vhodný obvaz. Charakteristickou vlastností náplastí (*Emplastra medicata*) je pružnost, která zajišťuje udržení léčiva (léčiv) v těsném kontaktu s kůží, což umožňuje jeho pomalé vstřebávání. Náplasti mohou rovněž mít ochranný či keratolytický účinek.

Polotuhé topické přípravky určené na sliznice se podávají do tělních dutin (nosní, ušní, orální, rektální, vaginální) nebo se aplikují na spojivku. Polotuhé oční přípravky (*Ocularia semisolida*) mohou mít povahu mastí, krémů či gelů a musí být sterilní, homogenního vzhledu a nedráždivé. Ostatní přípravky na sliznice jsou mikrobiologicky nezávadné, výjimku tvoří aplikace na velké otevřené rány a před chirurgickým zákrokem, kdy se vyžaduje sterilita. Polotuhé nosní a ušní přípravky (*Nasalia semisolida*, *Auricularia semisolida*) mohou mít i povahu past. Pro nosní aplikaci se upřednostňují hydrofilní přípravky (hydromasti, hydrokrémy a hydrogely), protože jsou šetrnější k řasinkovému epitelu sliznice nosní. Oleofilní základy by se měly používat co nejméně a uhlovodíkové oleomasti nepoužívat vůbec. Polotuhé ušní léky se do zevního zvukovodu aplikují přímo (pomocí vhodného aplikátoru), nebo se vkládají jako tampon napuštěný přípravkem. K aplikaci do konečníku nebo pochvy jsou určeny polotuhé rektální a vaginální přípravky (*Rectalia semisolida*, *Vaginalia semisolida*) v podobě mastí, krémů a gelů. Jsou často dodávány jako jednodávkové přípravky v obalech s vhodným aplikátorem. Polotuhé orální přípravky (*Oromucosalia semisolida*) mají hydrofilní povahu, podávají se do ústní dutiny nebo na specifické části ústní dutiny (např. dásně) a tato skupina zahrnuje orální gel nebo pastu a gel či pastu na dásně. Od orálních léků se očekává místní nebo systémový účinek a velmi často používanou pomocnou látkou jsou mukoadheziva, umožňující delší setrvání přípravku na určeném místě sliznice ústní.

2.1. Základní požadavky při přípravě polotuhých léků

Obecné požadavky při přípravě polotuhých léků (zajištění mikrobiální jakosti, správná lékárenská praxe) jsou shodné s požadavky uvedenými u kapalných léků – viz kapitola 1.3.

V procesu přípravy polotuhých léků se provádí řada zkoušek sloužících k zajištění definovaných rheologických vlastností a vhodné a kontrolované velikosti částic vzhledem k zamýšlenému použití, např. penetrometrické měření konzistence, měření viskozity a velikosti částic. Rovněž se kontrolují vlastnosti základu (typ emulzního přípravku, vodné číslo, aktuální acidita apod.). Způsob provedení zkoušek viz kapitola „Metody hodnocení jakosti kapalných a polotuhých léčivých přípravků“.

U **označování** těchto přípravků platí podobné zásady jako u kapalných léků (viz kapitola 1.3.)

Všechny polotuhé léky se **uchovávají** v dobře uzavřených obalech za podmínek popsaných u kapalných léků (viz kapitola 1.3.). Léky připravené v lékárně se zpravidla plní do plastových kelímků nebo širokohrdlých lékovek se šroubovacím uzávěrem. Polotuhé oční přípravky se plní do malých sterilizovaných stlačitelných tub o obsahu ne větším než 5 g, uzavřených nebo doplněných aplikačním nástavcem, který usnadňuje podání bez kontaminace.

2.2. Skupinové postupy při přípravě polotuhých léků

2.2.1. Masti

Masti jsou topické polotuhé přípravky složené z jednoduchého nebo složeného masťového základu a zpravidla léčiva, které může být v základu rozpuštěno, emulgováno nebo suspendováno (dispergovat lze i více léčiv). Základy se skládají z lipofilních nebo hydrofilních konstitutivních pomocných látek a dále mohou obsahovat emulgátory, látky protimikrobní, antioxidační aj.

2.2.1.1. Hydrofobní masti – oleomasti

Hydrofobní (lipofilní) masti se skládají z lipofilních konstitutivních pomocných látek jako jsou tvrdý, lehký tekutý nebo tekutý parafin, bílá a žlutá vazelína, rostlinné oleje, živočišné tuky, syntetické acylglyceroly, vosky a tekuté polyalkylsiloxany. Protože samotné hydrofobní (lipofilní) masti mohou absorbovat jen malé množství vody, přidávají se do masťových základů emulgátory (typu v/o popř. o/v), které zvyšují vodné číslo základu a umožňují tak přípravu emulzních mastí a krémů. Tyto tzv. masti emulgující vodu se mohou použít i na přípravu suspenzních hydrofobních mastí a past.

2.2.1.1.1. Jednofázové oleomasti bez léčiva – masťové základy

Připravují se zpravidla roztavením všech složek (včetně emulgátorů) nejlépe ve smaltované třence na vodní lázni nebo pod infralampou a to tak, že se taví (zahřívá) směs všech látek najednou nebo začíná roztavením látky s nejvyšší teplotou tání a pak se přidávají ostatní látky. Roztavená směs se podle potřeby zbaví mechanických nečistot přefiltrováním přes několik vrstev hydrofilní gázy a míchá se do vychladnutí za stálého seškrabávání hmoty ze stěn nádoby. Pokud základ obsahuje látky voskovité povahy (včelí vosk, tvrdý parafin, stearin

apod.) nesmí chlazení probíhat příliš rychle, neboť tyto látky mohou vykristalizovat a zapříčinit vznik nehomogenního přípravku.

Vybrané lékopisné masti: Alcoholis cetylici unguentum – Cetanolová mast, Alcoholum adipis lanae unguentum – Mast s alkoholy tuku z ovčí vlny, Unguentum constituens pro antibioticis – Masťový základ pro antibiotika, Unguentum emulsificans anionicum – Aniontová mast emulgující, Unguentum emulsificans nonionicum – Neiontová mast emulgující, Unguentum molle – Měkká mast, Unguentum ophthalmicum simplex – Prostá oční mast, Unguentum simplex – Prostá mast.

Zástupci lékopisných mastí:

Úloha č. 2.2.1.1

Alcoholis cetylici unguentum – Cetanolová mast

Alcohol cetylicus	2,0
Adeps lanae	15,0
Vaselinum album	83,0

Cetylalkohol, tuk z ovčí vlny a bílá vazelína se roztaví a směs se míchá do vychladnutí. Uchovává se chráněna před světlem.

Úloha č. 2.2.1.2

Alcoholum adipis lanae unguentum – Mast s alkoholy tuku z ovčí vlny

Alcoholes adipis lanae	10,0
Vaselinum flavum	90,0

Alkoholy tuku z ovčí vlny a žlutá vazelína se roztaví a směs se míchá do vychladnutí. Uchovává se chráněna před světlem

Úloha č. 2.2.1.3

Unguentum constituens pro antibioticis – Masťový základ pro antibiotika

Adeps lanae	10,0
Paraffinum liquidum	10,0
Vaselinum flavum	80,0

Tuk z ovčí vlny, tekutý parafín a žlutá vazelína se roztaví a promíchá. Tavenina se za tepla zfiltruje přes hydrofilní gázu a sterilizuje se v proudu horkého vzduchu 90 min při 140 °C. Uchovává se chráněna před světlem, při teplotě 8 °C až 15 °C. Po otevření obalu se masťový základ spotřebuje do 48 hod. Použije se jen k přípravě mastí s bacitracinem, erythromycinem, oxytetracyklinem, tetracyklinem, chloramfenikolem nebo jiným antibiotikem, pokud byla ověřena jeho stabilita.

Úloha č. 2.2.1.4

Unguentum emulsificans nonionicum – Neiontová mast emulgující

Polysorbatum 60	10,0
Alkohol cetylstearylicus	30,0
Paraffinum liquidum	10,0
Vaselinum album	50,0

Polysorbát 60, cetylstearylalkohol, tekutý parafin a bílá vazelína se roztaví a míchá se do vychladnutí.

Uchovává se chráněna před světlem.

Úloha č. 2.2.1.5

Unguentum ophthalmicum simplex – Prostá oční mast

Adeps lanae	10,0
Paraffinum liquidum	10,0
Vaselinum album	80,0

Tuk z ovčí vlny, tekutý parafin a bílá vazelína se roztaví a promíchá. Tavenina se za tepla zfiltruje přes tři vrstvy hydrofilní gázy, rozplní do vhodných obalů a sterilizuje se suchým teplem 2 hod. při 160 °C. Polovychladlá vysterilizovaná mast se v prostorách čistoty A promíchá a rozplní do vhodných obalů.

Uchovává se chráněna před světlem.

Úloha č. 2.2.1.6

Unguentum simplex – Prostá mast

Propylis gallas	0,01
Ethanol 96% (V/V)	1,0 ml
Adeps suilus	90,0
Alcohol cetylicus	5,0
Cera alba	5,0

Na vodní lázni při 70 °C se roztaví cetylalkohol a bílý vosk, přidá se vepřové sádlo a za stálého míchání se po kapkách přidává propyl-gallát rozpuštěný v ethanolu 96% a směs se míchá do vychladnutí.

Uchovává se chráněna před světlem.

2.2.1.1.2. Jednofázové roztokové oleomasti

Tyto masti můžeme připravit třemi způsoby:

- **Rozpuštěním léčiva v mast'ovém základu při pokojové teplotě** – takto zpravidla postupujeme, když předepsaná léčiva tvoří eutektickou směs (menthol, kafr, β naftol, fenol aj.), nebo když do základu přidáváme oleofilní, případně těkavé kapaliny (např. methyl-salicylát, silice).

- **Rozpouštěním léčiva v mast'ovém základu za zvýšené teploty** – tento způsob používáme tehdy, když je jistota, že všechna léčiva se rozpustí v roztaveném (příp. nataveném) základu a zůstanou v něm rozpuštěná a nedojde k přesycení roztoku i po vychladnutí a po dobu uchovávání. Vždy je však nutno brát v úvahu stálost léčiva při zvýšené teplotě. Např. při zpracování samostatných těkavých látek jako je menthol nebo kafr, se tyto rozpustí v 40 °C teplém základu a poté se směs míchá do vychladnutí.
- **Rozpouštěním léčiva v pomocné látce a smícháním s mast'ovým základem** – jako pomocná látka slouží oleofilní kapalina (rostlinný olej, tekutý parafin), která je součástí předpisu, případně se přidává navíc, na úkor některé oleofilní složky předpisu, nebo těkavé organické rozpouštědlo (ether), jež se po smísení s mast'ovým základem vypaří.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 2.2.1.7

Rp.
 Mentholi 4,0
 Alcoholum adipis lanae unguenti ad 100,0
 M.f. ung.
 D.S. Mast

Úloha č. 2.2.1.8

Rp.
 Camphorea 3,0
 Vaselini albi ad 100,0
 M.f. ung.
 D.S. Mast

Úloha č. 2.2.1.9

Rp.
 Mentholi 4,5
 Methylis salicylatis 9,0
 Vaselini albi ad 100,0
 M.f. ung.
 D.S. Mast

Úloha č. 2.2.1.10

Rp.
 Sinapis etherolei artificialis 1,0
 Mentholi 2,0
 Camphorea 6,0
 Eucalypti etherolei 1,0
 Vaselini albi ad 100,0
 M.f. ung.
 D.S. Mast

2.2.1.1.3. Dvoufázové suspenzní oleomasti

Příprava suspenzních oleomastí se skládá z technologických operací:

- **Rozdrobnění léčiva** (úprava velikosti částic) – v lékařských podmínkách k tomu slouží drsná porcelánová třenka s třenkou, následuje přesátí přes síto s odpovídající velikostí ok (sítuje se při větším množství léčiva – řádově desítky gramů). Při rozdrobňování většího množství práškových léčiv lze použít i vhodné mlecí zařízení. Jde-li o kombinaci více léčiv, vytvoří se z nich po rozdrobnění homogenní směs a teprve pak se zpracuje do masťového základu. Kromě léčiv, která do lékáren přicházejí jako látky zrnité nebo krystalické a musí se rozdrobňovat, jsou k dispozici léčiva již dokonale upravená na odpovídající velikost částic (např. síra pro zevní použití s maximální velikostí částic 40 µm), která se již nerozdrobňují, ale jen prosévají a rozptylují.
- **Předmíchání léčiv** – provádí se s malým množstvím (1:1, 1:0,5) tekutého parafinu či některé tekuté složky masťového základu, případně se základem samotným podle potřeby roztaveným, nataveným nebo i pokojové teploty, vhodné též jsou některé povrchově aktivní látky (zpravidla emulgátory v/o). Předmíchávat se nemá s kapalinou, ve které je léčivo lépe rozpustné než v masťovém základu, aby se zabránilo pozdější rekrystalizaci, kdy vznikající částice jsou nepravidelně rozptýleny a svou velikostí překračují povolené hranice. Cílem této operace je zabránit vzniku shluků částic léčiva a ještě zjemnit rozdrobnění. Při zpracování malých množství léčiv (k zabránění ztrát – ulpění na stěnách třenky, na třerce, sítu) se rozdrobňování i předmíchání provádí v jedné operaci, tzv. rozdrobňováním v prostředí olejů nebo masťových základů.
- **Mísení předmíchané** suspenze s masťovým základem – k suspenzi se postupně přimíchává masťový základ. Dodržuje se zásada, že smíchávat se mají přibližně stejné objemy (hmotnosti). Pokud se suspenzní masť připravuje za zvýšené teploty, míchá se do vychladnutí a potom ještě určitou dobu. Velmi kvalitní suspenzní masti se připravují ředěním hromadně vyráběných zásobních koncentrovaných mastí (např. 10 % borové masti, 50% salicylové masti apod.), proto tam, kde to složení přípravku umožňuje, lze místo pevných látek použít odpovídající množství těchto koncentrovaných zásobních mastí.

Vybrané lékopisné masti: Acidi borici unguentum 10% - Mast s kyselinou boritou 10%, Acidi salicylici unguentum 10% - Mast s kyselinou salicylovou 10%, Jecoris aselli unguentum compositum – Mast s rybím tukem složená, Unguentum acidi salicylici 1% cum etheroleo lavandulae – Mast s kyselinou salicylovou 1% s levandulovou silicí, Unguentum Whitfield – Whitfieldova masť, Zinci oxidi unguentum – Zinková masť.

Zástupci lékopisných mastí:

Úloha č. 2.2.1.11

Acidi salicylici unguentum 10% – Mast s kyselinou salicylovou 10%

Acidum salicylicum (180)	10,0
Paraffinum liquidum	5,0
Vaselinum flavum	85,0

Kyselina salicylová se důkladně rozetře s tekutým parafinem a asi 10 g vazelíny podle potřeby roztavené, potom se přidá zbytek žluté vazelíny a míchá se do vychladnutí nebo se zhomogenizuje ve vhodném zařízení.

Uchovává se chráněna před světlem. Předepíše-li lékař *Acidi salicylici unguentum* a neuvede-li koncentraci, vydává se mast 1%. Na tuto koncentraci se upravuje žlutou vazelínou.

Úloha č. 2.2.1.12

Unguentum Whitfield – Whitfieldova mast

Acidum salicylicum (90)	5,0
Acidum benzoicum (90)	12,0
Adeps lanae	83,0

Ke směsi kyseliny salicylové a kyseliny benzoové se po částech za stálého roztírání přidává tuk z ovčí vlny roztavený na vodní lázni a míchá se do úplného vychladnutí.

Uchovává se chráněna před světlem, při teplotě 8 °C až 15 °C.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 2.2.1.13

Rp.

Acidi salicylici	2,0
Ung. simplicis	ad 100,0

M.f. ung.
D.S. Mast

Úloha č. 2.2.1.14

Rp.

Zinci oxidi	21,0
Jecoris aselli olei	30,0
Cerae albae	4,0
Adipis lanae	10,0
Vaselini flavi	ad 100,0

M.f. ung.
D.S. Mast

Úloha č. 2.2.1.15

Rp.

Hydrargyri amidochloridi	10,0
Cerae albae	8,0
Adeps lanae	9,0
Vaselini albi	ad 100,0

M.f. ung.
D.S. Mast

Mast se nesmí připravovat v nerezové třence!

Úloha č. 2.2.1.16

Rp.		
Hydrargyri amidochloridi		1,0
Acidi salicylici		1,5
Ung. simplicis	ad	100,0
M.f. ung.		
D.S. Mast		

Mast se nesmí připravovat v nerezové třence!

Úloha č. 2.2.1.17

Rp.		
Acidi salicylici		2,0
Lavandulae etherolei		2,0
Syndermani		
Vaselini flavi	aa ad	100,0
M.f. ung		
D.S. Mast		

2.2.1.1.4. Dvofázové emulzní oleomasti

K přípravě těchto mastí zpravidla slouží oleofilní emulgující masťový základ s obsahem emulgátorů. Při vlastní přípravě se do základu pokojové teploty (např. vepřové sádlo) nebo mírně nataveného po částech za stálého míchání přidává kapalina nebo roztok léčiva pokojové teploty, neboť se zpracovávají malá množství hydrofilních kapalin přibližně do 5 %. Pokud povaha základu vyžaduje úplné roztavení (součástí jsou pevné vosky – tvrdý parafin, včelí vosk, emulgátory voskovité povahy apod.), směs se míchá až částečně vychladne, zpravidla do teploty 50-40 °C, a pak se vemulguje roztok léčiv. Toto opatření zabraňuje přílišnému odpaření vody z velmi koncentrovaných roztoků léčiv a vzniku roztoků přesycených, z hlediska stability přípravku nežádoucích. Do emulzních mastí se velmi často zpracovávají malá množství koncentrovaných vodných roztoků léčiv (1-2 g), v těchto případech, aby se zabránilo ztrátám, rozpouštění probíhá přímo v třence a do vzniklého roztoku se opatrně přidává základ.

Vybrané lékopisné masti: Argenti nitratis unguentum compositum – Mast s dusičnanem stříbrným složená, Ichthammoli unguentum – Ichthamolová mast, Unguentum molle – Měkká mast.

Zástupci lékopisných mastí:

Úloha č. 2.2.1.18

Ichthammoli unguentum – Ichthamolová mast

Ichthammolum	10,0
Aqua purificata	5,0
Alcoholum adipis lanae unguentum	85,0

Ichthamol se smíchá s horkou čištěnou vodou, po vychladnutí se doplní čištěnou vodou do 15 g a tekutina se po částech přimíchává k masti s alkoholy tuku z ovčí vlny.

Uchovává se chráněna před světlem.

Úloha č. 2.2.1.19

Unguentum molle – Měkká mast

Adeps lanae	32,5
Paraffinum liquidum	7,5
Vaselinum flavum	50,5
Aqua purificata	10,0

Tuk z ovčí vlny, tekutý parafin a žlutá vazelína se roztaví a promísí se na vodní lázni, přidá se čištěná voda předem zahřátá na 70 °C a míchá se do vychladnutí. Potom se přimíchá voda do 100 g a po 12 hod. se znovu promísí.

Uchovává se chráněna před světlem, při teplotě 8 °C až 15 °C. Před použitím nebo výdeji se promísí.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 2.2.2.20

Rp.

Argenti nitratis	1,0
Aq. purificatae	1,0
Adipis lanae	3,0
Balsami peruviani	10,0
Ricini oleum	10,0
Vaselini flavi	ad 100,0

M.f. ung.
D.S. Mast

Úloha č. 2.2.1.21

Rp.

Hydrogenii peroxidi 30%	2,5
Adipis lanae	6,0
Syndermani	ad 20,0

M.f. ung.
D.S. Bělící mast

Úloha č. 2.2.1.22

Rp.		
Acidi borici		0,15
Aq. purificatae		4,85
Glyceroli 85%		5,0
Adipis lanae		20,0
Vaselini albi	ad	100,0
M.f. ung.		
D.S. Mast		

2.3.1.1.5. Trojfázové suspenzně-emulzní oleomasti

Při přípravě trojfázových oleomastí začínáme zpravidla suspendováním, tj. z pevných látek a oleofilních součástí základu, včetně emulgátoru, se vytvoří suspenzní mast (viz Dvoufázové suspenzní oleomasti), do které se vemulguje hydrofilní kapalina (viz Dvoufázové emulzní oleomasti).

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 2.2.1.23

Rp.		
Acidi salicylici		
Urae	aa	2,5
Aq. purificatae		3,5
Syndermani	ad	25,0
M.f. ung.		
D.S. Na bradavice		

Úloha č. 2.2.1.24

Rp.		
Tincturae carbonis detergentis		5,0
Hydrargyri amidochloridi		10,0
Olivae olei		20,0
Aq. purificatae		15,0
Adipis lanae		50,0
M.f. ung.		
D.S. Mast		

Mast se nesmí připravovat v nerezové třence!

Úloha č. 2.2.1.25

Rp.

Acidi salicylici		
Ichthammoli	aa	2,0
Vaselini flavi		
Ung. simplicis	aa ad	100,0
M.f. ung.		
D.S. Mast		

Úloha č. 2.2.1.26

Rp.

Amyli tritici		5,0
Zinci oxidi		5,0
Jecoris aselli olei		20,0
Adipis lanae		15,0
Aq. purificatae		10,0
Vaselini albi		45,0
M.f. ung.		
D.S. Mast		

Úloha č. 2.2.1.27

Rp.

Argenti nitrici		1,0
Aq. purificatae		1,0
Ung. acidi borici 10%	ad	100,0
M.f. ung.		
D.S. Mast		

2.2.1.1.6. Oční masti

Oční masti se připravují podle zásad přípravy ostatních mastí. Technologický postup se volí podle toho, v jaké podobě se do masti léčivo přidává (rozpuštěné, suspendované, emulgované). V lékárnách se nejčastěji připravují oční masti, do kterých se léčivo, po předchozím rozpuštění ve vhodném rozpouštědle, emulguje. Zásadní rozdíl oproti ostatním polotuhým přípravkům tkví v podmínkách, za kterých se oční masti připravují (viz Základní požadavky při přípravě kapalných léků – sterilní léky).

Úloha č. 2.2.1.28

Rp.
Pilocarpini hydrochloridi 0,2
Aq. sterilisatae 0,2
Ung. ophthalmici simpl. ad 10,0
M.f. ung.
D.S. Oční mast. Do obou očí na noc.

Úloha č. 2.2.1.29

Rp.
Dexamethasoni 0,01
Propylenglycoli 0,1
Ung. ophthalmici simpl. ad 10,0
M.f. ung.
D.S. Oční mast. Do obou očí na noc.

2.2.1.2. Hydrofilní masti – hydromasti

Hydrofilní masti jsou přípravky tvořené základem mísícím se s vodou, přičemž základ se skládá ze směsi tekutých a tuhých polyethylenglykolů (makrogolů). Aby neztratily polotuhý charakter, mohou obsahovat přibližně do 10 % vody. Léčiva se většinou rozpouštějí v mast'ovém základu, mohou se též emulgovat nebo suspendovat.

Základy hydromastí se připravují z tekutých a tuhých makrogolů natavením přibližně při 70 °C a vymícháním do vychladnutí. Při přípravě roztokových mastí se termostabilní léčiva přidávají přímo do taveniny, termolabilní léčiva se zpracují do polovychladlého základu. U suspenzních mastí se vhodně rozdrobněné léčivo předmíchá s makrogolovým základem změkklým nebo roztaveným, popř. se použije tekutý makrogol. U emulzních mastí se postupuje stejně jako u oleomastí.

Vybrané lékopisné masti: Macrogoli unguentum – Makrogolová mast

Úloha č. 2.2.1.30

Macrogoli unguentum – Makrogolová mast

Macrogolum 300 50,0
Macrogolum 1500 50,0

Oba druhy makrogolu se roztaví při teplotě asi 70 °C a směs se míchá do vychladnutí. Nevznikne-li dobře roztíratelná mast vhodné konzistence (konzistence bílé vazelíny), je dovoleno měnit předepsané množství makrogolů vzájemně až o 10 %.
Uchovává se chráněna před světlem.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 2.2.1.31

Rp.
Camphorae 2,0
Ung. macrogoli ad 100,0
M.f. ung.
D.S. Mast

Úloha č. 2.2.1.32

Rp.
Methylis salicylatis 1,5
Mentholi 2,0
Eucalypti etherolei 0,5
Ung. macrogoli ad 100,0
M.f. ung.
D.S. Mast

2.2.2 Krémy

Krémy jsou topické polotuhé přípravky složené z krémového základu (jedná se o dvoufázový základ typu v/o nebo o/v) a zpravidla léčiva, které může být rozpuštěno ve vodné nebo olejové fázi, popř. suspendováno v obou fázích. Olejová fáze je tvořena lipofilními konstitutivními pomocnými látkami, vodná fáze vodou většinou s přísadou propylenglykolu nebo glycerolu, dále obsahují emulgátory popř. látky protimikrobní, antioxidační aj.

2.2.2.1. Hydrofobní krémy – oleokrémy

Hydrofobní krémy mají jako vnější fázi lipofilní, vnitřní vodnou a obsahují emulgátory typu v/o.

2.2.2.1.1. Oleokrémové základy bez léčiva

K přípravě oleokrémů zpravidla slouží emulgující základ obsahující emulgátory v/o. Do změkklé nebo roztavené směsi předepsaných oleofilních složek s emulgátory, případně do hotového emulgujícího základu (např. cetanolová masť) se po částech přidává směs všech předepsaných hydrofilních kapalin, přičemž obě fáze mají mít stejnou teplotu (zpravidla 50-80 °C) a míchá se do vychladnutí. Při přípravě do zásoby se oleokrémový základ po 24 hodinách znovu promíchá.

Vybrané lékopisné krémy: Adeps lanae cum aqua – Lanolin, Alcoholis cetylici cremor – Cetanolový krém, Alcoholum adipis lanae cremor – Krém s alkoholy tuku z ovčí vlny, Cremor refrigerans – Chladivý krém.

Zástupci lékopisných krémů:

Úloha č. 2.2.2.1

Adeps lanae cum aqua – Lanolin

Adeps lanae	75,0
Aqua purificata	25,0

K roztavenému tuku z ovčí vlny se za stálého míchání přidává stejně teplá voda a míchá se do vychladnutí.

Uchovává se při teplotě nepřevyšující 25 °C.

Úloha č. 2.2.2.2

Alcoholis cetylici cremor – Cetanolový krém

Alcoholis cetylici unguentum	60,0
Aqua purificata	40,0

Do změkklé nebo roztavené cetanolové masti se po částech vmíchá stejně teplá čištěná voda a míchá se do vychladnutí.

Uchovává se chráněn před světlem a mrazem.

Úloha č. 2.2.2.3

Alcoholum adipis lanae cremor – Krém s alkoholy tuku z ovčí vlny

Alcoholum adipis lanae unguentum	50,0
Aqua purificata	50,0

Do změkklé nebo roztavené masti s alkoholy tuku z ovčí vlny se po částech vmíchá stejně teplá čištěná voda a směs se míchá do vychladnutí.

Uchovává se chráněn před světlem a mrazem.

Úloha č. 2.2.2.4

Cremor refrigerans – Chladivý krém

Cera alba	8,0
Cetylis palmitas	10,0
Helianthi oleum raffinatum	57,0
Natrii laurilsulfas	0,1
Aqua purificata	20,0
Ricini oleum virginale	5,0
Methylparabenum	0,04
Propylparabenum	0,01
Propylis gallas	0,02
Geranii etheroleum	0,3 ml

Bílý vosk, cetyl-palmitát, slunečnicový olej, natrium-lauryl-sulfát a ricinový olej se roztaví na vodní lázni, v roztavené směsi se rozpustí propyl-gallát a do roztavené asi 50 °C teplé směsi se po částech vmíchá stejně teplý roztok parabenů ve vodě. Míchá se do vychladnutí.

Do vychladlého krému se vmíchá geraniová silice.

Uchovává se chráněn před světlem a mrazem. Na obalu se uvedou názvy použitých protimikrobních látek.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 2.2.2.5

Rp.	
Cerae albae	7,0
Cetacei	9,0
Glyceroli monostearatis	5,5
Helianthi olei	53,4
Ricini olei	5,0
Propylis gallatis	0,02
Aq. purificatae	20,0
Methylparabeni	0,07
Propylparabeni	0,03
Geranii etherolei	V gtt
M.f. cremor	
D.S. Krém	

Úloha č. 2.2.2.6

Rp.

Cerae albae

Cetacei

Adipis lanae aa 7,5

Helianthi olei 40,0

Cholesteroli 1,5

Natrii tetraboratis 0,45

Aq. purificatae 35,55

M.f. cremor

D.S. Krém

Úloha č. 2.2.2.7

Ung. leniens – Změkčující mast (ČsL 2)

Cera alba 8,0

Cetaceum 15,0

Helianthi oleum 50,0

Ricini oleum 10,0

Natrii tetraboras 0,5

Aq. purificata 16,5

Geranii etherolei V gtt

Bílý vosk, vorvaňovina, slunečnicový olej a ricinový olej se roztaví na vodní lázni a tavenina se nechá v třence bez míchání úplně vychladnout. Ztuhlá hmota se lehkým tlakem roztírá do zpění. Pak se za stálého míchání přidává zvolna po částech roztok tetraboritanu sodného v teplé vodě a nakonec se přimísí geraniová silice.

2.2.2.2. Hydrofilní krémy – hydrokrémy

Hydrofilní krémy mají jako vnější fázi vodnou a vnitřní olejovou. Obsahují emulgátory typu o/v, často kombinované s emulgátory typu v/o.

2.2.2.2.1. Hydrokrémové základy bez léčiva

Podle emulgátoru a mechanismu tvorby gelové struktury rozlišujeme:

a) stearanové hydrokrémy – jsou stabilizované iontovým emulgátorem (mýdlem), které vzniká in situ neutralizací v nadbytku použitého stearinu vhodnou zásadou (uhličitanem nebo hydroxidem sodným, draselným, amonným, trolaminem) zpravidla zahříváním na vodní lázni.

b) hydrokrémy s komplexním emulgátorem – jsou stabilizované emulgátory o/v i v/o ve vhodném poměru, tzv. komplexním emulgátorem. Připravují se zpravidla při teplotě 65-80 °C anglickou nebo kontinentální technikou. *Anglická technika* se používá, když jsou k dispozici jednotlivé emulgátory: emulgátor v/o se zahřívá s ostatními oleofilními složkami na vodní lázni do úplného roztavení a vytvoření homogenní směsi, v jiné nádobě se připraví roztok emulgátoru o/v v hydrofilní části přípravku. Takto připravené fáze za stálého míchání postupně smísí a míchají do vychladnutí za neustálého seškrabávání tuhnoucí směsi ze stěn

třenky. Při použití *kontinentální techniky* se hotová směs emulgátorů o/v a v/o ve formě poloproduktu zpravidla zahřeje s oleofilními látkami a po postupném přidání stejné teplé vodné fáze se míchá do vychladnutí.

Vybrané lékopisné krémy: Cremor anionicus – Aniontový krém, Cremor nonionicus – Neiontový krém.

Zástupce lékopisných krémů:

Úloha č. 2.2.2.8

Cremor nonionicus – Neiontový krém

Unguentum emulsificans nonionicum	40,0
Propylenglyolum	10,0
Aqua purificata	50,0
Methylparabenum	0,1
Propylparabenum	0,05

K emulgující neiontové masti roztavené zahřátím na vodní lázni na 70 °C se přidá stejně teplý roztok parabenů ve směsi propylenglykolu a čištěné vody a míchá se do vychladnutí. K vychladlému krému se přimíchá čištěná voda do 100 g.

Uchovává se chráněn před světlem a mrazem. Na obalu se uvedou názvy použitých protimikrobních látek.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 2.2.2.9

Rp.	
Kalii carbonatis	1,0
Cetacei	2,0
Stearini	12,5
Glyceroli 85%	20,0
Aq. conservantis	64,4
Lavandulae etherolei	0,1
M.f. cremor	
D.S. Krém na ruce	

Postup: V kádince se rozpustí uhličitan draselný v konzervační vodě, přidá glycerol a zahřeje k varu. Do třenky s natavenou vorvaňovinou a stearinem se za neustálého míchání přidá vodný roztok. Směs se ponechá na vroucí vodní lázni přibližně 30 min. Průběžně se doplňuje odpařená voda. Po sejmutí z vodní lázně se opět doplní odpařená voda a směs se intenzivně míchá do vychladnutí (nesmí se prudce zchladit – zrnitý krém).

Úloha č. 2.2.2.10

Rp.	
Neoaquasorbi	50,0
Glyceroli 85%	10,0
Aq. conservantis	40,0
M.f. cremor	
D.S. Krém	

Úloha č.2.2.2.11

Rp.	
Stearini	15,0
Adipis lanae	2,0
Paraffini liquidi	25,0
Trolamini	2,0
Glyceroli 85%	5,0
Aq. purificatae	ad 100,0
M.f. cremor	
D.S. Krém	

2.2.2.2.2. Oleokrémy a hydrokrémy s léčivem

- *Dvoufázový krém* – léčivo se rozpustí ve fázi, ve které je rozpustné, dále se pokračuje jako při přípravě příslušného typu krému. Tekuté léčivo velmi dobře mísitelné s vnější fází krému se může vmíchat do hotového krému. Těkavé látky se přidávají do vychladlého krému.
- *Trojfázový krém* – obsahuje léčivo nerozpustné v žádné z fází krému. Řádně rozdrobněné léčivo nebo zhomogenizovaná směs léčiv se předmíchá s částí hotového krémového základu, případně s přiměřeným množstvím kapaliny mísitelné s vnější fází krému a postupně se vmísí zbylý krém. Pokud hotový krémový základ není k dispozici, nejdříve se připraví z oleofilních a hydrofilních složek receptu. Následuje suspendování výše popsaným způsobem. Při přípravě trojfázového oleokrému obsahujícího menší množství vodné fáze (do 20 %) při pokojové teplotě (emulgování při pokojové teplotě umožňuje např. hydrofobní základ Synderman) je možné postupovat podle zásad přípravy trojfázových oleomastí, tj. nejdříve se připraví suspenzní oleomast, do které se vemulguje předepsané množství hydrofilní kapaliny.

Vybrané lékopisné krémy: *Aluminii acetotartratis cremor* – Krém s octanem a vinanem hlinitým.

Úloha č.2.2.2.12

Aluminii acetotartratis cremor – Krém s octanem a vinanem hlinitým

Aluminii acetotartratis solutio	10,0
Aqua purificata	10,0
Adeps lanae	20,0
Vaselinum flavum	60,0

Tuk z ovčí vlny a žlutá vazelína se zahřívají na vodní lázni při 40 °C a mícháním se zhomogenizují. Do této směsi se po částech vmíchá 40 °C teplá směs roztoku octanu a vinanu hlinitého a čištěné vody. Směs se míchá do vychladnutí. Po 24 hod. se znovu promíchá. Uchovává se chráněn před světlem a mrazem.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 2.2.2.13

Rp.
Geranii etherolei 2,0
Adipis lanae cum aq. 3,0
Acidi borici sol. 3% 25,0
Helianthi olei 25,0
Syndermani ad 100,0
M.f. cremor
D.S. Krém

Úloha č. 2.2.2.14

Rp.
Acidi salicylici 2,0
Aq. purificatae 38,0
Neoaquasorbi ad 100,0
M.f. cremor
D.S. Krém

2.3.3. Gely

Gely jsou tvořeny kapalinami, které gelovají za přítomnosti vhodných gelotvorných látek. Hydrofobní gely (oleogely) jsou přípravky tvořené hydrofobním disperzním prostředím např. tekutým parafinem, rostlinnými oleji a gelotvornými látkami jako jsou např. polyethylen, koloidní oxid křemičitý a stearan zinečnatý. Hydrofilní gely (hydrogely) jsou přípravky, které jsou tvořené hydrofilními kapalinami např. vodou, glycerolem, propylenglykolem nebo ethanolem a gelotvornými látkami jako jsou např. škroby, deriváty celulózy, karbomery aj.

Způsob přípravy není jednotný, protože různé látky vyžadují odlišné podmínky pro nabobtnání, rozpuštění a gelovatění (přechod sol-gel). Všeobecně se připravují rovnoměrným navrstvením jemně rozpráskované gelotvorné látky na povrch kapaliny nejčastěji při pokojové teplotě. U látek velmi snadno tvořících shluky, které pak obtížně nabobtnávají, se občas doporučuje předmíchání gelotvorné látky s lihem nebo glycerolem.

Při pokojové teplotě se připraví gel z tragantu, methylcelulosity, polyvinylpyrolidonu aj. Zvýšenou teplotu k rozpuštění nebo gelovatění vyžaduje agar, škrob, želatina, sodná sůl karmelosy. Na změně pH (neutralizaci) je založena příprava gelů z kyseliny polyakrylové (karbomerů).

Vybrané lékopisné gely: Glyceroli unguentum – Glycerolová mast, Zinci oxidi gelatina mollis – Měkká zinková želatina.

Zástupci lékopisných gelů:

Úloha č. 2.3.3.1

Zinci oxidi gelatina mollis – Měkká zinková želatina

Zinci oxidum (125)	10,0
Glycerolum 85%	40,0
Gelatina	15,0
Aqua conservans	35,0

Želatina se stejnoměrně provlhčí konzervační vodou, nechá se 15 min bobtnat a potom se zahřívá na vodní lázni při teplotě nejvýše 65 °C, až se želatina rozpustí. Vypařená voda se nahradí teplou čištěnou vodou a k roztoku želatiny se zvolna přimíchá důkladně rozetřená směs oxidu zinečnatého s glycerolem 85%. Ještě teplá směs se plní do vhodných obalů.

Na obalu se uvedou názvy použitých protimikrobních látek.

Úloha č. 2.3.3.2

Glyceroli unguentum – Glycerolová mast

Glycerolum 85%	90,0
Methylparabenum	0,2
Ethanolum 96% (V/V)	1,0
Tritici amyllum (125)	10,0
Aqua purificata	15,0

Upravený postup: Ke glycerolu zahřátém přibližně na 90 °C se přidá pšeničný škrob rozmíchaný ve vodě a roztok methylparabenu v lihu. Zahřívá se na vodní lázni za stálého míchání, až směs zhoustne a vytvoří se stejnorodá průsvitná mast. Doplní se odpařená voda a míchá se do vychladnutí.

Uchovává se chráněna před světlem. Na obalu se uvede název použité protimikrobní látky.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 2.3.3.3

Rp.
Carbopoli 0,5
Natrii hydroxidi sol. 10% q. s.
Sol. methylthionii chloridi 1% gtt I
Aq. purificatae ad 100,0
M.f. gel
D.S. Lubrikační gel

Úloha č. 2.3.3.4

Rp.
Urae 5,0
Carbopoli 0,5
Glyceroli 85% 10,0
Trolamini q. s.
Aq. purificatae ad 100,0
M.f. gel
D.S. Urea gel

Poznámka k úlohám č. 2.3.3.3. a 2.3.3.4: gel se připraví nasypáním karbomeru v tenké vrstvě na povrch přibližně polovičního množství vody (v třence), po nabobtnání se řádně vymíchá do hladké směsi. Neutralizováním, po kapkách přidané vhodné zásady, se připraví gel, ke kterému se následně přidá zbytek vody (příp. vodný roztok léčiva a jiných látek).

2.3.4. Pasty

Pasty jsou polotuhé přípravky, které se skládají z masťového nebo krémového základu a přibližně 25 a více procent vhodně rozdrobněného tuhého léčiva nebo směsi léčiv.

Připravují se podle stejných zásad jako suspenzní nebo trojfázové masti s tím rozdílem, že se oleofilní základ pro pastu z důvodu snazší přípravy zpravidla úplně roztaví. U past tvořených krémovým základem, obzvláště u hotových základů hydrokrémových (např. Ambiderman), tento se použije i k předmíchání pevných látek.

Vybrané lékopisné pasty: Sulfuris pasta 50% – Pasta se sírou 50%, Sulfuris pasta composita – Pasta se sírou složená, Zinci oxidi pasta – Zinková pasta, Zinci oxidi pasta mollis – Měkká zinková pasta, Zinci oxidi pasta 50% – Zinková pasta 50%, Zinci oxidi pasta salicylata – Zinková pasta s kyselinou salicylovou.

Zástupci lékopisných past:

Úloha č. 2.3.4.1

Sulfuris pasta composita – Pasta se sírou složená

Sulfur ad usum externum	20,0
Kalii carbonas	10,0
Sapo kalinus	15,0
Vaselinum flavum	55,0

Síra pro zevní použití a uhličitan draselný se smíchají. Směs se nejprve smíchá s draselným mýdlem a potom se postupně přimíchává vazelína.

Uchovává se chráněna před světlem.

Úloha č. 2.3.4.2

Zinci oxidi pasta – Zinková pasta

Zinci oxidum (125)	25,0
Tritici amyllum (125)	25,0
Vaselinum flavum	50,0

Směs vysušeného oxidu zinečnatého a pšeničného škrobu se proseje, pak se důkladně rozetře v zahřáté nerezové misce s roztavenou žlutou vazelínou a míchá se do vychladnutí.

Uchovává se chráněna před světlem.

Úloha č. 2.3.4.3

Zinci oxidi pasta mollis – Měkká zinková pasta

Zinci oxidum (125)	30,0
Helianthi oleum raffinatum	20,0
Alcoholes adipis lanae	5,0
Vaselinum flavum	45,0

Oxid zinečnatý se důkladně rozetře se slunečnicovým olejem a k získané suspenzi se po částech přimíchává roztavená směs alkoholů tuku z ovčí vlny a žluté vazelíny, případně se po částech přidává hotová mast s alkoholy tuku z ovčí vlny. Míchá se do vychladnutí.

Uchovává se chráněna před světlem.

Úloha č. 2.3.4.4

Zinci oxidi pasta salicylata – Zinková pasta s kyselinou salicylovou

Acidum salicylicum (90)	2,0
Vaselinum flavum	2,0
Zinci oxidi pasta	96,0

Kyselina salicylová se důkladně rozetře se žlutou vazelínou a po částech se přimíchává zinková pasta.

Uchovává se chráněna před světlem.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 2.3.4.5

Rp.

Bismuthi subgallatis	17,0
Zinci oxidi	20,0
Tritici amyli	20,0
Helianthi olei	18,0
Adipis lanae cum aq.	25,0
M.f. pasta	
D.S. Schmidenova pasta	

Úloha č. 2.3.4.6

Rp.

Picis lithantracis	1,5
Zinci oxidi	
Talci	aa 15,0
Creporis Neoquasorbi	ad 100,0
M.f. pasta	
D.S. Pasta	

3. Metody hodnocení jakosti kapalných a polotuhých léků

3.1. Viskozita

Veličina nazývaná koeficient viskozity, nebo-li viskozita kvantitativně vyjadřuje odpor kapalin proti toku způsobený mezimolekulárními silami bránícími nucenému přeskupování molekul.

Značíme ji zpravidla (η) a vyjadřujeme v jednotkách [Pa·s]. Viskozitou (η) spolu s tangenciálním napětím (τ), rychlostním spádem (D), jako základními reologickými parametry, lze vyjádřit chování kapalin a disperzních soustav, které vzniká jako důsledek vnějších a vnitřních silových nebo energetických vlivů.

K hodnocení reologického chování se používají přístroje tzv. viskozimetry, které zjišťují vztah mezi rychlostním spádem a tečným napětím. Viskozimetry lze rozdělit na viskozimetry kapilární, rotační a tělískové.

Kapilární viskozimetry se používají pro stanovení viskozity newtonských kapalin. Stanovení viskozity kapilárními viskozimetry je založeno na měření odporu, který za určitých podmínek klade kapalina pohybu v kapiláře dané délky (l) a poloměru (r). Mírou odporu je průtočný objem, tj. objem (V) kapaliny proteklé za čas (t) při konstantním rozdílu tlaků (p) na koncích kapiláry.

K hodnocení polotuhých topických přípravků se používají **rotační viskozimetry** tzv. absolutní reometry, pomocí nichž můžeme charakterizovat reologické vlastnosti neneutonských látek, u kterých poměr τ/D není konstantní (viskozita se stanoví jen z rozměrů viskozimetru a ze základních reologických proměnných – není nutná srovnávací látka). Použitím rotačních viskozimetrů se zjišťuje tangenciální napětí a rychlostní spád nebo jiné veličiny, např. strukturální viskozita, kterým jsou tyto základní parametry úměrné a dají se z nich vypočítat. Princip měření spočívá v tom, že se zjišťuje odpor, který za izotermních podmínek klade vzorek otáčivému pohybu vhodně tvarovaného tělesa (souosé válce, kužel-deska, deska-deska).

Viskozimetry tělískové patří mezi relativní viskozimetry (při měření je potřebný srovnávací standard o známé viskozitě), jsou to přístroje založené na měření odporu (F), který klade kapalina viskozity (η) tělísku vertikálně se pohybujícímu rychlostí (v). Tělískové viskozimetry se převážně používají pro měření v newtonských kapalinách.

Měření kapilárním viskozimetrem

Stanovení viskozity pomocí vhodného kapilárního viskozimetru se provádí při teplotě $20 \pm 0,1$ °C, není-li předepsáno jinak. Čas potřebný k tomu, aby hladina kapaliny klesla od jedné značky k druhé, se měří stopkami s přesností na jednu pětinu sekundy. Měření je platné, pokud se dvě po sobě jdoucí měření neliší o více než 1 %. Vypočítá se průměr nejméně ze tří měření doby průtoku zkoušené kapaliny.

Dynamická viskozita (η) [mPa s] se vypočítá podle vzorce:

$$\eta = k \rho t \quad (1)$$

v němž značí:

k – konstanta viskozimetru [$\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-2}$]

ρ – hustota zkoušené tekutiny [$\text{mg} \cdot \text{mm}^{-3}$]

získanou vynásobením relativní hustoty (d_{20}^{20}) číslem 0,9982

t – doba průtoku zkoušené kapaliny [s]

Konstanta (k) se stanoví z vhodné viskozimetrické kalibrační kapaliny předepsané v lékopise.

Postup měření je uveden v ČL 2002, díl 1., str. 118.

Měření rotačním viskozimetrem

Běžně užívané typy rotačních viskozimetrů jsou založeny na měření smykových sil v kapalném prostředí, umístěném mezi dva sousedící válce, z nichž jeden je poháněn motorem a druhý je přinucen k otáčení rotací prvního. Za těchto podmínek se mírou viskozity nebo zdánlivé viskozity stává úhlová odchylka (M) válce přinuceného k otáčení, což odpovídá momentu síly [Nm]. Pro laminární proudění se dynamická viskozita (η) [Pa s] vypočítá podle vzorce:

$$\eta = 1/\omega \cdot (M / 4 \pi h) \cdot (1/R_A^2 - 1/R_B^2) \quad (2)$$

v němž značí:

h – výška ponoření válce přinuceného k otáčení v kapalném prostředí [m]

R_A, R_B – poloměry válců [m], přičemž R_A je menší než R_B

ω - úhlová rychlost [rad/s]

Postup měření je uveden v ČL 2002, díl 1., str. 118.

Měření viskozimetrem s padající kuličkou

Stanovení dynamické viskozity newtonských kaplin se provádí vhodným viskozimetrem s padající kuličkou při $(20 \pm 0,1)$ °C, pokud v článku není uvedeno jinak. Stanoví se čas potřebný k tomu, aby testovací kulička spadla ve zkoušené kapalině od jedné kruhové značky ke druhé. Jestliže není definován žádný přesnější limit pro použité zařízení, jsou výsledky platné jen tehdy, pokud se dvě po sobě následující měření neliší o více než 1,5 %.

Dynamická viskozita (η) [mPa s] se vypočítá podle vzorce:

$$\eta = k (\rho_1 - \rho_2) \cdot t \quad (3)$$

v němž značí:

k – konstanta [$\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-2}$]

ρ_1 – hustota použité kuličky [g/cm^3]

ρ_2 – hustota zkoušené kapaliny [g/cm^3], získanou vynásobením její relativní hustoty (d_{20}^{20}) číslem 0,9982

t – doba pádu kuličky [s]

Postup měření je uveden v ČL 2002, díl 1., str. 204.

3.2. Velikost částic

Stanovení velikosti suspendovaných a emulgovaných částic a jejich distribuce v léčivých přípravcích je důležitá především z hlediska stability a biologické dostupnosti. Podle druhu léčivého přípravku se velikost částic zjišťuje např. síťovou analýzou, mikroskopicky, metodami založenými na sedimentaci, rozptylu, blokadě světla, nebo elektrické vodivosti a pomocí elektronických počítačů. Při použití optického mikroskopu lze jednoduchou metodou při 100-500násobném zvětšení spočítat dostatečný počet částic a též zjistit jejich tvar. Při statistickém vyhodnocování výsledků mikroskopické analýzy je vhodné sestavit tabulku (viz tab. 1), ve které se zvolí několik rozmezí velikostí, tzv. tříd, čímž se určí počet částic, které z celého měřeného souboru do nich spadají – sloupec 1. Rozmezí velikostí, tedy interval tříd,

se uvádí v μm a to ve sloupcích 2. a 3. Ve 4. sloupci je uvedena střední velikost částic ve třídě, tzv. třídní znak, který je charakteristickou velikostí v dané třídě (d). V 5. sloupci je počet částic ve třídě, tzv. četnost (n). Další sloupce slouží k zaznamenávání částečných výsledků pro konečné vyhodnocení analýzy. Jsou to $\%n$, $\Sigma\%n$, nd , nd^2 , nd^3 . Výsledky mikroskopické analýzy se vyjadřují buď středním aritmetickým průměrem částic (d), středním plošným průměrem (d_A), nebo středním objemovým průměrem (d_V), které slouží k výpočtu stupně disperzity (D). Důležitou charakteristikou disperzních systémů je stupeň disperzity (D), který vyjadřuje poměrem velikosti povrchu částic (A) k jejich objemu (V). Emulze je tím kvalitnější, čím je tento poměr větší, tedy kdy je jemněji dispergovaná vnitřní fáze.

Tab. 1 Ukázka zpracování výsledků mikroskopické analýzy

Třída	Min	Max	Střed třídy d	Počet částic ve třídě n	$\%n$	$\Sigma\%n$	nd	nd^2	nd^3
1	0,6	0,8	0,7	146	12,17	12,17	102,2	71,5	50,1
2	0,9	1,1	1,0	386	32,17	44,33	386,0	386,0	386,0
3	1,2	1,4	1,3	380	31,67	76,00	494,0	642,2	834,9
4	1,5	1,7	1,6	158	13,17	89,17	252,8	404,5	647,2
5	1,8	2,0	1,9	67	5,58	94,75	127,3	241,9	459,6
6	2,1	2,3	2,2	40	3,33	98,08	88,0	193,6	425,9
7	2,4	2,6	2,5	23	1,92	100,00	57,5	143,8	359,4

Měření částic v emulzních přípravcích jako jsou emulzní masti, emulze a krémy se provádí tak, že se buď vzorek nanese v tenké vrstvě na podložní sklíčko, nebo se zředí kapalinou tvořící vnější fázi a potom se kapka nanese na podložní sklíčko, přikryje se krycím sklíčkem a pozoruje se.

Měření částic v suspenzích

Při měření pevných asymetrických částice se musí definovat přesně měřený rozměr jako např. Feretův průměr a Martinův. Feretův průměr je dán vzdáleností mezi tečnami na plochu průmětu částice kolmo ke směru měření. Martinův průměr je vzdálenost krajních bodů na úsečce, která rozdělí plochu průmětu částice na stejné části.

Při zjišťování chování částic v suspenzním přípravku, např. tvoří-li flokuly, použijeme k mikroskopování suspenzi jako takovou. Pokud sledujeme velikost primárních částic, použijeme při přípravě mikroskopického preparátu povrchově aktivní látku (např. laurylsíran sodný, bromid benzododecinia) nebo peptizátor (např. citronan sodný, síran draselný), jako deflokulující látku. Suspenze se s danou látkou se protřepe, nechá 24 hod stát a poté se podrobí pozorování pod mikroskopem.

Měření částic v suspenzních mastech se provádí nanesením velmi tenké vrstvy přípravku na podložní sklíčko. U koncentrovaných mastí lze vzorek zředit příslušným masťovým základem.

3.3. Rychlost sedimentace

Zjišťování rychlosti sedimentace v heterogenních systémech, jako míry jejich fyzikální stability, je důležitým hodnotícím kritériem při sledování kinetických vlastností hrubých disperzí. Při sedimentaci dochází k usazování dispergovaných částic v kapalném nebo plynném vehikulu vlivem gravitace nebo setrvačných sil při odstředování. U farmaceutických disperzí sedimentace, popř. odvrstvování fází často způsobuje rozpad a neaplikovatelnost přípravku. K zajištění stejnoměrného dávkování a účinku se u hrubě disperzních přípravků zabezpečují takové podmínky složení, technologický postup, uchovávání, aby vnitřní dispergovaná fáze zůstala co nejdéle homogenní v celém objemu přípravku. O těchto podmínkách obecně informuje Stokesův sedimentační zákon, který vyjadřuje závislost rychlosti sedimentačního pohybu kulovitých částic na její velikosti a hustotě a viskozitě prostředí. Tento vztah je teoretickým základem stabilizace a hodnocení disperzních přípravků. Při pohybu částice dispergované fáze v kapalném disperzním prostředí, klade kapalina částici odpor (P), který podle Stokesova vztahu se vyjadřuje:

$$P = 6 \pi \eta r v \quad (4)$$

v němž značí:

P – odporová síla, kterou působí kapalina vnější fáze proti směru pohybu [kg/m^2]

η – dynamická viskozita kapaliny vnější fáze [mPa s]

r – poloměr částice vnitřní dispergované fáze [m]

v – rychlost pohybu částice [$\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$]

Při různých hustotách vnitřní a vnější fáze působí na částici v důsledku gravitace zrychlující síla. Částice se proto pohybuje rychlostí, která nejdříve narůstá, narůstá i odporová síla (P), takže rychlost dosáhne pouze určitou maximální hodnotu, tzv. hraniční rychlost, po které je už další pohyb částic téměř stejný. Při hraniční rychlosti se též částice zmenšená o vztlak rovná odporové síle (P), potom:

$$4 / 3 \pi r^3 (\rho_1 - \rho_2) g = 6 \pi \eta r v \quad (5)$$

Úpravou vztahu pro rychlost sedimentace popř. vystupování směrem nahoru částic vnitřní fáze ve vnější fázi lze uvést:

$$v = 2 r^2 (\rho_1 - \rho_2) g / 9 \eta \quad (6)$$

v němž značí:

ρ_1 – měrná hmotnost vnitřní fáze [$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$]

ρ_2 – měrná hmotnost vnější fáze [$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$]

g – gravitační zrychlení = 9,807 [$\text{m} \cdot \text{s}^{-2}$]

r – poloměr částic vnitřní fáze [m]

η – viskozita vnější fáze [Pa s]

Kladná hodnota rychlosti [v] udává rychlost sedimentace, záporná rychlost vystupujících částic směrem k hladině.

3.4. Hustota

Hustota (ρ) [g cm^{-3}] je fyzikální konstanta, která je závislá na povaze látky, na teplotě a nepatrně na tlaku. Její měření pomáhá při identifikování léčivého přípravku, při posouzení jeho kvality a čistoty. Hustota se zjišťuje jak u kapalných, tak u tuhých látek. Na základě hustoty se určuje i obsah některých látek v přípravcích jako např. sacharóza v sirupech nebo ethanol v různých roztocích. Hustota se vyjadřuje poměrem hmotnosti stejných objemů zkoušené kapaliny vážené při 20 °C a vody vážené při 4 °C s příslušnou korekcí na vztlak předmětů vážených ve vzduchu. U kapalných látek se stanoví hustota hustoměry, pyknometry a hydrostatickými vahami.

Hustota homogenní látky nebo tělesa je dána vztahem:

$$\rho = m/V \quad (7)$$

v němž značí:

m – hmotnost vzorku látky nebo tělesa [g]

V – objem vzorku [cm^{-3}]

Hodnoty hustot se většinou uvádějí při 20 °C (ρ_{20}), které jsou totožné s hodnotami „pravé hustoty“ (h) (20 °C / 4 °C), které se uváděly dříve. Tato hustota se nestanoví přímo, ale vypočte se z poměrné hustoty. Poměrná (relativní) hustota je poměr hmotnosti stejného objemu zkoušené tekutiny a vody při dané teplotě, obvykle 20 °C; označuje se d_{20}^{20} . Je to veličina bezrozměrová.

Stanovení hustoty kapalných látek a roztoků pyknometricky

Diferenčním vážením ve stejném pyknometru se zjistí hmotnosti jím daných objemů zkoušené tekutiny (m) a vody (m_v) při (20 ± 0,1) °C. Poměrná hustota, uváděná lékopisem jako konvenční údaj např. při stanovení obsahu ethanolu v lihu a tekutých přípravcích, se vypočte z nalezených hmotností podle vzorce:

$$d_{20}^{20} = m / m_v \quad (8)$$

Hustota ρ_{20} , uváděná většinou jako kritérium jakosti léčivých látek a přípravků, se vypočte z nalezených hmotností podle vzorce:

$$\rho_{20} = (m / m_v \cdot 0,99703 + 0,0012) \quad [\text{g/cm}^3] \quad (9)$$

$$\text{nebo } \rho_{20} = (m / m_v - k) \quad [\text{g/cm}^3] \quad (10)$$

Poměr m/m_v (poměrnou hustotu) lze také stanovit přímo Mohrovými-Westphalovými vahami, umožňujícími přesnost měření na počet míst předepsaný v příslušném článku (maximálně na 3 desetinná místa).

Stanovení hustoty tuhých látek pyknometricky

Provádí se u vosků a podobných látek tak, že se zváží pyknometr prázdný (p) a naplněný vodou temperovanou na (20 ± 0,1) °C (p_1). Pak se vysušený pyknometr naplní asi do 1/3 roztavenou zkoušenou látkou a zahřívá se 1 hod na vodní lázni. Po vychladnutí se zváží (p_2), doplní vodou, temperuje na 20 °C ± 0,1 °C a znovu zváží (p_3). Hustota zkoušené látky (ρ_{20}) se vypočte podle vzorce:

$$\rho_{20} = [(m_1 / m_1 + m_v - m_2) \cdot 0,99703 + 0,0012] \quad [\text{g/cm}^3] \quad (11)$$

v němž značí:

k – korekce pro výpočet hustoty ρ_{20} , uvedená v tabulce

m – hmotnost zkoušené tekutiny [g]

m_v – hmotnost vody [g]; ve vzorci (11) představuje rozdíl ($p_1 - p$)

m_1 – hmotnost zkoušené tuhé látky [g] představuje rozdíl ($p_2 - p$)

m_2 – hmotnost zkoušené tuhé látky a vody [g] představuje rozdíl ($p_3 - p$)

Pyknometrické stanovení hustoty je založeno na srovnání hmotnosti určitého objemu zkoumané kapaliny s hmotností téhož objemu kapaliny o známé hustotě. Jako kapalina o známé hustotě se používá většinou čištěná voda, jejíž hustota je tabelována s přesností na 5 desetinných míst (viz tab. 2). Vypočítaná hustota tuhých látek je stanovena na 4 desetinná místa, což je umožněno vážením na analytických vahách.

3.5. Typ emulze (emulzního přípravku)

Stanovit typ emulze, tj. jde-li o emulzi typu o/v nebo v/o, lze pomocí vodivosti, rozpustnosti barviv a mísitelnosti.

Zkouška vodivosti je založena na vedení elektrického proudu vnější hydrofilní fází. Do emulze se ponoří dvě elektrody napojené na elektrickou baterii. Emulze typu o/v vede elektrický proud, emulze typu v/o nikoliv.

Zkouška rozpustnosti barviv je založena na zabarvení vnější vodné nebo olejové fáze roztokem barviva. Na dvě podložní sklíčka se nanese asi 2 mm silná vrstva přípravku. Na jednu vrstvu se kápne kapka červeného roztoku sudanu III v tekutém parafínu, na druhou vrstvu kapka roztoku methylenové modře ve vodě. Po 2 minutách se vrstvy opláchnou vodou a pozoruje se jejich zabarvení. Zabarví-li se vrstva modře, jedná se o emulzi o/v, pokud červeně jde o emulzi v/o.

Zkouška mísitelnosti využívá mísitelnosti vnější fáze přípravku s kapalinou příslušné polarity. Mísí-li se vzorek s hydrofilním rozpouštědlem – vodou, jedná se o emulzi o/v, pokud ne, jde o opačný typ.

3.6. Typ masti

Stanovení typu masti vychází z rozpustnosti přípravku v chloroformu a vodě. Asi 1,0 g masti se míchá v kádince s 5,0 g chloroformu a stejné množství se v jiné kádince míchá s 5,0 g vody. Mast tvořená hydrofobním základem se rozpouští pouze v chloroformu, s hydrogelovým pouze ve vodě, s makrogolovým se rozpustí ve vodě i chloroformu.

3.7. Vodné číslo

Udává množství vody v g, které je schopno za obyčejné teploty vázat a po dobu 24 hodin podržet 100 g masti nebo masťového základu.

Do 25,0 g změkklého nebo při nejnižší možné teplotě roztaveného masťového základu nebo masti se v třence odvážené s těrku postupně přidává po částech voda stejné teploty tak dlouho, pokud ji masťový základ váže a míchá se do vychladnutí. Vzniklá směs se nechá 24

hodin stát při pokojové teplotě. Oddělená voda se odstraní, směs se opatrně rozetře po stěnách třenky a kapky vody se odsají filtračním papírem. Potom se třenka s těrkou i obsahem zváží a vodné číslo (x) se vypočte průměrem ze tří stanovení podle vzorce

$$x = \frac{100a}{q} \quad (12)$$

v němž značí:

a – množství vody [g] zjištěné diferenčním vážením

q – odvážené množství vzorku [g]

3.8. Aktuální acidita

I. 5,00 g masti připravené z hydrofobního masťového základu se v dělicí nálevce nebo v kuželové baňce na 50 ml se zabroušenou zátkou 1 minutu důkladně protřepává s 25,0 ml horké vody prostého oxidu uhličitého. Po ochlazení se vodná vrstva oddělí a změří se pH.

II. 5,00 g masti připravené z hydrofilního nebo hydrogelového masťového základu se v kádince 1 minutu důkladně promíchá s 25,0 ml horké vody prosté oxidu uhličitého a po ochlazení se změří pH tekutiny.

Měření pH

Aktuální acidita se zjišťuje buď *přibližně* indikátorovými papírky nebo *přesně* potenciometrickým měřením.

Přibližně se aktuální acidita měří *universálním indikátorovým papírkem* v rozmezí pH 0-12.

Proužek indikátorového papírku navlhčený vyšetřovanou tekutinou se porovnává s natištěnou barevnou stupnicí. Přesnost odhadu je $\pm 0,5$ pH.

Přesně (potenciometrické měření) se měří pH za použití pH-metrů s citlivostí nejméně na 0,01 jednotky. Elektrodou indikační, není-li uvedeno jinak, je elektroda skleněná, srovnávací elektrodou je nasycená kalomelová elektroda.

3.9. Měření konzistence penetrometricky

Při zkoušce se měří hloubka průniku (penetrace) předepsaného tělesa do výrobku za stanovených a validovaných podmínek. Měření je prováděno v nádobce určitého tvaru a velikosti.

Přístroj viz ČL 2002, I/419.

Postup zkoušky: Zkoušené vzorky se připraví podle postupů uvedených v ČL 2002, I/422.

Stanovení penetrace. Zkoušené vzorky se umístí na stolek penetrometru. Ověří se, zda je povrch vzorků kolmý ke svislé ose penetračního tělesa. Poloha penetračního tělesa vytemperovaného na teplotu $(25 \pm 0,5)$ °C se upraví tak, aby se jeho hrot právě dotýkal povrchu vzorku. Penetrační těleso se uvolní přesně na dobu 5 s. Pak se jeho pohyb zastaví a odečte se hloubka průniku. Stejným způsobem se změří oba zbývající vzorky.

Hodnocení. Konzistence se vyjadřuje jako průměr tří penetrometrických měření s přesností na desetiny milimetru. Jestliže se některý výsledek odchyluje od průměru o více než ± 3 %, je třeba zkoušku opakovat a vyhodnotit výsledky šesti měření jako jejich průměr s relativní směrodatnou odchylkou.

3.10. Zkouška na využitelnou hmotnost nebo objem tekutých a polotuhých přípravků

Tato zkouška je určena pro tekutiny (roztoky, emulze a suspenze) a polotuhé přípravky dodávané v *jednodávkových* obalech, kde se používá pouze část obsahu.

Tekuté přípravky

Obsah jednoho obalu se vyprázdní tak úplně, jak je to možné a stanoví se, jak je vhodné, hmotnost nebo objem obsahu. V případě emulzí a suspenzí se obal před vyprázdněním protřepe. Hmotnost nebo objem nesmí být menší než údaj uvedený v označení na obalu.

Polotuhé přípravky

Obsah jednoho obalu se vyprázdní tak úplně, jak je to možné. Hmotnost obsahu nesmí být menší, než je uvedeno v označení na obalu.