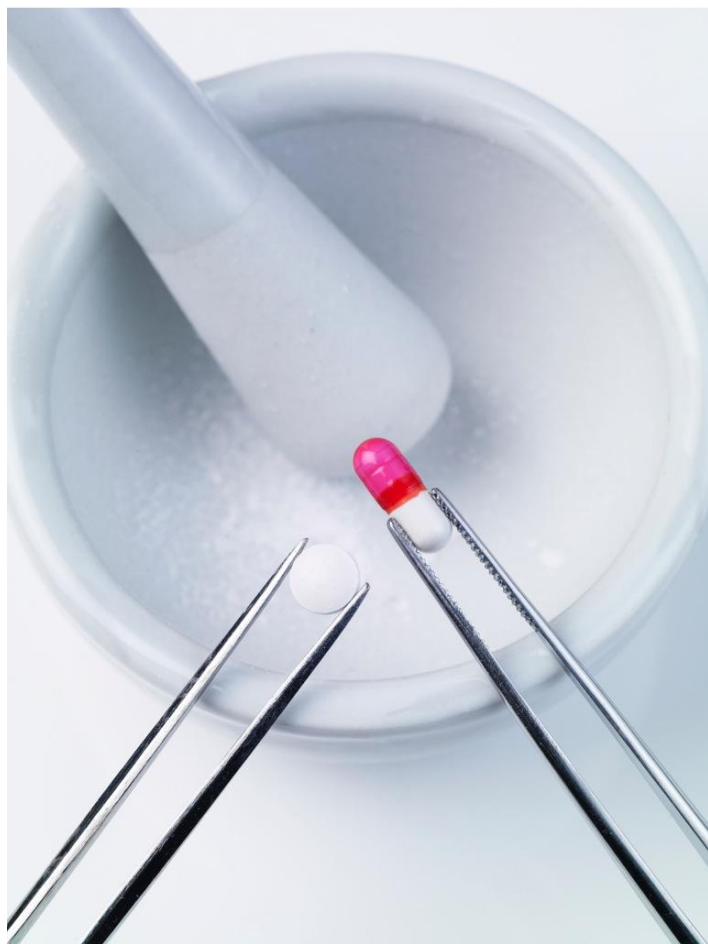


Vše je o základu

Mgr. Eva Procházková



- Základ pro přípravu pěny
 - Latanoprost
 - Minoxidil
 - Ketokonazol
- Základ pro transdermální podání
 - Lokální anestetika
 - Analgetika
- Základy pro přípravu suspenze
 - Omeprazol
 - Propranolol
 - Domperidon
- Hydrofilní mast'ové základy
 - Kortikosteroidy
 - Nifedipin
 - Miconazol
 - Nystatin

ZÁKLAD PRO PŘÍPRAVU PĚNY



Základ pro přípravu pěny

- **Galenický základ pro přípravu léčivé pěny**
- Pěna = disperze plynu v kapalině

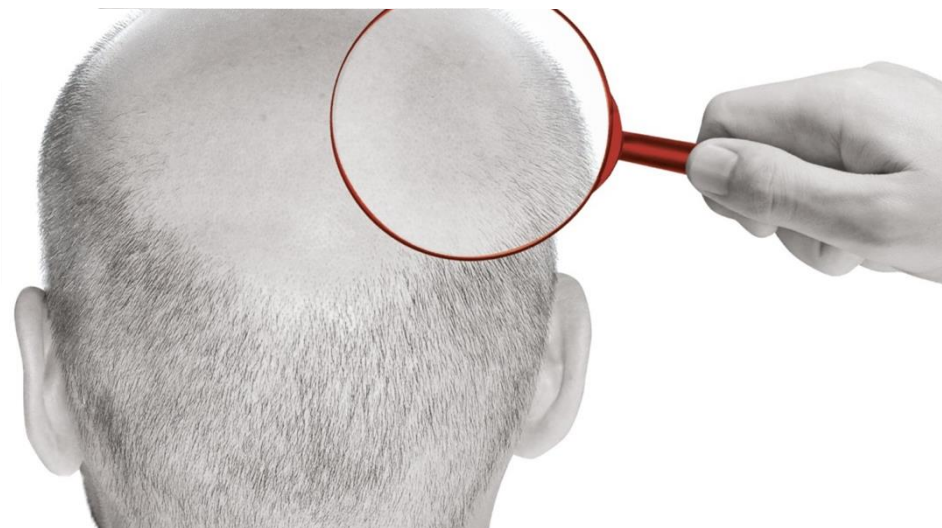


- Transpatrentní až lehce nažloutlá tekutina
- Hydroalkoholický roztok - obsahuje vodu a ethanol (<15%)
- Obsah propylenglykolu (<5%) pro zlepšení rozpustnosti lipofilních látek
- Další PL: kyselina mléčná (pH), polysorbát 20, pěnivá látka, antioxidant

Základ pro přípravu léčivé pěny

Speciálně vyvinutý pro **Minoxidil**
(stabilita 90 dní)

- Původně antihypertenzivum
- ✓ vedlejší účinek:
obnova růstu vlasů
- Využití:
androgenní alopecie



Minoxidil 2-5%

Latanoprost 0,0025-0,005%

Klobetasol propionát 0,05%

Finasterid 0,1%

Ketokonazol 2%

Kofein 1-2%

Melatonin

Tretinoin (vit. A acid) 0,01-0,1%

17- α -estradiol 0,025 – 0,05%

Základ pro přípravu léčivé pěny

Snadná a rychlá příprava pro:

- ✓ Lipofilní látky rozpustné ve vodě, ethanolu, (propylengykolu)
- ✓ Před přípravou si vždy uvědomit jaké léčivo zpracováváme z hlediska jeho fyzikálně-chemických vlastností a nároků:
 - Pro zvýšení rozpustnosti možno zahřát (dle doporučení výrobce)
 - Zvýšení rozpustnosti přidáním vhodného rozpouštědla (EtOH, etc.)
 - Alkalizace roztoku pro optimalizaci pH (1,5 - 7) pomocí 20% roztoku NaOH

Základ pro přípravu léčivé pěny

Snadná a rychlá příprava:

➤ Lipofilní látky rozpustné ve vodě, ethanolu

- I. Rozpustit léčivou látku ve vehikulu (možno zahřát až na 50°C)
- II. Adjustovat do vhodného obalu = pěnový dispensor



Adjustace



Obal pro mechanickou přeměnu tekutiny na pěnu

- Iniciace dávky několika stisknutími
- Na jeden stisk pumpy vytlačí 0,6g (0,8ml) roztoku
- Jednorázové použití

Základ pro přípravu léčivé pěny

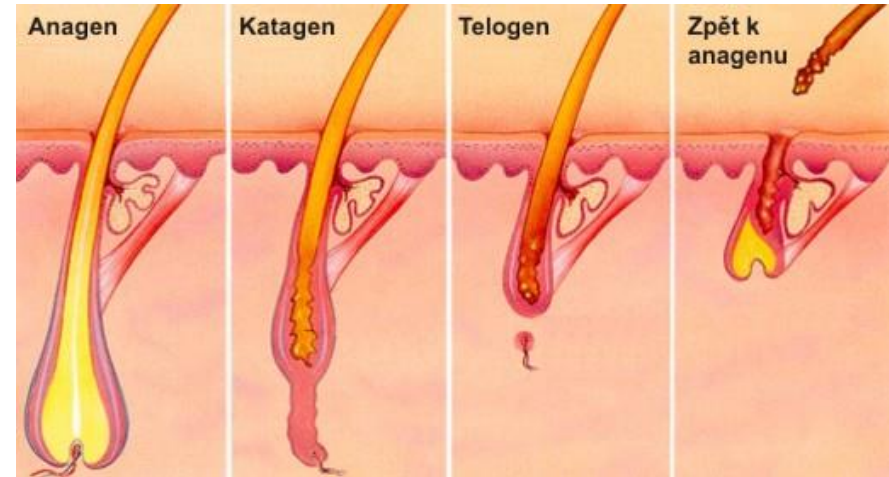
Výhody pěny pro aplikaci

Vhodná pro aplikaci do kštice či těžko dostupných míst

- ✓ Nemastná (vs. ung/crm)
- ✓ Nízký iritační potenciál
- ✓ Nescapevá (vs. sol)
- ✓ Rychle se vstřebává



Vlasový vývojový cyklus



- **Anagenní fáze**: období aktivního růstu
 - Trvá 2-5 let (záleží na typu vlasu)
 - V růstové fázi nachází 80 – 90 % vlasů
- **Katagenní fáze**: přechodové, degenerační období
 - Trvá zhruba 14 dní, postupně odumírá papila, která zajišťuje vyživování vlasu
 - V katagenní fázi se nachází 1 – 3 % vlasů
- **Telogenní fáze** – klidová fáze
 - Trvá 3 měsíce, kdy je starý vlas postupně vytlačován novým
 - V telogenní fázi se normálně nachází 10 – 20 % vlasů

Alopecie

- Alopecie – snížená hustota vlasů
- Effluvium – zvýšené vypadávání vlasů
- Postihuje až 80 % mužů a 42% žen na celém světě
- Vzniká na různém patologickém podkladu

- Ve studiích - nejizvící alopecie (zachována fce folikulu)
 - Androgenní – typická mužská pleš
 - Alopecia areata – vypadávání vlasů ve shlucích
 - Telogenní effluvium

Terapie androgenní alopecie

- Analoga prostaglandinů (latanoprost , bimatoprost)
- Minoxidil (samotný nebo v kombinaci)
- Inhibitory 5 α - reductázy u mužů (finasterid, dutasterid)
- Hormonální terapie u žen (17 α estradiol, diphencypron)
- Chirurgická léčba – autotransplantace
- Hyperemizující prostředky – kofein
- Vitaminy (kys. listová), minerály
- Aminokyseliny se sírou (cystein, methionin)

- Neoruscogenin (Chronostim – Ducray)
- Aminexil (Dercos Vichy)

Minoxidil

- Bílý, mikrokrytalický prášek
- Těžce rozpustný ve vodě
- Rozpustný v etanolu , propylenglykolu
- **Mech. účinku:** přímý stimulační účinek na vlasový folikul – otevírač draslíkových kanálů, periferní vazodilatace, ovlivnění prostaglandinové rovnováhy
- Přesný mechanismus účinku není plně objasněn
- 2% - 5% roztok
- V kombinaci s tretinoinem, ketokonazolem
- Aplikace 2x denně 0,5 ml

Minoxidil a latanoprost

Minoxidil 5% a Latanoprost 0,005% v pěnovém základu

Rp.

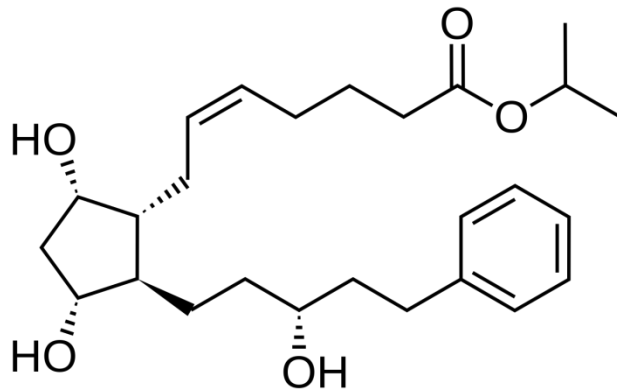
Minoxidil	5,0
Latanoprost	0,005
Espumil™	ad 100,0

Alternativa:

Kombinace minoxidilu s kofeinem 1-2% (1g – 2g)

Latanoprost samostatně – alkalizace pH na 5 (NaOH sol.)

Latanoprost



Co víme o latanoprostu

- syntetický analog prostaglandinu F2 α
- agonista prostanoidních FP receptorů
- klinicky je v praxi používán jako antiglaukomatikum

Latanoprost



Zvláštní vedlejší účinky

- zesílení a prodloužení řas
- zvýšení hustoty řas
- růst dalších řádků řas
- zvýšená pigmentace

Mechanismus účinku: zvýšení hustoty kapilár vyživující vlasový folikul, snížené vypadávání vlasů prodloužením anagenní fáze vlasového cyklu

Latanoprost

Substance pro magistraliter přípravu



Vzhled

Transparentní, bezbarvý nebo lehce nažloutlý olej

Rozpustnost

Ner rozpustný ve vodě, dobře rozpustný v ethanolu

Uchovávání

Při teplotě 2-8°C

Roztok s latanoprostem



Rp.

Latanoprosti 0,0005

Polysorbati 20 0,3

Carmellosi natrici 0,15

Aq. conservantis ad 10,0

M. f. sol.

D.S. 1x denně

Roztok s latanoprostem

Postup přípravy:

Připravit Základní roztok smísením 3 g polysorbátu a 97g aq. conservans.

Částí Základního roztoku důkladně vypláchnout lékovku s léčivem a připravit 0,005% zásobní roztok latanoprostu.

Posypat 1,5 g karmelosy (derivát celulozy, anionaktivní) a nechat 24 hodin bobtnat za snížené teploty.

Po 24 h promíchat a adjustovat do lékovky se štětečkem

Ketokonazol

- Bílý nebo téměř bílý prášek
- Prakticky nerozpustný ve vodě, dobře rozpustný v methanolu, mírně rozpustný v lihu 96%

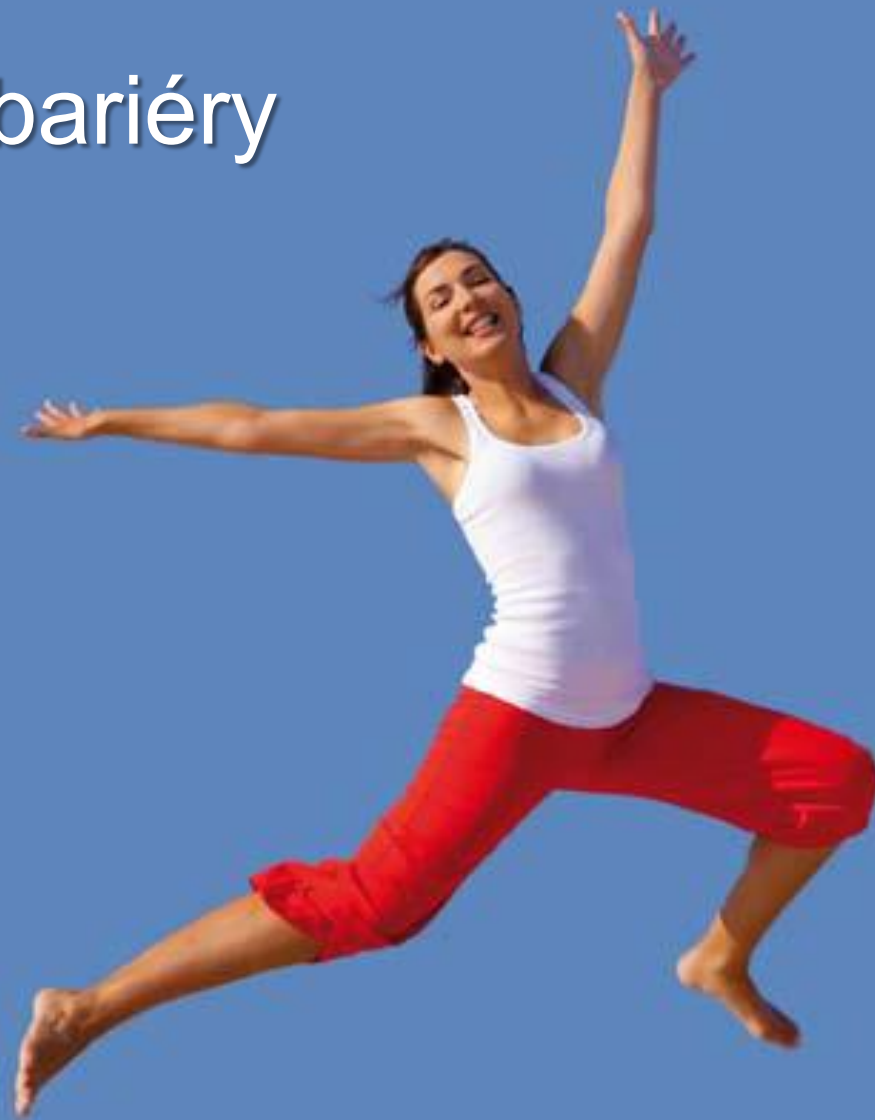
Rp.

Ketokonazoli 2,0

Espumil™ ad 100,0

- Imidazolové antimykotikum využívané topicky v indikacích seboroická dermatitida, lupovitost (Pityriasis capitis)
- Šampon, krém
- Efekt na růst vlasu v kombinaci s minoxidilem

Překročte bariéry



Transdermální krémový základ

V US s oblibou využívaná cesta podání:

- ✓ individualizace terapie volbou účinné látky a její koncentrace v krému
- ✓ menší zátěž organismu ve srovnání se p.o. podáním (neprochází GIT, neinvazivní metoda)
- ✓ eliminace first-pass efektu

PLO – Pluoric lecithin organogel

Fosfolipidy schopné vytvářet síťovou strukturu (micely) umožňují pronikání léčiva skrz kůži

PLO GEL

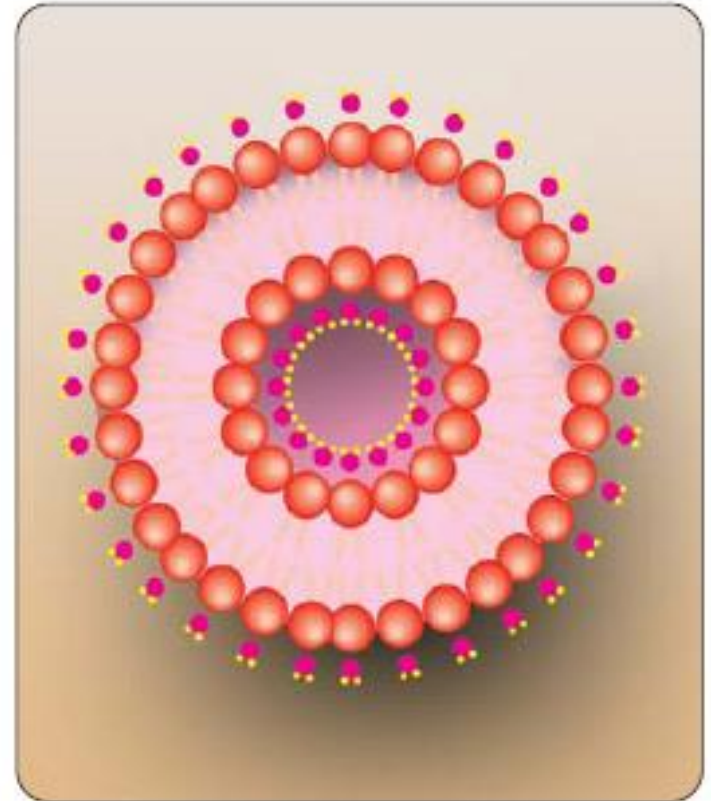
- Pluronic Lecithin Organogel
- Složení:

Poloxamer gel 20%	80,0
Soya lecithin	10,0
Isopropyl palmitat	10,0
- Suroviny u nás v lékopisné kvalitě nedostupné
- Lze využít vyráběný masťový základ (o/v)

Lipozomy

= vezikuly obalené dvojitou fosfolipidovou membránou

- hydrofilní část na vnější straně membrány
- lipofilní části lipidových molekul jsou obráceny proti sobě a představují hydrofobní vnitřní vrstvu membrán



Transdermální podání léčiv

- **Krémová emulze olej ve vodě (O/V) s obsahem fosfolipidů ze sojového lecitinu umožňuje průnik léčiva skrz vrstvy kůže (liposomy)**
- Pro transdermální podání jsou vhodné léčivé látky s nižší molekulovou hmotností (100-800 kDa) a vyšší rozpustností v tucích
- V neposlední řadě je důležité volit léčiva, která jsou nedráždivá a nesenzibilizující
- Ideální léčivá látka vhodná pro transdermální podání má následující vlastnosti:

Transdermální podání

- Ideální léčivá látka vhodná pro transdermální podání má následující vlastnosti:

Velikost molekuly

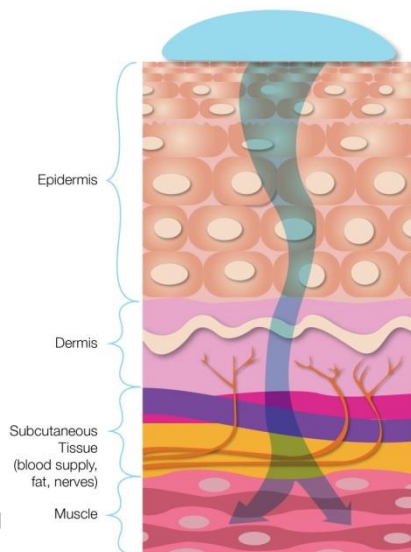
- molekulová hmotnost by měla ležet mezi 100 a 800
- ideální je hodnota 400

Rozpustnost

- vysoká rozpustnost v tucích a částečná rozpustnost ve vodě
- schopnost rozpustit se v rozpouštědle vhodném pro zpracování s Pentravanem®

Účinnost

- léčebného efektu by mělo být dosaženo denní dávkou pouze několik miligramů
- transdermální podání je vhodné pro silně účinné látky



Transdermální podání léčiva

1. Penetrace

průnik léčiva kůží Stratum corneum - bariérová funkce

2. Permeace

průchod léčiva kožními strukturami do cévního řečiště za účelem dosažení systémových hladin

Transdermální podání léčiv

- Využití pro **systemovou aplikaci** léčiv nebo topicky pro **hlubokou penetraci** v místě účinku
- V praxi se nejvíce osvědčily látky používané k terapii bolesti, včetně neuropatické:
 - ✓ Klasická analgetika-antiflogistika:
 - *vyšší koncentrace ibuprofenu, diklofenaku, indometacinu tramadol, fentanyl*
 - ✓ Pro léčbu neuropatické bolesti:
 - *amitriptylin, baklofen, klonidin, karbamazepin, guaifenesin*
 - ✓ Lokální anestetika:
 - *lidokain, tetrakain*

Zkušenosti v zahraničí

Léčivé látky: lipofilní (baze), malé molekuly

(2008) Amerika (ketoprofen)

(2011) Brazílie (testosteron)

(2012) Evropa

- Léčba bolesti
 - Neuropatická: amitriptylin, baclofen, klonidin, karbamazepin, guaifenezin
 - Neuromuskulární: NSAID (indometacin, diclo, ibu)
 - Místní znecitlivění: lidocain
- Léčba nevolnosti (scopolamin, promethazin)
- Podání pohlavních hormonů (endometrioza – progesteron; estrogen, testosteron)

Použití v české praxi

Příklad receptury s Pentravanem[®]

Hydrofilní krém s propranololem 1%:

- **Rp.**

Propranololi HCl	0,3
Pentravan [®]	ad 30,0

Postup: Rozetřít propranolol s malým množstvím Pentravanu a postupně přidávat Pentravan do finálního množství.

Propranolol HCl

Propranolol

- ✓ neselektivní betablokátor bez ISA
- ✓ v kardiologických indikacích: antihypertenzivum a antiarytmikum
- ✓ v praxi se ukázalo, že má pozitivní účinek také v terapii **infantilního hemangiomu**

Infantilní hemangiomy

- jsou cévní nádory, které rostou s důsledkem buněčné hyperplázie
- většina má neškodný průběh a spontánně regreduje
- některé IH se však mohou stát život nebo funkci ohrožující a je nutná bezodkladná léčba

(1) Leaute-Labreze C et al. N Engl J Med 2008;358:2649-2651. (2)Klovrvzová S. et al. Individuálně připravovaná léčiva pro pediatrii. 1.vydání. Praha: Galén, 2013: 103.

Lokálně anestetizující krém s lidocainem

- Příklad vyzkoušené receptury s Pentravanem - lokálně anestetizující krém s obsahem lidocainu:
- **Rp.**

Lidocaini	5,0/10,0
Propylenglycoli	q.s.
Pentravan®	ad 100,0
- Postup: Rozetřít lidokain v propylenglykolu a postupně přidávat Pentravan do finálního množství.

Lokální anestetika

Lokální anestetikum	Rozpouštědlo
Lidokainum	PPG
Lidokainum hydrochloridum	Voda, ethanol
Tetrakainum	PPG, (ethanol)
Tetrakainum hydrochloridum	Voda, ethanol
Benzocainum	Ethanol

- Na kůži vhodnější baze, na sliznice baze i sůl
- Gel s benzocainem – využití ve stomatologii

Analgetika

Analgetikum	Rozpouštědlo
Diclofenacum natricum	Methanol, ethanol, (voda)
Ibuprofenum	Aceton, methanol, ethoxydiglycol
Indometacinum	PPG, ethoxydiglycol, (ethanol)
Amitriptylinum hydrochloridum	Voda, ethanol
Karbamazepinum	Ethanol
Tramadol	Voda, methanol
Baclofen	PPG, ethanol

Základy pro přípravu suspenze



Liquida peroralia

- **Liquida peroralia** = roztoky, emulze nebo suspenze obsahující jednu nebo více léčivých látek ve vhodném vehikulu

Mohou obsahovat:

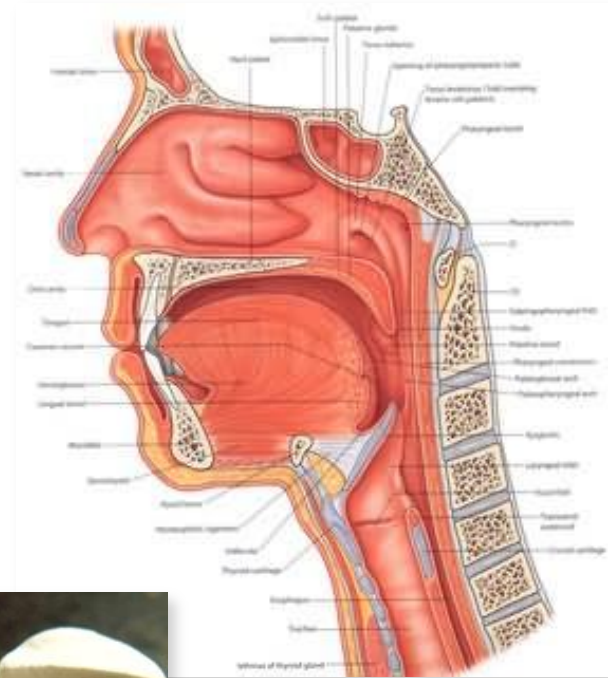
- protimikrobní přísady (sorbáty, parabeny etc.)
- korigencia chuti
(citroníková, pomerančová a mátová silice)
- stabilizátory, např. antioxidanty
- látky zvyšující viskozitu
- tlumivé přísady upravující pH a další



Orální tekuté formy

Individuální řešení pro

- Titraci individuální síly
- Potíže s polykáním
- Alergie (excipienty)
- Nedostatek léčiv (výpadky)



Hospitalizovaní

Citlivý pacienti často potřebují individuální přístup a péči

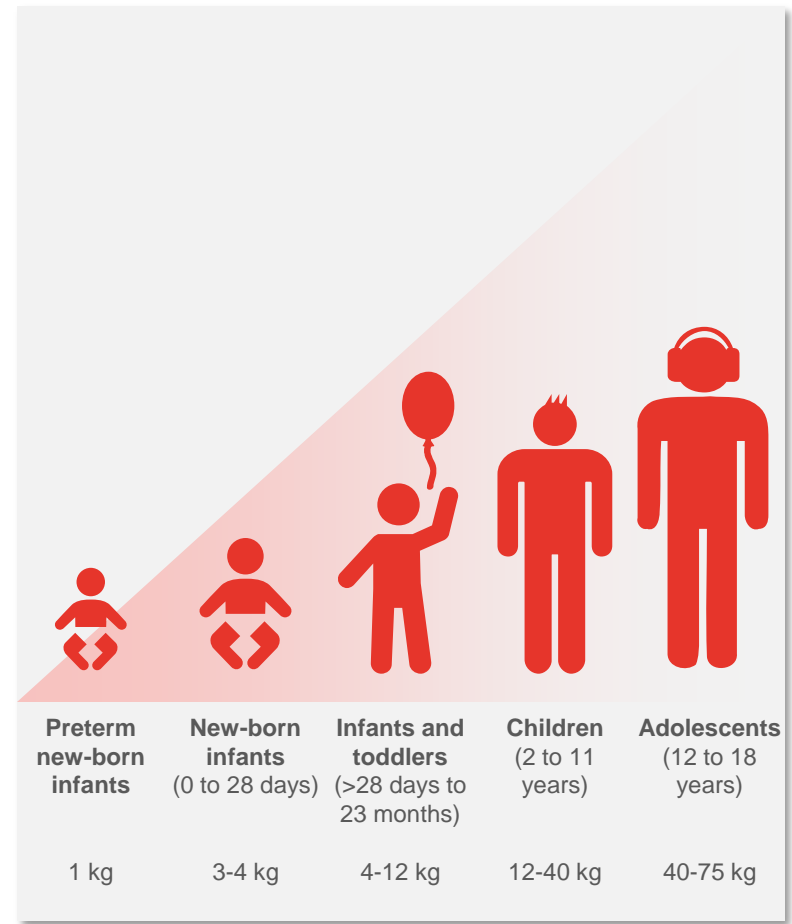
- (Neonatální) pacienti v intenzivní péči
- Pacienti se zavedenou (nas) gastrickou sondou
- Neurologicky postižení pacienti



Pediatrická populace

Vhodné formy pro dětské pacienty často nejsou dostupné na trhu

- Děti se rychle vyvíjejí a rostou, což vede ke změnám ve váze a v metabolismu
- Většina dětí neumí polykat do věku 4-6let
- Léčba u dětí často využívá off-label:
 - Více než 1/3 léčby u dětí



Geriatriciční pacienti

Geriatriciční pacienti vyžadují úpravu dávkování

- Metabolické poškození
- Zvýšená citlivost k nežádoucím účinkům
- Problémy s polykáním
- Ztráta vnímání chuti
- Polypragmazie (užívání většího množství léků současně)



Onkologie

Pacienti s rakovinou mají často obtíže s polykáním a trápí je sucho v ústech nebo nauzea v důsledku:

- Onemocnění (e.g. oropharyngeální, krční tumory)
- Chemoterapie
- Chirurgický zákrok
- Radiační terapie

Orální terapie může zvýšit kvalitu života:

- Umožňuje domácí léčbu
- Snižuje nutnost intravenózní aplikace
- Snižuje riziko infekce



Orální tekuté formy

- **Liquida peroralia** = roztoky, emulze nebo suspenze obsahující jednu nebo více léčivých látek ve vhodném vehikulu

Pomocné látky které nejsou příliš vhodné pro citlivé pacienty:

Látka	Funkce	Důvod k omezení
Benzyl alkohol	Korigens, solvent, konzervans	Metabolická acidoza, respirační/CNS útlum (deprese)
Karagenan	Suspensní agens	Studie na zvířatech zaznamenaly toxikologické účinky. Ovlivňuje glukozovou toleranci, inzulínovou rezistenci, poškozují buňky GIT
Barviva	Korigens	Alergické reakce
Ethanol	Solvent, konzervační látka (> 15%)	Toxické vedlejší účinky, především u dětí a seniorů
Glycerol	Korigens, zahušťovadlo	Zánětlivé projevy v GIT, až ulcerace, průjemy. Vysoká kalorická hodnota
Parabeny	Konzervans	Přecitlivělost
Sorbitol	Korigens, zahušťovadlo	Vysoká osmolarita; průjemy
Sukróza (saccharoza, cukr)	Korigens, zahušťovadlo	Není vhodná pro diabetiky; kazivost zubů

Suspenze versus roztok

Suspenze je heterogenní směs obsahující pevné částice v tekuté fázi

Suspenze je preferována oproti roztokům protože:

1. Spousta léčivých látek není vůbec nebo jen částečně **rozpustná** ve vodě
2. Některé léčivé látky jsou v roztoku **nestabilní**
3. Suspenze způsobují méně nepříjemných **chuťových** vjemů

Pokud suspenzi necháme stát delší dobu v klidu, pevné částice začnou klesat ke dnu (sedimentovat).

Suspenzi proto vždy doporučujeme před užitím opět zhomogenizovat důkladným protřepáním.



Solution



Sediment
Suspension

Vlastnosti suspenze

Suspenze by měla být

1. Stabilní (bez vzniku neroztřepatelného sedimentu)
2. Jednoduše homogenizovatelná (protřepáním)

Aby umožnila přesné a konstantní dávkování během léčby

Jak efektivně zabránit sedimentaci pevných částic?

- **Rozdrobnit** pevné částice co nejvíce ($< 180 \mu\text{m}$)
- Zvýšit **hustotu** tekutiny přidáním vhodných pomocných látek (př. *sukróza, glukóza, glycerol nebo sorbitol*)
- Zvýšit **viskozitu** přidáním bobtnavých látek (př. *karboxymethylcelulosa, karbomera, methylcelulosa, xanthanová guma nebo koloidní SiO_2*)

Solution



Sediment

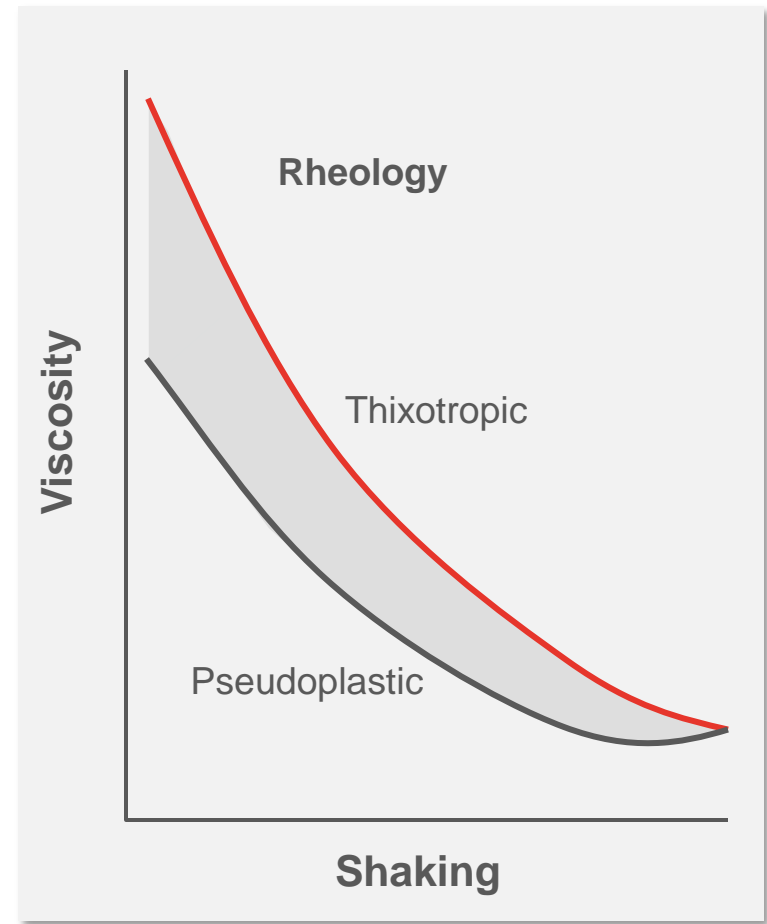


Viscosity

Aktivní suspenzní technologie

Ideální suspenze vykazuje dva druhy vlastností:

- **Tixotropie**
v klidu se viskozita zvyšuje a brání shluku sedimentu
- **Pseudoplasticita**
po protřepání se viskozita snižuje a zlepšuje a zrychluje homogenizaci



Perorální vehikula

Při přípravě suspenzí se často setkáme s použitím derivátů celulosy, v lékopisné kvalitě jsou dostupné např.: methylcelulosa, hypromellosa, karmelosa (Na⁺)

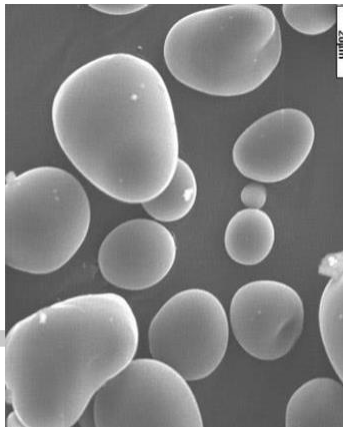
Forma	Konzervace	pH
Sirupus simplex		
1,5% methylcelulosi sol.		3 - 10
Glycerolum		5
SyrSpend [®] SF PH4 Liquid	benzoan sodný	4,2
SyrSpend [®] SF PH4 Prášek k rekonstituci 6,5g	bez konzervantu	4,2
SyrSpend [®] SF Alka Prášek k rekonstituci 6,3g	bez konzervantu	> 7,0

Univerzální vehikula používaná v zahraničí: Oral Solution NF, Oral solution Suger free, Suspension structured vehicle NF, Suspension structured vehicle, Suger free NF, Vehicle for Oral suspension NF, mikrokrystalická celulosa

Rheologické vlastnosti

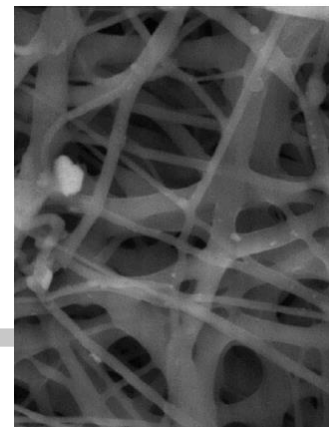
- **Škrob**

- Vysoká viskozita v klidu
- Nízká viskozita po protřepání
- Jednoduchá roztřepatelnost, rovnoměrná homogenizace LL
- Bezpečný pro většinu pacientů (celiakie, laktoza, ketogenní dieta)
- Široká kompatibilita, škrob je prakticky inertní k chemickým reakcím
- Neutrální chuť a krémový pocit v ústech



- **Methylcelulóza**

- Viskozita závisí na koncentraci
- Při vyšší viskozitě obtížněji zhomogenizovatelný, při nižší se zvyšuje riziko sedimentace
- Často v kombinaci s nevhodnými pomocnými látkami
- Velká plocha zvyšuje riziko interakcí
- Práškový pocit v ústech



Stabilita suspenze

Chemická

- Hydrolyza (ovlivněno pH)
- Oxidace (ovlivněno pH, světlem, teplotou nebo expozicí vzduchu)
- Voda je ve většině případů jednou z hlavních příčin degradace léčivé látky

Fyzikální

- (Ireverzibilní) sedimentace (rychlejší při nižší viskozitě)
- Krystalizace (může urychlit snížená teplota)
- Změny v konzistenci (inkompatibility)

Mikrobiologická

- Růst mikroorganismů (zpomaluje při snížené teplotě)
- Konzervace



Základ pro přípravu suspenze/sirupu

Kompatibilní látky:

Kyselý pH:

Amytriptylin
Baclofen
Paracetamol
Domperidon
Gabapentin
Hydrokortizon
Kaptopril
Karbamazepin
Ketokonazol
Klonazepam
Itrakonazol

Labetalol (tablety)
Lamotrigin
Lisinopril
Loperamid HCL
Melatonin
Metronidazol benzoát
Midazolam HCl
Naproxen
Nitrofurantoin
Nifedipin
Paracetamol
Pyridoxin (Vit. B6)
Phenobarbital
Propranolol HCl
Ranitidin HCl

Sertralin HCl
Cyklosporin A
Verapamil
Vankomycin
Sildenafil citrát
Simvastatin
Spironolakton
Sulfasalazin
Sumatriptan
Tetracyklin
Thiamin (Vit. B1)
Trimetoprim
Tramadol HCl
Ursodeoxycholová kyselina
(ursodiol)

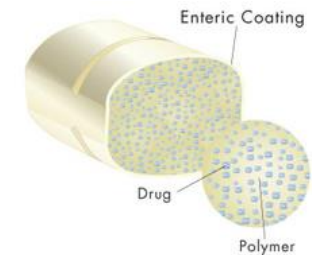
Zásadité pH:

Omeprazol
Furosemid

Léčivé látky

Zdroj léčivých látek pro magistraliter:

1. Lékopisná surovina
2. Existující léčivo (tableta, kapsle, roztok pro injekci, etc.)



Problematické jsou především formy s modifikovaným uvolňováním a enterosolventními obaly

Užívání surovin je vhodnější z hlediska redukce:

- Chyb při přepočtu
- Pomocných látek v HVLP (inkompatibility)
- Minimalizace počtu pevných částic v suspenzi
- Nestejnoměrné rozprostření různě velkých částic v suspenzi



Omeprazolium

Léčivo trávicího traktu

- inhibitor protonové pumpy

Indikace:

- refluxní ezofagitida
- léčba žaludečních vředů
- léčba duoden. vředů a erozí
- dyspepsie



Omeprazolum



Suspenze s omeprazolem

Rp.

Omeprazoli 0,2

SyrSpend® SF Alka 6,3

Aqua pur. ad 100,0

Omeprazolové kapsle

Omeprazolum 0,002 g

M.f.cps.

D.t.d. No

Omeprazolum

Omeprazolové kapsle

Omeprazolum 0,002 g

M.f.cps.

D.t.d. No

- *při použití suroviny je nutné přidat hydrogenuhličitan sodný (v poměru 1 mg omeprazolu / min. 27,5 mg hydrogenuhličitanu sodného)*
- *rozvažování pelet s GIT-rezist. obalem (nedrtit!)*



Domperidon

- Antagonista dopaminu s antiemetickými účinky
- Antiemetikum, prokinetikum
- Dávkování u dětí dle ČL (rozdělené do 3 dávek)
 - p.o. 0,2-0,4 mg/kg/den
 - p.r. 4mg/kg/den

Lékové formy:

- ✓ Perorální suspenze
- ✓ Rektální čípky (10, 20, 30, 60mg)
- ✓ Želatinové tobolky



Domperidon

Perorální suspenze s domperidonem 1 mg / 5 mg v 1 ml

Rp.

Domperidoni	0,1/0,5
Hypromellosi (100 000)	0,5
Glyceroli 85 %	5,0
Saccharini natrici	0,1
Polysorbati 80	0,2
Aurantii dulcis etherol.	0,1
Aq. conservantis	ad 99,0
M.f. susp.	

Rp.

Domperidoni	0,1/0,5
SyrSpend SF PH4	ad 100,0



Propranololi hydrochloridum

- Dobře rozpustný ve vodě a v ethanolu
- Optimální stabilita pH 2,8 - 4

Propranololový sirup 2mg/ml

<i>Propranololi HCl</i>	0,2 g
<i>SyrSpend SF PH4</i>	ad 100,0 g

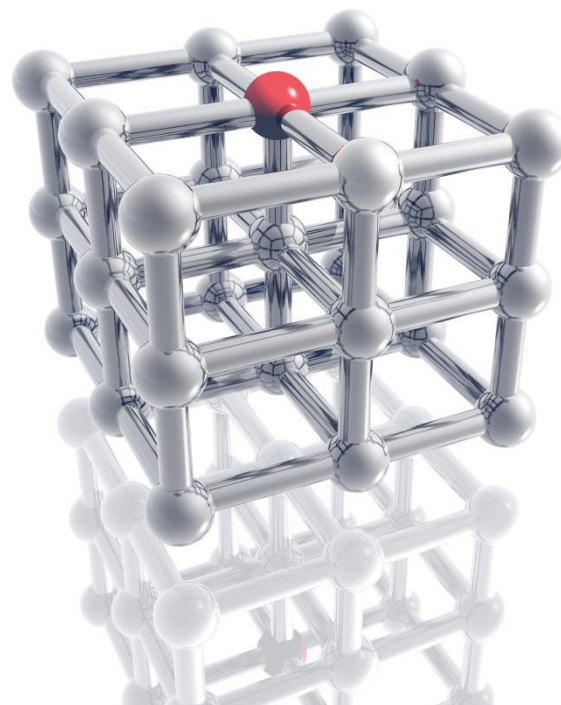
Propranololový sirup 2mg/ml

<i>Propranololi HCl</i>	0,20 g
<i>Acidum citric.monohydr.</i>	0,84 g
<i>Natrii hydrogenphosphas</i>	0,74 g
<i>Natrii benzoas</i>	0,05 g
<i>Sirupus simplex</i>	64,0 g
<i>Aq. pro inj.</i>	ad 114,0 g
<i>(= ad 100 ml)</i>	

(2)Klovrzová S. et al. Individuálně připravovaná léčiva pro pediatrii. 1.vydání. Praha: Galén, 2013: 103.

Sildenafil citras

- původně antihypertenzivum a lék na anginu pectoris
- známější v terapii erektilní dysfunkce
- ✓ jeho hypotenzní účinek se stal základem terapie **plicní arteriální hypertenze** (PAH)
- ✓ v současné době je sildenafil registrován pro léčbu PAH v USA a EU



Sildenafil citras

- **Rozpnění do kapslí**

Rp.

Sildenafil citr. 0,01

Massae pro cps./lactosi monoh. q.s

D.t.d. No. X (decem)

- **Příprava sirupu**

Rp.

Sildenafil citras 1,0

SyrSpend® SF PH4 ad 100,0



Základ pro přípravu suspenze/sirupu

Příprava suspenze:

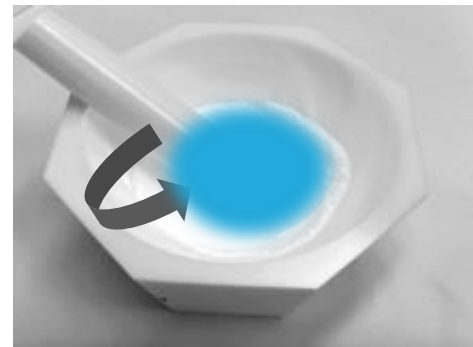
- ✓ Probíhá dle vhodným technologickým postupem (*schválený technologický předpis, lékopisný článek, odborné publikace*)
 - Např.: rozpouštění methylcelulosy/hypromellosy v horké vodě
- ✓ Při přípravě vodných perorálních roztoků bez protimikrobních přísad (*sine antimikrobico, s.a.*) je během přípravy třeba minimalizovat možnost kontaminace (doporučováno skladovat za snížené teploty)
- ✓ Adjustace do vhodných obalů
 - přesné dávkování a minimalizace kontaminace v průběhu užívání
 - dostatečný prostor pro homogenizaci (protřepání)
 - Vzduchotěsný obal

Základ pro přípravu suspenze/sirupu

Příprava suspenze při použití suspenzních vehikul:

TEKUTÁ FORMA (již obsahuje vodu)

- I. Rozdrobnit a suspendovat léčivou látku v malém množství vhodné tekutiny (obzvláště LL nerozpustné ve vodě je vhodné navlhčit před zpracováním vhodným vehikulem)
- II. Postupně přidávat vehikulum metodou geometrického ředění do finálního množství
- III. Důkladně zamíchat a adjustovat do vhodné lékovky



Základ pro přípravu suspenze/sirupu

Příprava suspenze při použití suspenzních vehikul:

PRÁŠK K REKONSTITUCI

- I. Smísit předvážené množství prášku vehikula s požadovaným množstvím léčivé látky (léčivo vždy důkladně rozdrobnit) v lékovce
- II. Přidat vodu (aqua purificata ad 100,0) a intenzivně protřepat



Základ pro přípravu suspenze/sirupu

Příprava suspenze při použití suspenzních vehikul:

PRÁŠEK K REKONSTITUCI

- III. Adjustovat do vhodné lékovky – dostatečný prostor pro protřepání, případně bezpečnostní uzávěr
- IV. Přidat vhodné odměrné zařízení – např.: odměrná stříkačka s adaptérem

„Adde syringam mensioram“

- Přidej odměrnou stříkačku



Hydrofilní mast'ové základy



Hydrofilní mast'ové základy

	Obsah vody [%]	Další hydrofilní složky	pH vehikula	konzervant	poznámka
AmbiFarm Ambiderman Cremor base A	70	5 % (PPG)	6,4-6,9	parabeny	anionaktivní, citlivý na změny pH
BasiFarm Cremor Basalis Basiscreme DAC	40	10 % (PPG)	5-6	PPG	-
Cremor anionicus	70	-	7-7,6	parabeny	anionaktivní
NeoFarm Crm. Neoaquasorb Cremor base N	40	10 % (glycerol)	4,6-5,0	parabeny, kys. sorbová, kys. dehydrooctová	kyselé pH
Excipial krém	64	-	5,1-5,5	chlorhexidin, triklosan	interakce s chlorhexidinem

Cremor basalis

Neiontový, hydrofilní krémový základ typu olej ve vodě O/V	Konzervován propylenglykolem (20 % ve vodné fázi)
Vyrovnaný podíl vodné a olejové fáze	Stabilní v širokém rozmezí pH 2-12
Ambifilní charakter (lze zapracovat až 80 % vody a 15 - 20 % oleje)	Inkompatibilní s fenolickými látkami (tanin, triklosan, kyselina salicylová nad 5%)
pH krému 5-6	Vyšší obsah emulgátorů

Cremor basalis

Použití

A) Samostatně

- **na suchou pokožku, při svědění**, atopické dermatidě, psoriáze
- u **subakutních a chronických dermatid** pro vysoký obsah lipofilní fáze (má nižší chladivý účinek)

B) Magistraliter příprava

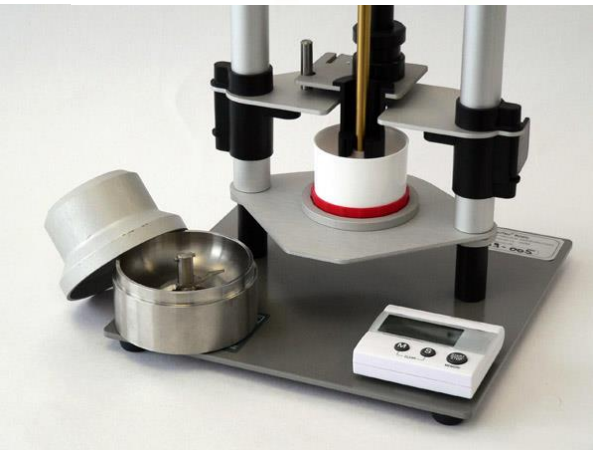
- **vehikulum polotuhých topických přípravků**
- zapracování celé řady léčiv, včetně některých problematických látek a jejich kombinací
- základ pro přípravky s **protizánětlivým a antiinfekčním** účinkem (v NRF je používán jako základ u všech lokálních kortikosteroidů)

Kompatibilní látky

Látky neionogenní	Látky kationaktivní	Látky anionaktivní
dexpanthenol 5 %	cetrimid 0,5 %	ichthamol 10 %
dimethylsulfoxid 50 %	ethakridin-laktát 1 %	iod-povidon 10 %
erythromycin	gentamicin-sulfát 0,2 %	kliochinol 5 %
chloramfenikol	chlorhexidin-diglukonát 1 %	tinktura z kamenouhelného dehtu 10 %
kafr 5 %	lidokain-hydrochlorid	
klotrimazol 1 %	mikonazol-nitrát 2 %	
kortikosteroidy	neomycin-sulfát 0,5 %	
Menthol 5 %	polihexanid 0,04 %	
nystatin 100.000 mj/g	septonex 0,5 %	
urea 10 %	oxid zinečnatý 10 %	

Převzato z Hašek J, Basiscreme DAC – nový krémový základ pro magistraliter přípravu II.;Prakt. lékáren. 2014; 10(6): 221–225

Obalový materiál pro adjustaci polotuhých forem



Př.: v subskripci receptu:
Da ad ollam Unguator - D. ad oll. Unguator

✓ Sofistikované systémy pro přípravu a adjustaci:

- Unguator®
- TopiTec®
- TopiClick®



- ✓ Umožňuje snadnou a hygieničtější manipulaci pro pacienta
- ✓ Vytlačení masti posuvným dnem – snížení rizika kontaminace produktu nevhodnou manipulací
- ✓ Různé nástavce – nosní, rektální, variotriska

Kortikosteroidy

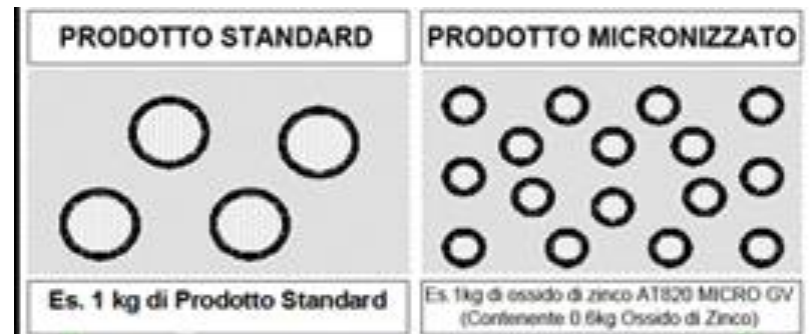
Tabulka 1. Rozdělení kortikosteroidních extern podle intenzity léčebného účinku

skupina, intenzita účinku	název léčiva a koncentrace	výrobní název	léková forma
I. slabě účinné	hydrocortison acetat 1%	Hydrocortison Léčiva	mast
	prednisolon 0,4%	Linola-H-fett N	krém
II. středně účinné	alclomethason dipropionat 0,05%	Afloderm	krém, mast
	dexamethason acetat 0,01% dexamethason acetat 0,025%	Dexamethazon Léčiva	krém mast
	hydrocortison butyrat 0,1%	Locoid Locoid lotion Locoid crelo Locoid lipocream	krém, mast roztok lotio krém
	triamcinolon acetonid 0,1%	Triamcinolon Ivax Triamcinolon Léčiva Triamcinolon HBF	lotio krém, mast krém
III. silně účinné	betamethason dipropionat 0,05%	Diprosone Beloderm Kuterid	krém, mast
	betamethason valerát 0,1%	Betnovate	krém, mast
	fluocinolon acetonid 0,025%	Flucinar Gelargin	gel, mast gel
	fluticason propionat 0,05%	Cutivate krém Cutivate mast	krém mast
	methylprednisolon aceponat 0,1%	Advantan krém Advantan mastný krém Advantan mléko	krém krém lotio
	mometason furoat 0,1%	Elocom	krém, mast, roztok
	prednicarbat 0,25%	Dermatop	krém, mast
IV. velmi silně účinné	clobetasol propionat 0,05%	Dermovate	krém, mast

Kortikosteroidy

Mikronizovaná forma

- Mikronizace je proces mletí, při kterém je mletý materiál zmenšen na extrémně malé částice.
- ✓ Zlepšení rozpustnosti
- ✓ Zlepšení stability
- ✓ Zlepšení biodostupnosti



<http://www.degrandisrl.it/processomicronizzazione-eng.html>

Dexamethazon

Dexamethazonum

- Bílý nebo téměř bílý krystalický prášek
- Prakticky nerozpustný ve vodě, mírně rozpustný v ethanolu, těžce rozpustný v dichlormethanu

Dexamethazon acetát

- Bílý nebo téměř bílý krystalický prášek
- Prakticky nerozpustný ve vodě, snadno rozpustný v acetonu a v lihu 96%, těžce rozpustný v dichlormethanu

Dexamethasoni acetatas solutio 1%

- Roztok dexamethason-acetátu v propylenglykolu (*dexamethazonová triturace*)

Dexamethasoni acetatas 1,0 g

Propylenglycolum ad 100,0 g

Krém s dexamethasonem 0,01%

- **Rp.**

Dexamethasoni acetate

0,01

Cremae basalis

ad 100,0

- **Použití:** k léčbě zánětlivých a svědivých projevů kožních onemocnění
- **Příprava:** pro přípravu lze použít jak substanci (rozetřít s 1g Triglycerida saturata media), tak trituraci v propylenglykolu.
- **Použitelnost:** 1 měsíc

Betamethazon

Betamethason-valerát je stabilnější v kyselější oblasti pH

- lze kombinovat s kyselinou salicylovou

Betamethason-dipropionát lze kombinovat s léčivy stabilními v mírně kyselém až neutrálním pH

- Triturace: PPG není vhodný z hlediska rozpustnosti
12,8% v rýžovém škrobu
1,28% zásobní hydrofobní masti (*1,28 g betamethason-dipropionátu, 2,72 g tekutého parafínu a 96 g bílé vazelíny*)

KORTIKOSTEROIDY

Betamethasoni valeras	0,1
Acidum salicylicum	5,0
Cremor anionicus	ad 100,0

Betamethasoni valeras	0,1
Acidum salicylicum	3,0
Alcohol isopropylicus 35%	ad 100,0

Mast s gentamicinem a betamethasonem

- **Rp.**

<i>Gentamicini sulfatis</i>	0,167
<i>Betamethasoni dipropionatis</i>	0,0192/0,064
<i>Paraffini liquidi</i>	15,0 seu 20,0
<i>Vaselini albi ad</i>	100,0
M. f. ung	

- Vhodná alternativa k ředěné Belogent masti
- **Použitelnost:** 1 měsíc

Krém s betamethasonem a gentamicinem

- **Rp.**

<i>Gentamicini sulf.</i>	<i>0,167</i>
<i>Betamethasoni diprop.</i>	<i>0,0192 seu 0,02</i>
<i>Cremoris basalis</i>	<i>ad 100,0</i>

- Vhodná alternativa k Belogent krému
- **Použitelnost:** 1 měsíc

Kortikosteroidy

Kombinace kortikoidu s antiinfektivy



Rp.

<i>Mometasoni fuoratis</i>	0,015/0,03/0,1
<i>Carbethopendecinii bromidi</i>	0,2
<i>Cremoris basalis</i>	ad 100,0

Rp.

<i>Mometasoni fuoratis</i>	0,015/0,03/0,1
<i>Clotrimazoli</i>	1,0
<i>Cremoris basalis</i>	ad 100,0

Nifedipin

Vlastnosti

- Blokátor kalciového kanálu
- Žlutý krystalický prášek
- Prakticky nerozpustný ve vodě, snadno rozpustný v acetonu, těžce rozpustný v ethanolu
- Fotosenzitivní – chránit před světlem

Uplatnění

- Kardiologické indikace:
 - Magistralliter kapsle pro děti
- Konzervativní léčba análních fisur
 - Relaxace tonu sfinkteru umožňuje lepší prokrvení v oblasti svěrače a tím lepší hojení.

Nifedipin

Hydrofilní krém s nifedipinem 0,3% a lidokain-hydrochloridem 1,5%



Rp.

Nifedipini	0,3
Lidocaini hydrochloridi	1,5
Cremoris basalis	ad 100,0

- Konzervativní léčba akutních a chronických análních fisur

Miconazolum



Hydrofilní krém s mikonazolem 2%

Rp.

Miconazoli 2,0

Cremoris basalis ad 100,0

M.f. crm.

Orofaringeální kandidózy

Kvasinkové infekce kůže a dutiny ústní
(moučnivka, soor)

Projevy:

- Bílé povlaky na patře, zadní části dutiny ústní a na jazyku
- Zápach z úst
- Časté u malých dětí

Léčiva na ústupu
Genciánová violet', Borax

Současný trend
MIKONAZOL
NYSTATIN



Převzato z www.symptomty.cz

Miconazolium

Orální gel s mikonazolem 2%



Rp.

Miconazoli	0,8
Hypromellosi 4 000	1,2
Glyceroli 85%	6,8
Limonis etherol	gtt II (duas)
Aquae conserv.	ad 40,0
M.f.gelat.	

2 – 3% hypromelosity – dle viskozity a potřeby

Miconazolium



Dávkování:

Dospělí 4× denně 2,5 ml

Kojenci od 4 měsíců a děti do 2 let

4× denně 1,25 ml

Orální gel s mikonazolem 2%

- **Indikace:**

léčba a profylaxe kandidóz orofaryngeální dutiny a gastrointestinálního traktu

- **Upozornění:**

Alergie na složky přípravku, p.o.

antikoagulancia, simvastatin, lovastatin

Nystatin

Antimykotikum



- Žlutý hygroskopický prášek citlivý na vlhko a světlo
- Prakticky nerozpustný ve vodě, těžce rozpustný v metanolu, prakticky nerozpustný v éteru a etanolu, snadno rozpustný v dimetylsulfoxidu
- Prakticky se nevstřebává (kůže, sliznice, GIT)
- Vzhledem k rozpustnosti v magistraliter připravujeme zásadně suspenze

Nystatin



Nystatinová suspenze 50 000 IU/g

Nystatini 1 000 000 UI

Glyceroli 85% ad 20,0

M. f. susp.

D. S. 4–6× denně nanášet na postižená místa
na sliznici dutiny ústní

Nystatinová izotonická suspenze

Nystatini 2 000 000 IU

Metylcellulosi 0,3

Glyceroli 85% 0,6

Aq. purif. ad 20,0

M. f. susp.

D. S. 3–6× denně 0,5–1,0 ml na postižená místa

Nystatin

Výpočet navážky pro přípravu s Nystatinem

$$\text{Navážka} = \frac{A}{10 \cdot a \cdot (100-s)}$$

A – požadovaná aktivita nystatinu (v IU - international units)

a – výrobcem uvedená aktivita substance nystatinu (uvedeno v certifikátu o ověření jakosti nebo na etiketě v IU/mg)

s – ztráta sušením (uvedeno v certifikátu nebo na etiketě v %)

Praktický příklad:

Připravte 20g nystatinové suspenze o síle 50 000 IU/g .

Budeme potřebovat Nystatinum v celkové aktivitě A: 1 000 000 IU (vypočteno z 50 000 IU v 20g). V Certifikátu od distributora nebo na etiketě dohledáme aktivitu produktu a ztrátu sušením:

Dosadíme do vzorce: $1\,000\,000 / 10 \cdot 7077 \cdot (100 - 0,9) = 0,1426$

Navážka pak vypadá takto:

Nystatini (7077IU/mg)	0,14	Těžké kovy	<=20	Vyhovuje	µg/g
Glyceroli 85%	ad 20,0	Ztráta sušením	<=5,0	0,9	%
		Síranový popel	<=3,5	0,2	%
		TSE/BSE	nekontaminováno TSE/BSE rizikovým materiálem	Vyhovuje	
		Zbytková rozpouštědla	CPMP/ICH/283/95	Vyhovuje	
		STANOVENÍ ÚČINNOSTI			
		Limit účinnosti	>=4400	7077	IU/mg
		Limit účinnosti pro p.o.podání	>=5000	7077	IU/mg

Jít s trendy



fagronacademy@fagron.cz

- Nové základy nabízí nové možnosti individualizované terapie.
- Děkuji za pozornost!