

ZÁKLADNÍ PRAKTICKÁ CVIČENÍ Z FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

Zdeňka Šklubalová

a kolektiv

KAROLINUM

Základní praktická cvičení z farmaceutické technologie

Zdeňka Šklubalová a kolektiv

Recenzovaly:

doc. PharmDr. Ruta Masteiková, CSc.

PharmDr. Sylva Klovrczová, Ph.D.

Autorský kolektiv:

doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

doc. Jarmila Zbytovská, Dr. rer. nat.

doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

PharmDr. Ondřej Holas, Ph.D.

PharmDr. Andrej Kováčik, Ph.D.

Dr. Georgios Paraskevopoulos, Ph.D.

PharmDr. Petra Sváčinová, Ph.D.

PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D.

PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.

Vydala Univerzita Karlova

Nakladatelství Karolinum

Sazba DTP Nakladatelství Karolinum

Vydání první

© Univerzita Karlova, 2020

© Zdeňka Šklubalová a kolektiv, 2020

ISBN 978-80-246-4561-2

ISBN 978-80-246-4582-7 (online : pdf)



Univerzita Karlova

Nakladatelství Karolinum 2020

www.karolinum.cz

ebooks@karolinum.cz

Obsah

Předmluva	9
1/ Úvod do praktických cvičení z farmaceutické technologie	11
1.1 Složení léčivých přípravků ve vztahu k přípravě	13
1.2 Zásady práce v laboratoři při přípravě léčivých přípravků	14
1.2.1 Požadavky na stabilitu	16
1.2.2 Nádoby a pomůcky používané pro přípravu léčivých přípravků	17
1.2.3 Farmaceutické obaly používané v přípravě léčivých přípravků	18
1.2.4 Označování a skladování léčivých a pomocných látek	19
1.2.5 Označování přípravků	20
1.3 Základní pravidla magistraliter práce a technologických postupů	21
1.3.1 Rozdrobňování a prosévání	21
1.3.2 Vážení	21
1.3.3 Mísení	23
1.3.4 Zahřívání, chlazení	24
1.3.5 Filtrace	24
2/ Farmaceutické roztoky	25
2.1 Charakterizace roztoků	25
2.2 Lékopisné rozdělení roztoků	25
2.3 Rozpuštěnost látek	26
2.4 Pomocné látky pro přípravu roztoků	27
2.4.1 Rozpouštědla	27
2.4.2 Protimikrobní přísady	28
2.4.3 Antioxidanty	29
2.4.4 Další pomocné látky v roztocích	29
2.5 Metody přípravy roztoků	29
2.5.1 Prosté rozpouštění	30
2.5.2 Příprava chemickou reakcí	30
2.5.3 Příprava s využitím látek usnadňujících rozpouštění	30
2.6 Adjustace a uchovávání roztoků	31
2.7 Příprava roztoků prostým rozpouštěním	31
2.7.1 Konzervační voda – Aqua conservans	31
2.7.2 Roztok kyseliny borité 3% – Acidi borici solutio 3%	32
2.7.3 Jarischův roztok – Solutio Jarisch	32
2.7.4 Roztok tetraboritanu sodného glycerolový – Natrii tetraboratis solutio glycerolica	32
2.7.5 Kafrový líh – Camphorae spiritus	33
2.7.6 Roztok Fraeserův – Solutio Fraeser	33
2.7.7 Kutvirtovo kloktadlo s formaldehydem – Formaldehydi Kutvirti gargarisma	33
2.7.8 Roztok propranolol-hydrochloridu s hydrogenfosforečnanem sodným – Propranololi hydrochloridi solutio cum natrii hydrogenophosphate	34

2.8	Příprava roztoků chemickou reakcí	34
2.8.1	Lih s draselným mýdlem – Spiritus saponis kalini	34
2.8.2	Mýdlový lih – Spiritus saponatus	35
2.8.3	Roztok hydroxidu vápenatého – Calcii hydroxidi solutio	35
2.9	Příprava roztoků s využitím metody solubilizace	36
2.9.1	Roztok jódu vodný – Solutio iodi aquosa	36
2.9.2	Roztok jódu glycerolový – Solutio iodi glycerolica	36
2.9.3	Roztok jódu ethanolický – Solutio iodi ethanolica	37
2.9.4	Vodný roztok mentholu a kafru	37
2.10	Recepturní příklady roztoků	37
2.10.1	Roztok furosemidu – Furosemidi solutio	37
2.10.2	Roztok sotalol-hydrochloridu – Sotaloli hydrochloridi solutio	38
2.10.3	Ušní kapky s tetraboritanem sodným	38
2.10.4	Nosní kapky s targesinem	38
2.10.5	Vodný roztok mentholu	39
2.10.6	Schollův roztok – Solutio Scholli	39
3/	Sirupy	40
3.1	Charakterizace sirupů	40
3.2	Pomocné látky pro sirupy	40
3.2	Stabilita sirupů	41
3.4	Metody přípravy sirupů	41
3.5	Adjustace a uchovávání sirupů	42
3.6	Příprava sirupů	42
3.6.1	Prostý sirup – Sirupus simplex	42
3.6.2	Jitrocelový sirup – Plantaginis sirupus	43
3.6.3	Proskurníkový sirup – Althaeae sirupus	43
3.6.4	Složený tymiánový sirup – Thymi sirupus compositus	43
4/	Aromatické vody	44
4.1	Charakterizace aromatických vod	44
4.2	Pomocné látky v aromatických vodách	44
4.3	Metody přípravy aromatických vod	44
4.4	Příprava aromatických vod	45
4.4.1	Mátová voda – Menthae piperitae aqua	45
4.5	Recepturní příklady s využitím aromatických vod	45
4.5.1	Citrónová voda	45
4.5.2	Citrónová pleťová voda	45
4.5.3	Kofeinová pleťová voda	46
5/	Farmaceutické slizy	47
5.1	Charakterizace slizů	47
5.2	Metody přípravy slizů	48
5.3	Stabilita slizů	48
5.4	Příprava slizů	49
5.4.1	Tragantový sliz – Tragacanthae mucilago	49
5.4.2	Hypromelosový sliz – Hypromellosi mucilago	49
5.4.3	Methylcelulosový sliz – Methylcellulosi mucilago	50
5.5	Recepturní příklady s využitím slizů	50
5.5.1	Umělé sliny	50
5.5.2	Ústní voda s lidokainem	50
6/	Farmaceutické gely	51
6.1	Charakterizace gelů	51
6.1.1	Hydrofilní gely	52
6.1.2	Lipofilní gely	52

6.2	Vlastnosti gelů a jejich stabilita	53
6.3	Adjustace a uchovávání gelů	53
6.4	Příprava gelů	53
6.4.1	Bentonitová disperze – Bentoniti dispersio	53
6.4.2	Disperze koloidního bezvodého oxidu křemičitého – Silicae colloidalis anhydrica dispersio	54
6.4.3	Gel želatiny – Gelatinae gelatum	55
6.4.4	Měkká zinková želatina – Zinci oxidi gelatina mollis	55
6.4.5	Glycerolová masť – Glyceroli unguentum	55
6.4.6	Gel karbomerů – Carbomeri gelatum	56
6.4.7	Gel sodného mýdla v ethanolu – Saponato-camphoratum linimentum	56
6.4.8	Gel poloxameru ve vodě	57
6.5	Recepturní příklady gelů	57
6.5.1	Orální prokainové globule	57
6.5.2	Gentamicinový gel	58
6.5.3	Orální gel s mikonazolem	58
6.5.4	Gel trolaminové soli karbomerů	58
7/	Farmaceutické suspenze	59
7.1	Charakterizace suspenzí	59
7.2	Stabilita a stabilizace suspenzí	59
7.3	Pomocné látky pro přípravu suspenzí	60
7.4	Metody přípravy suspenzí	61
7.5	Příprava suspenzí kondenzační metodou	61
7.5.1	Suspenze uhličitanu vápenatého – Calcii carbonatis suspensio	61
7.6	Příprava suspenzí dispergační metodou	62
7.6.1	Suspenze se sírou	62
7.6.2	Suspenze oxidu zinečnatého – Zinci oxidi suspensio	62
7.6.3	Suspenze oxidu zinečnatého s ichthamolem – Zinci oxidi suspensio cum ichthammolo	62
7.6.4	Suspenze oxidu zinečnatého s mentholem – Zinci oxidi suspensio cum mentholo	63
7.7	Recepturní příklady suspenzí	63
7.7.1	Základ pro perorální suspenze	63
7.7.2	Omeprazolová suspenze 2 mg/ml	63
7.7.3	Omeprazolová suspenze SyrSpend	64
7.7.4	Nystatinová suspenze izotonická	64
7.7.5	Nystatinová suspenze s benzokainem	64
7.7.6	Flukonazolová suspenze 10 mg/ml	64
7.7.7	Suspenzní gel s budesonidem	65
8/	Farmaceutické emulze	66
8.1	Charakterizace emulzí	66
8.2	Stabilita a stabilizace emulzí	66
8.3	Pomocné látky pro přípravu emulzí	68
8.4	Metody přípravy emulzí	68
8.5	Příprava emulzí anglickou metodou	69
8.5.1	Emulze s tekutým parafinem a fenolftaleinem – Paraffini liquidi emulsio cum phenolphthaleino	69
8.5.2	Emulze s tekutým parafinem – Paraffini liquidi emulsio	70
8.6	Příprava emulzí kontinentální metodou	70
8.6.1	Olejová emulze – Emulsio oleosa	70
8.7	Příprava emulzí metodou in situ	70
8.7.1	Bílý liniment – Linimentum ammoniatum	70
8.7.2	Vápenný liniment – Linimentum calcis	71
8.8	Recepturní příklady emulzí	71
8.8.1	Dermatologický emulzní základ	71
8.8.2	Hydrofilní emulze s betamethasonem 0,05%	71
8.8.3	Emulze s pšeničným olejem	71
8.8.4	Bártíkovo mazání na žíly	72

9/ Masti	73
9.1 Charakterizace mastí	73
9.2 Pomocné látky pro přípravu mastí	73
9.2.1 Rozdělení mast'ových základů	74
9.2.2 Komerční mast'ové základy	74
9.3 Obecná pravidla přípravy mastí	75
9.4 Příprava složených mast'ových základů	76
9.4.1 Makrogolová mast – Macrogoli unguentum	77
9.4.2 Mast s alkoholy tuku z ovčí vlny – Alcoholum adipis lanae unguentum	77
9.4.3 Cetanolová mast – Alcoholis cetylici unguentum	77
9.4.4 Emulgující aniontová mast – Unguentum emulsificans anionicum	77
9.4.5 Emulgující neiontová mast – Unguentum emulsificans nonionicum	78
9.4.6 Prostá mast – Unguentum simplex	78
9.4.7 Prostá oční mast – Unguentum ophthalmicum simplex	79
9.4.8 Mast'ový základ pro antibiotika – Unguentum constituens pro antibioticis	79
9.4.9 Měkká mast – Unguentum molle	79
9.5 Příprava roztokových mastí	80
9.5.1 Derivační mast – Unguentum derivans	80
9.6 Příprava suspenzních mastí	80
9.6.1 Mast s kyselinou boritou 10% – Acidi borici unguentum 10%	80
9.6.2 Mast s kyselinou salicylovou – Acidi salicylici unguentum	80
9.6.3 Mast s kyselinou salicylovou 1% a levandulovou silicí – Acidi salicylici unguentum 1% cum lavandulae etheroleo	81
9.6.4 Mast s oxidem zinečnatým – Zinci oxidi unguentum	81
9.6.5 Whitfieldova mast – Unguentum Whitfield	81
9.6.6 Mast s rybím olejem složená – Jecoris aselli unguentum compositum	82
9.7 Příprava emulzních mastí	82
9.7.1 Ichthamolová mast – Ichthammoli unguentum	82
9.7.2 Mast s dusičnanem stříbrným složená – Argentī nitratis unguentum compositum	82
9.8 Příprava suspenzně-emulzních mastí	83
9.8.1 Kafrová mast s ichthamolem – Camphorae unguentum cum ichthammolo	83
9.8.2 Mast se sírou a resorcinolem – Sulfuris unguentum cum resorcinolo	83
9.8.3 Cetanolová mast s oxidem zinečnatým – Alcoholis cetylici unguentum cum zinci oxidum	83
9.9 Recepturní příklady mastí	83
9.9.1 Makrogolová mast s lidokainem 5%	83
9.9.2 Mast s dexamethazonem	84
9.9.3 Zinková mast s mikonazol-nitrátem 2%	84
9.9.4 Mast s levomentholem	84
9.9.5 Mast s mandlovým olejem, dimetikonem a vitaminem E	84
10/ Krémy	85
10.1 Charakterizace krémů	85
10.2 Komerční krémové základy	85
10.3 Metody přípravy krémů	87
10.4 Příprava krémů	88
10.4.1 Cetanolvý krém – Alcoholis cetylici cremor	88
10.4.2 Krém s alkoholy tuku z ovčí vlny – Alcoholum adipis lanae cremor	88
10.4.3 Aniontový krém – Cremor anionicus	88
10.4.4 Neiontový krém – Cremor nonionicus	88
10.4.5 Krém s aluminium-acetotararátém – Aluminii acetotartratis cremor	89
10.4.6 Chladivý krém – Cremor refrigerans	89
10.4.7 Změkčující krém – Cremor leniens	89
10.5 Příprava krémů metodou in situ	90
10.5.1 Stearinový krém I – Cremor stearini I	90
10.5.2 Stearinový krém II – Cremor stearini II	90
10.6 Recepturní příklady krémů	90
10.6.1 Kationtový čistící krém	90
10.6.2 Krém k promazání	91
10.6.3 Krém s mikonazolem	91
10.6.4 Krém na svědivá ložiska	91

10.6.5	Krém s močovinou	91
10.6.6	Krém s metronidazolem a ichthamolem	91
10.6.7	Krém na ekzém	91
10.6.8	Hydrofilní krém s močovinou a kyselinou mléčnou	92
11/	Pasty	93
11.1	Charakterizace past	93
11.2	Postup přípravy past	93
11.3	Příprava past	94
11.3.1	Zinková pasta – Zinci oxidi pasta	94
11.3.2	Zinková pasta měkká – Zinci oxidi pasta mollis	94
11.3.3	Zinková pasta s kyselinou salicylovou – Zinci oxidi pasta salicylata	94
11.3.4	Pasta se sírou 50% – Sulfuris pasta 50%	94
11.3.5	Pasta se sírou složená – Sulfuris pasta composita	94
11.4	Recepturní příklady past	95
11.4.1	Lasarova pasta	95
11.4.2	Pasta s ichthamolem	95
11.4.3	Endiaronová pasta s dexamethazonem	95
11.4.4	Sulzbergerova měkká pasta	95
11.4.5	Tetracyklinová pasta	95
12/	Čípky	96
12.1	Charakterizace čípků	96
12.2	Pomocné látky pro přípravu čípků	96
12.3	Předepisování individuálně připravovaných čípků	97
12.4	Metody přípravy čípků	98
12.4.1	Vylévání	98
12.4.2	Lisování	101
12.5	Adjustace čípků	101
12.6	Příprava čípků vyléváním	101
12.6.1	Paracetamolové čípky – Paracetamoli suppositoria	101
12.6.2	Ibuprofenové čípky – Ibuprofeni suppositoria	102
12.6.3	Ichthamolové čípky – Ichthammoli suppositoria	102
12.6.4	Glycerolové čípky – Glyceroli suppositoria	102
12.7	Recepturní příklady čípků	103
12.7.1	Čípky s metronidazolem	103
12.7.2	Čípky na hemoroidy I	103
12.7.3	Čípky na hemoroidy II	103
13/	Vaginální kuličky	104
13.1	Charakterizace vaginálních kuliček	104
13.2	Pomocné látky pro přípravu vaginálních kuliček	104
13.2.1	Glycerogel želatiny – Glycerogelatum gelatinae	104
13.3	Metody přípravy vaginálních kuliček	105
13.4	Adjustace vaginálních kuliček	106
13.5	Příprava vaginálních kuliček vyléváním	106
13.5.1	Vaginální kulička s tetraboritanem sodným – Natrii tetraboratis globulus	106
13.5.2	Vaginální kulička se sulfathiazolem – Sulfathiazoli globulus	107
13.5.3	Vaginální kulička s ichthamolem – Ichthammoli globulus	107
14/	Perorální prášky	108
14.1	Charakterizace perorálních prášků	108
14.2	Pomocné látky pro přípravu perorálních prášků	108
14.3	Postup přípravy dělených prášků	109
14.3.1	Postup dělení prášků do želatinových tobolek	109
14.3.2	Práce se strojkem na plnění želatinových tobolek	110
14.4	Příprava perorálních prášků	111
14.4.1	Antacidní prášky 1	111
14.4.2	Antacidní prášky 2	111
14.4.3	Antipyretické prášky 1	111

14.4.4	Antipyretické prášky 2	111
14.4.5	Prášky s nitrofurantoinem	111
14.4.6	Prášky k suplementaci draslíku	112
14.4.7	Prášky k suplementaci sodíku	112
14.4.8	Analgetické prášky 1	112
14.4.9	Antacidní prášky 3	112
14.5	Recepturní příklady perorálních prášků	112
14.5.1	Poláčkovo prášky	112
14.5.2	Analgetické prášky 2	113
14.5.3	Antacidní prášky 4	113
14.5.4	Prášky proti průjmům	113
15/	Zásypy	114
15.1	Charakterizace zásypů	114
15.2	Pomocné látky pro zásypy	114
15.3	Postup přípravy zásypů	114
15.4	Příprava zásypů	115
15.4.1	Antipruriginosní zásyp	115
15.4.2	Antiseboroický zásyp	115
16/	Inkompatibility v léčivých přípravcích	116
16.1	Terapeutické inkompatibility	117
16.2	Fyzikální a fyzikálně-chemické inkompatibility	117
16.3	Chemické inkompatibility	118
16.4	Řešení inkompatibilit	118
17/	Tabulky	120
17.1	Rozpustnost vybraných léčivých a pomocných látek	120
17.2	Vytěšňovací koeficienty vybraných léčivých látek	126
17.3	Doporučené terapeutické dávky vybraných léčiv pro dospělé	128
17.4	Doporučené terapeutické dávky vybraných léčiv pro děti	130
17.5	Hodnoty HLB vybraných povrchově aktivních látek	131
17.5.1	Ionické tensidy	131
17.5.2	Neionické tensidy	132

Předmluva

Praktická cvičení jsou důležitou součástí výuky oboru Farmaceutická technologie. V základním praktickém cvičení, na které jsou zaměřena tato skripta, získávají posluchači farmaceutické fakulty základní znalosti a dovednosti v přípravě lékových forem typických pro přípravu v lékárnách.

Koncepčně tyto návody do základních praktických cvičení navazují na již dříve vydávané učební texty, koordinované prof. H. Žáčkem, doc. M. Mužíkem, doc. P. Doležalem a doc. M. Řehulou. Učebnice je rozdělena podle technologických specifik léčivých přípravků a je uspořádána od jednodušších forem představovaných homogenními soustavami (roztoky a speciální druhy roztoků), přes koloidní disperze (slizy a gely), k hrubým disperzím (suspenze, emulze). Základní poznatky jsou potom uplatňovány a rozvíjeny u polotuhých (masti, krémy, pasty) a pevných přípravků (čípky, vaginální kuličky, perorální prášky, zásypy). Součástí textu je také kapitola pojednávající o inkompatibilitách, tabulka rozpustností vybraných léčivých a pomocných látek, tabulky maximálních dávek a vytěšňovacích koeficientů léčivých látek a tabulky emulgátorů.

V praktické výuce je pozornost všech vyučujících zaměřena na **tři hlavní aspekty přípravy**. V návaznosti na přednášená témata je **prvním** aspektem znalost požadavků kladených na danou lékovou formu.

Druhým aspektem je pak vlastní technická stránka přípravy léčivých přípravků, ve které se klade důraz na osvojení si správných technik a základních principů práce ve farmaceutické laboratoři, kam patří dodržování přesnosti, čistoty, pořádku a svědomitost při práci. K tomu, aby mohly být zvoleny vhodné pomocné látky a využity pro zpracování léčivé látky do léčivého přípravku se zamýšlenou aplikační formou, je nezbytné zvolit vhodné postupy. Protože optimální výsledek je dosažitelný pouze na základě znalosti:

- vlastností zpracovávaných složek přípravku,
- zákonitostí technologických postupů,
- pochopení vztahů mezi strukturou léčivých přípravků a účinkem léčiv v cílové aplikační lokalitě,

je záměrem a **třetím** aspektem tohoto výukového textu poskytnout přehled základních technologických principů a přístupů uplatňovaných při přípravě léčivých přípravků pro různé aplikační cesty, tak aby bylo možné dosažené obecné znalosti aplikovat v analogii pro další varianty složení přípravků. Proto jsou u každé lékové formy uvedeny obecné postupy přípravy, na které navazuje postup přípravy vybraných konkrétních přípravků (ať již modelových, lékopisných, či používaných v praxi). Díky získaným znalostem by pak v závěru měl posluchač být schopen na základě analýzy složení přípravku, vlastností pomocných a léčivých látek, informací z tabulky o rozpustnosti surovin a za pomoci vyučujícího správně navrhnout optimální postup přípravy pro vybrané recepturní příklady. Nezbytné je přitom zjistit, které složky, vlastnosti složek nebo dílčí postupy jsou pro požadovanou jakost léčivého přípravku kritické s ohledem na jeho stabilitu, mikrobiologickou jakost a účinnost léčiva. Do této činnosti spadá i výběr vhodného obalu a určení doby použitelnosti přípravku.

Na textu skript se vedle hlavního autora doc. PharmDr. Zdeňky Šklubalové, Ph.D., podíleli další akademičtí pracovníci katedry Farmaceutické technologie následovně (abecedně): PharmDr. Ondřej Holas, Ph.D. (kapitoly 3, 4, tabulka 17.5), PharmDr. Andrej Kováčik, Ph.D. (kapitola 12, tabulky 17.1, 17.2), doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D. (kapitoly 14 a 15), Dr. Georgios Paraskevopoulos, Ph.D. (kapitoly 5 a 6), PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D. (kapitola 13), PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D. (kapitoly 9, 10 a 11), PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D. (kapitoly 2, 16, tabulky 17.3, 17.4), doc. Jarmila Zbytovská, Dr. rer. nat. (kapitoly 7 a 8). Pro přípravu skript byla využita dostupná literatura z oblasti lékových forem a přípravy léčivých přípravků, včetně zahraniční, a používané receptury.

Poděkování patří recenzentkám, doc. PharmDr. Rutě Masteikové, CSc. a PharmDr. Sylvě Klovřové, Ph.D. za jejich cenné připomínky a komentáře a paní Soně Kobližkové za technickou pomoc při formátování rukopisu.

1/ Úvod do praktických cvičení z farmaceutické technologie

Při přípravě a výrobě léčivých přípravků je nutné postupovat v souladu s platnou legislativou. Kromě obecných ustanovení Zákona o léčivech¹ je nutné dodržovat ustanovení platného vydání **Českého lékopisu** a jeho doplňků. V současné době je platné vydání **Českého lékopisu 2017** a jeho doplňků (ČL 2017, D 2018, D 2019)², které reflektují **Evropský lékopis** v jeho aktuálních vydáních a doplňcích (Ph.Eur. 10.0 a doplňky 10.1, 10.2.). Podrobné pokyny k přípravě léčivých přípravků uvádí **Vyhláška 84/2008**, kterou se stanoví **správná lékárenská praxe**³, bližší podmínky přípravy a úpravy léčivých přípravků, výdeje a zacházení s léčivými přípravky ve zdravotnických zařízeních a podmínky provozu lékáren a dalších provozovatelů, vydávajících léčivé přípravky. Česká lékárnická komora ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) rovněž vypracovává **doporučené postupy** pro přípravu léčivých přípravků v souladu s pokyny evropských předpisů.⁴

Zásadním principem ve farmaceutické legislativě je, že nemůže být žádný přípravek uveden na trh bez vhodného registračního oprávnění. Výjimkou je vydání neregistrovaných léčivých přípravků podle speciálních potřeb jednotlivých pacientů. Obecný lékopisný článek **Farmaceutické přípravky** (*Praeparata pharmaceutica*, syn. *Pharmaceutica*)⁵ proto specifikuje dvě **kategorie** farmaceutických přípravků:

- **registrovaný** farmaceutický přípravek
- **neregistrovaný** farmaceutický přípravek
 - individuálně připravovaný léčivý přípravek
 - přípravek do zásoby

Individuálně připravovaný léčivý přípravek (IPLP) je připravený pro určitého pacienta nebo skupinu pacientů (i veterinárních) za podmínek lékárenské praxe^{3,6}, podle **lékařského předpisu**⁷ (včetně veterinárního) či na žádanku a je vydán bezprostředně po přípravě. **Přípravky do zásoby** se v lékárnách

¹ Zákon 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách, ve znění pozdějších předpisů (znění 36/2018).

² Český lékopis 2017, Doplňk 2019 – platný od 1. 12. 2019.

³ Vyhláška 84/2008 Sb. o správné lékárenské praxi, bližších podmínkách zacházení s léčivými přípravky v lékárnách, zdravotnických zařízeních a u dalších provozovatelů a zařízení vydávajících léčivé přípravky (prováděcí předpisy ve znění 204/2018).

⁴ PE 010-4 PIC/S Pravidla správné praxe pro přípravu léčivých přípravků ve zdravotnických zařízeních (poslední verze platná od 1. 3. 2014).

⁵ Český lékopis 2017, Doplňk 2019. Obecný článek 9.5: Praeparata pharmaceutica.

⁶ Vyhláška 86/2008 Sb. o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv.

⁷ Vyhláška 54/2008 Sb. o způsobu předepisování léčivých přípravků, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání lékařských předpisů.

naopak připravují ke skladování do doby, než je předložen požadavek pro použití; nejčastějším důvodem je frekventovaná příprava nebo nutnost vyhovět požadavku rychlé dostupnosti (např. v nemocničních lékárnách pro potřeby klinik).

Všichni zdravotničtí pracovníci, tj. předepisující lékař i připravující lékárník, mají přitom povinnost péče o pacienta, pro kterého je IPLP připravován, a musí zodpovědně posoudit **rizika přípravy** zahrnující:

- jakost použitých léčivých látek a pomocných látek
- jakost použitých obalů
- postup přípravy
- stabilitu přípravku
- rozsah zkoušení jakosti a limitní hodnoty testů
- míru rizika pro specifické skupiny pacientů (např. děti, seniory, imunosupresivní pacienty atd.)

Pro oba typy neregistrovaných přípravků platí doporučená doba použitelnosti na základě pokynu SÚKL **LEK 5** (viz dále). Pokud je požadovaná delší **doba použitelnosti**, je nutno ji doložit buď na základě stabilitních zkoušek nebo na základě podložených literárních údajů.

Za **přípravu** léčivých přípravků se považuje:³

- příprava sterilních přípravků
- individuální příprava podle lékařského nebo veterinárního předpisu
- hromadná příprava podle technologického postupu vypracovaného pro meziprodukt nebo hotový přípravek do 20 balení, případně nad 20 balení v šaržích
- navažování, rozvažování a rozplňování látek
- rozdělování jednotlivých balení registrovaných LP (dříve HVLP) pro zdravotnická zařízení
- úprava, která je neúměrně náročná nebo nebezpečná, jako je úprava radiofarmak, injekčně podávaných cytostatik, léčivých přípravků pro genovou terapii a přípravků pro parenterální výživu

Za **úpravu** (rekonstituci) léčivých přípravků se považuje např. ředění registrovaných přípravků (sirupů, suchých injekcí apod.) a přidávání injekčních roztoků do infuzí. Použité postupy jsou přitom v souladu se souhrnem údajů o přípravku (SPC) nebo údajů výrobce přípravku a schválenými specifickými podmínkami přípravy.

Pokud by léčivý přípravek připravený podle lékařského předpisu podle znalostí a zkušeností lékárníka **nesplňoval** požadavky jakosti, bezpečnosti a účinnosti, lékárník provede **úpravu lékařského předpisu** ve smyslu kvalitativní nebo kvantitativní změny pomocných nebo léčivých látek. V případě léčivých látek je nutné tuto změnu konzultovat s lékařem; úprava pomocných látek je v **kompetenci** připravujícího lékárníka. V souladu se současnou legislativou však lékárník nesmí připravovat přípravek analogický registrovanému přípravku⁸.

Mezi povinnostmi připravujícího lékárníka patří také **kontrola terapeutické dávky** předepsaného léčiva. Pro kontrolu dávky je nezbytné vzít do úvahy způsob použití přípravku i jednotlivé dávky. Pro výpočet dávek tekutých přípravků platí:

- 1 kapka vodného roztoku – 0,05 ml
- 1 čajová nebo kávová lžička – 5 ml
- 1 dezertní nebo dětská lžička – 10 ml
- 1 polévková lžíce – 15 ml

Přesné dávkování objemu přípravku umožňují perorální pipety, které se nasadí na speciální vložku v hrdle látky.

K posouzení správnosti dávky lze využít informace uvedené v **Tabulkách IV–VI** v Národní části ČL, které shrnují doporučené terapeutické dávky léčiv pro dospělé, děti a zvířata.

⁸ rezoluce Rady Evropy CM/ResAP (2011)1.

1.1 Složení léčivých přípravků ve vztahu k přípravě

Léčivé přípravky pro humánní a veterinární použití je možné připravovat pouze s využitím surovin uvedených v monografiích Českého lékopisu, v seznamu léčivých látek a pomocných látek dle platné **vyhlášky 85/2008 Sb.**⁹, příp. k jejichž použití bylo vydáno **povolení Ministerstva zdravotnictví**.

Ve farmacii se používá široká paleta látek organické nebo anorganické povahy, získaných z přírodních zdrojů nebo vyrobených fermentací, či extrakcí z výchozích materiálů, nebo chemickou syntézou. Díky tomu jsou použité látky buď chemicky jednotné s definovanou strukturou, nebo chemicky nejednotné, tj. směsi nebo soustavy látek, obvykle s definovaným nebo standardizovaným složením. Pokud jsou lidského nebo živočišného původu, musí být zajištěna jejich virová bezpečnost a minimalizace rizika přenosu přenosných chorob, např. spongiformní encefalopatie. Obecné požadavky na používané suroviny shrnuje lékopis v kapitole **Látky pro farmaceutické použití** (*Corpora ad usum pharmaceuticum*). Před použitím se provádí u každého balení surovin organoleptická zkouška. Pokud uplynula doba jejich použitelnosti nebo pokud jsou zjištěny při organoleptické kontrole závady, nelze je používat.

Za **léčivé látky** jsou považovány takové substance, které jsou určeny k podání člověku nebo zvířeti k léčení, mírnění, prevenci nebo diagnóze chorob, popř. tělesné abnormality nebo jejich symptomů, k obnovení, úpravě či ovlivnění fyziologických funkcí. Pro léčivou látku se používají také synonyma: aktivní složka, účinná látka, léčivo, účinná farmaceutická složka, API (*Active pharmaceutical ingredient*). Léčivé látky obvykle nejsou vhodné pro přímé použití. Aby mohly léčivé látky na daném místě a v daném čase působit, je nutné je společně s **látkami pomocnými** zpracovat do vhodné **aplikační formy**, tzv. **lékové formy**.

Pomocné látky (excipienty) jsou důležitou součástí léčivých přípravků, neboť svými vlastnostmi umožňují nebo usnadňují zpracování léčivé látky do lékové formy, zvyšují stálost přípravků nebo upravují smyslové vjemy. Základním požadavkem je jejich **kompatibilita** s ostatními složkami; v použitém množství nesmějí mít vlastní farmakoterapeutický účinek, mohou však ovlivňovat biologickou dostupnost léčivých látek v rychlosti nástupu a délce účinku.

Pokud jsou fyzikálně-chemické charakteristiky léčivých látek kritické ve vztahu k postupu výroby/přípravy a výsledné jakosti hotových léčivých přípravků, je nutné je specifikovat. Takové vlastnosti se označují jako **funkční charakteristiky** pomocných látek a je vhodné je uvádět při charakterizaci surovin; jedná se např. o distribuci velikosti částic, specifický povrch, viskozitu nebo gelotvorné vlastnosti, polymorfii apod. Detailní informace o funkčních charakteristikách jsou uvedeny v obecné stati lékopisu *5.15 Funkční charakteristiky pomocných látek* a v monografiích jednotlivých surovin.

Pro charakterizaci pomocných látek a jejich role v přípravku se používají obecné termíny:

- **Vehikulum:** nosič léčivé látky (léčivých látek) v tekutém nebo polotuhém léčivém přípravku, složený z jedné nebo více pomocných látek.
- **Základ:** alternativní termín pro vehikulum, nosič léčivé látky (léčivých látek) v polotuhém nebo pevném léčivém přípravku. Základ může být složený z jedné nebo více pomocných látek.

Pomocné látky, které jsou využity při přípravě (výrobě), ale následně odstraněny, se označují jako **technické pomocné látky**. Jsou to různá chemická činidla, rozpouštědla apod., používaná k technickým účelům v některé fázi technologického postupu.

Aplikační hledisko klasifikace lékových forem je v současnosti v lékopisech preferováno a jsou zde shrnuty **skupinové články** lékových forem, např. oční přípravky (*Ocularia*) nebo rektální přípravky (*Rectalia*), apod.

⁹ 85/2008 Sb. Vyhláška o stanovení seznamu léčivých látek a pomocných látek, které lze použít pro přípravu léčivých přípravků.

Z pohledu farmaceutické technologie je však nutné charakterizovat léčkové formy také podle **fyzikálně-chemických charakteristik**, které umožňují zobecnit postupy přípravy (výroby) a specifikovat základní jakostní kritéria a požadavky na jejich testování. Ve výše uvedeném skupinovém článku *Ocularia* tak lze např. mezi jinými rozlišit oční kapky, oční vody, oční inserty nebo polotuhé oční přípravky.

Zpracováním konkrétních léčivých a pomocných látek vhodným technologickým postupem do určité vybrané léčkové formy vznikají **léčivé přípravky** (LP), obecně farmaceutické přípravky. Slouží k podání člověku nebo zvířeti k terapii, prevenci a diagnostice chorob, k dezinfekci a dezinsekci, nebo mohou být používány jako léčivé přípravky dentální a léčebně kosmetické. Po **adjustaci** do vhodného **obalu** a označení **signaturou** v souladu s legislativou je přípravek připraven k vydání (**dispenzací**).

Standardní názvy léčkových forem, léčivých přípravků, způsobu podání a farmaceutických obalů jsou stanovené **Evropskou lékopisnou komisí** a jsou uvedené ve zvláštní publikaci nazvané Standard Terms. V Českém lékopise jsou shrnuty v Národní části v **Tabulce X**.

Podle současně platné lékopisné terminologie se používá pro charakterizaci **disperzního stavu** přípravků následující členění:

- **Roztok** (*solutio*): homogenní jednofázová směs tvořená jednou nebo více rozpuštěnými látkami, tj. látkami v molekulárním nebo iontovém stavu dispergovaných v rozpouštědle nebo ve směsi mísitelných rozpouštědel. Rozpuštěné látky mohou být pevné, kapalné nebo plynné.
- **Disperze** (*dispersio*): systém tvořený dvěma nebo více fázemi
 - **Koloidní disperze**: systém, ve kterém jsou částice koloidní velikosti (o jmenovitém rozměru přibližně mezi 1 nm až 1 μm) různé povahy (pevné, kapalné nebo plynné, včetně lipozomů a nanosystémů) dispergovány v kontinuální fázi různého složení nebo stavu (např. kapalné nebo polotuhé). Typickými soustavami jsou roztoky makromolekul (slizy), disperze zbožtnalých částic a gely. Pro tyto disperze je typické, že částice díky efektu Brownova pohybu mnohem méně sedimentují (v některé literatuře se uvádí horní hranice oblasti 0,5 μm).
 - **Suspenze** (*suspensio*): disperzní systém sestávající z tuhých částic o jmenovitém průměru větším než přibližně 1 μm , dispergovaných v tekuté nebo polotuhé kontinuální fázi, ve které jsou tyto částice prakticky nerozpustné.
 - **Emulze** (*emulsio*): disperzní systém tvořený směsí nejméně dvou kapalin, které nejsou vzájemně mísitelné. Jedna kapalina je ve druhé dispergovaná (vnitřní fáze) ve formě kapiček o jmenovitém průměru větším než přibližně 1 μm .
 - Za specifickou formu disperze lze považovat směsi **pevných látek** (prášky, tablety), které jsou tvořeny pevnými částicemi prostoupenými plynnou fází, obvykle vzduchem nebo i vlhkostí.

1.2 Zásady práce v laboratoři při přípravě léčivých přípravků

Všechny činnosti spojené s příjmem, přepravou, úpravou, přípravou, uchováváním a používáním léčivých přípravků musí být dokumentovány. Součástí dokumentace jsou i záznamy o přípravě a kontrole čištěné vody, kontrole přístrojů a teploty uchovávání léčivých a pomocných látek nebo léčivých přípravků, o nakládání s odpady apod. Činnosti lékárny dokumentují **standardní operační postupy** (SOP) opatřené datem a podpisem odpovědné osoby.

Při přípravě však nestačí dbát pouze na kvalitu výchozích surovin, ale také na správný technologický postup a na dodržení pravidel správné lékařské praxe, která zahrnují i pravidla hygienického režimu. Pokyny k přípravě vycházejí z Vyhlášky 84/2008 Sb. a zásad publikovaných na stránkách SÚKL, např. LEK 17¹⁰ pro přípravu sterilních léčivých přípravků.

¹⁰ LEK-17. Příprava sterilních léčivých přípravků v lékárně a zdravotnických zařízeních, platnost od 15.4. 2016.