

Monitorowanie procesu sporządzania leku na podstawie przykładów stałych i półstałych postaci leku.



REPETYTORIUM DO SPECJALIZACJI

Lek recepturowy powinien charakteryzować się odpowiednim składem dostosowanym do indywidualnej terapii, właściwymi dawkami substancji czynnych, zależnymi od wieku i stanu pacjenta oraz stabilnością w czasie trwania farmakoterapii. Czasami jednak złożoność leku recepturowego przysparza farmaceutom problemów. W recepcie mogą występować niezgodności recepturowe, które należy w miarę możliwości rozwiązać. Ważny jest więc właściwy przebieg procesu sporządzania leku, który powinien nie tylko zapewniać skuteczność, ale również bezpieczeństwo stosowania. Dlatego farmaceuta powinien posiadać szeroką wiedzę, aby uwzględniać wszystkie czynniki prowadzące do prawidłowego wykonania leku recepturowego.

W bieżącym artykule zostaną omówione przykłady opisów wykonania stałych postaci leku: czopków, proszków oraz półstałych – maści. Największe problemy recepturowe w wykonaniu czopków i globulek dotyczą najczęściej nadmiernej ilości składników stałych lub roztworów w składzie recepty, właściwych połączeń substancji z podłożem oraz braku składnika „*pro receptura*”. W przypadku proszków, problemy dotyczą mieszanin eutektycznych, higroskopijności substancji leczniczych, braku składnika „*pro receptura*” oraz dużego ciężaru nasypowego proszku. W maściach problemem jest użycie dwóch typów emulgatorów o przeciwnych właściwościach oraz umiejętność zamiany rozpuszczalników w przypadku różnej rozpuszczalności składników. Wykonanie leku recepturowego powinno zostać potwierdzone odpowiednim protokołem zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania. Według takiego protokołu przeprowadzane są również egzaminy specjalizacyjne. Protokół zawiera opis postaci farmaceutycznej i fizykochemicznej leku recepturowego, synonimy i dawki substancji leczniczych zawartych w recepcie i Farmakopei Polskiej, wnioski z przeliczania dawek, przewidywane działanie i zastosowanie leku, opis wykonania z komentarzem oraz trwałość i przechowywanie danej postaci leku.

Poniższa recepta jest przykładem leku recepturowego w postaci czopków. Duża ilość składników oraz ich właściwości fizykochemiczne nie pozwalają w prosty sposób na sporządzenie takiej postaci leku. Pierwszym problemem jest połączenie balsamu peruwiańskiego z olejem kakaowym, ponieważ balsam peruwiański nie miesza się z olejami innymi niż olej rycynowy. W rezultacie może nastąpić wydzielenie balsamu peruwiańskiego z czopków. Aby uniknąć tej niezgodności, należy zmieszać w parownicy balsam peruwiański z olejem rycynowym w stosunki 1:1, a następnie dodać odważony olej kakaowy. Jeżeli czopki wykonywane są w unguatorze, niezgodności można uniknąć przez rozdzielenie balsamu peruwiańskiego i oleju kakaowego proszkami, co pozwala wyeliminować dodatek oleju rycynowego. Podobnie w przypadku połączenia balsamu peruwiańskiego z tlenkiem cynku, należy unikać bezpośredniego połączenia. Reagujące ze sobą składniki należy wymieszać oddzielnie z resztą substancji i dopiero na końcu połączyć. Innym problemem jest zastosowanie w recepcie Encortolonu, który nie występuje w postaci proszku do receptury („*pulvis pro receptura*”). Należy skorzystać z tabletek o zawartości substancji 5 mg. W recepcie ilość Encortolonu wynosi $0.008 \times 24 = 0.192$ g. Należy użyć 38 tabletek Encortolonu 5 mg ($192 \text{ mg} / 5 \text{ mg} = 38.4$). Lek recepturowy wykonano metodą wylewania w Unguatorze.

PROTOKÓŁ SPORZĄDZANIA LEKU RECEPTUROWEGO

Recepta:

Rp.
Papaverini hydr. 0.025
Bismuthi subnitr. 0.15
Bismuthi carb. 0.3
Zinci oxidi 0.25
Encortoloni 0.008
Balsami peruviani 0.2
Ol. Cacao q.s.
M.f. supp.
D.t.d. No 24
D.S. 1 czopek na wieczór

Postać farmaceutyczna i fizykochemiczna: Lek w postaci stałej. Czopki doodbytnicze na podłożu lipofilowym.

Synonimy składników:

Papaverini hydrochloridum – Papaverinum hydrochloricum, Papaverinum muriaticum
Bismuthi subnitr. – Bismuthum subnitricum, Bismuthum nitricum basicum, Magisterium Bismuthi
Bismuthum carbonicum basicum – Bismuthi subcarbonas, Bismuthum subcarbonicum
Zinci oxidum – Zincum oxidatum
Encortolon – Prednizolon
Oleum cacao – Butyrum Cacao

Dawki (stężenia) składników wg recepty:

Papaverini hydr.	0.025 g
Bismuthi subnitr.	0.15 g
Bismuthi carb.	0.3 g
Zinci oxidi	0.25 g
Encortoloni	0.008 g
Balsami peruviani	0.2 g

Dawki (stężenia) składników wg FP:

Papaverini hydr.: doustna d.j.max = 0.2; d.d.max = 0.6, doodbytnicza ¾ dawki doustnej d.j.max = 0.15; d.d.max = 0.45

Bismuthi subnitr.; Bismuthi carb.; Zinci oxidi; Encortoloni; Balsami peruviani ⇒ brak dawek maksymalnych

Wnioski z przeliczenia dawek (stężeń):

Dawka chlorowodoru papaweryny wg recepty wynosi 0.025 g, a wg FP wynosi 0.15.

Wniosek: Dawki chlorowodoru papaweryny w receptce nie zostały przekroczone.

Przewidywane działanie i zastosowanie:

Lek wykazuje działanie przeciwzapalne, rozkurczające, lekko ściągające i wysuszające. Zastosowanie: trudno gojące się żylaki odbytu i owrzodzenia.

Zestawienie składników recepty:

Nazwa:	ilość: na 1 czopek	na 24 czopki
1. Papaverini hydr.	0.025	0.6
2. Bismuthi subnitr.	0.15	3.6
3. Bismuthi carb.	0.3	7.2
4. Zinci oxidi	0.25	6.0
5. Encortoloni	0.008	0.192 (38 tabl. a 5 mg)
6. Balsami peruviani	0.2	4.8
7. Ol. Cacao	1.067	38.48

W celu obliczenia ilości podłoża – Oleum Cacao, stosuje się wzór:

$$M = F - f \cdot S$$

M – ilość podłoża w gramach potrzebna do przygotowania określonej ilości czopków,
F – ilość podłoża w gramach mieszcząca się w formie dla przepisanej ilości czopków,
f – współczynnik wyparcia dla odpowiedniego środka leczniczego,
S – ilość środka leczniczego w gramach dla przepisanej ilości czopków.

Forma dla czopka – 2,0 g.

$$M = 2 \times 24 - (0.72 \times 0.6 + 0.33 \times 3.6 + 0.4 \times 7.2 + 0.15 \times 6.0 + 0.7 \times 0.192 + 0.83 \times 4.8) = 38.48$$

(W celu dokładniejszego wyliczenia, można po rozkruszeniu tabletek Encortolonu, zważyć substancję wraz z masą tabletkową).

Opakowanie leku:

Formy jednorazowego użytku z tworzywa sztucznego, 2.0 g.

Opis wykonania leku:

Lek recepturowy wykonano przez wylewanie w Unguatorze. W pierwszej kolejności rozkruszono w móżdżerzu 38 tabletek Encortolonu w dawce 5 mg i przesiano przez sito 0.08 mm. Następnie odważono na wytarowanej wadze: chlorowodorek papaweryny 0.6 g; azotan bizmutu 3.6 g; węglan bizmutu 7.2 g; tlenek cynku 6.0 g; balsam peruwiański 4.8 g oraz olej kakaowy 38.48 g.

Do opakowania – tuby z ruchomym dnem przeniesiono olej kakaowy uprzednio zmieszany z tlenkiem cynku. W dalszej kolejności umieszczono pozostałe, stałe składniki leku, a na koniec dodano balsam peruwiański. Następnie zamontowano odpowiedniej wielkości mieszadło, podłączono pojemnik do Unguatora i po nastawieniu czasu i szybkości obrotów mieszano do upłynnienia masy (5 minut, 7 poziom obrotów). Pojemnik odłączyło od aparatu, wyjęto mieszadło, założono aplikator i przetłoczono płynną masę czopkową do form 2.0 g, jednorazowego użytku z tworzywa sztucznego. Po zastygnięciu masy czopkowej, czopki umieszczono w lodówce.

Komentarz (uzasadnienie zastosowanych procesów technologicznych i kolejności dodawania składników):

W przygotowaniu leku recepturowego, zachowano odpowiednią kolejność mieszania składników, ponieważ balsam peruwiański nie miesza się z olejem kakaowym i wchodzi w interakcję z tlenkiem cynku. Należało więc uniknąć bezpośredniego połączenia tych składników, rozdzielając je pozostałą masą proszkową.

Trwałość i przechowywanie:

Lek przechowywać w chłodnym miejscu i zużyć w ciągu 30 dni.

Kolejny przykład przedstawia lek recepturowy w postaci proszków. Problemem w przygotowaniu tej postaci leku są zbyt małe ilości substancji czynnych, które należy odważyć. Dlatego w przypadku bromowodoru hioscyny oraz siarczany atropiny zastosowano triturację.

PROTOKÓŁ SPORZĄDZANIA LEKU RECEPTUROWEGO

Recepta:

Rp.
Hyoscini hydrobrom.
Atropini sulfatis aa 0.0002
Papaverini hydrochlor.
Phenobarbitali aa 0.015
Lactosi 0.3
M.f. pulv.
D.t. d. No 40
D.S. 2 x dziennie 1 proszek

Postać farmaceutyczna i fizykochemiczna:

Lek w postaci stałej. Proszki dzielone do użytku wewnętrznego.

Synonimy składników:*Hyoscini hydrobromidum – Scopolaminum hydrobromicum**Atropini sulfas – Atropinum sulfuricum**Papaverini hydrochloridum – Papaverinum hydrochloricum, Papaverinum muriaticum**Phenobarbitalum – Acidum phenylaethylbarbituricum, Luminalum, Gardenalum, Aephenalum, Lepinal**Lactosum – Saccharum lactis***Dawki (stężenia) składników wg recepty:**

Nazwa:	D.j.max.	D.d.max.
1. Hyoscini hydrobrom.	0.0002	0.0004
2. Atropini sulfatis	0.0002	0.0004
3. Papaverini hydrochlor.	0.015	0.03
4. Phenobarbitali	0.015	0.03

Dawki (stężenia) składników wg FP:

	D.j.max.	D.d.max.
Hyoscini hydrobrom.	0.0005	0.003
Atropini sulfatis	0.002	0.003
Papaverini hydrochlor.	0.2	0.6
Phenobarbitali	0.3	0.6

Wnioski z przeliczenia dawek (stężeń):

Dawka jednorazowa bromowodorku hioscyny w receptce wynosi 0.0002, a wg FP wynosi 0.0005. Dawka dobową bromowodorku hioscyny w receptce wynosi 0.0004, a wg FP wynosi 0.003. Wniosek: zarówno dawka jednorazowa, jak i dobową bromowodorku hioscyny w receptce nie jest przekroczone.

Dawka jednorazowa siarczanu atropiny w receptce wynosi 0.0002, a wg FP wynosi 0.002. Dawka dobową siarczanu atropiny w receptce wynosi 0.0004, a wg FP wynosi 0.003. Wniosek: zarówno dawka jednorazowa, jak i dobową siarczanu atropiny w receptce nie jest przekroczone.

Dawka jednorazowa chlorowodorku papaweryny w receptce wynosi 0.015, a wg FP wynosi 0.2. Dawka dobową chlorowodorku papaweryny w receptce wynosi 0.03, a wg FP wynosi 0.6. Wniosek: zarówno dawka jednorazowa, jak i dobową chlorowodorku papaweryny w receptce nie jest przekroczone.

Dawka jednorazowa fenobarbitalu w receptce wynosi 0.015, a wg FP wynosi 0.3. Dawka dobową fenobarbitalu w receptce wynosi 0.03, a wg FP wynosi 0.6. Wniosek: zarówno dawka jednorazowa, jak i dobową fenobarbitalu w receptce nie jest przekroczone.

Przewidywane działanie i zastosowanie:

Lek wykazuje działanie rozkurczające, uspokajające, przeciwbólowe. Zastosowanie: kolka jelitowa, kamica nerkowa.

Zestawienie składników recepty:

Nazwa:	ilość na 1 proszek:	ilość na 40 proszków	uwzględniając rozcierkę
1. Hyoscini hydrobrom.	0.0002	0.008	0.8 (1:100)
2. Atropini sulfatis	0.0002	0.008	0.08 (1:10)
3. Papaverini hydrochlor.	0.015	0.6	
4. Phenobarbitali	0.015	0.6	
5. Lactosi	0.3	12.0	

Opakowanie leku:

Kapsułki skrobiowe w torebce papierowej do użytku wewnętrznego.

Opis wykonania leku:

Do moździerza przeniesiono część odważonej laktozy (z ilości 12.0 g), następnie dodano 0,08 g trituracji siarczanu atropiny (1:10), dokładnie wymieszano, dodano 0,8 g trituracji bromowodorku skopolaminy (1:100) oraz pozostałe substancje; po 0,6 g chlorowodorku papaweryny i fenobarbitalu oraz pozostałą część laktozy. Całość dokładnie wymieszano, rozsypano do 40 opłatków skrobiowych i umieszczono w białej, opisanej torebce.

Komentarz (uzasadnienie zastosowanych procesów technologicznych i kolejności dodawania składników):

W receptce zastosowano rozcierki siarczanu atropiny (1:10) oraz bromowodorku skopolaminy (1:100) w celu ułatwienia odważenia substancji silnie działających w małych dawkach. Substancje umieszczano w moździerzu w ilościach od najmniejszej do największej i dokładnie mieszano, aby uzyskać jednorodną masę proszkową.

Trwałość i przechowywanie:

Proszki należy przechowywać w temperaturze pokojowej i zużyć w terminie 30 dni.

Przykładem powstałego leku recepturowego jest maść. Poniższa recepta zawiera w swoim składzie wodną formę witaminy A, podaną w jednostkach międzynarodowych. Należy przeliczyć jednostki na gramy i odważyć odpowiednią ilość witaminy A, uwzględniając jej gęstość.

PROTOKÓŁ SPORZĄDZANIA LEKU RECEPTUROWEGO

Recepta:

Rp.
Vit. A 75.000 j.m.
Cacao olei 15.0
Rapae olei 10.0
1.5 % Sol. Acidi borici
Lekobaza aa ad 50.0
M. f.unq.
D.S. Zewnętrznie

Postać farmaceutyczna i fizykochemiczna:

Lek w postaci powstałej. Maść typu emulsji.

Synonimy składników:

Vitaminum A – Retinoli palmitas, Retinoli acetas
Oleum cacao – Butyrum Cacao
Rapae olei
Acidi borici
Lekobaza

Dawki (stężenia) składników wg recepty:

Vit. A	75.000 j.m.
Cacao olei	15.0
Rapae olei	10.0
Sol. Acidi borici	1.5 %
Lekobaza	aa ad 50.0

Dawki (stężenia) składników wg FP:

Brak stężeń maksymalnych dla składników recepty.

Wnioski z przeliczenia dawek (stężeń):

Lek wykonano bez korekty stężeń.

Przewidywane działanie i zastosowanie:

Lek wykazuje działanie odkażające, wysuszające, przyspieszające gojenie. Zastosowanie: stany zapalne skóry.

Zestawienie składników recepty:

Nazwa:	Ilość:
1. Vit. A	75.000 j.m.(1.89 g)
2. Cacao olei	15.0
3. 1.5 % Sol. Acidi borici	16.56 (0.25 g Ac. borici +16.30 Aqua destill.)
4. Lekobaza	16.56

Na opakowaniu witaminy A (solutio aquosa) producent podał że: 1 ml/30 kropli = 50 000 j.m. wit. A oraz że 1 kropla zawiera 1600 j.m. wit. A. W przypadku tej recepty należy użyć 75 000 j.m. witaminy A, czyli 1.5 ml lub 45 kropli. Odliczenie dużej ilości kropli nie jest wygodne. Znając gęstość roztworu wodnego witaminy A ($d = 1,26 \text{ g/ml}$) można odważyć 1.5 ml roztworu.

$$\Rightarrow 1.5 \times 1,26 = 1.89 \text{ g}$$

Do recepty należy odważyć 1.89 g witaminy A (roztworu wodnego) zamiast odliczać 45 kropli.

Opakowanie leku:

Pudełko do maści 50.0 g

Opis wykonania leku:

Do pojemnika z ruchomym dnem wprowadzono składniki w kolejności: lekobaza, olej kakaowy, roztwór kwasu borowego, roztwór witaminy A. Po umieszczeniu mieszadła zamontowano pojemnik w statywie aparatu i uruchomiono mieszadło. Parametry miksowania: czas – 3 min., obroty – 5 poziom.

Komentarz (uzasadnienie zastosowanych procesów technologicznych i kolejności dodawania składników):

Lek recepturowy wykonano w Unguatorze. Przed połączeniem składników sporządzono wodny roztwór kwasu bornego (0.25 g kwasu bornego rozpuszczono w 16.30 g gorącej wody destylowanej). Aby zachować prawidłową kolejność umieszczania substancji w pojemniku, na spód pojemnika odważono podłoża: lekobazę i olej kakaowy. Następnie dodano roztwór kwasu bornego i witaminę A. W ten sposób otrzymano jednorodną konsystencję maści.

Trwałość i przechowywanie:

Maść należy przechowywać w lodówce i zużyć w terminie 30 dni.

Powyższe przykłady recept stanowią jedynie wybrane opracowania półstałych i stałych postaci leków, ale mogą być pomocne w przygotowaniu do egzaminu specjalizacyjnego z Farmacji Aptecznej i jednocześnie wyjaśniają, w jaki sposób przygotowanie leku recepturowego wpływa na jego końcowy rezultat.

dr n. med. Beata Skibska
Katedra Farmacji Stosowanej,

Zakład Farmacji Aptecznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi