Wykorzystanie nowych podłoży żelowych w praktyce receptury apteki szpitalnej

Barbara Pandyra-Kowalska, Witold Jucha

Apteka Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji
Witold Jucha, Apteka Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, ul. Macieja Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, Polska,
e-mail: wjucha@su.krakow.pl

Źródła finansowania
Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:
Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.08.06
Zaakceptowano: 2020.08.28
Opublikowano on-line: 2020.09.07

DOI
10.32383/farmpol/126991

ORCID
Barbara Pandyra-Kowalska (ORCID iD: 0000-0002-5777-9743)
Witold Jucha (ORCID iD: 0000-0001-7286-5570)

Copyright
© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

The use of the new base gel in Hospital Recipe's practice

Semi-solid preparations for application to skin, including ointments, are one of the most commonly prescribed by doctors as well as made in pharmacies nowadays. Due to the registration of new raw materials (for compounding) in the form of gels in the Polish market, new possibilities are opening up for the preparation of prescription drugs while gels formulations have been widely used in Europe for some time. The gel form is defined in the Polish Pharmacopoeia XI as the substrate consisting of gel liquids with appropriate gelling substances. The gels have been divided into lipophilic (oleogels) and hydrophilic gels (hydrogels).
A thriving compounding section of the pharmacy in the University Hospital in Krakow is an excellent intellectual and technological base of the production of new formulations of prescription drugs. They have already gained extensive experience working in the preparation of drugs based on new gel substrate (Celugel, Oleogel) as preparations for external and internal use have been made there. The characteristics of a hydrogel-like substrate: composition (water, HEC, glycerol, preservatives); the characteristics of its properties: form, consistency, possibility of combining with ethanol, intended use depending on the skin type and there is also possibility and conditions of sterilization. The characteristics of an oleogel substrate: composition (liquid paraffin, polyethylene); characteristics of its properties: form, consistency, intended use depending on the skin type.
There are numerous examples of various prescription compositions that are produced in the hospital pharmacy, also during in the era of coronavirus when the need for systematic hand disinfection and wearing gloves gave rise to a number of skin problems: examples and methods of preparing prescription compositions using Celugel for the skin such as disinfecting-protective gel, anti-itch gel, acne gel, demodicosis gels with antibiotics and many others; examples of ENT and dental preparations; examples of prescription compositions using Oleogel such as bedsores care preparations, vitamin gels, preparations for psoriasis and others..

Keywords: hydrogel, oleogel, prescription.

© Farm Pol, 2020, 76(7): 407–412

Wstęp

Preparaty półstałe do stosowania na skórę, a wśród nich maści, są jednym z najczęściej przepisywanych przez lekarzy oraz wykonywanych w aptekach leków recepturowych [1].

Powszechnie wykorzystywanym podłożem jest wazelina lub jej połączenia z lanoliną, nierzadko także uniwersalne podłoże absorpcyjne, jakim jest maść Eucerynowa I i II. Natomiast incydentalnie lub wcale w praktyce aptek ogólnodostępnych, a czasami w recepturze szpitalnej, wykorzystujemy żele jako podłoża wykonywanych preparatów.

Żele zdefiniowano w Farmakopei Polskiej XI jako podłoża składające się z cieczy żelowanych odpowiednimi substancjami żelującymi. Podzielono je na żele lipofilowe (oleożele), zwykle składające się z parafiny ciekłej w mieszaninie z polietylenem lub z olejów tłustych, żelowanych krzemionką koloidalną lub mydłami glinowymi bądź cynkowymi, oraz żele hydrofilowe (hydrożele), których podłoża zazwyczaj składają się z wody, glicerolu lub glikolu propylenowego i są żelowane odpowiednimi substancjami żelującymi, takimi jak poloksamery, skrobia, pochodne celulozy, karbomery i krzemiany magnezowo-glinowe [2].

Zarówno hydrożele, jak i oleożele otwierają nowe możliwości w recepturze szpitalnej. Produkcja wielu postaci leku w aptece Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie trwa nieprzerwanie i nie zauważono tendencji występującej w lecznictwie otwartym zwanej „odwrotem od receptury". Prężnie działająca w aptece Sekcja Receptury jest doskonałą bazą intelektualną i technologiczną dla przygotowywania nowych formulacji leków recepturowych.

W ostatnim czasie pojawiły się na rynku produkty gotowe będące podłożami o charakterze hyrożelu (Celugel) oraz oleożelu (Oleożel). Ich zarejestrowanie na rynku polskim jako podłoży recepturowych stwarza nowe możliwości przy formulacji leków w recepturze szpitalnej. Znajdują one zastosowanie w sporządzaniu preparatów do użytku zewnętrznego (Celugel, Oleogel) oraz wewnętrznego (Celugel), szczególnie w zakresie postaci leków o charakterze zawiesin wykorzystywanych w praktyce pediatrycznej i neonatologicznej, a także u pacjentów mających trudności w połykaniu leków w stałej postaci doustnej. Należy jednak pamiętać, że nie każda tabletka czy kapsułka może być miałko sproszkowana, zwłaszcza gdy występuje jako postać o przedłużonym uwalnianiu lub tabletka czy kapsułka dojelitowa. Informacje te należy sprawdzić w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz ulotce przylekowej.

Charakterystyka nowych podłoży dostępnych na rynku

Podłoże hydrofilowe na bazie hydroksyetylocelulozy

Dostępny na polskim rynku farmaceutycznym od niedawna hydrożel na bazie hydroksyetylocelulozy to Celugel.

Jest to podłoże hydrofilowe zawierające duże ilości wody (80% i więcej), dodatek glicerolu, a jako substancję żelującą – hydroksyetylocelulozę (HEC 10 000), przezroczyste o prawie niewyczuwalnym zapachu, a jego pH wynosi 4,5–6,0.

Podłoże jest lekkie, nietłuste i przyjemne w aplikacji, łatwo zmywa się ze skóry. Zapewnia uczucie chłodzenia miejsca aplikacji zmienionego zapalnie, któremu towarzyszą objawy podmiotowe, takie jak: zaczerwienienie, obrzęk czy uczucie ciepła. Jest alternatywą przy złej tolerancji podłoży lipofilowych lub gdy ich stosowanie jest niewskazane ze względu na charakter wysiękowy zmian. Poprawia dostępność biologiczną substancji leczniczej. Dodatek glicerolu zapobiega natychmiastowemu wysychaniu. W swoim składzie nie zawiera etanolu, ale jego wprowadzenie jest możliwe w ilości do 30% [3].

Ze względu na niezbyt dużą lepkość podłoża, nie powinno być ono bardzo rozcieńczane, jeżeli używa się go do celów dermatologicznych i laryngologicznych. Dodatek substancji leczniczej nie powinien przekraczać 5–10% w postaci roztworów wodnych, aby zbytnio nie upłynniać tego podłoża [4].

Podłoże zawiera jako środki konserwujące kwas sorbinowy i sorbinian potasu, a wykonane za jego pomocą preparaty mogą mieć termin przydatności do użycia do 30 dni, o ile pozwala na to trwałość fizykochemiczna. Pamiętać należy, że środki konserwujące nie będą tak skuteczne, jeżeli podłoże znacznie rozcieńczymy przez dodatek roztworów substancji leczniczych lub gdy zostanie zmienione pH sporządzonego leku na obojętne lub alkaliczne [2, 3, 4].

Podłoże to nie powinno stanowić *vehiculum* preparatów dla skóry przesuszonej, szorstkiej oraz pergaminowej, gdyż nasilałoby jej wysuszenie [3].

W praktyce receptury aptecznej znajduje ono zastosowanie jako podłoże dla preparatów do użytku zewnętrznego, stosowanych w przypadku wielu chorób skóry, szczególnie przebiegających z ostrymi stanami zapalnymi oraz wysiękiem, gdzie po wyschnięciu powstaje cienka, przepuszczalna ochronna błonka. Ponadto posiada silne właściwości bioadhezyjne i może być aplikowane na błony śluzowe nosa i jamy ustnej. Jest bardzo przydatne przy sporządzaniu leków otorynolaryngologicznych i periodontologicznych,

stanowiąc doskonałą alternatywę łatwo spływających z miejsca aplikacji preparatów na bazie glicerolu [5]. Może być sterylizowane w temp. 120˚ przez 20 minut, co daje możliwość wykonywania preparatów jałowych.

Podłoże hydrofobowe(lipofilowe)

Drugim podłożem produkowanym przez przemysł, które znajduje zastosowanie w recepturze aptecznej jest Oleogel. Jest to podłoże lipofilowe powstające w wyniku wysokociśnieniowego usieciowania 95 części wagowych parafiny z 5 częściami wagowymi polietylenu. Ma postać miękkiej, półprzezroczystej masy, o dość dobrej smarowności. Jest niezmywalne wodą ze skóry [6, 7].

Pod względem klasyfikacji stosowanych przez FP XI zaliczane jest do podłoży mających zastosowanie do wytwarzania półstałych preparatów do stosowania na skórę, a przede wszystkim do maści [2].

Posiada lekkość żelu i równocześnie właściwości penetrujące przynależne podłożom lipofilowym.

Jest wygodne w aplikacji, bardzo wydajne, po naniesieniu na skórę – przyjemne w dotyku. Poprzez zmiękczenie naskórka poprawia nawilżenie i elastyczność skóry. Dzięki zdolnościom do penetracji przez warstwę rogową skóry, poprawia efektywność terapii z zastosowaniem substancji leczniczych o charakterze hydrofobowym. Stanowi doskonałą alternatywę do podłoży wazelinowych i pozwala na sporządzanie różnych rodzajów maści z:

- kamforą, mentolem, salicylanem metylu, tymolem, tworząc „oleożele-roztwory";
- hydrokortyzonem, prednizolonem, kwasem salicylowym, ditranolem, metronidazolem, antybiotykami, benzokainą, tworząc „oleożele-zawiesiny";
- mocznikiem do stężeń 5%, tworząc układy emulsyjne;
- ichtamolem, witaminami, tworząc układy wielofazowe [6].

Tego typu podłoże może być nośnikiem leków w leczeniu stanów zapalnych skóry o charakterze alergicznym, zakażeń skóry, świądu oraz schorzeń spowodowanych nieprawidłową syntezą lipidów skóry. Dobrze sprawdza się jako baza dla preparatów stosowanych do skóry przesuszonej i szorstkiej, zniszczonej długotrwałym stosowaniem środków dezynfekujących [6]. Wysterylizowane w sterylizatorze powietrznym jest podłożem dla leków jałowych.

Celugel w recepturze aptecznej

Pojawienie się nowych zarejestrowanych *pro receptura* podłoży otworzyło nowe możliwości formułowania postaci leku. Celugel żel hydrofilowy pojawił się na rynku recepturowym w momencie ogromnego zapotrzebowania na środki dezynfekujące do rąk. Trwająca pandemia koronawirusa i związane z nią zalecenia epidemiologiczne wymagają od personelu medycznego zwielokrotnionej procedury dezynfekcji dłoni przy użyciu preparatów zawierających wysokie stężenia alkoholu (62–80%) oraz używania rękawiczek jednorazowych. Taka praktyka przełożyła się na narastający problem ze skórą często dezynfekowanych obszarów rąk. W stosowanych środkach dezynfekujących rolę ochronną pełni dodatek glicerolu. Jest on jednak niewystarczający w małych ilościach, a powyżej 20% zostawia lepki film na skórze. W przypadku dodatku celugelu (do 15%) powstający elastyczny film stanowi doskonałe zabezpieczenie skóry rąk. Opracowany przez zespół Sekcji Receptury Apteki Szpitala Uniwersyteckiego skład żelu dezynfekującego do rąk doskonale sprawdza się w praktyce, chroniąc ręce personelu.

Rp.:

Mentholi	0,1
Ethanoli 96%	66,5
Aquae	20,0
Celugeli	ad 100,0 (13,4)

Dodatek mentolu wzmacnia działanie antyseptyczne, wpływając na oddychanie komórkowe drobnoustrojów, zapobiega tworzeniu mezosomów, które służą drobnoustrojom do pobierania energii z zewnątrz. Działa przeciwgrzybiczo – hamuje wzrost grzybów i wytwarzanie mykotoksyn.

Żele z hydrosyetylocelulozą (HEC), w tym Celugel, są stabilne w szerokim zakresie pH (od 2 do 12), ponadto są odporne na cykliczne zamrażanie-rozmrażanie, wyjaławianie w autoklawie oraz wysoką temperaturę przechowywania. Daje to możliwość wyjaławiania podłoża (autoklaw 120˚C/20min) i wykorzystania go w rozległych oparzeniach. Opracowane w aptece Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie przepisy były wzorowane na recepturach hiszpańskich i niemieckich wykorzystujących podobny żel hydrofilowy jako *vehiculum* [8, 9, 10, 11]. Różnica pomiędzy zarejestrowanym w Polsce Celugelem a stosowanym w Hiszpanii i Niemczech polega na zastosowaniu dodatku glicerolu zapobiegającego wysychaniu, a nie glikolu propylenowego.

Rp.:

Benzocaini	5,0
Prednisoloni	0,5
Glyceroli 85%	2,5
Celugeli	ad 100,0
M.f. gel.	

Rp.:
Chlorhexidini gluc. 20%sol. 1,0
Benzocaini 5,0
Celugeli ad 100,0
M.f. gel.

Rp.:
Neomycini sulfatis 1,0
Aquae 10,0
Celugeli ad 100,0
M.f. gel.

Rp.:
Chloramphenicoli 1,0
Ethanoli 96% 5,0
Celugeli ad 100,0
M.f. gel.

Preparaty z antybiotykami należy wykonać w warunkach aseptycznych: rozpuszczony w przepisanym rozpuszczalniku antybiotyk przesączyć przez sączek wyjaławiający i połączyć z jałowym celugelem. Celugel jest też bardzo dobrym nośnikiem leków stosowanych w łojotokowym zapaleniu skóry, liszaju rumieniowatym, świerzbiączce guzkowatej, trądziku i innych schorzeniach związanych z przetłuszczeniem skóry.

Rp.:
Mentholi 5,0
Prednisoloni 0,5
Ethanoli96% 10,0
Celugeli ad 100,0
M.f. gel.

Rp.:
Ichtammoli 2,5
Aquae 5,0
Bismuthi subgallatis 10,0
Celugeli ad 100,0
M.f. gel
S.: czyraczność, ropnie mnogie pach.

Rp:
Metronidazoli 0,75
3% Sol. Acidi borici 20,0
Celugeli ad 100,0
M.f. gel.
S.: nużyca (możliwość wyjałowienia).

Rp.:
Urea p. 10,0–40,0
Aquae 10,0–20,0
Celugeli ad 100,0
M.f. gel.
S.: zaburzenia rogowacenia – rybia łuska, łupież czerwony mieszkowy, wypryski o różnej etiologii.

Mniejsze ilości mocznika można rozpuścić w wodzie. Przy wyższych stężeniach, jeżeli nie jest wskazana zmiana lepkości żelu, mocznik należy rozpuścić w Celugelu. Proces jest długotrwały i wymaga mieszania. Należy unikać intensywnego mieszania ze względu na możliwość zbyt dużego napowietrzenia preparatu, co wpływa niekorzystnie na jego trwałość i wygląd.

Celugel jest bardzo dobrym podłożem dla preparatów stosowanych na owłosioną skórę głowy, gdyż jest łatwo zmywalny, w przeciwieństwie do dotychczas stosowanych leków na bazie olejów.

Rp.:
Minoxidili 7,5
Acidi citrici 2,2
Acidi salicylici 1,0
85% Glycerini 6,0
96% Ethanoli 50,0
Celugeli ad 100,0
M.f. gel.
S.: zastosowanie jako stała kuracja w łysieniu androgenowym.

Celugel daje możliwość wykonania leków przeciwbólowych, miejscowo znieczulających w postaci hydrożelu.

Rp.:
Lignocaini hydrochlorici 4,0
Aquae destillatae 5,0
Ol. Menthae piperitae 0,1
Celugeli ad 100,0
M.f. gel.
S.: żel miejscowo znieczulający.

Rp (recepta ze środkiem odurzającym)
Morphini hydrochlorici 2,0
Ol. Menthae piperitae 0,05
Celugeli ad 100,0
M.f. gel.
S.: trudno gojące się bolesne rany, przy zmianach nowotworowych.

Łącznie: 2 g chlorowodorku morfiny.
D.S. 3 × dz. po 5 g!!! żelu miejscowo na skórę, co odpowiada 10 jednostkom FTU*
(dawka jednorazowa: 100 mg chlorowodorku morfiny)
(dawka dobowa: 300 mg chlorowodorku morfiny)
*W celu łatwiejszego dawkowania należy zalecić stosowanie jednostki opuszki palca (FTU – *Finger-tip unit*). Jednostka FTU odpowiada 0,5 g maści, kremu lub lotionu i ma długość ok. 2,5 cm, a mieści się na koniuszku palca wskazującego, między czubkiem palca a jego pierwszym zgięciem [12].

Celugel stanowi dobrą alternatywę dla dotychczas stosowanych *vehiculum* w preparatach na błonę śluzową jamy ustnej (glicerol lub boraks na glicerynie) oraz leków w postaci zawiesin doustnych (syrop prosty, syrop prawoślazowy, roztwory glukozy).

Rp.:
Nystatyni 1 mln j.m.
Benzocaini 0,2
Natrii tetraboratis
Glyceroli 85% aa 2,0
Celugeli ad 50,0
M.f. gel.

Rp.:
Clotromazoli 1,0
Menthae pip. ol. 0,05
Celugeli ad 50,0
M.f. gel.

Rp.:
Acidi tartarici 0,4
Acidi citrici 0,3
Natrii citrici 0,2
Aquae 10,0
Celugeli ad 50,0
M.f. gel.
S.: nawilżające, przy niedostatecznym wydzielaniu śliny, wysuszeniu śluzówki i czerwieni warg.

Rp.:
Ephedrini hydrochloride 0,1
Aquae 1,0
Menthae pip ol. 0,05
Celugeli ad 10,0
M.f. gel. rhinologicae
S.: 2 × dziennie nanosić na śluzówkę nosa.

Rp.:
Ursopoli 0,75
Simplicis sir. 10,0
Aquae
Celugeli aa ad 50,0
M.f. susp. 15 mg *Acidum ursodeoxycholicum*/1 ml w celu obniżenia wydzielania cholesterolu do żółci, obniżenie zawartości kwasów żółciowych w żółci – żółtaczka dziecięca w neonatologii.

Rp.:
Melatonini 0,15
Glucosi sol. 30%
Aquae
Celugeli aa ad 45,0
M.f. susp. 5 mg melatoniny/1,5 ml w neonatologii noworodki urodzone w zamartwicy.

Oleogel w recepturze aptecznej

Oleogel, będąc hydrofobowym podłożem maściowym, łączy zalety tradycyjnych podłoży recepturowych i olejowych. Zwiększa także możliwość przenikania przez warstwę rogową skóry. Dlatego jest szczególnie przydatne w leczeniu schorzeń dermatologicznych związanych z nieprawidłową syntezą lipidów.

Rp.:
Ditranoli 0,1–1,0
Acidi salicylici 1,0
Oleogeli ad 100,0
M.f. ung.
S.: nanosić na zmiany łuszczycowe (1% do terapii minutowej)

Oleogel jest kompatybilny z lipofilowymi składnikami olejowymi, witaminowymi, które wykorzystywane są w składach maści i kremów pielęgnacyjnych, także w leczeniu odleżyn.

Rp.:
Vit. A oleosa 500 000 j.
Vit. E conc. 1,0
Menthae pip. olei 0,1
Oleogeli ad 100,0
M.f. ung.

Rp.:
Polyvinoxi (Vinilini) 10,0–40,0
Mentholi 0,5
Oleogeli ad 100,0
M.f. ung.
S.: nakładać 2 × dziennie na odleżynę.
Na odleżyny jako alternatywa brakującego balsamu peruwiańskiego.

Rp.:
Vit. A 50 000 j.
Vit. E conc. 0,1
Menthae pip. olei 0,019 (1 kropla)
Glyceroli 85% 1,0
Oleogeli ad 20,0
M.f. ung.
S.: smarować 3–4 razy dziennie. Balsam na stan zapalny czerwieni warg.

Rp.:
Camphorae 10,0 vel Mentholi 5,0
Benzocaini 5,0
Oleogeli ad 100,0
M.f. ung.
S.: smarować zmienione chorobowo miejsca 3 × dziennie.

Wnioski

Preparaty z celugelem najlepiej jest sporządzać metodą konwencjonalną, aby uniknąć zbyt dużego napowietrzenia. Można używać zarówno moździerzy, parownic, jak i zlewek. Preparaty będące roztworami powinny być przeźroczyste.

Półstałe postacie leku z oleogelem mogą być sporządzane zarówno metodą konwencjonalną, jak i za pomocą unguatora z odpowiednio dobranym programem.

Dostępność na rynku farmaceutycznym nowych podłoży żelowych dała możliwość powrotu do postaci recepturowych o zwiększonej lepkości (Celugel), jak i formulacji nowej postaci leku, jakim jest żel lipofilowy.

Piśmiennictwo

1. Winnicka K, Telejko E. Najczęściej wykonywane leki recepturowe. *Farmacja Polska* 2002; 58: 879–883.
2. Farmakopea Polska XI, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Warszawa 2017 s. 1076–1078.
3. Actifarm, Celugel – surowiec farmaceutyczny przeznaczony do sporządzania leków recepturowych i aptecznych. Informacja dla farmaceuty. Dostępne w internecie https://actifarm.pl/wp-content/uploads/2020/03/Celugel-broszura-A5-v7-internet.pdf. Dostęp 24.06.2020.
4. Jacyna B, Maciejewski B, Sznitowska M. Hydrożele w recepturze aptecznej leków dermatologicznych. *Famacja Polska* 2020; 76: 57–62.
5. Actifarm, Celugel – surowiec farmaceutyczny przeznaczony do sporządzania leków recdepturowych i aptecznych. Charakterystyka podłoża. Dostępne w internecie https://actifarm.pl/wp-content/uploads/2020/02/CELUGEL-charakterystyka-pod%C5%82o-%C5%BCa_opracowanie-w%C5%82asne.pdf. Dostęp 24.06.2020.
6. Actifarm, Oleogel – surowiec farmaceutyczny przeznaczony do sporządzania leków recdepturowych i aptecznych. Charakterystyka podłoża. Dostępne w internecie https://actifarm.pl/wp-content/uploads/2020/05/OLEOGEL-informacja-o-produkcie.pdf. Dostęp 9.07.2020.
7. Front P. Oleogel co to jest? Nowe podłoże w recepturze aptecznej, Dostępne w internecie https://www.mgrfront.pl/co-to-jest-oleogel-nowe-podloze-w-recepturze-aptecznej/. Dostęp 9.07.2020.
8. Dostępne w internecie https://books.google.pl/books?id=f-WzBgAAQBAJ&pg=PA427&lpg=PA427&dq=hydroxyethylcellulose+gel+mit+hydrocortison&source=bl&ots=Yi7Eg1gid8&sig=ACfU3U3XOlXpk8KeMAk7iA6YJ2i7BELf4g&hl=pl&sa=X&ved=2ahUKEwi3jID_wJjqAhXj_CoKHXO2D7YQ6AEwA3oECAoQAQ#v=onepage&q=hydroxyethylcellulose gel mit hydrocortison&f=false. Dostęp 29.06.2020.
9. Dostępne w internecie https://www.guinama.com/blog/search/gel%20hidroxietilcelulosa/page/1/. Dostęp 23.06.2020.
10. Receptariusz niemiecki 2005_Bookmatter_TherapielexikonDermatologieUnd (6).pdf
11. Dostępne w internecie https://ptaforum.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-052008/unvertraeglichkeiten-beachten/. Dostęp 1.07.2020.
12. Dostępne w internecie https://farmacja.pl/jednostka-opuszki-palca-ftu-ulotka-dla-pacjenta/. Dostęp 27.08.2020.