

Galenická úskalí při zapracování močoviny do lokálních polotuhých základů používaných v magistraliter receptuře

Sklenář Z.

Vyšší odborná škola zdravotnická, Plzeň

Souhrn

Galenická úskalí při zapracování močoviny do lokálních polotuhých základů používaných v magistraliter receptuře

Urea se řadí mezi často předepisovaná léčiva v zevní dermatologické terapii individuálně připravovaných léčivých přípravků (IPLP). Jde však o látku relativně málo stabilní. Pro přípravky, které ji obsahují, je třeba zajistit vyhovující pH a vyvarovat se některých inkompatibilit. Rovněž správné galenické zpracování závisí na koncentraci močoviny a povaze základu, do kterého má být zapracována. Cílem příspěvku je seznámit čtenáře s vlastnostmi močoviny, jejím základním použitím v dermatologické praxi, možnostmi zapracování do polotuhých základů nejčastěji používaných v magistraliter receptuře (Synderman, Cutilan, Ambiderman, Cremor neoaquasorb) s ohledem na předepisované koncentrace močoviny, uvést důležité inkompatibility a poukázat na některé chyby v receptuře.

Klíčová slova: močovina – stabilita močoviny – laktátový tlumivý roztok – zapracování do polotuhých základů – chyby v receptuře

Summary

Galenic Difficulties in Incorporation of Urea into Topical Semi-Solid Vehicles Used in Compounded Prescriptions

Urea belongs to frequently prescribed pharmaceuticals in topical dermatologic therapy of individually prepared medical preparations. However it is a quite unstable substance. For preparations containing urea it is necessary to choose appropriate pH and to avoid some incompatibilities. The proper galenic processing also depends on the urea concentration and the nature of vehicle base with which urea should be combined. This paper aims to introduce urea characteristics, its basic use in dermatological practice, possibilities of compounding with semi-solid vehicles most often used in combined prescriptions (Synderman, Cutilan, Ambiderman, Cremor neoaquasorb) according to prescribed urea concentrations, and to mention important incompatibilities and some mistakes in prescriptions.

Key words: urea – urea stability – lactate buffer – inclusion into semi-solid vehicles – mistakes in prescriptions

CHARAKTERISTIKA A VLASTNOSTI MOČOVINY

Močovina (urea, synonymum karbamid, Carbamidum) je v dermatologii již řadu let poměrně hojně používaným léčivem. Jde o prakticky netoxickou látku, tělu vlastní, která se přirozeně vyskytuje v potu, moči, séru i v slzách (13). Po chemické stránce jde o diamid kyseliny uhličitě (7). Tvoří bezbarvé hranolovité krystalky velmi snadno

rozpuštěné ve vodě (1:1,2–1:1,5) a v glycerolu (1:2–1:2,5), snadno rozpustné v 96% etanolu (1:10), prakticky nerozpustné v éteru, chloroformu, tucích a olejích (6,9). Teplota tání se uvádí 132 °C–135 °C (3). Čerstvě připravený 10% vodný roztok reaguje neutrálně (pH 6,41). Vykazuje-li alkalickou reakci, je to způsobeno přítomností rozkladných produktů obsažených již v pevné močovinně. Ve vodném roztoku se urea pomalu rozkládá na kyanatan amonný a následně na amoniak a oxid uhličitý (9,18). Kyselé i alkalické prostředí tuto reakci ještě urychluje, stejně jako zvýšená teplota. Nárůst pH se projeví

již při minimálním rozkladu močoviny a toto zásadité pH katalyzuje její další rozklad. Optimální pH pro ureu představuje hodnota 6,2 (18).

Močovina je přirozeným hydratačním faktorem rohové vrstvy epidermis, vytváří podmínky pro vyšší vazbu vody ve stratum corneum (17). Zvyšuje tak její vláčnost a plastičnost. Obsah močoviny je snížen ve stáří a při některých kožních onemocněních, např. u psoriázy, atopického ekzému a při neurodermitidě (4). Látka dále vykazuje účinky keratoplastické (koncentrace do 10 %), proteolytické (koncentrace nad 20 %), keratolytické (koncentrace nad 20 %, zřetelně 40–50 %), antipruriginózní (koncentrace nad 20 %), antibakteriální (koncentrace nad 10 %) a také mírně anestetické (koncentrace nad 20 %) (9, 11). Močovina též podporuje penetraci některých léčiv, např. kortikosteroidů, ditanolu a tretinoinu, což lze pravděpodobně vysvětlit zvýšenou hydratací pokožky způsobenou účinkem močoviny (11).

Urea nevykazuje téměř žádné nežádoucí působení a nealergizuje (4, 15). I při celoplošné aplikaci dermatologických extern s močovinou se není třeba obávat nežádoucích účinků – systémová otrava po lokální aplikaci močoviny nebyla dosud popsána (11). Lze ji tedy bez obav používat i u velmi malých dětí (4) a jeví se tak jako vhodná alternativa k používání kyseliny salicylové u novorozenců, kojenců a malých dětí, u kterých je riziko perkutánní resorpce toxických množství kyseliny salicylové zvláště vysoké (4).

Přípravky s močovinou nejsou vhodné k použití na akutní, zánětlivé, mokvající a infiltrované léze. Po aplikaci na tato místa může docházet k iritaci pokožky. Stejně tak koncentrace močoviny v externech vyšší než 10 % může u citlivých pacientů vyvolat podráždění, zejména pokud jsou ošetřovány akutní ekzematózní projevy (1, 9).

POUŽITÍ

Přípravky s ureou se používají k terapii různých hyperproliferativních nebo hyperkeratotických onemocnění: xerózy, ekzémů, psoriázy, ichtyózy, lze je aplikovat i na otlaky, kuří oka a na palmoplantární keratózy (11). Často se používá v kombinovaných přípravcích, např. s kortikoidy při terapii ekzémů, ditanolem při léčbě psoriázy, s některými antimykotiky při terapii houbových onemocnění (8, 12, 14, 16) a také s dalšími keratolytiky k potencování výsledného účinku. Kombinace s řadou léčiv je ovšem problematická z důvodu odlišných stabilitních optim než má urea (9). Ve vysokých koncentracích se používá u onychomykóz k změkčení nehtových plotének před jejich atraumatickou ablací. Nesmíme samozřejmě zapomenout na použití nízkých koncentrací močoviny ke zvýšení hydratace rohové vrstvy a ke snížení transdermálních ztrát vody (17).

Ke zvýšení hydratačního efektu se přidává do krémů v koncentraci 2–10% (nejčastěji 5%), k podpoře granula-

ce se používá 5–8% koncentrace, u xeróz a ichtyóz 10–12%. Koncentrace 40–60% působí silně keratolyticky a používá se jich při hyperkeratózách (4, 9, 11). 40% koncentrace slouží k selektivní „chemické ablací“ nehtové ploténky (onycholýze) u onychomykóz (4) a uvádí se i použití k ošetření kůže po dermabrazii tetování (11).

Hydratační a zvlhčující účinky vykazují i některé další látky, které lze do lokálních přípravků předepisovat samostatně nebo i v kombinaci s ureou, která je obvykle v 5 nebo 10% koncentraci. Jde např. o glycerol (v koncentraci 5–10%), chlorid sodný (5–10%) nebo mléčnan sodný (ve 2% koncentraci) v kombinaci s kyselinou mléčnou (1%) (5).

Příklad z receptury – krém o/v:

Rp. č. 1

Ureae	5,0
Ac. lactici	1,0
Natrii lactatis sol. 50%	4,0
Cremoris neoaquasorb	ad 100,0
Pozn.: Neoaquasorbový krém obsahuje 40 % vody a 10 % glycerolu 85%.	

Příklad z receptury – krém v/o:

Rp. č. 2

Ureae	10,0
Natrii chloridi	5,0
Glyceroli 85%	10,0
Ac. lactici	1,0
Natrii lactatis sol. 50%	4,0
Aquae purif.	25,0
Synderman	ad 100,0

STABILITA

Problém pro močovinu představuje stabilita ve vodném roztoku. Stabilitní optimum se nachází při hodnotě pH 6,2, tudíž slabě kyselé. Vyhovující pH pro močovinu v dermatologických externech se uvádí v rozmezí hodnot 4–8 (9), kyselejší (> 4) a zásaditější (> 8) pH způsobuje rozklad močoviny. Nicméně i při původně vyhovujícím pH dochází, je-li zároveň obsažena i voda, k postupnému rozkladu močoviny a rozkladné produkty posunují pH do alkalické oblasti, která podporuje její další rozklad. Proto by mělo být zvaženo, podle plánované doby použitelnosti přípravku, použití vhodného pufrčního (tlumivého) systému ke zvýšení stability močoviny v systémech obsahující vodu. Takovým pufrkem se jeví laktátový tlumivý roztok skládající se z 1 % kyseliny mléčné 90% a 4 % roztoku mléčnanu sodného 50%. V literatuře (9, 18) se doporučuje ke všem přípravkům obsahujícím močovinu a vodu přidat 5 % popsánoho laktátového tlumivého roztoku (vztaženo k celkové hmotnosti přípravku). Hodnota pH laktátového pufru se pohybuje kolem 4,5 a jeho použitím se tak nastaví pH vodné fáze přípravku na hodnotu

vyšší než 4 (9). V současné době ovšem není v lékárnách pro přípravu léčiv dostupný 50% roztok mléčnanu sodného (surovina *Natrii lactatis solutio*), což je dáno nulovou poptávkou po tomto léčivu, resp. jeho nepředepisováním. Jelikož však jde o dobře známou léčivou látku, vyskytující se jako jedna ze složek některých infuzních roztoků, např. *Infusio Hartmanni*, *Infusio Darrowi*, *Infusio natrii lactici aj.*(2), neměl by být pro distributory farmaceutických surovin problém ji začít, v případě poptávky (tj. předepisováním do IPLP), dovážet a nechat opatřit potřebným certifikátem.

Někdy se v magistraliter receptuře setkáváme s tím, že je k močovině předepsána samotná kyselina mléčná v různých koncentracích (obvykle 1–3 %). Díky ní však dojde ke snížení pH směsi pod hodnotu 4 (již 1% vodný roztok kyseliny mléčné vykazuje pH 2,5), což následně přispívá k rychlejšímu rozkladu močoviny. Dalším příkladem může být fosforečnanový pufr, který se skládá z dihydrogenfosforečnanu draselného 0,047 g, monohydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného 0,6 g a dodekahydrátu hydrogenfosforečnanu sodného 0,66 g v 88,7 g vody. Tento tlumivý roztok byl doporučován pro stabilizaci injekcí s obsahem močoviny (19).

Jiným problémem je relativní **termolabilita** močoviny. Při rozpouštění ve vodě dochází ke zřetelnému ochlazení vzniklého roztoku (18), což může zhoršovat schopnost zapracování do emulgujících základů v/o. Zahřátí roztoku je možné na pokojovou teplotu (18), avšak nesmí se zahřívát přímo (např. na vařiči), ale pouze na vlažné vodní lázni a celý proces má trvat co nejkratší dobu.

MOČOVINA V LOKÁLNÍCH POLOTUHÝCH PŘÍPRAVCÍCH

Penetrace močoviny závisí na typu použitého emulzního systému. Pokud se zapracovává do emulzních systémů typu o/v (např. hydrokrémů), působí pouze v povrchových vrstvách epidermis a účinek je rychlý, ale krátkodobý. Naopak v emulzích typu v/o (oleokrémch) dochází k pomalejší penetraci, zato až do hlubších vrstev epidermis a účinek je dlouhodobější (9,18). Chceme-li dosáhnout obnovení funkce patologicky změněné epidermis, je lepší použití emulze typu v/o. Zřetelný hydratační efekt vykazuje 5% urea v emulzních oleomastech (masti s emulgátory typu v/o s obsahem vody do 10 %, např. Cutilan).

Nejčastěji používanými polotuhými základů pro močovinu v magistraliter receptuře jsou následující báze (vyrobí je více výrobců pod vlastními ochrannými názvy, složení je nicméně většinou velmi podobné): *emulgující masti v/o* (čili bezvodé oleomasti s pravým emulgátorem, např. Synderman), *emulzní oleomasti v/o* (obsahující maxim. 10 % vody, např. Cutilan), *oleokrémy* (typ emulze v/o s obsahem minim. 15 % vody, např. Cremor leniens), *hydrokrémy* (emulze typu o/v s obvykle 50–80 % vodné fáze, např. Cremor neoaquasorb nebo

Ambiderman), zředka i *hydrogely* (obsahující až 99 % vody, např. karbopolový gel – Gelatum carbomerae).

Urea se do uvedených základů předepisuje nejčastěji v koncentracích od 2 do 40 % a podle koncentrace a povahy použitého základu je zapotřebí zvolit optimální způsob jejího zapracování.

ZAPRACOVÁNÍ MOČOVINY DO POLOTUHÝCH ZÁKLADŮ

1. Uhlovodíkové neemulující základů (vazelína), **hydrofobní emulgující masti v/o** (bezvodý základ Synderman), **emulgující masti o/v** (bezvodý základ Neoquasorb)

Do jmenovaných základů se urea obvykle předepisuje v koncentraci 40%. V této koncentraci se do uvedených základů nikdy nerozpouští, ale vždy **suspenduje**. Koncentrace 40% se používá zejména pro bezbolestnou ablaci nehtové ploténky při onychomykóze, kde je po aplikaci postižený nehet udržován trvale v okluzi, a tudíž není pro žádaný účinek nutné mít v přípravku močovinu rozpuštěnou ve vodě. U tak vysoké koncentrace je zapracování vzniklého roztoku do základu technologicky velmi obtížné a v případě použití samotné vazelíny dokonce nemožné.

Příklad z receptury:

Rp. č. 3

Urae	8,0
Paraffini liquidii	4,0
Synderman	ad 20,0
M.f. ung.	
D.S. 1x denně na postižený nehet	

Při vlastní přípravě se urea jemně rozdrobní, předmísí se 4 g tekutého parafínu a nakonec se přidá bezvodá oleomast Synderman. Přípravek se nanáší 1x denně nejlépe na gáze velikosti postiženého nehtu, gáza se přiloží na nehet a přikryje neprodyšnou fólií, která se následně může fixovat např. prubanem. Pro dokonalý účinek (změknutí postižené nehtové ploténky) je nezbytná pravidelná aplikace každý den po dobu 3 týdnů a udržování postiženého nehtu stále pod okluzí. Po této době je lékařem změkнутý nehet bezbolestně odstraněn. Jako nejvhodnější základ se zde osvědčila právě oleomast Synderman.

Zapracování močoviny ve 40% koncentraci do t.č. jedině v magistraliter receptuře běžně dostupné bezvodé emulgující o/v masti Neoquasorbu je nevhodné; přípravek má nevyhovující konzistenci, která znemožňuje řádnou aplikaci (mast se špatně nanáší, drolí se, neulpívá na nehtové ploténce apod.).

V případě, že je do základu, např. Syndermanu, předepsána močovina v nižší koncentraci (2–20%), postupuje se při přípravě podle zásad popsaných v následujícím odstavci.

2. Emulzní oleomasti v/o (Cutilan, Ung. molle) a **oleokrém v/o** (Cremor leniens)

Močovina se do zmíněných základů nejčastěji předepisuje v koncentracích od 2 do 20 %. Postupuje se tak, že se urea rozpustí v příslušném množství vody (většinou v poměru 1:1,2, ale v receptuře může být vody obsaženo i více) a do předepsaného základu se vemulguje.

Příklad z receptury:

Rp. č. 4

Urae	5,0
Aquae purif.	10,0
Cutilan	ad 100,0

M.f. crm.
D.S. 1–2x denně potírat suchou kůží

Močovina se rozpustí ve vodě a vzniklý roztok se vemulguje do Cutilanu. Přípravek je příkladem mastného krému (emulze v/o).

3. Hydrokrémy o/v (Cremor neoaquasorb, Ambiderman)

Urea se zde předepisuje jak v nízkých koncentracích (2–10 %), tak vyšších (15–40 %). Množství vnější vodné fáze je u jmenovaných hydrokrémů poměrně vysoké – neoaquasorbový krém obsahuje 50 % (40 % vody, 10 % glycerolu), Ambiderman dokonce 75 % (70 % vody, 5 % propylenglykolu). Z těchto důvodů se močovina v základu rozpustí přímo. Podmínkou je, aby v krému bylo vodné fáze dostatek pro úplné rozpuštění močoviny; v opačném případě je potřeba určité množství vody přidat.

Poněvadž hydrokrémy obsahují vyšší procento vody, která se z nich při každodenním otevírání přípravku pacientem poměrně snadno odpařuje, může při vysokém obsahu močoviny dojít k jejímu vykrystalizování (9,18). Těžko ovšem stanovit hraniční koncentraci močoviny pro zapracování do hydrokrémů – záleží na konkrétním použitém základu, obsahu vody, glycerolu, propylenglykolu apod., a samozřejmě na množství močoviny. Na těchto faktorech pak závisí i rychlost odpařování vody z hydrokrému. Použitelnost IPLP je podle obecného pokynu SÚKL stanovena maximálně na 1 měsíc (10). U hydrokrémových přípravků s močovinou se doporučuje i uchovávání v chladu (9).

Příklad z receptury:

Rp. č. 5

Urae	16,0
Cremoris neoaquasorb	ad 200,0

M.f. crm.
D.S. 1–2x denně potírat

Urea se rozdrobní a po částech se přidává neoaquasorbový krém. Míchá se do úplného rozpuštění močoviny. Není zapotřebí přidávat další vodu, přípravek má polotuhou, krémovou konzistenci a je příkladem nemastného krému (emulze o/v).

U neoaquasorbového krému při zapracování koncent-

rací močoviny nad 30 % dochází do několika minut až hodin po přípravě ke ztekucení přípravku (nepublikované výsledky autora), tedy ztrátě polotuhé konzistence, což znemožňuje aplikaci např. na nehtovou ploténku. Občas se vyskytují předpisy 40% močoviny v Ambidermanu, které mají sloužit taktéž k onycholýze. Připravují se též přímým rozpouštěním v daném základu bez přidavku další vody, jelikož množství hydrofilní fáze je v Ambidermanu dostatečné a přidaná voda by snížila polotuhou konzistenci výsledného přípravku.

Obecně jsou hydrokrémové základy pro aplikaci na nehet za účelem onycholýzy málo vhodné; jako takové na něm špatně lpí a urea z nich do nehtů proniká hůře, než např. z oleomasti či oleokrémů. Pro uvedený účinek není potřebné mít močovinu rozpuštěnou, resp. její roztok v základu emulgovaný. Z popsaných důvodů je vhodnější použití bezvodého oleomastového základu.

CHYBY V RECEPTUŘE

Při nevhodné kombinaci určitých látek dochází ke snížení stability až rozkladu močoviny. V některých případech je pro zachování účinku močoviny nezbytné zvolit správný technologický postup.

Rp. č. 6

Ac. lactici	0,4
Urae	8,0
Aq. purif.	q.s
Synderman	ad 20,0

Přípravek obsahuje 40 % močoviny a je určen k aplikaci na nehtové ploténky. Na dokonalé rozpuštění močoviny je třeba použít nejméně 8,0 g vody, čímž na mastový základ „zůstanou“ pouhé 4 g a zapracování 16 g roztoku do takového množství Syndermanu je za studena značně obtížné a zdoluhavé. Navíc, jak bylo popsáno výše, pro žádaný účinek nemusí být urea rozpuštěna. Proto se zapracuje do základu v suspenzní formě a voda se v receptuře neuvede. Dalším problémem je kyselina mléčná. Jak již bylo řečeno, přídavek samotné kyseliny mléčné negarantuje stabilitu močoviny, naopak, vlivem kyselé reakce podporuje její rozklad. Případné přidání roztoku mléčnanu sodného ke kyselině mléčné není potřebné, jelikož je zde jakékoliv stabilizování močoviny zbytečné, poněvadž bude suspendována. Kyselina mléčná se tudíž z receptury odstraní a předpis bude mít podobu příkladu „Rp. č. 3“.

Rp. č. 7

Ac. lactici	2,0
Urae	5,0
Aquae purif.	10,0
Cutilan	ad 100,0

Velmi často předepisovaný přípravek u atopické dermatitidy. Přídavek kyseliny mléčné však nevhodně snižuje pH a tím napomáhá rozkladu močoviny. Zde je nutné buď kyselinu mléčnou z receptury odstranit a podat v jiném přípravku zvlášť, bez močoviny, nebo ji nahradit laktátovým puftrem (viz Rp. č. 8) a přípravek pak lze bez problémů připravit. Laktáty navíc vhodně doplňují účinky močoviny. Upravený předpis vypadá následovně:

Rp. č. 8

Ac. lactici	1,0
Natrii lactatis sol. 50%	4,0
Ureae	5,0
Aquae purif.	10,0
Cutilan	ad 100,0

Rp. č. 9

Ureae	8,0
Cutilan	ad 20,0

Přípravek je opět určen k onycholýze. Cutilan, jakožto emulzní základ v/o, obsahující 10 % vody, není pro tak vysokou koncentraci močoviny vhodný. Budeme-li totiž močovinu rozpouštět a následně roztok do základu emulgovat, po několika dnech dochází k vysychání přípravku, který se tím stává neaplikovatelným. Po otevření kelímku je rovněž cítit zápach amoniaku (nepublikované výsledky autora). Jestliže se urea suspenduje, část se jí přesto rozpustí ve vodě obsažené v Cutilanu a nerozpuštěný podíl pak může podporovat rekrystalizaci již rozpouštěné močoviny. Použití Cutilanu zde tedy nemá opodstatnění a raději se doporučuje jeho náhrada bezvodým základem, např. Syndermanem.

Rp. č. 10

Ac. salicylici	10,0
Ureae	10,0
Synderman	ad 100,0

V předpisu se využívá kombinace dvou léčiv s keratolytickým účinkem a jeho vzájemného zesílení. Pro zachování stability močoviny je zapotřebí obě látky suspendovat. Jestliže suspendujeme pouze salicylovou kyselinu, avšak močovinu rozpustíme a roztok vemulgujeme, dochází v přípravku díky přítomnosti vody k částečnému rozpuštění kyseliny salicylové ve vodné fázi, pH se tím snižuje a urychlí rozklad močoviny (18). Účinek kyseliny salicylové však zůstává zachován, takže nedochází ke kvalitativní změně terapeutického efektu.

Při předepsání nižších koncentrací obou účinných látek (např. po 5 g) se postupuje při přípravě stejně. Vždy je ovšem nezbytné jemné rozetření obou účinných látek a před přidáním základu je na místě předmísení s tekutým parafínem (*Paraffinum liquidum*). Výsledný přípravek nikdy nebude díky močovině zcela „hladký“, avšak je-li při aplikaci na kůži důkladně rozetřen, urea se poměrně

rychle v potu rozpustí a možný nepříjemný „hrubý“ pocit přípravku na pokožce vymizí.

Rp. č. 11

Ureae	10,0
Aquae purif.	15,0
Ung. lenientis	ad 100,0

Ung. leniens (změkčující mast) je představitelem tzv. kvaziemulze, tedy emulzního základu typu v/o neobsahující pravý emulgátor. Díky tomu je zmíněný emulzní systém citlivý na většinu léčiv, zejména kyselé povahy (např. tanin, kys. salicylovou) a taktéž není schopen pojmout a trvale stabilně udržet další přidanou vodu (zde 15 g). Proto se musí takovýto základ nahradit jiným, s podobnými vlastnostmi, avšak s obsahem pravého emulgátoru, nejlépe změkčujícím krémem – Cremor leniens.

ZÁVĚR

Typ základu a koncentrace předepsané močoviny určují způsob jejího zpracování.

- Pro přípravky určené k onycholýze obsahující 40 % močoviny je nejvhodnější bezvodý emulgující základ, např. Synderman, a močovinu je třeba požadovat vždy suspendovanou, tudíž neuvádět v receptuře žádnou vodu. Jiné základy (např. Cutilan, bezvodý Neoquasorb, Ambiderman, Cremor neoquasorb) se pro uvedenou koncentraci a použití nehodí.
- Nižší koncentrace močoviny (do 20 %) se před zpracováním do emulgujících či emulzních oleomastí nebo oleokrémů nejprve rozpustí ve vodě a následně se roztok do základu emulguje.
- Do hydrokrémových základů se urea zapracuje přímým rozpouštěním. Podmínkou je, aby se močovina zcela rozpustila ve vnější hydrofilní fázi použitého hydrokrému. Je třeba také počítat s tím, že se každodenním otevíráním přípravku voda z hydrokrémů snadněji odpařuje a močovina může vykristalizovat. Doporučuje se proto uchovávání v chladu.
- Nepravé emulze (kvaziemulze) rovněž nejsou vhodným základem pro roztoky močoviny; je zapotřebí nahrazení základem obsahujícím pravý emulgátor.
- Obsahuje-li přípravek močovinu rozpuštěnou ve vodě, je potřeba zajistit kvůli její stabilitě optimální pH během celé doby použitelnosti přípravku, čehož lze snadno docílit použitím např. laktátového tlumivého roztoku. Je předmětem dalšího zkoumání, zda při stanovené klasické jednoměsíční použitelnosti IPLP je použití tohoto laktátového tlumivého roztoku rovněž potřebné.
- Močovina je inkompatibilní s kyselé a zásadité reagujícími látkami. Nelze ji v receptuře kombinovat s kyselinou mléčnou bez současného přidání mléčnanu

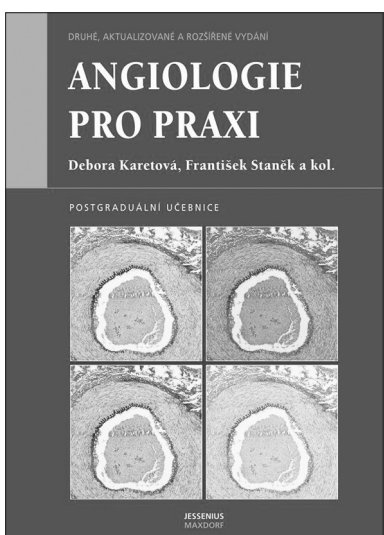
- sodného. Samotná kyselina mléčná močovinu nijak nestabilizuje, naopak, podporuje její rozklad.
- S kyselinou salicylovou lze močovinu kombinovat a zpracovat pouze do bezvodých základů a obě látky musejí být nerozpuštěné, tedy suspendované.

LITERATURA

1. AGNER, T. An experimental study of irritant effects of urea in different vehicles. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh.)*, 1992, 177, p. 44–46.
2. *Československý lékopis (ČSL 4)*. Vydání 4. Praha: Avicenum, 1987.
3. *Český lékopis 2002 (ČL 2002)*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2005. 4527 s.
4. FADRHOŇOVÁ, A. *Farmakoterapie kožních nemocí. 2., přeprac. a rozšíř. vyd.* Praha: Grada Publishing s.r.o., 1999. 416 s. ISBN 80-7169-441-X.
5. GLOOR, M., THOMA, K., FLUHR, J. *Dermatologische Externaltherapie*. Berlin: Springer-Verlag, 2000. 469 s. ISBN 3-540-67174-9.
6. HARTKE, K. et al. *Arzneibuch-Kommentar. Wissenschaftliche Erläuterungen zum Europäischen Arzneibuch*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1999. Band II/2: H7.
7. MELICHAR, B. et al. *Chemická léčiva. 3., přeprac. a dopl. vydání*. Praha: Avicenum, 1987, s. 467.
8. NOLTING, S. Harnstofftherapie bei Mykosen. *Hautarzt*, 1989, 40 Suppl 9, p. 76–77.
9. PEUKE, C., DREEKE-EHRLICH, M. *Rezeptur Leitlinien für die rationale Herstellung*. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 2005, s. 242–244. ISBN 3-7692-3602-5.
10. Pokyn LEK-5 Doporučené doby použitelnosti léčivých přípravků připravovaných v lékárně. *Věstník SÚKL*, 2001, 7, s. 7–9.
11. PROKSCH, E. Harnstoff in der Dermatologie. *Dtsch med Wschr*, 1994, 119 (33), p. 1126–1230.
12. PRZYBILLA, B., KAUDEWITZ, P., BIEBER, K. Harnstoff in Kombination mit Dithranol zur Therapie der Psoriasis vulgaris. *Hautarzt*, 1989, 40, Suppl 9, p. 54–57.
13. RAAB, W. Biochemie, Pharmakologie und Toxikologie von Harnstoff. *Hautarzt*, 1989, 40, Suppl 9, p. 23–26.
14. STÜTTGEN, G. Penetrationsförderung lokal applizierter Wirkstoffe durch Harnstoff. *Hautarzt*, 1989, 40, Suppl 9, p. 27–31.
15. WOHLRAB, W. Einführung Neurodermatitis und Harnstoff. *Hautarzt*, 1992, 43, Suppl 11, p. 1–4.
16. WOHLRAB, W. Wiederfindungsrate von extern angewandten Glucokortikoiden auf der Hautoberfläche. *Derm Mschr*, 1986, 172 (10), p. 615–619.
17. WOHLRAB, W. Der Einfluss von Harnstoff auf die Wasserbindungskapazität der menschlichen Hornschicht. *Derm Mschr*, 1988, 174 (10), p. 622–627.
18. WOLF, G., SÜVERKRÚP, R. *Rezepturen Probleme Erkennen, Lösen, Vermeiden*. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 2002. 192 s. ISBN 3-7692-2988-6.
19. ZATHURECKÝ, L., RYBÁŇEK, L., RYBÁŇEK, L. ml. *Stabilita a stabilizácia liečiv*. 1. vyd. Martin: Osveta, 1971. s. 279.

Došlo do redakce: 1.8.2007

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.
 Vyšší odborná škola zdravotnická
 Karlovarská 99
 323 17 Plzeň
 E-mail: zbynek.sklenar@centrum.cz



ANGIOLOGIE PRO PRAXI 2. aktualizované a rozšířené vydání

Debora Karetová, František Staněk a kol.

Do prodeje přichází aktualizované vydání učebnice, kterou napsal kolektiv našich předních angiologů a která byla poprvé vydána v roce 1999. Cévní choroby jsou velmi rozšířené a s jejich diagnostikou a léčbou se setkává v praxi řada lékařů, ať již praktiků, internistů, kardiologů, dermatologů, hematologů, diabetologů, chirurgů nebo onkologů. Právě těm, stejně jako studentům medicíny, je určena tato publikace. Její součástí také unikátní soubor sonografických vyšetření žil a tepen.

Vydalo nakladatelství Maxdorf 2007, 400 str., Edice Jessenius, formát: A5, vázaný, cena 795 Kč., ISBN: 978-80-7345-001-4.

Objednávku můžete poslat na adresu:
 Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP,
 Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz.

Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.