

**Dr n. farm. Aleksander Barańczyk**

**WYBRANE ZAGADNIENIA Z ZAKRESU  
TECHNOLOGII POSTACI LEKÓW  
CZ.1**



**SKRYPT**

**DLA SŁUCHACZY KIERUNKU TECHNIK  
FARMACEUTYCZNY**

**POZNAŃ 2023**

© Copyright by Aleksander Barańczyk 2023

Redakcja i korekta tekstu  
Dr n. farm. Jadwiga Winnicka

Opracowanie graficzne, okładka i strona tytułowa  
Maria Halina Barańczyk

Opracowanie wykazu źródeł  
Aleksander Barańczyk

Druk i oprawa skryptu  
printworld.com GmbH  
Messering 5, 09603 Drezno, Niemcy

# PRZEDMOWA

Niniejszy skrypt został opracowany na bazie wykładów prowadzonych dla kierunku TECHNIK FARMACEUTYCZNY, w Wielkopolskim Samorządowym Centrum Kształcenia Zawodowego i Ustawicznego nr 1 w Poznaniu (ul. Szamarzewskiego 99, 60-568 Poznań), w roku szkolnym 2022/2023.

W pracy przedstawiono wszystkie najważniejsze zagadnienia omawiane w trakcie I semestru. Szczegółowy opis kierunku TECHNIK FARMACEUTYCZNY przedstawiony jest na stronie internetowej WSCKZiU nr 1 w Poznaniu.

W stosunku do przedstawianych na wykładach informacji, treści zawarte w niniejszym skrypcie są zubożone zarówno w zakresie komentarzy do prezentowanych zagadnień, omawianych postaci leków, przykładów recept i związanym z nimi tematem niezgodności farmaceutycznych, jak i ilustracji fotograficznych surowców czy urządzeń technicznych.

Zagadnienia o mniejszym znaczeniu, a także te dotyczące rzadko spotykanych surowców czy postaci leków, ujęte są w niniejszym skrypcie skrótowo lub nawet hasłowo. Opisy szersze słuchacze mogą znaleźć w bibliotece WSCKZiU nr 1 w Poznaniu, zawierającej bogatą literaturę farmaceutyczną oraz w pracach źródłowych umieszczonych na końcu skryptu.

Zamieszczone w skrypcie liczne tabele porównawcze i schematy, mają służyć ułatwieniu zapamiętania tekstu. Z pewnością będą też pomocne przy przygotowaniu się do egzaminu końcowego.

Będę niezmiernie wdzięczny czytelnikom za wszelkie uwagi krytyczne, które mogą się przyczynić do ulepszenia kolejnych wersji skryptu.

Na powstanie niniejszej pracy miało wpływ wiele osób, którym chciałbym podziękować.

Jako pierwszej serdecznie dziękuję dr. Jadwidze Winnickiej za poświęcony mi czas na konsultacje i cenne rady podczas pisania niniejszego opracowania. Dziękuję zwłaszcza za podjęcie się korekty tekstu, a także za wszelkie merytoryczne uwagi oraz za udostępnienie prywatnego księgozbioru literatury fachowej.

Chciałbym również podziękować kierującym Wielkopolskim Samorządowym Centrum Kształcenia Zawodowego i Ustawicznego nr 1 w Poznaniu - dr. Małgorzacie Wojciechowskiej i dr. Lucynie Kasprzyk - za współpracę, możliwość korzystania z infrastruktury i bazy dydaktycznej, a przede wszystkim za umożliwienie dzielenia się swoim doświadczeniem z słuchaczami kierunku Technik Farmaceutyczny

**Aleksander Barańczyk**

Poznań, listopad 2023

# **SPIIS TREŚCI**

PRZEDMOWA do wydania pierwszego	3
1. Historia farmacji	5
2. Lekospisy i farmakopee	26
3. Postać leku, substancje pomocnicze, ich podział i funkcje w postaci leku	46
4. Jednostkowe procesy technologiczne w produkcji płynnych preparatów aptecznych	66
5. Rozpuszczalność substancji leczniczych	82
6. Sposoby zwiększenia rozpuszczalności substancji leczniczych	97
7. Roztwory lecznicze	111
8. Preparaty apteczne syropy, eliksiry, miody apteczne	128
9. Roztwory lecznicze etanolowe	142
10. Roztwory apteczne olejowe, glicerynowe i na bazie kolodium	156
11. Metody ekstrakcji surowców roślinnych w laboratorium aptecznym	171
12. Preparaty lecznicze z wysuszonych surowców roślinnych	186
13. Preparaty lecznicze ze świeżych surowców roślinnych	199
14. Wyciągi wodne z wysuszonych surowców roślinnych	211
15. Suszenie i rozdrabnianie substancji stałych, w tym roślinnych	221
16. Proszki oficynalne stosowane w aptece, podział i zasady sporządzania	233
17. Proszki do użytku zewnętrznego	246
18. Granulaty	257
19. Charakterystyka recepty, nomenklatura i skróty	270
20. Wykaz źródeł	294

# 1. HISTORIA FARMACJI

## 1.1. Farmacja – początki

Nasza wiedza o czasach prehistorycznych pochodzi z badań archeologicznych przedmiotów codziennego użytku i ludzkich szczątków oraz z obserwacji współczesnych kultur plemiennych Amazonii i Afryki. Badacze dowodzą, że już ludzie pierwotni do opatrywania ran używali roślin występujących w danej strefie klimatycznej. Stosowano je najczęściej w postaci maści lub okładów, a nawet skutecznych opatrunków.

Wiadomo, że stosowano:

- zioła o działaniu ściągającym lub antybakteryjnym, takie jak: dziurawiec zwyczajny czy rdest,
- miód i łój do przygotowywania różnego rodzaju maści,
- glinę do opatrunków hamujących krwotoki.

Chociaż nie można jednoznacznie określić początku lecznictwa i lekoznawstwa to wszystkie badania historyczne wskazują, że nauki te były nieodłącznie związane z człowiekiem i ulegały zmianom wraz rozwojem cywilizacji i kultury.

Można więc postawić tezę, że **Farmacja** swój początek wywodzi od zarania ludzkości. Jest zależna zarówno od jego rozwoju jak i regresu. Stąd też określana jest jako nauka społeczna.

Według historyków wyraz **farmacja** pochodzi:

- z języka greckiego, w którym słowo **phármakon**, oznaczało magiczny środek, czyli taki specyfik, który daje ulgę różnego rodzaju dolegliwościom,
- lub z języka egipskiego, w którym słowo **ph-ar-maki**, oznaczało dający bezpieczeństwo.

**Obecnie definiujemy Farmację jako zespół nauk, który obejmuje wiedzę o lekach i należy do zbioru nauk medycznych.**

Pochodzenie etymologii nazwy „**Farmacja**” od razu wskazuje, czym zajmowali się farmaceuci od wieków i zajmują się aż po dzień dzisiejszy. Ich działania dotyczą przede wszystkim wyznajdowania surowców i wykonywania z nich skutecznych preparatów pomagających zwalczać różnego rodzaju choroby i dolegliwości.

Archeologia i historiografia dostarczają nam informacji o istnieniu pierwszych zorganizowanych społeczeństw oraz wiadomości o śladach lekoznawstwa w formie

już usystematyzowanej (zapisy o treści medycznej) i instytucjonalnej (szamani, wróżbici i kapłani zajmujący się wyłącznie leczeniem).

Większość historyków medycyny i farmacji wyraża pogląd, że u podstaw lecznictwa i stosowania leków przez człowieka leżała wiedza zdobyta podczas dokonywanych obserwacji i doświadczeń empirycznych (*empiria* - poznanie za pośrednictwem zmysłów). To one, przy zastosowaniu metodyki „prób i błędów” i zapewne wielokrotnie wspomagane przez szczęśliwy przypadek, stanowiły podstawę do dalszego stosowania medykamentu.

Prawdopodobnie już przed kilkudziesięcioma tysiącami lat ówcześni ludzie, spożywając różne owoce, korzenie, łodygi zapoznawali się z leczniczym, toksycznym lub odurzającym działaniem niektórych roślin.

Z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że początkowo zauważono związki przyczynowe takie jak:

- zanurzenie zranionej lub obolałej kończyny w wodzie,
- przyłożenie chłodnego okładu z papki roślinnej,
- zmniejszenie krwawienia poprzez ucisk rany.

Z pewnością w tzw. okresie łowiectwa czy przejścia z łowiectwa na uprawę nie istniało jakiegokolwiek lecznictwo w formie usystematyzowanej. Trudno sobie wyobrazić, aby przy myśliwskim trybie życia, koczowaniu i ciągłym przenoszeniu się z miejsca na miejsce utrzymywano osoby słabe czy nawet okresowo chore, a więc uciążliwe dla całej społeczności. W epoce wspólnoty pierwotnej leczeniem i przyrządzaniem leków zajmowały się najprawdopodobniej kobiety, dopiero później funkcję tę przejęli znachorzy.

Rozwój lecznictwa następował wraz z:

- przejściem z koczowniczego trybu życia na osiadły,
- powstawaniem większych skupisk ludzkich,
- podziałem pracy i rozwojem różnych specjalizacji,
- rozpoczęciem uprawy ziemi i hodowli zwierząt, chroniących od klęsk, głodowych i zapewniających możliwość gromadzenia żywności.

Leczenie miało zapewnić:

- utrzymanie przy życiu jednostek, których umiejętności i doświadczenie były dla społeczności szczególnie użyteczne,
- jak największą ilość ludzi zdolnych do pracy,
- zapobieganie rozpowszechnianiu się chorób.

Z początku z braku możliwości zapisu (brak piśmiennictwa) kultywowano ustne przekazywanie wiedzy z zakresu leczenia. Stopniowo dzięki celowo podjętym próbom empirycznym zwiększano ilość medykamentów i zakres ich stosowania.

Istnieją informacje, że już co najmniej 5 000 lat p.n.e. w niektórych regionach, równoległe z innymi roślinami, uprawiano rośliny lecznicze takie jak: rumianek, zimowit, szalaj, przystęp, mak lekarski, kawę, tytoń i inne.

Przyjmuje się, że pierwsze cywilizacje ludzkie powstały prawie równoległe w różnych rejonach geograficznych – wzdłuż Nilu, na Krecie, pomiędzy Eufратem a Tygrysem, nad Gangesem i w Chinach.

Niektóre z powstałych kultur wzajemnie się przeplatały, inne jak np. chińska, indyjska czy amerykańska rozwijały się w izolacji i wytwarzając własne specyficzne dla każdej z nich leczenie i lekoznaństwo.

Powstanie społeczeństw i organizacji państwowych łączyło się z różnymi wierzeniami i systemami religijnymi, a wraz z nimi wiarę w magię. W erze tzw. wielkich kultur (sumeryjskiej, babilońskiej, w starożytnych Indiach, Chinach i Egipcie) leczenie i przyrządzanie leków pozostawało w gestii kapłanów i było ściśle połączone z wiarą w określonych bogów jak i z magią.

## 1.2. Okres rozkwitu starożytnej nauki medycznej i lekoznaństwa antycznego

### Mezopotamia

Mezopotamia - kraina na Bliskim Wschodzie, leżąca w dorzeczach dwóch wielkich rzek - Eufратu i Tygrysu - zwana inaczej Międzyrzeczem. Przyjmuje się, że około **5500** lat temu, a więc znacznie wcześniej niż w Egipcie, powstała tu jedna z najstarszych cywilizacji.

Pierwotnym ludem zamieszkującym Mezopotamię byli **Sumerowie**, którzy wywarli olbrzymi wpływ na dzieje i kulturę ludów starożytnego Wschodu. Zakładali niewielkie państwa-miasta (najważniejsze z nich to Eridu, Ur, Uruk, Lagasz).

W późniejszym czasie na terenie Mezopotamii powstało kilka ośrodków państwowych. Jednym z nich była **Babilonia**. Stolicą państwa był **Babilon** leżący nad rzeką Eufрат, w miejscu jej największego zbliżenia do rzeki Tygrys.

#### Sumer

Sumer to starożytna kraina leżąca w południowej części Mezopotamii (dzisiaj południowy Irak). Kultura sumeryjska, datowana na ok. 4000 r. p.n.e., rozwijała się równoległe z egipską.

Sumerowie stosowali w celach leczniczych:

- głównie rośliny, w tym: mirt, smrodzieniec, tymian, wierzbę, gruszę, jodłę, drzewo figowe czy palmy daktylowe:
  - ✓ używano całe rośliny lub ich części,
  - ✓ stosowano wywary roślinne gotując surowce w wodzie i dodając zasad i soli,
  - ✓ jako podstawy używano piwo i mleko,
- związki mineralne: między innymi: chlorek sodowy, sól morską i azotan potasowy.

Znane były maści i przesącze.

Na wydobytych w trakcie prac archeologicznych tabliczkach z sumeryjskiego miasta Nippur (dzisiejszy Irak), datowanych na koniec trzeciego tysiąclecia p.n.e., znaleziono wzory recept.

## Babilon

Leczenie należało do wyodrębnionej grupy kasty kapłanów, specjalnie w tym celu szkolonych.

Idea choroby i leczenia była ściśle związana z ogólnym poglądem na świat i wierzeniami religijnymi.

Chorobę traktowano jako „zły omen”, którego interpretacja należała wyłącznie do kapłana, będącego jednocześnie wróżbitą, egzorcystą i medykiem.

Choroba uznana była jako kara za grzechy, a uzdrowienie – za oczyszczenie z grzechów. Zależność pomiędzy skaleniem przez grzech, a następnie oczyszczeniem przez pokutę, nazywano „katharsis”.

Charakterystyczne cechy medycyny babilońskiej:

- tajemniczość i praktyki magiczne,
- praktyki empiryczne,
- do leczenia stosowano głównie rośliny lecznicze, takie jak: lulek, rumianek, szafran, piołun, lukrecja, koperek, soki roślinne, ale również popiół z czaszek psów, zęby psów, skóry węży czy glisty.

W okresie największego rozkwitu kultury babilońskiej powstał **KODEKS HAMMURABIEGO** - to pierwszy znany zbiór praw i pierwszy dokument świadczący o ingerencji państwa w dziedzinę lecznictwa:

- kodeks ustalał m.in.:
  - ✓ prawa i obowiązki medyka,



- ✓ odpowiedzialność medyka za stan zdrowia chorego, którego leczył (w przypadku braku efektu był karany),
- ✓ taksę za zabiegi lecznicze i za leki,
- kodeks zawierał opisy leków, między innymi z opium, gumożywic.

## Egipt

Początki cywilizacji egipskiej sięgają ok. 5000 lat p.n.e.

Egipcjanie wytworzyli wysoką kulturę, która miała biski związek z cywilizacją sumeryjską (Babilon, Asyria).

Do dzisiaj zachowały się wspaniałe pomniki egipskie takie jak piramidy, świątynie, grobowce z mumiami, przedmioty użytku codziennego, papirusy i inne relikty.

Współcześni historycy uznają, że linia rozwojowa europejskiego lecznictwa wywodzi się ze starożytnego Egiptu i od niego prowadziła przez Grecję do Rzymu.

Kultura egipska wytworzyła trwałe wartości, które stały się podstawą medycyny i farmacji, nauk przyrodniczych i chemii.

**W starożytnym Egipcie** spotykano się z chorobami, których występowanie w XX wieku uważano za skutek nowoczesnej cywilizacji i szybkiego tempa życia (tzw. wiek techniki) – jak np. choroby naczyń (m.in. miażdżyca) czy otyłość (zwłaszcza wśród wyższych warstw społecznych). Egipcjanie jako pierwsi zastosowali lecznicze upusty krwi, mierzyli tętno, czy dokonali opis mózgu.

Pewne jest, że Egipcjanie znali zarówno korzystne, jak i szkodliwe działanie leków (działanie leków testowali na niewolnikach i jeńcach).

Jako pierwsi w historii, wazyli i odmierzali wszystkie składniki. Większą rolę niż waga odgrywała miara objętości:

- podstawową, stale używaną jednostką recepturową było **ro** – to 320 część garnca, co odpowiada mniej więcej objętością łyżce stołowej,
- garniec odpowiadał około 4,785 litrom.

Do dzisiaj nie znamy znaczenia znaków znajdujących na receptach egipskich, np. co oznaczają pionowe kreski za pojedynczymi danymi znajdujące się na recepturach papirusowych – być może miały takie same znaczenie, co pionowe kreski we współczesnych receptach – „w równych częściach” (Thorwald).

Medycyna starożytna miała częściowo charakter empiryczno-objektywny, a częściowo magiczno-religijny.

### **Podstawy egipskiej wiedzy medycznej:**

- leczeniem i przygotowaniem leków zajmowali się kapłani,
- głównymi ośrodkami kształcenia kapłanów-medyków były świątynie,
- kapłanów-medyków obowiązywały przepisy prawne i deontologiczne,
- kapłani-medycy praktykowali w świątyniach, gdzie również przygotowywano leki,
- asortyment leków był bardzo bogaty, ze zdecydowaną przewagą leków roślinnych,
- leki były przygotowywane według ściśle określonych recept i stosowane w różnych postaciach – odwarów, naparów, roztworów, proszków, plastrów, maści, powidełek, czopków,
- stosowano ściśle opracowane zasady higieny osobistej i społecznej,
- w porównaniu do innych kultur Wschodu sporadycznie korzystano z magii i wróżbiarstwa.

Stan egipskiej wiedzy lekarsko-farmaceutycznej znany z badań archeologicznych. Najobszerniejsze opracowanie zawarto w 42 świętych **księgach** (zwanym hermetycznymi), które wg wierzeń egipskich spisał Bóg Tot - twórca świata i wiedzy, w tym lekarskiej. Sześć ostatnich ksiąg zawierały informacje poświęcone tylko medycynie i lekom.

Na jednej ze znalezionych płaskorzeźb Tot jest przedstawiony jako pilot, strzegący bezpieczeństwa statku i określony jako „**Ph – ar – maki**”, co w dosłownym brzmieniu oznacza – zapewniający bezpieczeństwo, udzielający bezpieczeństwa.

Medycy egipscy byli dobrymi praktykami, a ich zawód był bardzo rozpowszechniony. **Grecki podróżnik, Herodot z Halikarnasu** napisał, że wśród egipskich medyków istniała ścisła, wąska specjalizacja. Byli więc lekarze: od oczu, od głowy, od zębów, od brzucha itd. W razie problemów ze zdrowiem, chory mógł zwrócić się o pomoc do specjalisty po szkole medycznej (*sunu*), kapłana leczącego modlitwami (*nab*) lub znachora czy czarownika leczącego magią (*sau*).

Lekarze byli opłacani przez państwo i zorganizowani w hierarchiczną strukturę. Badanie było bardzo drobiazgowo, obejmowało także szeroki wywiad o chorym i jego rodzinie. Lekarz egipski mógł odmówić leczenia przypadków uznanych przez niego za beznadziejne.

Lecznictwo tak jak w innych krajach starożytnych związane było z kultem określonych bogów lub bóstw (**Tota, Ozyrysa i Izydy oraz Imhotepa**) i uprawiane w świątyniach im poświęconych. Imhotep prawdopodobnie żył ok. 3000 lat p.n.e., a z uwagi na wybitne zasługi na polu wiedzy lekarsko-farmaceutycznej został uznany za bóstwo. W poświęconych mu świątyniach kapłani zajmowali się wyłącznie leczeniem.

Świątynne pomieszczenia do przyrządzania preparatów leczniczych znajdowały się zazwyczaj w niedostępnych, ustronnych miejscach. Do wykonania leków

stosowano wyspecjalizowane utensylia (np. wagi, naczynia apteczne, moździerz, miary).

W ogrodach przy świątyniach kapłani zakładali ogrody, w których hodowano rośliny lekarskie.

Zachowały się płaskorzeźby egipskie przedstawiające kapłanów zajętych cedzeniem, tłuczeniem substancji w moździerzach.

Leki były przyrządzane w specjalnych komnatach („asit”), których ściany ozdabiały przepisy, według których je przygotowywano. Przepisy były zapisywane również na papirusach, których wiele zachowało się do dnia dzisiejszego. Spośród nich do najbardziej znanych należy:

- papirus Ebersa pochodzący z ok. 1550 roku p.n.e. – rękopis ma 21 m długości i 30 cm szerokości. Stanowi on najobszerniejszy spis leków z podaniem sposobów ich przyrządzania i stosowania w przypadkach określonych chorób. Składa się z 29 części, zawiera ponad 700 recept leków na różne choroby. Niektóre rozdziały są poświęcone okulistyce, ginekologii, kosmetyce oraz chorobom wywołanymi przez owady i ukąszeniami węży.

Ze stosowanych surowców roślinnych najczęściej wymieniane są:

- ✓ kora granatowca (*Cortex Granati*) - do usuwania tasiemca,
  - ✓ cebula morska (*Scilla maritima*) – środek na wymioty,
  - ✓ piołun (*Herba Absinthii*) – na apetyt,
  - ✓ czosnek (*Bulbus Allii sativi*) – środek odkażający stosowany wyłącznie do celów leczniczych; spożywanie w innym celu było świętokradztwem i surowo karane,
  - ✓ rycynus (*Ricinus communis*) – uniwersalny środek m.in. na niestrawność, do opatrywania ran, na porost włosów,
  - ✓ jałowiec (*Juniperus communis*) – jako lek moczopędny,
  - ✓ a także: mięta, tatarak, lulek, kulczyba, wronie oko, jaskółcze ziele, kolendra, daktyle, kozieradka, migdały, mak polny, aloes, siemię lniane, szafran, cynamon, koper i inne;
- papirus Edwina Smitha – opisuje naukowo pełen obraz stanu medycyny egipskiej; jest określany jako pierwszy podręcznik chirurgii.

#### **Do wytwarzania preparatów leczniczych Egipcjanie stosowali:**

- surowce roślinne – świeże i suszone na słońcu lub w cieniu,
- składniki mineralne, jak: sole antymonu, rtęci, wapna, żelaza (tlenki żelazowe), sole miedzi, azotan potasowy, ałun, sodę,
- środki pochodzenia zwierzęcego: jak: krew psa, gołębia i osła, wnętrzności antylopy i kreta, żółć ryby, świni, wołu, jądra, wątrobę, tłuszcze zwierzęce, rogi, kopyta, kości, mleko, mocz, mózg ludzki, a nawet całe zwierzęta jak: jaszczurki, robaki, węże, żółwie, nietoperze.

Substancje rozdrabniano w moździerzu lub mielono w mlynkach ręcznych – zalewano plynem (woda, piwo, wino, napar jeczmienny, mleko, oliwa, a nawet mocz) – czasami gotowano i nastepnie cedzono w plonach.

### Postacie lekow:

- do uzytku wewnetrznego stosowano m.in.: napoje, odwary, mikstury, pigulki, proszki i powidelka,
- do uzytku zewnetrznego stosowano m.in.:
  - ✓ kataplazmy, masci, plastry, masci do oczu, swieczki czy pomadki, inhalacje (specjalne garnki z otworem zakonczonym rurka do wdychania), tampony z papierusu,
  - ✓ jak rowniez akcesoria magiczne, jak: amulety i talizmany ze zlota, drogich kamieni czy szkla (w zaleznosci od zamoznosci pacjentow).

### Higiena w czasach starozytnego Egiptu

Warunki klimatyczne, stanowiace stale niebezpiecestwo epidemii, wplyneły na powstanie przepisow higienicznych i na rygorystyczne ich przestrzeganie. Przepisy te obejmowaly wszystkie codzienne dziedziny zycia, np. obmywanie ciala towarzyszylo niemal wszystkim czynnoscia – przed przygotowywaniem posilkow, przed i po jedzeniu, do wejscia do swiatyni, itp.

Utrzymywanie higieny dotyczylo rowniez niewolnikow (obowiazkowe kapiele, zmiana odziezy raz w roku, rowniez co roku budowano dla nich nowe baraki mieszkalne –stare palono).

Balsamowanie zwlok, zwiazane z przekonaniem o nadludzkiej wielkosci krolestwa i o niesmiertelnosci wladcow, swiadczy o wysokiej wiedzy lekarskiej i znajomosci substancji roslinnych i chemicznych. Pomimo goracego klimatu, zmumifikowane zwloki ludzkie i zwierzęce, przetrwaly do dnia dzisiejszego i nie ulegly rozkladowi.

Wiele osiagnieć przypisywanych innym kulturom w istocie zostalo „zapozyczonych z Egiptu. Miedy innymi oryginalny tekst slynnej „Przysięgi Hipokratesa” rozpoczynal sie od imion Horusa i Imhotepa - w poźniejszym czasie imiona te zostaly usuniete.

### Grecja

Podobnie jak w Egipcie, lecnictwo greckie zwiazane bylo z kultem okreslonych bogow i poczatkowo koncentrowalo sie w swiatyniach. Jednak w miare swego rozwoju, medycyna grecka stopniowo przyjmowala model swiecki, eliminujac praktyki wroźbiarskie i magiczne.

Poczatki medycyny greckiej wiaza sie z **kultem Asklepiosa** – boga medycyny (**rzymski Eskulap**), przedstawianego zazwyczaj w postaci meza opartego na lasce dookola owinietej przez weza (*logo*). Wedlug wierzen starogreckich,

wychował go centaur Chiron, hodowca ziół. Od niego Asklepios nauczył się sztuki leczniczej i poznawał właściwości ziół leczniczych.

Boginią zdrowia była **Higiea**, córka Asklepiosa – zalecała diety, nauczała o właściwym doborze pokarmów i przestrzegała przed chorobami.

**Okolo VI – V wieku p.n.e.** pojawili się **pierwsi lekarze świeccy**, którzy wykształcenie uzyskali w akademiach – tzw. szkołach filozoficzno - przyrodniczych.

Jednym z nich był **Pitagoras** twórca szkoły wolnej od tajemnych praktyk kapłańskich. Jako jeden z pierwszych zwalczał magię, przesady i zabobony w medycynie.

W późniejszych czasach, najczęstszym sposobem zdobycia zawodu była praktyka o typowo rzemieślniczym charakterze u praktykującego lekarza. W Grecji nie było bowiem żadnego określonego nadzoru nad lecznictwem i uprawiać je mógł każdy nawet niewolnik (lecz ten w większości leczył tylko niewolników).

Z czasem wyodrębniły się specjalizacje:

- w przyrządzaniu leków – pharmakopoi (farmakopole),
- w przyrządzaniu maści – myropoi (myropole),
- w zbieraniu, suszeniu, krojeniu i sprzedaży ziół – rhizotomie.

Grecki wyraz „**apotheke**” określał początkowo skład na zioła. Dopiero w średniowieczu nazwą tą objęto aptekarzy i apteki.

Wśród osób zajmujących się lecznictwem pojawiały się jednostki wybitne, które wiedzę medyczną starały się ująć w system naukowy z odrzuceniem magii. Za twórcę takiego systemu uważa się **Hipokratesa z Kos zwanego ojcem medycyny**.

Prace Hipokratesa były przez wieki wyrocznią w dziedzinie medycyny. Przypisuje mu się dzieło pod tytułem „**Corpus Hippocraticum**” (jednak obecnie uważa się, że jest to praca zbiorowa powstała 100 lat po śmierci Hipokratesa). Dzieło to, przetłumaczone na łacinę, a później na inne języki, stało się punktem zwrotnym w rozwoju lecznictwa i lekoznawstwa w Europie.

**Zasadnicze idee Hipokratesa dotyczyły działania i przyrządzania leków:**

- Hipokrates przyjął za podstawę naukę o 4 elementach, wyróżniał:
  - ✓ 4 podstawowe grupy leków: rozgrzewające, oziębiające, zwilżające i osuszające,
  - ✓ 4 zasadnicze ciecze ustrojowe: krew, flegma (śluz), żółć i żółć czarna (prawdopodobnie krew żylna),
- uważał, że choroba jest zaburzeniem prawidłowej równowagi pomiędzy cieciami,
- nadał lecznictwu świecki charakter, niezależny od wierzeń religijnych, uwalniając je od mistycyzmu i udziału bogów,

- był zwolennikiem unormowanej diety, „zdrowego” trybu życia z uwzględnieniem hydroterapii, gimnastyki, spacerów, masaży,
- **ustalił zasady receptury i sposoby wykonywania leków,**
- **ustalił kryteria sporządzenia przetworów i postaci leków, np.: napoje, maści, pigułki, czopki, plastry,**
- był zwolennikiem **stosowania środków prostych, naturalnych, jak woda, ocet, tłuszcz, sok z kapusty, cebula, miód, itp.**

Słynnym powiedzeniem „**Primus non nocere**” (przede wszystkim nie szkodzić) sformułował pogląd, że należy postępować zgodnie z naturą, a nie przeciwko niej.

**Corpus Hippocraticum** zawiera spis około 300 leków pochodzenia roślinnego, zwierzęcego i mineralnego. Widać w nich wyraźny wpływ medycyny egipskiej.

Hipokrates zalecał stosowanie globulek, pigułek, inhalacji, wody do płukania gardła, czopków, baniek, lewatywy, solanek, zimnych i ciepłych okładów z ziół i zbóż, upuszczania krwi, a także stosowanie kąpieli, namaszczania czy też... przypalania gorąco żelazem.

## Epoka aleksandryjska

### Cechy charakterystyczne tej epoki to:

- nauka empiryczna oparta na obserwacji i doświadczeniu,
- wprowadzenie kwalifikacji roślin leczniczych,
- wprowadzenie nowych środków – trucizn (lulek, bieluń, ciemierzycy, szalej, czyli cykutę tojad i in.) i odtrutek (tzw. driakiew),
- rozwój toksykologii – jako przeciwstawienie otruciom,
- ... fałszowanie preparatów leczniczych.

### Ciekawostka historyczna

**Król Pontu Mitrydates Eupator** – znał ponad dwadzieścia języków, których nauczył się, aby czytać w oryginalne traktaty poświęcone truciznom i odtrutkom. Cierpiąc na obsesyjne lęki, że zostanie otruty, postanowił uodpornić się na działanie wszelkich znanych wówczas toksyn. Od wczesnej młodości nakazał aplikować sobie niewielkie dawki trucizn, a następnie odpowiednie odtrutki.

Aby znaleźć uniwersalne antidotum, stanowiące panaceum na wszelkie choroby, nakazał wykonywać testy toksykologiczne na żywych ludziach. Systematycznie truł przestępców, jeńców wojennych, niewolników, a także swych poddanych i krewnych.

Królewscy medycy opracowali odtrutkę złożoną z 54 naturalnych składników rozpuszczonych w miodzie (między innymi: krew z dzikich kaczek żywionych trującymi roślinami wodnymi).

*Antidotum okazało się skutecznie. Mitrydates systematycznie je zażywał, a następnie spożywał truciznę, co jakiś czas zwiększając jej dawkę. Antidotum wzbogacone o opium uratowało również życie cesarzom Rzymu (Neron i Marek Aureliusz).*

*Specyfik Mitrydatesa, po dodaniu jeszcze ponad czterdziestu substancji, stosowano w europejskiej medycynie, aż do początków XIX wieku, nazywając go ku czci wynalazcy: **Electuarium Mytridatis**.*

## Rzym

Rzymianie w pierwszych wiekach swojej historii obywali się bez lekarzy. W ciężkich przypadkach stosowali praktyki magiczne i mistyczne – zaklęcia, modlitwy, „zamówienia”.

Swoją uwagę skupiali na higienie społecznej – publicznej. Budowano kanalizacje, wodociągi, łaźnie publiczne, zabraniano grzebania i palenia zwłok w mieście.

Bogatsi w razie potrzeby sprowadzali lekarzy z Grecji lub Egiptu.

Wiedza lekarska przeszła do Rzymu z podbitej Grecji. Lecznictwo w praktyce zaczęło rozwijać się dopiero od I w p.n.e., kiedy to Juliusz Cezar nadał lekarzom obywatelstwo rzymskie i zwolnił ich z płacenia podatków.

Powstały grupy (cechy) specjalizujące się w:

- sprowadzaniu leków i substancji do produkcji leków, głównie ze Wschodu,
- magazynowaniu surowców do wytwarzania preparatów leczniczych.

Do rozwoju nauk lekarsko-farmaceutycznych przyczynili się tzw. **Encyklopedyści** twórcy dzieł poświęconych wyłącznie środkom leczniczym.

**Pedanius Dioskurides** - twórca „De Materia Medica libri quinque” (O środkach leczniczych ksiąg pięcioro) – które było najważniejszą księgą o ziołach w czasach starożytnych i prekursorem późniejszych farmakopei (wyd. ok. 50 r. n.e.) i która służyła Europejczykom jako bezcenne źródło wiedzy fitomedycznej aż po XVII w. W 5 Pismach (944 rozdziały) opisywał środki lecznicze, spożywcze (octy, wina), aromaty, oleje, soki, żywice, owoce, minerały, a również procesy chemiczne, m.in. otrzymywanie wody wapiennej czy siarczanu miedzi.

### **Klaudiusz Galen (131 – 201 r. n.e.)**

Lekarz przyboczny cesarza Marka Aureliusza. Z pochodzenia Grek, w starożytności obok Hipokratesa, najwybitniejszy lekarz i reformator nauk medycznych.

W poglądach lekarskich kontynuował idee Hipokratesa (koncepcja humoralna). Nadał lecniectwu kierunek, który przetrwał w Europie do XVI wieku. Uważany jest

za twórcę nauki o leku (forma podanego leku decyduje o jego aktywności); stworzył podwaliny farmacji stosowanej, wprowadził nowe formy leków, uporządkował i opisał przepisy sporządzania leków.

### **Galen dzielił leki na 3 kategorie:**

- I kategoria - leki, przy których działanie główne i poboczne występuje w różnych kombinacjach,
- II kategoria - leki o specyficznym działaniu, np. trucizny, odtrutki, środki czyszczące, wymiotne itp.,
- III kategoria - leki proste, które powodują fizjologiczne odczucia: suchości, wilgoci, zimna i ciepła; np. mięta, opium – zimne działanie; pieprz, strój bobrowy – ciepłe działanie.

Dostrzegł, że niektóre leki, działają dopiero po upływie pewnego czasu; inne środki wydające się prostymi, mają w rzeczywistości złożony skład i działanie; np. mleko – serwatka ma działanie rozwalniające, a ser – obstrukcyjne.

### **Galen usystematyzował i zrewolucjonizował wykonawstwo medykamentów:**

- wprowadził nowe formy leków, jak: delikatne proszki, wyciągi, nalewki na wodzie, winie, occie lub miodzie,
- stosował odwary, napary, pastylki, pigułki, powidełka, środki do pędzlowania, żucia, wstrzykiwania, środki do wcierania, maści, plastry, mazidła, kataplazmy, proszek do zębów, środki do okadzania, okłady ciepłe (do dzisiaj stosowane),
- zauważył, że działanie leku na organizm zależy jego od rozdrobnienia:
  - ✓ stąd stosował **surowiec miałki**, który przesiany przez sito i zmieszany z płynem, łatwiej ulegał przyswojeniu niż środek podany w grubych cząstkach,
- zalecał:
  - ✓ stosowanie rozpuszczalników,
  - ✓ poprawianie smaku lekarstw,
  - ✓ dodawanie drugiego leku celem wzmocnienia jego działania (synergizm).

W swych pismach opisał:

- 473 środki roślinne,
- wiele związków mineralnych, jak: związki ołowiu, miedzi, żelaza, arsenik, sól morską, gips, glinę, siarkę, ałun, sodę,
- środki zwierzęce, jak: mleko, serwatkę, tłuszcz, jądra, jajniki, mięso, szpik, jajka, ślinę.

W swojej praktyce medycznej stosował:

- środki wymiotne (*Vomica*) – miód, ciemiernik,



- środki przeczyszczające (*Purgativa*) – odwar soczewicy, figi, śliwki w miodzie, winogrona, mleko, serwatkę, kapustę, oliwę z solą, aloes,
- środki przeciw bieguncie (*Antidarrhoica*) – ser, kasztany, małże, proszek z palonej kości, wino czerwone,
- środki moczopędne (*Diuretica*) – selery, pietruszka,
- narkotyki (*Narcotica*) – makowce.

Był przeciwnikiem tzw. leków obrzydliwych, jak pot, mocz, kał.

Dla swych pacjentów wykonywał preparaty lecznicze osobiście w swojej pracowni. Na użytek lekarzy prowincjonalnych i biedniejszych pacjentów Galen ułożył listę środków zastępczych, tańszych od drogich oryginałów.

Zdaniem Galena praktykujący medyk winien posiadać gruntowne wiadomości z dziedziny medycyny i wykonawstwa leków. Dawał nawet wskazówki medykom jak mają się ubierać i zachowywać przy chorym (np. nie jadać czosnku, cebuli, nie pić alkoholu).

Galen napisał ponad 400 dzieł z filozofii, matematyki, prawa i medycyny.

#### **Dzieła ściśle farmaceutyczne:**

- O mieszaniu i działaniu środków leczniczych - ksiąg 11,
- O środkach złożonych według ich rodzajów,
- O środkach spożywczych i ich działaniu,
- O truciznach i odtrutkach i inne.

W krajach arabskich dzieła Galena zachowały się do czasów nowożytnych.

Dla uczczenia zasług Galena, Farmację stosowaną, tj. naukę o przyrządzaniu leków i ich postaciach, nazywamy **Farmacją galenową**, a niektóre preparaty roślinne i zwierzęce - **środkami galenowymi (*Galenica*)**.

Prace Galena zamykają okres rozkwitu starożytnej nauki medycznej i lekoznavstwa antycznego. Pojawiające się w okresie późniejszym dzieła medyczne i farmaceutyczne są albo tłumaczeniami albo zawierają opisy przepisane z dzieł Galena, Hipokratesa lub innych.

W Europie dominacja nauki Galena trwała praktycznie do XVI w.

### **1.3. Rozwój nauk farmaceutycznych w Europie do XVIII w.**

Pierwsze apteki w Europie powstały we wczesnym średniowieczu, co przyczyniło się do rozdziału zawodów lekarza i aptekarza.

Fryderyk II Hohenstauff w 1231 roku wydaje edykt cesarski (*Constitutiones*), dokument określający kompetencje lekarza i aptekarza:

- lekarz wydaje polecenie (*ordinatio*), a aptekarz otrzymuje receptę i ją wykonuje,
- lekarz, by wykonywać zawód musi ukończyć uniwersytet, zyskuje wówczas honorowy tytuł doktora (nauczyciel, mistrz nauki); nie mógł konkurować z aptekarzem ani wchodzić z nim w spółki,
- aptekarz powinien prawidłowo wykonywać leki; podlegał kontroli lekarza oraz Rady Miasta. Aptekarz zyskuje tytuł magistra (największy, przełożony).

Edykt cesarski szczegółowo opisał zawód aptekarza:

- precyzował zakres czynności i obowiązków aptekarzy,
- wprowadził m.in. normy dotyczące sporządzania leków wg lekospisów oraz zasady kontroli aptek przez lekarzy,
- objął apteki jako placówki zdrowia, ochroną prawną,
- nakazywał, aby apteki były otwierane tylko za zgodą władz.

Nową epokę w nauce o leku w czasach średniowiecza łączy się dopiero z działalnością **Paracelsusa**. Zakładał, że aby uzyskać skuteczny lek należy substancje czynne, otrzymane po wyizolowaniu z surowców pochodzenia roślinnego lub mineralnego, poddać przeróbce chemicznej. Jednakże zarówno z powodu niskiego poziomu wiedzy technologii farmaceutycznej jak i działania sporządzonego leku, próby nie przynosiły zakładanego efektu.

**Paracelsus (Phillippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim)** zwany ojcem medycyny nowożytnej, jako lekarz i przyrodnik praktykował w Szwajcarii i Austrii. Był zwolennikiem **iatrochemii**, kierunku alchemii (XVI – XVIII w.) głoszącego, że głównym zadaniem chemii jest odkrywanie nowych leków.

*Badał wiele substancji chemicznych pod kątem wykorzystania ich jako leki (w tym ich właściwości trujące). Jest autorem słynnej wypowiedzi: „Cóż jest trucizną? Wszystko jest trucizną i nic nie jest trucizną. Tylko dawka czyni, że dana substancja jest trucizną (Omnia sunt venena, nihil est sine veneno. Sola dosis facit venenum)”.*

*Jak każdy medyk interesował się ziołolecznictwem. Rozwinął starą naukę o sygnaturze. Głosił, że Bóg dał ludziom lek (arcanum) na każdą chorobę i aby ułatwić im szukanie dodał odpowiednie znaki zewnętrzne (sygnatury). Stąd też ordynował rośliny o liściach nerkowatych na choroby nerek, surowce żółte na żółtaczkę, a makówki na bóle głowy.*

*Paracelsus opracował też metody przetwarzania surowców roślinnych tak, aby wydobyć z nich arcanum – aktywny składnik. Stosował dawkowanie leków oraz leczenie różnych chorób odmiennymi specyfikami. Wprowadził szereg nowych leków, m.in. rtęć na syfilis oraz sole metali i opium.*

Pierwsze lekospisy początkowo obowiązywały tylko na terenie o miasta, w którym je wydano.

W 1498 r. została wydana **pierwsza farmakopea *Nuovo Receptario Composto*** - obowiązywała tylko we Florencji.

### **Pierwsza farmakopea ogólnopaństwowa *Dispensatorium***

***Brandenburgicum*** ukazała się w 1698 r. Początkowo obowiązywała tylko na terenie Brandenburgii, a po powstaniu Królestwa Pruskiego, na mocy rozporządzenia cesarza Fryderyka I z 1714 r.— obowiązywała na terenie całego państwa pruskiego.

Bogacenie się społeczeństw europejskich wpłynęło na rozwój różnych dziedzin nauki. Rozwój przemysłu i nauk przyrodniczych przyczynił się do powstania farmacji naukowej i rozkwitu farmacji praktycznej.

Powstawały pierwsze manufaktury farmaceutyczne.

Przy uniwersytetach pojawiły się **katedry farmacji** (Padwa 1545 r., Montpellier 1601 r.), a następnie wyższe szkoły (pierwsza 1777 r. w Paryżu przy Collège de Pharmacie).

## **1.4. Historiografia farmaceutyczna XIX i XX wieku**

Na pocz. **XIX w.** powstały we Francji pierwsze organizacje zawodowe skupiające aptekarzy (Société de Pharmacie 1803r) oraz pierwsze naukowe czasopisma farmaceutyczne („Bulletin de Pharmacie” 1809).

W 1865 r. w Brunszwiku obradowała I Międzynarodowa Konferencja Farmaceutyczna, a 1912 r. powołano na kongresie w Hadze Międzynarodową Federację Farmaceutyczną.

Na pocz. **XX w.**, w 1904 r. niemiecki farmaceuta H. Schelenz wydał pracę *Geschichte der Pharmazie*, w której:

- określił farmację zarówno jako naukę o lekach jak i zawód,
- opisał historię farmacji,
- opisał związki łączące farmację z innymi dziedzinami nauki i kultury.

### **Farmacja w XX w.**

- skokowy rozwój nauk medycznych - zwłaszcza w zakresie terapii chorób zakaźnych i nowotworowych oraz terapii działań niepożądanych,
- rozwój nauk laboratoryjnych (identyfikacja jakościowa i analiza ilościowa),
- rozszerzono zakres sfery poszukiwania leków pochodzenie roślinnego,
- zsyntetyzowano tysiące nowych leków pochodzenie chemicznego,
- opracowano normy i przepisy produkcyjne, kontrole produkcji, atesty,
- powstały wyspecjalizowane jednostki kontroli preparatów leczniczych wykonywanych w aptece i produkowanych przemysłowo,
- powstały narodowe i międzynarodowe naukowe czasopisma farmaceutyczne:

- ✓ „European Journal of Pharmaceutical Sciences” (oficjalny organ Europejskiej Federacji Nauk Farmaceutycznych),
- ✓ Farmacja Polska, „Die Pharmazie”.

Aktualnie przemysł farmaceutyczny zajmuje ważne miejsce w przemyśle światowym – pod względem przychodu narodowego stawiany jest w pierwszej 5. Cechuje go:

- szybka wymiana asortymentu leków, wynikająca m.in. z postępu dokonującego się w medycynie i farmacji,
- opracowywanie nowych leków chronionych patentami,
- wyspecjalizowana grupa zarówno dużych koncernów /dużych zakładów przemysłowych jak i mniejszych wytwórni/spółdzielni zajmujących się produkcją leków na mniejszą skalę.

## 1.5. Podsumowanie historii farmacji w Europie

**W historii farmacji i badań nad lekami można wyróżnić kilka okresów:**

- **I okres** - to **okres lekoznawstwa antycznego** (do I w. n.e.); w tym czasie Hipokrates jako pierwszy usystematyzował zdobycze lekoznawstwa, a Dioskurides Pedanios napisał *De materia medica* (77 r.) zawierające m.in. opisy przyrządzania leków.
- **II okres** - to **okres dominacji nauki Galena (II–XVI w.)**; do lecznictwa wprowadzono wiele nowych postaci leków oraz nowe metody (m.in. destylację).
- **III okres** - to **okres leku analitycznego (XVI–XVIII w.)**
  - ✓ XVI w., w 1526 r. Paracelsus (Theophrastus Bombastus von Hohenheim 1493-1541) prekursor chemii farmaceutycznej, twórca podwalin, nowoczesnej toksykologii wydał traktat *Das Sechste Buch in der Arznei*,
  - ✓ wielu historyków uważa rok wydania traktatu Paracelsusa za granicę kończącą okres alchemii średniowiecznej i narodziny jatrochemii (*kierunek dowodzący, że głównym zadaniem chemii jest odkrywanie nowych leków*),
  - ✓ w tym okresie wprowadzono też metody eksperymentalne do badań w przyrodoznawstwie.
- **IV okres** - **rozwoju farmacji naukowej (XIX – 1. poł. XX w.)**
  - ✓ pierwsza poł. XIX - powstał przemysł farmaceutyczny; wcześniej wytwórcami leków byli wyłącznie aptekarze,
  - ✓ dokonano pierwszych, znaczących syntez leków m.in. chininy, fenacetyny, kwasu acetylosalicylowego i piramidonu,
  - ✓ wyodrębniono z surowców roślinnych szereg związków biologicznie czynnych oraz określono ich strukturę chemiczną,
  - ✓ wprowadzono do lecznictwa sulfonamidy, a w 1941 r. pierwszy antybiotyk — penicylinę, która dała początek ery antybiotyków.

### **W tym okresie:**

- wiele laboratoriów aptecznych przekształciło się w zakłady farmaceutyczne, np. 1827 r. rozpoczyna działalność E. Merck & Co w Darmstadt,
  - w wyspecjalizowanych laboratoriach farmaceutycznych przeprowadzano różnorodne syntezy chemiczne, m.in. syntezy kwasu salicylowego (A.W.H. Kolbe, 1860 r.),
  - od lat 40 XX w. na drodze syntezy chemicznej zaczęto otrzymywać liczne hormony i witaminy, antybiotyki i inne,
  - w przemyśle farmaceutycznym zaczęły powstawać laboratoria farmakologiczne; obecnie wiele z nich przoduje w badaniach nad lekiem, dzięki czemu farmakologia została włączona w zakres działań farmacji.
- **V okres - od 2 poł. XX w.**
    - ✓ systematyczny rozwój nauk medycznych - rozwój terapii chorób zakaźnych i nowotworowych oraz terapii działań niepożądanych,
    - ✓ zsyntetyzowano tysiące nowych leków,
    - ✓ doskonalenie istniejących i wynajdywanie nowych preparatów leczniczych,
    - ✓ poszukiwanie nowych generacji leków,
    - ✓ opracowywanie technologii produkcji preparatów leczniczych,
    - ✓ przemysłowa produkcja preparatów leczniczych (naturalnych i syntetycznych),
    - ✓ opracowano normy i przepisy produkcyjne, kontrole produkcji, atesty,
    - ✓ doskonalenie/unowocześnianie analizy farmaceutycznej:
      - standaryzowanie i klasyfikowanie leków,
      - kontrola jakościowa i ilościowa leków,
      - wprowadzono analizę instrumentalną leków,
  - powstały narodowe i międzynarodowe naukowe czasopisma farmaceutyczne.

## **1.6. Początki i rozwój farmacji w Polsce**

W Polsce apteki najczęściej znajdowały się na dworach i w miastach książęcych (Wrocław, Głogów, Kraków). Nazywano te placówki: apateka, apteka, aptyka.

Kolebką aptekarstwa na ziemiach polskich był Śląsk:

- od 1248 r. działała pierwsza polska apteka w Świdnicy (choć inne źródła dają pierwszeństwo aptece w Gnieźnie – 1232 r.),
- w 1281 r. książę Henryk IV Probus wydał pierwszy znany przywilej na otwarcie publicznej apteki dla m. Głogowa i okolicy.

W XIII w. w Krakowie działał dominikanin brat Mikołaj z Polski - antydogmatyk i empirysta (zwany również jako: Nicolaus de Polonia, Mikołaj Polak, Nicolaus Polonus lub Nicolas de Montpellier), medyk na dworze Leszka Czarnego.

W swym dziele zatytułowanym *Experimenta* wskazuje, że zamiast tworzenia w medycynie racjonalistycznych teorii i wyjaśnień przyczynowych wystarczy tylko użycie wypróbowanych substancji leczących. Głosił poglądy, że medyk nie musiał znać

ostatecznych przyczyn, musiał natomiast wiedzieć jak wykorzystać własności tworów natury. Wskazywał na dobroczynne zalety stosowania wina w celach medycznych, wykonywanego m.in. z użyciem węży i ropuch.

Dieta z polewki z węży była ponoć stosowana w krakowskim klasztorze dominikanów i na dworze księcia Leszka Czarnego.

Sposób przyrządzania polewki z węży:

**„Mięso zaś umyj dobrze i włóż na godzinę do dobrego wina z solą. Potem pokraj mięso tego węża na kawałeczki, połóż w misce i gotuj w dwóch częściach wina: skoro to dobrze zostanie zgotowane, przypraw polewkę z dobrymi korzeniami i sam jedz i dawaj drugim.”**

W kolejnych latach powstają apteki w innych częściach Polski:

- w 1333 r. w Krakowie, w 1389 r. w Toruniu, a w 1399-1402 r. prowadzona była apteka w Gdańsku.

W 1523 r. na sejmie w Piotrkowie podjęto uchwałę ustanawiającą doroczną kontrolę aptek przez lekarzy. W życie weszła ona jednak dopiero 1633 i obowiązywała tylko apteki w Krakowie (później były próby rozciągnięcia jej na inne miasta).

Aptekarze zwykle należeli do cechów złotników i malarzy (Poznań 1489 r., Warszawa 1516 r.) lub piwowarów (Gniezno 1535 r., Kalisz 1690 r.), jedynie w Gdańsku i Krakowie stanowili wolne zawody.

W aptekach sprzedawano nie tylko leki, ale także kosmetyki, proszek i szczoteczki do zębów; artykuły spożywcze, jak np.: cukier i artykuły cukiernicze (ciasta, marcepany, rośliny gotowane w cukrze), wino (rozpuszczalnik wielu leków), okowitę czy spirytus; artykuły biurowe, jak np. pergamin, papier, kolorowe atramenty, a nawet karty do gry. Aptekarz dodatkowo produkował farby (jako podstawa terpentyna lub pokost) i świece (z wosku i łoju).

Do połowy XVI w. aptekę stanowiło jedno pomieszczenie. W późniejszych latach apteka składała się z większej liczby pomieszczeń – pacjentów obsługiwano wewnątrz apteki (ekspedycja), poza tym apteka posiadała laboratorium, piwnice dla płynów łatwopalnych, zielarnię na strychu, często przy aptece znajdował się ogród.

W 1649 r. toruński aptekarz P. Guldeniusz opracował pierwszy farmaceutyczny słownik w języku polskim, niemieckim i po łacinie.

W 1655 r. opublikowano pierwszą farmakopeę miejską w Gdańsku.

Szybki rozwój farmacji w Polsce następuje dopiero na przełomie XIX/XX wieku, kiedy to tworzone są katedry farmacji, powstają specjalistyczne czasopisma skierowane do farmaceutów/aptekarzy i rozpoczynają pracę pierwsze zakłady farmaceutyczne.

Pierwsze katedry farmacji w Polsce powstały w Krakowie (1783), Warszawie (1809) i w Wilnie (1810).

Pierwszymi periodykami naukowymi były:

- „Pamiętnik Farmaceutyczny Wileński” (1820–22),
- „Pamiętnik Farmaceutyczny Krakowski” (1834–36),
- „Czasopismo Towarzystwa Aptekarskiego”; (1868–93) wydawane przez Galicyjskie Tow. Aptekarskie we Lwowie,
- „Wiadomości Farmaceutyczne” (1874–1939), przekształcone w 1919 r. na Polskie Powszechne Towarzystwo Farmaceutyczne.

Dokonano udanych syntez oryginalnych polskich leków, m.in.:

- Binazinu i Bicordinu (S. Biniński),
- Edanu (Z. Jerzmanowska),
- Ipronalu (B. Bobrański).

Rozwinęła się analiza leków w oparciu o nowe techniki analityczne:

- spektrofotometryczne, chromatograficzne i magnetycznego rezonansu jądrowego.

Opracowywane są nowe metody technologii wytwarzania postaci leku i analizy leków.

Prowadzone są badania:

- nad zależnością między strukturą, a aktywnością biologiczną leków,
- nad mechanizmami oddziaływań lek-receptor,
- aktywności nowych antybiotyków,
- jakości i trwałości leków.

Do aktualnych wydawnictw polskich czasopism farmaceutycznych należą m.in.:

- „Acta Poloniae Pharmaceutica — Drug Research” - czasopismo o profilu naukowym,
- „Farmacja Polska” wydawane przez Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne - czasopismo o profilu zawodowym,
- „Aptekarz”,
- „Czasopismo Aptekarskie”.

Obecnie w Polsce działa, m.in.:

- Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego,
- Zakład Farmakologii Klinicznej i Społecznej,
- Instytut Leków i Instytut Farmacji w Warszawie,
- Instytut Farmakologii PAN w Krakowie,
- wszystkie polskie uniwersytety medyczne posiadają Wydziały Farmacji.

Wśród farmaceutów polskich działających przed II wojną świat. na trwałe w rozwoju farmacji zapisali się m.in.:

- Ignacy Łukasiewicz (1822 – 1882) – aptekarz, pionier europejskiego przemysłu naftowego, wynalazca lampy naftowej, działacz niepodległościowy, społecznik i filantrop,
- B. Koskowski (nazywany ojcem polskiej farmacji), J. Biegański, A. Leśniewska, H. Klawe, A.W. Ossowski, J. Sawiczewski, J. Szaster, L. Spiess.

a w okresie powojennym m.in.:

- B. Bobrański, S. Biniński, Z. Jerzmanowska, J.W. Supniewski, L. Krówczyński, E. Pawełczyk, M. Zając.

Z powodu zniszczeń wojennych (I i II woj. światowa) polski przemysł farmaceutyczny rozwijał się z opóźnieniem w stosunku do innych krajów europejskich:

- do pocz. XX w. produkcja leków koncentrowała się wyłącznie w aptekach,
- w okresie międzywojennym, pomimo złego stanu gospodarczego kraju, działało już ok. 40 zakładów farmaceutycznych (m.in. Kławe, Spiess, Karpiński),
- dopiero po 1945 r. przypada rozwój krajowego przemysłu farmaceutycznego,
- po 1989 r. następuje transformacja ustrojowa i przekształcenia własnościowe powodując prywatyzację większości państwowych zakładów farmaceutycznych:
  - ✓ pod koniec XX w. znaczną część polskich przedsiębiorstw zakupiły światowe koncerny farmaceutyczne, m.in.: Polfę-Poznań — Glaxo Wellcome (obecnie GlaxoSmithKline), a Polfę-Kraków — Pliva.

## 1.7. Nowoczesny świat farmacji

Współczesny rozwój nauk medycznych jest w głównej mierze konsekwencją rozwoju nauki i cywilizacji europejskiej. Również przemysł farmaceutyczny charakteryzuje się niezwykle szybkim rozwojem.

Nowe odkrycia oraz nowoczesne technologie pozwalają na przeprowadzanie precyzyjniejszych badań, a co za tym idzie ulepszanie formuł i wprowadzanie nowych, skuteczniejszych leków.

Produkty farmaceutyczne stale ulegają zmianą nie tylko ze względu na dążenia do perfekcji, ale również dlatego, że wiele chorób stale ewoluuje i wymaga innego działania.

Sprzedaż leków przynosi ogromne zyski dla koncernów farmaceutycznych. Dlatego właśnie farmacja odgrywa niezwykle istotną rolę w globalnej gospodarce.

Na rynku działa wiele różnych firm, które oferują podobne preparaty, na te same choroby. Aby uniknąć wykorzystywania tych samych formuł przez konkurencję, produkcja leków chroniona jest prawnie patentami.

Dziś farmaceuta pracujący w aptece w mniejszym stopniu produkuje leki, w większości zajmuje się ich dystrybucją na podstawie recepty lekarskiej czy w tworzeniu programów opieki farmaceutycznej.

### **Cele/zadania farmaceuty:**

- cel najważniejszy - **dobro pacjenta**,
- sporządzanie i wydawanie leków w aptece (wg recepty, bez recepty),
- współuczestniczenie w prowadzeniu gospodarki produktami leczniczymi i wyrobami medycznymi,
- kontrola bezpieczeństwa stosowania leków i suplementów diety,



- edukacja pacjenta – w tym obiektywne i rzetelne doradztwo klientom w kwestii wyboru odpowiednich specyfików dostępnych w ofercie,
- profilaktyka i promocja zdrowia (apteki otwarte i szpitalne),
- dbałość o poprawne funkcjonowanie apteki/punktu aptecznego oraz jego dobrą opinię wśród klientów,
- tworzenie programów opieki farmaceutycznej i udział w nich:
  - ✓ organizowanie zaopatrzenia w produkty lecznicze i wyroby medyczne,
  - ✓ udział w monitorowaniu i nadzorowanie racjonalnej farmakoterapii czy działań niepożądanych,
  - ✓ udział w badaniach klinicznych prowadzonych na terenie szpitali.

Farmacja oprócz aptekarstwa, należącego do podstawowych dziedzin farmacji, a zajmującego się sporządzaniem leków oraz ich przechowywaniem i wydawaniem, obejmuje:

- doskonalenie istniejących i wynajdywanie nowych preparatów leczniczych,
- opracowywanie technologii ich produkcji,
- przemysłową produkcję preparatów leczniczych (naturalnych i syntetycznych),
- analizę farmaceutyczną,
- standaryzowanie i klasyfikowanie leków,
- kontrolę jakości leków.

Nauki farmaceutyczne, to dyscypliny ściśle związane z problemami leków, jak: technologia postaci leku, chemia leków, farmacja stosowana czy farmakognozja.

Farmacja korzysta również z osiągnięć wiele dziedzin pokrewnych, związanych ze środowiskiem i jego wpływem na zdrowie człowieka, jak:

- farmakologia,
- botanika,
- toksykologia,
- nauka o środkach żywnościowych (bromatologię),
- biotechnologia,
- fizjologia,
- anatomia,
- higiena,
- zoologia,
- nauki politechniczne – zwłaszcza technologia produkcji leku (inżynieria farmaceutyczna),
- a ostatnio także marketing.

## 2. Lekospisy i farmakopee

### 2.1. Wstęp

Medycy, a później farmaceuci tworzyli różnego rodzaju lekospisy, w których zapisywano informacje na temat surowców roślinnych i mineralnych stosowanych do sporządzania leków, a także sposoby sporządzania i działania leków. Zapisy takie znajdujemy na tabliczkach glinianych z okresu sumeryjskiego czy na egipskich papirusach sprzed ponad 3 tys. lat p.n.e.

Wraz z rozwojem aptekarstwa w XVI wieku pojawiła się potrzeba stworzenia jednolitego, oficjalnego spisu leków, który byłby gwarancją odpowiedniej jakości stosowanych w danym kraju preparatów.

W ten sposób zaczęły powstawać pierwsze lekospisy, a w ich następstwie pierwsze **„urzędowe spisy leków”** czyli **farmakopee**.

W dawnych czasach leki przygotowywano indywidualnie, w aptece lub pracowni przy aptece, z surowców o różnej jakości i pochodzących z własnych upraw lub od różnych dostawców.

Z czasem powstała więc potrzeba opracowania jednolitości postępowania podczas sporządzania leku. Kontrolowanie jakości surowców oraz próby stworzenia norm wytwarzania leków było niezmiernie ważnym zadaniem, ponieważ tylko w ten sposób władze i aptekarze mogli zagwarantować odpowiednią ich jakość.

Wyraźne określenie metodyki sporządzania leków w aptekach:

- pozwalało ujednoczyć sposoby ich wyrobu,
- pozwalało ówczesnym aptekarzom na bieżącą kontrolę jakości stosowanych surowców i wytwarzanych z nich preparatów leczniczych,
- dawało gwarancję, że będą one działać w ten sam sposób i z taką samą siłą.

### 2.2. Farmakopea – definicja i znaczenie

**Farmakopea, zwana kodeksem aptecznym to:**

- **urzędowy spis leków** dopuszczonych w danym kraju do obrotu zawierający obowiązujące normy dotyczące ich składu, dawkowania, przygotowywania i przechowywania oraz sposoby badania ich jakości i oceny oraz obwarowany tymi samymi zastrzeżeniami **spis surowców służących** do ręcznego sporządzania niektórych z tych leków w aptece (leków recepturowych),
- **zbiór podstawowych wymagań jakościowych oraz metod badania** substancji do celów farmaceutycznych, produktów leczniczych i ich opakowań.

Farmakopee zawierały:

- metody pozyskiwania substancji leczniczych ze źródeł naturalnych łącznie z ich miejscami występowania,
- opis stosownych roślin i minerałów,
- określeniem dopuszczalnych zanieczyszczeń,
- opis postępowania w przypadku przedawkowania itp.

Obecnie wszystkie leki recepturowe muszą odpowiadać normom zawartym w farmakopei, a ich jakość musi być zgodna z wymaganiami farmakopealnymi.

Stopniowo formalizowano zapisy tworząc coraz ściślejsze kryteria. Aktualnie obowiązująca Farmakopea Polska XII zawiera m.in.:

- monografie farmakopealne – opisy preparatów leczniczych,
- opisy wszystkich substancji stosowanych do wykonania preparatów leczniczych,
- zgrupowanie preparatów leczniczych w odpowiednie działy,
- sposoby kontroli jakości, a w przypadku leków sporządzanych w aptece, także metody ich przygotowywania,
- opis metod identyfikacji leków, ich standaryzację, sposoby nazewnictwa i możliwe zamienniki,
- dawkowanie,
- rodzaje stosowanych opakowań,
- sposoby przechowywania surowców i preparatów leczniczych,
- opis metod dystrybucji.

Opisy leków i surowców farmaceutycznych w farmakopeach nazywa się **monografiami**.

W Polsce **Farmakopea Polska** wydawana jest przez **Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**.

W starożytności i średniowieczu istniały różne zbiory przepisów sporządzania leków, którymi posługiwali się uwczesni medycy i aptekarze.

W Europie od ok. XV w. powstają tzw. farmakopee miejskie – jedną z pierwszych, w formie niewielkiej książki, wydano we Florencji, na zlecenie cechu aptekarzy florenckich.

Pierwszą oficjalnie wprowadzoną w Europie farmakopeą było ***Dispensatorium Norimbergense*** (1546 r.) – wydana na zlecenie władz miejskich Norymbergii.

Wkrótce władze innych miast niemieckich, holenderskich czy francuskich zaczęły zlecać wydanie własnych spisów leków. Posiadanie własnej farmakopei świadczyło bowiem o wysokim prestiżu miasta.

Ogólnopaństwowe spisy leków obowiązujące wszystkie apteki w danym kraju zaczęły powstawać dopiero w XVIII stulecia.

W Polsce pierwsze informacje o spisach leków datują się na XVII w.:

- ***Dispensatorium Gedanensae (1665)***
  - ✓ najstarsza spośród urzędowych lekospisów opracowana na zlecenie Rady Miejskiej w Gdańsku przez lekarzy miejskich Jana Ernesta Schefflera i Jana Schmidta.
- ***Dispensatorium Pharmacopeia Cracoviensi (1683)***
  - ✓ jej autorem był naczelny lekarz królewski oraz aptekarz krakowski Jan Woyna,
  - ✓ obejmowała 1447 leków (z tego 450 prostych oraz 997 złożonych),
  - ✓ zawiera 108 przepisów, z czego 48 jest pochodzenia polskiego, co świadczy o znaczeniu polskiego aptekarstwa.

## 2.3. Polskie farmakopee

### 2.3.1. Farmakopea Polska I (FP I) – *Pharmacopeia Regni Poloniae, Autoritae Ministerii Administrationis Rerum Internarum et Disciplinaei Publicae, Edita a Consilio Supremo Sanitatis Varsoviae (1817)*

- lekospis ukazał się po rozbiorach i choć obowiązywał tylko apteki w Królestwie Polskim uważany jest za **pierwszą narodową Farmakopeę Polską**,
- powstał w 1817 roku na zlecenie Rady Ogólnej Lekarskiej;
- FP I składała się z 3 części:
  - ✓ *Materia pharmaceutical* – wymienia 305 surowców i związków chemicznych,
  - ✓ *Praeparata et composita* – wymienia opisy 355 preparatów złożonych,
  - ✓ *Ex tempore paranda* – podaje przepisy na 16 preparatów,
- zawierała pierwszy zbiór wymagań jakościowych dla stosowanych specyfików.

### 2.3.2. Farmakopea Polska II (1937, przedruk w 1946)

- w 1922 roku w efekcie prac Stałej Komisja Farmakopei Polskiej powstaje wydanie drugie farmakopei obowiązujące od stycznia 1938 r.,
- w 1946 roku przedrukowano ją bez zmian; obowiązywała do 1954 r.;
- FP II w części szczegółowej zawierała opis:
  - ✓ 804 artykułów, w tym 219 surowców,

- ✓ 225 związków chemicznych,
- ✓ 35 przetworów galenowych,
- ✓ 9 surowic i szczepionek.

### **2.3.3. Farmakopea Polska III 1954, suplementy w 1956, 1959, 1962)**

- powstaje w 1954 roku jako efekt pracy Komisji Farmakopei Polskiej III; w kolejnych latach powstały 3 suplementy,
- do FP IV nazwy preparatów leczniczych po łacinie w I przypadku;
- FP III zawiera:
  - ✓ szczegółowe dane o rozpuszczalności substancji leczniczych np. Kalium bromatum – 1 cz. w 1,8 cz. wody,
  - ✓ monografie szczegółowe wód aromatycznych,
  - ✓ 3 monografie alkoholu etylowego (spirytus 70, 90 i 95 stopniowy); alkohol etylowy powszechnie jest tu wykorzystywany jako rozpuszczalnik dla preparatów roślinnych,
  - ✓ monografie spirytusu lawendowego i spirytusu miętowego:
    - otrzymywane przez rozpuszczenie olejków eterycznych w rozcieńczonym alkoholu; zastosowanie w korygowaniu smaku i zapachu,
    - obecnie używane sporadycznie,
  - ✓ nalewki i wyciągi roślinne są stosowane jako składniki do przyrządzania preparatów farmaceutycznych.

### **2.3.4. Farmakopea Polska IV (tom I w 1965, tom II w 1970, suplement w 1973)**

- 2 tomowy lekospis jest efektem pracy Komisji „Farmakopei Polskiej IV” wraz z 8 podkomisjami,
- po raz pierwszy wprowadzono międzynarodowe nazewnictwo potoczne;

I tom (1965): obejmuje:

- ✓ monografie substancji leczniczych pochodzenia syntetycznego w porządku alfabetycznym,
- ✓ przepisy ogólne,
- ✓ 315 monografii związków chemicznych,
- ✓ ogólne metody badań, wspólne dla wszystkich grup środków chemicznych;

II tom (1971): obejmuje:

- ✓ monografie substancji leczniczych pochodzenia roślinnego i postaci leku w porządku alfabetycznym,
- ✓ opisuje ilość kropli cieczy zawartych w 1 g i wagę kropli cieczy,
- ✓ opisy surowców farmakognostycznych,
- ✓ opisy preparatów galenowych,
- ✓ opisy surowic i szczepionek,

- ✓ środki farmaceutyczne, badane biologicznie i ogólne metody badania tych środków,
- ✓ także tabele, monografie odczynników, roztworów mianowanych i wykazy dawek.

### **2.3.5. Farmakopea Polska V (tom I–V w latach 1990-1999 oraz suplement I (1995))**

- ✓ w odstępach dwuletnich wydano pięć tomów i Suplement I;
- Tom I (1990) zawiera\*\*:

  - ✓ działy: "Wskazówki ogólne", "Sposoby badania" i "Odczynniki i roztwory mianowane",
  - ✓ zasady postępowania się farmakopeą,
  - ✓ ogólne sposoby badania środków farmaceutycznych, a również wymagania dla niektórych odczynników;

- Tom II (1993) zawiera:

  - ✓ wybrane metody badań,
  - ✓ 17 monografii ogólnych postaci leku,
  - ✓ wymagania dla surowców chemicznych, w postaci 321 monografii szczegółowych,
  - ✓ odczynniki i tabele;

- Suplement I (1995) zawiera:

  - ✓ 50 monografii szczegółowych preparatów galenowych,
  - ✓ 15 monografii mieszanek ziołowych,
  - ✓ listy surowców farmaceutycznych roślinnych,
  - ✓ metody badań,
  - ✓ odczynniki mianowane;

- Tom III (1996) zawiera:

  - ✓ wykaz odczynników i dawek,
  - ✓ 150 monografii szczegółowych surowców farmaceutycznych:
    - w monografiach szczegółowych surowców farmaceutycznych znajdują się między innymi antybiotyki i substancje pomocnicze, niektóre nowe i zmienione metody badania oraz wykazy odczynników i dawek,
  - ✓ wybrane metody badań;

- Tom IV (1998) zawiera:

  - ✓ 297 monografii szczegółowych leków jednoskładnikowych,
  - ✓ zmiany i uzupełnienia monografii ogólnych postaci leków,
  - ✓ uzupełniania do poprzednio wydanych tomów,
  - ✓ wykaz dawek,
  - ✓ odczynniki i roztwory mianowane;

- Tom V (1999) zawiera:
  - ✓ 204 monografii szczegółowych preparatów i surowców farmaceutycznych i wybranych materiałów medycznych,
  - ✓ 6 monografii ogólnych postaci leków,
  - ✓ 17 ogólnych metod badań,
  - ✓ zmiany do poprzednich tomów,
  - ✓ wykaz dawek,
  - ✓ odczynniki mianowane,
  - ✓ wykaz dawek,
  - ✓ tabele.

**\*\*I tom:**

- **Dział "Wskazówki ogólne"** obejmuje omówienia i wyjaśnienia niezbędne do jednolitej interpretacji i prawidłowego postępowania przy korzystaniu z farmakopei. W dziale tym omówiono definicje i oznaczenia wykorzystywane w farmakopei, zasady tworzenia używanych w farmakopei nazw łacińskich i polskich, przedstawiono sposób określania dokładności wyrażen liczbowych, jednostki i metody pomiaru masy, objętości, temperatury (łącznie z obliczaniem poprawki dla termometrów), długości, czasu i ciśnienia, określanie stężeń, metody pobierania próbek do badania, wymagania odnoszące się do liczby oznaczeń i oceny wyników badania, stosowania metod alternatywnych, określania wyglądu substancji, zapachu, smaku, rozpuszczalności, stopnia rozdrobnienia, zabarwienia roztworów; podano też ogólne warunki przechowywania środków farmaceutycznych i znaczenie określeń dotyczących warunków przechowywania tych środków.
- **Dział "Sposoby badania"** obejmuje opisy metod fizykochemicznych i chemicznych, biologicznych i innych, służących do badania wielu albo kilku środków farmaceutycznych. Sposoby służące do badania jednego albo dwóch środków są opisywane w monografiach tych środków.
- **Dział "Odczynniki i roztwory mianowane"** zamieszczono tutaj wymagania dotyczące odczynników, roztworów mianowanych i wskaźników barwnych potrzebnych do wykonania badań opisanych w t. I Farmakopei Polskiej V.

### 2.3.6. Farmakopea Polska VI (2002) oraz suplement (2005)

- przygotowana na podstawie decyzji Komisji Farmakopei Polskiej z czerwca 2000 r. i ukazała się staraniem Urzędu Rejestracji we wrześniu 2003 r.;
- **FP VI zamieszcza:**
  - 86 metod ogólnych badań,
  - 21 monografii ogólnych,
  - 1053 monografii szczegółowych;
- ✓ zawiera Działy:
  - I Wstęp;
  - II Wskazówki ogólne:
    - omówienia i wskazówki ogólne,
    - wyjaśnienia pojęć,

- sposoby i zasady postępowania,
  - symbole i normy itp. dotyczące jednolitej interpretacji i prawidłowego postępowania przy korzystaniu z FP;
  - III Metody badań:
    - opis metod chemicznych, fizycznych i fizykochemicznych, biologicznych oraz farmakognostycznych, służących do badania kilku produktów leczniczych,
    - metody służące do badania jednego lub dwóch składników są opisane w monografiach szczegółowych;
  - IV Monografie:
    - dział określa wymogi jakościowe dla postaci leku (monografie ogólne) oraz dla konkretnych produktów leczniczych (monografie szczegółowe),
    - monografie ogólne postaci leku zawierają definicje postaci (określenie postaci, sposobu otrzymywania, stosowanych substancji pomocniczych, wyglądu postaci, podział), metodykę i wymagania dotyczące badania jakości oraz warunki przechowywania;
  - V Odczynniki i roztwory mianowane;
  - VI Wykaz dawek;
  - VII Tabele;
- ✓ **„Monografie szczegółowe” składają się z następujących części:**
- Tytuł łaciński,
  - Tytuł polski,
  - Nazwa międzynarodowa (w wersji angielskiej i francuskiej),
  - Nazwa chemiczna zgodna z IUPAC,
  - Wzór sumaryczny i strukturalny, w przypadku związków racemicznych podano wzór jednego enancjomeru oraz wyjaśnienie „i enancjomer”,
  - Masa atomowa lub cząsteczkowa,
  - Definicja (zawartość, skład),
  - Zwięzły opis wyglądu i cech charakterystycznych,
  - Sposób przyrządzania dla preparatów galenowych, mieszanek ziołowych lub innych wybranych preparatów,
  - Właściwości fizykochemiczne (rozpuszczalność, pH, gęstość, temperatura kroplenia, lepkość, skręcalność, absorpcja, współczynnik załamania światła itp.),
  - Właściwości chemiczne (liczba kwasowa, liczba estrowa, liczba nadtlenkowa, liczba jodowa),
  - Tożsamość (reakcje charakterystyczne, potwierdzenie tożsamości metodami chromatograficznymi),
  - Czystość (metody ogólne badania, reakcje charakterystyczne, metody instrumentalne),
  - Zawartość lub siła działania (jeżeli podanych jest kilka równoległych metod obowiązkowe jest wykonanie przynajmniej jednej),
  - Inne badania potrzebne do określenia jakości składnika (czystość mikrobiologiczna, jałowość, badanie działania miejscowo – drażniącego),



- Warunki przechowywania,
  - Przynależność do wykazów: A (substancje bardzo silnie działające), B (substancje silnie działające), N (substancje odurzające),
  - Działanie i/lub zastosowanie,
  - Dawki zwykle stosowane (dawki zalecane) i maksymalne;
- ✓ **Dział „Odczynniki i roztwory mianowane” obejmuje:**
- odczynniki, substancje porównawcze, wskaźniki barwne, roztwory mianowane, płyny buforowe oraz wypełnienia kolumn chromatograficznych;
- ✓ **Dział „Wykaz dawek” zawiera:**
- tabelaryczne zestawienie dawek zwykle stosowanych (dawek zalecanych) i dawek maksymalnych oraz działanie i/lub zastosowanie dla surowców farmaceutycznych oraz silnie działających surowców roślinnych;
- ✓ **Dział „Tabele” obejmuje:**
- wykazy substancji leczniczych wg kategoryzacji A, B i N,
  - tabele roztworów farmakopealnych,
  - dopuszczalne wartości graniczne dla endotoksyn bakteryjnych w niektórych antybiotykach oraz w niektórych preparatach do wstrzykiwań i wlewów,
  - wartości przeliczeniowe elektrolitów, cukrów i alkoholi stosowanych w płynach infuzyjnych.

**Do FP VI włącznie w farmakopeach stosowano podział na postaci leku:** np. maści, proszki, czopki, zawiesiny oraz leki do oczu (jałowe postaci leków).

### **2.3.7. Farmakopea Polska VII, tom I (2006) oraz suplement, 2007)**

**Od grudnia 2006 r., tj. od ratyfikacji przez Polskę *Konwencji o opracowaniu Farmakopei Europejskiej*, wymagania Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.) wprowadzane są bezpośrednio, po opracowaniu polskojęzycznej wersji do Farmakopei Polskiej. Proces ten rozpoczęto w VII wydaniu Farmakopei Polskiej.**

**Od momentu obowiązywania Farmakopei opartych na Farmakopei Europejskiej (od FP VII) postaci leków podzielone są ze względu na drogę podania.**

- oparta jest na materiałach Ph. Eur. wydanie 5 tom I;

- FP VII zawiera:
  - ✓ postaci leków podzielone są ze względu na drogę podania,
  - ✓ zawiera monografie szczegółowe produktów specjalistycznych tj.:
    - szczepionek stosowanych u ludzi,
    - szczepionek do użytku weterynaryjnego,
    - surowic odpornościowych stosowanych u ludzi,
    - surowic odpornościowych do użytku weterynaryjnego,
    - preparatów radiofarmaceutycznych,
    - nici chirurgicznych stosowanych u ludzi, nici chirurgicznych do użytku weterynaryjnego,
    - oraz preparatów homeopatycznych.

**Jeśli niektóre surowce i preparaty posiadają swoją monografię w poprzednich wydaniach Farmakopei Polskiej** to wówczas monografie z poprzednich wydań farmakopei obowiązują dla produkowanych preparatów bądź surowców farmaceutycznych przeznaczonych do receptury aptecznej pod warunkiem, że posiadają Świadectwo Dopuszczenia do Obrotu Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

## **Aktualne podstawy prawne**

**Zasady stosowania w Polsce wymagań farmakopealnych określone są w art. 25 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne.**

**Ustęp 1** tego artykułu ustawy stanowi, że „Podstawowe wymagania jakościowe oraz metody badań produktów leczniczych i ich opakowań oraz surowców farmaceutycznych określa Farmakopea Europejska lub jej tłumaczenie na język polski zawarte w Farmakopei Polskiej”.

**Ustęp 2** zaś podaje, że „Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, *wymagania*, o których mowa w ust. 1, *określa Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.*”

Na podstawie art. 4, ust. 1 pkt. 5 Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. *o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:*

**opracowywanie i wydawanie Farmakopei Polskiej oraz ogłaszanie, w formie komunikatu w Biuletynie Informacji Publicznej, daty, od której obowiązują wymagania w niej określone, należy do zadań Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.**

**Organem opiniodawczo-doradczym** w tym zakresie jest Komisja Farmakopei, zaś Departament Farmakopei koordynuje ww. procesy oraz w nich aktywnie uczestniczy.

### **2.3.8. Farmakopea Polska VIII (tom I–III, 2008, oraz suplementy w 2009 i 2010)**

- stanowi polską wersję 6 wydania Farmakopei Europejskiej 6.0 – 6.2 łącznie z monografiami szczegółowymi, obowiązującego w latach 2008 – 2010:
  - ✓ z tym że w przypadku tekstów, których aktualna wersja zamieszczona była w FP VII, pod tytułem tekstu lub monografii umieszczono jedynie odpowiednie odwołanie do FP VII, z podaniem dodatkowo numeru strony,
- Polską wersję zmian i uzupełnień wprowadzonych w Suplementach 6.3 – 6.8 Ph. Eur. opublikowano w dwóch Suplementach 2009 i 2010 FP VIII.

### **2.3.9. Farmakopea Polska IX, tom I–II (2011) oraz suplementy (2012 i 2013)**

- jest polską wersją 7 wydania Farmakopei Europejskiej, obowiązującego w latach 2011 – 2013,
- obejmuje część podstawową FP IX 2011 (Ph. Eur. 7.0 – 7.2) oraz dwa Suplementy: 2012 (Ph. Eur. 7.3 – 7.5) i 2013 (Ph. Eur. 7.6 – 7.8).

### **2.3.10. Farmakopea Polska X (tom I–II (2014) oraz suplement (2015):**

- jest polską wersją 8 wydania Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur. 8) i jej suplementów,
- zawiera polską wersję wszystkich materiałów opublikowanych w części podstawowej Farmakopei Europejskiej 8.0 oraz w Suplementach 8.1 i 8.2,
- zawiera **działy narodowe, tj. nieposiadające odpowiedników w Ph. Eur.**,
- Suplement z 2015 r. FP X zawiera polską wersję nowych i znowelizowanych tekstów opublikowanych w Suplementach 8.3, 8.4 i 8.5 Farmakopei Europejskiej:
  - ✓ w Suplemencie z 2015 r. FP X, w rozdziale „Monografie narodowe” (czyli nieposiadające odpowiednika w Farmakopei Europejskiej), wprowadzone zostały **zaktualizowane monografie** zamieszczone w poprzednich wydaniach FP, między innymi Aqua Calcis, Calcii oxidum, Iodoformium;
- FP IX i X wprowadzono:
  - ✓ zmiany we Wskazówkach ogólnych, jak: np. ... „łaznia wodna – oznacza łaźnię z wrzącą wodą, chyba że potrzebna inna temperatura”.

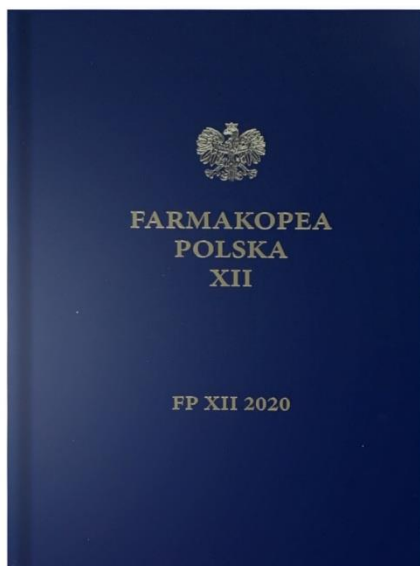
### **2.3.11. Farmakopea Polska XI (tom I–III, 2017)**

- powstała na podstawie Ph. Eur. 9 i jej suplementów,

- zawiera polską wersję wszystkich materiałów opublikowanych w części podstawowej Farmakopei Europejskiej 9.0 oraz w Suplementach 9.1 i 9.2, a także działy narodowe, tj. nieposiadające odpowiedników w Ph. Eur.,
- **szczegółowe informacje** dotyczące zawartości FP XI 2017, w tym omówienie merytorycznych zmian i uzupełnień wprowadzonych w odpowiednich publikacjach Farmakopei Europejskiej, oraz zasady stosowania FP XI 2017 zamieszczone są we „**Wstępie**” do tego wydawnictwa,
- **Suplement 2019 FP XI** dostępny w wersji książkowej oraz jako nośnik elektroniczny (FP XI 2017, Suplement 2018 FP XI i Suplement 2019 FP XI);
- **FP XI** określa podstawowe wymagania jakościowe oraz metody badania produktów leczniczych i ich opakowań oraz surowców farmaceutycznych w Polsce;
- **Dział „Monografie narodowe”** zawiera 90 monografii przeniesionych z FPX, z tym, że do monografii:
  - ✓ Acidum formicum (Kwas mrówkowy), Amara tinctura (Nalewka gorzka), Ammonii hydroxidum 10% (10% roztwór amoniaku), Coffeinum et natrii benzoas (Kofeinobenzoosan sodu), Sulfoguaiacolum (Sufogwajakol), Thymi extractum fluidum (Wyciąg płynny z ziela tymianku) wprowadzono merytoryczne zmiany w stosunku do poprzedniej wersji zamieszczonej w FP X,
  - ✓ **wprowadzono trzy nowe monografie**: Acidi salicylici unguentum (Maść z kwasem salicylowym) i Species antirheumaticae (Zioła przeciwreumatyczne) oraz ważną z punktu widzenia praktyki **monografię ogólną „Leki sporządzane w aptece”**;
- **w Dziale Narodowym dodano**:
  - ✓ „**Wykaz dawek**” oraz „**Wykaz substancji bardzo silnie działających – A, silnie działających – B oraz środków odurzających – N**”, które obejmują substancje czynne opisane w monografiach szczegółowych FP XI,
  - ✓ W stosunku do FP X dodano do:
    - **Wykazu A**: *Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Tacalcitolum monohydricum, Temozolomidum,*
    - **Wykazu B**: *Aprepitantum, tert-Butylamini perindoprilumi, Clopidogreli besilas, Clopidogreli hydrochloridum, Dextromethorphanii hydrobromidum, Escitalopramum, Hydroxychloroquini sulfas, Teriparatidum, Terlipressinum,*
    - **Wykazu N**: *Remifentanili hydrochloridum;*
- w okresie obowiązywania wydania 9 Ph. Eur. zostało wycofanych z Farmakopei:
  - ✓ 7 monografii szczegółowych, w tym monografia **Aqua valde purificata** (co związane jest z wprowadzeniem do monografii dla wody do wstrzykiwań **Aqua ad iniectabile** i możliwości otrzymywania takiej wody, obok metody destylacyjnej, metodą odwróconej osmozy).

### 2.3.12. Farmakopeę Polską XII

- jest polską wersją materiałów Farmakopei Europejskiej 10.0 – 10.2 oraz działy narodowe, tj. nieposiadające odpowiedników w Ph. Eur. Wymagania określone w FP XII 2020, w zakresie wymagań narodowych obowiązują od 01.01.2021r.,



- FP XII 2020 to najnowsza farmakopea określająca podstawowe wymagania jakościowe oraz metody badania produktów leczniczych i ich opakowań oraz surowców farmaceutycznych w Polsce,
- zastępuje dotychczasowe wydania Farmakopei Polskiej,
- wydanie XII Farmakopei Polskiej dostępne jest również w wersji elektronicznej,
- zawartość FP XII 2020 omówiona jest szczegółowo w dziale „Wstęp”.

#### **W Farmakopei Europejskiej 10.0 – 10.2 w stosunku do 9,0 Ph. Eur. wprowadzono wiele zmian, m.in.:**

- zaktualizowano tekst w zakresie podejścia do procesu opracowywania i publikacji monografii szczegółowych dla produktów leczniczych zawierających chemicznie zdefiniowaną substancję czynną, w tym w zakresie zapisów dotyczących zasad kontroli substancji pokrewnych w takich monografiach,
- uaktualniono w stosunku do wydania 9.0, zapisy dotyczące zasad kontroli pozostałości pierwiastków w produktach leczniczych,
- poddano aktualizacji zapisy dotyczące zasad kontroli endotoksyn bakteryjnych,
- znowelizowano wiele metod badań, które uwzględniają rozwój wiedzy i technologii lub regulacje europejskie, np. związane ze stosowaniem szkodliwych substancji (REACH), ograniczaniem użycia urządzeń z rtęcią czy ochroną zwierząt doświadczalnych (zasada 3R), lub związane są z procesem harmonizacji wymagań farmakopealnych realizowanych przez Grupę Dyskusyjną Farmakopei,
- dokonano wielu zmian w dziale 3. „Tworzywa do wyrobu pojemników i pojemniki”. Został m.in. utworzony nowy podrozdział 3.3. Pojemniki na krew

ludzką i jej składniki oraz tworzywa stosowane do ich produkcji; zestawy do transfuzji oraz tworzywa stosowane do ich produkcji,

- wykaz odczynników (4.) zawiera w porządku alfabetycznym (wg nazw polskich) odczynniki, roztwory wzorcowe i buforowe oraz roztwory stosowane w analizie objętościowej w tekstach Farmakopei. Podobnie jak w poprzednich wydaniach FP jako polskojęzycznej wersji Ph. Eur., pod nazwą w języku polskim podana jest nazwa odczynnika angielskojęzyczna, a w przypadku odczynników będących związkami nieorganicznymi, nazwy synonimowe zgodne z nową nomenklaturą zalecaną przez IUPAC. Zgodnie z założeniami Komisji Farmakopei Europejskiej w wykazie tym nie zostały zawarte informacje dotyczące substancji, preparatów i widm porównawczych powoływanych w monografiach, gdyż dane te są dostępne na stronie internetowej ([www.edqm.eu](http://www.edqm.eu)).  
W wykazie zamieszczono również odczynniki potrzebne do wykonania badań opisanych w monografiach narodowych zamieszczonych w FP XII 2020, a niewymienionych w dziale 4 zgodnym z Ph. Eur. (oznakowane OD).  
Przykładowo aktualizacji uległy m.in. opisy wypełnień kolumn stosowanych w chromatografii gazowej.

### Zmiany w dziale „Monografie”:

- **Dział „Monografie ogólne”:**
  - ✓ obejmuje 21 monografii dotyczących wymagań ogólnych dla różnych typów produktów, podzielonych z uwzględnieniem ich metody wytwarzania, pochodzenia lub obecności czynników ryzyka. Monografie dotyczą aspektów ogólnych, które nie są opisywane w monografiach szczegółowych dla danego typu produktu,
  - ✓ nazewnictwo stosowane w monografiach ogólnych postaci leku uwzględnia nazewnictwo zawarte w elektronicznej bazie EDQM Standard Terms. Są to zatwierdzone terminy stosowane do opisu określonych cech produktu leczniczego, tzn. postaci farmaceutycznej i drogi lub sposobu podania oraz elementów opakowania, jak pojemniki, zamknięcia i urządzenia dozujące:
    - **polska wersja nazewnictwa**, wprowadzana jest systematycznie przez Departament Farmakopei do tej bazy, po zatwierdzeniu merytorycznym przez Komisję Farmakopei, i jest to ogłaszane na stronie internetowej Urzędu w Informacjach Prezesa Urzędu,
  - ✓ W dziale „Monografie ogólnych postaci leku” (30 tekstów) poddano nowelizacji monografię Pulveres perorales (Proszki doustne) wprowadzając badanie rozpadu proszków musujących;
- **Monografie szczegółowe:**
  - ✓ FP XII 2020 obejmuje:
    - 1795 monografii szczegółowych dla substancji czynnych i pomocniczych, o charakterze chemicznym (substancje organiczne i nieorganiczne) oraz biologicznym, w tym 15 monografii nowych i 129 znowelizowanych (revised) oraz 304 monografii poprawionych (corrected),
  - ✓ zgodnie z wcześniej przyjętymi zasadami, w Farmakopei Polskiej monografie szczegółowe ułożone są alfabetycznie wg ich nazw łacińskich, stanowiących nazwy międzynarodowe INN lub INN.M, a w przypadku ich braku inne nazwy

- farmakopealne (w tym nazwy naukowe, nazwy zwyczajowe). Podtytuł monografii stanowi odpowiednik polski nazwy łacińskiej. Zamieszczone zostały także pomocniczo nazwy w wersji angielskiej i francuskiej (kursywą),
- ✓ dział ten obejmuje:
    - szczepionki stosowane u ludzi (62),
    - szczepionki do użytku weterynaryjnego (83),
    - surowice odpornościowe stosowane u ludzi (8),
    - surowicę odpornościową do użytku weterynaryjnego,
    - preparaty radiofarmaceutyczne (80),
    - nici chirurgiczne stosowane u ludzi (4),
    - nici chirurgiczne do użytku weterynaryjnego (6),
    - substancje i przetwory roślinne (312),
    - preparaty homeopatyczne (43),
    - większość tych monografii to teksty niezmienione (486) lub wersje z FP XI, znowelizowane w różnym zakresie (106), pozostałe monografie to teksty nowe (6),
  - ✓ do działu wprowadzono:
    - 1 nową monografię dla szczepionki do użytku weterynaryjnego,
    - 4 monografie dla substancji roślinnych, w tym 2 dla takich substancji stosowanych w tradycyjnej medycynie chińskiej oraz 1 monografię substancji roślinnej do przygotowania preparatów homeopatycznych;
  - **Dział „Monografie narodowe” zawiera:**
    - ✓ 95 monografii przeniesionych z FP XI, w tym wprowadzoną w związku z pandemią COVID-19 drogą Informacji Prezesa Urzędu z dnia 11 marca 2020 r. monografię *Solutio antiseptica spirituosa ad usum dermicum*,
    - ✓ w monografii, o charakterze informacyjnym, „*Leki sporządzane w aptece*”, zaktualizowano wybrane zapisy odnoszące się do sposobu sporządzania preparatów jałowych; do niektórych monografii w tym dziale wprowadzono także niezbędne zmiany o charakterze redakcyjnym zgodne z Ph. Eur.;
  - **Dział „Wykaz dawek” oraz „Wykaz substancji bardzo silnie działających, silnie działających oraz środków odurzających”** obejmuje:
    - ✓ substancje czynne opisane w monografiach szczegółowych FP XII 2020, w tym nowe,
  - w stosunku do FP XI dodano do Wykazu B: *Almotriptani malas, Benzydramini hydrochloridum, Donepezili hydrochloridum, Donepezili hydrochloridum monohydricum, Dronedaroni hydrochloridum, Octreotidum, Olanzapini embonas monohydricus, Prasugreli hydrochloridum, Tapentadoli hydrochloridum, Tetracainum, Topiramatum, Vincaminum*;
  - **Suplement 2021 FP XII** zawiera polską wersję materiałów Farmakopei Europejskiej 10.3 – 10.5 oraz działy narodowe, tj. nieposiadające odpowiedników w Ph. Eur.:
    - ✓ datą, od której obowiązują wymagania określone w Suplemencie 2021 FP XII, **w zakresie wymagań narodowych**, jest dzień 1 czerwca 2022 r.,

- ✓ **Dział „Wykaz dawek” oraz „Wykaz substancji bardzo silnie działających, silnie działających oraz środków odurzających”** obejmuje substancje czynne opisane w nowych monografiach szczegółowych Suplementu 2021 FP XII, stąd wykaz ten stanowi uzupełnienie danych opublikowanych w FP XII 2020.

### **2.3.13. Znaczenie i przydatność Farmakopei Polskiej**

Od pierwszego wydania Farmakopei Polskiej każde następne ulegało modyfikacjom.

Wymieniano zarówno substancje czynne, pomocnicze jak całe preparaty lecznicze, rozbudowywano metody oceny i analizy leków; zmieniano sposoby i miejsca wytwarzania leku.

Miejscem ich głównej produkcji nie są już apteki, ale wyspecjalizowane zakłady farmaceutyczne.

Leki recepturowe sporządza się w aptekach coraz rzadziej, w związku z tym w kolejnych wydaniach FP liczba przepisów dotyczących sposobów wytwarzania leków stopniowo się zmniejszała.

Natomiast znacząco wzrosła liczba analiz fizyczno-chemicznych leków. Jednak większość z nich dotyczy preparatów wytwarzanych na masową skalę w zakładach farmaceutycznych, które na bieżąco kontrolują jakość swoich produktów.

W praktyce większości tych analiz nie można wykonać w aptece, między innymi dlatego, że wymagają one specjalistycznego sprzętu, np. chromatografu cieczowego lub urządzeń do badania czasu rozpadu tabletek.

Od średniowiecza wszystkie kraje Europy tworzyły i utrzymywały własne farmakopee. Jeszcze obecnie niektóre regiony zachowały narodowe farmakopee (na przykład Farmakopea Stanów Zjednoczonych, Chiny).

Dopiero po II wojnie światowej zarysował się nowy trend - tworzenie międzynarodowych farmakopei. Grupa europejskich krajów nawiązały współpracę, aby zastąpić ich krajowe farmakopee wspólną **Farmakopeą Europejską**.

**Od grudnia 2006 r., wymagania zawarte w Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.) wprowadzane są bezpośrednio do Farmakopei Polskiej (odpowiedni zespół opracowuje polskojęzyczną wersję Ph. Eur.). Proces ten rozpoczęto od Farmakopei Polskiej VII.**

Farmakopea Europejska zawiera serię monografii ogólnych dotyczących wytwarzania leków, ogólnych metod analizowania substancji i leków, a także pewne ogólne wymagania dotyczące postaci farmaceutycznych (tabletki, kapsułki, zastrzyki itp.). Metody analizy mogą być także stosowane w branży farmaceutycznej w odniesieniu do substancji i leków nieopisanych w farmakopei.



Farmakopea Europejska zawiera standardy jakości, przedstawione zarówno w monografiach, jak i w częściach poświęconych metodom ogólnym. Standardy jakości zawierają opisy metod analitycznych służących do identyfikacji substancji i oceniania jej jakości oraz oznaczenia ilościowego. Wprowadziła też sekcję dotyczącą zanieczyszczeń.

Farmakopea Europejska zawiera m.in.:

- standardy jakości dotyczące substancji czynnych,
- ogólne standardy dotyczące postaci leku,
- ogólne standardy dotyczące produkcji leków,
- monografie gotowych produktów (tylko kilka),
- standardową terminologię.

Zawarte w farmakopei informacje pozwalają:

- na powtarzalne przygotowanie preparatu leczniczego, tj. tej samej jakości i zawartości leku, niezależnie czy gotowego, czy recepturowego,
- na skontrolowanie jakości leków.

Farmaceuta jest strażnikiem jakości leku, również leku gotowego. Znajomość farmakopei pozwala mu:

- zapoznać się z charakterystyką surowców stosowanych do receptury aptecznej,
- sprawdzić rozpuszczalności substancji,
- ocenić czy dana postać leku ma właściwe parametry,
- sprawdzić dawki substancji wykorzystywanych do sporządzania leków recepturowych,
- sprawdzić, jakim badaniom lek podlega przed dotarciem na półki apteczne, itd.

Na farmaceutyce leży obowiązek wykonanie prostej oceny (rozpuszczalność, pH, wygląd, oznakowanie) i sprawdzenie zgodności cech używanego surowca z opisem farmakopealnym, a także sprawdzanie, czy uzyskany od dostawców certyfikat analityczny surowca świadczy, że jest to substancja farmakopealna.

Zapisy kolejnych wydań Farmakopei Polskiej obrazują postęp zarówno w podejściu do kontroli jakości leków w aspekcie bezpieczeństwa ich stosowania przez pacjentów, jak również w obszarze metodologicznym.

Zmieniał się asortyment wprowadzanych do FP substancji i preparatów, od leków galenowych o określonym składzie i sposobie przygotowania w aptece, do substancji stosowanych w zaawansowanych terapiach i nowoczesnych postaci leku.

Możliwości aparaturowe, zastępując proste metody wizualne, pozwoliły na bardzo szczegółową kontrolę jakości, zarówno surowca jak i leku, szczególnie w zakresie ich czystości.

Rozszerzono również zasięg procesu harmonizacji wymagań farmakopealnych tworząc pod egidą WHO „**Zasady Dobrej Praktyki Farmakopealnej**” (Good

Pharmacopoeial Practices) i **Zasady Dobrej Praktyki Wytwarzania** zawierające ujednolicone zasady tworzenia wymagań farmakopealnych.

Współczesna Farmakopea to nie tylko zbiór obowiązujących standardów jakości dla produktów leczniczych, ale także źródło aktualnej wiedzy z dziedziny farmacji i nauk pokrewnych, dostarczające jednocześnie prawidłowego i ujednoliconego polskojęzycznego nazewnictwa specjalistycznego.

Zawarte w Farmakopei Polskiej informacje są bez wątpienia użyteczne dla pracowników aptek, ale również dla zakładów produkcyjnych, laboratoriów i instytucji kontrolujących jakość leków.

**Ustawodawstwo polskie nakłada na apteki obowiązek posiadania aktualnej Farmakopei Polskiej.**

## **2.4. Leki współczesnej terapii (2017)**

Leki współczesnej terapii (dalej: LWT) to encyklopedia specjalistyczna zawierająca zbiór opisów substancji leczniczych. Zbiór został opracowany przez małżeństwo Jana Podlewskiego i Alicji Chwalibogowskiej-Podlewskiej; obecne wydanie to praca zbiorowa. Od 1957 ukazało się dwadzieścia jeden wydań oraz wiele wznowień, dodruków i aktualizacji.

LWT zawiera ułożone alfabetycznie hasła dotyczące leków oraz szczepionek, zgodnie z polskim nazewnictwem farmaceutycznym i Farmakopeą Polską:

- aktualne wydanie zawiera opisy ponad **2 000 substancji leczniczych** i blisko **10 000 preparatów** - zarejestrowanych i niezarejestrowanych w Polsce - możliwych do sprowadzenia w ramach importu docelowego,
- dodatkowo wprowadzono **ok. 1100 nowych nazw handlowych leków** zarejestrowanych w Polsce i na świecie,
- nazwy handlowe leków opisane są na podstawie charakterystyk produktów leczniczych, dokumentów rejestracyjnych Europejskiej Agencji Leków, Agencji Żywności i Leków oraz wydawnictw Medicines Compendium, Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, British National Formulary, Martindale, Gelbe Liste oraz Vidal,
- kolejne wydania zawierają opisy nowych substancji i różnorodne uaktualnienia,
- zawiera wykaz leków zarejestrowanych w Unii Europejskiej w procedurze centralnej:
  - ✓ najnowsze wydanie zawiera oddzielne rozdziały poświęcone m.in. lekom pochodzenia naturalnego, szczepionkom, środkom diagnostycznym oraz radiofarmaceutykom,
  - ✓ tradycyjnie uwzględniono wzajemne oddziaływania poszczególnych substancji czynnych,
- odnalezienie poszukiwanego środka leczniczego nie sprawia trudności dzięki zastosowanym indeksom: rzeczowemu, farmakologicznemu oraz klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC),

- opracowania są autorstwa najwyższej klasy specjalistów krajowych.

**Każde hasło zawiera ustrukturyzowaną informację w następującym schemacie:**

- międzynarodowa nazwa niezastrzeżona,
- systematyczna nazwa chemiczna,
- synonimy i pochodne,
- kod klasyfikacji anatomiczno –terapeutyczno -chemicznej,
- wskazania,
- interakcje farmakologiczne,
- przeciwwskazania,
- informacje o stosowaniu w okresie ciąży i karmienia piersią,
- działania niepożądane,
- dawkowanie,
- nazwy handlowe leków - zarówno preparatów prostych jak i złożonych.

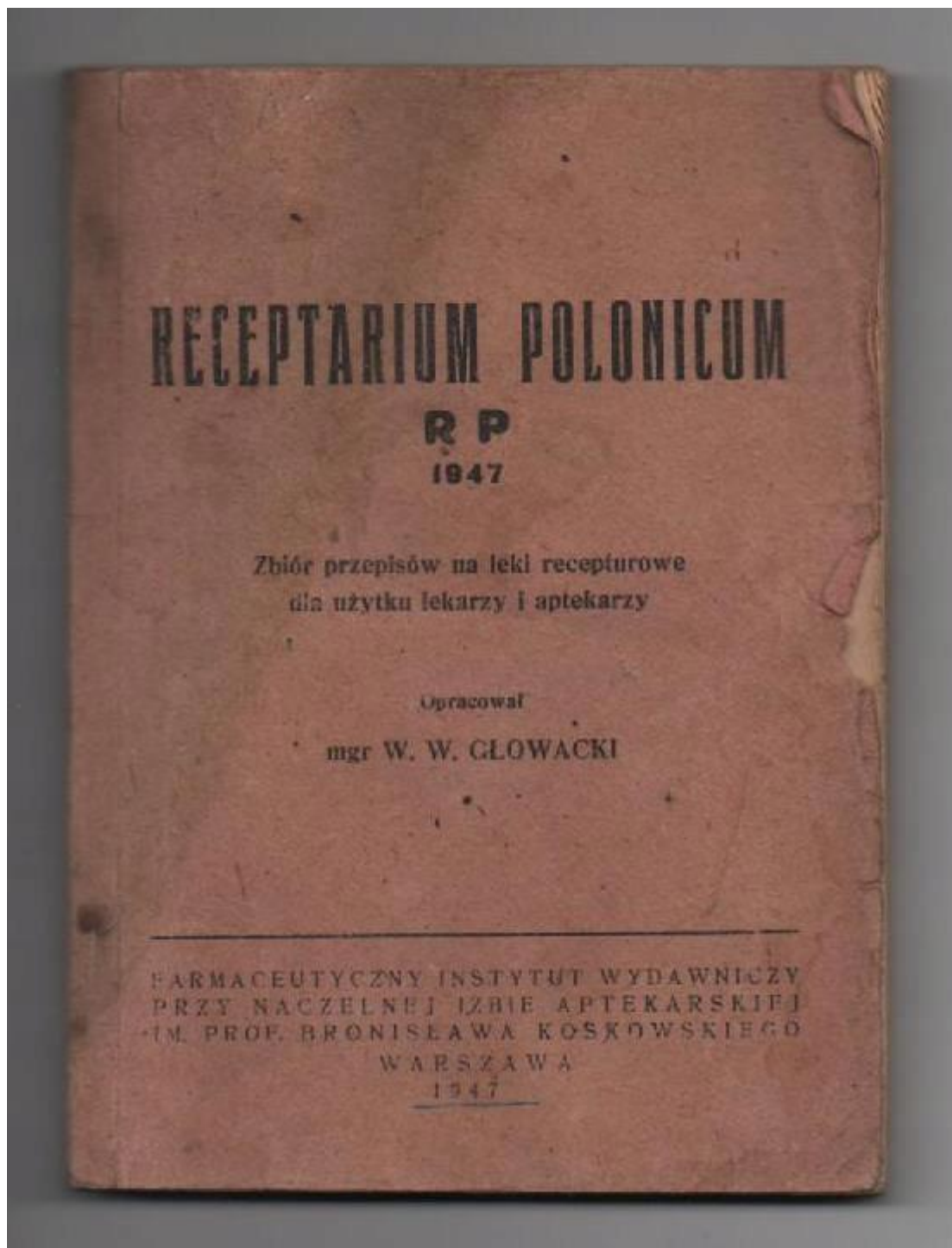
## **2.5. *Receptarium Polonicum***

To zbiór przepisów na leki recepturowe, dla użytku lekarzy i aptekarzy, opracowany w 1947 roku przez Witolda Władysława Głowackiego.

**Każdy lek ma swoją nazwę** co ułatwia porozumienie pomiędzy lekarzem a farmaceutą, bez konieczności przepisywania pełnego składu na receptę.

Lekarz, korzystając z tej publikacji, nie musiał na receptę zamieszczać całego składu leku; wystarczyło podanie tytułu i umieszczenie dopisku: **RP**.

Do dnia dzisiejszego w aptekach wykonuje się niektóre preparaty opisane w *Receptarium Polonicum*.



**Przykład:** *Mixtura pepsini*

**Rp.**  
Pepsini 2,5  
Acidi hydrochloridi 10% 1,0  
Auranti traie 2,0  
Aguae ad 100,0  
M.f. mixt.  
D.S. 3 x dziennie łyżkę stołową.

## 2.6. *Dispensatorium* (ang. *dispensatory*)

*Dispensatorium* to rodzaj obszernej monografii, której celem jest rozszerzenie i komentowanie treści farmakopei.

Zawiera przede wszystkim dokładne monograficzne **opisy roślin leczniczych**, ich wyglądu, pochodzenia, biologii, ekologii, sposobu zbioru i suszenia, a także ich działania leczniczego i dawkowania.

W podobny sposób *dispensatoria* opisują inne substancje czynne (**mineralne, syntetyczne**), jednak ich głównym tematem są surowce roślinne (*materia medica vegetabilis*).

W *dispensatoriach* oprócz leczniczych gatunków farmakopealnych zwykle podaje się **opisy podobnych (pokrewnych) lub podobnie działających roślin leczniczych** stosowanych w medycynie ludowej całego świata (wraz z ich ludowym nazewnictwem), mają więc także nieocenioną wartość jako źródła z dziedziny etnobotaniki i etnofarmacji.

Ważnym elementem opisów są też **ilustracje**, na które zwykle nie ma miejsca w farmakopeach.

*Dispensatoria* to dzieła klasyczne, najbardziej charakterystyczne dla lecznictwa USA i Wielkiej Brytanii. Choć wydawano je głównie w XIX i na początku XX w. to w różnych źródłach naukowych są cytowane po dziś dzień.

### 3. Postać leku, substancje pomocnicze, ich podział i funkcje w postaci leku

#### 3.1. Definicja preparatu leczniczego i uwarunkowania prawne

Definicja preparatu leczniczego (leku) wg Prawa Farmaceutycznego, zgodnie z tekstem ustawy z dnia 6 września 2001 z późniejszymi zmianami:

***Produktem leczniczym jest substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako:***

- ***posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt,***
- ***lub podawana w celu postawienia diagnozy,***
- ***lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne.***

***Produktem leczniczym weterynaryjnym - jest produkt leczniczy stosowany wyłącznie u zwierząt.***

Każdy produkt leczniczy przed wprowadzeniem na rynek farmaceutyczny podlega badaniom laboratoryjnym i klinicznym. Produkt leczniczy wprowadzony jest do obrotu pod określoną nazwą i w określonym opakowaniu.

Produkcja lub sporządzanie leków, ich przechowywanie czy ich analiza jest domeną **Farmacji**.

W Polsce pozwolenie dopuszczające lek do obrotu wydawane jest przez **Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**, a następnie podpisywane przez Ministra Zdrowia.

Kontrolę nad procesem wytwarzania i obrotem produktów leczniczych sprawuje **Państwowa Inspekcja Farmaceutyczna**.

Badaniem mechanizmów działania leków oraz skutków ich oddziaływania na organizm zajmuje się nauka zwana **farmakologią**.

**Surowiec farmaceutyczny do sporządzania leków:**

- roślinny,
- mineralny,
- zwierzęcy,

- syntetyczny lub półsyntetyczny,
- uzyskany przy pomocy metod inżynierii genetycznej.

## 3.2. Podstawowe definicje

### 3.2.1. Podstawowe definicje związane z produktem farmaceutycznym

**Surowiec farmaceutyczny** – leczniczy surowiec roślinny, zwierzęcy lub mineralny służący do wytworzenia leku.

**Substancja lecznicza** – związek chemiczny wyizolowany z surowca farmaceutycznego naturalnego lub otrzymany za pomocą syntezy, używany do produkcji leków i zastosowany w celu wywołania określonego działania farmakologicznego.

**Substancja pomocnicza** – związek chemiczny naturalny lub syntetyczny pozbawiony działania farmakologicznego, służący do wytwarzania postaci leku.

**Postać leku** – forma nadana preparatowi farmaceutycznemu.

### 3.2.2. Podstawowe definicje związane z nazwą leku

Zgodnie z FP XII wyróżniamy następujące nazwy leków:

- **międzynarodowe** – wskazują na podstawową budowę chemiczną związku, z którego wywodzi się dany lek, opierają się na elementach etymologicznych nazwy chemicznej (nie są zastrzeżone, mogą być używane dowolnie, przez każdego producenta leku, dla identycznego pod względem chemicznym związku);
- **handlowe** – nadane przez producenta (zastrzeżone - nie mogą być używane przez innego producenta wytwarzającego identyczny lek), podlegają ochronie prawnej przez określony czas;
- **grupowe** – określają sam charakter działania leków należących do danej grupy, niezależnie od ich pochodzenia czy budowy chemicznej; np. leki przeciwbólowe - *analgetyka*, pobudzające – *analeptika*, nasenne – *hypnotica*, uspokajające – *sedativa*.

### 3.2.3. Rodzaje dawek leków

Zgodnie z FP XII wyróżniamy następujące dawki leków:

- **dawka jednorazowa** (*pro dosi*) – typowa dawka wywołująca efekt terapeutyczny;

- **dawka dobowa** (*pro die*) – określa ilość leku zastosowaną w pojedynczych dawkach w ciągu doby
- **dawka progowa** lub **minimalna** (*dosis minima*) – najmniejsza ilość leku wywołująca działanie farmakologiczne;
- **dawka lecznicza** (*dosis therapeutica*) - dawka wywołująca efekt terapeutyczny;
- **dawka maksymalna** (*dosis maxima*) – największa dawka, którą można zastosować w celach leczniczych;
- **dawka uderzeniowa** – zazwyczaj 2- krotnie większa od dawek następujących po niej
- **dawka toksyczna** (*dosis toxica*) – ilość leku wywołująca zaburzenia czynności organizmu w granicach patologicznych;
- **dawka śmiertelna** (*dosis letalis*) – najmniejsza ilość leku powodująca śmierć.

### 3.3. Fazy tworzenia leku

#### 3.3.1. Podstawowe etapy tworzenia leku

Przy tworzeniu nowego leku wyróżniamy następujące etapy:

- badania teoretyczne,
- synteza nowego związku,
- badania laboratoryjne i przedkliniczne oraz badania kliniczne (I, II, III fazy),
- badania określające termin przydatności i warunki przechowywania,
- rejestracja nowego leku (decyzję podejmuje w Polsce Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych, Produktów Biobójczych w Warszawie na wniosek wytwórcy, a następnie decyzję zatwierdza Minister Zdrowia),
- badania porejestracyjne,
- wybór opakowania (często opracowanie nowych, np. krople do oczu).

#### 3.3.2. Substancje wchodzące w skład leku

Według Prawa farmaceutycznego z 6 września 2001 r., **surowcem farmaceutycznym** - jest substancja lub mieszanina substancji wykorzystywana do sporządzania lub wytwarzania produktów leczniczych.

Lek zazwyczaj składa się z dwóch grup substancji:

- **substancji czynnych (leczniczych)** - które działają leczniczo na organizm; substancja czynna zwykle stanowi niewielki procent składu leku:
  - ✓ substancji czynnej zasadniczo nie podaje się *per se* (jako takiej),



- **substancje pomocniczych** mających wielorakie znaczenie, a ich właściwości znacząco wpływają na proces wytwarzania leku:
  - ✓ **przykładowo:**
    - wspomagają rozpuszczanie substancji czynnej i jej wchłanianie,
    - wydłużają działanie substancji czynnej,
    - ochraniają substancje aktywne przed czynnikami zewnętrznymi (np. światło, wilgoć).

Zarówno substancje czynne jak i pomocnicze mogą należeć do różnych klas fizycznych i chemicznych. Mogą być pochodzenia naturalnego, półsyntetycznego lub syntetycznego.

### 3.3.2.1. Substancje czynne wchodzące w skład leku

Za substancję czynną (substancję aktywną) uważamy substancję działającą leczniczo na organizm - jej działanie prowadzi do wywołania efektu terapeutycznego u osoby chorej.

Substancja czynna stanowi zwykle niewielki procent leku.

Substancje czynne to bardzo szeroka grupa, do której należą substancje naturalne lub chemiczne. W Farmacji substancje te dzielimy pod względem ich siły działania na tzw. **Wykazy**.

**Tabela 1. Podział leków zarejestrowanych do obrotu w Polsce według wykazów.**

<b>Podział leków według wykazów</b>	
<b>Wykaz A</b>	<b>substancje bardzo silnie działające</b> – leki zawierające te substancje może wydawać tylko magister farmacji; wydanie takiego produktu może wymagać dodatkowych instrukcji dla pacjenta
<b>Wykaz B</b>	<b>substancje silnie działające</b>
<b>Wykaz N</b>	<b>środki odurzające</b> - wykaz ten dzielimy na mniejsze grupy pod względem potencjału uzależniającego w sytuacji, gdy substancje takie wykorzystywane są w celach pozamedycznych
<b>Wykaz P</b>	<b>substancje psychotropowe</b> - silnie uspokajające, nasenne lub psychostymulujące; wykaz ten dzielimy na mniejsze podgrupy pod względem stopnia ryzyka uzależnienia

### **Substancje czynne mogą być pochodzenia:**

- roślinnego - substancją roślinną są wszystkie, głównie całe, podzielone na części lub pocięte rośliny, części roślin, glony, grzyby, porosty nieprzetworzone, zazwyczaj ususzone lub świeże; substancje roślinne są szczegółowo definiowane przez użytą część rośliny i nazwę botaniczną; również niektóre wydzieliny, które nie zostały poddane określone procesowi, mogą być uznane za substancje roślinne,

- chemicznego - pierwiastki lub związki chemiczne naturalnie występujące w przyrodzie lub otrzymane w drodze przemian chemicznych lub syntezy,
- ludzkiego - w szczególności ludzka krew lub jej składniki,
- zwierzęcego – np.: mikroorganizmy, fragmenty organów zwierzęcych, wyciągi lub składniki pochodzące z krwi zwierzęcej, toksyny.

Leki dzielimy na:

- jednoskładnikowe (leki tradycyjne) - zazwyczaj zawierają jedną substancję czynną,
- złożone – zawierają kilka substancji czynnych.

W procesie produkcji leków substancje czynne miesza się z odpowiednimi substancjami pomocniczymi i mieszaninom tym nadaje się wymaganą dla danego leku formę. Końcowy produkt leczniczy może zawierać nawet kilkadziesiąt składników.

### 3.3.2.2. Substancje pomocnicze wchodzące w skład leku

Obok substancji czynnych w lekach niezbędna jest również obecność związków pomocniczych. Spełniają one różne funkcje, a ich właściwości znacząco wpływają zarówno na działanie farmakologiczne leku jak i na jego proces wytwarzania. Końcowy produkt leczniczy może zawierać nawet kilkadziesiąt składników.

W monografii FP XII „**Właściwości funkcjonalne substancji pomocniczych**” określa się, że są to substancje, które nadają lekom odpowiednie właściwości funkcjonalne – zapewniając „wymagane właściwości fizykochemiczne i biofarmaceutyczne preparatom farmaceutycznym”.

Substancje pomocnicze powinny m.in.:

- ułatwiać proces wytwarzania leku,
- wspomagać dostępność substancji czynnej,
- ułatwiać identyfikację produktu gotowego,
- zapewniać bezpieczeństwo i skuteczność farmaceutyku zarówno podczas stosowania, jak i przechowywania,
- chronić substancje aktywne przed warunkami zewnętrznymi (światłem, wilgocią, powietrzem).

Niektóre substancje wykazują także funkcje złożone, co w określonych przypadkach jest korzystne, ponieważ umożliwia ograniczenie ilości składników leku; **np. celuloza** może pełnić równocześnie rolę wiążącą, wypełniającą i rozsadzającą.

Substancja pomocnicza, to substancje, która w zastosowanej ilości:

- powinna spełniać normy czystości fizycznej, chemicznej i mikrobiologicznej,
- nie wywiera działania farmakologicznego w zastosowanych ilościach,
- nie powinna reagować z substancją czynną ani z inną substancją pomocniczą,
- nie powinna wywoływać reakcji organoleptycznych,
- może być zastosowana w celu nadania wymaganej dla danego leku postaci (formy),

- jest stosowana w celu poprawienia biodostępności leku (wpływa na szybkość uwalniania i wchłaniania substancji czynnej):
  - ✓ może np.: zwiększyć trwałość leku lub przedłużyć jego działanie,
- nie powinna wywierać działania drażniącego ani toksycznego.

#### **Do substancji pomocniczych zaliczamy m.in.:**

- substancje wypełniające,
- substancje wiążące,
- substancje poślizgowe,
- substancje powlekające,
- substancje rozsadzające,
- stabilizatory,
- środki konserwujące,
- substancje poprawiające wygląd, smak, zapach, barwę.

#### **Przykład: Substancje pomocnicze stosowane w produkcji tabletek**

W produkcji tabletek znajdują zastosowanie między innymi:

- **substancje wypełniające/rozcieńczające (*fillers, diluents*)** – dodawane do formulacji w celu uzyskania odpowiedniej masy, objętości jednostki leku czy też zrównoważenia właściwości substancji czynnej, która może utrudniać proces formowania postaci leku (laktoza, celuloza, skrobia),
- **substancje wiążące (*binders*)** – stosowane do uzyskania spójności masy formulacji, umożliwiające uzyskanie formy leku (żelatyna, skrobia, poliwinylpirolidon),
- **substancje poślizgowe (*lubricants*)** – zapobiegają zbrylaniu materiału, zmniejszają tarcie między cząsteczkami materiału, ułatwiają zsypywanie materiału do matryc, zmniejszają przyczepność wytwarzanej formy leku do matryc (talk, stearynian magnezu, uwodorniony olej roślinny),
- **substancje powlekające (*coatings*)** – tworzące otoczkę tabletki, która może modyfikować czas oraz miejsce uwalniania substancji czynnej (otoczki dojelitowe), chronić przed wpływem czynników zewnętrznych, nadawać estetyczny wygląd, ułatwiać połykanie, maskować smak lub zapach składników formulacji,
- **substancje rozsadzające (*disintegrants*)** – przyspieszają proces rozpadu, wpływając bezpośrednio na dostępność substancji czynnej (skrobia, kroskarmeloza sodowa, krospowidon),
- **barwniki i substancje zapachowe** – poprawiają wygląd i smak postaci leku oraz dodatkowo umożliwiają identyfikację np. dawek leku.

#### **3.3.3. Mechanizm działania leku**

Lek to produkt leczniczy o określonej postaci. Może być podawany w celu:

- leczniczym,
- profilaktycznym,
- diagnostycznym.

Mechanizm działania leku polega na jego oddziaływaniu na organizm, w wyniku czego wyzwolony zostaje efekt farmakologiczny, mający na celu zapobieganie rozwojowi choroby lub hamowanie jej przyczyn lub objawów.

Działanie leku zależy od wielu czynników, między innymi od:

- właściwości fizykochemicznych substancji czynnych (w tym m.in. od rozpuszczalność, stopnia jonizacji, aktywności kapilarnej czy powierzchniowej),
- budowy chemicznej substancji czynnej warunkującej jej łączenie się z właściwym receptorem farmakologicznym w docelowym miejscu w organizmie; działanie to jest proporcjonalne do stężenia substancji czynnej w punkcie uchwytu (do zastosowanej dawki),
- cech osobniczych organizmu pacjenta (wiek, płeć, masa ciała, stan zdrowia, płodność, itp.).

### 3.4. Kryterium podziału preparatów leczniczych

**Postać leku** (postać farmaceutyczna, forma aplikacyjna) – to forma jaką nadaje się preparatowi farmaceutycznemu, aby się nadawał do bezpośredniego podania pacjentowi w celach leczniczych, profilaktycznych lub diagnostycznych.

Lek w danej postaci, sporządzany w aptece lub wytwarzany przemysłowo, uzyskuje się w wyniku procesu technologicznego z jednej lub wielu substancji leczniczych oraz substancji pomocniczych.

#### 3.4.1. Podział leków ze względu na stan fizyko-chemiczny postaci leków

**Tabela 2. Podział leków ze względu na stan fizyko-chemiczny postaci leków.**

Postaci leku		
Stałe	Roztwory	Układy rozproszone
proszek tabletki drażetki lingwetki kapsułki granulaty czopek mydło	roztwór np.: krople, iniekcje napar mazidło syrop emulsja zawiesina	zawiesina emulsja maść aerozol piana

#### 3.4.2. Podział postaci leków ze względu na drogę podania

Zasadniczo leki, zarówno produkowane przemysłowo jak i sporządzane w aptece, stosowane są do użytku wewnętrznego i zewnętrznego.

### 3.4.2.1. Podział leków ze względu na drogę podania

Tabela 3. Podział leków ze względu na drogę podania.

Postać leku do podania		
wewnętrzny	zewnątrzny	pozajelitowy
<p><b>doustna</b> - roztwory, krople, syropy, zawiesiny, emulsje, proszki, kapsułki, tabletki (rozpuszczalne, musujące, powlekane, drażowane), pastylki, pigułki, granulaty</p>	<p><b>naskórna</b> - do nanoszenia na skórę i błony śluzowe; stosowane do wywołania efektu miejscowego lub ogólnego oraz nawilżającego lub ochronnego: roztwory, zawiesiny, emulsje, maści, żele, kremy, aerozole, pianki, plastry, szampony leczniczych</p> <p><b>doodbytnicza</b> - czopki, kapsułki, kremy, maści, płyny</p> <p><b>dopochwowa, domaciczna</b> – płyny i zawiesiny, kremy, maści, żele, globulki, pręciki</p> <p><b>donosowa</b> - płyny i zawiesiny, kremy, maści</p> <p><b>podjęzykowa</b> – tabletki</p> <p><b>do oczu</b> – głównie krople</p>	<p><b>wstrzyknięcia</b> - iniekcje (zastrzyki) domięśniowe, dożylny i podskórny; w postaci roztworu rzeczywistego, emulsji lub zawiesiny</p> <p><b>infuzje</b> - roztwory lub emulsje o/w</p> <p><b>płyny do żywienia pozajelitowego</b> – zawierające aminokwasy, roztwory węglowodanów i emulsji tłuszczowych, wodę, elektrolity, witaminy i pierwiastki śladowe</p> <p><b>dopłucna</b> (wziwna) – roztwory, emulsje lub zawiesiny w postaci aerozoli/inhalacji</p>

### 3.4.2.2. Postacie leków recepturowych do użytku wewnętrznego

Tabela 4. Postacie leków recepturowych do użytku wewnętrznego.

Lp.	Nazwa	Postać leku	
		Nazwa w j. polskim	Nazwa w j. łacińskim
1	Leki płynne	Roztwory Krople Wysycenia Emulsje Napary Odwary Mieszanki Napoje Soki roślinne Kleiki	<i>Solutiones</i> <i>Guttae</i> <i>Saturationes</i> <i>Emulsiones</i> <i>Infusa</i> <i>Decocta</i> <i>Mixturae</i> <i>Potiones</i> <i>Succi herbarum</i> <i>Mucillagines</i>

2	Leki miękkie	Powidełka Galarety	<i>Electuaria</i> <i>Gelatinae</i>
3	Leki stałe	Proszki Tabletki Pastylki Granulki Pigułki Gałki (większe od pigułek, o masie od 0,3 do 2 g) Ziółka	<i>Pulveres</i> <i>Tabulettae</i> <i>Pastilli, Trochisci</i> <i>Granula</i> <i>Pilulae</i> <i>Boli</i>  <i>Species</i>

### 3.4.2.3. Postacie leków recepturowych do użytku zewnętrznego

**Tabela 5. Postacie leków recepturowych do użytku zewnętrznego.**

Lp.	Nazwa	Postać leku	
1	Leki płynne	Roztwory Obmywania Płukania Płukanki Mazidla Lewatywy Kąpiele Wody do oczu Krople do oczu Wstrzykiwania	<i>Solutiones</i> <i>Lotiones, Lauacra</i> <i>Collutoria</i> <i>Gargarismata</i> <i>Linimenta</i> <i>Clysmata, Enemata</i> <i>Balnea</i> <i>Collyria</i> <i>Guttae ophthalmicae</i> <i>Injectiones</i>
2	Leki półstałe (miękkie)	Maści Woskowce Kataplazmy Gorzyczniki Pasty żrące	<i>Unguenta</i> <i>Cerata</i> <i>Cataplasmata</i> <i>Sinapismata</i> <i>Pasta causticae</i>
3	Leki stałe	Plastry Czopki Gałki dopochwowe Pręciki lecznicze	<i>Emplastra</i> <i>Suppositoria</i> <i>Globuli vaginales</i> <i>Bacilli medicati, Still urethrales</i>

### 3.4.3. Podział leków ze względu na działanie

Ze względu na działanie leków można wyróżnić m.in.:

- leki przeciwgorączkowe – obniżające gorączkę,
- leki przeciwbólowe (analgetyki) – powodujące zniesienie czucia bólu,
- leki uspokajające – obniżające poziom stresu,
- stymulanty (substancje psychoaktywne) – działające pobudzająco, zwiększające aktywność układu współczulnego lub ośrodkowego układu nerwowego,

- leki antyseptyczne (odkażające) – zapobiegające rozwojowi drobnoustrojów m.in. na skórze, błonach śluzowych, w ranach,
- antybiotyki - hamujące rozwój mikroorganizmów chorobotwórczych,
- leki hormonalne – przywracające równowagę hormonalną organizmu,
- radiofarmaceutyki - produkty lecznicze, z wyłączeniem produktu leczniczego weterynaryjnego, które zawierają jeden lub więcej izotopów radioaktywnych przeznaczonych dla celów medycznych.

### 3.4.4. Podział leków ze względu na dawkowanie

Wyróżniamy 2 typy postaci leku:

- dawkowane (jednodawkowe),
- niedawkowane (wielodawkowe).

**Tabela 6. Postacie leków ze względu na dawkowanie.**

Postać leku	
Leki jednodawkowe (dawkowane)	Leki wielodawkowe (niedawkowane)
<i>Przykład:</i> tabletki, drażetki, pigułki, czopki, kapsułki, iniekcje.	<i>Przykład:</i> roztwory, płukanki, maści, żele, kremy, proszki, syropy, aerozole.

### 3.4.5. Podział leków recepturowych ze względu warunki ich wykonania

Leki recepturowe wykonywane w aptece można dodatkowo podzielić na:

- niejałowe postacie leków recepturowych,
- jałowe postacie leków recepturowych.

Leki jałowe wymagają specjalnych warunków do ich sporządzenia (m.in. łożo aseptycznej, filtrowanie powietrza), a także surowców odpowiedniej jakości.

W aptece ogólnodostępnej wśród leków jałowych najczęściej wykonuje się krople lub maści oczne.

#### 3.4.5.1. Niejałowe postacie leków recepturowych

Wśród niejałowych postaci leków recepturowych wyróżniamy:

- **płynne:**
  - ✓ roztwory:
    - rzeczywiste,
    - koloidalne,
  - ✓ zawiesiny,
  - ✓ emulsje o/w i w/o,
  - ✓ krople,

- ✓ mieszanki,
- **półstałe:**
  - ✓ maści:
    - hydrofobowe,
    - emulgujące wodę,
    - hydrofilowe,
  - ✓ kremy,
  - ✓ żele,
- **stałe:**
  - ✓ proszki dzielone i niedzielone,
  - ✓ czopki doodbytnicze,
  - ✓ globulki dopochwowe,
  - ✓ pręciki,
  - ✓ kapsułki,
  - ✓ tabletki.

## Charakterystyka płynnych postaci niejałowych leków recepturowych

### A. Roztwory (*Solutiones*)

- są płynną postacią leku, którą otrzymuje się w procesie rozpuszczenia jednej lub kilku substancji leczniczych w odpowiednio dobranym rozpuszczalniku lub w mieszaninie rozpuszczalników,
- skład roztworów określamy stężeniem składników (stosunek ilościowy substancji leczniczej i rozpuszczalnika) i wyrażany jest jako procent wagowo-wagowy, procent wagowo-objętościowy lub mol/L,
- najczęściej stosowane roztwory:
  - ✓ woda,
  - ✓ etanol, też roztwory wodno-etanolowe,
  - ✓ glicerol, też roztwory wodno-glicerolowe,
  - ✓ oleje.

### B. Zawiesiny (*Suspensiones*)

- są płynną postacią leku,
- stanowią układ niejednorodny, przeznaczoną do stosowania wewnętrznego lub zewnętrznego,
- zwykle to dwufazowy układ równomiernie rozproszonych faz, w postaci sproszkowanej stałej substancji leczniczej (faza rozproszona - wewnętrzna) i rozpuszczalnika (faza rozpraszająca - zewnętrzna):
  - ✓ faza rozproszona – substancje czynne słabo lub nierozpuszczalne w rozpuszczalniku,
  - ✓ faza rozpraszająca – najczęściej woda lub roztwory wodne, etanol lub roztwory wodno-etanolowe, glicerol lub roztwory wodno-glicerolowe lub oleje,
- wielkość cząsteczek substancji czynnej zależy od przeznaczenia recepturowego leku:
  - ✓ do użytku wewnętrznego stosuje się cząsteczki poniżej 30  $\mu\text{m}$ ,



- ✓ do użytku zewnętrznego stosuje się cząsteczki poniżej 80  $\mu\text{m}$ ,
- preparaty mogą ulegać sedymentacji; wg FP XII zawiesiny przed użyciem należy wytrząsać 30 sekund ma to zapewnić utrzymanie się jednolitego rozproszenia substancji czynnej nie krócej niż 3 minuty.

### C. Emulsje (*Emulsiones*)

- układ dyspersyjny złożony z co najmniej dwóch niemieszających się ze sobą cieczy, z których jedna jest rozproszona w drugiej, tworząc kuleczki o średnicy od 0,1 do 10  $\mu\text{m}$ ; jedna z cieczy jest **niepolarna**, np. olej, druga **polarna**, np. woda,
- w przeciwieństwie do rozprożeń ciał stałych w cieczy, gdzie kształt cząstek rozproszonych może być różny, w emulsjach cząstki rozproszonej fazy mają zawsze kształt kulisty:
  - ✓ w trwałej emulsji średnica cząstek fazy rozproszonej nie ulega zmianie, a kropelki są równomiernie rozproszone,
  - ✓ zwykle średnica fazy rozproszonej mieści się w granicach od 0,1– do 3  $\mu\text{m}$ ,
  - ✓ zmniejszenie wielkości kropelek do wartości poniżej 5  $\mu\text{m}$  zwiększa stabilność dyspersji,
- wyróżnia się 2 podstawowe typy emulsji:
  - ✓ emulsje typu - olej w wodzie (o/w),
  - ✓ emulsje typu - woda w oleju (w/o),
- w preparatach farmaceutycznych trwałość układu zawsze zapewnia emulgator,
- zalety stosowania emulsji:
  - ✓ możliwość równoczesnego podania substancji czynnych rozpuszczalnych w wodzie i oleju,
  - ✓ w przypadku podania emulsji pozyskuje się zwiększenie wchłaniania oleju i rozpuszczalnych w nim substancji przez nabłonek jelit,
  - ✓ dogodna droga podania oleju lub rozpuszczonej w nim substancji czynnej drogą doustną, doodbytniczą lub na skórę,
  - ✓ emulgowanie oleju stwarza możliwość podania preparatów pozajelitowo w (odżywianie pozajelitowe),
  - ✓ celem przedłużania działania leku: zamknięcie substancji czynnej w fazie wewnętrznej emulsji powoduje, że dyfuzja do tkanki nie odbywa się natychmiast, a jej szybkość zależy od współczynnika podziału olej/woda,
- względy technologiczne:
  - ✓ uzyskanie homogennych preparatów ze składników nie mieszających się,
  - ✓ uzyskanie preparatów łatwo zmywalnych wodą (np.: maści),
  - ✓ poprawa lub maskowanie nieprzyjemnego smaku oleju w przypadku doustnego podania emulsji.

### D. Krople (*Guttae*)

- występują głównie jako roztwory rzeczywiste, rzadko jako zawiesiny i emulsje
- stosowane do użytku wewnętrznego i zewnętrznego.

### E. Mieszanki, zwane też miksturami (*Mixturae*)

- są wieloskładnikową płynną postacią leku recepturowego zawierającą substancje czynne w formie stałej (o różnej rozpuszczalności) lub płynnej,
- najczęściej stosowane rozpuszczalniki:
  - ✓ woda i roztwory wodne (np. wody aromatyczne, syropy, kleiki),
  - ✓ wodne wyciągi z surowców roślinnych (maceracje, napary i odwary),
  - ✓ etanol i roztwory etanolowe (np. nalewki, wyciągi płynne, intrakty, krople),
- ze względu na różnorodny skład, mogą być klarowne, opalizujące lub mętne, niekiedy mogą się nawet rozwarstwiać. Z tego powodu przed wydaniem należy dodać piktogram „mieszać przed użyciem”,
- przeznaczoną wyłącznie do użytku wewnętrznego.

## Charakterystyka półpłynnych postaci niejałowych leków recepturowych

### A. Maść (*Unguentum*)

- powstała postać leku przeznaczona wyłącznie do użytku zewnętrznego,
- składa się z jednej lub kilku substancji czynnych, które są rozpuszczone, zemulgowane lub zawieszone w podłożu prostym lub złożonym,
- mają postać i konsystencję umożliwiającą rozsmarowywanie na skórze oraz zapewniającą odpowiednią przyczepność,
- zastosowanie: na skórę, błony śluzowe, do oczu, uszu, nosa, odbytu, pochwy,
- działanie: miejscowe (tylko na naskórek) lub ogólnoustrojowo (gdy substancja lecznicza dostaje się do krwioobiegu),
- są zazwyczaj pakowane w metalowe lub plastikowe tubki, umożliwiające łatwe i precyzyjne dozowanie.

### B. Kremy

- to preparaty o charakterze emulsji w skład, których wchodzi substancje czynne rozpuszczane w fazie wodnej lub olejowej,
- prawie wszystkie kremy zawierają wodę jako rozpuszczalnik,
- w leczeniu używa się zarówno emulsji typu olej/woda jak i woda/olej,
- wyróżniamy:
  - ✓ kremy hydrofobowe - to emulsje typu woda/olej wytwarzane przez połączenie wody z podłożami absorpcyjnymi (fazą zewnętrzną jest faza lipofilowa),
  - ✓ kremy hydrofilowe - to emulsje typu olej/woda (fazą zewnętrzną jest faza wodna),
- kremy, w porównaniu do maści, cechuje mniejsza lepkość, łatwiejsza rozsmarowywalność, szybsza wchłaniania oraz lepsza zmywalność,
- dużą część podłoża kremów stanowi faza wodna, co wymaga zastosowania dodatkowo środków konserwujących w preparacie,
- stosowane są głównie w leczeniu rozległych stanów zapalnych skóry, lżejszych oparzeń czy w terapii wspomagającej przy sączących się ranach.

### C. Żele

- są to ciecze żelowane substancjami o właściwościach żelujących (np.: żelatyna, guma akacjowa, pochodne celulozy, agar, karbomer, polimery),
- w zależności od właściwości cieczy i składu wyróżniamy:
  - ✓ **hydrożele**, w których ośrodkiem dyspersyjnym jest woda, natomiast jako substancje żelująca stosuje się substancje pochodzenia organicznego lub nieorganicznego,
  - ✓ **oleożele**, w których ośrodkiem dyspersyjnym jest ciecz lipofilowa (najczęściej olej roślinny, mineralny lub syntetyczny), natomiast jako substancje tworzącą strukturę sieciową stosuje się m.in. krzemionkę koloidalną lub stearynian glinu,
  - ✓ **żele makrogolowe**, w których ośrodkiem dyspersyjnym może być woda, natomiast jako substancję żelującą stosuje się polimery o różnej masie cząsteczkowej,
- zalety:
  - ✓ przeźroczystość oraz łatwe rozsmarowywanie i zmywanie,
- wady:
  - ✓ po naniesieniu żelu na skórę następuje dość szybkie odparowanie wody (może dawać efekt wysuszający),
  - ✓ zawartość wody może sprzyjać rozwojowi mikroorganizmów.

### D. Pasta (*Pasta*)

- postać leku do stosowania zewnętrznego, będąca mieszaniną bardzo miało sproszkowanych substancji stałych oraz podłoża maściowego,
- pasty są szczególnym rodzajem maści-zawiesin, zawierających co najmniej 40% substancji stałej, nierozpuszczalnej w podłożu,
- ze względu na wysokie stężenie substancji stałej charakteryzują się większą spoistością i twardszą konsystencją,
- najczęściej sporządzane z substancjami ściągającymi i adsorbującymi, jak: tlenek cynku, skrobia, węglan wapnia, garbniki.

## Charakterystyka stałych postaci niejałowych leków recepturowych

### A. Proszki (*Pulveres*)

- mogą zawierać jedną lub kilka substancji czynnych,
- mogą zawierać substancje pomocnicze,
- to preparaty lecznicze złożone ze stałych, sypkich i suchych cząstek o różnym stopniu rozdrobnienia zależnym od ich przeznaczenia,
- podział proszków:
  - ✓ do użytku wewnętrznego:
    - proste,
    - złożone,
  - ✓ do użytku zewnętrznego:
    - proste,
    - złożone,

- ✓ do sporządzania roztworów lub zawiesin,
- przeznaczenie: do otrzymania roztworów, zawiesin, granulatów czy tabletek.

### **B. Czopki (*Suppositoria*)**

- to stała dawkowana postać leku przeznaczona do wprowadzania do jam ciała:
  - ✓ do odbytnicy,
  - ✓ do pochwy,
  - ✓ do cewki moczowej,
  - ✓ do zębodołu,
  - ✓ do nosa, uszu,
- w zależności od rodzaju podłoża mogą rozpuszczać się w wydzielinie błon śluzowych lub ulegać topnieniu w temperaturze ludzkiego ciała,
- przyjmują różne kształty w zależności od drogi podania:
  - ✓ czopek – typowy kształt stożkowaty, walcowaty z zaokrąglonym jednym końcem,
  - ✓ globulki: kształt owalny, jajowaty,
  - ✓ pręciki: kształt przypomina pałeczki o zaokrąglonym końcu.

### **C. Kapsułki (*Capsules*)**

- stała postać leku zawierająca zwykle pojedynczą dawkę jednej lub kilku substancji czynnych z ewentualnym dodatkiem substancji pomocniczych, w zbiorniczku ze skrobi czy żelatyny, różnego kształtu i rozmiaru:
  - ✓ jest to dawkowana postać leku zawierająca ściśle określoną ilość substancji czynnej,
  - ✓ zawiera substancje pomocnicze, jak substancje wypełniające, rozsadzające czy poślizgowe.

### **D. Tabletki (*Tabulettae, Compressi, Comprimata*)**

- stała postać leku zawierająca pojedynczą dawkę jednej lub kilku substancji czynnych z dodatkiem lub bez substancji pomocniczych:
  - ✓ jest to dawkowana postać leku zawierająca ściśle określoną ilość substancji czynnej,
  - ✓ zawierają substancje pomocnicze, jak: substancje wypełniające, wiążące, rozsadzające, poślizgowe, modyfikujące, poprawiające smak i zapach czy barwiące,
- przeznaczone głównie do stosowania doustnego, podjęzykowego lub podpoliczkowego,
- mogą być też stosowane przygotowywania roztworów o różnym zastosowaniu np. do przemywania.

#### **3.4.5.2. Jałowe postacie leków recepturowych**

Wśród jałowych postaci leków recepturowych wyróżniamy:

- leki do oczu:

- ✓ płynne
  - krople,
  - roztwory,
  - zawiesiny,
- ✓ półstałe:
  - żele,
  - maści,
- leki pozajelitowe – płynne:
  - ✓ roztwory:
    - roztwory do wstrzykiwań,
    - roztwory do wlewu kroplowego:
      - leki pozajelitowe w dawkach indywidualnych lub dziennych,
      - roztwory uzupełniające objętość utraconej krwi,
      - roztwory stosowane w zaburzeniach gospodarki wodno-elektrolitowej,
      - roztwory wyrównawcze stosowane w zaburzeniach równowagi kwasowo-zasadowej,
      - inne, np. do irygacji, do kardioplegii,
  - ✓ emulsje / mikroemulsje:
    - do żywienia pozajelitowego (emulsje tłuszczowe submikronowe),
    - do szczepionek,
  - ✓ zawiesiny – np. cytostatyki (roztwory lub zawiesiny),
- inne, jak:
  - ✓ leki z antybiotykami, leki przeciwgrzybiczne,
  - ✓ radiofarmaceutyki,
  - ✓ cytostatyki.

## Charakterystyka płynnych postaci jałowych leków recepturowych

### A. Preparaty do oczu (krople, maści, tabletki)

- są jałowymi płynnymi, półstałymi lub stałymi preparatami leczniczymi przeznaczonymi do podania zewnętrznego na gałkę oczną i/lub na spojówkę lub do umieszczania w worku spojówkowym, ale też bezpośrednio do gałki ocznej (np. w postaci wstrzyknięć),
- mogą być wykonywane w recepturze aptecznej lub są dostępne w postaci gotowych preparatów przemysłowych,
- Monografia Farmakopei Polskiej XII zatytułowana **Ophtalmica „Preparaty do oczu”**, wymienia:
  - ✓ krople do oczu,
  - ✓ roztwory do oczu,
  - ✓ półstałe preparaty do oczu,
  - ✓ proszki do sporządzania kropli lub roztworów do oczu,
  - ✓ wkładki do oczu,
- Preparatyka apteczna: w monografii Farmakopei Polskiej XII **Leki sporządzane w aptece** w rozdziale „Preparaty do oczu” są wyróżnione te formy, które mogą być sporządzane w aptece:
  - ✓ krople do oczu,

- ✓ roztwory do oczu,
- ✓ półstałe preparaty do oczu,
- najczęściej stosuje się: krople do oczu w postaci roztworów wodnych, rzadziej zawiesiny i emulsje, a także maści, kremy i hydrożele,
- zwykle zawierają substancje pomocnicze zapewniające uzyskanie postaci leku o odpowiedniej jakości i trwałości,
- przed przygotowaniem preparatu stałe substancje czynne powinny być zmikronizowane.

### **B. Leki pozajelitowe płynne (*Parenteralia, Medicamenti per uso paranterale, leki parenteralnie*)**

- są to jałowe preparaty, przeznaczone do podania pozajelitowego, tj. wprost do tkanki organizmu z pominięciem przewodu pokarmowego (od greckich słów *para* - obok i *enteron* - jelito),
- w monografii farmakopealnej FP XII, ***Parenteralia*** są definiowane jako preparaty pozajelitowe jałowe przeznaczone do podawania do organizmu człowieka lub zwierzęcia przez wstrzyknięcie, infuzję lub jako implanty:
  - ✓ wstrzyknięcia:
    - w postaci roztworu rzeczywistego, emulsji, zawiesiny,
    - podaje się je, gdy:
      - konieczne jest szybkie uzyskanie efektu farmakologicznego,
      - jeśli substancja czynna ulega rozkładowi w przewodzie pokarmowym,
  - ✓ infuzje:
    - tylko postaci roztworu lub emulsji o/w (np. podawanie środków odżywczych dożylnie, z całkowitym pominięciem przewodu pokarmowego),
    - podaje się w celu:
      - uzupełnienia ubytku krwi,
      - regulacji gospodarki wodnej i elektrolitowej lub w zaburzeniach gospodarki wodno-elektrolitowej,
      - w zaburzeniach równowagi kwasowo-zasadowej,
      - powolnego podawania substancji czynnych,
      - uzyskania przez dłuższy czas stabilnego poziomu leku we krwi,
      - zapobieżenia rozkładowi substancji leczniczej w przewodzie pokarmowym,
  - ✓ płyny do żywienia pozajelitowego:
    - podawane w celu dostarczenia drogą dożylną wszystkich niezbędnych do życia substancji, które w normalnych warunkach są wchłanianych z przewodu pokarmowego pacjenta: aminokwasów potrzebnych do budowy białka, energii w postaci roztworów węglowodanów i emulsji tłuszczowych oraz wody, elektrolitów, witamin i pierwiastków śladowych,
  - ✓ implanty:

- to stałe postacie leków o określonym kształcie i rozmiarze, które umieszcza się je w tkankach organizmu; często podawane są podskórnie,
- zawierają substancję leczniczą, która jest uwalniana przez długi czas. Wyróżniamy dwa rodzaje implantów – biodegradowalne i nieulegające biodegradacji,
- wskazania:
  - ✓ w przypadku pacjentów nieprzytomnych,
  - ✓ w stanach zagrożenia życia; pacjentom, którzy samodzielnie nie mogą przyjąć leku inną drogą,
  - ✓ gdy konieczne jest podanie substancji czynnych z pominięciem przewodu pokarmowego,
  - ✓ gdy konieczne jest wdrożenie żywienia pozajelitowego,
- pozajelitowe drogi podania leku, najczęściej są stosowane:
  - ✓ dożylnie,
  - ✓ domięśniowe,
  - ✓ podskórne.

### **3.4.6. Podział leków oparty na ich zastosowaniu, profilaktyce i mechanizmie ich działania - Klasyfikacja ATC**

Klasyfikację leków można również opierać się na mechanizmie ich działania leczniczego (efekcie farmakologicznym) oraz ich zastosowaniu w diagnostyce, leczeniu i profilaktyce danych jednostek chorobowych.

Klasyfikacja anatomiczno – terapeutyczno – chemiczna (ATC) porządkuje leki ze względu na:

- miejsce działania (poziom anatomiczny),
- ich funkcję terapeutyczną i efekt farmakologiczny (poziom terapeutyczny),
- ich budowę chemiczną (poziom chemiczny).

**Kod ATC** składa się z siedmiu pozycji: LCCLCC: w tym L oznacza literę, a C – cyfrę:

- pierwsza litera (L) w kodzie ATC to grupa anatomiczna,
- kolejne dwie cyfry (CC) w kodzie ATC to funkcja terapeutyczna,
- następnie w kodzie ATC zaznaczone są dwie litery (LL), które oznaczają podgrupę farmakologiczną (pierwsza litera z tych dwóch) i grupę chemiczną (druga litera),
- ostatnie dwie cyfry (CC) w kodzie ATC to substancja chemiczna.

**Klasyfikacja ATC** uwzględnia **14 głównych grup anatomicznych**. Pierwsza litera kodu ATC określa, do której grupy anatomicznej przyporządkować można dany lek czy środek wykorzystywany w medycynie:

- A - przewód pokarmowy i metabolizm,
- B - krew i układ krwiotwórczy,
- C - układ sercowo-naczyniowy,
- D - dermatologia,
- G - układ moczowo-płciowy i hormony płciowe,
- H - leki hormonalne do stosowania wewnętrznego,

- J - leki przeciwwzakężne,
- L - leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące,
- M - układ mięśniowo-szkieletowy,
- N - ośrodkowy układ nerwowy,
- P - leki przeciwpasożytnicze, owadobójcze,
- R - układ oddechowy,
- S - narządy wzroku i słuchu,
- V – inne.

### **3.4.7. Podział leku ze względu sporządzenie w aptece**

- lek recepturowy (magistralny),
- lek apteczny (galenowy).

#### **3.4.7.1. Lek recepturowy (lek magistralny)**

Lek recepturowy, zwany też lekiem magistralnym, sporządzany jest w aptece według recepty lekarskiej.

#### **Definicja leku recepturowego**

**Lek recepturowy, inaczej lek magistralny, to produkt leczniczy sporządzony w aptece według recepty lekarskiej, a w przypadku produktu leczniczego weterynaryjnego - na podstawie recepty wystawionej przez lekarza weterynarii lub jej odpisu, zgodnie z posiadaną przez farmaceutę wiedzą fachową i Zasadami Dobrej Praktyki Aptekarskiej.**

Lek recepturowy sporządzany jest w aptece, jeśli jego forma i skład nie mają odpowiednika w lekach gotowych produkowanych przez przemysł farmaceutyczny.

Lek recepturowy sporządza się na podstawie recepty, na której lekarz (lub weterynarz) określa precyzyjnie skład leku dla danego chorego oraz jego formę końcową. Przepisanie leku recepturowego umożliwia lekarzowi dobranie składu jakościowego i ilościowego preparatu do stopnia zaawansowania choroby i indywidualnych cech chorego.

Receptę mogą wystawić oprócz lekarza i weterynarza, również inne osoby uwzględnione przez Prawo Farmaceutyczne.

**Leki recepturowe w Polsce mogą być sporządzane wyłącznie w aptekach** dysponujących odpowiednim zapleczem lokalowym wraz z wyposażeniem, jak również uprawnionym do tego personelem.

**Leki recepturowe nie mogą być przygotowywane w punktach aptecznych,** gdyż w wykazie produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w punktach aptecznych nie umieszczono surowców do wykonywania leków recepturowych.



Skład leku recepturowego powinien być podany w języku łacińskim.

Skład uwzględnia następującą kolejność substancji:

- lek główny (*basis*),
- lek wspomagający (*adiuvans*),
- substancja nadająca smak, zapach lub wygląd (*corrigens*),
- podstawa, podłoże, rozpuszczalnik (*vehiculum, constituens, excipiens, solvens, menstruum*).

### 3.4.7.2. Lek apteczny (oficynalny, preparat galenowy)

Lek apteczny, sporządzany jest w aptece według przepisu zawartego w Farmakopei Polskiej XII lub farmakopeach państwach członkowskich Unii Europejskiej.

#### **Definicja leku aptecznego**

**Lek apteczny to produkt leczniczy, dawniej nazywany lekiem oficynalnym lub preparatem galenowym, który zgodnie z ustawodawstwem polskim jest sporządzony w aptece wg przepisu zawartego w Farmakopei Polskiej XII lub farmakopeach uznawanych w państwach członkowskich Unii Europejskiej i jest przeznaczony do wydawania bezpośrednio w tej aptece.**

Leki apteczne nie są, podobnie jak leki recepturowe, lekami gotowymi, wyprodukowanymi w fabryce farmaceutycznej, **ale w odróżnieniu od recepturowych**, sporządzane są według receptur opracowanych i opublikowanych w farmakopei krajowej lub któregoś z państw UE.

Leki takie nie są sporządzane na zapotrzebowanie konkretnego pacjenta czy przepisane w recepcie przez lekarza, tylko „na skład/ na zapas”, po to, aby w razie pojawienia się zapotrzebowania były natychmiast dostępne.

## **4. Jednostkowe procesy technologiczne w produkcji płynnych preparatów aptecznych**

Farmakopea Polska XII w monografii „Leki sporządzane w aptece” podaje wskazówki i wymagania w zakresie prawidłowego sporządzania leków w aptece.

Zgodnie z farmakopeą, w aptece należy opracować system zapewnienia jakości, w ramach którego sporządzane są preparaty farmaceutyczne, odpowiedni do zakresu tej usługi.

Należy opisać stosowane procedury, dokumentować czynności i procesy, a także ustalić wymagania jakościowe dla preparatów.

Właściwa dokumentacja, w formie pisemnej lub w wersji elektronicznej, stanowi niezbędną część systemu zapewnienia jakości. Umożliwia ocenę prawidłowości sposobu sporządzenia i jakości preparatu, pozwala na systematyczne śledzenie procesu sporządzania, a także powtórzenie poszczególnych etapów sporządzania leku.

Wszystkie etapy procesu sporządzania leku w aptece powinny być wykonywane zgodnie z odpowiednimi procedurami i instrukcjami zatwierdzonymi przez Osobę Odpowiedzialną, w celu zapewnienia, że w wyniku procesu otrzymany zostanie preparat o wymaganej jakości.

Procedury powinny dotyczyć nie tylko przygotowania pomieszczeń i urządzeń, pakowania i sposobu przechowywania sporządzonych preparatów, ale także etapów sporządzania poszczególnych typów leków z uwzględnieniem wszystkich jednostkowych procesów technologicznych (np. mieszanie, zawieszanie, rozdrabnianie).

Wytwarzanie leków, w aptece czy przemysłowo, jest złożonym przedsięwzięciem wymagającym współdziałania wielu elementów tworzących końcowy produkt, którym jest lek.

Jednostkowy proces technologiczny jest obszarem oddziaływania wielu zmiennych takich jak:

- znajomość właściwości fizyko-chemicznych surowców wyjściowych (np. surowiec roślinny),
- znajomość właściwości fizyko-chemicznych substancji leczniczej,
- znajomość właściwości fizyko-chemicznych substancji pomocniczych i ich przydatności do wytwarzania danej postaci leku,
- dobór pracy stosowanych urządzeń produkcyjnych, znajomość ich budowy i pracy,
- dobór i znajomość sprzętu,
- znajomość metody wytwarzania leku.

Przez operacje jednostkowe należy rozumieć nie tylko proste procesy jak np. ważenie, ale również operacje dynamiczne takie jak filtracja czy mieszanie, wymiana ciepła, ale także wymiana masy, której przykładem jest destylacja, absorpcja czy granulowanie.

Znajomość schematu technologicznego obrazującego poszczególne, jednostkowe procesy technologiczne ma bezpośredni wpływ na uzyskanie odpowiedniej jakości produktu jak również na zminimalizowaniu strat m.in. przez:

- racjonalne wykorzystanie materiałów,
- uzyskanie maksymalnej wydajności operacji,
- zmniejszenie nakładów energetycznych,
- dyskwalifikację wadliwych produktów,
- ograniczenia ilości analiz produktu gotowego (produkcja),
- zmniejszenia narażenia pracowników na niekorzystne działanie środowiska (przykładowo produkcja radiofarmaceutyków czy cytostatyków).

Tak więc znajomość jednostkowych procesów technologicznych bezpośrednio przekłada się na końcowy efekt ekonomiczny.

Przykładowo, proces wytwarzania tabletek złożony jest z wielu operacji jednostkowych, takich jak:

- sporządzanie naważek recepturowych,
- mieszanie,
- granulowanie,
- suszenie,
- ujednolicanie granulatu,
- tabletkowanie.

#### **4.1. Procesy technologiczne w produkcji wybranych preparatów aptecznych**

W produkcji płynnych preparatów aptecznych wykorzystuje się różnorodne procesy technologiczne. Jedne są **procesami prostymi – jednostkowymi**, inne bardziej skomplikowane stanowią **procesy złożone**.

Jednostkowe procesy technologiczne wykorzystuje się np. kiedy zachodzi potrzeba oddzielenia ciał stałych od cieczy, kiedy należy:

- oczyścić roztwór od tzw. zanieczyszczeń mechanicznych, pochodzących z użytych substancji lub dostających się przypadkowo do roztworu w trakcie jego przygotowania,
- oddzielić osad, zawierający np. substancję leczniczą, od roztworu, w którym został wytrącony,
- oddzielić roztwór od nierozpuszczonych w nim substancji, np. otrzymując roztwory nasycone,
- oddzielić uzyskany ekstrakt od materiału ekstrahowanego, np. nalewkę od wytrawianego materiału roślinnego.

Przykładowe jednostkowe procesy technologiczne stosowane przy oddzielaniu ciała stałego od roztworu:

- sączenie - w praktyce aptecznej najczęściej służy do usuwania zanieczyszczeń mikrobiologicznych (wyjaławianie roztworów),
- klarowanie,
- dekantowanie,
- wirowanie,
- wyciskanie.

Wybór metody oddzielania ciała stałego od roztworu zależy od:

- celu stosowania tej operacji,
- właściwości fizyko-chemicznych zawiesiny poddanej rozdzielaniu.

Podstawowe etapy (jednostkowe procesy technologiczne) sporządzania leku recepturowego to m.in.:

- ważenie surowców wyjściowych,
- rozdrabnianie substancji stałych,
- mieszanie składników płynnych lub substancji stałych,
- rozpuszczenie lub zawieszenie substancji leczniczej i pomocniczych w odpowiednim rozpuszczalniku lub podłożu,
- ogrzewanie,
- suszenie,
- wyjaławianie,
- dzielenie leku,
- przenoszenie gotowej postaci leku do opakowania właściwego dla postaci leku.

#### 4.2. Jednostkowe procesy technologiczne stosowane przy sporządzaniu leków recepturowych

**Tabela 7. Przykładowe jednostkowe procesy technologiczne stosowane przy sporządzaniu leków recepturowych.**

<b>Procesy jednostkowe podczas sporządzania leków recepturowych</b>		
<b>Proces jednostkowy</b>	<b>Cel</b>	<b>Metody lub urządzenia</b>
Ważenie	wyznaczenie masy składników leku – substancji czynnych, substancji pomocniczych, podłoża i roztworów	<ul style="list-style-type: none"> <li>• precyzyjne wagi elektroniczne ✓ obciążenie: 0,001 - 1000 g</li> <li>• wagi techniczne (np. wagi belkowe mające wieszaki szalek zawieszane na jednym ostrzu wahadłowo) ✓ do odważania składników recepturowych służą dwa rodzaje odważników:</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mosiężne niklowane lub chromowane o masie 1 – 200 g</li> <li>▪ aluminiowe w formie blaszek o specjalnych kształtach o masie &lt;1g (10 – 500 mg)</li> </ul>
Rozdrabnianie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozdrabnianie substancji stałych poch. roślinnego (jak korzenie, kłącza) i mineralnego</li> <li>• do sporządzania proszków, emulsji, zawiesin, maści</li> <li>• przyspieszenie rozpuszczenia/ ekstrakcji</li> <li>• ujednoczenie wielkości cząstek</li> <li>• spowolnienie sedymentacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• krajanie, kruszenie</li> <li>• proszkowanie, mielenie</li> <li>• młynki z pistlem, młyny mechaniczne i elektryczne (kulowe, tarczowe), sita</li> </ul>
Mieszanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ujednoczenie składu preparatu, np. proszków</li> <li>• przyspieszenie rozpuszczania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• młynki z kartą</li> <li>• mieszadła elektryczne, magnetyczne</li> <li>• mieszalniki, miksery recepturowe</li> </ul>
Rozpuszczanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sporządzanie roztworów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• proces przebiega w temp. pokojowej lub podwyższonej</li> <li>• łaźnie wodne, miksery recepturowe</li> </ul>
Ogrzewanie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przyspieszenie rozpuszczania trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych</li> <li>• przyspieszenie procesu ekstrakcji</li> <li>• zmiana konsystencji podłoży</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• łaźnie wodne</li> <li>• elektryczne płyty lub spirale grzejne</li> <li>• łaźnie olejowe</li> </ul>
Suszenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zredukowanie zawartości rozpuszczalnika lub jego usunięcie z surowców i preparatów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• suszarki elektryczne z naturalnym lub wymuszonym obiegiem powietrza</li> </ul>

### **4.3. Omówienie wybranych procesów jednostkowych stosowanych podczas sporządzania leków recepturowych**

#### **4.3.1. Ważenie**

Pomiar masy wykonuje się przy użyciu wagi. Dobór wag jest ściśle związany z zadaniem, jakie przy ich użyciu będzie realizowane.

W recepturze farmaceutycznej istnieje konieczność odważania składników preparatu farmaceutycznego o różnej masie – od kilkudziesięciu miligramów substancji leczniczych do kilku kilogramów (np. w trakcie przygotowywania leku recepturowego w aptece szpitalnej – przykładowo odważanie syropów).

Do przygotowania preparatu leczniczego stosuje się precyzyjne wagi elektroniczne o parametrach dopasowanych do etapu sporządzenia leku recepturowego. Wagi charakteryzuje:

- wysoka dokładność ważenia,
- posiadanie różnorodnych, przydatnych funkcji – np. można stworzyć listę surowców, których nazwa i masa będzie widoczna w raporcie,
- możliwość połączenia z systemem komputerowym apteki,
- obciążenie maksymalne - maksymalna masa jaką można na niej zważyć,
- obciążenie minimalne - minimalna masa jaką można na niej zważyć,
- wynik badania jest obciążony błędem względnym.

Każda waga musi być zalegalizowana to znaczy posiadać atest legalizacji i znaki CE i M (znaki te potwierdzają zgodność urządzenia z obowiązującymi dyrektywami UE wraz z numerem roku i cechą legalizacyjną z numerem jednostki notyfikowanej) – to samo dotyczy stosowanych odważników.

Przed przystąpieniem do ważenia należy:

- dokonać wyboru wagi o parametrach dostosowanych do ilości i wymaganej dokładności ważenia składników leku,
- skontrolować ustawienie i sprawdzić wypoziomowanie wagi,
- sprawdzić kalibrację wagi – obecnie większość wag jest wyposażona w system kalibracji wewnętrznej i zewnętrznej z użyciem odważników wzorcowych,
- sprawdzić czystość powierzchni szalki wagi,
- sprawdzić otoczenie wagi mogące wpłynąć na proces ważenia, np.: grzejniki, wentylator,
- ważenie należy przeprowadzać przy stałych warunkach temperatury i nawilżenia (odtworzalność wyników) - nie stosować wag w nasłonecznionych miejscach czy przy grzejnikach,
- sprawdzić nawiew wentylacji powietrza wokół wagi – ewentualnie zastosować osłony przeciwnawiewowe,
- uruchomić wagę bez obciążenia szalki,
- przygotować odpowiedniej wielkości utensylia (np. odpowiednia wielkość zlewki, pistle),
- wytarować utensylia (np. kartka, zlewka) i opakowanie,
- odważyć z odpowiednią dokładnością poszczególne składniki:

- ✓ składniki zawsze umieszczać na środku szalki,
- ✓ do odważania substancji stałych można użyć metalowej łyżki, a do płynnych pomocniczej zlewki oraz pipety,
- po zakończeniu pracy należy wyczyścić wagę (w razie konieczności przemyć) i ją wyłączyć (wagi elektroniczne).

#### 4.3.2. Rozdrabnianie

##### Celem rozdrabniania jest:

- otrzymanie prawidłowego surowca do sporządzania proszków, zawiesin, emulsji, maści,
- pozyskaniu surowca o ściśle określonej wielkości cząsteczek, co może wpływać na szybkość rozpuszczania, a w związku z tym na dostępność biologiczną:
  - ✓ w aptece rozdrabniane są substancje stałe (organiczne i pochodzenia roślinnego).

**Rozdrabnianie** to proces zwiększający powierzchnię substancji rozdrabnianej w stosunku do jej masy lub objętości:

- z cząstek o większych rozmiarach uzyskuje się cząstki mniejsze,
- ciało stałe rozdrobnione zwiększa swą powierzchnię, z czym wiąże się wzrost energii powierzchniowej. Układ staje się bogaty w energię i nietrwały. Poszczególne cząstki proszku dążą do zmniejszenia energii, przyciągają się wzajemnie i tworzą agregaty,
- w niektórych przypadkach zbyt mała wielkość cząsteczek może być prowadzić do wystąpienia trudności z rozpuszczaniem substancji stałej:
  - ✓ im większy stopień rozdrobnienia tym większe jest dążenie poszczególnych cząstek do łączenia się siłami kohezji (van der Waalsa) w skupiska, czyli agregaty (aglomeraty),
- w celu ułatwienia/przyspieszenia rozdrabniania ciała stałego czasami stosuje się niewielki dodatek rozpuszczalników lotnych, po czym uciera się je do całkowitego odparowania rozpuszczalnika (np.: zwilżamy mentol, kamforę, kwas salicylowy).

Zjawisku agregacji można zapobiegać przez:

- przesiewanie bądź zwilżanie cieczą, która w stosunku do substancji proszkowanej ma bardzo małe napięcie powierzchniowe,
- dodanie do proszkowanej substancji drugiej substancji o znacznie większym stopniu rozdrobnienia (np. Areosil- krzemionka koloidalna bezwodna),
- wysuszenie zbrylenia powstałego wskutek adsorpcja wilgoci (sporadycznie).

Utensylia/urządzenia:

- moździerz o porowatej powierzchni i pistel (porcelana, melanina, z agatu, stal nierdzewna):
  - ✓ istotny jest odpowiedni dobór moździerza do ilości materiału oraz odpowiedni dobór pistla do wielkości moździerza,
  - ✓ rozdrabnianie substancji barwnych – do nich stosuje się osobny moździerz,

- młynki szybkoobrotowe – w trakcie procesu rozdrabniania może nastąpić wzrost temperatury proszku, a w następstwie mięknięcie, a nawet stopienie rozdrabnianego materiału.

Zwiększenie rozdrobnienia:

- sprzyja przyspieszeniu rozpuszczenia substancji leczniczych i pomocniczych,
- przyspiesza ekstrakcję składników czynnych z rozdrobnionego surowca roślinnego (preparaty galenowe),
- opóźnia sedymentację cząsteczek w zawiesinach,
- ułatwia łączenie składników w celu zapewnienia jedności składu w proszkach i jednolitego rozproszenia w podłożach maściowych lub czopkowych.

Po rozdrobnieniu materiał przesiewa się celem ujednoczenia wielkości cząsteczek przy użyciu sit ze stali nierdzewnej o wielkości oczek dostosowanej do podanego w przepisie/monografii.

### 4.3.3. Mieszanie

W praktyce recepturowej mieszamy ciała stałe, ciecze oraz ciała stałe i ciecze lub ciecze z cieciami lub podłożami (półstałe postaci leku).

Cel procesu mieszania:

- ujednoczenie składu postaci farmaceutycznej (uzyskanie homogenności),
- przyspieszenie rozpuszczania,
- otrzymanie zawiesin, emulsji i mixtur,
- spowolnienie procesu sedymentacji (np. zawiesiny).

Utensylia/urządzenia:

- miedzierze, zlewki czy parownice, mieszalniki lub miksery z mieszadłem wielokrotnego lub jednorazowego użytku:
  - ✓ niektóre nowocześniejsze urządzenia wyposażone są w programy standardowe (np. program „Emulsja”, „Maść/krem”, „Zawiesiny”, „Żele” czy „Czopki/globulki”) i/lub indywidualne np. „Receptura użytkownika”,
- dobór w zależności od:
  - ✓ rodzaju i właściwości fizykochemicznych składników leku recepturowego (np. mieszanie roztworów, składników stałych czy półstałych),
  - ✓ ilości substancji:
    - np. w przypadku sporządzania niektórych jałowych preparatów stosowane są zestawy sterylne jednorazowe (pojemnik z mieszadłem jednorazowym, pokrywą, nakrętką i aplikatorem).

### 4.3.4. Rozpuszczanie

**Proces rozpuszczania** jest zjawiskiem fizykochemicznym i charakteryzuje zdolność substancji do zmieszania ciała stałego lub cieczy w rozpuszczalniku, w efekcie czego powstaje jednorodna, nierozdzielna metodami mechanicznymi mieszanina substancji – nazywana **roztworem**.



W praktyce aptekarskiej rozpuszczanie substancji stałej polega na jej przechodzeniu do rozpuszczalnika do momentu powstania roztworu nasyconego, tj. stanu równowagi pomiędzy substancją rozpuszczoną i nierozpuszczoną.

Roztwory można też określić jako układy wieloskładnikowe, w których jeden ze składników występuje w dużym nadmiarze (rozpuszczalnik), a pozostałe składniki (substancje rozpuszczone) w ilościach znacznie mniejszych, jako jony, pojedyncze cząsteczki lub niewielkie agregaty

- w preparatyce aptecznej od tej definicji są jednak **wyjątki**, np. syrop prosty zawiera 64g sacharozy i 36 g wody na 100 g preparatu, a więc zawartość substancji rozpuszczonej jest większa od rozpuszczalnika.

W zależności od wielkości cząstek rozproszonych w fazie ciągłej wyróżnia się:

- roztwory właściwe - rozmiar cząstek nie przekracza 1 nm,
- roztwory koloidalne - rozmiar cząstek jest pomiędzy 1 do kilkuset nm,
- zawiesiny (dyspersje gruboziarniste) - rozmiar cząstek przekracza 1  $\mu\text{m}$  i jest zależny od miejsca podania (wewnętrznie, zewnętrznie).

## Stężenie roztworu

W praktyce aptecznej stężenie roztworu podaje się jako:

- zapis procentowy (np. 3% Solutio Acidi borici),
- zapis informujący nas o ilości poszczególnych składników na receptce,
- zapis w promilach ( $\text{‰}$ ).

Najczęściej stężenie roztworu podaje się w przeliczeniu na ilość gramów danej substancji rozpuszczającej się w 100g określonego rozpuszczalnika w temp. 20° C

- zgodnie z FP XII w praktyce farmaceutycznej stężenie roztworu jest zwykle wyrażane jako **stężenie wagowo-objętościowe**, tj. w **g/L** lub w **g/mL** (np.: 3,0/100), lub jako **stężenie wagowo-wagowe**, tj. w g/g wyrażane w **stosunku procentowym**, (np.: 1,5/100 tzn. 1,5%):
  - ✓ ilość substancji odnosi się do masy lub objętości rozpuszczalnika, a nie do roztworu,
  - ✓ ilość rozpuszczalnika obliczona jest jako różnica masy roztworu i substancji rozpuszczanej,
- **stężenie składników płynów do wlewów kroplowych** podaje się także w **mmol/l**.

Substancje w znacznym stopniu mogą różnić się rozpuszczalnością, dlatego też często stosuje się pojęcia substancji „nierozpuszczalnych”, „słabo rozpuszczalnych” czy „dobrze rozpuszczalnych”.

Zjawisko rozpuszczalności substancji czynnej w roztworach jest bardzo ważne z punktu widzenia dostępności farmaceutycznej preparatów leczniczych.

**Dostępność farmaceutyczna**, charakteryzowana jest jako ilość substancji czynnej, która uwalnia się z preparatu farmaceutycznego i ulega rozpuszczaniu w otaczającym go płynie ustrojowym.

Znajomość właściwości fizykochemicznych substancji stałych i roztworów jest jednym z warunków prawidłowego prowadzenia procesu rozpuszczania; przykładowo czy rozpuszczalnik należy do grupy rozpuszczalników polarnych, semipolarnych czy niepolarnych.

#### 4.3.5. Ogrzewanie

Ogrzewanie polega na ciągłym doprowadzaniu energii cieplnej i ma na celu:

- przyspieszenie rozpuszczania substancji leczniczej lub ekstrakcji substancji czynnych z surowców roślinnych, np. w trakcie:
  - ✓ sporządzania roztworów trudno rozpuszczalnych substancji,
  - ✓ ekstrakcji substancji czynnych z surowców roślinnych (np. napary, odwary),
  - ✓ odparowywanie rozpuszczalnika (całkowite lub zagęszczanie płynów wyciągowych),
  - ✓ sporządzaniu roztworów nasyconych,
- zmianę konsystencji; np. celem przyspieszenia sączenia roztworów o dużej lepkości (syropy) czy przy podłożach maściowych / czopkowych, celem ułatwienia mieszania substancji stałych lub nadania kształtu czopka,
- uzyskania preparatów jałowych metodami termicznymi,
- wysuszenie surowców farmaceutycznych.

Utensylia/urządzenia - w praktyce aptecznej stosuje się najczęściej:

- ogrzewanie elektryczne (płyty),
- ogrzewanie wodne (łaźnie wodne, płaszcze wodne), sporadycznie olejowe,
- suszarki – możliwość regulacji temperatury i czasu ogrzewania,
- autoklawy (z użyciem nasyconej pary wodnej i temperatury),
- użycie płomienia gazowego – sporadycznie.

#### 4.3.6. Suszenie

Suszenie ma na celu usunięcie poprzez parowanie pozostałości wody lub innych lotnych rozpuszczalników (np. etanol, izopropanol) pochodzących z przeprowadzonych procesów technologicznych:

- suszenie jest jednym z najbardziej energochłonnych procesów technologii farmaceutycznej.
- podczas procesu suszenia najszybciej wyparowuje warstwa wody z zewnętrznej powierzchni ciała stałego (wilgoć powierzchniowa).

Rozpuszczalniki nielotne, jak glicerol, nie są usuwane w czasie suszenia.

Obecność wody w substancjach czynnych i pomocniczych, substancjach roślinnych, produktach pośrednich (np. granulat) czy gotowych postaciach farmaceutycznych wpływa niekorzystnie na ich trwałość (np. reakcje hydrolizy, zjawiska fizyczne oraz mikrobiologiczne, itp.).

Urządzenia stosowane do suszenia w praktyce farmaceutycznej można podzielić na:

- suszarki atmosferyczne (komorowe) ogrzewane elektrycznie:

- ✓ wyposażone w otwory wylotowe i wentylator,
- ✓ substancje rozmieszcza się na półkach,
- ✓ stosowane temperatury: 25 - 250° C,
- suszarki próżniowe:
  - ✓ zmniejszenie ciśnienia uzyskuje się za pomocą pomp próżniowych lub wirnikowych,
  - ✓ możliwość zmiany parametrów temperatury i czasu,
  - ✓ stosowane do suszenia materiałów termolabilnych (wrażliwych na wysokie temperatury), łatwo utleniających się oraz higroskopijnych,
- suszarki mikrofalowe – z użyciem mikrofal stosowane szczególnie kiedy jest potrzeba szybkiego wysuszenia; szczególnie przydatne do suszenia cienkich warstw.

Urządzenia stosowane w laboratoriach farmaceutycznych/przemysle można podzielić na:

- suszarki przeznaczone do suszenia ciągłego mniejszych ilości surowców:
  - ✓ suszarki fluidyzacyjne – suszenie przebiega w stanie zawieszenia rozdrobnionych i lekkich cząstek w czynniku suszącym:
    - pod wpływem przedmuchu gorącego czynnika suszącego cząsteczki wysuszonego materiału osadzają się na przegrodach filtracyjnych (stosowana temperatura: 30-40°C),
  - ✓ suszarki rozpyłowe - zasada działania polega na suszeniu płynnego materiału w postaci subtelnie rozdrobnionych kropli (mgły) w strumieniu gorącego czynnika suszącego, najczęściej powietrza:
    - czas suszenia bardzo szybki,
    - zastosowane: np. do otrzymania wyciągów z roślin leczniczych, możliwość suszenia związków termolabilnych,
  - ✓ suszarki liofilizacyjne - metoda polegająca na suszeniu zamrożonego materiału pod zmniejszonym ciśnieniem na drodze sublimacji lodu (przejście z fazy stałej bezpośrednio w gazową):
    - zastosowanie: do suszenia substancji termolabilnych (np. surowic, szczepionek, hormonów, enzymów, antybiotyków, witamin, niektórych odżywek dla dzieci z zespołem złego wchłaniania),
- suszarki przeznaczone do suszenia ciągłego większych ilości surowców:
  - ✓ suszarki walcowe,
  - ✓ suszarki tunelowe.

#### **4.3.7. Chłodzenie**

Chłodzenie polega na odprowadzeniu energii cieplnej – jest to proces odwrotny od ogrzewania:

- stosowane media: powietrze, woda, mieszanina oziębiająca (np. woda z lodem),
- stosowane urządzenia w aptece/laboratoriach: najczęściej lodówka.

Cel chłodzenia:

- zmiany konsystencji lub stanu skupienia (chłodzenie wylanej masy do formy czopkowej),

- spowolnienie szybkości reakcji chemicznych w celu przedłużenia trwałości preparatów farmaceutycznych (np. przechowywanie w lodówkach preparatów z antybiotykami).

#### 4.3.8. Rozdzielanie

Rozdzielanie jest procesem mechanicznego rozdzielania od siebie cząsteczek ciał stałych lub cząsteczek ciał stałych od cieczy.

##### Rozdzielania od siebie cząsteczek ciał stałych:

- opiera się na przesiewaniu materiału przez **sita** o różnym kształcie i różnej wielkości oczek, wykonanych z nierdzewnego drutu lub syntetycznych włókien,
- **ten sposób jednocześnie określa się stopień rozdrobnienia.**

Przesiewanie pozwala na klasyfikację proszków i granulatów w zależności od wielkości cząstek. Jest to jedna z najstarszych metod klasyfikacji i polega rozdzielaniu rozdrobnionej frakcji za pomocą zestawu sit.

Metoda ta jest opisana jest w FP XI i pozwala określić w udział procentowy poszczególnych frakcji.

Zestaw do analizy sitowej składa się z połączonych ze sobą kilku sit z oczkami o różnych wielkościach. Tworzą zamkniętą kolumnę zakończoną odbieralnikiem. Wielkość oczek w siatce poszczególnych sit zmniejsza się stopniowo od sita górnego do sita dolnego.

##### Uwaga

Czasami masa najdrobniejszych cząstek jest na tyle niewielka, że może przeszkadzać w pokonaniu sił powierzchniowych i przedostaniu się frakcji na drugą stronę sit. Wówczas może dojść do zatrzymania na powierzchni sita frakcji, która teoretycznie powinna swobodnie przedostać się na drugą stronę.

**Tabela 8. Określenie stopnia rozdrobnienia proszków przy użyciu sit (FP XI)**

Nr sita *	Proszek	Wymagania
1400 (1,4)	Grubo rozdrobniony	nie mniej niż 95% wagowych przechodzi przez sito nr 1400 i nie więcej niż 40% przez sito nr 355
355 (0,355)	średnio rozdrobniony	nie mniej niż 95% wagowych przechodzi przez sito nr 355 i nie więcej niż 40% przez sito nr 180
180 (0,18)	miałko rozdrobniony	nie mniej niż 95% wagowych przechodzi przez sito nr 180 i nie więcej niż 40% przez sito nr 125
125 (0,125)	bardzo miałko rozdrobniony	nie mniej niż 95% wagowych przechodzi przez sito nr 125 i nie więcej niż 40% przez sito nr 90
	zmikronizowany	80% cząstek nie większych niż 10 µm, pozostałe nie większe niż 50 µm (wg FP V), 90% cząstek nie większych niż 10 µm (wg BF)

\* Numer sita jest wymiarem oczka w mikrometrach

### **Rozdzielania cząsteczek ciał stałych od cieczy:**

- rozdzielenia nierozpuszczalnych substancji stałych od cieczy np. oddzielenie zanieczyszczeń mechanicznych lub oddzielenie wytrąconego osadu,
- uzyskanie cieczy bez cząstek stałych, np. pozyskanie maceratu czy nalewek z wyekstrahowanego surowca.

Stosowane procesy: sączenie, filtracja, dekantacja, cedzenie, klarowanie lub odwirowywanie.

#### **4.3.8.1. Sączenie**

To proces oddzielania ciała stałego od cieczy za pomocą porowatej przegrody przepuszczalnej dla cieczy, a nieprzepuszczalnej dla zawieszonych w niej cząsteczek ciała stałego.

Szybkość sączenia zależy m.in. od:

- wielkości powierzchni przegrody sączącej,
- średnicy porów,
- ilości i wielkości oddzielanych cząsteczek,
- lepkości cieczy.

Wyróżniamy:

- **sączenie grawitacyjne** – następuje przez porowatą przegrodę w warunkach normalnego ciśnienia atmosferycznego, pod wpływem siły ciężkości,
- **sączenie próżniowe** – wykorzystane zostaje podciśnienie pod przegrodą sącząca; do wytwarzania próżni służą pompki wodne lub pompy membranowe,
- **sączenie ciśnieniowe** - wykorzystuje się nadciśnienie ponad przegrodą sącząca.

Wyróżniamy dwa odrębne mechanizmy rozdziału cząsteczek ciała stałego od cieczy:

- **sączenie powierzchniowe:** oparte na mechanicznym odsiewaniu:
  - ✓ przegrodę sącząca stanowi sito zatrzymujące cząstki ciała stałego, których średnica jest większa od wielkości porów sączka,
- **sączenie głębinowe** – kiedy używana przegroda posiada silnie rozwiniętą powierzchnie porowatą:
  - ✓ cząstki zatrzymywane są w licznych, krętych i nieregularnych kanalikach przegrody sączącej.

Materiały na sączki powinny charakteryzować:

- odpowiednia odporność chemiczna wobec składników sączonej zawiesiny,
- dostateczna wytrzymałość mechaniczna,
- odporność cieplna w temperaturze sączenia.

Materiały sączące nie powinny:

- adsorbować rozpuszczonych substancji,
- zanieczyszczać rozdzielanych frakcji.

**Tabela 9. Podział sączków ze względu na rodzaj materiału.**

**Wata** – sączenie przy użyciu lejka; pozwala na usunięcie większych zanieczyszczeń; zlecona przy przygotowywaniu leków recepturowych – w tym roztworów do podania doustnego lub do użytku zewnętrznego.

**Wata szklana** – stosowana w przypadku konieczności usunięcia zanieczyszczeń z roztworów reaktywnych (np.: roztwory mocnych kwasów).

**Tkaniny** – stosowane do oddzielenia od cieczy dużych fragmentów ciała stałego lub do sączenia płynów o dużej lepkości; najczęściej stosowane tkaniny bawełniane (gaza), lniane lub syntetyczne.

**Cedzidla lub nucze** (dawniej: kolatury) – tkaniny rozpięte na ramkach.

**Bibuła** – materiał wykonany ze sprasowanych włókien celulozy:

- nie ma jednolitej struktury wewnętrznej stąd trudno precyzyjnie określić wielkość porów,
- mało odporna na kwasy,
- gotowe arkusze lub gotowe krążki z bibuły często są karbowane, aby zwiększyć powierzchnię sączenia (nie stosuje się ich przy sączeniu próżniowym).

Przed użyciem należy sączek przemyć wodą destylowaną celem uniknięcia zanieczyszczenia włóknami celulozy.

Przed sączeniem olejów i cieczy niepolarnych wskazane jest wysuszenie bibuły w suszarce.

**Sączki membranowe** – to błony wykonane z polimeru czy poliwęglanów o grubości 10 – 200  $\mu\text{m}$ :

- są najczęściej wykorzystywane w preparatyce farmaceutycznej,
- stosuje się głównie sączki jednorazowe, w przemyśle w użyciu są też sączki wielorazowe,
- dobór membrany zależy od wielkości porów oraz od składu sączonego roztworu,
- zatrzymywanie cząsteczek odbywa się na zasadzie odsiewania, jest to więc sączonego typu powierzchniowego,
- porowatość sączka - określa się jako procent objętości, jaką zajmują pory,
- kształt – zazwyczaj to krążki umieszczone w oprawkach ze szkła, teflonu, stali nierdzewnej lub poliwęglanu.

Membrany mogą być produkowane łącznie z oprawkami – w takiej postaci są dostępne w handlu pod nazwą **filtry strzykawkowe** – powszechnie używane do sączenia małych ilości płynu – np. kropli do oczu.

**FP V** – proponuje **ocenę zanieczyszczeń mechanicznych** w płynach do wlewów kroplowych metodą sączenia przez sączki membranowe, a następnie liczenia pod mikroskopem liczby cząstek zatrzymanych na sączku (używa się w tym celu sączków z nadrukowaną kratką).

**Sączki ze szkła spiekanego (tzw. sączki Schotta** od nazwy niem. firmy) – są to dyski szklane na stałe umieszczone w lejkach szklanych lub tyglach:

- warstwa sącząca wykonana jest ze stopionego sproszkowanego szkła w formie granulek o określonych rozmiarach,
- są to sączki wielokrotnego użytku, odporne na kwasy i rozpuszczalniki organiczne, mniej na alkalia,
- szerokie zastosowanie w recepturze aptecznej, laboratoriach i przemyśle, zwłaszcza do sączenia metodą próżniową i ciśnieniową.

Sączki Schotta klasyfikuje się przez podanie średnich rozmiarów porów w spieku:

- **G0** ma największe pory - najszybciej się przez niego sączy; może przepuszczać osady o małej ziarnistości,
- **G5** ma najmniejsze pory, co powoduje, że najwolniej się przez niego sączy, ale nie przepuszcza prawie żadnych osadów.

#### 4.3.8.2. Filtracja

Celem filtracji jest oddzielenie frakcji stałej znajdującej się w formie zawiesiny od roztworu. Polega na mechanicznym zatrzymaniu ciała stałego w porowatych filtrach:

- w zależności od zastosowanego materiału filtrującego może być mechaniczna, mineralna, węglowa,
- roztwór otrzymany po filtracji nazywa się **filtratem**.

#### 4.3.8.3. Dekantacja

W procesie dekantacji następuje tylko częściowe oddzielenie cząsteczek stałych (większych od 5  $\mu\text{m}$ ) od cieczy:

- najczęściej poprzedza sączenie, skracając czas sączenia,
- polega na pozostawieniu cieczy na czas, w którym cząstki zawiesiny ulegną sedymentacji (osad opada na dno naczynia), a następnie ostrożnym zlewaniu klarownej cieczy nad osadu:
  - ✓ postępowanie takie wymaga czasu i jest zależne od szybkości sedymentacji fazy stałej w cieczy.

#### 4.3.8.4. Cedzenie

W procesie cedzenia następuje tylko oddzielenie większych cząsteczek stałych od cieczy:

- cedi się najczęściej cieczy o dużej lepkości, kiedy stosowanie innych przegród byłoby zbyt długotrwałe lub nawet niemożliwe,

- do cedzenia używane są przegrody sączące o luźnej strukturze, np.: wata, tkanina,
- w praktyce aptecznej najczęściej stosuje się proces cedzenia przy przygotowywaniu: nalewek, soków, wyciągów roślinnych i syropów.

#### **4.3.8.5. Klarowanie**

W procesie klarowania następuje tylko częściowe oddzielenie cząsteczek stałych od cieczy:

- poprzedza proces sączenia,
- proces stosowany głównie w przypadkach, kiedy cząsteczki zawiesiny są bardzo małe i po sączeniu roztwór nadal nie jest przejrzysty,
- klarowanie można przeprowadzić z użyciem:
  - ✓ dodatku adsorbentu – wskutek wytrąsania cieczy wraz z niewielkim dodatkiem odpowiedniego adsorbentu, na jego powierzchni małe cząstki zawiesiny ulegają adsorpcji:
    - najczęściej stosuje się: talk, węgiel aktywny, ziemię okrzemkową, kaolin, bentonit,
  - ✓ podwyższonej temperatury - soki lub wodne wyciągi roślinne zawierające białka można klarować przez ogrzewanie w temperaturze do 70-75°C,
  - ✓ podwyższonej temperatury z dodatkiem białka kurzego – najpierw ogrzewa się ciecz, do której dodaje się białko kurze (1 białko: 4l cieczy), po czym całość należy zagotować.

#### **4.3.8.6. Wirowanie**

Wirowanie pozwala na szybkie oddzielenie cząstek fazy stałej od ciekłej przez wykorzystanie siły odśrodkowej:

- podział wirówek:
  - ✓ wirówki sedymentacyjne: w trakcie wirowania osad pozostaje na dnie próbki (zastosowanie apteki, laboratoria),
  - ✓ wirówki filtracyjne: ściany bębna wykładane tkanina filtracyjną. W trakcie wirowania ciecz przelewa się na zewnątrz do obudowy, a osad pozostaje na tkaninie (zastosowanie w przemyśle),
  - ✓ wielkość obrotów: zazwyczaj od kilku do kilkuset tysięcy (ultrawirówki).

#### **4.3.9. Wyciskanie**

Proces wyciskania najczęściej ma zastosowanie do sporządzania preparatów z surowców roślinnych (nalewki, wyciągi, soki, oleje):

- w aptece przeważnie wyciskanie przeprowadza się przy użyciu prasy,
- zastosowane ciśnienie w profesjonalnych urządzeniach pozwala szybciej usunąć z surowca roślinnego rozpuszczalnik,
- zazwyczaj wyciskanie poprzedza dekantowanie płynu,
- wykonanie:
  - ✓ wilgotny surowiec, przeważnie po uprzednim owinięciu go w tkaninę filtracyjną, przenosi się do prasy i wyciska się roztwór,



- ✓ najczęściej korzysta się z pras śrubowych ze stali kwasoodpornej (cylinder z otworami + tłok + naczynie odbiorcze do cieczy / naczynie na wyciskany materiał).

#### **4.3.10. Dzielenie**

Dzielenie w preparatyce aptecznej to czynność, która ma na celu podział wytworzonej masy leku na określoną ilość części o **jednakowej zawartości substancji leczniczej**:

- zastosowanie m.in. przy sporządzaniu proszków, czopków czy kropli do oczu w opakowaniach jednodawkowych,
- dzielenie wykonuje się ręcznie lub mechanicznie przy użyciu specjalistycznych urządzeń i opakowań (skrócenie czasu i zwiększenie bezpieczeństwa procesu dzielenia):
  - ✓ np. kapsułkarki - kapsułki, zgrzewarki termiczne - krople do oczu (minimsy).

## 5. Rozpuszczalność substancji leczniczych

Preparaty lecznicze często są sporządzane w aptece w postaci roztworów, jak:

- roztwory do wstrzykiwań,
- wlewy,
- płyny doustne,
- krople do oczu, uszu, nosa,
- inhalacje,
- płyny do wcierań, przemywania ran, irygacji.

Płynne preparaty stosowane są do użytku:

- zewnętrznego,
- wewnętrznego,
- pozajelitowego.

Substancja lecznicza w postaci roztworu łatwo ulega w organizmie absorpcji. Zaletą tej postaci jest łatwość jej dozowania przez pacjenta. Ponadto nie sprawiają kłopotów z połknięciem, nawet u małych dzieci.

Płynne preparaty doustne o wiele szybciej wchłaniają się z przewodu pokarmowego, w porównaniu do np. tabletek lub kapsułek, gwarantując tym samym uzyskanie szybszego działania leku.

### Zalety i wady preparatów farmaceutycznych w postaci roztworów

Zalety:

- jednolitość rozproszenia substancji czynnej,
- łatwość dawkowania,
- możliwość podawania różnymi drogami,
- łatwość podawania,
- łatwość wchłaniania.

Wady:

- mniejsza trwałość w porównaniu do stałych postaci leku,
- mniej dokładne dawkowanie,
- trudność w wykonywaniu leku z substancji trudno rozpuszczalnych.

Jednym z najbardziej istotnych parametrów charakteryzujących jakość preparatu farmaceutycznego jest **dostępność farmaceutyczna**, nazywana także badaniem szybkości uwalniania:

- jest to ilość substancji leczniczej uwalniającej się z postaci leku do otaczającego płynu odbiorczego w określonym czasie,
- to wartość opisująca pierwszy etap w układzie przemian leku w ustroju (LADME),
- określa jakość i właściwości danego produktu leczniczego.

Do czynników, które wpływają na szybkość uwalniania leku należą:

- czynniki fizykochemiczne m.in. rozpuszczalność, stopień rozdrobnienia substancji czynnej, współczynnik podziału między olejem i wodą, powierzchnia kontaktu substancji leczniczej z otaczającym płynem,
- postać farmaceutyczna,
- dodatek substancji pomocniczych,
- metoda sporządzenia leku.

## 5.1. Rozpuszczalność

**Proces rozpuszczania** jest zjawiskiem fizykochemicznym, który prowadzi do zmieszania ciała stałego, cieczy lub gazu w rozpuszczalniku. W efekcie czego powstaje jednorodna, nierozdzielna metodami mechanicznymi, mieszanina substancji – nazywana **roztworem**.

**Rozpuszczalność** określa powinowactwo substancji rozpuszczanej do rozpuszczalnika. Jest to wielkość, której miarą jest stężenie substancji rozpuszczanej w stanie nasycenia roztworu.

Zazwyczaj określa się ją:

- podając, ile części rozpuszczalnika koniecznych jest do rozpuszczenia 1 części substancji rozpuszczanej,
- lub podając maksymalne stężenie substancji jakie można uzyskać rozpuszczając ją w danym rozpuszczalniku.

Najczęściej podawaną jest w przeliczeniu na ilość gramów substancji rozpuszczającej się w 100g określonego rozpuszczalnika w danej temperaturze.

Rozpuszczalność jest jednym z najważniejszych czynników decydujących o dostępności farmaceutycznej leku. Jeśli substancja lecznicza słabo rozpuszcza się w wodzie, dąży się do zwiększenia jej rozpuszczalności.

**Roztwór nasycony** – to roztwór, który w określonych warunkach termodynamicznych (ciśnienie, temperatura) nie zmienia swego stężenia w kontakcie z substancją rozpuszczoną:

- bez względu na sposób otrzymania, roztwór nasycony w danych warunkach termodynamicznych ma zawsze takie samo stężenie,
- w roztworze nasyconym, będącym w kontakcie z rozpuszczaną substancją, **występuje równowaga dynamiczna**, polegająca na tym, że szybkość procesu rozpuszczania i strącania jest dokładnie jednakowa,

- w praktyce oznacza to, że bez zmian warunków termodynamicznych z roztworu nasyconego nie wytrąca się żaden osad, ale też nie można w nim rozpuścić już więcej substancji.
- **Przykład**  
Lecznikiem roztworem nasyconym jest woda wapienna (*Aqua Calcis*).

Roztwór nasycony otrzymuje się 2 metodami:

#### Metoda 1

- stopniowe dodawanie do rozpuszczalnika substancji w nadmiarze, aż do momentu, gdy jej kolejna porcja już się nie rozpuści,
- ogrzanie mieszaniny,
- następnie schłodzenie jej do temperatury pokojowej,
- a na końcu oddzielenie nierozpuszczonej substancji od roztworu.

#### Metoda 2

- roztwór nasycony można też otrzymywać przez rozpuszczenie w rozpuszczalniku takiej ilości substancji, jaka wynika z rozpuszczalności podanej w piśmiennictwie; w tym przypadku należy zastosować ogrzewanie mieszaniny (w większości).

**Roztwór przesycony** – to roztwór, w którym stężenie substancji rozpuszczonej jest większe od stężenia odpowiadającego roztworowi nasyconemu w tej samej temperaturze:

- zazwyczaj tendencje do tworzenia roztworów przesyconych mają substancje, których rozpuszczalność zwiększa się ze wzrostem temperatury rozpuszczalnika,
- przy powolnym chłodzeniu roztworów otrzymanych na gorąco nadmiar rozpuszczonej substancji może nie wykryzalizować,
- roztwory przesycone są bardzo niestabilne i po otrzymaniu z otoczenia dowolnego impulsu wywołującego krystalizację, np. wrzucenie do niego małego kryształka albo lekkie wstrząśnięcie, z roztworu takiego szybko wytrąca się nadmiar substancji aż do momentu uzyskania stężenia roztworu nasyconego.
- **Przykład**  
Lecznikiem roztworem przesyconym jest 25 % roztwór mannitolu do wlewu dożylnego.

**Rozpuszczalność jest** wartością charakterystyczną dla większości substancji czynnych i warunkuje ich dostępność biologiczną, jak również wpływa na wykonanie postaci farmaceutycznej. Każda analiza recepty praktycznie rozpoczyna się od określenia rozpuszczalności jej składników.

W przypadku substancji czynnych ich rozpuszczalność z reguły zwiększa się wraz ze wzrostem temperatury rozpuszczalnika.

Podstawą każdej z płynnych postaci leków jest **rozpuszczalnik (*solvens*)**.

W recepturze aptecznej stosujemy różne rozpuszczalniki, jak: woda, etanol, gliceryna, parafina, oleje.

Niektóre rozpuszczalniki używane są również do wykonywania innych postaci leków, np. gliceryna do zwilżania niektórych proszków podczas mikronizacji.

Przy sporządzaniu leków konieczna jest zatem znajomość właściwości fizycznych i chemicznych substancji leczniczych, w tym stopnia rozpuszczalności. Informacje to pozwalają na uniknięcie niezgodności fizycznych.

Celem prawidłowego przeprowadzenia procesu rozpuszczania substancji stałych jest ich równomierne rozproszenie w leku. Stąd dobór rozpuszczalnika jest kwestią niezmiernie ważną, a odpowiedzialny za to jest farmaceuta.

Substancje mogą w znacznym stopniu różnić się rozpuszczalnością, dlatego też w farmakopei wprowadzono pojęcia substancji „bardzo łatwo rozpuszczalnych”, „słabo rozpuszczalnych” czy „nierozpuszczalnych”.

**Tabela 10. Orientacyjne określenia rozpuszczalności substancji leczniczych według Farmakopei Polskiej XII (temperatura w zakresie 15-25°C).**

<b>Określenie rozpuszczalności</b>	<b>Ilość rozpuszczalnika potrzebna do rozpuszczenia 1 cz. substancji</b>
Bardzo łatwo rozpuszczalny	Rozpuszcza się w mniej niż 1 cz. rozpuszczalnika (< 1)
Łatwo rozpuszczalny	1 – 10 cz. rozpuszczalnika
Rozpuszczalny	10 - 30 cz. rozpuszczalnika
Dość trudno rozpuszczalny	30 - 100 cz. rozpuszczalnika
Trudno rozpuszczalny	100 - 1000 cz. rozpuszczalnika
Bardzo trudno rozpuszczalny	1000 – 10 000 cz. rozpuszczalnika
Praktycznie nierozpuszczalny	więcej niż 10 000 cz. rozpuszczalnika

W praktyce farmaceutycznej stosowane są metody mające na celu poprawienie rozpuszczalności związków słabo rozpuszczalnych w wodzie, jak:

- rozdrabnianie substancji (np. w młynku) - wraz ze zmniejszeniem się rozmiaru cząsteczki zwiększa się ich powierzchnia, a tym samym zwiększa się kontakt z rozpuszczalnikiem,
- podwyższenie temperatury rozpuszczalnika - dla większości substancji stałych rozpuszczalność zwiększa się wraz ze wzrostem temperatury,
- zmianę pH roztworu - rozpuszczalność substancji o charakterze kwasów lub zasad zależy od pH,
- wprowadzenie współrozpuszczalnika (kosolwent) – metoda polega na wprowadzeniu do układu innego rozpuszczalnika niż woda, który się z nią miesza, celem uzyskania optymalnej stałej dielektrycznej dla rozpuszczenia substancji,

- kompleksowanie – tworzenie związków kompleksowych (np. w aptece do otrzymania roztworów jodu),
- solubilizatory - tzw. pośredniki rozpuszczania (solubilizacja hydrotopowa lub micelarna),
- modyfikacje struktury chemicznej substancji czynnej.

Niekiedy rozpuszczalnik zawarty w składzie leku recepturowego jest nieodpowiedni dla substancji czynnych występujących w nim, co skutkuje niemożliwością wykonania leku bez zmodyfikowania jego składu.

### **Przykład**

*W składzie **oliwki salicylowej** często zapisywany jest olej rzepakowy. Tymczasem zawarty w niej kwas salicylowy o wiele lepiej rozpuszcza się w oleju rycynowym niż w oleju rzepakowym. Dlatego do jej wykonywania zawsze użyjemy oleju rycynowego, nawet jeżeli lekarz nie zapisał go na receptycie.*

### **Stężenie substancji leczniczej w roztworze wyrażone jest:**

- w stosunku wagowym, wagowo-objętościowym lub objętościowo-objętościowym:
  - ✓ stosunku wagowym do ilości rozpuszczalnika, np.: 3,0 g/200 g,
  - ✓ w stężeniu procentowym (%), np. 3,0 g w 100 g roztworu, tzn. 3,0%.

### **Uwaga**

*Jeżeli nie podano, jakiego stosunku procentowość dotyczy, przyjmuje się, że jest to procent wagowo-wagowy (m/m; wag. /wag.).*

*Obowiązkowe jest zaznaczanie, jeżeli procentowość dotyczy stosunku wagowo-objętościowego lub objętościowo-objętościowego (np. 1,0% m/V; 1,5% wag. /obj. lub 95% obj./obj., 95% V/V).*

### **W roztworach do podania pozajelitowego oraz roztworach bardzo rozcieńczonych** stężenia wyraża się stosunkiem:

- wagowo-objętościowym, np.: 0,02/10 ml, 0,002/ml lub 2 mg/ ml (jeżeli nie jest podany wymiar liczby, oznacza to, że podano liczbę gramów!).

**Płyny do wlewów kroplowych** - stężenia składników podaje się także w mmol/l.

### **Uwaga**

Ilość substancji wyraża się w stosunku do ilości roztworu, a nie rozpuszczalnika.

### **Generalnie zasada przygotowania roztworów w aptece polega na:**

- odważeniu substancji rozpuszczanej (najczęściej w formie proszku),
- rozpuszczeniu jej w części rozpuszczalnika (*najczęściej rozpuszczalnik dzielimy na 2-3 części*),
- następnie dodaniu reszty rozpuszczalnika w takiej ilości, aby uzyskać końcową masę lub objętość roztworu,

- roztwór należy dokładnie wymieszać i przesączyć (w razie wskazania) do opakowania końcowego.

W recepturze aptecznej, problemy z rozpuszczalnością substancji czynnej mogą prowadzić do **powstania niezgodności fizycznych**, czyli niezamierzonego efektu w działaniu, własnościach lub wyglądzie leku:

- problem ten może wynikać z niewłaściwego sporządzenia recepty bądź nieodpowiedniego jej zapisania (np. rozpuszczenie w wodzie kwasu salicylowego lub kamfory – związki te nie rozpuszczają się w wodzie),
- jeśli przepisany skład leku recepturowego, może prowadzić do powstania niezgodności, osoba przygotowująca dany preparat powinna odpowiednio **skorygować zapis**,
- w takiej sytuacji można:
  - ✓ dokonać częściowej lub całkowitej zmiany rozpuszczalnika,
  - ✓ zwiększyć ilość rozpuszczalnika,
  - ✓ zastosować niewielki dodatek współrozpuszczalnika bądź emulgatora.

## 5.2. Podstawowe terminy związane z rozpuszczalnością

### 5.2.1. Roztwory

**Roztworem** nazywa się jednofazową kilkuskładnikową mieszaninę, której poszczególne składniki znajdują się w rozproszeniu cząsteczkowym.

Roztwory będące mieszaniną fizycznie jednorodną (homogeniczną), charakteryzują się właściwościami odmiennymi pod wieloma względami od właściwości poszczególnych składników.

**Z punktu widzenia technologii farmaceutycznej podstawowymi roztworami są:**

- **roztwory rzeczywiste** (ciał stałych w cieczy lub cieczy w cieczy) – są to układy fizyczne, których składniki (cząstki, cząsteczki) osiągają wymiary mniejsze niż 1 nm (\*) (**nanometr** to jedna miliardowego metra, czyli jedna milionowa milimetra),
- **roztwory koloidalne** – są to układy dyspersyjne, w których średnica cząsteczek rozproszonych jest rzędu 1 – 100 nm, czasami nawet kilkuset nm.

### **Roztwory rzeczywiste (inaczej właściwe):**

- to roztwory, w których substancja lecznicza nie jest wielkocząsteczkowa i nie tworzy agregatów,
- to układy fizyczne, w których średnica cząstek rozproszonych jest mniejsza niż 1 nm,

- charakteryzuje wzajemne przenikanie się cząsteczek ośrodka i fazy rozproszonej,
- zazwyczaj są trwałe, przezroczyste,
- nie występuje w nich zjawisko sedymentacji,
- można je poddawać sączeniu.

Mechanizm wzajemnego oddziaływania cząsteczek w roztworze zależy głównie od **polarności substancji rozpuszczonej i rozpuszczalnika**. Rozpuszczalnikami mogą być zarówno ciecze polarne jak i niepolarne.

**Roztwory koloidalne** - określa się nazwą **zole**, a w przypadku, gdy fazą rozpraszającą jest woda – **hydrozole**:

- zawierają polimery naturalne (skrobia, pochodne celulozy, białka, kauczuk), półsyntetyczne i syntetyczne,
- są składnikami m.in. kropli do oczu, emulsji, leków do stosowania pozajelitowego.

Osobnym zagadnieniem są **zawiesiny** (*Suspensiones*):

- to płynna postać leku, będąca układem dwufazowym, a dokładniej mieszaniną trudno rozpuszczalnej substancji bądź substancji leczniczych w cieczy, stanowiącej fazę rozpraszającą,
- rozmiar cząsteczek w zawiesinie przekracza 1  $\mu\text{m}$  (\*\*) i zależy jest od miejsca podania (wewnętrznie, zewnętrznie).

(\*) **Nanometr** (symbol: **nm**):

- podstawowa jednostka długości w układzie SI,
- jest to jedna miliardowa metra, czyli jedna milionowa milimetra,
- jeden nanometr równa się zatem  $10^{-9}$  m,
- stara nazwa milimikron.

(\*\*) **Mikrometr** (symbol:  **$\mu\text{m}$** ):

- podstawowa jednostka długości w układzie SI,
- jest to jedna milionowa metra, czy inaczej, jedna tysięczna milimetra,
- jeden mikrometr równa się zatem  $10^{-6}$  m,
- $1000 \mu\text{m} = 1 \text{mm}$ ,
- stara nazwa **mikron** od greckiego słowa *mikrón* (drobiazg).

### 5.2.2. Rozpuszczalnik

**Rozpuszczalnik (solvens)** - tym pojęciem określa się składnik roztworu występujący w największej ilości lub składnik ciekły, charakteryzujący się tym samym stanem skupienia co roztwór.

**Substancja rozpuszczona - (solvendum)** to składnik występujący w mniejszej ilości.



W praktyce aptekarskiej takie rozróżnienie nie zawsze jest prawdziwe, przykładem jest **syrop prosty** (64% roztwór sacharozy), w którym sacharoza stanowi większą frakcję niż woda.

Rozpuszczalniki dzielimy na:

- polarne,
- niepolarne.

Przewidywanie rozpuszczalności substancji leczniczych można oprzeć na ogólnej zasadzie: „**podobne rozpuszcza podobne**”, tzn. w rozpuszczalnikach polarnych rozpuszczają się dobrze substancje polarne, a w niepolarnych – niepolarne.

### 5.2.2.1. Rozpuszczalniki polarne

Polarność związków chemicznych zależy od obecności w cząsteczce grup o charakterze hydrofilowym lub hydrofobowym:

- do rozpuszczalników polarnych zaliczamy między innymi:
  - ✓ ciecze jonizujące, o dużej stałej dielektrycznej i dużym momencie dipolowym (\*\*); do tej grupy należy m.in.:
    - **woda:**
      - najważniejszy rozpuszczalnik w praktyce farmaceutycznej,
      - cząsteczki wody mają zdolność asocjacji z utworzeniem tetraedrycznej trójwymiarowej struktury. Struktura taka jest możliwa dzięki wiązaniom wodorowym istniejącym między atomem tlenu jednej cząsteczki, a atomem wodoru drugiej,
      - rozpuszczanie substancji w wodzie zachodzi na drodze oddziaływań jon-dipol, dipol-dipol lub tworzenia wiązań wodorowych,
    - **glicerol (gliceryna):**
      - jest bezbarwną, oleistą cieczą o słodkim smaku,
      - w cząsteczce glicerolu znajdują się trzy grupy hydroksylowe zawierające obok siebie wodór i tlen ( $C_3H_5(OH)_3$ ), dzięki czemu jest ona silnie polarną substancją. Powoduje to, że bardzo dobrze rozpuszcza się w wodzie,
      - jest dobrym rozpuszczalnikiem nie tylko substancji polarnych, ale również niektórych substancji niepolarnych jak np. tłuszcze. Glicerol bardzo dobrze rozpuszcza się w wodzie oraz alkoholach, nie rozpuszcza się w chloroformie,
      - jest substancją higroskopijną, co oznacza, że wiąże (zatrzymuje) cząsteczki wody,
    - w przypadku związków jonowych znaczne ograniczenie ich rozpuszczalności zachodzi w obecności drugiego składnika o wspólnym jonie, np. rozpuszczalność chlorku sodu (NaCl) zmniejsza się w obecności chlorku potasu (KCl) lub azotanu sodu ( $NaNO_3$ ),

- w przypadku związków niejonowych ich wpływ na rozpuszczalność drugiego składnika jest w roztworach rozcieńczonych niewielki (np. obecność glukozy w roztworze nie zmienia rozpuszczalności NaCl),
- ✓ **ciecze organiczne**, charakteryzują się stosunkowo małą wartością stałej dielektrycznej, lecz dużym momentem dipolowym; do tej grupy należą m.in.:
  - alkohole (etanol),
  - glikole,
  - etery,
  - estry,
  - rozpuszczalniki polarne są dobrymi rozpuszczalnikami związków organicznych zawierających w swej cząsteczce grupy polarne, zdolne do tworzenia wiązań wodorowych,
  - substancje jonowe w tych rozpuszczalnikach rozpuszczają się bardzo słabo; przykładowo chlorek sodu rozpuszcza się bardzo słabo w etanolu (0,51 g/l) natomiast w wodzie bardzo dobrze (311 g/l),
  - **etanol** jako rozpuszczalnik różni się od wody tym, że:
    - nie ulega dysocjacji, ma stosunkowo małą stałą dielektryczną stąd jego mała zdolność rozpuszczania elektrolitów,
    - cząsteczka etanolu ma tylko dwa atomy zdolne do tworzenia wiązań wodorowych, stąd cząsteczki etanolu tworzą raczej układ łańcuchowy niż tetraedryczny i w taki układ wbudowują się cząsteczki substancji rozpuszczanej.

**(\*\*) Moment dipolowy:**

- *jest to miara zdolności cząsteczki do orientacji w zewnętrznym polu elektrycznym,*
- *występuje w cząsteczkach w przypadku nierównomiernego rozmieszczenia ładunku dodatniego i ujemnego w cząsteczkach. Są to tzw. cząsteczki polarne, czyli biegunowe,*
- *moment dipolowy wyraża się w tzw. debajach.*

### 5.2.2.2. Rozpuszczalniki niepolarne

Do rozpuszczalników niepolarnych najczęściej zaliczamy związki organiczne (ale nie tylko):

- mają zerowy albo bardzo mały moment dipolowy,
- nie rozpuszczają związków polarnych, ponieważ nie mogą osłabić sił wzajemnego oddziaływania między jonami ze względu na małe wartości stałych dielektrycznych,
- w tych rozpuszczalnikach dobrze rozpuszczają się substancje czynne niepolarne, jak np. witaminy A, D, E, kamfora, testosteron, cyklosporyna, woski,
- rozpuszczalniki niepolarne stosowane w technologii farmaceutycznej to m.in.:
  - ✓ węglowodory nasycone (parafina, eter naftowy),
  - ✓ oleje roślinne,
  - ✓ mirystynian izopropylu,
  - ✓ heksan,
  - ✓ chloroform,

- ✓ chlorek metylenu.

### **Podział ze względu na zastosowany rozpuszczalnik w praktyce farmaceutycznej:**

- roztwory wodne (*Solutiones aquosae*),
- roztwory etanolowe (*Solutiones spirituosae*),
- roztwory glicerynowe (*Solutiones glicerinatae*),
- roztwory olejowe (*Solutiones oleosae*).

## **5.3. Wpływ wybranych czynników na rozpuszczanie substancji leczniczej**

Rozpuszczanie substancji leczniczej zależy od wielu czynników, w tym od:

- charakteru fizykochemicznego substancji czynnej,
- stopnia rozdrobnienia stałej substancji czynnej,
- doboru odpowiedniego rozpuszczalnika,
- temperatury rozpuszczalnika - rozpuszczanie można prowadzić w podwyższonej temperaturze zwracając uwagę na wrażliwość substancji leczniczych na zmianę temperatury,
- szybkości rozpuszczania,
- ciśnienia osmotycznego,
- wartości pH roztworów wodnych,
- użycia dodatkowych substancji wspomagających rozpuszczalność substancji czynnej,
- użycia mechanicznych urządzeń – mieszadła.

### **5.3.1. Wpływ temperatury na rozpuszczalność**

Rozpuszczalność większości substancji stałych w wodzie **z reguły zwiększa się wraz z podwyższeniem temperatury**. Wzrost temperatury powoduje wzrost energii cząsteczek, co powoduje, że szybciej się poruszają, a więc i szybciej się mieszają.

W praktyce farmaceutycznej często przygotowuje się niektóre roztwory w wyższych temperaturach (np. roztwór kwasu borowego lub mleczanu etakrydyny (*Rivanolum*)).

#### **Przykład**

W niektórych monografiach podane są rozpuszczalności w wodzie wrzącej, np. chlorowodorek papaweryny łatwo rozpuszcza się w wodzie wrzącej.

Jednakże istnieją również przykłady, kiedy rozpuszczalność mimo zwiększenia temperatury nie zmienia się (NaCl) lub nawet maleje (metyloceluloza).

W niektórych przypadkach podczas rozpuszczania substancji może dodatkowo zostać wywołany efekt egzotermiczny lub endotermiczny (zwiększenie lub obniżenie temperatury).

### 5.3.2. Szybkość rozpuszczania

Zdolność przechodzenia substancji stałej do roztworu jest charakteryzowana przez wartość rozpuszczalności, a także przez szybkość rozpuszczania.

**Szybkość rozpuszczania określa się jako stosunek zmiany stężenia substancji rozpuszczanej w roztworze do czasu, w którym ta zmiana zachodzi:**

$$V = (+/-) dc / dt$$

gdzie:

V - szybkość rozpuszczania

c - stężenie substancji w roztworze

t - czas

$$dc / dt = K D S (c_s - c) / V h$$

gdzie:

K - współczynnik proporcjonalności (stała szybkości procesu rozpuszczania),

D - współczynnik dyfuzji (zależy m.in. od temperatury, rodzaju substancji rozpuszczalnej, wielkości jej cząsteczki, właściwości rozpuszczalnika – np. jego lepkości),

S - powierzchnia kontaktu fazy ciekłej i stałej,

( $c_s - c$ ) - różnica między aktualnym stężeniem roztworu (c), a stężeniem roztworu nasyconego ( $c_s$ ),

V - objętość roztworu,

h - grubość warstwy dyfuzyjnej.

Ze wzoru wynika, że szybkość rozpuszczania można zwiększyć przez:

- podwyższenie temperatury,
- zmniejszeniu lepkości (D),
- zwiększenie rozdrobnienia substancji rozpuszczalnej (S).

Szybkość rozpuszczania maleje, gdy:

- stężenie roztworu zbliża się do stężenia nasycenia (maleje różnica pomiędzy  $c_s$  i c).

W technologii farmaceutycznej częstym zabiegiem zwiększenia rozpuszczalności jest mikronizacja substancji stałej, np. łatwo rozpuszczają się substancje otrzymane metodą suszenia rozpyłowego lub metodą liofilizacji.

### 5.3.3. Wpływ ciśnienia osmotycznego na rozpuszczalność

**Ciśnienie osmotyczne roztworu** jest to ciśnienie, jakie trzeba wywrzeć na roztwór, aby powstrzymać przepływ rozpuszczalnika przez półprzepuszczalną membranę, która rozdziela roztwory o różnym stężeniu.

Przyczyną pojawienia się ciśnienia osmotycznego jest różnica stężeń związków chemicznych lub jonów w roztworach po obu stronach membrany i dążenie układu do ich wyrównania.

Jeżeli mamy dwa roztwory o różnym stężeniu stykające się przez błonę półprzepuszczalną, która jest przepuszczalna dla cząsteczki rozpuszczalnika, a nieprzepuszczalna dla cząsteczek substancji rozpuszczonej to rozpuszczalnik dyfunduje przez błonę celem wyrównania stężeń.

To istotny parametr szczególnie do leków ocznych i pozajelitowych, np. w przypadku związków przenikających przez błony krwinek czerwonych (błąd wykonania preparatu może doprowadzić do rozerwania błony - hemolizy krwinek czerwonych).

#### **5.3.4. Wpływ pH na rozpuszczalność i stosowanie roztworów buforowych**

Większość substancji leczniczych to słabe kwasy lub zasady lub ich sole, dlatego ich rozpuszczalność uzależniona jest od wartości **pH** roztworu.

Moc kwasu lub zasady określa stała dysocjacji. Stopień ich dysocjacji (czyli stężenie zdysocjowanej soli do wolnej niezdysojowanej zasady lub kwasu) zależy od pH roztworu.

W przypadku występowania dużej różnicy w rozpuszczalności formy zdysocjowanej soli do wolnej niezdysojowanej zasady lub kwasu, to nawet mała zmiana pH roztworu może być widoczna. Ma to miejsce m.in. po połączeniu dwóch roztworów substancji znacznie różniących się wartościami pH; np. gdy połączy się roztwory substancji o małych i dużych wartościach pH.

**Przykładem** związku chemicznego, którego rozpuszczalność uzależniona jest od pH roztworu jest fenobarbital sodu (*Phenobarbitalum natricum*). To przykład łatwej rozpuszczalności w wodzie substancji leczniczej w postaci soli i trudnej w postaci niezdysojowanej:

Phenobarbitalum w formie kwasowej – rozpuszczalność w wodzie 1:50000

Phenobarbitalum natricum – rozpuszczalność w wodzie 1:1,5

- fenobarbital sodu bardzo trudno rozpuszcza się w środowisku kwaśnym lub obojętnym,
- w środowisku zasadowym tworzy dobrze rozpuszczalną w wodzie sól - fenobarbital sodowy,
- na skutek obniżenia pH roztworu fenobarbitalu sodowego dochodzi do przemiany części formy zdysocjowanej na niezdysojowany kwas (fenobarbital), a gdy jego stężenie przekroczy rozpuszczalność w wodzie, nastąpi wytrącenie w postaci osadu.

Korekty pH dokonuje się przede wszystkim, gdy:

- należy zapewnić pH, w którym substancja lecznicza jest najtrwalsza, a substancje pomocnicze najlepiej spełniają swoje funkcje (np. nie dochodzi do zmiany lepkości):
  - ✓ należy zapewnić pH, w którym rozpuszczalność substancji leczniczej i substancji pomocniczych jest optymalna,
- pożądana jest fizjologiczna wartość pH, aby zapobiec działaniu drażniącemu (w tym celu zazwyczaj stosowane są bufor fosforanowe).

## Zastosowanie roztworów buforowych

**Roztwory buforowe** charakteryzują się tym, że ich pH nie ulega zmianie pomimo:

- dodawania niewielkich ilości mocnych kwasów lub zasad,
- rozcieńczania,
- zmiany temperatury.

Jony wodoru występują w tych roztworach w równowadze z substancjami, które zdolne są je przyłączać lub oddawać.

Większość buforów stanowi mieszaniny:

- słaby kwas i jego sól lub słaba zasada i jej sól.

**Pojemność buforowa** to ilość moli mocnego kwasu lub zasady, którą należy dodać do 1 litra roztworu buforowego, aby zmienić pH o 1 jednostkę.

Pojemność buforowa określa miarę zdolności danego buforu do utrzymania stałego pH.

Roztwory buforowe często stosowane w technologii postaci leku, to m.in.:

- bufor cytrynianowy (pH 2,5 - 6,5),
- bufor octanowy (pH 3,5 - 5,5),
- bufor fosforanowy (pH 6,0 - 8,0),
- bufor boranowy (pH 7,8 - 10,6).

Większość roztworów wodnych substancji leczniczych mają pH odbiegające od fizjologicznego pH krwi (7,37 - 7,45), dlatego koryguje się ich pH za pomocą roztworów buforowych, roztworu kwasu solnego (HCl) lub roztworu wodorotlenku sodu (NaOH).

Dla roztworów substancji leczniczych nietrwałych lub trudno rozpuszczalnych w środowisku obojętnym bufor jest dobrany na zasadzie kompromisu, tak aby pH było zbliżone jak najbardziej do fizjologicznego, a jednocześnie było korzystne ze względu na właściwości fizykochemiczne substancji leczniczej.

FP XII dopuszcza szeroki zakres pH roztworów (pH 3,5 – 8,5). Wybór odpowiedniego buforu uwarunkowany jest:

- wartością pH,
- zgodnością chemiczną z innymi składnikami leku,
- zgodnością biologiczną.

Nie zawsze można zastosować bufor pomimo dogodnej jego wartości pH, przykładowo:

- bufor boranowy – stosowany jest w lekach ocznych, jednakże ze względu na wykazywaną toksyczność nie może być stosowany w lekach pozajelitowych; ponadto tworzy chelaty z glicerolem, fenolami, węglowodanami,
- bufor boranowy i fosforanowy – dają niezgodności z jonami magnezu, żelaza, srebra, cynku.

#### 5.4. Rozpuszczalność cieczy w cieczy

- ciecze rozpuszczają się w cieczach szybciej niż ciała stałe,
- obowiązuje ta sama zasada jak w przypadku rozpuszczania ciał stałych, tzn. „podobne rozpuszcza się w podobnym”:
  - ✓ łatwo mieszają się ze sobą w każdym stosunku ciecze polarne, np. woda i niższe alkohole lub też niepolarne chloroform i parafina ciekła, benzen, toluen,
- dwie ciecze:
  - ✓ mogą się rozpuszczać (mieszać) wzajemnie:
    - w dowolnych stosunkach (nieograniczona rozpuszczalność),
    - w zależności od temperatury w określonych, ograniczonych stosunkach,
  - ✓ w ogóle nie rozpuszczają się wzajemnie.

#### 5.5. Roztwory koloidalne

**Roztwory koloidalne to układy dyspersyjne, w których w fazie rozpraszającej obecne są skupiska wielu cząsteczek tworzących agregaty o wymiarach mieszczących się w zakresie od 1 do 100 nm, a czasem nawet do 500 nm.**

Roztwory koloidalne:

- roztwory te są układami niejednorodnymi (heterogenicznymi), w których można wyróżnić fazę rozpraszającą i fazę rozpraszaną,
- charakteryzują się większą lepkością niż roztwory rzeczywiste:
  - ✓ lepkość układu koloidalnego zależy od kształtu i wielkości cząsteczek substancji rozpuszczonej,
  - ✓ cząstki kuliste charakteryzują się większą lepkością niż cząstki o kształcie wydłużonym,
  - ✓ większą lepkość tych preparatów (w porównaniu do roztworów rzeczywistych) można wykorzystać w recepturze roztworów stosowanych na skórę, otrzymując preparaty o lepszych właściwościach reologicznych,
- może dochodzić do sedymentacji cząsteczek – zjawisko to zależy od tego, czy większa będzie siła ciężkości czy zjawisko dyfuzji:

- ✓ przy małych wymiarach cząsteczek substancji rozpuszczonej (faza rozproszona), tj. od 1 do 100 nm, nie dochodzi do sedymentacji, ponieważ przeważa zjawisko dyfuzji,
- ✓ w przypadku cząsteczek substancji rozpuszczonej o średnicy cząstek większych niż 0,5  $\mu\text{m}$  przeważa siła ciężkości i dochodzi do opadania substancji rozproszonej,
- roztwory koloidalne zwykle są mętne (roztwory rzeczywiste zazwyczaj są przezroczyste),
- roztworów tych nie należy sączyć – sporządza się je przy użyciu z rozpuszczalników pozbawionych zanieczyszczeń stałych.

Roztwory koloidalne są mniej trwałe niż roztwory rzeczywiste, ale trwalsze niż zawiesiny. Wpływają na to dwa podstawowe czynniki:

- ładunek cząstek fazy rozproszonej,
- solwatacja tych cząstek przez cząsteczki rozpuszczalnika.

Obecność elektrolitu stabilizuje układ koloidalny. W przypadku, gdy stężenie elektrolitu jest małe, adsorpcja jonów jest niewielka, potencjał elektrokinetyczny cząsteczki też jest mniejszy, stąd zdolność wzajemnego odpychania także się zmniejsza. Skutkuje to łatwiejszym łączeniem się cząsteczek w większe agregaty (zjawisko koagulacji), które mogą opadać na dno.

W recepturze aptecznej spotykamy substancje, które lepiej sprawdzą się w postaci roztworów koloidalnych niż rzeczywistych, np. koloidalny chlorek srebra czy koloidalny protargol wykazują silniejsze działanie bakterio- i grzybobójcze. Ponadto nie wywołują podrażnień charakterystycznych dla rzeczywistych roztworów soli srebra.



## 6. Sposoby zwiększenia rozpuszczalności substancji leczniczych

Efektywność działania leków wynika z cech charakteryzujących substancję leczniczą, m.in. z jej rozpuszczalności, formy krystalicznej, właściwości kwasowo-zasadowych czy hydrofilowości.

W ostatnich latach dzięki rozwojowi metod technologicznych wprowadzono do receptury farmaceutycznej dużą ilość substancji trudno rozpuszczalnych, dotąd nie stosowanych w roztworach.

Ponad 40% dostępnych na rynku substancji leczniczych i ok. 70% nowo syntetyzowanych struktur o potencjalnym znaczeniu terapeutycznym charakteryzuje się trudną lub bardzo trudną rozpuszczalnością w wodzie.

**Ze względów technologicznych i biofarmaceutycznych, dąży się, aby substancja lecznicza dobrze się rozpuszczała w wodzie lub płynach ustrojowych.**

W celu poprawy rozpuszczalności substancji czynnych stosuje się metody fizyczne lub chemiczne.

Spośród metod fizycznych wyróżnia się m. in. zmniejszenie wielkości cząsteczek poprzez ich mikronizację. W praktyce farmaceutycznej wykorzystuje się też nowe technologie poprawy rozpuszczalności jak tworzenie nanozawiesin.

Zdecydowanie więcej wykorzystywanych jest metod chemicznych. Są to m.in.: zmiana pH, użycie współrozpuszczalników, kompleksowania, dodatek surfaktantu, dobranie odpowiedniej formy soli czy modyfikacje struktury chemicznej substancji czynnej.

### 6.1. Zwiększenie rozpuszczalności substancji trudno rozpuszczalnych w wodzie

Rozpuszczalność substancji leczniczych w wodzie ma ogromne znaczenie dla procesu ich wchłaniania, gdyż organizm pobiera z przewodu pokarmowego jedynie to, co jest rozpuszczone. Znaczna część substancji leczniczych stosowana w lecznictwie jest trudno lub bardzo trudno rozpuszczalna w wodzie. Stąd też w technologii farmaceutycznej, stosuje się szereg metod, poprawiających ten parametr.

W przypadku substancji, które rozpuszczają się trudno, celem ułatwienia sporządzenia roztworu, tradycyjnie bardzo ważne jest:

- rozdrobnienie substancji stałej, np. poprzez roztarcie w moździerzu:
  - ✓ w ten sposób wraz ze zmniejszeniem rozmiaru cząsteczek zwiększa się ich powierzchnia, a tym samym zwiększa się kontakt z rozpuszczalnikiem, co przyspiesza proces rozpuszczania,
  - ✓ mieszanie - wspomaga proces rozpuszczania:
    - czasami łączone jest z podwyższeniem temperatury rozpuszczalnika,
    - w aptece w przypadku leków płynnych proces mieszania zwykle wykonuje się w szklanych zlewkach za pomocą bagietki szklanej.

### **Uwaga**

- wykonując leki z jodem, należy używać do mieszania szklanych bagietek lub plastikowych łyżeczek. Nigdy nie należy używać się metalowych łyżeczek, ponieważ jod wchodzi w silne reakcje z metalami. Grozi to przedostaniem się metali ciężkich do leku,
- wydanie pacjentowi leku w postaci zawiesiny:
  - ✓ substancje czynne w takim preparacie są trudno rozpuszczalne lub całkowicie nierozpuszczalne. Farmaceuta powinien poinformować pacjenta o konieczności wymieszania leku przed zastosowaniem, w celu równomiernego rozmieszczenia substancji leczniczych, np. poprzez wstrząśnięcie butelki z lekiem.

**Tabela 11. Modyfikowanie uwalniania, rozpuszczalności i zwiększenie biodostępności substancji czynnych.**

<b>Modyfikowanie uwalniania, rozpuszczalności i zwiększenie biodostępności</b>		
Modyfikowanie na poziomie molekularnym	Modyfikowanie fizyczne	Nośniki/ systemy dostarczania leków
Sole	Inżynieria kryształów	Cyklodekstryny
Proleki	Formy polimorficzne (*)	Systemy polimerowe
Współrozpuszczalniki, kompleksowanie	Ko- kryształy (**)	Micele
	Systemy amorficzne	Emulsje i mikroemulsje
	Redukcja wielkości cząsteczek	Systemy samoemulgujące
	Nanokryształy	Liposomy i niosomy
		Mikro i nanocząsteczki

(\*) **Polimorfizm** – zjawisko występowania różnych odmian krystalograficznych tej samej substancji chemicznej. Ta sama substancja może występować w dwóch lub nawet kilku formach krystalicznych.

(\*\*) **Kokryształy farmaceutyczne** są materiałami złożonymi z dwóch lub więcej cząsteczek, z których co najmniej jedna stanowi lek. Kokryształy umożliwiają

*modyfikację właściwości farmaceutycznych substancji, takich jak stabilność, smak, ściśliwość lub rozpuszczalności, co może poprawić wchłanianie leku w organizmie.*

Zwiększenie rozpuszczalności substancji leczniczych w praktyce farmaceutycznej osiągnięta jest różnymi metodami, np. przez:

- zmianę pH roztworu,
- podwyższenie temperatury rozpuszczalnika,
- kompleksowanie z hydrofilowymi substancjami,
- tworzenie mieszaniny fizycznej z hydrofilowymi substancjami,
- stosowanie współrozpuszczalników,
- wprowadzanie do roztworu „pośredników rozpuszczania” – np. solubilizacja hydrotropowa i micelarna,
- chemiczną modyfikację cząsteczkę.

### 6.1.1. Zmiana pH roztworu

Wiele substancji leczniczych, pod względem chemicznym, to słabe kwasy lub słabe zasady – ich rozpuszczalność w wodzie zależy od pH. Zmiana pH to dogodny sposób zwiększenia ich rozpuszczalności, nawet 1000 –krotnie.

W przypadku płynnych postaci leków, przez modyfikację pH roztworu (in **situ** \*), możliwe jest przeprowadzenie substancji aktywnej w odpowiednią sól.

(\*) **„In situ”** (w miejscu) - termin ten jest używany w kontekście reakcji chemicznych, w których występuje nietrwały produkt pośredni generowany celowo z trwałego, ale mniej reaktywnego substratu. Produkt pośredni otrzymany **in situ** ulega natychmiast dalszym procesom, które prowadzą do jego przekształcenia w pożądaną produkt końcowy. W ten sposób (in situ) generowane są rodniki, karbokationy czy karboaniony, które są bardzo reaktywne i nie można ich przechowywać w stanie wolnym.

Jonizacja substancji aktywnej prowadzi do powstania mieszaniny soli i macierzystej zasady/kwasu:

- modyfikacja pH - prowadzi do jonizacji cząsteczki:
  - ✓ zwykle sól jest lepiej rozpuszczalna w wodzie niż jej macierzysta cząsteczka (niezjonizowana):
    - są wyjątki: np. penicylina prokainowa,
- sole: efekt farmakologiczny działania zazwyczaj podobny do substancji aktywnej; często jednak odnotowuje się różnice w farmakokinetyce,
- stosowane sole:
  - ✓ sole nieorganiczne:
    - zasady (sole: chlorowodorki [HCl], siarczany [SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>]),
    - kwasy (sole: Na<sup>-</sup>, K<sup>-</sup>),
    - i aniony Br<sup>-</sup> i F<sup>-</sup> (własna aktywność biologiczna),
  - ✓ sole kationów dwuwartościowych są zazwyczaj trudniej rozpuszczalne od jednowartościowych (Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> ...),
  - ✓ sole organiczne.

### **Uwaga**

Niektóre substancje pomocnicze mogą wpłynąć na stabilizację roztworu.

Przyjmowane kryteria selekcji dla soli:

- rozpuszczalność,
- masa cząsteczkowa,
- temperatura topnienia,
- stabilność,
- zwilżalność,
- higroskopijność (\*).

(\* **Higroskopijność** – zdolność substancji do wchłaniania lub wiązania wilgoci (wody, pary wodnej) z powietrza.

### **Przykłady zastosowania soli substancji czynnych**

- **Kwas paraaminosalicylowy (Kwas p-aminosalicylowy, PAS)**
  - ✓ lek zaliczany do grupy chemioterapeutyków o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwprątkowym; obecnie stosowany jako zastępczy lek przeciwgruźliczy,
  - ✓ postać PAS: granulaty dojelitowy:
    - doustne podanie PAS: zawartość saszetki wymieszać z sokiem pomarańczowym, pomidorowym, musem jabłkowym lub jogurtem. Granulat nie ulegnie rozpuszczeniu tylko zawieszeniu. Granulek nie należy rozgniatać ani żuć, ponieważ powoduje to naruszenie powłoki odpornej na działanie soków trawiennych.

**Tabela 12. Wpływ modyfikacji PAS na rozpuszczalność w wodzie.**

<b>Kwas paraaminosalicylowy (PAS)</b>	
<i>Modyfikacje – tworzenie soli</i>	<i>Rozpuszczalność w wodzie</i>
PAS	1g / 600ml
PAS-K	1g / 10ml
PAS-Ca	1g / 7ml
PAS-Na	1g / 2ml

- **Naproksen (Naproxenum)**
  - ✓ lek zaliczany do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym,
  - ✓ postać: tabletki / kapsułki, żel, czopki doodbytnicze,
  - ✓ substancje aktywne: naproksen, sól sodowa naproksenu:
    - rozpuszczalność: K>Na>Mg>Ca,
    - po podaniu doustnym sól sodowa naproksenu ulega hydrolizie w kwaśnym soku żołądkowym. Po uwolnieniu mikrocząsteczki naproksenu są szybko rozpuszczane w jelicie cienkim. Powoduje to szybsze i

całkowite wchłanianie naproksenu, dlatego też efektywne przeciwbólne stężenie w osoczu osiągnęte jest w krótszym czasie,

- po podaniu pojedynczej dawki naproksenu sodowego jego maksymalne stężenie występuje w ciągu 1 do 2 godzin, natomiast po podaniu pojedynczej dawki naproksenu, w ciągu 2 do 4 godzin.

- **Fenobarbital (*Phenobarbitalum, syn. Luminal lub Gardenal*)**

- ✓ fenobarbital występuje w dwóch formach – formie kwasowej i w formie soli sodowej:
  - w recepturze fenobarbitalu istotne jest to, aby zastosować do wykonywanego preparatu jego właściwą formę,
  - kluczem do rozstrzygnięcia jaką substancję użyć, kwas czy jego sól sodową, jest ich rozpuszczalność:
    - forma kwasowa wykazuje rozpuszczalność w wodzie 1:50.000,
    - sól sodowa wykazuje rozpuszczalność w wodzie 1:1,5,
  - fenobarbital jest słabo rozpuszczalny w środowisku kwaśnym lub obojętnym, dlatego wprowadzany jest do roztworów wodnych w postaci soli sodowej,
- ✓ preparaty recepturowe zawierające luminal to w zdecydowanej większości postaci płynne do stosowania wewnętrznego jak: mikstury i krople; występuje również w postaci proszków (szczególnie u małych dzieci jako środek uspokajający i niekiedy przeciwwymiotny),
- ✓ jest to jedna z substancji, która naraża farmaceutów na wiele trudności:
  - sugerując się rozpuszczalnością farmaceuci z reguły do form stałych używają formy kwasowej, a do form płynnych sól sodową (ale nie zawsze),
- ✓ związek tworzy z innymi substancjami różnorodne **niezgodności recepturowe**:
  - przy wprowadzeniu fenobarbitalu do roztworów wodnych w postaci soli sodowej należy szczególnie zwrócić uwagę na to, czy inne składniki leku obniżające pH nie spowodują jego wytrącenia.

- **Chlorheksydyna**

- ✓ syntetyczny antyseptyk,
- ✓ stosowana w postaci glukonianu lub octanu działa silnie na bakterie Gram-dodatnie, natomiast słabiej na Gram-ujemne,
- ✓ używana głównie jako środek odkażający skórę, błony śluzowe, rany oraz narzędzia chirurgiczne.

Chlorheksydyna jako środek odkażający jest stosowana do:

- odkażania rąk (roztwory alkoholowe o stężeniu do 4%),
- odkażania skóry przed zabiegiem chirurgicznym (0,5% roztwór alkoholowy lub 1% roztwór wodny),
- odkażania ran (zwłaszcza oparzeniowych – 0,5% roztwór wodny),
- przepłukiwania pęcherza moczowego podczas cystoskopii - 0,02% roztwór wodny,

- przy zabiegach ginekologicznych i położniczych - 0,02-0,05% roztwory wodne,
- w stomatologii - używana jako aktywny składnik płukanek i żelów doustnych (o stężeniu odpowiednio 0,1% i 0,2%), w celu zniszczenia bakterii próchnicotwórczych zawartych głównie w płytce nazębnej.

Warunek działania: przynajmniej 5- minutowy kontakt tkanek z roztworem zawierającym chlorheksydynę.

Stosowane sole chlorheksydyny:

Chlorek chlorheksydyny 1 cz. rozpuszcza się w 1700 cz. wody,

Octanu chlorheksydyny 1 cz. rozpuszcza się w 5 cz. wody,

Glukonianu chlorheksydyny 1 cz. rozpuszcza się w 4 cz. wody.

**Glukonian chlorheksydyny:** anion glukonianu zawiera aż 5 grup hydroksylowych, co wpływa na powinowactwo do wody – stąd jego najlepsza rozpuszczalność.

### • Alkaloidy

- ✓ jako słabe zasady łatwiej rozpuszczają się w środowisku kwasowym,
- ✓ dobór odpowiedniej soli może zwiększyć ich rozpuszczalność.

**Tabela 13. Przykład rozpuszczalności substancji leczniczych - trudno rozpuszczalnych zasad/kwasów i ich soli w wodzie.**

Zasada/kwas	Rozp.	Sól kwasu/sól zasady	Rozpuszczalność
Papaweryna	1:50 000	Chlorowodorek papaweryny	1:40
Prokaina	1:770	Chlorowodorek prokainy	1:1
Fenobarbital	1:50 000	Fenobarbital sodu	1:1,5
Kwas acetylosalicylowy	1:300	ASA/CaCO <sub>3</sub> ( <i>Calcipiryna</i> )	1:4

### 6.1.2. Podwyższenie temperatury rozpuszczalnika

Zazwyczaj proces rozpuszczania substancji prowadzony jest w temperaturze pokojowej. Jednak dla większości substancji stałych rozpuszczalność zwiększa się wraz ze wzrostem temperatury rozpuszczalnika.

Najczęściej w postępowaniu technologicznym podwyższamy temperaturę rozpuszczalnika, celem:

- przyspiesza rozpuszczania substancji,
- rozpuszczenia substancji trudno rozpuszczalnej.

Przykłady substancji leczniczych stosowanych w recepturze farmaceutycznej, które należy rozpuszczać na gorąco:

- kwas borowy,
- mleczan etakrydyny,
- chlorowodorek papaweryny,
- aminofenazon.

### **Uwaga**

Najpierw podgrzewa się rozpuszczalnik, a następnie rozpuszcza się w nim odważoną substancję.

## **6.1.3. Kompleksowanie**

**Kompleksowanie** - metoda ta polega na tworzeniu kompleksów chemicznych substancji leczniczych z hydrofilowymi związkami.

Kompleksy są tworzone dzięki **oddziaływaniom chemicznym typu dipol-dipol, wiązaniami wodorowym lub hydrofobowym:**

- mogą być tworzone z substancjami zarówno małowcząsteczkowymi jak i wielkowcząsteczkowymi, np.: pochodne celulozy, poliwinylpirolidon (PVP), polioksyetylenoglikole (PEG).

### ***Przykłady***

#### **Płyn Lugola (*Solutio Lugoli*)**

- wodny roztwór jodu,
- jod nie rozpuszcza się w wodzie, ale rozpuszcza się w obecności jodku potasu
  - ✓ w tym przypadku tworzy się kompleks jodu cząsteczkowego i jodku potasu, po dysocjacji w roztworze znajdują się jony  $K^+$  i  $I_3^-$ .

#### **Cyklodekstryny**

- **cyklodekstryny** pod względem chemicznym to cykliczne oligosacharydy utworzone z 6, 7 lub 8 cząsteczek glukozy,
- mogą tworzyć rozpuszczalne kompleksy z wieloma substancjami leczniczymi wpływając na:
  - ✓ zwiększenie rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania w wodzie,
  - ✓ polepszenie stabilności substancji wrażliwych na utlenianie, hydrolizę, izomeryzację,
  - ✓ zmniejszenie stopnia agregacji cząsteczek,
  - ✓ polepszenia smaku,
  - ✓ uzyskiwanie niekonwencjonalnych połączeń z substancjami leczniczymi,
- zastosowanie w technologii postaci leku - jako substancje pomocnicze,
- nie są toksyczne (również ich hydrofilowe modyfikacje chemiczne),
- nie ulegają hydrolizie pod wpływem enzymów ludzkiej śliny i trzustki,

- zastosowanie w technologii postaci leku - jako substancje pomocnicze:
  - ✓ za ich pomocą zwiększa się rozpuszczalność leków takich jak: glikozydy nasercowe, pochodne benzodiazepiny, prostaglandyny, indometacyna czy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

#### 6.1.4. Nośniki hydrofilowe

Zwiększenie rozpuszczalności substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych można osiągnąć nanosząc je na nośniki hydrofilowe.

Stosuje się dwie metody:

Metoda 1

- tworzy się tzw. rozproszenia stałe (mieszanki fizyczne) substancji trudno rozpuszczalnych np. z poliwinylpirolidonem, polioksyetylenoglikolami, moczniakiem,
- substancję trudno rozpuszczalną topi się w mieszaninie z nośnikiem, a następnie zestala.

Metoda 2

- polega na krystalizacji mieszaniny substancji i nośnika z roztworu przez odparowanie rozpuszczalnika, np. metodą suszenia rozpyłowego,
- w ten sposób można zwiększyć rozpuszczalność w wodzie m.in. kwasu acetylosalicylowego, papaweryny czy nifedypiny.

#### 6.1.5. Współrozpuszczalniki (kosolwenty)

Sposobem zwiększenia rozpuszczalności jest wprowadzenie do układu innego rozpuszczalnika niż woda, mieszającego się z wodą, w celu uzyskania układu o stałej dielektrycznej optymalnej dla rozpuszczenia substancji leczniczej:

- jeśli w tym drugim rozpuszczalniku substancja lecznicza rozpuszcza się lepiej niż w wodzie, będzie się również lepiej rozpuszczać w mieszaninie kosolwentu i wody.

Najczęściej używane współrozpuszczalniki to:

- **etanol:** stosowany jest głównie w roztworach do użytku zewnętrznego, sporadycznie w preparatach doustnych;
- **glicerol:** stosowany jest głównie w preparatach doustnych, zwiększa lepkość roztworu; w stężeniu powyżej 20% zabezpiecza też przed rozwojem drobnoustrojów;
- **glikol propylenowy:** to oleista, bezbarwna, bezwonna ciecz o lekko słodkim smaku i wysokiej lepkości jednak mniejszej od glicerolu, ma właściwości higroskopijne; jest rozpuszczalny w acetonie, chloroformie i wodzie. W farmacji ma zastosowanie jako współrozpuszczalnik substancji leczniczych, niedających rozpuścić się w wodzie, ale dających się rozproszyc w glikolu propylenowym;



- **glikol polipropylenowy (PPG)** - związek pochodny glikolu propylenowego; posiada też właściwości konserwujące.

Metoda ta jest często stosowana np. w roztworach do wstrzykiwań, w których szczególnie ważne jest to, aby podać lek w jak najmniejszej objętości roztworu, a całkowite zastąpienie wody innym rozpuszczalnikiem jest niemożliwe.

### 6.1.6. Solubilizacja

**Solubilizacja** – proces przeprowadzenia substancji trudno rozpuszczalnych (praktycznie nierozpuszczalnych) do roztworu za pomocą solubilizatorów (tzw. „pośredników rozpuszczania”), jak substancji powierzchniowo czynnych.

Solubilizacja to proces:

- w którym stosowane są tenzydy (surfaktanty) rozpuszczalne w wodzie; preferowane jest stosowanie tenzydów niejonowych,
- w którym wykorzystuje się rozpuszczanie hydrofobowych substancji w lipofilowym wnętrzu miceli,
- bardzo skuteczny w wypadku substancji o właściwościach polarnych.

Ze względu na rodzaj solubilizatorów i mechanizm rozpuszczania wyróżnia się 2 rodzaje solubilizacji: **hydrotropową i micelarną**.

#### 6.1.6.1. Solubilizacja hydrotropowa

**Solubilizacja hydrotropowa** polega na łączeniu się solubilizatora zawierającego grupy polarne z cząsteczkami substancji leczniczej i tworzeniu z nimi dobrze rozpuszczalnych **asocjatów**.

Substancje hydrotropowe:

- mogą zwiększyć rozpuszczalność substancji leczniczej w wodzie, niekoniecznie wchodząc z nią w tak silne oddziaływania chemiczne jak kompleksy,
- mają zdolność tworzenia słabych asocjatów z cząsteczkami substancji rozpuszczanej.

Solubilizatory hydrotropowe w swej budowie mają grupy nadające im charakter hydrofilowy przez co zwiększają rozpuszczalność w wodzie, jak:

- -OH,
- -COOH,
- -NH<sub>2</sub>,
- -CO.

Przykładowo w recepturze farmaceutycznej stosuje się połączenia teofiliny lub kofeiny z substancjami polarnymi, jak:

- kofeinę z benzoesanem sodu - kofeinobenzoesan sodu (*Coffeinum et Natrii benzoes*),
- kofeinę z salicylanem sodu (*Coffeinum et Natrii salicylas*),
- aminofilinę (*Aminophyllinum*) jako połączenie teofiliny z etylenodiaminą.

Czasami w recepturze farmaceutycznej zdarza się stosowanie mieszanin substancji leczniczej i solubilizatora, występujące pod inną nazwą, tak jakby to była inna substancja lecznicza.

**Tabela 14. Przykłady solubilizatorów hydrotropowych.**

<b>Solubilizatory</b>	
Estry i etery	ester etylowy kwasu karbaminowego
Amidy i inne związki azotowe	N-metyloacetamid etylenodiamina poliwinylopirolidon uretan mocznik acetamid dimetyloacetamid nikotynamid
Kwasy organiczne	cytrynowy winowy benzoesowy
Sole kwasów organicznych	benzoesan sodu salicylan sodu
Cukry i alkohole wielowodorotlenowe	glukoza sacharoza sorbitol

### 6.1.6.2. Solubilizacja micelarna

**Solubilizacja micelarna** - jest to rodzaj solubilizacji z zastosowaniem substancji amfifilowych, umożliwiających tworzenie miceli.

Polega na tworzeniu układów micelarnych (koloidów), złożonych z substancji leczniczej i solubilizatorów, które są w tym przypadku cząsteczkami amfifilowymi, a ściślej związkami powierzchniowo czynnymi rozpuszczalnymi w wodzie.

Tworzenie miceli:

- cząsteczki solubilizatora układają się w małe pęcherzyki (micelle), orientując się częścią hydrofobową do środka, a hydrofilową na zewnątrz w kierunku fazy wodnej i tworząc w ten sposób środowisko hydrofobowe wewnątrz miceli,
- do wnętrza miceli mogą dostawać się substancje lipofilne (nierozpuszczalne w wodzie), które dzięki obecności otoczki stają się rozpuszczalne w wodzie,
- stężenie solubilizatora powinno być większe niż krytyczne stężenie micelarne, gdyż musi dojść do utworzenia miceli. Stosowane stężenia są niewielkie (0,2 - 5%), w porównaniu ze stosowanymi stężeniami solubilizatorów hydrotropowych (nawet do 20%).

W procesie solubilizacji micelarnej stosuje się też **tenzydy** jonowe i niejonowe dobrze rozpuszczalne w wodzie:

- w praktyce zastosowanie mają bardziej uniwersalne tenzydy niejonowe:
  - ✓ cechuje je mniejsza toksyczność,
  - ✓ dają też mniej niezgodności.

**Jako solubilizatory są stosowane:**

- estry polioksyetylenosorbitanu z kwasami tłuszczowymi (Tween),
- estry polioksyetylenoglicerolu z kwasami tłuszczowymi (Tagat, Cremofor),
- estry polioksyetylenoglikoli z alkoholami tłuszczowymi (Brij),
- niektóre monoestry sacharozy z kwasami tłuszczowymi,
- mydło potasowe (do użytku zewnętrznego).

Rozpuszczalność micelarna zależy też od właściwości substancji rozpuszczalnej (nie tylko od danego tenzydu):

- solubilizacji łatwiej ulegają związki organiczne bardzo słabo rozpuszczalne w wodzie, ale charakteryzujące się pewną polarnością niż całkowicie niepolarne, np. węglowodory.

W warunkach niewłaściwego przechowywania substancja lecznicza może ulec wytrąceniu z roztworu solubilizowanego, dlatego zaleca się przechowywać je w temperaturze wyższej niż 5° C i nie ogrzewać ich powyżej 35° C.

W postaci wodnych roztworów solubilizowanych stosujemy m.in.: hormony steroidowe, olejki eteryczne, mentol, kamfora, sulfonamidy.

**Efekt solubilizacji można zwiększyć przez** niewielki dodatek alkoholi wielowodorotlenowych (sorbitol, glicerol), które tworzą wiązania wodorowe z grupami hydrofilowymi miceli, zapobiegają ich łączeniu w agregaty. Zjawisko to nazywa się **kosolubilizacją**.

**Przykłady solubilizacji micelarnej:**

- **lizol (*Sapo Cresoli*):**

- ✓ jest to preparat farmaceutyczny (50% roztwór krezolu w mydle potasowym), w którym wykorzystano zjawisko solubilizacji micelarnej,
- ✓ krezol jest solubilizowany w micelach utworzonych przez anionowe związki powierzchniowo czynne – sole potasowe kwasów tłuszczowych,
- **wodne roztwory witamin A, D lub E:**
  - ✓ są to witaminy rozpuszczalne w tłuszczach,
  - ✓ korzystniejszą postacią leku dla ich podania doustnego lub pozajelitowego jest roztwór wodny, który otrzymuje się z użyciem preparatu Tween jako solubilizatora,
- **wodne roztwory jodu** (tzw. **jodofory** – roztwory dezynfekujące):
  - ✓ są to roztwory dezynfekujące, otrzymane w procesie solubilizacji micelarnej lub przy zastosowaniu polimerów (poliwinylopirolidonu).

### 6.1.7. Modyfikacja chemiczna

**Modyfikacja chemiczna** – to metoda polegająca na wprowadzeniu do cząsteczki substancji leczniczej grup hydrofilowych, co zwiększa jej rozpuszczalność w wodzie, np.:

- **grupa karboksylowa:** grupa o wzorze **–COOH**, charakterystyczna dla wszystkich kwasów karboksylowych:
  - ✓ ma charakter kwasowy,
  - ✓ grupa karboksylowa to organiczna grupa funkcyjna składająca się z atomu węgla związanego z atomem tlenu za pomocą wiązania podwójnego i z grupą hydroksylową za pomocą wiązania pojedynczego,
  - ✓ grupa karboksylowa jest jedną z dwóch grup funkcyjnych aminokwasów;
- **grupa hydroksylowa:** grupa o wzorze **–OH**:
  - ✓ jednowartościowa grupa funkcyjna zbudowana z atomu tlenu i wodoru,
  - ✓ charakterystyczna dla wielu związków organicznych i nieorganicznych, np.:
    - w chemii organicznej jest to grupa funkcyjna alkoholi i fenoli oraz stanowi fragment grupy karboksylowej, charakterystycznej dla kwasów karboksylowych,
    - w związkach nieorganicznych grupa hydroksylowa związana z atomem metalu tworzy wodorotlenki i hydroksosole;
- **grupa aminowa:** grupa o wzorze **–NH<sub>2</sub>, –NHR, –NR'R** – charakterystyczna dla amin:
  - ✓ ma właściwości zasadowe,
  - ✓ występuje w wielu związkach organicznych, np. w aminokwasach
  - ✓ w reakcji z grupą karboksylową tworzy wiązanie amidowe, występujące w białkach jako wiązanie peptydowe,
  - ✓ w roztworach wodnych ulega jonizacji według równania:
 
$$R-NH_2 + H_2O \rightleftharpoons R-NH_3^+ + OH^-;$$
- **grupa amidowa:** grupa charakterystyczna dla amidów, składająca się z fragmentu kwasu tlenowego, w którym jedna grupa hydroksylowa została

zastąpiona grupą aminową (wolną  $-\text{NH}_2$  albo podstawioną, czyli  $-\text{NHR}$  lub  $-\text{NR}_2$ ):

✓ w białkach wiązanie amidowe nazywane jest peptydowym;

- **grupa sulfonowa:** grupa charakterystyczna dla wszystkich kwasów sulfonowych; z uwagi na obecność dwóch wiązań  $\text{S}=\text{O}$  grupa ma charakter silnie kwasowy:
  - ✓ w jednym związku może występować kilka grup sulfonowych, tworząc kwasy polisulfonowe, które z kolei są produktem wyjściowym dla wielu związków organicznych;
- **grupa polioksyetylenowa:** grupa hydrofilową; zawierają ją m.in. estry glikoli polioksyetylenowych (PEG) – stosowane jako emulgatory i solubilizatory.

### **Przykłady modyfikacji chemicznych**

#### **Hydokortyzon**

- jest praktycznie nierozpuszczalny w wodzie,
- **po estryfikacji grupy hydroksylowej** (w poz. 21) przy użyciu kwasu bursztynowego powstaje wodorobursztynian hydrokortyzonu, którego sól sodowa jest łatwo rozpuszczalna w wodzie (1 cz. w 3 cz. wody),
- sól sodowa wodorobursztynianu hydrokortyzonu stosowana jest w roztworze do wstrzykiwań.

#### **Hydokortyzon – praktycznie jest nierozpuszczalny w wodzie:**

- **Hydokortyzon + kwas bursztynowy  $\Rightarrow$  ester wodorobursztynianu hydrokortyzonu + NaOH  $\Rightarrow$  sól **sodowa wodorobursztynianu hydrokortyzonu** - łatwo rozpuszczalna w wodzie (1:3).**

#### **Celuloza**

- jest najczęściej występującym w przyrodzie polisacharydem, czyli wielocukrem,
- praktycznie nierozpuszczalna w zimnej jak i gorącej wodzie oraz w rozpuszczalnikach organicznych – stanowi to ograniczenie jej zastosowania,
- w swej strukturze zawiera wiele grup hydroksylowych, które poddane modyfikacji chemicznej pozwalają otrzymać rozpuszczalne w wodzie pochodne (np. w procesie estryfikacji czy eteryfikacji),
- tego typu pochodne są stosowane w preparatach farmaceutycznych i lecznictwie, jak na przykład metyloceluloza, koloksylina, sól sodowa karboksymetylocelulozy, hydroksypropyloceluloza:
  - hydroksypropyloceluloza (HPC) jest jedną z pochodnych celulozy, rozpuszczalna zarówno w wodzie, jak i rozpuszczalniku organicznym. Stosowana m.in. w leczeniu zapalenia rogówki i spojówek, również jako środek nawilżający u chorych ze sztucznym okiem.

### 6.1.8. Proleki

**Warunkiem korzystnej modyfikacji jest zachowanie lub zwiększenie aktywności farmakologicznej modyfikowanego leku.**

Wyjątkiem od tej zasady jest tworzenie zmodyfikowanej cząsteczki leku, który w organizmie ulega metabolizmowi do aktywnego prekursora (**prolek**).

**Prolek** – to zmodyfikowana pochodna substancji farmakologicznie czynnej, która w przeciwieństwie do niej jest lepiej rozpuszczalna, lecz nie jest aktywna. Otrzymuje się ją m.in. poprzez wprowadzenie hydrofilowych lub hydrofobowych grup funkcyjnych czy modyfikację z użyciem polimerów i makrocząsteczek.

Prolek po przemianach metabolicznych *in vivo* (w organizmie) przekształca się do formy aktywnej farmakologicznie.

W niektórych przypadkach przekształcenie następuje przy pomocy czynnika zewnętrznego spoza organizmu (np. zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej substancji fotouczulających - porfiryny bądź chloryny).

W technologii farmaceutycznej tworzenie proleków wykorzystuje się m. innymi celu:

- wyznaczenia celu dla substancji aktywnej, umożliwiające jej działanie w określonym miejscu oraz warunkach,
- obniżenia/zwiększenia rozpuszczalności leku w wodzie,
- zwiększenia biodostępności leku m.in. przez modyfikacje współczynnika podziału olej/woda (np. zwiększenie przepuszczalności błony komórkowej zapewniające dotarcie substancji aktywnej do struktur docelowych),
- zwiększenia stabilności leku,
- redukcji ryzyka pojawienia się działań niepożądanych (np. maskowanie toksyczności bądź efektów ubocznych leku, co prowadzi do wzrostu bezpieczeństwa stosowania preparatu),
- modyfikacji właściwości farmakokinetycznych.

## 7. Roztwory lecznicze

Recepturę apteczną charakteryzuje duża ilość płynnych leków recepturowych, wśród których ważną rolę w terapii odgrywają roztwory lecznicze.

**Roztwory lecznicze (*Solutiones medicinales*)** – są płynną postacią leku recepturowego otrzymaną w procesie rozpuszczenia jednej lub kilku substancji czynnych w odpowiednio dobranym rozpuszczalniku (bądź też mieszaninie rozpuszczalników) i przeznaczoną do stosowania wewnętrznego lub zewnętrznego.

Płynne leki recepturowe są najczęściej przepisywaną formą leku recepturowego.

Zaletą leków w postaci roztworów jest m.in.:

- łatwa technologia wytwarzania preparatów,
- jednolitość rozproszenia substancji czynnej (homogenność),
- szerokie zastosowanie lecznicze - łatwość dawkowania i możliwość podawania różnymi drogami,
- łatwość podawania,
- droga doustna – najbardziej akceptowana przez pacjentów,
- szybkie i łatwe wchłanianie,
- szybka dystrybucja substancji czynnej w organizmie.

Wady leków w postaci roztworów to m.in.:

- mniejsza trwałość chemiczna i mikrobiologiczna roztworów wodnych w porównaniu do stałych postaci leku,
- możliwość powstawania niezgodności chemicznych i/lub fizycznych,
- trudność w wykonywaniu leku z substancji trudno rozpuszczalnych,
- problem z maskowaniem nieodpowiedniego smaku,
- mniej dokładne dawkowanie, np.: różne wielkości łyżeczki/łyżki,
- samodzielność dawkowania leku przez pacjenta - możliwość błędnego przyjmowania leku, brak kontroli nad dawkowaniem,
- trudności przyjmowania leków droga doustną zwłaszcza pacjentom mającym trudności w połykaniu.

Roztwory przyjmuje się w dawkach:

- mniejszych – krople,
- większych – łyżeczka, łyżka.

Leki płynne:

- do użytku wewnętrznego wydaje się z etykietami **koloru białego**,
- do użytku zewnętrznego wydaje się z etykietami **koloru pomarańczowego**.

## 7.1. Rozpuszczalniki

Roztwory otrzymuje się przez rozpuszczenie jednej lub kilku substancji czynnej (*solvendum*) w rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników (*solvens seu menstruum*). Są to preparaty o barwie i zapachu właściwym dla składników.

Jeśli na receptce nie podano nazwy rozpuszczalnika, ale tylko termin „*solutio*” (roztwór) należy przyjąć, że rozpuszczalnikiem jest woda.

Zastosowanie innego rozpuszczalnika musi być wyraźnie zaznaczone na receptce.

Farmaceuta ma możliwość korzystania z innych niż woda rozpuszczalników, jednakże w praktyce ograniczeniem są właściwości fizyko-chemiczne stosowanych substancji oraz właściwości toksyczne niektórych rozpuszczalników.

### Najczęściej stosowane rozpuszczalniki w preparatyce farmaceutycznej to:

- woda,
- woda aromatyczna,
- etanol,
- wina lecznicze,
- glicerol,
- oleje roślinne,
- parafina płynna.

Przyjmując za kryterium podział roztworów ze względu na **rodzaj** użytego do sporządzenia preparatu farmaceutycznego **roztworu** wyróżniamy:

- **roztwory wodne (*Solutiones aquosae*)** - w których rozpuszczalnikiem jest woda oczyszczona, otrzymywana z odpowiedniej jakości wody do picia metodą destylacji, wymiany jonowej czy odwróconej osmozy. Dla leków objętych wymaganiami jakościowymi stosuje się zgodnie z FP XII wodę do wstrzykiwań i wodę do sporządzania kropli do oczu;
- **roztwory etanolowe (*Solutiones spirituosae*)** – w których rozpuszczalnikiem jest etanol w stężeniu poniżej 40° (w przypadku użycia etanolu o większym stężeniu roztwór zalicza się do grupy spirytusów leczniczych);
- **roztwory glicerolowe (*Solutiones glicerinatae*)** – w których rozpuszczalnikiem jest glicerol; glicerol to bezbarwna, bezwonna ciecz o konsystencji syropu i słodkawym smaku;
- **roztwory olejowe (*Solutiones Olea*)** – w których jako rozpuszczalnik stosuje się oleje roślinne.



### 7.1.1. Woda - podstawowy rozpuszczalnik w recepturze aptecznej

**Woda – to podstawowy rozpuszczalnik** stosowany w technologii postaci leku, przede wszystkim ze względu na zgodność fizjologiczną z płynami ustrojowymi:

- podlega ścisłym regulacjom prawnym, które odnoszą się do jej parametrów fizyko-chemicznych i mikrobiologicznych,
- charakteryzuje się dużą wartością stałej dielektrycznej  $E= 81,1$ , co świadczy o zdolności rozpuszczania wielu jonowych substancji czynnych oraz niektórych niejonowych związków organicznych.

W świetle polskich przepisów woda do sporządzania leków recepturowych musi odpowiadać szczegółowym wymaganiom Monografii narodowej FP XII **dla Aqua pro usu officinale**, czyli spełniać kryteria zdefiniowane w Ph. Eur. dla Aqua purificata oraz dodatkowo kryteria jałowości.

Woda do receptury aptecznej zgodnie z definicją FP XII to woda, którą wykorzystuje się jako rozpuszczalnik do przygotowywania leków recepturowych i leków aptecznych.

Wyróżniamy 2 rodzaje wody do receptury, według kryterium pochodzenia wody do receptury:

- wodę wytwarzaną w aptece, czyli wodę do bezpośredniego użycia,
- wodę w pojemnikach.

**W praktyce recepturowej wodę jako rozpuszczalnik stosuje się w zależności od przeznaczenia preparatu:**

- **Woda do receptury aptecznej (*Aqua pro usu officinale*)**
  - ✓ Synonimy: *Aqua pro usu officinale*, *Aqua destillata*, *Aqua purificata*, *Aqua ad iniectionabile*, Woda do receptury aptecznej,
  - ✓ musi spełniać wymogi monografii *Aqua purificata w pojemnikach* lub *Aqua ad iniectionabile FP*,
  - ✓ przeznaczona do sporządzania leków recepturowych i leków aptecznych:
    - stosowana do sporządzania leków niejałowych, jałowych - można użyć obu rodzajów wody (do wykonania leków jałowych *Aqua purificata* musi być jałowa),
    - do bezpośredniego użycia do sporządzania leków pozajelitowych poddawanych wyjaławianiu; spełnia wymagania monografii *Aqua ad iniectionabile część Woda do wstrzykiwań produkcyjna*,

- do bezpośredniego użycia do sporządzania innych leków jałowych, w tym leków do oczu; spełnia wymagania monografii *Aqua ad iniectabile* część *Woda do wstrzykiwań produkcyjna* lub monografii *Aqua valde purificata*,
  - do sporządzania leków jałowych niepoddawanych końcowemu wyjaławianiu należy użyć *wody wyjaławionej*,
- ✓ może być wytwarzana w aptece z wody przeznaczonej do spożycia za pomocą specjalistycznych metod, jednakże w praktyce stosuje się gotowe, butelkowane wody do receptury (woda w pojemnikach),
- ✓ woda w pojemnikach:
  - używana jako rozpuszczalnik do sporządzania leków niejałowych i jałowych,
  - spełnia wymagania jałowości,
  - posiada nowoczesne wygodne i hermetyczne zamknięcie,
  - możliwość wielokrotne pobieranie wody przez korek, bez otwierania butelki - za pomocą strzykawki przez korek lub za pomocą opatentowanego narzędzie, co ogranicza ryzyko wtórnego zanieczyszczenia wody,
  - przechowywanie: 3 lata od daty produkcji, a po otwarciu pojemnika nie dłużej niż 16 h;
- **Woda do wstrzykiwań (*Aqua ad iniectabile*)**
  - ✓ rozpuszczalnik do sporządzania leków pozajelitowych, jałowych preparatów do użytku zewnętrznego,
  - ✓ jałowa – pozbawiona zanieczyszczeń mikrobiologicznych (bakterii i ich przetrwalników, pleśni, grzybów),
  - ✓ apirogenna – pozbawiona substancji gorączkotwórczych,
  - ✓ pozbawiona zanieczyszczeń nierozpuszczalnych,
  - ✓ nie może zawierać środków konserwujących,
  - ✓ w przypadku potrzeby otrzymania wody do wstrzykiwań pozbawionej **tlenu** i **dwutlenku węgla** należy gotować ją przez 10 minut lub wysycić azotem w warunkach aseptycznych;
  - ✓ opakowania: 100, 250, 500 lub 1000 ml
- **Woda do przyrządzania kropli ocznych (*Aqua pro usu ophthalmico*)**
  - ✓ do sporządzania kropli do oczu,
  - ✓ w recepturze aptecznej wg FV V do przyrządzania kropli do oczu używa się wody do wstrzykiwań,
  - ✓ musi być wyjaławiona, nie może zawierać endotoksyn bakteryjnych;
- **Woda do rozcieńczania koncentratów do hemodializy (*Aqua ad dilutionem solutionum concentratarum ad haemodialysim*)**
  - ✓ najczęściej otrzymywana jest metodą destylacji, odwróconej osmozy lub wymiany jonowej;
- w recepturze aptecznej wodę stosuje się również jako:
  - ✓ substancję pomocniczą (w wielu preparatach farmaceutycznych),
  - ✓ oddzielnie zapakowany rozpuszczalnik do produktów gotowych (np. iniekcje),

- ✓ środek myjący.

### **Woda do receptury**

- musi być przechowywana w warunkach zapewniających jej wymaganą czystość mikrobiologiczną,
- opakowania/butelki - o pojemności nie większej niż 1000 ml,
- termin ważności: po otwarciu pojemnika należy wodę zużyć w ciągu 16 h
- na etykiecie powinien znaleźć wpis podający datę i godzinę otwarcia, pojemnika.

### **7.1.2. Współropuszczalniki**

Na poprawę rozpuszczalności niektórych substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych w wodzie stosuje się niewielkiej ilości tzw. współropuszczalniki, jak:

- etanol – stosowany głównie w roztworach do użytku zewnętrznego, w mniejszym do wewnętrznego,
- glicerol – podobnie jak etanol; dodatkowo stosowany w preparatach doustnych jako środek słodzący; w stężeniu powyżej 20% zabezpiecza przed rozwojem drobnoustrojów,
- glikol propylenowy – charakteryzuje się mniejszą lepkością od glicerolu; miesza się w każdym stosunku z wodą; dobry rozpuszczalnik dla wielu substancji leczniczych.

Skuteczność zastosowanego współropuszczalnika można przewidzieć na podstawie stałej dielektrycznej.

## **7.2. Substancje czynne**

Do sporządzenia roztworów wodnych:

- stosowane są substancje czynne w postaci stałej (pochodzenia roślinnego, mineralnego, chemicznego) lub ciekłej,
- konieczna jest znajomość właściwości fizycznych i chemicznych substancji leczniczych, w tym stopnia rozpuszczalności.

Na szybkość rozpuszczania mają także wpływ:

- stężenie substancji leczniczej,
- stopień rozdrobnienia (substancje grubokrystaliczne należy najpierw rozdrobnić przez rozcieranie w moździerzu),
- temperatura rozpuszczalnika – przed czynnością należy sprawdzić wrażliwość substancji czynnej na zmianę temperatury oraz na jego rozpuszczalność w temperaturze pokojowej,
- mieszanie przyrządzanego leku – za pomoc bagietki lub mieszadła laboratoryjnego,
- dodatek substancji pomocniczych.

## 7.3. Substancje pomocnicze

W roztworach wodnych zastosowanie znajdują substancje pomocnicze, w tym:

- solubilizatory,
- środki konserwujące,
- przeciwutleniacze,
- substancje zwiększające lepkość,
- środki poprawiające smak, zapach i kolor,
- substancje zmniejszające napięcie powierzchniowe.

### 7.3.1. Solubilizatory

**Solubilizacja** - proces zwiększenia rozpuszczalności substancji za pomocą tzw. „pośredników rozpuszczania”. Najczęściej stosowane są:

- tenzydy (surfaktanty) - substancje zmniejszające napięcie powierzchniowe, zapewniające zwilżanie powierzchni cząstek substancji leczniczych - preferowane tenzydy niejonowe,
- substancje amfifilowe, tworzące w wodzie micelle, we wnętrzu których mogą się rozpuszczać cząsteczki lipofilowe nierozpuszczalne w wodzie (solubilizacja micelarna).

### 7.3.2. Konserwanty

Wszystkie płynne postaci leku zawierające wodę są dobrym środowiskiem do rozwoju drobnoustrojów. Aby temu zapobiec stosowane są środki konserwujące, pojedynczo lub w mieszaninie (najczęściej 2 związki konserwujące).

Dobry konserwant, oprócz w aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej, powinien być:

- łatwo rozpuszczalny w wodzie,
- aktywny w szerokim zakresie temperatur,
- w niskim stężeniu,
- niedrażniący.

W zależności od postaci leku i miejsca jego podania środki te stosuje się w różnym stężeniu, pojedynczo lub w mieszaninie. Niektóre z nich mają też dodatkowe właściwości, jak np. pirosiarczyn sodu, który należy też do grupy przeciwutleniaczy.

Przykładowe substancje konserwujące stosowane w preparatach do podawania doustnego:

- 1,25 g/l pirosiarczyn sodu i 50 g/l etanol 95° (760 g/l),
- 1,0 g/l hydroksybenzoesan etylu z 2,0 g/l benzoesan sodu i 50 g/l etanolu 95° (760 g/l),
- kwas asorbowy w stężeniu 0,05-0,2%.

## 7.4. Roztwory wodne

Roztwory wodne sporządzane są w wyniku:

- **rozpuszczenia substancji czynnej w wodzie:**
  - ✓ w większości przypadków są to roztwory rzeczywiste, które można sączyć w celu uzyskania przezroczystości,
  - ✓ roztworów w postaci koloidów i zawiesin nie sączymy,
- **ekstrakcji surowców roślinnych:**
  - ✓ rozpuszczalniki: głównie woda lub mieszaniny etanolu z wodą,
  - ✓ każdy z preparatów leczniczych otrzymuje się według ściśle określonych zasad opisanych w monografii Farmakopei Polskiej,
  - ✓ przykłady preparatów leczniczych: napary, odwary, maceraty, wyciągi płynne, nalewki,
- **reakcji chemicznej.**

### 7.4.1. Sporządzanie roztworów wodnych

Generalnie zasada sporządzania roztworów polega na:

- odważeniu odpowiedniej ilości substancji czynnej i rozpuszczeniu jej początkowo w części rozpuszczalnika (woda):
  - ✓ jeżeli przepisano większą ilość składników, należy odważyć pojedynczo kolejne składniki zgodnie z zasadą od najmniejszej ilości i kolejno je rozpuszczać dodając stopniowo rozpuszczalnik
  - ✓ po całkowitym rozpuszczeniu uzupełnić preparat rozpuszczalnikiem do wymaganej masy,
- w celu usunięcia z roztworu cząstek nierozpuszczalnych, w zależności od ich wielkości, roztwór należy przecedzić lub przesączyć:
  - ✓ do cedzenia stosuje się gazę i wate,
  - ✓ do sączenia stosuje się sączki z bibuły filtracyjnej umieszczone w lejku:
    - brzeg sączka - poniżej krawędzi lejka o ok. 0,5 cm,
    - lejek umieścić na statywie, a bezpośrednio pod nim odbieralnik,
- po przeniesieniu roztworu do butelki należy sprawdzić jego masę,
- butelkę zamknąć i nakleić etykietkę z odpowiednim oznakowaniem.

#### Przechowywanie roztworów:

- w szczelnie zamkniętych pojemnikach,
- preparaty jałowe w pojemnikach z aplikatorem i z identyfikacją otwarcia.

W przypadku substancji trudno rozpuszczalnych w wodzie zalecane jest oddzielne ich rozpuszczenie w zlewce; można także zastosować:

- wcześniejsze rozdrobnienie substancji leczniczej, zgodnie z zasadą, że zwiększenie powierzchni rozpuszczania zwiększa szybkość rozpuszczania,
- ogrzewanie na łaźni wodnej do temperatury nie powodującej rozkładu substancji czynnej:
  - ✓ po schłodzeniu do temp. pokojowej należy sprawdzić czy nie następuje rekrytalizacja,
- energiczne mieszanie (bagietka, mieszadło).

W przypadku roztworów wieloskładnikowych zawierających substancje hydrofilowe i lipofilowe oraz mieszaninę rozpuszczalników:

- substancje stałe w zależności od właściwości należy rozpuścić osobno, np. w wodzie i/lub w etanolu,
- dopiero po całkowitym rozpuszczeniu oba roztwory należy ze sobą zmieszać, wprowadzając roztwór etanolowy do wodnego,
- w przypadku roztworów wieloskładnikowych nie należy rozpuszczać substancji leczniczych bezpośrednio w butelce ze szkła oranżowego, gdyż utrudnia to widzenie i kontrolę procesu rozpuszczania.

### **Przykład 1**

**Rp.**

1% Sol. Acidi borici 500,0

M.f. sol.

D.S. Zewnętrznie /5x dziennie.

**1. Rp. (Recipe - Weź).**

**2.** Następnie lekarz wymienia składniki leku recepturowego, ich stężenie i ich ilość: np. 500,0 - końcowa ilość roztworu – wskazuje również na użycie odpowiedniej butelki.

**3. M.F.sol. - oznacza: zmieszaj, zrób roztwór**

- M - misce - zmieszaj
- f - fiat - niech powstanie
- sol. - solutio - roztwór.

**4. D.S. - Da signa - oznacz (dawkowanie)**

W tym miejscu recepty zapisano:

- 5 × - czyli pięć raz dziennie.

Powyższy przykład dotyczy leku do stosowania zewnętrznego (tu do okładów), dlatego butelka będzie oklejona sygnaturą w kolorze pomarańczowym.

Jeśli byłby to płyn do stosowanego wewnętrznego, to sygnatura będzie koloru białego – z napisem „wewnętrznie”.

### **Przykład 2**

**Roztwór zasadowego octanu glinu (*Aluminii subacetatis solutio, płyn Burowa*)**

<b>Skład:</b>	<i>Aluminii sulfas</i>	100,0
	<i>Calcii carbonas praecipitatus</i>	47,0
	<i>Acidum aceticum 311 g/l</i>	120,0
	<i>Aqua</i>	q.s.

- ✓ jest preparatem do stosowania miejscowego o działaniu ściągającym i odkażającym, do okładów w stłuczeniach i obrzękach; obecnie częściej stosowanym preparatem jest **Altacet** (octan i winian glinu),
- ✓ wchodzi też w skład płukanki Parmy,
- ✓ odczyn roztworu jest silnie kwasowy - pH roztworu ok. 2, dlatego nie wolno go stosować w przypadkach otwartych zranień,
- ✓ sporządzanie:
  - **siarczan glinu** rozpuścić (nie ogrzewając) w 250 cz. wody i przesączyć. Przesącz rozcieńczyć wodą do otrzymania roztworu o gęstości 1,138-1,140 g/l,
  - do roztworu siarczanu glinu dodać porcjami, ciągle mieszając, **strąconego węglanu wapnia** utartego z 70 cz. wody, a następnie **kwasy octowego**,
  - mieszaninę pozostawić na 72 godziny w otwartym naczyniu, co pewien czas mieszając - do zaprzestania wydzielania dwutlenku węgla (CO<sub>2</sub>),
  - ciecz z nad osadu zdekantować i przesączyć,
  - oznaczyć zawartość zasadowego octanu glinu i w razie potrzeby rozcieńczyć do stężenia ok. 8,5%,
  - otrzymujemy bezbarwny, przeźroczysty lekko opalizujący roztwór o słabym zapachu kwasu octowego,
- ✓ stosowanie: zazwyczaj w rozcieńczeniu –1 łyżka roztworu na szklanekę wody.

#### 7.4.2. Podział roztworów w zależności od drogi podania

Roztwory stosowane są w różnych postaciach i wprowadzane do organizmu różnymi drogami. **Przyjmując za kryterium podział ze względu na drogę podania** wyróżniamy:

- **roztwory do użytku wewnętrznego (*ad usum internum*)** - doustnie (*per os*):
  - ✓ roztwory (*Solutiones*),
  - ✓ krople - np. nasercowe, uspokajające, żołądkowe, rozkurczowe (*Guttae cardiacaе, G. sedativaе, G. stomachicaе, G. spasmolyticaе*),
  - ✓ mieszanki (*Mixturae*),
  - ✓ zawiesiny (*Suspensiones*),
  - ✓ syropy (*Sirupi*),
  - ✓ soki roślinne i owocowe (*Succi herbarium et acid*),
  - ✓ wyciągi wodne z roślin suchych odwary, napary, macracje (*Decocta, Infusa, Macerationes*);
- **roztwory do użytku zewnętrznego (*ad usum externum*):**
  - ✓ na skórę (*ad usum dermicum*) - roztwory, krople, zawiesiny, emulsje,
  - ✓ wlewy doodbytnicze (*per rectum*) – roztwory,
  - ✓ wlewy dopochwowe (*per vaginum*) – roztwory,
  - ✓ krople do oczu, uszu, nosa, do płukań (*Guttae ophtalmicae, G. otologicae, G. rhinologicae, G. gargarismae*),
  - ✓ zawiesiny (*Lotiones*),

- ✓ inne jak – płukania i płukanki (*Collutoria et gargarisma*);
- **roztwory do stosowania pozajelitowego (płyny infuzyjne):**
  - ✓ roztwory do wstrzykiwań (*Iniectiones*),
  - ✓ płyny do wlewów (*Infundibilia*):
    - płyny infuzyjne muszą spełniać następujące kryteria; być:
      - jałowe,
      - pozbawione konserwantów,
      - apirogenne,
      - wolne od zanieczyszczeń nierozpuszczalnych (mechanicznych).

### 7.4.3. Ogólna charakterystyka roztworów do podania doustnego

Roztwory doustnie:

- działanie miejscowe lub ogólne,
- zawierają 1-ną lub wiele substancji czynnych, w formie stałej lub płynnej, rozpuszczone lub zmieszane z odpowiednim rozpuszczalnikiem lub mieszaniną rozpuszczalników:
  - ✓ preparaty płynne mogą być sporządzane przez rozpuszczenie substancji stałych, rozcieńczenie stężonych preparatów płynnych lub zmieszanie roztworów (dwóch lub kilka),
- mogą zawierać substancje pomocnicze zapewniające trwałość lub też inne pożądane cechy organoleptyczne,
- roztwory do płukania jamy ustnej powinny mieć pH obojętne,
- roztwory do płukania gardła zawierają substancje czynne w większym stężeniu niż do płukania jamy ustnej:
  - ✓ oba roztwory stosowane są zazwyczaj po rozcieńczeniu wodą bezpośrednio przed użyciem,
- roztwory do irygacji – najczęściej roztwory izotoniczne, ale również roztwory hipertoniczne,
- w przypadku roztworów do użytku wewnętrznego należy każdorazowo przeprowadzać kontrole dawek jednorazowych i dobowych.

### 7.4.4. Ogólna charakterystyka niektórych roztworów do podania zewnętrznego

**Roztwory do stosowania na skórę**

- są to płynne preparaty o **różnej lepkości**, zawierające 1-ną lub kilka substancji leczniczych,
- rozpuszczalniki: głównie woda, roztwory wodno-etanolowe, alkohole i/lub glikole,
- roztwory wodne powinny mieć pH zbliżone do pH fizjologicznego skóry,
- substancje pomocnicze: między innymi substancje stabilizujące, konserwujące i zwiększające lepkość,
- roztwory przeznaczone na uszkodzoną skórę:
  - ✓ muszą być jałowe,
  - ✓ nie powinny zawierać substancji konserwujących i drażniących,



- ✓ powinny zawierać dodatek substancji stabilizujących: izotonizujących i regulujących wartość pH - ze względu na kontakt z otwartą raną.

### **Roztwory do ucha**

- są to płynne preparaty zawierające 1-ną lub kilka substancji czynnych,
- rozpuszczalniki: woda, glicerol lub glikol propylenowy gwarantujące bezpieczne podanie do przewodu słuchowego,
- mogą zawierać substancje pomocnicze, np.:
  - ✓ przeciwutleniacze, zwiększające lepkość, zmniejszające napięcie powierzchniowe, buforujące czy konserwujące,
- roztwory przeznaczone do zranionego ucha muszą być jałowe,
- zastosowanie: przeciwbakteryjne lub przeciwzapalne, do rozmiękania woskowiny usznej i przemywania uszu.

### **Roztwory do nosa**

- są to płynne preparaty zawierające 1-ną lub kilka substancji leczniczych,
- wprowadzane do jam nosowych za pomocą kropli lub rozpyleń,
- rozpuszczalnik: zwykle woda, ale mogą być zastosowane współrozpuszczalniki,
- roztwory wodne powinny być izotoniczne o wartości pH zbliżonej do fizjologicznego,
- mogą zawierać substancje pomocnicze zapewniające trwałość, zwiększające lepkość (np. solubilizatory czy substancje konserwujące).

### **Roztwory do irygacji**

- płukanie jam nosa i zatok (nazywane irygacją),
- wspomagają leczenie różnych schorzeń błony śluzowej i zatok przynosowych, począwszy od ostrych stanów zapalnych w przebiegu infekcji wirusowych, po przewlekłe dolegliwości np. na tle alergicznym, u wielu osób stanowią także element codziennej higieny,
- zmniejszają gęstość zalegającej wydzieliny i ułatwiają jej usuwanie, poprawiają transport rzęskowo-śluzowy i wentylację zatok oraz zmniejszają ryzyko zakażenia bakteryjnego. Zabieg często wskazany w opiece pooperacyjnej (np. u pacjentów po przebytej operacji przegrody) - przyczynia się do usunięcia zalegającego śluzu i skrzepów,
- stosowane roztwory izotoniczne lub hipertoniczne:
  - ✓ do płukania najczęściej wykorzystuje się 0,9% roztwory soli (sól fizjologiczna), a także roztwory naturalnej solanki mineralnej lub soli morskiej (często wzbogaconej pierwiastkami śladowymi - jonami manganu, miedzi czy cynku),
  - ✓ hipertoniczne roztwory soli soli/wody morskiej wpływają także na zmniejszenie obrzęku i związanymi z tym dolegliwościami — uczucia rozpierania, bólu głowy, niedrożności nosa:
    - gorzej tolerowane przez pacjentów ze względu na działania niepożądane: uczucie podrażnienia śluzówki nosa, dyskomfort, ból podczas aplikacji.

### **Roztwory do wlewów doodbytniczych**

- są to roztwory hipertoniczne o działaniu przeczyszczającym,

- najczęściej zawierają chlorek sodu, wodorowęglan sodu lub diwodorofosforan sodu – stosowane jako pojedyncze składniki roztworu lub w mieszaninie z dodatkiem mydła,
- rozpuszczalnik: zwykle woda (ale może być olej).

**Roztwory do oczu** – temat osobnych wykładów.

#### 7.4.5. Dawkowania roztworów

**Roztwory do użytku wewnętrznego:**

- **odmierzone łyżeczką, łyżką lub miarką** – zalecane łyżeczka lub miarka (5 ml),
- pomiędzy pojemności łyżeczki (3 – 8 ml) lub łyżki (9 – 25 ml) mogą różnice w wielkości, co może spowodować zmniejszenie dawki jednorazowej lub przedawkowanie,
- **odmierzone kroplami:**
  - kropplomierz: zgodnie z FP XII standardowy kropplomierz utrzymywany pionowo, powinien zapewnić wypływ 1 kropli roztworu / 1 sekundę.
  - **Przykładowo:** masa 20 kropli wody w temp 20°C (+/- 1°C) wynosi 1000mg (+/- 50mg), co oznacza, że masa 1 kropli wynosi 50mg,
  - wprowadzenie współrozpuszczalnika (np. etanol) zmienia te wartości.

#### 7.4.6. Przykłady roztworów wodnych używanych w recepturze:

- **Woda wapienna (*Aqua Calcis*), FP IV**
  - ✓ roztwór wodorotlenku wapnia (0,15 -0,17 %) powstały na skutek reakcji tlenku wapnia z wodą,
  - ✓ roztwór przechowuje się z osadem nierozpuszczalnego wodorotlenku wapnia,
  - ✓ na krótko przed użyciem jest zlewany znad osadu i sączony,
  - ✓ charakteryzuje się wysokim pH (pH 13),
  - ✓ woda wapienna jest roztworem nasyconym w temperaturze pokojowej,
  - ✓ rozpuszczalność wodorotlenku wapnia maleje wraz ze wzrostem temperatury, dlatego roztworu nie powinno się ogrzewać, ponieważ wraz ze zmianą temperatury może dochodzić do wytrącania się Ca (OH)<sub>2</sub> i zmiany pH roztworu,
  - ✓ zastosowanie: wchodzi w skład preparatów stosowanych w przypadku łojotoku, rumienia, pokrzywki, owrzodzeń, wyprysków alergicznych i innych stanów zapalnych skóry (zmniejsza pory i zwęża naczynia krwionośne, przez co zmniejsza obrzęki skórne).
- **Nadtlenek wodoru 3 % (*Hydrogenii peroxydum 3 per centum, woda utleniona*)**
  - ✓ woda utleniona jest roztworem nadtlenku wodoru w wodzie, przygotowywanym przez rozcieńczenie 10- krotne perhydrolu (Perhydrol jest to 30% wodny roztwór nadtlenku wodoru H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - Wykaz A),

- ✓ jeśli przygotowujemy wodę utlenioną w aptece to, należy opakowanie opatrzyć informacją: „Przechowywać w zimnym miejscu”,
  - ✓ zastosowanie: działanie odkażające, do przemywania ran; po rozcieńczeniu można również stosować jako środek do płukania jamy ustnej (choroby przyzębia), do przepłukiwania kieszonek dziąsłowych w stanach zapalnych.
- **Roztwór zasadowy octanu glinu, czyli Płyn Burowa**
    - ✓ zawartość zasadowego octanu glinu 7,5 – 8,5%,
    - ✓ pH ok. 2,
    - ✓ roztwór koloidalny,
    - ✓ Płyn Burowa należy przechowywać w temperaturze nie wyżej niż 15°C w zamkniętych pojemnikach,
    - ✓ roztworu nie należy ogrzewać, gdyż będzie żelować!!!
    - ✓ zastosowanie: roztwór działa ściągająco i antyseptycznie; stosuje się go do okładów na stłuczenia w rozcieńczeniu 1: 5.
- **Octanowinian glinu (*Aluminium acetotataricum*)**
    - ✓ działanie jak Płyn Burowa.
- **Roztwór wodny jodu (*Iodi solutio aquosa, Płyn Lugola*)**
    - ✓ zaliczany jest do grupy leków farmakopealnych,
    - ✓ czerwono-brunatna ciecz, zawierająca 1% jodu oraz 2% (lub 5%) jodku potasu (jako stabilizator) rozpuszczonych w wodzie destylowanej:
      - Płyn Lugola stanowi przykład roztworu solubilizowanego jodu, który w wodzie jest nierozpuszczalny,
    - ✓ zastosowanie: działanie przeciwbakteryjne, antywirusowe oraz przeciwgrzybicze; w celu dezynfekcji zdrowej skóry, oczyszczania drobnych skaleczeń, zadrapań i otarć oraz do odkażania gardła i usuwania nalotu z migdałków:
      - niewskazane jest stosowanie Płynu Lugola w postaci nierozcieńczonej na otwarte rany oraz oparzenia (można jedynie przemywać ich brzegi),
      - przyjęcie zbyt dużej dawki jodu może doprowadzić do nadczynności tarczycy, czyli stanu, w którym tarczyca produkuje za dużo hormonów (T3 - trójjodotyroniny i T4- tyroksyny) w stosunku do potrzeb organizmu,
    - ✓ w niektórych przypadkach należy preparat odpowiednio rozcieńczyć:
      - do płukania gardła: 10 kropli na szklankę (ok. 200 ml) przegotowanej wcześniej wody,
      - do pędzlowania migdałków: 10 kropli wodnego roztworu jodu rozcieńcza się z 50 ml gliceryny,
      - podczas obu tych czynności należy uważać, aby nie połknąć używanego płynu,
      - przygotowanie: jodek potasu należy rozpuścić w niewielkiej objętości wody i w tym stężonym roztworze jodku potasu rozpuszcza się jod. Po całkowitym rozpuszczeniu należy uzupełnić układ wodą do 100 gramów,
    - ✓ przechowywanie: gotowy Płyn Lugola przechowuje się w naczyniach szklanych, chroniąc go przed światłem.

### ***Uwaga***

- różnice między płynem Lugola a jodyną,
  - ✓ różnice w zawartości alkoholu lub jego braku:
    - **Płyn Lugola** zawiera w swoim składzie, jod, jodek potasu i wodę destylowaną - może być stosowany doustnie
    - **Jodyna** zawiera alkohol etylowy – to 3% roztwór jodu w wodno-etanolemym roztworze jodku potasu; jest stosowana przede wszystkim do dezynfekcji drobnych ran/zadrapań.

## **7.5. Roztwory zapasowe, rozcieńczone**

W praktyce recepturowej stosuje się roztwory określanych różnymi terminami, jak: **solutio, aqua, dilutus, concentratus** czy **liquor**.

### **7.5.1. Roztwory zapasowe**

Roztwory zapasowe to roztwory sporządzane w celu ułatwienia i przyspieszenia wykonania leków płynnych, w skład których wchodzi substancje trudno rozpuszczalne.

#### ***Przykład***

- Solutio Erlenmeyeri (trwałość 10 dni),
- Sol. 3% Acidum boricum (trwały 30 dni).

### **7.5.2. Roztwory rozcieńczone**

W aptece, celem ułatwienia pracy, stosuje się rozcieńczenia niektórych roztworów.

Najczęściej otrzymuje się je przez rozcieńczenie roztworów o wyższym stężeniu (**dilutiones**), np.: rozcieńczenie etanolu, kwasu solnego, kwasu mlekowego czy formaldehydu.

Roztwory o wymaganym rozcieńczeniu przygotowuje się przez rozcieńczenie stężonego roztworu wodą.

## **7.6. Wody aromatyczne (*Aquae aromaticae*)**

### **Wody aromatyczne**

według FP IV są to bezbarwne, przezroczyste, niekiedy słabo opalizujące rozcieńczone, wodne roztwory olejków eterycznych lub przepisanych

**substancji wonnych o zapachu i smaku właściwym dla substancji rozpuszczanych.**

**Wody aromatyczne są niestabilną postacią leku**, stąd należy przygotowywać te roztwory w niewielkich ilościach:

- preparaty te są podatne na rozwój bakterii, a substancje aromatyczne łatwo ulegają utlenianiu pod wpływem tlenu, dlatego do ich przygotowania stosuje się wodę oczyszczoną świeżo przegotowaną i ostudzoną do temp. 40-50°C. Takie postępowanie ma na celu usunięcie z wody rozpuszczonego w niej tlenu oraz unieszkodliwienie bakterii.

W skład olejków eterycznych wchodzi substancje trudno rozpuszczalne w wodzie, dlatego wody aromatyczne stanowią układ o częściowej dyspersji molekularnej i koloidalnej:

- roztwory olejków eterycznych w wodzie: najczęściej sporządzane w stosunku 1:1000 (nasycone roztwory).

Przechowywanie i termin ważności:

- przechowywać w szczelnych naczyniach nie dłużej niż 3 miesiące w temperaturze pokojowej, chronić od światła,
- zbyt niska temperatura przechowywania może spowodować wytrącenie się olejku eterycznego z roztworu.

### **7.6.1. Metody otrzymywania wód aromatycznych**

Do XV wieku jedyną stosowaną metodą otrzymywania wód aromatycznych była destylacja surowca o właściwościach aromatycznych z parą wodną:

- aparatura składała się z kociołka, kolby destylacyjnej, chłodnicy i naczynia do zbierania gotowego produktu,
- wykonanie: para wodna, z kociołka z podgrzaną wodą, dostawała się do kolby z surowcem, po czym uwalniała z niego olejki eteryczne. Tak wzbogacona skraplała się w chłodnicy i dostawała do naczynia końcowego, gdzie frakcja olejków zbierała się u góry, a docelowa woda aromatyczna – na dole.

**Obecnie do przygotowania wód aromatycznych stosujemy 3 metody:**

- **destylacja z parą wodną surowców zielarskich:**
  - ✓ metodą destylacji otrzymuje się olejki eteryczne, a woda aromatyczna jest destylatem pozostałym po oddzieleniu olejku od fazy wodnej. Obecnie metoda ta jest bardzo rzadko stosowana;
- **bezpośrednie rozpuszczenie olejku eterycznego w wodzie bez zastosowania substancji pomocniczych:**
  - ✓ olejek eteryczny miesza się z wodą w stosunku 1: 1000, następnie wytrząsa kilkakrotnie w ciągu 1h i pozostawia w temperaturze pokojowej do odstania na 24h. Po tym czasie uzyskany roztwór przesącza się przez bibułę.

**Przykład:**

woda różana (*Rosae aqua*);

- **rozpuszczenie olejku eterycznego w wodzie z zastosowaniem substancji pomocniczych (np. talk):**
  - ✓ **talk** pełni rolę środka zwiększającego powierzchnię właściwą olejku eterycznego, przyspieszając i polepszając jego rozpuszczanie w wodzie,
  - ✓ przygotowanie wody aromatycznej z talkiem:
    - metoda polega na roztarciu w moździerzu olejku eterycznego z talkiem w proporcji 1:10 i zmieszaniu z 1000 cz. wody,
    - tak otrzymaną mieszaninę wytrząsa się kilkakrotnie w zamkniętym naczyniu i przesącza przez bibułę, do uzyskania przezroczystego przesączu,

**Przykłady:**

  - woda koprowa (*Foeniculi Aqua*) o działaniu regulującym trawienie, np. stosowana w kolkach (FP III),
  - woda miętowa (*Aqua Menthae piperitae* FP XII, **Suplement 2022**) stosowana w zaburzeniach przewodu pokarmowego lub jako substancja poprawiająca smak i zapach postaci leków.

#### **Dopuszczone jest też stosowanie:**

- **dotatku etanolu** - rozpuszczenie olejku eterycznego w wodzie z zastosowaniem etanolu,

**Przykład**

  - woda kolendrowa (*Aqua Coriandii*)
- **dotatku solubilizatora** – pozwala na uzyskanie koncentratów wód aromatycznych:
  - ✓ ich zastosowanie pozwala uzyskać wodę aromatyczną o stężeniu około 10-krotnie większym,
  - ✓ najczęściej jako solubilizatory stosuje się tenzydy, np. Polisorbat 80,

**Przykład**

  - koncentrat wody miętowej (*Menthae piperitae aqua concentrata*) - przed użyciem należy koncentrat rozcieńczyć.

#### **7.6.2. Aromaterapia - terapia przy użyciu olejków eterycznych**

Aromaterapia w lecznictwie jest stosowana głównie jako uzupełnienie terapii lub w tzw. medycynie alternatywnej. To znana i popularna metoda polegająca na usuwaniu dolegliwości poprzez stosowanie naturalnych roślinnych olejków eterycznych. Stosując olejki można uzyskać działanie uspokajające, relaksujące, znieczulające oraz energetyzujące.

W terapii stosuje się zarówno pojedyncze olejki eteryczne lub ich kompozycje. Cechą wspólną wszystkich stosowanych w medycynie olejków eterycznych jest działanie przeciwdrobnoustrojowe - łączy je lipofilność, dzięki której mogą z łatwością przenikać do komórek bakterii

Niektóre z olejków eterycznych działają również przeciwzapalnie i są stosowane w przypadku infekcji sezonowej. Aromaterapia pozytywnie wpływa, na klirens śluzowo-

rzęskowy, dzięki czemu następuje efektywniejsze usuwanie śluzu z dróg oddechowych.

Olejki eteryczne najczęściej wprowadzane są do organizmu drogą oddechową (na zasadzie wdychania i inhalacji parowej). Składniki aktywne olejków oddziałują wówczas bezpośrednio na drogi oddechowe – a więc główne miejsce inicjacji i rozwoju infekcji przeziębieniowych. Dzięki temu, nie lecząc, poprawiają ogólny stan zdrowia i samopoczucie:

- dla przykładu olejek goździkowy może wzmocnić odpowiedź immunologiczną poprzez wpływ na zwiększenie produkcji limfocytów.

Pacjenci chętnie korzystają z aromaterapeutycznego masażu (ogólny lub miejscowy) z wykorzystaniem olejków eterycznych rozpuszczonych w olejach roślinnych, jak np. olejek eukaliptusowy, olejek pichtowy, olejek rozmarynowy oraz olejek cyprysowy.

Popularne są też aromaterapeutyczne kąpiele (ogólne lub miejscowe - kompresy) z zastosowaniem olejku lawendowego, olejku cytrynowego oraz olejku sandałowego.

Aktualnie polskie apteki oferują około 90 produktów zawierających olejki eteryczne.

Olejkami eterycznymi, które dzięki swoim właściwościom mogą z dobrym skutkiem oddziaływać na organizm chorego są m.in.:

- Olejek rozmarynowy,
- Olejek cytrynowy,
- Olejek goździkowy,
- Olejek eukaliptusowy,
- Olejek lawendowy,
- Olejek sandałowowy.

## 8. Preparaty apteczne syropy, eliksiry, miody apteczne

Wraz z upływem czasu zmianie podlega zakres i charakter wykonywanych w aptekach leków. Niektóre z płynnych postaci leków wykonywane są dziś sporadycznie, jak chociażby syropy, miody lecznicze, wody aromatyczne czy też „owiane” tajemnicą eliksiry.

### 8.1. Syropy (*Sirupi*)

Syropy stanowią stężone roztwory najczęściej sacharozy (co najmniej 45% (m/m), bądź innych cukrów lub alkoholi wielowodorotlenowych rozpuszczonych w wodzie. W powszechnie stosowanym syropie prostym stężenie sacharozy wynosi 64%.

Zgodnie z farmakopealną definicją (FP XII) **syropy są preparatami wodnymi podawanymi doustnie, wyłącznie do użytku wewnętrznego:**

- **są płynnymi postaciami leku przeznaczonymi do podania doustnego charakteryzującymi się słodkim smakiem, lepką konsystencją i przeważnie kwaśnym odczynem pH**

Nasycone roztwory cukru, o wysokim stężeniu sacharozy (64% i powyżej) wykazują dużą trwałość, ponieważ w takich roztworach utrzymuje się **wysokie ciśnienie osmotyczne**, które gwarantuje stabilność roztworu.

Wysokie stężenie sacharozy zapobiega rozwojowi drobnoustrojów przez to, że tracą one wodę na skutek plazmolizy (\*) komórek, co w następstwie pozbawia je możliwości rozwoju.

Im mniejsze stężenie cukru w syropie, tym mniejsze ciśnienie osmotyczne i większe ryzyko rozwoju drobnoustrojów. Syropy o zawartości mniejszej niż 64% są nietrwałe, łatwo ulegają pleśnieniu i fermentacji.

**\* Plazmoliza** - zjawisko odstawania protoplastu od ściany komórkowej, w wyniku utraty wody.

**Syropy wykazują działanie bakteriostatyczne, tzn.** hamują rozwój i rozmnażanie się bakterii, nie zabijające ich (w odróżnieniu od nich środki bakteriobójcze zabijają komórki bakteryjne). Po rozcieńczeniu syropu bakterie szybko namnażają się w nim, dzięki obecności sacharozy jako dobrej pożywki.



Przy stężeniu sacharozy poniżej 64%:

- rozwijające się mikroorganizmy osmofilne powodują enzymatyczną hydrolizę sacharozy na cukry proste (cukier inwertowany) z udziałem inwertazy. W wyniku dalszego rozkładu cukru inwertowanego następuje zakwaszenie preparatu,
- w syropie może także nastąpić fermentacja alkoholowa wywołana przez drożdże lub zjawisko ześluzowacenia syropu w obecności drobnoustroju *Leuconostoc mesenteroides*,
- z w/w względu w syropach stosuje się dodatek substancji konserwujących oraz przeciwutleniaczy, np. dodatek etanolu, który działa konserwująco.

Sama sacharoza nie ma właściwości bakteriobójczych:

- w syropie występuje w stosunku 1,8: 1, gdzie 1 to ilość rozpuszczalnika,
- wysokie stężenie sacharozy w syropie ma słabe działanie przeciwkaszlowe, działanie osłaniające i powlekające błony śluzowe,
- sacharoza może zostać zastąpiona częściowo lub w całości innym cukrem lub alkoholem wielowodorotlenowym np.: sorbitolem czy glicerolem; przykładowo:
  - ✓ **sorbitol** stosowany jest w syropach dla chorych na cukrzycę,
  - ✓ **glicerol** jest tłustą, gęstą, bezbarwną cieczą. Jego obecność w syropach na kaszel suchy powoduje, że błona śluzowa dróg oddechowych, w szczególności gardła, powleka się filmem ochronnym, który ochrania ją przed działaniem drażniących czynników zewnętrznych mogących wywoływać odruch kaszlu:

W wysokich stężeniach cukru, zwłaszcza w przypadku zmian temperatury przechowywania, istnieje możliwość **krystalizacji** cukru:

- zjawisku temu można zapobiec przez dodanie do syropu glicerolu, sorbitolu lub cukru inwertowanego (\*\*).

Aby zapobiec zjawisku krystalizacji do lecznictwa wprowadzono syrop z dodatkiem **cukru inwertowanego**:

- w tym celu stosuje się mieszaninę cukru inwertowanego i sacharozy (w stosunku 2/3: 1/3),
- syrop ten jest słodszy od syropu zwykłego, bardziej stężony, a więc i trwalszy,
- jest to spowodowane właściwościami fruktozy, która jest lepiej rozpuszczalna w wodzie, a także słodsza od sacharozy.

**\*\* Cukier inwertowany ( syrop cukru inwertowanego)** – to produkt hydrolizy sacharozy na mieszaninę glukozy i fruktozy (w równych ilościach)

- w porównaniu od sacharozy jest lepiej rozpuszczalny w wodzie, słodszy, wolniej krystalizuje oraz wykazuje mniejszą higroskopijność,
- zwykle występuje w postaci roztworu, czyli syropu cukru inwertowanego.

### 8.1.1. Rozpuszczalniki

Do sporządzania syropów należy stosować **wodę o odpowiedniej czystości** oraz zapewnić odpowiednie warunki sporządzania, zabezpieczające przede wszystkim

przed zanieczyszczeniami drobnoustrojami. W większości syropów cukier rozpuszcza się w podwyższonej temperaturze.

Dodatek etanolu obniża rozpuszczalność sacharozy w wodzie:

- jeżeli syrop leczniczy zawiera etanol, to stężenie cukru musi być mniejsze ze względu na jego zmniejszoną rozpuszczalność w etanolu,
- dzieciom do 7 roku życia nie powinno się podawać syropów zawierających etanol.

### **8.1.2. Substancje pomocnicze w syropach**

Środki pomocnicze w syropach w zastosowanych ilościach nie powinny:

- wywierać własnego działania farmakologicznego,
- wchodzić w reakcje z substancjami leczniczymi,
- obniżać trwałości leku oraz dostępności biologicznej substancji leczniczej.

W skład syropów wchodzi między innymi:

- środki konserwujące - zalecane ze względu na niekorzystny wpływ drobnoustrojów na trwałość syropów, np.:
  - ✓ kwas benzoesowy lub benzoesan sodu w stężeniach 0,1 lub 0,2%,
  - ✓ kwas sorbowy lub jego sól potasowa w stężeniach 0,1 - 0,15%,
  - ✓ mieszanina Nipagin M i P w stężeniach 0,1 lub 0,15%,
  - ✓ olejki eteryczne – niektóre olejki eteryczne lub ich składniki wskazują właściwości p/drobnoustrojowe, np. tymol oraz etanol w stężeniach 15-20% (np. Syrop Tymiankowy Złożony),
  - ✓ FP V poleca mieszaninę 1,25 g/l pirosiarczanu sodu i 50 g/l etanolu (760 g/l) lub 1,0 g/l 4-hydroksybenzoesanu etylu z 2,0 g/l benzoesanu sodu i 50 g/l etanolu (760 g/l),
  - ✓ sposób wprowadzania do preparatu substancji konserwujących:
    - z reguły rozpuszcza się je bezpośrednio w syropie na ciepło (80°C),
    - jeśli całkowicie nie rozpuszczają się w syropie należy rozpuścić je w niewielkiej ilości etanolu lub glikolu propylenowego i wymieszać z syropem;
- glicerol – zapobiega wykrystalizowaniu glukozy;
- przeciwutleniacze:
  - ✓ stosowane w przypadku zawartości w syropie substancji leczniczych wrażliwych na utlenianie,
  - ✓ najczęściej stosowany jest pirosiarczan sodu;
- środki poprawiające smak, zapach i zabarwienie:
  - ✓ nie mają wpływu na efekt leczniczy,
  - ✓ zastosowanie mają zarówno substancje syntetyczne jak i naturalne,
  - ✓ substancje syntetyczne - przykładowo wanilina,
  - ✓ substancje naturalne:
    - karmel albo barwniki dobrze rozpuszczalne w wodzie,

- olejek pomarańczowy, cytrynowy, esencja bananowa – wykazują małą rozpuszczalność w wodzie; w praktyce należy je rozpuścić w etanolu i zmieszać z syropem,
- syrop malinowy (*Sirupi Rubi idaei*) lub syrop wiśniowy (*Sirupi Cerasi*):
  - syropy te mają odczyn kwaśny – należy na to zwrócić szczególną uwagę przy sporządzeniu preparatów,
  - mogą wpływać niekorzystnie na środowisko i wywołać niezgodności (np. pogorszenie rozpuszczalności lub nawet wytrącanie substancji leczniczych);
- środki aromatyzujące i sztuczne środki słodzące:
  - ✓ słodki smak sacharozy często nie jest wystarczający do zamaskowania nieprzyjemnego smaku substancji czynnej,
  - ✓ najczęściej stosuje się dodatek substancji aromatyzujących i sztucznych środków słodzących (sacharyna, cyklamian sodu, Aspartam).

### 8.1.3. Przyrządzanie syropów w warunkach aptecznych

Stałe substancje czynne rozpuszczają się w syropie bardzo powoli. Stąd też zalecane jest ich rozpuszczanie w ogrzanym syropie. W celu zwiększenia rozpuszczalności substancji czynnych stosuje się też dodatek glicerolu, glikolu propylenowego lub etanolu.

Syropy w warunkach aptecznych przyrządza się jedną z dwóch metod:

**Metoda 1** - przygotowanie na gorąco:

- w tych warunkach sacharoza rozpuszcza się szybciej i lepiej,
- czasu ogrzewania jest ograniczony, co zapobiega zwiększeniu hydrolizy sacharozy,
- przygotowanie:
  - ✓ przez rozpuszczenie przepisanej ilości cukru we właściwym rozpuszczalniku (woda lub inny płyn) i zagotowaniu mieszaniny - ok. 2 minuty w stanie wrzenia (przemysłowo - w kotłach z płaszczem wodnym),
  - ✓ po czym gorący syrop należy przecedzić przez gęstą tkaninę i uzupełnić wodą do przepisanej ilości,
  - ✓ następnie płyn rozlać do suchych, uprzednio wyjałowionych butelek wypełniając je całkowicie,
  - ✓ butelki należy natychmiast szczelnie zamknąć:
    - jeśli gorący syrop został rozlany do butelek, to po ostudzeniu należy zawartość butelek dokładnie wymieszać – ponieważ skraplająca się woda w szyjce rozcieńczy górną część roztworu, co może sprzyjać rozwojowi drobnoustrojów,
    - niektórzy autorzy zalecają dodanie kilku kropel etanolu na powierzchnię syropu przed zamknięciem butelki - alkohol nie rozpuszcza się w stężonym syropie, a jego pary hamują rozwój mikroorganizmów (pleśni, drożdży),
- przykładem syropów wykonywanych na ciepło są syrop prosty i prawoślazowy.

## **Metoda 2** - na zimno (rzadko stosowana)

- ma zastosowanie, gdy syrop będzie zawierał substancje czynne wrażliwe na podwyższoną temperaturę,
- przygotowanie:
- w tej metodzie przez warstwę cukru przepuszcza się w wodę lub inny rozpuszczalnik bez ogrzewania, w perkolatorze lub innym naczyniu o zbliżonym kształcie:
  - ✓ na dnie naczynia umieszcza się warstwę filtracyjną; wsypuje cukier i z góry wlewa się wodę lub inny roztwór, którym ma być rozpuszczony,
  - ✓ pierwsze porcje są zwykle zbyt rozcieńczone, dlatego zlewa się je z powrotem do naczynia - tak postępuje aż do całkowitego rozpuszczenia cukru,
  - ✓ syrop otrzymany w ten sposób jest klarowny i nie wymaga sączenia;
- na zimno syropy otrzymuje się również przez:
  - ✓ zmieszanie składników płynnych z syropem prostym (np. syrop z owocni pomarańczy gorzkiej),
  - ✓ rozpuszczenie stałej substancji czynnej w odpowiednim syropie (np. syrop z sulfogwajakolem).

### **8.1.4. Trwałość syropów**

Syropy to leki recepturowe o ograniczonej trwałości fizykochemicznej i mikrobiologicznej, dlatego ich okres ważności nie powinien przekroczyć 14 dni.

Po otwarciu opakowania okres ten się skraca z powodu możliwości rozwoju drobnoustrojów w preparacie.

Na trwałość syropu wpływają:

- jego stężenie,
- zastosowane środki konserwujące,
- czynniki zewnętrzne, jak światło, podwyższona temperatura,
- warunki przechowywania - w temperaturze nie wyższej niż a niż 25°C, najlepiej w chłodnym miejscu.

### **8.1.5. Zastosowanie syropów**

W preparatyce aptecznej syropy wykorzystywane są jako:

- preparaty lecznicze:
  - ✓ bezpośrednia forma podania rozpuszczonych w nich substancji czynnych, stałych lub płynnych (np.: syrop tymiankowy złożony, syrop z sulfogwajakolem),
  - ✓ forma podania zawieszonych substancji czynnych,
- wspomagające działanie innych leków recepturowych (*adiuvans*),
- pełniące funkcję nośników substancji czynnych (np. syrop prosty, prawoślazowy i pomarańczowy),

- środki poprawiające smak i zapach roztworów i mieszanek (*corrigen*s).

Syropy złożone działające przeciwkaszlowo i wykrztuśnie:

- Syrop kreozytowy złożony (*Creosoti sirupus compositus*),
- Syrop sosnowy złożony (*Pini sirupus compositus*),
- Syrop tymiankowy złożony (*Thymi sirupus compositus*).

Syropy wspomagające działanie innych leków zawierające wyciągi z roślin leczniczych:

- Syrop z korzenia prawoślazu (*Althaeae sirupus*),
- Syrop z korzenia żywokostu (*Symphyti sirupus*),
- Syrop z ziela tymianku (*Thymi sirupus*).

Syropy stosowane do poprawienia smaku, zapach i wyglądu leków płynnych:

- Syrop zwykły (*Sirupus simplicis*),
- Syrop pomarańczowy (*Aurantii sirupus*),
- Syrop wiśniowy (*Ceresi sirupus*),
- Syrop malinowy (*Rubi idaei sirupus*).

Przemysł farmaceutyczny produkuje syropy dla dzieci i dorosłych, zawierające substancje lecznicze o różnym działaniu farmakologicznym wykrztuśnym, przeciwkaszlowym czy uspokajającym; przykładowo:

- Syrop wapniowy (*Calcium sirupus*),
- Syrop z sulfogwajakolem (*Sulfoguaiacoli sirupus*),
- Syrop z doksycykliną (*Vibramycin sirupus*),
- Syrop malinowy (*Rubi idaei sirupus*).

Zastosowanie lecznicze syropów:

- najczęściej w chorobach dróg oddechowych - zawarte w syropach substancje czynne wykazują działanie:
  - ✓ wykrztuśne, mukolityczne - powodują upłynnienie i zmniejszenie lepkości śluzu znajdującego się w drogach oddechowych (np. wyciągi z surowców roślinnych jak syrop sosnowy złożony, syrop z cebuli, karbocysteina, chlorowoderek bromheksyny, chlorowoderek ambroksolu),
  - ✓ przeciwkaszlowe (bromowodór dekstrometofanu, cytrynian okseladyny),

ale też jako:

- preparaty o działaniu p/bólowym, p/gorączkowym (z paracetamolem) i p/zapalnym (z salicylanem choliny),
- preparaty o działaniu uspokajającym, np. syrop z hydroksyzyną,
- preparaty o działaniu p/ histaminowym i p/alergicznym, np. preparaty zawierające chlorowoderek prometazyny, fumaran klemastyny,
- preparaty o działaniu przeczyszczającym, np. syrop z laktulozą, syropy zawierające wyciągi z surowców roślinnych, jak: korzeń rzewienia, kora kruszyny, owoce kopru włoskiego czy kminku,
- nośnik antybiotyków, np. amoksycylina, doksycyklina,
- nośnik związków wapnia, np. Calcium (syrop).

### 8.1.6. Farmakopealne przepisy syropów (5 monografii)

Farmakopea Polska XI zawiera pięć monografii szczegółowych syropów:

#### 1. Syrop zwykły (*Sirupus Simplex*, syrop prosty), FP XI (FP V tom III, syn.: *Sirupus sacchari*)

Syrop prosty jest wodnym roztworem sacharozy o stężeniu **64%**:

- jest podstawowym syropem stosowanym w praktyce aptekarskiej,
- służy on jako nośnik do wielu substancji leczniczych,
- stężenie sacharozy w tym preparacie na ogół nie przekracza 64% (inaczej, to 64% procentowy roztwór sacharozy w wodzie),
- wg FP syrop nie powinien zawierać cukru inwertowanego (sprawdzanie odczynnikami Fehlinga),
- stężenie sacharozy w syropie prostym według:
  - ✓ FP - 64,0%,
  - ✓ USP - 65,4%,
  - ✓ BP - 66,7%.

Przygotowanie wg Monografii FP:

- należy rozpuścić na gorąco 64 części sacharozy w 36 częściach wody, po czym roztwór należy doprowadzić do wrzenia,
- następnie syrop przesączyć na gorąco i uzupełnić gorącą wodą do przepisanej ilości,
- prawidłowy skład syropu sprawdza się przez:
  - ✓ pomiar gęstości (1,310-1,320 g/ml) i pH (6,5-7,5),
  - ✓ współczynnik załamania światła,
  - ✓ współczynnik skręcalności właściwej.

Syrop prosty znajduje zastosowanie jako:

- preparat wyjściowy do otrzymywania innych syropów,
- środek poprawiający smak innych leków płynnych (np. mieszanki, inne syropy),
- środek wiążący i utrzymujący wilgoć w tabletkach, granulatach,
- środek powlekający w drażetkach.

Ponadto ze względu na właściwości słabo redukujące może być korzystnym środowiskiem dla substancji czynnych łatwo utleniających się, jak np. kwas askorbowy.

#### 2. Syrop prawoślazowy (*Althaeae Sirupus*, syrop ślazowy), FP XI

Syrop ten jest gęstą, lepłą przezroczystą cieczą o żółtawej barwie, swoistym zapachu i smaku.

Przygotowanie:

otrzymuje się go przez rozpuszczenie na gorąco sacharozy w maceracie z korzenia prawoślazu:

- najpierw przygotowuje się macerat, którego przyrządzenie polega na 3 godzinnej maceracji korzenia prawoślazu (5cz.) z mieszaniną wody (40 cz.) i etanolu 96% (1 cz.) w zamkniętym naczyniu:
  - ✓ rozdrobniony i przesiany przez sito (5 mm) korzeń prawoślazu przemywa się na sicie małą ilością wody w celu usunięcia pyłu z surowca, który zawiera ziarna skrobi, co zapobiega otrzymaniu mętnego maceratu,
  - ✓ następnie surowiec zalewa się mieszaniną wody i etanolu i pozostawia na 3 godzinną macerację:
    - w czasie 3 godzin, ekstrakcji ulegają pożądane śluzy, a skrobia pozostaje w surowcu,
  - ✓ otrzymany macerat służy następnie jako rozpuszczalnik **sacharozy**:
    - w 36 cz. maceratu należy rozpuścić 64 cz. sacharozy (na zimno) oraz 0,1 części kwasu benzoowego (**konserwant**), ogrzewając do zagotowania,
    - w trakcie wykonania preparatu na powierzchni roztworu zbierają się substancje balastowe (wytrącone białka i inne), które należy zebrać,
  - ✓ wyparowaną wodę uzupełnia się do 100,0 części,
  - ✓ gorący syrop należy precedzić i rozlać się do uprzednio wyjałowionych butelek.

Syrop prawoślazowy:

- ze względu na niewielką zawartość związków śluzowych jest stosowany z dodatkiem odpowiednich substancji leczniczych w preparatach o działaniu wykrztuśnym i przeciwkaszlowym,
- znajduje zastosowanie w podrażnieniach błony śluzowej jamy ustnej i gardła.
- syrop prawoślazowy jest składnikiem leku recepturowego **Liquor pectoralis**,

### 3. Syrop z sulfogwajakolem (**Sirupus Sulfoquaiacoli, syrop tiokolowy**), FP XI (FP V Supl. I, syn.: **Sirupus Kalii quaiacolosulfonici**)

Syrop ten jest ciemnożółtą, lekko opalizującą, lepłą cieczą o zapachu owocni pomarańczy, o gęstości 1,287 – 1317 g/ml.

Substancja czynna, sulfogwajakol (6%), ulega w organizmie przekształceniu do gwajakolu, czyli czynnej formy leku.

Przygotowanie:

- otrzymywany jest przez rozpuszczenie 6 cz. sulfogwajakolu w 94 cz. łagodnie ogrzanego syropu pomarańczowego z owocni pomarańczy gorzkiej.

**Uwaga**

- ✓ do przygotowania nie należy stosować żelaznych naczyń czy szpatułek, ponieważ w kontakcie z żelazem gwajakolosulfonian potasowy barwi roztwór na lekko fioletowy,
- ✓ zastosowanie zbyt kwaśnego syropu pomarańczowego może wpływać na dysocjację soli i doprowadzić do wytrącenia kwasu gwajakolosulfonowego w postaci osadu.

Syrop ma działanie wykrztuśne:

- drażni błonę śluzową oskrzeli oraz wspomaga odruch kaszlowy,
- zmniejsza lepkość wydzieliny oskrzelowej,
- wykazuje także słabe działanie odkażające.

#### **4. Syrop z owocni pomarańczy gorzkiej (*Aurantii amari epicarpium et mesocarpium sirupus*, *Aurantii pericarpium amari sirupus*, Syn. syrop pomarańczowy) FP XI**

Syrop ten jest gęsta, lepka przezroczystą cieczą o jasno żółtawej barwie, swoistym zapachu i smaku.

##### Przygotowanie:

- otrzymywany jest na zimno, przez zmieszanie 90 cz. syropu zwykłego z 5 cz. nalewki z owocni pomarańczy gorzkiej i z 5 cz. płynnego wyciągu z owocni pomarańczy gorzkiej,
- zawartość sacharozy w syropie wynosi **55-58%** (m/m),
- trwałość syropu zapewnia zawartość etanolu i olejków eterycznych.

Syrop z owocni pomarańczy gorzkiej znajduje zastosowanie jako:

- środek poprawiający smak i zapach innych leków płynnych (np. mieszanki, inne syropy),
- jako nośnik substancji leczniczych, np. wchodzi w skład syropu z sulfogwajakolem,
- owocnia pomarańczy gorzkiej jest naturalnym źródłem witamin C, B1, B2 i A oraz wapnia, fosforu,
- lecznicze właściwości pomarańczy przejawiają się w:
  - ✓ zdolności do poprawy apetytu,
  - ✓ wzmocnieniu układu odpornościowego,
  - ✓ łagodzeniu depresji i stresu.

#### **5. Syrop tymiankowy złożony FP XI (*Thymi sirupus compositus*), (FP V, Supl. 1, FP XI)**

Syrop tymiankowy złożony otrzymywany jest przez zmieszanie płynnego wyciągu z ziela tymianku, z syropem zwykłym z dodatkiem tymolu.

##### Przygotowanie:

- należy 150 cz. płynnego wyciągu tymiankowego zmieszać z 3 cz. 10% roztworu amoniaku i pozostawić na kilka dni w celu wytrącenia substancji balastowych,
- po tym czasie wytrącony osad należy oddzielić przez sączenie,
- do uzyskanego przesącza należy dodać etanolowy roztwór tymolu (0,1 cz. tymolu w 5 cz. etanolu 96%) i uzupełnić syropem prostym do 1000 części:
  - ✓ w monografii z FP IV syrop ten ma w składzie bromki sodu, potasu i amonu, stąd jego nazwa „złożony”.

Syrop tymiankowy złożony:

- to produkt leczniczy o działaniu wykrztuśnym ze względu na obecne w nim saponiny, olejki eteryczne i jony amonu,



- tymol - ma właściwości antyseptyczne i działa odkażająco wydalając się przez drogi oddechowe,
- do stosowania w kaszlu towarzyszącym nieżytom górnych dróg oddechowych,
- ze względu na zawartość etanolu nie zaleca się stosowania u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią i u dzieci poniżej 6 lat.

## 8.2. Elixiry (*Elixir*)

Eliksir to płynna postać leków zbliżona do syropów, obecnie bardzo rzadko stosowana. Słowo eliksir pochodzi od arabskiego el-eksir (tj. kamień filozoficzny). Największy rozkwit receptury eliksirów przypadł w XV-XVIII wiekach, kiedy to poszukiwano tzw. eliksirów życia. Doszukiwano się w nich nadprzyrodzonych właściwości zdrowotnych, mających na celu przedłużenie życia zwłaszcza w przebiegu ciężkich chorób. Najczęściej w skład eliksirów wchodziły: alkohol, wino, wyciągi roślinne oraz sacharoza.

Monografie dotyczących eliksirów zawierają m.in.: farmakopea brytyjska (1993 r.) i farmakopea amerykańska.

**Współczesna definicja eliksirem** nazywa wodno-alkoholowe roztwory sacharozy lub alkoholi wielowodorotlenowych, których stężenie jest mniejsze niż w syropach, z co najmniej jedną substancją czynną.

Najczęściej w skład eliksirów wchodzi:

- wyciągi roślinne,
- stałe substancje czynne,
- etanol:
  - ✓ dzięki **zawartości etanolu** eliksiry mogą zawierać również substancje czynne trudniej rozpuszczalne w wodzie:
    - zawartość etanolu jest różna i zależy od substancji leczniczych wchodzących w skład preparatu,
    - etanol może wykazywać niekorzystne/ szkodliwe działanie farmakologiczne, dlatego bywa zastępowany glicerolem lub glikolem propylenowym,
- sacharoza,
- substancje pomocnicze, w tym:
  - ✓ zwiększające lepkość - zalecany jest dodatek pochodnych celulozy,
  - ✓ poprawiające smak, zapach - olejki eteryczne, jak: olejek pomarańczowy, cytrynowy,
  - ✓ konserwujące - etanol, olejki eteryczne,
  - ✓ słodzące - sztuczne środki słodzące.

### Przygotowanie:

- przy sporządzaniu eliksirów oddzielnie rozpuszcza się składniki rozpuszczalne w wodzie i oddzielnie składniki rozpuszczalne alkoholu,
- następnie łączy się oba roztwory i dobrze miesza,
- zwykle mieszaninę odstawia się na określony czas celem wysycenia olejkami,
- jeśli roztwór opalizuje (nadmiar olejku eterycznego) wówczas wytrząsa się go z talkiem, a po odsączeniu otrzymuje się klarowny roztwór,
- rozpuszczalność olejków eterycznych można zwiększyć dodatkiem glicerolu, sorbitolu albo glikolu propylenowego.

Eliksiry przechowuje się tak jak syropy.

### **Przykłady**

#### **1. Eliksir lukrecjowy (*Elixir Glycyrrhizae*) zwany także „Kroplami króla duńskiego”**

Jego receptura zakłada rozpuszczenie ekstraktu z lukrecji, wodorotlenku amonowego, olejku koprowego i olejku anyżowego w mieszaninie wody ze spirytusem.

Preparat ma właściwości wykrztuśne oraz słodki smak i przyjemny zapach.

#### **2. Eliksir z teofiliną**

##### **Skład:**

Teofilina	5,3 g
Kwas cytrynowy	10,0 g
Hydrolizat skrobi	44,0 g
Syrop prosty	132,0 ml
Glicerol	50,0 ml
64% roztwór sorbitolu	324,0 ml
Alkohol etylowy 95%	200,0 ml
Sól sodowa sacharyny	5,0 g
Olejek cytrynowy	0,5 g
Woda oczyszczona	do 1000,0 ml

Teofilina ma bezpośredni wpływ na oddychanie, ponieważ zmniejsza duszności - jest wskazana w leczeniu i zapobieganiu skurczom oskrzeli (rozszerza oskrzela), przez co osoba chora może łatwiej oddychać. Teofilina rozszerza także naczynia krwionośne oraz ma działanie moczopędne i rozkurczające drogi żółciowe.

### **8.3. Miody lecznicze (*Mellita*)**

Zdrowotne właściwości miodu znane są od dawna. Już w czasach Hipokratesa znano jego walory lecznicze. Miód był doceniany w Polsce o czym świadczą liczne opisy pracy bartników, a także liczne opisy przyrządzania miodów. Jeszcze na przełomie XIX i XX w. aptekarze oferowali różne postacie leków opierające się w swym składzie na miodzie.

„Farmakologia felczerska” z 1910 roku informowała:

**„Mel crudum, miód. Ma przyjemny smak i zapach, rozpuszcza się w wodzie i alkoholu, formując mętnawe roztwory”.**

Zalecała również stosowanie go zewnętrznie „jako dodatek do płukań”.

Miód, jako surowiec, znalazł też miejsce w „**Farmakopei Europejskiej 10**” i „**Farmakopei Polskiej XII**”, które zawierają monografię „Mel. Miód”, definiując go bardzo podobnie jak dawne źródła:

**„Miód** jest wytwarzany przez pszczoły (...) z nektaru roślin lub wydzielin żywych części roślin, które pszczoły zbierają, przekształcają łącząc je ze specyficznymi ich własnymi substancjami, składają, odwadniają, przechowują i pozostawiają w plastrach miodu w celu dojrzewania”.

**Miód naturalny** jest syropowatą jasnożółtą lub jasnobrązową cieczą, wytwarzaną przez pszczoły miodne i bezżądłowe z nektaru kwiatów roślin miododajnych, a także z niektórych wydzielin występujących na liściach drzew.

Ma przyjemny i charakterystyczny zapach.

Po pewnym czasie przechowywania w temperaturze pokojowej krystalizuje wskutek wykryształizowania glukozy. Topi się w temp. 40° C.

Miód w składa się w:

- 70-80% z cukrów (glukoza i fruktoza),
- 10-20% z wody,
- około 10 – 20% z innych substancji jak: flawonoidy, fenole, aminokwasy, kwasy organiczne, enzymy, białka, z szeregu witamin (A, C, D, K i z grupy B) i minerałów (wapń, żelazo, miedź, magnez, mangan, fosfor, cynk, sód i potas) oraz zanieczyszczeń (wosk pyłki kwiatowe).

W miodach występują naturalne substancje bioaktywne, bakteriostatyczne czy antybiotyczne. Poszczególne odmiany miodu charakteryzują się różną aktywnością antibakteryjną. Według danych literaturowych najsilniejsze właściwości przeciwdrobnoustrojowe wykazuje nowozelandzki miód Manuka.

Poza niekwestionowanymi zaletami miodów, należy jednak pamiętać o możliwości ich zanieczyszczenia przetrwalnikami ***Clostridium botulinum*** (\*). Pszczoły, zbierając nektar czy pyłek zabierają ze sobą cząstki gleby do ula. W ten sposób laseczki jadu kiełbasianego mogą trafić do miodu, a przy sprzyjających warunkach beztlenowych, odpowiednim pH oraz zawartość wody w produkcie – mogą zacząć się namnażać.

**\**Clostridium botulinum* (Laseczka jadu kiełbasianego)** - wszystkie szczepy *C. botulinum* produkują egzotoksynę, zwaną jadem kiełbasianym lub neurotoksyną botulinową. Dawka śmiertelna toksyny botulinowej wynosi ok. 1 ng/kg masy ciała.

*Przetrwalniki bakterii jadu kiełbasianego są bardzo wytrzymałe i odporne na wysoką temperaturę. Podgrzewanie produktu (potencjalnie zanieczyszczonego laseczkami botuliny), przez co najmniej 10-minut w temperaturze 80°C, zmniejsza ryzyko namnażania się bakterii i produkcji toksyny.*

W dawnych czasach miód stanowił podstawowy składnik miodów leczniczych, przeznaczonych do użytku wewnętrznego.

Roztwory wodne miodu są mętne ze względu na obecność białka, wosku i pyłków kwiatowych. Dlatego też w preparatyce farmaceutycznej na ogół stosuje się miód oczyszczony, otrzymany z miodu naturalnego:

- właściwości lecznicze miodu pitnego dotyczą przede wszystkim sfery związanej z odpornością, mają bowiem właściwości przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, a także przeciwwirusowe,
- ze względu na zawartość alkoholu miody pitne nieznacznie zmniejszają napięcie nerwowe, rozładują stres,
- receptura miodu zależy od pochodzenia nektaru, gatunku zbierających go owadów oraz warunków klimatycznych, w jakich zostaje on pozyskany,
- rozróżniamy kilka rodzajów miodów różniących się smakiem, kolorem, konsystencją i właściwościami prozdrowotnymi, jak np.: miód akacjowy, lipowy, gryczany, rzepakowy, wielokwiatowy, mniszkowy, spadziowy czy sprowadzany miód Manuka.

Obecnie preparaty te są już nieco zapomniane. Niemniej w literaturze odnaleźć można liczne mieszanki, w skład których wchodzi miód. Jedną z nich jest mieszanka składająca się z 2 łyżek miodu ze szklanką naparu uzyskanego z takich ziół jak:

- ziele dziurawca, kwiatostan lipy, liść melisy, szyszka chmielu, kwiat lawendy,
- mieszanka znajduje zastosowanie w leczeniu bezsenności, nadpobudliwości i nerwic.

*W Polsce przemysł spożywczy produkuje głównie cztery rodzaje miodów pitnych: półtoraki, dwójniaki, trójniaki i czwórniaki.*

## **Przykłady**

### **1. Miód oczyszczony (*Mel depuratum*), FP III**

Miód oczyszczony to produkt pozbawiony domieszek, takich jak woski, substancje białkowe czy pyłki kwiatowe. Służy do otrzymywania miodów leczniczych.

#### Przygotowanie:

w celu oczyszczenia miodu naturalnego należy:

- 40,0 jego części rozpuścić w 60,0 cz. wody,
- otrzymany roztwór zmieszać z 3,0 cz. glinki białej i ogrzewać na łaźni wodnej przez 30 min.:

- ✓ podczas ogrzewania substancje nierozpuszczalne i oraz rozpuszczone koloidalnie zostają zaadsorbowane na glince białej, enzymy ulegają inaktywacji, a białka – koagulacji,
- po przestudzeniu gorący jeszcze roztwór odsączyć,
- przesącz odparować na łaźni wodnej do uzyskania płynu o gęstości 1,33 – 1,36 g/ml.

Miód ma działanie:

- wzmacniające i tonizujące,
- działanie przeczyszczające - w większych dawkach,
- osłaniające - górne drogi oddechowe,
- poprawiające smak leków.

## **2. Miód prawoślazowy (*Mel Althaeae*)**

Zastosowanie: jako preparat osłaniający, wykrztuśny i łagodzący kaszel.

Przygotowanie maceratu:

- rozdrobnione korzenie prawoślazu i korzenie lukrecji po 3,0 cz.
- woda 40,0 cz.
- benzoesan sodu 0,5 cz.

Rozdrobnione surowce wytrawia się przez 48 godzin:

- w otrzymanym ze złania maceracie rozpuszcza się 40,0 cz. sacharozy i 25,0 cz. miodu oczyszczonego,
- mieszaninę ogrzewa się do zagotowania i z nad roztworu zbiera substancje balastowe, a następnie przesącza,
- po przesączeniu i ostudzeniu, do płynu dodaje się 5,0 cz. etanolu 95 ° i uzupełnia wodą do 100,0 cz.

## **3. Miód koprowy (*Mel Foeniculi*)**

Otrzymuje się go z owocu kopru włoskiego.

Preparat stosowany głównie u dzieci w przypadkach nieżytu dróg oddechowych, zapaleniu oskrzeli i suchego kaszlu z trudnością odksztuszania.

Ponadto preparat zwiększa w niewielkim stopniu wydzielanie soków trawiennych, wzmacnia ruchy perystaltyczne oraz wykazuje działanie wiatropędne.

## 9. Roztwory lecznicze etanolowe

W recepturze aptecznej roztwory sporządzane są najczęściej z użyciem wody jako rozpuszczalnika.

Jednakże część stosowanych substancji leczniczych trudno lub wcale nie ulega rozpuszczeniu w wodzie.

Rozwiązaniem jest użycie innego rozpuszczalnika, jak np. etanol.

### Etanol ( $C_2H_5OH$ , $CH_3CH_2OH$ )

- jest lotną, bezbarwną, przezroczystą cieczą o charakterystycznym zapachu, higroskopijną i łatwo palną, płonąca błękitnym, bezdymnym płomieniem,
- miesza się z wodą, acetonem, chloroformem, eterem i 86% glicerolem,
- nie miesza się z olejami mineralnymi,
- nie ulega dysocjacji, charakteryzuje się małą zdolnością rozpuszczania elektrolitów,
- wrze w temperaturze  $78^{\circ}C$ ,
- jest dość lotny, dlatego nie należy go podgrzewać,
- mała cząsteczka etanolu posiada jedynie dwa atomy zdolne do wytworzenia wiązań wodorowych, co sprawia, że tworzy on układ łańcuchowy, w który łatwo wbudowują się cząsteczki substancji rozpuszczanej.

W recepturze aptecznej etanol to po wodzie, najczęściej używany rozpuszczalnik:

- rozpuszcza się w nim bardzo dużo substancji recepturowych i to zarówno polarnych jak i niepolarnych, organicznych czy nieorganicznych,
- stanowi dobry rozpuszczalnik dla dużej grupy związków organicznych, nierozpuszczalnych w wodzie, jak np.:
  - ✓ kwas salicylowy,
  - ✓ kamfora,
  - ✓ chloramfenikol,
  - ✓ estry kwasu p-hydroksybenzoesowego.

Etanol ma zastosowanie w lecznictwie w szerokim zakresie stężeń:

- zewnątrznie:
  - ✓ podany doustnie wykazuje działanie toksyczne na organizm, dlatego najczęściej jest stosowany do wykonywania leków do użytku zewnętrznego,
  - ✓ ze względu na właściwości odwadniające, rumieniące, hemostatyczne, ściągające, chłodzące jest stosowany w preparatach leczących niektóre zaburzenia skórne,
  - ✓ można go stosować do znoszenia bólu chronicznego i spastycznego,

- ✓ w preparatyce aptecznej jest stosowany głównie w postaci roztworów wodno-etanolowych jako rozpuszczalnik (np. krople do uszu czy do płukania gardła) lub jako środek odkażający w żelach czy aerozolu,
- ✓ etanol działa niezbyt silnie przeciwbakteryjnie - zabija organizmy denaturując ich białka i rozpuszczając lipidy; jest dość skutecznie w usuwaniu większości bakterii, wirusów i grzybów, ale jest nieskuteczny wobec przetrwalników bakterii,
- ✓ roztwory 60 – 85% etanolu są powszechnie stosowane jako środek dezynfekujący; w stężeniu 70% w wodzie wykazuje najsilniejsze działanie odkażające:
  - roztwór o optymalnym stężeniu, zawierający 70% alkoholu etylowego, zastosowany na skórę zmniejsza liczbę drobnoustrojów o 90% w ciągu 2 minut, pod warunkiem, że skóra przez cały czas jest zwilżona alkoholem. Jednorazowe przetarcie skóry wacikiem i pozostawienie do wyschnięcia zmniejsza liczbę drobnoustrojów do około 75%,
- wewnętrzne:
  - ✓ głównie jako rozpuszczalnik lub współrozpuszczalnik substancji leczniczych:
    - w lekach doustnych i pozajelitowych stężenia etanolu są niskie, rzadko występuje w wyższych stężeniach:
      - przykład, którym ekspozycja może być wyższa - np. we wlewach z paklitakselem dla dorosłego pacjenta można zaaplikować aż 20 g etanolu (ilość etanolu odpowiada 1 lampce wina),
    - np. może być użyty jako rozpuszczalnik składnika aromatyzującego leku doustnego (w ilości mniejszej niż 0,1 g w 5 ml; 2%),
  - ✓ w zatruciach glikolem etylenowym lub alkoholem metylowym (podanie dożylne),
  - ✓ w leczeniu alkoholizmu,
- inne:
  - ✓ jest stosowany jako popularny rozpuszczalnik do krystalizacji substancji aktywnych - umożliwia oczyszczenie wielu substancji aktywnych stosowanych w lekach.

## 9.1. Roztwory etanolowe w recepturze farmaceutycznej

Odkrycie „Spiritus Vini” (duch wina) przypisuje się alchemikowi arabskiemu Geberowi (XIV w.), natomiast nazwę „alkohol” nadał spirytusowi Paracelsus w XVII wieku.

Etanol stosowany w aptece do sporządzania leków jako surowiec farmaceutyczny zgodnie z Prawem farmaceutycznym jest dopuszczany do obrotu przez Urząd Rejestracji, a jego jakość musi być zgodna z monografiami farmakopealnymi, w tym w zakresie wyrażania stężenia.

W Farmakopei Polskiej zgodnie z Farmakopeą Europejską (Ph.Eur.) zamieszczono 2 monografie dla etanolu:

- etanol 96% Ethanolum (96 per centum) (1317),
- etanol bezwodny Ethanolum anhydricum (1318).

Zgodnie z definicją FP XII roztwory etanolowe (*Solutiones spirituosae*) są płynną postacią leku stosowaną zewnętrznie lub wewnętrznie, otrzymane poprzez rozpuszczenie jednej bądź kilku substancji leczniczych w etanolu o określonym stężeniu.

***Ethanolum (96 per centum)* - (Syn.: Etanol 96% (V/V), Ethanolum 96°, Ethanolum 760 g/L, Spiritus Vini rectificatus, Spiritus 96°, Spiritus concentratus, Aethanolum 96°, Alkohol etylowy):**

- w praktyce farmaceutycznej podstawowym etanolem używanym do rozcieńczeń jest Etanol 96°, w którym zawartość procentowa objętości alkoholu etylowego mieści się w granicach 95% – 96%.

### **Uwaga**

Jeśli w receptcie nie zaznaczono jakiego stężenia etanolu należy użyć – stosuje się wówczas etanol 96°.

**W praktyce aptecznej alkohol etylowy ma zastosowanie jako:**

- **rozpuszczalnik do otrzymania preparatów roślinnych:**
  - ✓ nalewki i wyciągi roślinne są stosowane jako składniki do przyrządzania preparatów farmaceutycznych, natomiast alkoholatury stabilizowane praktycznie spotyka się już tylko jako gotowe preparaty do sprzedaży odrębnej:
    - ***Intractum Visci albi:***
      - substancją czynną leku jest etanolowy wyciąg ze świeżego ziela jemioli (*Visci herbae recentis intractum*) (1:1),
      - rozpuszczalnik ekstrakcyjny: etanol 96% (V/V); zawartość etanolu w produkcie leczniczym: 52-62% (V/V),
    - ***Intractum Crataegi:***
      - substancją czynną leku jest etanolowy wyciąg ze świeżego kwiatostanu głogu (*Crataegus spp L.*) - *Crataegi inflorescentiae recentis intractum* (1:1),
      - rozpuszczalnik ekstrakcyjny: etanol 96 % v/v; zawartość etanolu w produkcie leczniczym wynosi 52-62 % v/v,
- **współrozpuszczalnik** – głównie do rozpuszczenia substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych w wodzie,
- **środek konserwujący** – np. w syropach, żelach czy w płynach doustnych [w nich może być obecny w ilości ok. 0,5 g w 5 ml (10% wag. /obj.)],
- **środek antyseptyczny** – głównie wykorzystuje się działanie bakteriobójcze etanolu 70%:
  - ✓ stosowany w recepturze aseptycznej do przygotowania miejsca pracy (np. dezynfekcja łoża z nawiewem laminarnym), dezynfekcji wstępnej (dezynfekcja rąk) czy też przygotowanie sprzętu do pracy,
- **rozpuszczalnik do oczyszczenia substancji aktywnych metodą krystalizacji** - te działania wykonuje się w laboratoriach firm farmaceutycznych.



### 9.1.1. Znaczenie etanolu podczas pandemii COVID-19

Gwałtowne rozprzestrzenianie się pandemii koronawirusa COVID-19 w latach 2020/22, spowodowały powszechne zainteresowanie środkami dezynfekcyjnymi. Wirusy przenoszone są głównie drogą kropelkową, w drugiej kolejności poprzez dotyknięcie zanieczyszczonych powierzchni i kontakt z błoną śluzową. Dlatego środki higieny osobistej były pierwszym krokiem do walki z rozpowszechniającym się zakażeniem.

Wodne roztwory etanolu inaktywują wirusy. Badania wykazały, że stężenia etanolu od 62% do 80% są bardzo skuteczne w inaktywacji koronawirusa, nawet przy krótkim kontakcie (15 sekund). Natomiast wysokie stężenia etanolu (95%) nie wykazują tak wysokiej skuteczności (tylko odwadniają wirusa, umożliwiając przetrwanie formy zakaźnej).

Potrzeba chwili spowodowała, że w bardzo krótkim czasie opracowano nową monografię, według rekomendowanego przez WHO składu preparatu do dezynfekcji skóry.

Już w dniu 11.03.2020 r. wprowadzono do Farmakopei Polskiej XII monografię narodowej *Solutio antiseptica spirituosa ad usum dermicum* (Etanolowy roztwór antyseptyczny do stosowania na skórę) \*. Preparat ten jest etanolowo-wodnym roztworem z dodatkiem glicerolu i nadtlenku wodoru.

Tym samym umożliwiono farmaceutom możliwość samodzielnego wykonania, w każdej aptece bez recepty, preparatu do dezynfekcji na bazie spirytusu, na zasadach leku aptecznego.

(\*) *Załącznik do Informacji Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 11 marca 2020 roku w sprawie wprowadzenia do Farmakopei Polskiej narodowej monografii Solutio antiseptica spirituosa ad usum dermicum.*

### **SOLUTIO ANTISEPTICA SPIRITUOSA AD USUM DERMICUM** **Etanolowy roztwór antyseptyczny do stosowania na skórę**

**Tabela 15. Skład preparatu *Solutio antiseptica spirituosa ad usum dermicum* wg monografii narodowej FP XII.**

<b>Lp.</b>	<b>Skład</b>	<b>Objętość</b>
<b>1.</b>	<i>Glycerolum</i> 85% (Glicerol 85%)	16,7 mL
<b>2.</b>	<i>Hydrogenii peroxidum</i> 3% (3% roztwór nadtlenku wodoru, Woda utleniona)	41,7 mL
<b>3.</b>	<i>Ethanolum</i> 96% (Etanol 96%)	833,3 mL
<b>4.</b>	<i>Aqua purificata</i> (Woda oczyszczona)	ad 1000,0 mL

### Definicja:

Preparat jest etanolowo-wodnym roztworem z dodatkiem glicerolu i nadtlenu wodoru. Roztwór spełnia wymagania monografii *Praeparationes liquidae ad usum dermicum* z następującymi dodatkowymi wymaganiami:

- Zawartość: etanol (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O; m.c. 46,07) od 75,0% (V/V) do 85% (V/V),
- Wygląd: bezbarwna, przezroczysta ciecz o charakterystycznym zapachu etanolu.

### Przygotowanie:

- glicerol (16,7 ml) należy rozpuścić w etanolu 96% (833,3 ml), dodać 3% roztworu nadtlenu wodoru (woda utleniona) (41,7 ml), uzupełnić wodą do 1000ml i mieszać.

### Tożsamość:

A. Do 0,5 mL preparatu badanego dodać 5 mL *wody OD*, 2 mL *rozcieńzonego roztworu wodorotlenku sodu OD*, następnie dodać powoli 2 mL *roztworu jodu (0,05 mol/L) RM*. W czasie 30 min wytrąca się żółty osad (**etanol**).

B. Mieszać 2 mL preparatu badanego z 0,5 mL *kwasy azotowej OD*. Nanieść 0,5 mL *roztworu dichromianu potasu OD*. Na granicy warstw powstaje niebieski pierścień. W czasie 10 min niebieskie zabarwienie nie dyfunduje do warstwy dolnej (**glicerol**).

## **9.1.2. Rys historyczny nazewnictwa alkoholu etylowego w farmakopeach polskich**

Porównując dawne monografie Farmakopei Polskiej (np. FP II czy FP III) z monografiami obowiązującej Farmakopei Polskiej XII dostrzegamy, że pomimo upływu wielu lat, skład niektórych farmakopealnych preparatów etanolowych jak np. spirytusów, zmienił się w niewielkim stopniu.

### **Przykładowo**

- w okresie dwudziestolecia międzywojennego popularnym spirytusem był **spirytusy kamforowy**:
  - ✓ zalecała go Farmakologja felczerską (1910), do wcierań przy paraliżu, goścu, anestezji, przy bólach uszu i podagrze",
  - ✓ w porównaniu do przepisu w FP II (1937 r.), w monografii narodowej w FP XII zawartość kamfory w spirytusie kamforowym praktycznie nie zmieniła; modyfikacja dotyczy wyłącznie proporcji 96% spirytusu i wody (65:25).

## **Alkohol etylowy w farmakopeach polskich**

- **FP II (1937, przedrukowana w 1946 r.)**, zawierała **3 monografie**:
  - ✓ Spiritus 95° (synonimy: Alkohol 95°, Spirytus stężony, *Spiritus concentratus*, *Spiritus fortior*),
  - ✓ Spiritus 90° (syn.: Alkohol 90°, *Spiritus Mini rectificatus*, Wyskok),
  - ✓ Spiritus 70°,

- ✓ w recepturze powszechnie stosowano spirytusu 90° - ponieważ w tych czasach większość zakładów rektyfikacyjnych nie wytwarzała spirytusu 95°.
- **FP III (1954 r.)**
  - ✓ analogiczne nazewnictwo dla alkoholu etylowego jak w FP II,
  - ✓ zawiera monografie Spirytusu lawendowego, Spirytusu miętowego:
    - spirytusy te otrzymuje się przez rozpuszczenie olejków eterycznych w rozcieńczonym alkoholu,
    - **Spirytus lawendowy** (*Spiritus Lavandulae FP III*),
    - **Spirytus miętowy** (*Spiritus Menthae piperitae FP III*).
- **FP IV (t. I w 1965 r., t. II w 1970 r., suplement w 1973 r.)**
  - ✓ zawiera już tylko jedną monografię – **Aethanolum 95°** (syn.: Spiritus Vini rectificatus),
  - ✓ do FP IV wyróżniane były **spirytusy lecznicze** (*Spirituosa medicata*), definiowane jako roztwory przyrządzone z etanolem o stężeniu powyżej 40°.
- **FP V (1990)**
  - ✓ zmiana nazwy na **Ethanolum 760 g/l** (syn. Aethanolum 95°).
- **FP VI (2003)**
  - ✓ **po raz pierwszy zamieszcza monografię – Ethanolum 96%** (syn.: *Ethanolum 760 g/l, Ethanolum 96°, Spiritus Vini rectificatus, Alkohol etylowy, Etanol 760 g/l,*):
    - nazwa chemiczna – etanol, zawartość etanolu w temp. 20°C nie powinna być mniejsza niż 95,1% (v/v) (92,6 m/m) i większa niż 96,9% (v/v) (95,2% m/m),
    - „Etanol jest bezbarwną, przezroczystą, lotną, łatwopalną i higroskopijną cieczą o swoistym zapachu, mieszającą się z wodą i chlorkiem metylenu”,
  - ✓ zawiera też szczegółowe monografie spirytusów leczniczych: spirytus kamforowy, spirytus mrówkowy, spirytus salicylowy, spirytus mydlany, spirytus mydlano-kamforowy, krople anyżowe, spirytusowy roztwór jodu, spirytus gorczyczny.
- **FP XI / FP XII**
  - ✓ W Farmakopei Polskiej zgodnie z Farmakopeą Europejską (Ph.Eur.) zamieszczono monografię dla:
    - **etanolu 96% Ethanolum** (*96 per centum*) (1317) - w monografii określono zawartość etanolu w zakresie od 95,1% (V/V) (92,6% m/m) do 96,9% (V/V) (95,2% m/m) w temp. 20 °C, obliczoną z gęstości względnej (czyli stężenie 96% podane w tytule monografii wyrażone jest w jednostkach objętościowych (V/V),

- **etanolu bezwodnego *Ethanolum anhydricum*** (1318) - zawartość etanolu nie mniej niż 99,5% (V/V) C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O (99,2% m/m), w temp. 20°C, obliczona z gęstości względnej używając tabel alkoholometrycznych,
- ✓ w narodowej części FP XI znajduje się **6 monografii szczegółowych roztworów etanolowych**:
  - Spirytus anyżowy,
  - Spirytus gorczyczny,
  - Spirytus mrówczany,
  - Spirytusowy roztwór jodu,
  - Spirytus kamforowy,
  - Spirytus mydlany.

### **Uwaga**

Określenia stężenia etanolu (w stopniach) oraz nazewnictwo (Spiritus Vini) mają obecnie charakter historyczny, zgodnie z wcześniejszymi wydaniem Farmakopei Polskiej (III, IV), stopnie są synonimem procentów w jednostkach objętościowych.

### **9.1.3. Zjawisko kontrakcji, tabele alkoholometryczne**

W wyniku mieszania etanolu i wody zachodzi tzw. **zjawisko kontrakcji**

- polega ono na zmniejszeniu objętości mieszaniny w porównaniu do sumy objętości składników,
  - ✓ przykładowo po zmieszaniu 10 ml wody i 10 ml alkoholu, roztwór będzie miał objętość mniejszą niż 20 ml. Zmniejszenie objętości roztworu wynika z utworzenia wiązań wodorowych między cząsteczkami alkoholu i wody,
- jest zależne od ilości i rodzaju łączonych składników,
- towarzyszy mu wydzielanie ciepła.

Przygotowując mieszaniny wodno –etanolowa takie preparaty:

- ze względu na możliwość popełnienia błędu podczas przygotowania roztworu etanolu w wodzie, należy każdorazowo wykonać stosowne przeliczenia lub posługiwać się odpowiednimi tabelami,
- należy przygotować butelki o objętości odpowiedniej do wykonywanego rozcieńczenia.

**Tabele alkoholometryczne** - służą do obliczania ilości etanolu 96% (V/V), jaką należy zmieszać z wodą, aby uzyskać wskazane na recepcie stężenie.

Na ich podstawie można m.in. obliczyć, iż dla otrzymania 100,0 g etanolu 70% (V/V) należy zmieszać 66,46g etanolu 96% (V/V) i 33,54 g wody.

W Farmakopei Polskiej XII znajduje się tabela alkoholometryczna podająca:

- zawartości etanolu i wody niezbędnych do otrzymania danej mieszaniny,

- skład najczęściej wykonywanych rozcieńczeń, tzn. 30,40, 50, 60, 70, 80 i 90%, z użyciem etanolu o wyjściowym stężeniu 96°.

**Tabela. 16. Sposób sporządzania rozcieńczeń etanolu 96° (760 g/l)**

Stężenie końcowe [% obj.]	Części wagowe	
	Etanol 760 g/l	Woda
30	262	738
40	355	645
50	452	548
60	555	445
70	665	335
80	783	217
90	913	87

#### 9.1.4. Stężenie etanolu w roztworach

W recepturze etanol stosowany jest w roztworach, najczęściej z użyciem wody jako rozpuszczalnika.

Stężenie rozpuszczalnika musi być wyraźnie zaznaczone na receptie. Stosuje się różne stężenia etanolu wyrażanym zazwyczaj w procentach objętościowych (stopniach):

- **roztwory etanolowe (*Solutiones spirituosae*)** - to roztwory otrzymane przez rozpuszczenie składników recepty w etanolu o stężeniu poniżej 40° (360g/l),
- **spirytusy lecznicze (*Solutiones medicatae*)** - to roztwory sporządzone z etanolu o stężeniu wyższym niż 40°,
- **Etanol 70% (V/V) Syn.: *Aethanolum 70°, Spiritus Vini dilutus*** – w recepturze stosowany jako rozpuszczalnik lub jako środek dezynfekujący.

#### 9.1.5. Etanol 70% v/v w recepturze aptecznej

Etanol 70%, jest zarejestrowany jako surowiec do receptury aptecznej. Ze specyfikacji tego produktu wynika, że jest to **etanol 70% v/v (ok. 62% w/w)**, co jest zgodne z terminologią przyjętą w Farmakopei Polskiej, że w odniesieniu do etanolu wyjątkowo (inaczej niż dla innych roztworów) stężenie wyrażone jako %, bez sprecyzowania, czy jest to % objętościowy czy wagowy odczytujemy jako % objętościowy.

W receptariuszach dla lekarzy i dentystów obecnie nie występuje już stężenie 70% w/w, **lecz 70% v/v (stopnie)**

- do przygotowania 100 g etanolu 70% v/v należy użyć 66,5 g etanolu 96°:
  - ✓ często spotyka się błędny zapis na receptach, co w praktyce skutkuje zbyt dużym stężeniem roztworu, które może osłabić aktywność przeciwdrobnoustrojową (do przygotowania 100 g etanolu 70% w/w należy użyć 74,6 g etanolu 96°),

- ✓ rozcieńczenie wagowe należy przygotować tylko wtedy, gdy w przepisie zaznaczony jest % w/w,
- jeśli na receptce znajduje się zapis *Spir. Vini* to należy wziąć etanol 96°, w przypadku zapisu *Spir. Vini dil.* – etanol 70°:
  - ✓ tę zasadę należy jednak stosować również z pewną ostrożnością, gdyż w starszych przepisach recepturowych mianem *Spir. Vini* określano etanol 70°.

W przypadku każdej recepty zawierającej w składzie etanol, należy sprawdzić wszystkie pozostałe składniki substancji leczniczych oraz cel zastosowania leku i wyciągnąć właściwe wnioski odnośnie pożądanego stężenia etanolu. Farmaceuta powinien mieć na uwadze przede wszystkim dobro pacjenta; np. przykład:

- recepta preparatu do stosowania na skórę twarzy zawierającego w składzie chloramfenikol, rezorcynę i etanol:
  - ✓ jeśli na receptce, lekarz zaordynował etanol nie określając jego stężenia to pacjent stosując roztwór etanolowy 96°, mógłby poparzyć skórę twarzy,
  - ✓ w tym przypadku należałoby końcowe stężenie etanolu w preparacie przygotować na poziomie **70% (v/v)** zamiast 96° - właściwe działanie substancji leczniczych zostanie zachowane.

## 9.2. Spirytusy lecznicze (*Spirituosa medicata*, FP IV)

**Spirytusy lecznicze** definiowane są jako roztwory przyrządzone z etanolem o stężeniu powyżej 40°.

Jeżeli rozpuszczalnikiem substancji leczniczych w preparacie jest mieszanina etanolu i wody, to:

- rozpuszcza się w etanolu 96° substancje w nim rozpuszczalne,
- rozpuszcza się w wodzie - substancje lepiej rozpuszczalne w wodzie niż w etanolu,
- w następnym etapie łączy się ze sobą roztwory: etanolowy i wodny.

W narodowej części FP XI znajduje się 6 monografii szczegółowych roztworów etanolowych:

### 1. Spirytus anyżowy (*Ammonii spirytus anisatus, Liquor Ammonii anisatus, Krople anyżowe*), (FP XI)

- to etanolowo-wodny 2% roztwór olejku eterycznego anyżowego z chlorkiem amonu. Zawartość chlorku amonowego w preparacie wynosi 3%, a etanolu około 44% (v/v) (40-48%),
- przygotowanie:
  - ✓ 2 cz. olejku anyżowego należy rozpuścić w 40 cz. etanolu 96° natomiast 3 cz. chlorku amonowego rozpuścić w 55 cz. wody, po czym zmieszać oba roztwory,
  - ✓ następnie na każde 100 cz. preparatu dodać 2 cz. talku, wytrząsnąć, pozostawić do odstania, po czym przesączyć:
    - olejek anyżowy niecałkowicie rozpuszcza się w niższym stężeniu etanolu, co w następstwie powoduje opalizację roztworu,

- dodatek talku adsorbuje nadmiar olejku w mieszaninie wodno-etanolowej, co zapewnia pozyskanie klarownego roztworu,
- w preparacie przechowywanym w zbyt niskiej temperaturze może wytrącać się anetol w postaci kryształów. Dla uzyskania postaci płynnej pomocne jest lekkie ogrzanie butelki z kroplami na łaźni wodnej,
- zastosowanie:
  - ✓ Krople anyżowe mają działanie wykrztuśne ze względu na obecność **anetolu** w oleju anyżowym,
  - ✓ Krople anyżowe są składnikiem mieszanki wykrztuśnej **Mixtura pectoralis** (skład: 5 cz. kropli anyżowych, 30 cz. syropu prawoślazowego i wody do 200 cz.).

## 2. Spirytus gorczyczny (*Spiritus sinapis*), (FP XI)

- to etanolowy roztwór olejku gorczycznego zawierającego izosiarkocyjanian allilu,
- przygotowanie:
  - ✓ należy rozpuścić 2 cz. olejku gorczycznego w 90 cz. etanolu 96<sup>0</sup>i dodać 8 cz. wody,
- stosowany zewnętrznie jako preparat miejscowo rozgrzewający do nacierania skóry - powoduje miejscowe przekrwienie i drażnienie; nie powinien być stosowany na błony śluzowe,
- preparat jest nietrwały - podczas dłuższego przechowywania alkohol wchodzi w reakcję w izosiarkocyjanianem allilu, co prowadzi do zmniejszenia jego zawartości w preparacie.

## 3. Spirytus mrówczany (*Spiritus Formicicus*, *Spiritus Formicae*, *Spirytus mrówkowy*), (FP XI)

- to roztwór 1,2% kwasu mrówkowego w etanolu o stężeniu około 70% v/v (68-76%),
- przygotowanie:
  - ✓ należy zmieszać 5 cz. 25% kwasu mrówkowego z 25 cz. wody i 70 cz. etanolu 96<sup>0</sup>,
  - ✓ podczas przechowywania preparatu zawartość kwasu mrówkowego maleje, powodem jest zachodząca reakcja kwasu mrówkowego z etanolem i powstanie mrówczanu etylu. Z tego powodu nie należy sporządzać większych ilości spirytusu mrówczanego na zapas,
- stosowany zewnętrznie - do nacierania w chorobie reumatycznej, jako środek rozgrzewający (wywołuje miejscowe przekrwienie skóry); ma właściwości dezynfekujące.

## 4. Spirytusowy roztwór jodu (*Iodi solutio spirituosa*, *Jodyna*, *Nalewka jodowa*), (FP XI)

- to etanolowy 3% roztwór jodu o wyglądzie ciemnobrunatnej, przezroczystej cieczy. Zawartość jodku potasu wynosi 1%, a etanolu około 90%,

- przygotowanie:
  - ✓ należy rozpuścić 1 cz. jodku potasu w 6 cz. wody, dodać 3 cz. jodu i stopniowo mieszając dodać 90 części etanolu 96<sup>0</sup>,
  - ✓ podczas przechowywania preparat nabiera właściwości drażniących z powodu wytwarzania jodowodoru,
  - ✓ *sam jod rozpuszcza się w etanolu o takim stężeniu, ale preparat ma ograniczoną trwałość. Dodany jodek potasowy ułatwia rozpuszczanie jodu i stabilizuje preparat,*
  - ✓ *jod reaguje z wodą i powstaje jodowodór i kwas podjodowy, który z kolei utlenia etanol do aldehydu i kwasu octowego. W celu zwiększenia trwałości preparatu dodaje się jodek potasowy, co ułatwia rozpuszczanie jodu i stabilizuje preparat. W wyniku reakcji jodu cząsteczkowego z jonem jodkowym powstaje jon kompleksowy, co zapobiega tworzeniu się większych ilości jodowodoru,*
- zastosowanie: Jodyna ma działanie odkażające. Jest stosowana do odkażania skóry, dezynfekcji pola operacyjnego, do pędzlowania dziąseł, a po rozcieńczeniu (2-4 krople na 1 litr wody) także do płukania ust i gardła,
- obecnie częściej stosuje się mniej barwiące skórę roztwory solubilizowane jodu, otrzymywane w wyniku kompleksowania z **powidonem**, tak zwane **jodofory**. Powszechnie stosowanym preparatem jodu jest **jodowany powidon (*Povidonum iodinum*)**.

#### 5. **Spirytus kamforowy (*Camphorae spiritus, Spiritus camphoratus, Solutio camphorae spirituosa*), (FP XI)**

- to etanolowo-wodny roztwór kamfory (10%) o charakterystycznym zapachu przechowywany w zamkniętych pojemnikach,
- przygotowanie:
  - ✓ kamforę należy rozpuścić w etanolu 96<sup>0</sup> (65 cz.) i uzupełnić wodą do 100cz.,
  - ✓ zawartość etanolu w roztworze musi być nie mniejsza niż 65 % i nie większa niż 70% (v/v),
- zastosowanie: do nacierań w bólach reumatycznych i neuralgicznych (wywołuje miejscowe przekrwienie skóry i działanie rozgrzewające), ma też właściwości antyseptyczne – dezynfekujące,
- nie należy stosować na błony śluzowe i uszkodzoną skórę,
- Spirytus kamforowy wchodzi w skład spirytusu mydlano-kamforowego.

#### 6. **Spirytus mydlany (*Saponis kalini spiritus, Solutio Saponis spirituosa*), (FP XI)**

- to 50% etanolowy roztwór mydła potasowego,
- przygotowanie:
  - ✓ należy rozpuścić 50 cz. mydła potasowego w 40 cz. etanolu 96<sup>0</sup> i dodać 1 cz. olejku lawendowego rozpuszczonego w 9 cz. etanolu, po czym całość odstawić się na 24h do całkowitego rozpuszczenia, a następnie przesączyć,
- ze względu na możliwość jełczenia należy preparat przechowywać w zamkniętych pojemnikach, chroniąc od światła,



- zastosowanie:
  - ✓ służy do zmywania i dezynfekcji rąk - preparat ma silne działanie odkażające w porównaniu do innych mydeł, ponieważ zawiera dużo nienasyconych kwasów tłuszczowych (linolowy, linolenowy),
- Spirytus mydlany jest składnikiem spirytusu mydlano-kamforowego.

### **7. Spirytus mydlano-kamforowy (*Spiritus saponato-camphoratus*, *Opodeldok liquidum*, Mazidło kamforowe), FP XII**

- to etanolowy roztwór mydła potasowego z zawartością kwasów tłuszczowych 13-17% m/m, kamfory 2,2-2,5% m/m, etanolu 54-62% v/v, o wyglądzie żółtobrunatnej przezroczystej cieczy i charakterystycznym zapachu,
- przygotowanie:
  - ✓ Skład: *Camphorae spiritus* 24 cz., *Saponis kalini spiritus* 70 cz., *Ammonii hydroxidum* 10% 4,8 cz., *Thymi typo thymolo aetheroleum* 0,4 cz., *Rosmarini aetheroleum* 0,8 cz.,
  - ✓ składniki należy mieszać, pozostawić na 24 h i przesączyć,
- zastosowanie: ma działanie dezynfekujące, jest stosowany do nacierań w bólach reumatycznych i neuralgicznych (wywołuje miejscowe przekrwienie skóry).

### **8. Spirytus salicylowy (*Spiritus salicylatus*), FP X**

- to etanolowo-wodny przezroczysty, bezbarwny roztwór kwasu salicylowego, ma charakterystycznym zapachu etanolu. Zawartość kwasu salicylowego wynosi 2% (1,9-2,1%),
- przygotowanie:
  - ✓ należy rozpuścić 2 cz. kwasu salicylowego w 68 cz. etanolu 96<sup>0</sup> i uzupełnić wodą do 100 cz.,
- zastosowanie:
  - ✓ Spirytus salicylowy jest preparatem antyseptycznym do użytku zewnętrznego, zawiera:
    - alkohol etylowy w stężeniu wystarczającym do osiągnięcia działania bakteriobójczego, grzybobójczego i wirusobójczego,
    - kwas salicylowy w stężeniu 2% wykazujący słabe działanie odkażające i przeciwzapalnie,
  - ✓ może być stosowany do odkażania skóry, m.in. w otarciach naskórka, trądziku, łojotoku,
  - ✓ nie jest jednak środkiem pierwszego wyboru, z powodu możliwości wywołania podrażnień skóry oraz spowolnienia gojenia tkanek, a w szczególności procesu ziarninowania.

### 9.3. Spirytusy aromatyczne (*Spirituosa aromatica*)

**Spirytusy aromatyczne (*Spirituosa aromatica*)** są zwykle otrzymywane przez rozpuszczanie olejków eterycznych w etanolu, rzadziej metodą tradycyjną przez destylację olejkowych surowców roślinnych.

Spirytusy aromatyczne wykorzystuje się jako środki poprawiające smak i zapach, również też jako preparaty do wcierań.

W recepturze aptecznej można spotkać spirytus lawendowy i miętowy wykonywane według monografii szczegółowej ujętej w FP III (1954 r.):

#### **Spirytus lawendowy (*Spiritus Lavandulae, FP III*)**

- to preparat galenowy, o postaci bezbarwnej przezroczystej cieczy o zapachu lawendy, do użytku zewnętrznego,
- Spirytus lawendowy jest 0,3% roztworem olejku eterycznego lawendowego w rozcieńczonym alkoholu etylowym; gęstość wynosi od 0,879 g/ml do 0,883 g/ml:
  - ✓ *olejek lawendowy zawiera w swoim składzie wiele związków aktywnych, m.in. octan linalilu, linalol i terpinen-4-ol. Wykazuje wielokierunkowe działanie. Działa słabo przeciwbakteryjnie (przede wszystkim na bakterie Gram (+)) i przeciwzapalnie. Wchodzi w skład preparatów stosowanych w leczeniu egzemy, trądziku, wyprysków, oparzeń, zakażeń grzybiczych skóry i paznokci oraz suchego łupieżu. Ponadto wykazuje działanie uspokajające, zmniejsza napięcie nerwowe i ułatwia zasypianie. Łagodzi bóle reumatyczne, migrenowe oraz menstruacyjne, działa także przeciwbólowo,*
- przygotowanie:
  - ✓ należy rozpuścić 3 cz. olejku lawendowego w 692 cz. etanolu 96<sup>0</sup>, dodać 305 cz. wody i silnie wymieszać, pozostawić, a po kilku dniach przesączyć,
- przechowywanie: w szczelnie zamkniętych pojemnikach chroniąc od światła.

**Spirytus miętowy (*Spiritus Menthae piperitae, FP III*)**, obecnie w Polsce jego skład określa **FP XII (suplement 2022)**

- to preparat galenowy, o postaci bezbarwnej, przezroczystej cieczy o zapachu spirytusowo-miętowym,
- głównym składnikiem preparatu jest mentol zawarty w olejku miętowym:
  - ✓ *mentol występuje w postaci krystalicznego proszku lub igłopodobnych, bezbarwnych kryształków. Substancja bardzo łatwo rozpuszcza się w etanolu 96<sup>0</sup>. Charakteryzuje się działaniem antyseptycznym na skórę, dodatkowo wykazuje również efekt chłodzenia, przez co łagodzi podrażnienia, świąd i pieczenie skóry,*
- przygotowanie:
  - ✓ należy rozpuścić 5 cz. olejku miętowego w 88 cz. etanolu 96%, dodać 7 cz. wody i wymieszać,
- zastosowanie: w recepturze Spirytus miętowy może mieć zastosowanie jako *corrigend*.

## 9.4. Alkoholatury, Intrakty (*Alcoholaturae, Intracta*)

**Intrakty to płynne preparaty, otrzymywane poprzez wytrawienie świeżego surowca roślinnego etanolem o stężeniu 80–96°.**

Intrakty są podobne do nalewek, różnią się od nich tym, że są sporządzane z surowców świeżych, a nie suszonych.

### Otrzymywanie alkoholatur:

- metodą maceracji, w temperaturze otoczenia przy użyciu alkoholu etylowego w ilości od 80 do 120% masy surowca, najczęściej 100%,
- świeży surowiec roślinny należy rozdrobnić,
- świeżo sporządzony preparat jest nietrwały ze względu na obecne w nim aktywne enzymy roślinne, mogące rozkładać cenne składniki wyciągu:
  - ✓ z tego względu surowce roślinne stabilizuje się parami etanolu, ogrzewając je krótko we wrzącym etanolu (pary etanolu powodują denaturację części białkowej enzymów występujących w żywych komórkach),
- w warunkach przemysłowych proces stabilizacji i wytrawiania prowadzi się w autoklawie.

### Przykłady intraktów:

- intrakt z kwiatostanu głogu (*Crataegi intractum*),
- intrakt z ziela melisy (*Melissae intractum*),
- intrakt z ziela dziurawca (*Hyperici intractum*),
- intrakt z niedojrzałych nasion kasztanowca (*Hippocastani intractum*),
- intrakt z korzeni kozłka (*Valerianae intractum*).

## 9.5. Interakcje związane z etanolem

Podczas przygotowywania preparatów z alkoholem mogą powstać niezgodności, które mogą wpłynąć na wygląd gotowego preparatu, jego trwałość lub aktywność poszczególnych składników.

### Przykładowo

- w mieszankach z enzymami (pepsyna) dochodzi do ich inaktywacji. Obecność kwasu solnego potęguje działanie alkoholu (np. 52% stężenie alkoholu w obecności 0,66% kwasu solnego powoduje całkowitą inaktywację pepsyny w przeciągu kilku godzin),
- etanol z roztworami zawierającymi białka i śluzę roślinne tworzy osady,
- substancje utleniające niszczą i utleniają alkohol.

## 10. Roztwory apteczne olejowe, glicerynowe i na bazie kolodium

### 10.1. Roztwory olejowe (*Solutiones oleosae*)

Roztwory w recepturze aptecznej są definiowane jako płynne postaci leku stosowane zewnętrznie lub wewnętrznie, które można otrzymać poprzez rozpuszczenie jednej lub kilku substancji czynnych w odpowiednio dobranym rozpuszczalniku.

W przypadku roztworów olejowych rozpuszczalnikiem jest olej.

Roztwory olejowe stanowią jedną z grup roztworów galenowych. Otrzymuje się je w wyniku rozpuszczenia substancji czynnych w olejach ciekłych:

- pochodzenia roślinnego (olej arachidowy, lniany, rzepakowy, bawełniany, sojowy, itp.),
- pochodzenia zwierzęcego (tran),
- olejach mineralnych,
- olejach półsyntetycznych.

Stosowane są do użytku:

- zewnętrznego (w większości):
  - ✓ wysoka przyswajalność olejów roślinnych wynika z tego, że składają się one z szeregu komponentów o budowie silnie zbliżonej do ludzkiej skóry oraz są nośnikami naturalnych składników aktywnych rozpuszczających się w tłuszczach (m.in. fosfolipidy, niektóre hormony, barwniki, witaminy),
  - ✓ oleje w praktyce aptekarskiej stanowią składnik kremów, balsamów, emulsji, kropli do oczu, odżywek, pomadek,
  - ✓ zastosowanie: głównie na skórę oraz jako krople do oczu lub uszu:
    - stosowane do pielęgnacji skóry wykazują działanie antyseptyczne, odkażające, rozgrzewające, przeciwświądowe, zabezpieczające przed utratą wody, antyoksydacyjne, regeneracyjne, tonizujące, ujędrniające, zmiękczone, złuszczone (np. w leczeniu łuszczycy),
- wewnętrznego:
  - ✓ pobudzają czynności wydzielnicze i przeciwskurczowe wpływając na aktywność fragmentów przewodu pokarmowego, hamują rozwój bakterii, grzybów i pierwotniaków w przewodzie pokarmowym,
  - ✓ znajdują zastosowanie m.in. w technologii wytwarzania granulatów, tabletek i kapsułek (np. olej rzepakowy oczyszczony); jako składnik niektórych preparatów farmaceutycznych w tym leków do podawania pozajelitowego (olej z oliwek oczyszczonych).

#### 10.1.1. Oleje otrzymywane z surowców roślinnych

Oleje otrzymywane są z surowców roślinnych metodami:

- wyciągania na zimno,

- wytapiania,
- ekstrakcji.

Zgodnie z monografią farmakopealną oleje roślinne dzielone są na typy z pierwszego tłoczenia, oczyszczone i uwodornione.

### **Oleje z pierwszego tłoczenia (*Olea virginales*)**

Oleje roślinne nierafinowane są otrzymywane podczas mechanicznego wyciskania nasion roślin oleistych bez udziału wysokich temperatur (oleje tłoczone na zimno), a następnie są przecedzane, aby usunąć z nich pozostałości roślinne.

W procesie otrzymywania nierafinowane oleje nie tracą witaminy E, która jest naturalnym konserwantem chroniącym je przed jełczeniem.

Produkty te cechuje:

- charakterystyczny zapach, smak i barwa,
- mała odporność na dłuższe przechowywanie,
- wysoka jakość i wysoka wartość odżywczą:
  - ✓ zawierają niezbędne dla ludzkiego organizmu nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6 oraz witaminy rozpuszczalne w tłuszczach,
  - ✓ zawierają niewielkie ilości naturalnych przeciwutleniaczy, które zapobiegają ich samoutlenianiu (procesom starzenia), przeważnie to tokoferole, fosfolipidy, kwas askorbinowy (witamina C), kwas fitynowy czy kwasy fenolowe.

Nierafinowane oleje, mają działanie prozdrowotne. Ich spożycie może prowadzić do:

- zahamowania bądź opóźnienia rozwoju chorób cywilizacyjnych, takich jak: otyłość, nadciśnienie tętnicze, niedokrwienność serca,
- opóźniania procesów starzenia organizmu.

Oleje zimno tłoczone, ze względu na ich niską trwałość, należy przechowywać szczelnie zamknięte w lodówkach, chronić przed ciepłem i światłem słonecznym.

### **Oleje rafinowane (oczyszczone) – *Olea rafinata***

- oleje roślinne nierafinowane, przemysłowo są poddawane ekstrakcji silnie działającymi środkami chemicznymi (np. heksan) w wysokich temperaturach,
- podczas obróbki tracą wiele swoich cennych wartości i pozbawione są niemal zupełnie smaku, koloru i zapachu,
- w porównaniu z olejami roślinnymi nierafinowanymi, cechuje je dłuższa trwałość i odporność na wysokie temperatury.

### **Oleje uwodornione (utwardzone)**

- oleje, które w trakcie procesu ich produkcji zostają poddane utwardzeniu, co doprowadza zwykle do zmiany ich postaci z płynnej na stałą lub półstałą,

- są uznawane za najbardziej szkodliwe dla zdrowia, dlatego w niektórych krajach zakazane do spożycia (w UE nie ma takiego zakazu). Ich spożycie sprzyja rozwojowi m.in. cukrzycy typu 2 i miażdżycy (np. olej palmowy utwardzony).

Oleje rozpuszczają się w większości rozpuszczalników organicznych (z wyjątkiem oleju rycynowego!), jak np. w:

- eterze etylowym,
- płynnych węglowodorach (np. benzyna),
- chloroformie.

Oleje trudno rozpuszczają się w:

- wodzie,
- etanolu (z wyjątkiem oleju rycynowego).

**Tabela 17. Oleje roślinne – zastosowanie jako rozpuszczalniki**

<b>Oleje roślinne</b>		
	<b>iniekcje</b>	<b>w aptece</b>
Lniany		*
Rzepakowy		*
Rycynowy		*
Arachidowy	*	
Sojowy	*	
Słonecznikowy	*	
Bawełniany	*	
<b>Oleje zwierzęce</b>		
Tran		*

### 10.1.2. Parametry określające właściwości olejów

Z uwagi na wykorzystanie olejów, głównie roślinnych, w farmacji bardzo ważna jest znajomość parametrów określających odpowiednią świeżość tłuszczu.

Ważnymi parametrami opisującymi właściwości i świeżość tłuszczów są ich charakterystyczne liczby właściwe, oznaczane metodami laboratoryjnymi. Wśród nich wyróżniamy:

- liczbę nadtlenkową,
- liczbę kwasową,
- liczbę jodową,
- liczbę estrową,
- liczbę zmydlania,
- liczbę anizydynową.

#### 10.1.2.1. Liczba nadtlenkowa

- **liczba nadtlenkowa (LN)** jest to ilość mianowanego roztworu tiosiarczanu sodu potrzebna do zmiareczkowania jodu wydzielonego z roztworu jodku potasu w wyniku działania nadtlenków zawartych w 1 gramie tłuszczu,
- badana liczba jest miarą zawartości nadtlenków i jest ona traktowana jako wskaźnik stopnia zjełczenia tłuszczu (utlenienia).

#### 10.1.2.2. Liczba kwasowa

- **liczbę kwasowa (LK)** wyraża się jako ilość miligramów wodorotlenku potasu potrzebną do zobojętnienia wolnych kwasów tłuszczowych zawartych w 1 g badanego tłuszczu,
- liczba ta określa stopień hydrolizy tłuszczu (ilość wolnych kwasów tłuszczowych),
- liczba kwasowa stanowi ilościową ocenę świeżości tłuszczu. Niskie wartości liczby kwasowej świadczą o świeżości tłuszczu, natomiast wysokie liczby kwasowe dotyczą tłuszczu o wysokiej zawartości wolnych kwasów tłuszczowych, częściowo zhydrolizowanych, nieświeżych czy zjełczałych.

#### 10.1.2.3. Liczba jodowa (zwana miarą nienasycenia tłuszczu)

- **liczba jodowa (LJ)** jest to liczba gramów chlorowca, w przeliczeniu na jod, który w sprzyjających warunkach przyłącza się do podwójnych wiązań w 100 g danego tłuszczu,
- wyraża ilościowo zawartość nienasyconych związków w tłuszczu - służy do identyfikacji poszczególnych tłuszczu,
- im większa liczba jodowa, tym stopień nienasycenia danego tłuszczu jest większy, a zatem większe wartości będą charakteryzowały tłuszcze bardziej płynne.

#### 10.1.2.4. Liczba estrowa

- **liczba estrowa (LE)** jest to liczba miligramów wodorotlenku potasu, jaka jest potrzebna, aby zobojętnione zostały kwasy tłuszczowe związane estrowo, powstałe przy zmydleniu 1 g tłuszczu,
- liczbę estrową wyznacza się odejmując od liczby zmydlenia liczbę kwasowości.

#### 10.1.2.5. Liczba zmydlenia (liczba saponifikacji)

- **liczba zmydlenia (LZ)** jest to liczba miligramów wodorotlenku potasu (KOH) potrzebna do zmydlenia 1 g tłuszczu i zobojętnienia zawartych w nim wolnych kwasów tłuszczowych,
- pozwala ona na określenie ogólnego charakteru kwasów tłuszczowych, gdyż jest ona zależna od ich masy cząsteczkowej,
- oleje mineralne i syntetyczne mają zawsze liczbę zmydlenia równą 0, gdyż nie ulegają zmydleniu.

### 10.1.2.6. Liczba anizydynowa

- **liczba anizydynowa (LA)** określa zawartość aldehydów – produktów rozkładu nadtlenków i hydroksynadtlenków, pozwala stwierdzić faktyczny stopień utlenienia oleju i wnioskować o jego stabilności,
- jest wskaźnikiem nadmiernego pogorszenia jakości oleju pod wpływem wysokiej temperatury,
- stosowana jest w celu odróżnienia olejów mineralnych i syntetycznych od tłuszczów naturalnych,
- oleje tłoczone na zimno, w odróżnieniu od rafinowanych, charakteryzują się znacznie niższą liczbą anizydynową, ponieważ nie stosuje się wysokiej temperatury w procesie ich otrzymywania.

**Tabela 18. Oleje roślinne - podział ze względu na procentową zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych**

Nazwa	Charakterystyka	Zawartość wielonasyconych kw. tłuszczowych w %
<b>Oleje schnące</b> Olej: lniany, rokitnikowy, słonecznikowy, z nasion wiesiołka	<ul style="list-style-type: none"><li>• dzięki zawartości estrów nienasyconych kwasów tłuszczowych po rozprowadzeniu w cienkiej warstwie utleniają się, tworząc twardą, przezroczystą i elastyczną błonę</li><li>• stosunkowo krótki termin ważności: 3-4 miesiące</li><li>• mają lekką konsystencję, nie są lepkie i tłuste</li><li>• doskonałe wchłanianie</li><li>• nie pozostawiają na skórze tłustego filtru</li></ul>	pow. 50
<b>Oleje półschnące</b> Olej: rzepakowy, migdałowy, sezamowy	<ul style="list-style-type: none"><li>• do pełnego stwardnienia potrzebują wstępnej polimeryzacji</li><li>• termin ważności 4-6 miesięcy</li><li>• mają nieco bardziej gęstą konsystencję w porównaniu z olejami szybko schnącymi</li><li>• dobrze się wchłaniają i nie są za bardzo „ciężkie”</li></ul>	20-49
<b>Oleje nieschnące</b> Olej: rycynowy, palmowy	<ul style="list-style-type: none"><li>• nie podlegają utlenianiu i w żadnych warunkach nie twardnieją</li><li>• termin ważności 6-8 miesięcy</li><li>• do nawilżania i natłuszczenia</li><li>• niewskazane do pielęgnacji cery tłustej ze względu na właściwości komodogenne (zaskórnikotwórcze)</li></ul>	do 19

### 10.1.3. Trwałość roztworów olejowych

- roztwory olejowe są preparatami mało trwałymi,



- dominują w nich procesy chemiczne zachodzące pod wpływem czynników fizykochemicznych, takich: dostępność tlenu i światła, podwyższona temperatura czy śladowych ilości katalizatorów (jony metali):
  - ✓ oleje łatwo ulegają procesom jęczenia,
- oleje o wysokiej zawartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych szybciej ulegają utlenieniu, są wrażliwe na światło oraz działanie wysokiej temperatury,
- olej zjełczały może powodować podrażnienia, uczulenia, a nawet przyspieszać procesy starzenia się skóry.

#### 10.1.4. Przechowywanie

Ze względu na niską trwałość oleje należy:

- przechowywać w naczyniach z ciemnego szkła, szczelnie zamkniętych,
- w chłodnym miejscu (nie w lodówce),
- opakowania z produktem należy chronić przed światłem,
- w trakcie sporządzania preparatów zawierających olej, jak i przy ich pakowaniu w należy korzystać wyłącznie z utensyliów i naczyń dokładnie wysuszonych.

### 10.2. Oleje roślinne (*Olea herbaria*), mineralne i zwierzęce

W recepturze aptecznej najczęściej stosowanymi rozpuszczalnikami w roztworach olejowych wykorzystywanymi w recepturze są:

- olej rzepakowy (*Rapae Oleum*),
- olej lniany (*Lini Oleum*),
- olej rycynowy (*Ricini Oleum*),
- olej arachidowy (*Arachidis Oleum*),
- olej z oliwek (*Olivae Oleum*),
- olej parafinowy (*Oleum Paraffini*) - olej mineralny,
- olej wątluszczy - Tran (*Jecoris Aselli Oleum*) - olej zwierzęcy.

Oprócz nich w monografiach farmakopei X i XI są umieszczone są jeszcze takie monografie jak olej: bawełniany (*Gossypii Oleum*), kokosowy (*Cocois Oleum*), krokoszowy (*Carthami Oleum*), kukurydziany (*Maydis Oleum*), migdałowy (*Amygdalae Oleum*), sezamowy (*Sesami Oleum*), słonecznikowy (*Helianthi Oleum*), sojowy (*Soiae Oleum*), wiesiołkowy (*Oenotherae Oleum*) czy z kielków pszenicy (*Tritici aestivi Oleum*).

#### 10.2.1. Olej rzepakowy (*Rapae Oleum*), Olej rzepakowy oczyszczony (*Rapae Oleum Raffinatum*)

- otrzymywany jest z nasion kapusty rzepiku lub z nasion rzepaku,
- olej roślinny o jasnożółtawej barwie, przezroczysty, bez zapachu i smaku,
- miesza się z eterem naftowym,
- praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie i etanolu (96%),
- zaliczany do olejów półwysychających,

- zastosowanie: w recepturze aptecznej jako:
  - ✓ rozpuszczalnik w wielu postaciach leku do użycia zewnętrznego:
    - wchodzi w skład wielu leków recepturowych, jak: maści, mazidła mydła, plastry, emulsje, m.in. maści zmiękczej (*Unguentum leniens*) oraz oleju kamforowego,
  - ✓ sam w sobie charakteryzuje się również korzystnymi właściwościami, np.: chroni skórę przed wolnymi rodnikami, dzięki czemu ogranicza powstawanie zmarszczek,
  - ✓ łagodzi podrażnienia i nawilża skórę (skóra trądzikową i naczyniową).

### 10.2.2. Olej lniany (*Lini Oleum*), Olej lniany pierwszego tłoczenia (*Lini Oleum Virginale*)

- otrzymywany jest poprzez wyciskanie na zimno nasion lnu zwyczajnego,
- olej roślinny o żółtawej barwie, intensywnym zapachu i lekko goryczkowym smaku,
- zawiera wielonienasycone kwasy tłuszczowe: kwas alfa-linolenowy (omega-3) i kwas linolowy (omega-6),
- zastosowanie: składnik mydła potasowego, mazidła wapiennego (regeneruje skórę), pomaga w utrzymaniu prawidłowego poziomu cholesterolu we krwi.

### 10.2.3. Olej rycynowy *Ricini Oleum*, Olej rycynowy oczyszczony (*Ricini Oleum Raffinatum*) Syn.: *Olej rącznikowy, Ricini oleum Virginale, Oleum Palmae Christi, Oleum Palmae liquidum*

- otrzymywany z nasion rącznika pospolitego (*Ricinus communis L.*),
- przezroczysta, prawie bezbarwna lub jasnożółta gęsta, o dużej lepkości ciecz o charakterystycznym smaku,
- miesza się z etanolem (96%) i lodowatym kwasem octowym,
- praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie,
- główny składnik: kwas rycynolowy zawierający grupę hydroksylową (-OH),
- kwalifikowany jako olej nieschnący,
- zastosowanie:
  - ✓ jako rozpuszczalnik w preparatach farmaceutycznych,
  - ✓ składnik podłoży maściowych, mazideł i emulsji,
  - ✓ w recepturze aptecznej stosowany do użytku:
    - wewnętrznego - głównie jako tradycyjny środek przeczyszczający (\*),
    - zewnętrznego (leki dermatologiczne) - jako rozpuszczalnik w kroplach do oczu, w maściach, mazidłach i kremach; wykazuje działanie natłuszczające, ochronne oraz pielęgnujące.

\* **Działanie przeczyszczające:** następuje w ciągu 2-4 godzin po podaniu oleju rycynowego

- olej rycynowy ulega w jelicie cienkim rozpadowi do gliceryny i kwasu rycynolowego. Proces ten odbywa się w obecności żółci i soku trzustkowego,
- następnie kwas rycynolowy ulega stopniowemu zmydlaniu do mydeł sodowych i potasowych:

- ✓ *kwasy i mydła wykazują działanie drażniące, wzmagają perystaltykę jelita cienkiego, zwiększają przenikanie wody i elektrolitów przez ściany jelit.*

#### 10.2.4. Olej arachidowy oczyszczony – *Arachidis oleum raffinatum*

- otrzymywany z pozbawionych łupiny nasion orzecha,
- olej przejrzysty, żółty, prawie bez zapachu,
- olej półsuchny- mimo to zalecany jest do smarowania suchej skóry, skłonnej do łuszczenia się, a także przy egzemie (działa zmiękczająco na skórę),
- zastosowanie w recepturze aptecznej jako:
  - ✓ rozpuszczalnik w wielu postaciach leku do użycia zewnętrznego (np. rozpuszczalnik w kroplach do oczu),
  - ✓ wchodzi w skład wielu leków recepturowych, jak: maści, czopki, w maskach do włosów przy łupieżu,
  - ✓ w kosmetyce: do ciała lub do masażu, dodatek do olejków do kąpieli.

#### **Przykład**

#### **Rp.**

*Homotropini* 0,4

*Arachidi olei* ad 10,0

*M.f. guttae ophthalmicae*

*D.S. 2x dz. Po 1 kropli do prawego oka.*

#### 10.2.5. Olej z oliwek (*Olivae Oleum*), Olej z oliwek oczyszczony (*Olivae Oleum Raffinatum*)

- otrzymywany przez mechaniczne tłoczenie na zimno dojrzałych pestkowców oliwki europejskiej (*Olea europaea L.*),
- olej roślinny przezroczysty, bezbarwny lub zielonożółty, tłusty,
- miesza się z eterem naftowym,
- praktycznie nie rozpuszcza się w etanolu (96°),
- może zawierać przeciwutleniacze:
  - ✓ **zastosowanie** w recepturze aptecznej jako składnik niektórych preparatów farmaceutycznych jak np. maści czy emulsje (np. do sporządzania leków pozajelitowych).

#### 10.2.6. Olej parafinowy - Parafina ciekła (*Oleum Paraffini*), (*Syn. Paraffinum liquidum, Petrolatum liquidum, Oleum minerale album, olej mineralny*)

- olej mineralny będącą mieszaniną ciekłych węglowodorów uzyskanych z przetwarzania w procesie destylacji surowej ropy naftowej lub oleju łupkowego,
- to bezbarwna, bezwonna, tłusta ciecz o łagodnym zapachu,
- praktycznie nierozpuszczalna w wodzie i trudno rozpuszczalna w etanolu 96°,
- miesza się z węglowodorami, olejkami i olejami, *za wyjątkiem oleju rycynowego,*

- zastosowanie w recepturze aptecznej jako składnik niektórych preparatów farmaceutycznych jak np.:
  - ✓ roztwory, krople do nosa, emulsje, zawiesiny, maści czy pasty,
  - ✓ do użytku zewnętrznego jako podłoże maściowe, które cechuje się znaczną trwałością chemiczną i małą liczbą wodną; wchodzi w skład kremów lipofilowych, hydrofobowych, maści i past,
  - ✓ do użytku wewnętrznego – głównie działanie przeczyszczające - parafina ciekła przyjmowana doustnie powleka błonę śluzową jelita warstwą ochronną i rozmiękcza masy kałowe,
  - ✓ sam olej wywiera również korzystny wpływ na organizm, ale w umiarkowanym stopniu, ponieważ słabo przenika przez skórę:
    - ogranicza parowanie wody, przez co działa nawilżająco i natłuszczająco,
    - wspomaga gojenie blizn i zrostów pooperacyjnych, poprawia krążenie, rozgrzewa, wspomaga regenerację stawów, stosowany także wspomagająco w terapii sterydowej alergicznych i zapalnych schorzeń skóry.

### **Przykład**

#### **Rp.**

<i>Mentholi</i>	0,05
<i>Paraffini liq.</i>	5,0
<i>M.f. guttae rhinologicae</i>	

### **10.2.7. Olej wąłuszczowy - Tran (*Jecoris Aselli Oleum*)**

- zgodnie z Farmakopeą Polską, **tranem** (*Oleum Jecoris Aselli*) określamy tylko oczyszczony tłusty olej otrzymywany z dorsza atlantyckiego (*Gadus morhua L.*) i innych gatunków z rodziny dorszowatych (Gadidae) o zawartości witaminy A od 600IU do 2500IU oraz witaminy D od 60IU (1,5mcg) do 250IU (6,25mcg) w 1 g substancji (\*\*).

\*\**Nazwa naukowa każdego gatunku składa się z dwóch członów: rodzajowego i gatunkowego:*

- *nazwa łacińska dorsza: Gadus morhua (łacińskie nazwy gatunkowe piszemy kursywą),*
- *po członie gatunkowym Gadus morhua podane jest nazwisko autora, który ten gatunek opisał oraz datę opublikowania danej nazwy, oddzieloną od niego przecinkiem: Gadus morhua Linnaeus, 1758 lub Gadus morhua L., 1758 lub najczęściej w skrócie **Gadus morhua L.**,*
- *1758- data ogłoszenia wydania Systema Naturae.*
- otrzymywany ze świeżych wątrób dorsza atlantyckiego, innych gatunków z rodziny dorszowatych:
  - ✓ substancje stałe usuwane są przy zastosowaniu procesów chłodzenia i sączenia,

- zawiera substancje biologicznie czynne: witaminę A odpowiedzialną za prawidłowe widzenie i zdrową skórę, witaminę D wspomagającą funkcjonowanie kości i układu odpornościowego oraz nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (kwas dokozaheksaenowy - DHA i kwas eikozapentaenowy – EPA, kwas  $\alpha$ -linolenowy- ALA) odpowiedzialne za prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego i utrzymanie cholesterolu na prawidłowym poziomie,
- zawiera alkiloglicerole o działaniu immunostymulującym:
  - ✓ działają przeciwbakteryjnie, łagodzą alergie, a przede wszystkim pobudzają układ odpornościowy poprzez stymulację produkcji przeciwciał,
  - ✓ działają przeciwutleniająco zapobiegając tworzeniu się wolnych rodników i hamując procesy starzenia,
  - ✓ zwiększają wchłanianie leków cytostatycznych przez komórki nowotworowe,
- zawierają skwalen:
  - ✓ wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybiczne, poprawia odporność na infekcje.

### **Uwaga**

Tran często mylony z olejem z wątroby rekina, którego nie nazywamy tranem, a po prostu olejem. Różnica jest nie tylko w nazwie, a także w składzie:

- oba te produkty znacząco się między sobą różnią i nie powinny być traktowane jako zamienniki,
- tłuszcz z wątroby rekina w porównaniu do tranu, zawiera znacznie mniejsze ilości skwalenu i alkilogliceroli.

## **10.3. Przykłady roztworów olejowych w recepturze**

Jeśli lekarz nie znaczy w receptce rodzaju oleju zawsze należy użyć oleju rzepakowego.

### **10.3.1. Olej kamforowy (*Oleum camphoratum*) (FP XII)**

Wśród leczniczych roztworów olejowych do użytku zewnętrznego FP XII wymienia olej kamforowy - to 10% roztwór kamfory w oleju rzepakowym.

#### **Przygotowanie:**

- olej kamforowy przygotowuje się na ciepło przez rozpuszczenie 10 cz. kamfory w 90 cz. ciepłego oleju rzepakowego, ogrzewając w zamkniętym naczyniu na łaźni wodnej o temp. 40°C:
  - ✓ naczynie powinno być w tym czasie zamknięte, aby nie dopuścić do ulatniania się kamfory,
- olej należy przechować w zamkniętych pojemnikach, w temperaturze nie wyższej niż 15°C, chronić od światła.

#### **Zastosowanie:**

- preparat stosuje się zewnętrznie,

- wywołuje miejscowe przekrwienie skóry, ma działanie rozgrzewające,
- po nałożeniu na skórę ma działanie najpierw chłodzące, a potem znieczulające.

### **10.3.2. Oliwka salicylowa (*Oleum salicylicum*) Syn. *Oliva salicylata*, *Sol. Acidi salicylici oleosae***

Jednym z bardziej znanych leków recepturowych zawierających olej rzepakowy jest oliwka salicylowa. Przepis zakłada rozpuszczenie kwasu salicylowego w oleju tłustym.

#### **Rp.**

<i>Acidi salicylici</i>	4,0
<i>Rapae olei</i>	ad 200,0
<i>M.f. solutio DS.</i>	

Preparat ma liczne modyfikacje - od ujęcia samego kwasu salicylowego w różnych ilościach (do 10%) z olejem rzepakowym – poprzez mieszaninę olei roślinnych (*Ol. Ricini*/*Ol. Rapae*), aż do zapisu nakazującego wykonanie recepty wyłącznie na oleju rącznikowym, np.:

#### **Rp.**

<i>Acidum salicylici</i>	2,0
<i>Ricini Ol.</i>	10,0
<i>Rapae Ol.</i>	88,0
<i>M.f. solutio DS.</i>	

W tym przypadku preparat to roztwór kwasu salicylowego w oleju rzepakowym z dodatkiem oleju rycynowego.

#### **Uwaga**

Istotą poprawnego wykonania recepty jest rozpuszczalności kwasu salicylowego:

- w oleju rzepakowym (*Ol. Rapae*) jest ona ograniczona - rozpuszcza się w stosunku 1:70-80,
- dużo lepiej rozpuszcza się w oleju rącznikowym (syn.: olej rycynowy, *Ol. Ricini*) - w stosunku 1:10,
- dlatego część oleju rzepakowego należy zastąpić olejem rącznikowym.

#### **Przygotowanie preparatu:**

- aby możliwie szybko uzyskać klarowny roztwór zalecane jest roztarcie kwasu salicylowego w moździerzu i powolne rozrabianie go ogrzany olejem rącznikowym,
- następnie po ochłodzeniu – dodać w określonej ilości olej rzepakowy:
  - ✓ nie należy grzać mieszaniny z uwagi na powstające żrące pochodne!
  - ✓ przekroczenie rozpuszczalności kwasu salicylowego – czy to w oleju rącznikowym, czy rzepakowym – grozi wytrąceniem się tego składnika z roztworu.

Zastosowanie oliwki salicylowej:

- ✓ na nadmiernie zrogowaciałą skórę (np. łuszczyca lub łupież),
- ✓ przy zmianach na skórze owłosionej - ze względu na płynną postać oliwkę łatwo jest rozprowadzić,
- ✓ pacjentowi można doradzić, aby preparat przed użyciem lekko podgrzać i nanosić go za pomocą wacika,
- ✓ ponieważ zmycie tłustej warstwy może wymagać kilkukrotnego mycia głowy, można doradzić delikatny szampon lub inny łagodny preparat myjący.

#### **Uwaga**

- oliwka salicylowa przepisywana jest dzieciom bardzo rzadko ze względu na obecność salicylanów. U dzieci poniżej 12 roku życia mogą wywołać rzadki, ale bardzo ciężki w przebiegu zespół Reya,
- jeśli recepta jest przeznaczona dla dziecka – zamieniamy całość na *Oli. Ricini!*

## **10.4. Roztwory glicerolowe**

W monografii farmakopealnej znaleźć możemy informacje na temat dwóch roztworów glicerolu. Jeden z nich zawiera ok. 85% substancji, drugi natomiast 98%

- **w recepturze aptecznej najczęściej stosowany jest jej 85% roztwór wodny (Glycerolum 85 per centum)**
- roztwór o wyższym stężeniu (98%) jest stosowany rzadko, ze względu na wysoką higroskopijność.

### **Glicerol 85% - Glycerolum 85 per centum, (Syn.: Glycerol 85%, Gliceryna)**

- bezbarwną, przezroczystą, bardzo higroskopijną ciecz o konsystencji syropu i tłusta w dotyku,
- miesza się z wodą w każdym stosunku,
- bardzo dobrze rozpuszcza się w etanolu 96%,
- trudno rozpuszczalna w acetonie,
- praktycznie nierozpuszczalna w olejach tłustych i olejkach eterycznych.

### **Zastosowanie:**

glicerol jako surowiec farmaceutyczny do receptury aptecznej, wykorzystywany jest do stosowania:

- wewnętrznego - w preparatach doustnych, jako: rozpuszczalnik, współrozpuszczalnik,
- zewnętrznego jako:
  - ✓ składnik podłoża żelatynowo-glicerolowego,
- jako surowiec pomocniczy przy sporządzaniu maści, kremów, roztworów wodno-spirytusowych, spirytusowych, roztworów do wlewów doodbytniczych, zawiesin, żeli, galaretek, klein, podłoży glicerolowo-żelatynowych do gałek, czopków doodbytniczych oraz pręcików dolewkowych, jako:

- substancja słodząca lub poprawiająca smak, plastyfikator żelatyny w miękkich kapsułkach żelatynowych,
- środek utrzymujący wilgoć lub zwiększający lepkość,
- środek przeciwdziałający zamarzaniu krwinek czerwonych,
- składnik do produkcji otoczek tabletek i kapsułek,
- do przygotowywania roztworów jałowych do wlewu dożylnego w recepturze szpitalnej.

### **Uwaga**

Glicerol przyjmowany per os, może doprowadzić do natychmiastowego spadku ciśnienia wewnątrzgałkowego.

### **Przykłady roztworów glicerolowych**

#### **Rp.**

<i>Natrii tetraborici</i>	20,0
<i>Glycerini</i>	ad 80,0

Jest to 20% roztwór boraksu.

### **Uwaga**

Powyżej 5% należy rozpuszczać boraks na ciepło.

#### **Przygotowanie:**

- do parownicy odważyć 60,0 gliceryny i dodać 20,0 boraksu,
- wstawić na łaźni wodnej i mieszać do całkowitego rozpuszczenia:
  - ✓ w czasie mieszania powstaje kwas glicerynoborowy o pH 6,4.

#### **Zastosowanie:**

- dzięki zawartości glicerolu 86% w składzie preparatu, kwas borowy działa tylko miejscowo i nie wchłania się przez błony śluzowe, przez co jego stosowanie jest bezpieczniejsze niż zastosowanie czystego tetroboranu sodu,
- działanie przeciwbakteryjne – stosowany przy pleśniawkach drożdżkowych zakażeń błon śluzowych.

#### **Rp.**

<i>Natrii hydrogenocarbonatis</i>	0,7
<i>Glyceroli</i>	4,5
<i>Aquae</i>	ad 15,0

M.f. sol. D.S. Krople do ucha.

#### **Rp.**

<i>Iodi puri</i>	0,2
<i>Kalii iodidi</i>	2,0
<i>Glyceroli</i>	20,0

M.f. sol. D.S. Do pędzlowania



## 10.5. Kolodium – preparat galenowy do użytku zewnętrznego (z greckiego - „lepki, kleisty”)

Kolodium chemicznie jest roztworem koloksyliny w eterze etylowym zmieszany z alkoholem:

- ma płynną, ale gęstą konsystencję,
- specyficzny zapach eteru,
- jest to substancja bardzo łatwopalna.

### Collodium (FP VI)

<i>Colloxylinum</i>	4,0
<i>Ethanolum 96°</i>	12,0
<i>Ether ethylicus</i>	84,0

Specyficzną właściwością kolodium jest szybkie wysychanie po rozprowadzeniu cienką warstwą na skórze. Powstała błonka jest elastyczna.

W celu polepszenia sprężystości warstwy (błonki) do kolodium dodaje się olej rycynowy. Powstaje wówczas tzw. **collodium elasticum**:

- przed przystąpieniem do wykonania recepty należy sprawdzić, jaki rodzaj Kolodium przepisał na recepcie lekarz – „zwykłe” czy „elasticum”,
- przy wykonaniu należy zachować dużą ostrożność:
  - ✓ pary eteru mogą znieczulać,
  - ✓ przy uderzaniu lub ucieraniu może nastąpić wybuch.

Zastosowanie kolodium:

- głównie jako baza do preparatów na odciski,
- dzięki właściwości szybkiego wytwarzania sprężystej warstewki kolodium **per se** („samo przez się, samo z siebie”) stosowane było jako szybki sposób na opatrzenie drobnych ran.

**Ciekawostka:** Kolodium współcześnie znajduje zastosowanie również w poligrafii i przy produkcji środków charakteryzatorskich - efekt ściągnięcia skóry podczas zasychania kolodium powoduje powstanie efektu bardzo realistycznej blizny ciętej.

### Przykłady preparatów zawierających kolodium

Przedstawiony poniżej przepis to popularna receptura płynu na odciski.

#### **Płyn na odciski (*Solutio contra clavos, Collodium salicyli cum*)**

**Rp.**

<i>Acidi salicylici</i>		
<i>Acidi lactici</i>	<i>aa</i>	2,0
<i>Collodii ad</i>		10,0
<i>M.f. solutio</i>		

### Przygotowanie:

- kluczem przygotowania tej recepty jest zmieszanie wszystkich składników od razu w butelce,
- przelanie kolodium do zlewki czy moździerza i rozpuszczenia czy rozcierania kwasu salicylowego za pomocą pistla lub bagietki powodują odparowanie eteru i wysuszeniem kolodium na ściankach użytych utensyliów,
- preparat przygotowywać pod wyciągiem, ograniczając okres kontaktu z kolodium do minimum. Substancja bowiem wchłania się w postaci par, a w skrajnych przypadkach może doprowadzić nawet do znieczulenia ogólnego,
- ze względu na wysoką łatwopalność kolodium należy chronić butelkę przed przegrzaniem i unikać odzieży z tkanin podatnych na elektryzowanie się,
- kwas salicylowy, nawet w postaci grubszych kryształków, rozpuści się w przygotowanej mieszance płynów (może to potrwać do kilkunastu minut):
  - ✓ kwas salicylowy w zastosowanym w stężeniu ma działanie keratolityczne (zmiękczające, rozpuszczające zrogowaciałą warstwę naskórka),
- kwas mlekowy jest środkiem trawiącym zgrubiałą tkankę skórą, działa także niszcząco na wirusy.

W przytoczonej receptce zastosowanie Kolodium jako rozpuszczalnika umożliwi dokładne zaaplikowanie leku i jego właściwe przyleganie do zgrubienia skóry. W celu ułatwienia nakładania preparatu można użyć pędzelka lub szpatułki drewnianej. Preparat należy przechowywać w szczelnie zamkniętym pojemniku i chronić od światła.

Podana receptura czasem bywa wzbogacona dodatkiem Tinctura Iodi, o właściwościach odkażających i antyseptycznych.

Farmaceuta powinien ponadto poinformować pacjenta, że:

- przed zastosowaniem płynu należy dobrze wymoczyć, a następnie osuszyć miejsce aplikacji,
- należy chronić zdrową skórę wokół odcisku przed działaniem preparatu – na przykład poprzez posmarowanie jej wazeliną lub tłustym kremem.

Na bazie podobnych przepisów skomponowanych jest kilka leków gotowych, jednakże lek recepturowy daje większą swobodę w doborze stężeń substancji czynnych.

Preparaty z kwasem salicylowym, zwłaszcza w wysokich stężeniach zastosowanych przy leczeniu odcisków, nie powinny być używane przez osoby cierpiące na cukrzycę.

## 11. Metody ekstrakcji surowców roślinnych w laboratorium aptecznym

Początkowo ludzie stosowali tylko świeże lub suszone rośliny lub też napar z nich sporządzany. Kolejnym etapem było wprowadzenie do lecznictwa wyciągów i ekstraktów. Pozwoliło to na osiągnięcie w roztworze większego stężenia substancji czynnych oraz ułatwienie dozowania pacjentom.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) szacuje, że obecnie na świecie znanych i wykorzystywanych do celów leczniczych lub kosmetycznych jest ok. 21 tys. roślin.

Jedną z głównych metod pozyskiwania związków biologicznie aktywnych jest ekstrakcja (wtrawianie). Proces ten polega na wydzieleniu występujących w surowcach roślinnych składników aktywnych z wykorzystaniem odpowiedniego rozpuszczalnika.

**Według Prawa farmaceutycznego, w rozumieniu Ustawy z dnia 6 września 2001r., art. 2. par 33 b):**

**„przetworem roślinnym** – jest przetwór otrzymany przez poddanie substancji roślinnych procesom takim, jak: **ekstrakcja**, destylacja, wyciskanie, frakcjonowanie, oczyszczanie, zagęszczanie i fermentacja; przetworami są w szczególności rozdrobnione lub sproszkowane substancje roślinne, nalewki, wyciągi, olejki i wyciśnięte soki...”

Ekstrakcja zachodzi na zasadzie **dyfuzji**, w wyniku której następuje samorzutna migracja substancji czynnych pomiędzy surowcem roślinnym, a rozpuszczalnikiem tzw. **ekstrahentem**.

W zależności od warunków prowadzenia procesu, takich jak temperatura, dynamika płynów lub czas, wyróżnia się różne odmiany wytrawiania. Proces ten może być prowadzony metodą okresową lub ciągłą.

Wytrawianie (ekstrakcja) to podstawowe działanie stosowane w farmacji, w celu sporządzania wyciągów z leczniczych surowców roślinnych. Nazwa **ekstrakt** pochodzi od łacińskiego rzeczownika "extractum" oznaczającego "to, co zostało wyciągnięte", stąd też tak popularny synonim "**wyciąg**."

Metodą tą, z naturalnych surowców roślinnych, otrzymujemy m.in.: **ekstrakty** zawierające składniki aktywne (izolowane w dalszym postępowaniu technologicznym), a również różnego rodzaju oleje czy olejki eteryczne. Składniki aktywne są następnie wykorzystywane jako substancje czynne w recepturze.

### **W praktyce farmaceutycznej:**

- **ekstrakcja** to podstawowa operacja jednostkowa, polegająca na wydzieleniu występujących w surowcach roślinnych składników z wykorzystaniem odpowiedniego rozpuszczalnika, tak dobranego, aby rozpuszczał przede wszystkim pożądaną substancję czynną,
- za **ekstrakt** uznaje się roztwór, zawierający zespół wytrawionych składników wraz z zanieczyszczeniami, składającymi się głównie z fragmentów tkanek roślinnych, który został wyodrębniony w efekcie procesu ekstrakcji.

Proces ekstrakcji opiera się na doborze odpowiedniego rodzaju rozpuszczalnika.

Wyodrębnianie składnika / składników z surowca roślinnego następuje w wyniku **procesu dyfuzji** – przenikaniu do danego rozpuszczalnika lepiej rozpuszczających się w nim substancji czynnych, takich jak polifenole, fitohormony, fitosterole, witaminy, mikroelementy, barwniki czy tłuszcze.

Surowiec roślinny może pochodzić z różnych źródeł: z całych roślin, ich części lub owoców. W praktyce farmaceutycznej podstawą jest surowiec roślinny.

**Wyciągi** to ekstrakty (wodne, alkoholowe, alkoholowo –wodne, glicerynowe, glikolowe, olejowe), w których pozostawiono cały lub większość rozpuszczalnika użytego do ekstrakcji. Zawiera on cały zespół wytrawionych substancji czynnych oraz pozostałości (głównie fragmenty roślin – te oddziela się od roztworu np. przez cedzenie).

W dalszym etapie, w zależności od potrzeby, zawarte substancje aktywne w wyciągu, można oddzielić całkowicie od rozpuszczalnika stosując m.in. procesy filtracji, sączenia, odparowania (zagęszczania) i suszenia.

W niektórych przypadkach pozostawia się część rozpuszczalnika, aby uzyskać odpowiednią konsystencję ekstraktu. Konsystencja w zależności od charakteru ekstrahowanych substancji i ilości pozostawionego rozpuszczalnika może być płynna, półpłynna lub stała (ekstrakty suche).

Na aktywność biologiczną ekstraktów wpływa wielu czynników, takich jak:

- warunki w jakich wzrastała roślina lecznicza:
  - ✓ miejsce pochodzenia roślin - uprawa dzika czy kontrolowana,
  - ✓ warunki uprawy - wilgotności podłoża, stopień nasłonecznienia, temperatura, itp.,
  - ✓ jakość roślin i ziaren,
  - ✓ czas i warunki zbiorów,
  - ✓ warunki przechowywania surowca roślinnego,
- metody suszenia,

- metoda wykonania ekstraktu:
  - ✓ warunki przygotowania produktu leczniczego,
  - ✓ skład ekstraktu i zawartość w nim substancji czynnych.

Działanie ekstraktu roślinnego jest uzależnione od struktury chemicznej substancji czynnej, jej dawki oraz sposobu stosowania.

Ekstrakt jako mieszanina kilku różnych składowych może:

- samoistnie stanowić gotowy produkt leczniczy,
- wchodzić w skład preparatów leczniczych,
- zostać poddany innym procesom chemicznym, w celu otrzymania jak najczystszej formy pożądanej substancji czynnej.

Do wykonania ekstrakcji potrzebny jest:

- surowiec roślinny:
  - ✓ wg FP używane są całe rośliny lub ich poszczególne części (liście, łodygi, korzenie, kwiaty, sok, itp.),
  - ✓ w celu powtarzalności wykonania preparatów surowiec poddany zostaje procesowi przesiania przez sita o określonych wymiarach oczek, np.:
    - liście i kwiaty: 4 - 5,6 mm,
    - kory i korzenie: 1,5 - 3,0 mm,
    - owoc i nasiona: powyżej 1,6 mm,
- selektywny rozpuszczalnik do wytrawiania substancji czynnych (istotna jest znajomość właściwości fizyko-chemicznej substancji czynnej, zwłaszcza jej rozpuszczalności), jak:
  - ✓ woda, roztwory wodne,
  - ✓ etanol i jego roztwory - do wytrawienia, w zależności od substancji czynnych, stosuje się roztwory etanolowe o różnym stężeniu, np.:
    - surowce olejkowe - etanol 90<sup>o</sup>,
    - garbniki - etanol 80<sup>o</sup>,
    - saponiny - etanol poniżej 70<sup>o</sup>,
  - ✓ glicerol i jego roztwory,
  - ✓ oleje/ olejki roślinne,
- odpowiednio dobrana metoda ekstrakcji wraz z urządzeniem do ekstrakcji (ekstraktor) - gwarantująca pełne wytrawienie substancji czynnej.

Istnieje kilka rodzajów ekstraktów roślinnych. Podział ekstraktów związany jest z metodą ich pozyskiwania i użytego rozpuszczalnika, ale ekstrakty dzieli się również według surowca, z którego zostały pozyskane.

### **Dobór parametrów rozpuszczalnika stosowanego do ekstrakcji:**

- polarność - najczęściej przy doborze rozpuszczalnika wykorzystuje się zasadę, że „podobne rozpuszcza się w podobnym”. Rozpuszczalnik dobiera się w zależności od substancji, które chce się pozyskać z surowców roślinnych:
  - ✓ przy pomocy rozpuszczalników hydrofilowych (polarnych), np. wody, etanolu, gliceryny czy glikoli, wyodrębniane są związki o takim samym polarnym charakterze,

- ✓ roztwory niepolarne, jak oleje roślinne, mirystynian izopropylu czy palmitynian oktylu, są stosowane w pozyskiwaniu substancji lipofilowych (niepolarnych),
- brak reaktywności rozpuszczalnika w stosunku do składników surowca roślinnego,
- znajomość właściwości fizyko-chemicznych rozpuszczalnika, np. jego ciepła parowania,
- efekt ekonomiczny - możliwie niski koszt rozpuszczalnika.

W praktyce rozpuszczalniki:

- dobiera się zarówno do substancji aktywnych, które chcemy wyługować jak i do surowca roślinnego w celu uzyskania najefektywniejszych ekstraktów roślinnych,
- mogą być stosowane pojedynczo lub mieszane, w odpowiednio dobranych proporcjach,
- można pozostawić całkowicie w ekstrakcie,
- w zależności od konkretnych potrzeb można je usunąć częściowo (zagęszczenie) lub całkowicie.

Podział ekstraktów zależności od użytego rozpuszczalnika:

- ekstrakty wodne:
  - ✓ uzyskiwane są poprzez moczenie wybranych części rośliny w wodzie,
  - ✓ pozwalają na wyekstrahowanie z surowca roślinnego m.in. śluzów, tanin, saponin, cukrów, aminokwasów i witamin rozpuszczalnych w wodzie,
  - ✓ służą do sporządzania ekstraktów suchych zawierających do 5% wody (przez odparowanie);
- wodno-alkoholowe:
  - ✓ głównie ekstrakcja substancji polarnych i ograniczona ekstrakcja substancji o małej polarności,
  - ✓ służą do sporządzania ekstraktów suchych (przez odparowanie);
- ekstrakty wodno-glikolowe:
  - ✓ ekstrakty uzyskiwane poprzez moczenie części rośliny w mieszaninie wodno-glikolowej,
  - ✓ glikole pełnią dodatkowo rolę składnika nawilżającego i konserwującego (np. glikol propylenowy czy butylenowy),
  - ✓ głównie do ekstrakcji substancji o małej polarności,
  - ✓ pozwalają na wyekstrahowanie z rośliny śluzów, tanin, antocyjanów, flawonoidów, saponin, cukrów, aminokwasów i witamin rozpuszczalnych w wodzie;
- ekstrakty glikolowe:
  - ✓ w porównaniu do ekstraktów wodno-glikolowych:
    - są rzadziej stosowane ze względu na większą lepkość glikolu,
    - są stabilniejsze mikrobiologicznie,
    - mają więcej pożądanych składników aktywnych (glikole są bardzo dobrymi rozpuszczalnikami);

- ekstrakty olejowe:
  - ✓ uzyskiwane są poprzez moczenie części roślin w oleju roślinnym (głównie),
  - ✓ pozwalają na wyekstrahowanie z rośliny olejków eterycznych, karotenów oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach;
- ekstrakty wieloskładnikowe:
  - ✓ wyciągi mieszane, otrzymywane poprzez działanie na surowiec roślinny kolejno rozpuszczalnika polarnego i niepolarnego,
  - ✓ stosuje się w celu ekstrakcji niektórych substancji aktywnych.

**Tabela 19. Ekstrakty otrzymane w zależności od rodzaju surowca**

<b>Preparaty otrzymane w trakcie ekstrakcji:</b>	
<b>• z wysuszonych surowców roślinnych</b>	
✓ <b>napary</b>	- ekstrakcja wodą <i>ex tempore</i>
✓ <b>odwary</b>	- ekstrakcja wodą <i>ex tempore</i>
✓ <b>maceracje</b>	- ekstrakcja wodą <i>ex tempore</i>
✓ <b>nalewki, wyciągi</b>	- ekstrakcja etanolem
<b>• ze świeżych surowców roślinnych</b>	
✓ <b>intrakty</b>	- ekstrakcja etanolem
<b>• z wysuszonych surowców roślinnych</b>	
✓ <b>wyciągi olejowe</b>	- ekstrakcja olejem roślinny, mineralnym, glikolem propylenowym
<b>• ze świeżych lub wysuszonych surowców roślinnych</b>	
✓ <b>olejki eteryczne (lotne)</b>	- np. ekstrakcja wodą na gorąco
✓ <b>oleożywce (oleorezyny)</b>	- ekstrakcja etanolem lub innym rozpuszczalnikiem węglowodorowym.

Surowce pozyskiwane z tej samej rośliny mogą różnić się zawartością poszczególnych substancji aktywnych. W starszych farmakopeach podawano miejsca i czas zbioru surowca roślinnego.

Obecnie producenci coraz częściej oferują ekstrakty standaryzowane. Można także spotkać wyciągi oparte na współczynniku DER (ang. Drug Extract Ratio), który określa, ile surowca roślinnego wykorzystano do ich wytworzenia.

Składniki do preparatów farmaceutycznych opisane są łacińskimi nazwami roślin (**rodzaj i gatunek według Linneusza – klasyfikacja wg dzieła *Systema Naturae***), z których są otrzymywane, uzupełnionymi o słowo ekstrakt, np.:

- ekstrakt z nagietka – *Calendula Officinalis Extract*.

Nazwa ta może być dodatkowo poszerzona o część rośliny, z której wyciąg jest wytworzony, np.:

- ekstrakt z kwiatów nagietka – *Calendula Officinalis Flower Extract*.

Przykładowe substancje czynne pozyskiwane z surowców roślinnych:

- roślinne hormony pozyskuje się m.in. z lukrecji (*Glycyrrhiza glabra*), soi (*Glycine*), lucerny (*Medicago sativa*) czy łubinu (*Lupinus polyphyllus*),
- fitoestrogeny - zawarte są w wielu roślinach uprawnych, m.in. w szyszkach chmielu (*Humulus lupulus*), kolbach niedojrzałej kukurydzy (*Zea mays*), daktylach (*Phoenix dactylifera*), granatach (*Punica granatum*), w koprze (*Anethum graveolens*), baziach wierzby (*Salix*), żeń-szeniu (*Panax ginseng*), kielkach pszenicy (*Triticum vulgare*), liściach pistacji (*Pistacia lentiscus*),
- betulina pozyskiwana z kory białych gatunków brzoź rosnących pospolicie w Polsce (*Betula Verrucosa* czy *Betula pubescens*).

Przykłady leczniczego działania ekstraktów:

- ekstrakty z aloesu (*Aloe vera*) czy nagietka (*Calendula officinalis*), rumianku (*Chamomilla recutita*) – stosowane w celu pozyskania działania łagodzącego, nawilżającego,
- ekstrakty z bławatka (*Centaurea cyanus*) - działają przeciwzapalnie i przeciwdrażniająco,
- ekstrakty ze świetlika (*Euphrasia*), szalwii (*Salvia officinalis*), arniki (*Arnica montana*) –stosowane są przy obrzękach.

### 11.1. Metody ekstrakcji substancji czynnych z surowców roślinnych

Ekstrakcja zachodzi na zasadzie dyfuzji, w wyniku której następuje samorzutna migracja substancji czynnych pomiędzy surowcem roślinnym, a rozpuszczalnikiem (ekstrahentem). W zależności od warunków prowadzenia procesu, takich jak temperatura, czas czy dynamika płynów, wyróżnia się jej różne odmiany.

Rosnące zapotrzebowanie na produkty naturalne spowodowały gwałtowny rozwój metod rozdziału, ukierunkowanych nawet na pozyskiwanie substancji o śladowej zawartości w surowcu, pojedynczych lub mieszanin. Przykładowo olejki eteryczne stanowią mieszaniny złożone niejednokrotnie z kilkuset związków chemicznych.

W tradycyjnym zielarstwie wykorzystywane są głównie formy ekstrakcji wodnej (macerat, odwar, napar) bądź alkoholowej (nalewka) w różnych wariantach. W Polsce istnieją długoletnie tradycje produkcji zielarskiej. W skali przemysłowej stosuje się głównie ekstrakcję rozpuszczalnikową i destylację z parą wodną. Do tradycyjnych metod ekstrakcji zaliczamy:

- **macerację** - wytrawianie trwa do momentu wyrównania stężenia pomiędzy surowcem, a rozpuszczalnikiem  $C = C_1$  ; gdzie:
  - ✓ C- stężenie substancji w komórce,
  - ✓  $C_1$  -stężenie substancji poza komórkami surowca roślinnego;



- **perkolację** – w której przez cały czas trwania wytrawiania utrzymywana jest maksymalna różnica stężeń substancji aktywnych pomiędzy surowcem roślinnym, a ekstrahentem.

Wady tych metod to:

- niskie uzyski,
- obecność resztek toksycznych rozpuszczalników w ekstrakcie,
- powstawanie niepożądanych związków pod wpływem długotrwałej ekspozycji na wysokie temperatury,
- wysoki koszt samego procesu i używanej aparatury.

Te niedogodności wymuszają poszukiwanie nowych metod ekstrakcji. Jednym z najprostszych sposobów jest wykorzystanie rozpuszczalników organicznych i ich mieszanin zamiast wody. Problemem jest jednak obecność w produkcie finalnym substancji toksycznych.

Stąd też rosnące zainteresowanie przemysłu farmaceutycznego alternatywnymi metodami zwiększającymi uzysk ekstrakcji, jak: ekstrakcja nadkrytyczna, ekstrakcja z wykorzystaniem ultradźwięków czy ekstrakcja z wykorzystaniem mikrofal. Wprowadzenie tych metod to przede wszystkim znaczne skrócenie czasu procesu oraz poprawa jakości ekstraktu, który nie zawiera wielu nieprzydatnych lub szkodliwych składników. Obniżenie nakładów oczyszczenia ekstraktu ma też istotne znaczenie ekonomiczne.

Podział metod ekstrakcji surowca roślinnego:

- metody ekstrakcji periodyczne (okresowe):
  - ✓ metody jednostopniowe:
    - maceracja prosta,
    - maceracja z mieszaniem (dynamiczna),
    - maceracja ultradźwiękowa,
    - turboekstrakcja (ekstrakcja wirowa),
    - dygesta,
  - ✓ maceracja wielostopniowa:
    - maceracja wielokrotna,
      - maceracja podwójna lub potrójna,
    - maceracja stopniowa,
- metody ekstrakcji ciągłej
  - ✓ perkolacja i jej modyfikacje (reperkolacja, diakolacja, ewakolacja).

### **11.1.1. Maceraty (*Macerationes*), napary (*Infusa*) i odwary (*Decocta*)**

Maceraty, napary i odwary są to płynne, świeżo sporządzone wyciągi wodne z surowców roślinnych, charakteryzujące się małą trwałością. Otrzymuje się je przez wytrawianie przepisowo rozdrobnionego preparatu. Materiałem wyjściowym jest surowiec z roślin leczniczych, np. liście, kwiaty, kłącza, korzenie, nasiona itp. Ze względu na brak możliwości standaryzacji, nie stosuje się surowców zawierających substancje czynne bardzo silnie działające.

Ilość surowca i rozpuszczalnika (woda) służąca do sporządzania wyciągów jest:

- uwarunkowana koniecznością otrzymania określonego stężenia substancji czynnych,
- określona indywidualnie przez lekarza.

Wytrawianie surowców:

- maceracja – w temperaturze pokojowej,
- napary, odwary – stosuje się podwyższoną temperaturę (wrząca łaźnia wodna), używając tzw. **infuzorki** z tworzywa ceramicznego,
- maceraty, napary i odwary powinny być przygotowane **ex tempore** ze względu na:
  - ✓ ograniczoną trwałość wytrawianych substancji czynnych w środowisku wodnym,
  - ✓ możliwość skażenia mikrobiologicznego.

**Maceracja** (*maceratio* – wytrawianie) to jedna z metod wydzielania składników z materiału roślinnego, stosowana w preparatyce farmaceutycznej. Polega na wyodrębnieniu wybranych składników z materiału (najczęściej suchego surowca roślinnego lub świeżego), poprzez moczenie go w rozpuszczalniku - **wodzie**. Uzyskany ekstrakt nazywamy **maceratem**.

Wytrawianie surowca trwa do momentu **wyrównania stężeń** między surowcem a uzyskiwanym płynem. Metodą tą nie można uzyskać preparatów zagęszczonych.

W praktyce aptecznej najczęściej przygotowuje się maceraty z:

- **korzenia prawoślazu** lub
- **nasion Inu**.

Surowców śluzowych nie wytrawia się w podwyższonej temperaturze, ponieważ:

- śluz wystarczająco łatwo przechodzi do roztworu w temperaturze pokojowej,
- do gorącej wody łatwo przenika skrobia powodująca zmętnienie roztworu.

**Przebieg maceracji:**

- macerację przeprowadza się przy użyciu wody o temperaturze pokojowej,
- surowiec grubo rozdrobniony lub całe nasiona (siemię lniane) opłukuje się niewielką ilością wody,
- następnie surowiec przenosi się do naczynia, zalewa przepisaną ilością wody o temperaturze pokojowej, dokładnie miesza i pozostawia na 30 minut pod przykryciem,
- po tym czasie otrzymany wyciąg przecedza się przez podwójnie złożoną gazę, surowiec przepłukuje się wodą, przecedza się, a uzyskanym płynem uzupełnia się macerat do przepisanej ilości,
- zwykle uzyskuje się ilość maceratu 20 razy większą od ilości użytego surowca.

## Metody maceracji i jej modyfikacje

- **maceracja prosta (jednostopniowa)**
  - ✓ surowiec prawidłowo rozdrobniony umieszcza się w zamkniętym pojemniku, zalewa wymaganą ilością rozpuszczalnika i pozostawia na określony czas w chłodnym miejscu, często mieszając,
  - ✓ następnie zlewa się z nad surowca macerat, a pozostałość wyciska w prasie
  - ✓ wadą maceracji prostej jest:
    - długotrwały czas jej trwania (7 do 10 dni),
    - brak całkowitego odzysku substancji czynnych z surowca – duża strata substancji czynnych zawartych w surowcu;
- **maceracja z mieszaniem (dynamiczna)**
  - ✓ jej zaletą jest znaczne skrócenie czasu wytrawiania,
  - ✓ surowiec i rozpuszczalnik mieszają się w sposób ciągły,
  - ✓ wytrawianie prowadzi się w temperaturze pokojowej;
- **maceracja ultradźwiękowa**
  - ✓ wpływ ultradźwięków na przebieg wytrawiania zależy od zastosowanej częstotliwości drgań i energii,
    - w przypadku wytrawiania niewielkich ilości surowca roślinnego stosuje się częstotliwość drgań powyżej 20 kHz,
    - w przemyśle stosowana częstotliwość waha się w granicach 50 – 100 kHz,
  - ✓ wadą jest możliwość przyspieszenia niektórych reakcji, m.in. utlenienia czy hydrolizy mogących spowodować zmniejszenie wartości biologicznej niektórych związków leczniczych;
- **turboekstrakcja (ekstrakcja wirowa)**
  - ✓ w celu przyspieszenia procesu wytrawiania i zwiększenia wydajności surowiec i rozpuszczalnik utrzymują się w stałym ruchu wirowym za pomocą szybkoobrotowego mieszadła,
  - ✓ liczba obrotów najczęściej wynosi 10 000 obr./min.,
  - ✓ wytrawiania niewielkich ilości surowca roślinnego uzyskuje się w czasie do 15 minut (w porównaniu do maceracji prostej czas ten wynosiłby do 10 dni);
- **dygesta**
  - ✓ wytrawianie surowca roślinnego następuje w podwyższonej temperaturze (30-50 °C),
  - ✓ można ją stosować pod warunkiem, że zawarte w surowcu związki czynne nie ulegają w tych warunkach rozkładowi;
- **maceracja wielostopniowa** - wytrawianie prowadzi się w kilku etapach stosując jednorazowo tylko część rozpuszczalnika
  - ✓ maceracja wielokrotna:

- polega na uzyskaniu lepszej wydajności przez wytrawianie surowca podzielonymi porcjami rozpuszczalnika, a w efekcie zwiększonym uzyskiem,
  - zwykle stosuje się proporcje: 5 cz. rozpuszczalnika na 1 cz. surowca – z czego otrzymujemy ok. 5 cz. (np. nalewki);
- ✓ maceracja dwukrotna (podwójna) – najczęściej stosowana, przygotowanie:
- rozpuszczalnik dzielimy na 2 części,
  - surowiec zlewamy na 3-4 dni połową rozpuszczalnika, po czasie zlewamy macerat, wyciskamy surowiec i zalewamy ponownie drugą częścią rozpuszczalnika,
  - na koniec maceraty łączy się,
  - metoda stosowana do surowców roślinnych ciężkich, jak: korzenie, drewno, nasiona;
- ✓ maceracja trzykrotna – rozpuszczalnik dzielimy na 3 części;
- ✓ maceracja stopniowa:
- wytrawianie surowca z osobna, poszczególnymi składnikami złożonego rozpuszczalnika, np. gdy rozpuszczalnikiem jest mieszanina wody i alkoholu,
  - najpierw wytrawia się surowiec alkoholem, a następnie wodą i na końcu uzyskane wyciągi miesza się.

### 11.1.2. Perkolacja i jej modyfikacje

**Perkolacja** – to metoda ekstrakcji ciągłej, polegającej na tym, że świeży rozpuszczalnik dopływa stale, bez przerwy, do surowca i stopniowo wypiera bardziej stężony płyn wyciągowy. Przez cały czas ekstrakcji utrzymuje się maksymalna różnica stężeń, pomiędzy roztworem znajdującym się w komórce, a płynem po jej zewnętrznej stronie. Wytwarzany tą metodą wyciąg nazywa się **perkolatem**.

Proces perkolacji pozwala na:

- wytrawieniem (wymywaniem) substancji czynnych z surowca roślinnego ciągłym „strumieniem” rozpuszczalnika,
- umożliwia całkowite wytrawienie surowca,
- zmniejszenie ilości stosowanego rozpuszczalnika,
- wytworzenie preparatów zagęszczonych.

#### **W procesie perkolacji:**

- ważnym czynnikiem jest właściwe **rozdrobienie**, odpowiednie dla każdego surowca roślinnego:

- ✓ zbyt duże rozdrobnienie może spowodować opór przy przepływie rozpuszczalnika lub go nawet całkowicie uniemożliwić,
- ✓ doświadczalnie określono, że najkorzystniejsze warunki do przeprowadzenia perkolacji są przy rozdrobnieniu surowca do średnicy cząstek 1,6 mm,
- metodę stosuje się głównie do otrzymania nalewek i wyciągów roślinnych zawierających związki czynne wrażliwe na temperaturę oraz związki lotne.

W recepturze aptecznej i w sali laboratoryjnej do prowadzenia perkolacji służy **perkolator**, a najczęstszym rozpuszczalnikiem jest etanol. Perkolatory zazwyczaj są kształtu stożkowego lub cylindrycznego, co ułatwia usuwanie z niego surowca wyekstrahowanego.



Perkolator stosowany w laboratoriach farmaceutycznych

### Proces perkolacji składa się z 4 etapów:

- etap I – zwilżenie surowca rozpuszczalnikiem poza perkolatorem:
  - ✓ surowiec umieszcza się w osobnym naczyniu, dodaje rozpuszczalnik, szczelnie zamyka i pozostawia na 2- 3 godziny,
  - ✓ surowiec ulega wstępnemu pęcznieniu – rozpuszczalnik wnika w ściany komórek,
  - ✓ surowiec pęczniąc zwiększa swoją objętość -- tym bardziej im więcej jest wody w rozpuszczalniku,
  - ✓ takie działanie zapobiega pęcznieniu surowca w perkolatorze,
  - ✓ z reguły używa się rozpuszczalnika w ilości 30-40% w stosunku do masy surowca roślinnego;

- etap II – po upływie wyznaczonego czasu surowiec przeciera się przez sito, miesza i przenosi się do perkolatora:
  - ✓ przecieranie ma na celu wyrównanie w całej masie stopnia zwilżenia surowca (jednolite nawilżenie),
  - ✓ przenoszenie do perkolatora - surowiec przy otwartym kranie spustowym przenosi się częściami do perkolatora, każdorazowo lekko ugniatając (nie może być „pustych miejsc”),
  - ✓ surowiec przykrywa się np. perforowaną płytką i obciąża się np. kulkami szklanymi,
  - ✓ w masie surowca powstaje „sieć kanalików – pseudokapilar”, przez które równomiernie przepływa rozpuszczalnik,
  - ✓ zbyt luźne upakowanie surowca spowoduje niejednakowy przepływ rozpuszczalnika przez „słup masy” i nierównomierne jego wytrawienie;
- etap III – zwany „etapem maceracji” - masę pozostawia się na 12-24 h:
  - ✓ przy otwartym kranie spustowym dodaje się powoli rozpuszczalnik, aż do całkowitego pokrycia surowca warstwą cieczy na 2-3 cm,
  - ✓ kran zamyka się, kiedy następuje równomierny wyciek cieczy,
  - ✓ zebrany płyn wlewa się do perkolatora, górę zamyka się pokrywą,
  - ✓ w tym czasie następuje dalsze pęcznienie surowca i jego częściowe wytrawianie;
- etap IV – perkolacja i zbieranie płynu wyciągowego:
  - ✓ do perkolatora odpowiednim kranem wprowadza się rozpuszczalnik i ustawia się jego szybkość wlewu i przepływu,
  - ✓ ustawianie szybkość przepływu rozpuszczalnika:
    - 30 kropli/min – dla słabo działających substancji czynnych,
    - 60 kropli/min – dla silnie działających substancji czynnych,
  - ✓ ubywający z perkolatora płyn wyciągowy należy systematycznie uzupełniać, tak aby powierzchnia surowca była stale przykryta,
  - ✓ proces przerwa się, gdy wypływający rozpuszczalnik jest prawie bezbarwny i bez charakterystycznego swoistego zapach surowca – w przemyśle potwierdzają to próby laboratoryjne;
- perkolat zbiera się porcjami:
  - ✓ po zakończeniu perkolacji surowiec odciska się, a połączone płyny wyciągowe pozostawia się na 3 doby w temp. 15 °C i cędzi się,
  - ✓ I część perkolatu w ilości ok. 80-85 % masy surowca nazywana jest „głową perkolatu” – jest to najbardziej bogata w substancje czynne część perkolatu,
  - ✓ II część perkolatu zbiera się aż do wyczerpania ciał czynnych z surowca, następnie zagęszcza się go do ok. 10% i łączy się z częścią I (ewentualnie uzupełnia się do 100%) i oznacza się zawartość ciał czynnych,
  - ✓ koniec wytrawiania potwierdza próba jakościowa, np. w przypadku perkolacji substancji alkaloidowych:
    - 03 -5 ml wycieku zakwasza się kwasem solnym odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie i przesącza; do przesączu dodaje się odczynnik Mayera. Jeśli w roztworze są alkaloidy roztwór mętnieje.

### **Uwaga**

Sporządzając nalewki z surowców silnie działających, o ściśle określonej ilości składników czynnych, perkolację przeprowadza się używając 90% rozpuszczalnika. W otrzymanym perkotacie oznacza się zawartość składników czynnych i w razie potrzeby uzupełnia się czystym rozpuszczalnikiem do uzyskania nalewki o określonym stężeniu.

### **W procesie perkolacji:**

- zwykle z 1 cz. surowca otrzymuje się ok. 1 cz. ekstraktu (1: 1),
- proporcje dla nalewek otrzymanych metodą perkolacji bez zagęszczania:
  - ✓ z substancji roślinnych słabo działających, stosując 1 cz. surowca 5 cz. rozpuszczalnika (1: 5),
    - *Tinctura Valerianae* FP XII,
  - ✓ z substancji roślinnych silnie działających, stosując 1 cz. surowca 10 cz. rozpuszczalnika (1: 10):
    - *Belladonnae folii tinctura normata* FP XII - nalewka standaryzowana z liścia pokrzyki; działanie: przeciwbólowe, rozkurczające,
    - *Ipecacuanhae tinctura normata* FP XII - nalewka standaryzowana z ipekakuany; działanie: wykrztuśne i wymiotne.

### **Modyfikacje metody perkolacji**

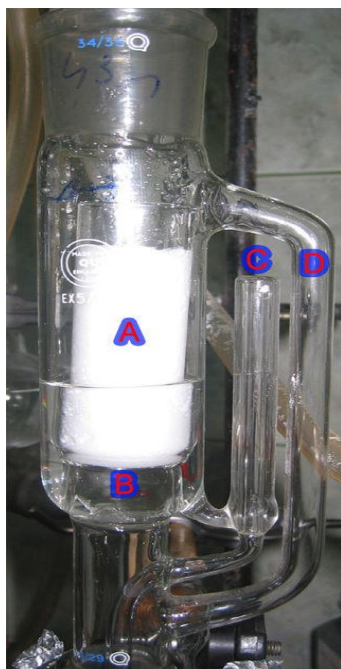
- **Reperkolacja:**
  - ✓ znaczne zmniejszenie ilości rozpuszczalnika w porównaniu do perkolacji:
    - surowiec dzieli się na 3 części i każdą z nich się wytrawia się osobno metodą perkolacji,
    - z każdej części surowca zbiera się tylko „głowę perkolatu”,
    - następne porcje wycieku wykorzystuje się jako rozpuszczalnik, kolejnej części surowca (drugiej), itd....,
  - ✓ takie postępowanie eliminuje potrzebę zagęszczenia perkolatu, aby otrzymać wymagany stosunek rozpuszczalnika do surowca (1: 1);
- **Diakolacja, Ewakolacja:**
  - ✓ obie metody stosowane są w laboratoriach aptecznych wyłącznie do uzyskania małych ilości wyciągów płynnych i nalewek,
  - ✓ zapewniają małą stratę rozpuszczalnika (2 – 3%),
  - ✓ po zakończeniu procesu wytrawiania pozostałą w surowcu ciecz wypiera się wodą lub roztworem soli kuchennej;
- ✓ **Diakolacja:**
  - to metoda perkolacji ciśnieniowej, prowadzona w stosunkowo wąskich rurach szklanych o długości 1m i średnicy kilku centymetrów, szczelnie z sobą połączonych,
  - rozpuszczalnik jest wkraplany z małą szybkością pod ciśnieniem, co ułatwia jego przenikanie przez „wydłużony słup” surowca,
  - otrzymane wyciągi nie wymagają zagęszczenia,
  - metodą tą otrzymuje się wyciągi płynne w stosunku 1:1,

- wady: metodę ogranicza pracochłonne ładowanie i usuwanie surowca oraz trudności z utrzymaniem właściwego stałego ciśnienia;
- ✓ **Ewakolacja:**
- jako perkolator wykorzystuje się tylko 1 rurę szklaną o długości 85-90 cm i średnicy 10 centymetrów,
  - rurę napełnia się surowcem, przez który przepuszcza się rozpuszczalnik, stosując odpowiednio regulowane podciśnienie (próżnię) – tak aby w ciągu 1 minuty spływała 1 kropla wyciągu na 100 g surowca.

### Wytrawienie za pomocą aparatu Soxhleta

W laboratoriach farmaceutycznych do ekstrakcji małych ilości surowca zawierającego trudno rozpuszczalne substancje czynne, stosuje się aparat Soxhleta, wynaleziony w 1879 roku przez Franza von Soxhleta.

Aparat Soxhleta składa się z kolby okrągłodennej i układu rurek, które montuje się między kolbę z wrzącym rozpuszczalnikiem i chłodnicę zwrotną.



W urządzeniu substancje czynne są ekstrahowane z ciał stałych (np. surowiec roślinny) poprzez wielokrotne wymywanie ich przy użyciu rozpuszczalników organicznych (np. etanol, heksan lub niskowrzące etery naftowe). Pary wrzącego rozpuszczalnika wędrują z kolby okrągłodennej przez rurkę (D) do chłodnicy znajdującej się nad aparatem.



Badaną próbkę, poddawaną ekstrakcji, rozdrabnia się, suszy, a następnie umieszcza w porowatej gilzie ekstrakcyjnej (A). Gilza umieszczona jest w komorze ekstraktora (A), która znajduje się nad kolbą destylacyjną (zawierającą rozpuszczalnik organiczny) oraz pod chłodnicą zwrotną. Gilza jest umiejscowiona na specjalnej płytce izolacyjnej (B), aby pary rozpuszczalnika nie nagrzewały nadmiernie samej próbki.

Kolbę okrągłodenną z rozpuszczalnikiem ogrzewa się i utrzymuje się w stanie łagodnego wrzenia zawartości. Powstające pary rozpuszczalnika przechodzą boczną rurką do chłodnicy zwrotnej, tam ulegają skropleniu i zostają zwrócone do gilzy, gdzie następuje ekstrakcja związków z materiału umieszczonego w gilzie. Po osiągnięciu górnego poziomu rurki syfonu ekstrakt zostaje przelany syfonem do kolby okrągłodennej. Proces ten powtarza się automatycznie, aż do zakończenia ekstrakcji.

Proces wielokrotnej ekstrakcji trwa zwykle kilka godzin. Substancję ekstrahowaną uzyskaną w kolbie okrągłodennej wyodrębnia się przez oddestylowanie rozpuszczalnika lub inną, odpowiednią metodą.

Niektóre zestawy są dodatkowo wyposażone w rozdzielacz, który pozwala odzyskać rozpuszczalnik bez wcześniejszego demontażu aparatury.

Cały aparat pracuje zatem cyklicznie – napełnia się powoli rozpuszczalnikiem do górnego poziomu syfonu, a gdy poziom ten zostanie osiągnięty, jest samoczynnie opróżniany i ponownie zapełniany kolejną porcją świeżego rozpuszczalnika.

Posługiwanie się tą aparaturą ma szereg zalet:

- materiał, z którego następuje ekstrakcja, nie kontaktuje się w urządzeniu z gorącymi parami rozpuszczalnika, co mogłoby być przyczyną rozkładu substancji czynnych pod wpływem wysokiej temperatury, lecz tylko z ochłodzonym, ciekłym rozpuszczalnikiem
- nie istnieje zagrożenie bezpowrotnego porywania przez pary rozpuszczalnika ekstrahowanego związku czynnego, nawet gdy ma on niższą temperaturę wrzenia niż rozpuszczalnik,
- proces ekstrakcji zachodzi znacznie szybciej, gdyż cykliczny proces opróżniania zbiornika z rozpuszczalnikiem działa jak mechaniczne płukanie, a jednocześnie przyspiesza wymianę rozpuszczalnika w bezpośrednim otoczeniu ekstrahowanej substancji.

## 12. Preparaty lecznicze z wysuszonych surowców roślinnych

Wśród preparatów leczniczych z wysuszonych surowców roślinnych otrzymanych metodą ekstrakcji wyróżniamy:

- nalewki, wyciągi - ekstrakcja etanolem,
- napary, odwary, maceracje - ekstrakcja wodą.

### 12.1. Nalewki - *Tincturae* (Tinct, Tct, T-cae)

**Nalewki** – to płynne przezroczyste, niezagęszczone preparaty galenowe, otrzymane z rozdrobnionych, suchych surowców roślinnych metodą maceracji lub perkolacji za pomocą odpowiednich rozpuszczalników – głównie mieszaniny etanolu i wody, rzadziej mieszaniny etanolu, wody i eteru lub otrzymane poprzez rozpuszczenie wyciągów suchych.

Nalewki przygotowane z jednego surowca nazywa się nalewkami prostymi (*Tincturae simplices*), a te które powstały poprzez ekstrakcje z kilku surowców, nazywa się nalewkami złożonymi (*Tincturae compositae*).

Przeważnie są wydawane jako krople *per se* (samo w sobie), w formie nieprzetworzonej lub mogą wchodzić w skład leków złożonych (np. mieszanki).

Zgodnie z wymogami farmakopealnymi surowiec przed wytrawianiem powinien zostać odpowiednio przygotowany, rozdrobniony i przesiany. Stopień rozdrobnienia sprawdza się za pomocą odpowiednich sit.

#### Podziału nalewek według kryterium ich stosowania

Działanie ekstraktów uzależnione jest od surowca z jakiego zostały otrzymane i od substancji czynnych, które wchodzi w jego skład.

Nalewki wykorzystuje się do użytku:

- wewnętrznego: to najbardziej popularna forma tych leków mająca szeroki zakres zastosowania, m.in. działają: wspomagająco na trawienie i układ krążenia, przeciwkaszlowo, uspokajająco (nerwice różnego pochodzenia czy bezsenność), ekstraktami wspiera się także odporność organizmu:
  - ✓ przykładowo: nalewka walerianowa (*Tinctura Valerianae*), nalewka głógowa (*Tinctura Crataegi*), nalewka konwaliowa (*Tinctura Convallariae*) czy nalewka z miłka wiosennego (*Tinctura Adonidis Vernalis*);

- zewnętrznego: np.: na skórę, do jamy ustnej i gardła (łagodzą stany zapalne), działają rozgrzewająco (przez pobudzenie mikrokrążenia mięśni) i ściągająco (zawierające garbniki), wspierają kurację przy stłuczeniach i zwichnięciach, stosowane są też na porost włosów:
  - ✓ przykładowo: nalewka z kory chinowej (*Tinctura Cinchonae*) czy nalewka z pieprzowca (*Tinctura Capsici*).

### **Rozpuszczalniki:**

- najczęściej stosuje się mieszaninę etanolu i wody,
- sporadycznie stosuje się mieszaninę etanolu, wody i eteru.

### **Etanol jako składnik nalewek**

- zawartość etanolu w nalewkach występujących w składzie leków recepturowych, ułatwia rozpuszczanie wielu substancji leczniczych,
- w niektórych przypadkach wysoka zawartości etanolu, może pozwolić uniknąć wystąpienia niezgodności fizycznych i chemicznych:
  - ✓ np. wystąpienie niezgodności pozornej w leku o kwaśnym pH i zawierającym jednocześnie fenobarbital sodowy. Wytrącony w tych warunkach fenobarbital jest łatwo rozpuszczalny w etanolu i dlatego rozpuści się w nalewce (zwłaszcza, że fenobarbital sodowy przepisywany jest w niewielkich stężeniach),
- informacje na temat stężenia etanolu zawarte są w monografii szczegółowej każdej nalewki,
- etanol 70° - jest to najczęściej stosowane stężenie do sporządzania większości nalewek; zapewnia maksymalne wytrawienie surowca i trwałość preparatu,
- w nielicznych przypadkach wykorzystuje się roztwory o innej zawartości etanolu, przykładowo:
  - ✓ etanol 90° stosuje się przy sporządzaniu nalewki z pieprzu tureckiego; wyższa zawartość etanolu umożliwi lepszą ekstrakcję kapsaicyny i olejków eterycznych zawartych w surowcu,
  - ✓ etanol 80° stosuje się przy sporządzaniu nalewki z dębianek - zwiększa trwałość preparatu,
  - ✓ etanol 45° stosuje się przy sporządzaniu nalewki z mydlnicy – ze względu na lepszą ekstrakcję saponin w tym stężeniu,
- przy wykonywaniu obliczeń do leku recepturowego zawierającego w składzie nalewki, należy zwrócić uwagę na odmienną ich gęstość zależną od zawartości etanolu w ekstrakcie. Jest to ważne, zwłaszcza kiedy ilości nalewek przepisano w jednostkach objętości. W obliczeniach pomocne są tabele alkoholometryczne,
- w przypadku kontroli dawek, przy wyliczaniu średniej masy kropli, należy uwzględnić też odmiennie dla nalewek parametry,
- w przemyśle stosuje się nowoczesne zindywidualizowane techniki otrzymania nalewek – dotyczy to głównie doboru optymalnego stężenia rozpuszczalnika.

### **Uwaga**

Etanol zawarty w nalewkach może wpłynąć na działanie innych, stosowanych przez pacjenta, leków.

Nalewki – przykładowe proporcje surowca i rozpuszczalnika:

- większość surowców niezawierających składników silnie działających wytrawia się poprzez **macerację** (czasami przez perkolację) - stosunek masy surowca do masy rozpuszczalnika 1:5:
  - ✓ np. nalewka z owocni pomarańczy, nalewka piołunowa czy jałowcowa,
- surowce silnie działające (wykaz B) wytrawia się poprzez **perkolację** - stosunek masy surowca do masy rozpuszczalnika 1:10:
  - ✓ np. nalewka z liści pokrzyku, nalewka z kłącza pięciornika, nalewka z korzenia wymiotnicy,
- w przypadku niektórych surowców (np.: ziele lobelii, liść naparstnicy) istnieją odstępstwa od wyżej podanych proporcji.

## Sporządzanie nalewek:

### A. metodą maceracji, FP V

- odpowiednio rozdrobniony surowiec umieścić w maceratorze,
- surowiec zalać podaną w poszczególnych monografiach ilością rozpuszczalnika,
- poddać wytrawieniu w zamkniętym naczyniu przez 7 dni, bez dostępu światła, w temperaturze pokojowej, często mieszając,
- zebrany cały macerat (razem z wyciśniętym przy użyciu prasy roztworem z wytrawionego surowca), pozostawia się na 2-3 dni w temperaturze nie wyższej niż 15° C, po czym należy go przecedzić,
- w razie potrzeby uzupełnić rozpuszczalnikiem do żądanej objętości.

Wady: metodą maceracji otrzymujemy tylko częściowe wytrawienie ciał czynnych z surowca (patrz metoda maceracji p. 11).

### B. metodą perkolacji, FP V

- etap I – odpowiednio rozdrobniony surowiec roślinny zwilża się poza perkolatorem określonym rozpuszczalnikiem:
  - ✓ surowiec pozostawia się na 2- 3 godziny w szczelnie zamkniętym naczyniu,
  - ✓ surowiec ulega wstępnemu pęcznieniu – rozpuszczalnik wnika w ściany komórek,
  - ✓ surowiec pęczniejąc zwiększa swoją objętość;
- etap II – po upływie wyznaczonego czasu surowiec przenosi się częściami do perkolatora, każdorazowo lekko go ugniatając; przenoszenie odbywa się przy otwartym kranie spustowym:
  - ✓ surowiec przykrywa się np. perforowaną płytką i obciąża np. kulkami szklanymi:
    - pozostawienie pustych miejsc może spowodować niejednolity przepływ rozpuszczalnika przez „słup masy” - przez zbyt luźne upakowanie surowca spowoduje nierównomierne jego wytrawienie,
    - w masie surowca powstaje „sieć kanalików – pseudokapilar”, przez które równomiernie przepływa rozpuszczalnik,

- ✓ następnie przy otwartym kranie spustowym, dodaje się powoli rozpuszczalnik, aż do całkowitego pokrycia surowca warstwą cieczy na wysokość 2-3 cm,
- ✓ kran zamyka się, kiedy następuje równomierny wyciek cieczy, a zebrany płyn wlewa się do perkolatora (górną zamyka się pokrywą);
- etap III – masę pozostawia się na 12-24 h - tzw. „etap maceracji”;
- etap IV – zebranie perkolatu:
  - ✓ ustawia się szybkość wlewu i przepływu rozpuszczalnika:
    - 30 kropli/min – słabo działające surowce,
    - 60 kropli/min surowce silnie działające,
  - ✓ perkolację można prowadzić aż do całkowitego wyekstrahowania surowca. Potwierdzić to można przez odparowanie próbki ekstraktu. Niewielka pozostałość po odparowaniu będzie sygnałem o konieczności zakończenia perkolacji. Jeśli znamy budowę chemiczną wyodrębnianych związków koniec perkolacji można potwierdzić odpowiednią reakcją chemiczną,
  - ✓ po zakończeniu łączy się płyny wyciągowe.

Zalety: metoda perkolacji pozwala uzyskać nalewki standaryzowane (titrata) zawierające określone stężenie ciał czynnych (alkaloidów czy glikozydów) zgodne z normami farmakopealnymi.

#### **Trwałość nalewek:**

- jest ograniczona obecnością składników wielocząsteczkowych, które z czasem koagulują tworząc osad, co z kolei może wpływać na zmniejszenie ilości substancji czynnych,
- dodanie wody do nalewek powoduje zmętnienie i wytrącenie osadu. Zmniejszenie ilości etanolu w roztworze spowoduje wytrącenie słabo rozpuszczalnych w wodzie związków aktywnych i związków balastowych,
- nalewki są nieodporne na światło:
  - ✓ pod wpływem światła, wyższej temperatury czy tlenu może wytrącić się osad (tym samym zmniejsza się ilość substancji czynnych),
- nalewki przemysłowe – zwykle termin do spożycia to okres ok. 12 miesięcy.

#### **Przechowywanie:**

- nalewki powinny być przechowywane w ciemnym miejscu i w szczelnie zamkniętych butelkach.

#### **Wymagania farmakopealne wg FP V:**

- ocena organoleptyczna: nalewka powinna być przezroczysta, o właściwym zapachu, barwie, smaku,
- analiza jakościowa i ilościowa:
  - ✓ reakcje jakościowe - przy ich pomocy określa się tożsamość nalewki,
  - ✓ oznaczenie gęstości,
  - ✓ oznaczenie zawartości etanolu (metoda destylacyjna),
  - ✓ oznaczenie zawartości substancji czynnych,
  - ✓ oznaczenie suchej pozostałości,
  - ✓ oznaczenie zawartości metali ciężkich.

## Przykłady nalewek leczniczych

- **Nalewka z kwiatostanu głogu (*Tinctura Crataegi*), FP IV, FP XII**
  - ✓ według FP XII - to przezroczysta, żółto brunatna ciecz o swoistym zapachu,
  - ✓ otrzymywana jest z 1 cz. substancji roślinnej i 5 cz. etanolu (60% V/V) (FPXII),
  - ✓ działanie/zastosowanie: stosowania u osób dorosłych w stanach łatwego męczenia się, w początkowym stadium upośledzonej wydolności serca, wspomagająco pracę serca i układu krążenia, w dolegliwościach serca o podłożu nerwowym. Skuteczność preparatu opiera się wyłącznie na długotrwałym stosowaniu,
  - ✓ dawki: według FP IV dla podania jednorazowego wynoszą 1,0-1,5 g, natomiast dobowo: 3,0-5,0 g:
    - 5ml płynu (jedna łyżeczka) rozpuścić w 200ml wody. Przyjmować w 4-5 dawkach podzielonych. Preparat zaczyna działać po około 2-3 tygodniach stosowania,
  - ✓ nalewka zawiera alkohol – 2,3 g w dawce jednorazowej (5ml).
- **Nalewka z ziela konwalii majowej mianowana (*Tinctura Convallariae maialis titrata*), FP IV**
  - ✓ według FP IV – to brunatno zielona ciecz o gorzkim, aromatycznym smaku,
  - ✓ otrzymywana jest metodą perkolacji w proporcji 1:10. Końcowe stężenie etanolu powinno wynosić 66-69% (V/V),
  - ✓ działanie/zastosowanie: nalewka wchodzi w skład recepturowych mieszanek wzmacniających pracę serca, w zaburzeniach na tle nerwicowym,
  - ✓ dawki: według FP IV maksymalna dawka jednorazowa wynosi 1,5 g, natomiast maksymalna dawka dobową 5,0 g.
- **Nalewka z ziela miłka wiosennego mianowana (*Tinctura Adonidis vernalis titrata*), FP IV**
  - ✓ według FP IV - to brunatno zielona ciecz o swoistym zapachu i gorzkim smaku,
  - ✓ otrzymywana przez perkolację etanolem o mocy 70% (V/V) w proporcji 1:10, do uzyskania określonego miana,
  - ✓ działanie/zastosowanie: w recepturze stosowana do wytwarzania mikstur na lekką niewydolność krążenia (wchodzi w skład receptury „Guttae cardiacae”, opisanej w „Receptarium Polonicum” Witolda Głowackiego z 1947), działa również uspokajająco,
  - ✓ dawki: FP IV podaje maksymalne dawki: jednorazową – 3,0 g i dobową wynoszącą 10,0 g.
- **Nalewka standaryzowana z owoców pieprzowca (*Capsici Tinctura Normata*), FP XII**
  - ✓ według FP XII - to żółtawo pomarańczowa lub czerwono pomarańczowa ciecz,
  - ✓ otrzymywana jest z substancji roślinnej lub oleozywicy odpowiednią metodą używając etanolu o mocy od 70% V/V do 85% V/V (dane według

- FP XII). Powinna zawierać od 90% do 110% nominalnej zawartości sumy kapsaicynoidów, w przeliczeniu na kapsaicynę,
- ✓ działanie/zastosowanie: wykazuje działanie miejscowo rozgrzewające i drażniące. Stosowana zewnętrznie w zakresie stężeń 1,0-15,0%. W recepturze najczęściej znajdziemy ją składzie leku na porost włosów (razem z nalewką z kory chinowej).
- **Nalewka z kory chinowej (*Cinchonae Tinctura, syn. Tinctura Chinae*), FP XII**
    - ✓ według FP XII - to brunatnawo czerwona ciecz o gorzkim, ściągającym smaku, charakteryzuje się dość silnym zapachem i gorzkim smakiem,
    - ✓ otrzymuje się ją przez perkolację z 1 cz. grubo rozdrobnionej substancji roślinnej używając 5 cz. alkoholu o mocy 70% V/V. Perkolat należy pozostawić na kilka dni w chłodnym miejscu, następnie przesączyć,
    - ✓ działanie/zastosowanie: zewnętrznie, wchodzi w skład recepturowych leków używanych na skórę, wykorzystuje się działanie ściągające, wynikające z obecności garbników oraz pobudzające mikrokrążenie (dawniej stosowana wewnętrznie przy braku łaknienia).
  - **Nalewka kozłkowa (*Tinctura Valerianae*)**
    - ✓ według FP XII - barwa nalewki nie stanowi kryterium oceny, ponieważ z biegiem czasu powoli ciemnieje (początkowo jasnobrązowy płyn o swoistym zapachu),
    - ✓ otrzymuje się przez 7 dniową macerację, z grubo sproszkowanego surowca, etanolem 70° w stosunku 1:5; korzenie kozłka lekarskiego uprzednio należy wysuszyć w temp. do 35 °C,
    - ✓ działanie/zastosowanie: wykazuje działanie uspokajające, zmniejszające pobudliwość nerwową. Wykorzystywana przy objawach zaburzeń nerwicowych różnych narządów wewnętrznych, także przy zadyszce czy uczuciu kołatania serca,
    - ✓ jest jedną z częściej wykonywanych w recepturze nalewek; wchodzi w skład leków stosowanych na nerwice różnego pochodzenia czy bezsenność,
    - ✓ jako surowiec farmaceutyczny:
      - stosowany do receptury aptecznej przeznaczony do sporządzania preparatów galenowych oraz recepturowych. Wytwarza się z niego krople proste i złożone oraz płynne mieszanki,
    - ✓ dawki: według FP VI: jednorazowa 1,0-3,0 ml i dobową równą 10,0 ml:
      - w łagodnych stanach napięcia nerwowego:
        - pojedyncza dawka: 1,5 ml płynu rozcieńczyć w ¼ szklanki wody, pić do 3 razy na dobę,
      - jako środek ułatwiający zasypianie:
        - pojedyncza dawka: 3 ml płynu rozcieńczyć w ¼ szklanki wody, wypić na 30 minut przed snem,
- Uwaga**
- ✓ nalewka zawiera dużą ilość etanolu, jeśli pacjent jest uzależniony od alkoholu, powinien poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku
    - zawiera 832 mg etanolu w każdych 1,5 ml płynu. Ta ilość etanolu jest równoważna 21 ml piwa lub 8 ml wina na każde 1,5 ml płynu.

## 12.2. Wyciągi (*Extracta*)

**Wyciągi roślinne** to zagęszczone preparaty roślinne otrzymywane poprzez wytrawienie surowca roślinnego, zwykle w postaci wysuszonej, rozpuszczalnikiem, najczęściej wodą lub etanolem i ich mieszaninami, a następnie odpowiednio zagęszczane.

Wyciągi roślinne opisane są w farmakopei w:

- *Przeglądzie wymagań ogólnych i metod badania substancji i przetworów roślinnych (w tym monografia **Plantarum medicinalium extracta** - wyciągi z substancji roślinnych FP XI),*
- *monografiach wyciągów z substancji roślinnych (rozdział informacyjny).*

Wyróżnić można głównie 2 rodzaje wyciągów:

- **standaryzowane** – doprowadzane są do wymaganej zawartości składników o znanej aktywności terapeutycznej, z uwzględnieniem przyjętej tolerancji. Standaryzację uzyskuje się przez dodanie do wyciągu substancji obojętnej lub przez zmieszanie partii wyciągów,
- **kwantyfikowane** (oznaczone ilościowo) - doprowadzane są do określonej zawartości składników. Dostosowanie uzyskuje się przez zmieszanie partii wyciągów. Zawierają określoną ilość ciał czynnych substancji zwanych markerami aktywnymi.

Inne wyciągi są w zasadzie określane przez proces ich produkcji (postać substancji roślinnej lub zwierzęcej użytej do wytrawiania, rozpuszczalnik, warunki ekstrakcji) oraz ich specyfikację.

### **Wytwarzanie wyciągów:**

- na podstawie monografii farmakopealnych lub norm,
- suche substancje roślinne i rozpuszczalniki organiczne użyte do przygotowania wyciągów muszą być zgodne z monografią farmakopealną;
- użyte materiały powinny posiadać odpowiedni stopień rozdrobnienia,
- wytrawiana substancja roślinna może być poddana wstępnemu procesowi inaktywacji enzymów, rozdrabnianiu czy odtłuszczeniu,
- otrzymywanie: metodami maceracji lub perkolacji, używając etanolu lub innych rozpuszczalników,
- niepożądane składniki mogą być także usuwane po wytrawieniu,
- do wyciągów mogą być dodawane substancje pomocnicze oraz stabilizatory i środki konserwujące.

### **Właściwości wyciągów**

- przetwory o konsystencji płynnej różnej gęstości (podobne do nalewek),
- oprócz substancji czynnych zawierają ciała balastowe,
- stosowanie wyciągu powoduje najczęściej lepszy efekt terapeutyczny niż pojedynczy związek ze względu na współdziałanie wszystkich składników wyciągu,



- po dodaniu wody mętnieją, ponieważ na wskutek zmiany rozpuszczalności wydzielają się ciała balastowe,
- odczyn w granicach pH 5-6.

## Oznakowanie

Wg FP XII na etykiecie należy podać:

- nazwę użytej substancji roślinnej i jej postaci,
- informację czy jest to wyciąg płynny, gęsty lub suchy,
- dla wyciągów standaryzowanych: zawartość składników o znanej aktywności terapeutycznej,
- dla wyciągów kwantyfikowanych: zawartość składników (markerów) użytych do oznaczenia ilościowego,
- stosunek materiału wyjściowego do uzyskanego pierwotnego wyciągu,
- rozpuszczalnik lub rozpuszczalniki użyte do wytrawiania,
- informację czy wyciąg jest oczyszczony (jeśli dotyczy),
- nazwę i ilość wszystkich substancji pomocniczych włącznie ze stabilizatorami i środkami konserwującymi,
- procentową zawartość suchej pozostałości (jeśli dotyczy).

**Ze względu na stopień zagęszczenia dzieli się wyciągi na płynne, gęste** (półstałe - wyciągi gęste i oleozywice), **suche i rzadkie** (obecnie nie stosowane):

- **wyciągi płynne (*Extracta fluida*)**
  - ✓ są przetworami o konsystencji płynnej,
  - ✓ przezroczyste, o barwie i smaku właściwym dla wytrawianego surowca,
  - ✓ podobne do nalewek jednak różnią się większym stężeniem składników czynnych, w których zwykle 1 cz. wyciągu odpowiada 1 cz. surowca roślinnego (czyli z 1 cz. surowca otrzymuje się 1 cz. wyciągu),
  - ✓ wyciągi płynne są przygotowywane:
    - metodą podwójnej perkolacji (najczęściej), używając etanolu o odpowiednim stężeniu lub wody do wytrawiania substancji roślinnej lub substancji pochodzenia zwierzęcego,
    - bądź przez rozpuszczenie w etanolu o odpowiednim stężeniu lub w wodzie wyciągu gęstego lub suchego (jeżeli został on wyprodukowany przy użyciu rozpuszczalnika o takim samym stężeniu, jak stosowane do przygotowania wyciągu płynnego przez bezpośrednie wytrawienie),
    - jeśli to konieczne, wyciągi mogą być sączone,
  - ✓ wykonanie: metodą podwójnej perkolacji:
    - I etap – zbiera się perkolat w ilości ok. 85% masy wytrawianego surowca,
    - II etap – przeprowadza się dalej perkolację do wyczerpania substancji aktywnych, następnie płyn zagęszcza się do określonej przepisem objętości i miesza się z pierwszym perkolatem, tak aby została zachowana proporcja 1:1,
    - mieszaninę obu płynów wyciągowych pozostawia się na 3 doby w temp. do 15° C, a następnie cedzi,

- ✓ dla wyciągów płynnych określa się tożsamość, zawartość substancji czynnych lub suchą pozostałość, a także zawartość alkoholu etylowego, gęstość, zanieczyszczenia metalami ciężkimi i mikrobiologiczne.

**Przykład:**

Thymi extractum fluidum (FP XI),  
Cinchonae extractum fluidum norma tum (FP XI).

- **wyciągi gęste (*Extracta spissa*)**

- ✓ są to gęste, plastyczne lub półplastyczne masy, ciemne, maziste, lepkie, otrzymane przez częściowe odparowanie rozpuszczalnika użytego do wytrawiania,
- ✓ rozpuszczalniki: etanol i jego mieszanina z wodą lub tylko woda
- ✓ zawierają 25-30% wody:
  - stosunkowo wysoka zawartość wody powoduje, że są to preparaty nietrwałe; podatne na zanieczyszczenia mikrobiologiczne oraz zmiany substancji czynnych na skutek działania enzymów zawartych w wytrawianym surowcu,
- ✓ w wyciągach gęstych należy oznaczyć: suchą pozostałość, pozostałość rozpuszczalników,
- ✓ stosowane głównie w przemyśle jako półprodukt do dalszego przerobu przy otrzymaniu np.: granulatów, tabletek; czasami jako substancje wiążące.

**Przykład**

- ✓ Capsici extractum spissum normatum (FP XI) - wyciąg gęsty, standaryzowany z owocu pieprzowca (środek rozgrzewający).

- **wyciągi suche (*Extracta sicca*)**

- ✓ zawierają do 5% wody,
- ✓ ze względu na niską zawartość wody wyciągi suche są najtrwalsze,
- ✓ mają konsystencję suchego proszku - otrzymywanego przez odparowanie rozpuszczalnika użytego do ich wytwarzania,
- ✓ otrzymywanie: metodą podwójnej perkolacji, głównie przy użyciu etanolu o różnym stężeniu,
- ✓ mają postać proszków mianowanych, doprowadzonych do określonej zawartości związków czynnych (miana) przez dodanie skrobi, laktozy lub gumy arabskiej,
- ✓ ze względu na higroskopijność, należy przechowywać je w szczelnie zamkniętych naczyniach, niekiedy nad środkami osuszającymi, np. żelem krzemionkowym lub w opakowaniach, zawierających w nakrętce wkładkę z substancją osuszającą,
- ✓ w wyciągach suchych należy oznaczyć (FP V): tożsamość, zawartość substancji czynnych, straty przy suszeniu, popiołu, zanieczyszczenia metalami ciężkimi oraz zanieczyszczenia mikrobiologiczne,
- ✓ strata masy po suszeniu w wyciągach suchych jest nie większa niż 5% (jeżeli w monografii nie podano innej wartości),

- ✓ zastosowanie w praktyce aptekarskiej:
  - jako materiał wyjściowy do otrzymania mniej stężonych przetworów z surowców zielarskich, np.: nalewek, wyciągów płynnych, syropów,
  - jako składnik granulatu, tabletek, czopków,
  - jako mikrogranulat (otrzymany w procesie suszenia rozpyłowego) dozowany w kapsułkach,
  - w postaci proszków mianowanych – duże ułatwienie w pracy.

**Przykład**

- ✓ Aloes extractum siccum norma tum (FP XI),
  - ✓ Belladonnae folii extractum siccum norma tum (FP XI).
- **wyciągi rzadkie (*Extracta tenuia sive, Mollia*)**
    - ✓ zawierają około 50 – 60 % wody,
    - ✓ w warunkach przemysłowych stosuje się je do sporządzania granulatu lub tabletek,
    - ✓ w Polsce obecnie nie są już stosowane.

### 12.3. Oleożywice (*Oleoresina, Oleorezyny*)

**Oleożywice (*Oleoresina, Oleorezyny*)** to półstałe ekstrakty składające się z żywic i olejków eterycznych.

Otrzymywane są przez ekstrakcję (etanolem, toluenem, heksanem, ciekłym ditlenkiem węgla), a następnie odparowanie rozpuszczalnika bądź rozpuszczalników użytych do ich wytwarzania.

Charakterystyka oleożywic:

- to lepkie, gęste cieczy lub półstałe produkty, o smaku i zapachu charakterystycznym dla surowca roślinnego,
- wytwarzane głównie z roślin przyprawowych (pieprz, wanilia, kardamon, kurkuma, papryka),
- zawierają mieszaniny związków lotnych, mniej lotnych oraz nielotnych, jak kwasy tłuszczowe, woski, żywice, barwniki, karotenoidy, steroidy, alkaloidy, antocyjany, glikozydy. Składniki te wpływają na zapach, smak, barwę oraz właściwości antyoksydacyjne oleożywic.

W celu otrzymania oleożywic stosuje się głównie dwie techniki:

- ekstrakcję klasyczną przy użyciu rozpuszczalników organicznych:
  - ✓ metodą tą otrzymuje się głównie oleożywice o stosunkowo niskim stężeniu substancji zapachowych,
  - ✓ podczas usuwania rozpuszczalnika następują duże straty substancji aktywnych,
- ekstrakcję gazami w stanie nadkrytycznym (inaczej ekstrakcja nadkrytyczna):

- ✓ w procesie tym nie zachodzą niekorzystne przemiany termiczne i chemiczne, a w produkcie nie ma pozostałości rozpuszczalnika, co decyduje o wysokiej jakości uzyskiwanych ekstraktów
- ✓ w porównaniu do metody klasycznej nielża strata substancji aktywnych.

Proces ekstrakcji oleorezyn jest bardziej wydajny od produkcji olejku eterycznego. W wyniku wprowadzenia nowoczesnych procesów technologicznych z początkowego materiału otrzymuje się więcej produktu.

#### **Działanie/zastosowanie:**

- oleozywice są stabilniejsze i dają pełniejszy bukiet smakowy niż pojedyncze olejki eteryczne,
- w praktyce farmaceutycznej oleozywice zaliczane są do wyciągów gęstych i stosowane samodzielnie lub jako półprodukty:
  - ✓ przykład: Capsici oleoresina raffinata et normata (FP XI),
- w przemyśle spożywczym i kosmetycznym:
  - ✓ stosowane jako skoncentrowane preparaty zawierające mieszaniny związków zapachowych i składników smakowo-zapachowych (głównie jako składniki aromatów spożywczych),
  - ✓ w kosmetyce wykorzystuje się je ze względu intensywny zapach oraz właściwości mieszaniny związków aktywnych (właściwości antyoksydacyjne).

## **12.4. Wyciągi olejowe**

Wyciągi olejowe - to preparaty płynne otrzymane w procesie ekstrakcji przez wytrawienie olejem suchego surowca roślinnego zawierającego substancje o charakterze lipofilowym.

Przeważnie są wydawane jako krople *per se* (samo w sobie, w formie nieprzetworzone) lub używa się je jako półprodukty do sporządzania emulsji, maści czy preparatów kosmetycznych.

Nazwa wyciągu pochodzi od rośliny (jej części), z której powstał, np. olej z łopianu, olej z kwiatów nagietka.

W odróżnieniu od olejów roślinnych, wytłaczanych przede wszystkim z nasion roślin oleistych, wyciągi olejowe są przygotowywane poprzez ekstrakcję surowca roślinnego olejem.

Stosowane rozpuszczalniki to najczęściej oleje roślinne, a w zależności od dalszego przeznaczenia także oleje mineralne (olej parafinowy), glicerol czy glikol propylenowy.

Wyciągi olejowe zawierają przede wszystkim substancje czynne o charakterze lipofilowym, a więc wszystkie obecne w surowcu roślinnym związki rozpuszczalne w tłuszczach, takie jak kwasy tłuszczowe, witaminy A, D, E i K, woski czy olejki eteryczne.

Do otrzymania wyciągów olejowych stosuje się metodę maceracji dynamicznej. W warunkach przemysłowych wykorzystuje się maceratory z mieszadłem i możliwością przeprowadzenia procesu ekstrakcji w temperaturze pokojowej lub podwyższonej.

### **Metody wykonania**

Macerat może zostać przygotowany z dowolnej części rośliny, metodą *na ciepło* lub metodą *na zimno*.

Maceracja na zimno:

- w tej metodzie cały proces maceracji przebiega w temperaturze pokojowej,
- surowiec roślinny zalewany jest olejem (przed tym czasami bywa skropiony etanolem),
- następnie pozostawiany na 3 tygodnie, podczas których mieszanina jest codziennie mieszana.

Maceracja na ciepło:

- w tej metodzie mieszanina jest ogrzewana przez pierwsze 20 minut po zalaniu surowca olejem (łąźnia wodna, wartość temperatury wg monografii),
- po tym czasie następuje właściwy proces maceracji, który trwa znacznie krócej niż proces maceracji na zimno (w niektórych przypadkach ok. 24 godzin).

### **Działanie/zastosowanie:**

- wyciągi olejowe wykazują bardzo korzystny wpływ na skórę i włosy; stąd znajdują zastosowanie w pielęgnacji skóry, ze szczególnym uwzględnieniem cery suchej i zniszczonej.

### **Przechowywanie:**

- wyciągi olejowe nie są preparatami trwałymi, dlatego powinny być przechowywane w ciemnym miejscu i w szczelnie zamkniętych butelkach z ciemnego szkła.

Oleje lecznicze miały swoje monografie już w FP II. Niektóre z nich po niezbędnych modyfikacjach opisywanych w kolejnych farmakopeach, są stosowane do dzisiaj.

### **Przykłady wyciągów olejowych:**

- Olej z lulka (*Oleum Hyoscyami*),
- Olej z łopianu (*Oleum Bardanae*),
- Olej z kwiatów nagietka (*Oleum Calendulae*),
- Olej kamforowy (*Oleum Camphoratum*).

### 12.4.1. Olej kamforowy w praktyce aptecznej – zarys historyczny

Historię modyfikacji **oleju kamforowego** w Polsce na przestrzeni XX i XXI w. opisał prof. Maciej Bilek w artykule „O przyrządzaniu leków i ich dawnych postaciach. Oleje lecznicze”, Aptekarski.com., 2021:

„**Farmakopea Polska II**” podawała następujący przepis otrzymania oleju kamforowego:

#### „**Oleum Camphoratum**”

„*Camphora 10 cz.  
Oleum Sojae 90 cz.*”

„*Kamforę i olej sojowy ogrzewać w szczelnie zamkniętej flaszce na łaźnie wodnej o temp. 40° często kłócąc, dopóki kamfora nie rozpuści się, po czym przesączyć*”.

*Problem stanowił zapis oleju sojowego, który w tym czasie w Polsce był... praktycznie nie do zdobycia...*

*Zmiana rozpuszczalnika nastąpiła już w „**Farmakopei Polskiej III**” (1954), zawierającą monografię zarówno 10%, jak i 20% oleju kamforowego z zastosowaniem oleju rzepakowego.*

*W pięć lat później, w „**Informatorze terapeutycznym do Urzędowego Spisu Leków**” (1959) polecano stosować olej kamforowy na bazie oleju rzepakowego nie tylko w sposób najbardziej oczywisty, czyli „w bólach ucha”, ale także „w bólach mięśniowych i stawowych pochodzenia gościcowego, w nerwobólach”.*

*Także i obecnie, w ślad za zaleceniami monografii narodowej „**Farmakopei Polskiej XII**”, **Oleum camphoratum** sporządza się na bazie oleju rzepakowego:*

„*Camphora 10 cz.  
Rapae oleum raffinatum 90 cz.*”

Przepis ten stanowi podstawę do sporządzania „Olejów leczniczych”, które nadal są w aptekach dostępne. Stężenia kamfory wynoszą w nich 10% i są najwyższymi dopuszczonymi przez „Wykaz dawek” FP XII, w którym „działanie i/lub zastosowanie” określono jako „rozgrzewające, słabo przeciwsłabowe, wywołujące miejscowe przekrwienie”.

### 13. Preparaty lecznicze ze świeżych surowców roślinnych

Preparaty ze świeżych surowców roślinnych były znane i stosowane w każdej epoce. Ich opisy znajdują się w wszystkich historycznych receptariuszach podających sposoby wytwarzania tych medykamentów. Opisywali je między innymi Hipokrates z Kos czy Klaudiusz Gallen. Również twórca homeopatii, Samuel Hahnemann, w swej działalności wykorzystywał także wyciągi ze świeżych roślin. W swym głównym dziele „Organon wiedzy medycznej” podał szczegółowe przepisy ich przyrządzenia.

**Wyciągi ze świeżych roślin** są płynnymi preparatami otrzymanymi przez ekstrakcję świeżych surowców, stabilizowanych uprzednio parami etanolu w celu unieczynnienia enzymów, mogących spowodować rozkład związków zawartych w roślinie.

Większość ekstraktów otrzymuje się z wysuszonego surowca roślinnego. Jednakże część wyciągów otrzymujemy również przez ekstrakcję ze świeżych roślin. Preparaty te można uważać za zbliżone do stosowanych w leczeniu nalewek lub wyciągów płynnych, z tą różnicą, że nalewki oraz wyciągi płynne są wytwarzane z roślin wysuszonych, nie zawierających już wszystkich składników soku komórkowego żywej rośliny.

Należy mieć też na uwadze, że rośliny, wykorzystywane do produkcji leków, podczas wzrostu narażone są na szereg niesprzyjających czynników środowiska, z których wyróżnić można: oddziaływanie mikroorganizmów, środków ochrony roślin, pozostałościami fumigacji i skażenie metalami ciężkimi. Pomimo pozbycia się większości zanieczyszczeń, mogą one nadal występować w postaci pozostałości, co wymaga szczególnej uwagi ze strony farmaceuty.

#### Tabela 20. Preparaty otrzymane ze świeżych surowców roślinnych

##### Preparaty otrzymane w metodą ekstrakcji:

##### ze świeżych surowców roślinnych

- ✓ **intrakty** - ekstrakcja etanolem
- ✓ **soki** - przez wyciskanie

- **ze świeżych lub wysuszonych surowców roślinnych**

- ✓ **olejki eteryczne (lotne)** - np. ekstrakcja wodą na gorąco
- ✓ **oleożywice (oleorezyny)** - ekstrakcja etanolem lub innym rozpuszczalnikiem węglowodorowym

**Tabela 21. Zarys historyczny stosowania świeżych roślin w lecznictwie.**

Okres	Wydarzenia
XVII-XVI w. p.n.e.	Medycyna starożytnego Egiptu; papirus Ebersa spisany ok. roku 1550 p.n.e. zawiera recepty na wykonanie leków ze świeżych roślin
V-IV w. p.n.e.	Hipokrates z Kos w swym dziele " <i>Corpus Hippocraticum</i> ", wymienia wiele środków leczniczych ze świeżych roślin
III-II w. p.n.e.	Klaudiusz Galen - twórca nauki "o sporządzaniu leków z roślin świeżych lub ziół", jego nauki zdominowały europejską farmację praktycznie do XVI w.
Średniowiecze	To okres tzw. medycyny klasztornej. Ludwik Pobożny, syn Karola Wielkiego wydał rozporządzenie o posiadłościach wiejskich " <i>Capitulare de villis</i> " z 795 r., zalecające stosowanie świeżych roślin w celach leczniczych
1613	Szymon Syreniusz w swym dziele "Zielnik", powołując się na autorów starożytnych, arabskich i lekarzy szkoły Montpelier, podaje szereg przepisów na przetwory ze świeżych roślin. W tym okresie było to najobszerniejsze opracowanie dotyczące ziołolecznictwa w Europie
XVIII-XIX w.	Wszystkie znane receptariusze lekarskie epoki oświecenia, podają przepisy na przetwory ze świeżych roślin
1796	Rok 1796 jest uważany za rok narodzin homeopatii. Samuel Hahnemann - twórca homeopatii szeroko uwzględnił przetwory ze świeżych roślin pod nazwą esencji i podał szczegółowe przepisy ich przyrządzania - <i>Organon sztuki leczenia</i> (1810), <i>Materia Medica Pura</i> (1811/1812)
XIX w.	Synteza kwasu salicylowego (1874 r.) zapoczątkowała "erę leków syntetycznych" i zmniejszenie zainteresowania ziołolecznictwem, w tym również zainteresowania preparatami leczniczymi ze świeżych roślin
1896	"E. Bourquelot – wydał pierwszą pracę dotyczącą stabilizacji roślin leczniczych i przyrządzania preparatów leczniczych ze stabilizowanych surowców ("Ferments solubles oxydants et medicaments")
1909	E. Perrot i A. Goris opracowali nową formę leku roślinnego - wyciąg ze świeżego stabilizowanego surowca roślinnego ("extrait physiologique")
ok. 1910	Francuska firma chemiczno-farmaceutyczna DAUSSE jako pierwsza podjęła przemysłową produkcję preparatów leczniczych wg metody E. Perrota i A. Gorisa nadając tym produktom nazwę "les intraits" - <b>intrakty</b>
1921	W Grodzisku Mazowieckim koło Warszawy powstała firma Edward Gobiec i Ska - pierwszy w Polsce producent preparatów leczniczych ze świeżych roślin
ok. 1930	Rozpoczęto produkcję preparatów leczniczych ze świeżych roślin w firmie Klawe w Warszawie



1938	J. Muszyński i M. Serafinowicz – wydali pierwsze polskie naukowe opracowanie intraktów - "O tak zwanych Intraktach oraz wyniki badań niektórych Intraktów rynku polskiego" (Wiad. Farm. 65, 678, 1938)
1947	Zapoczątkował swą działalność Państwowy Instytut Naukowy Leczniczych Surowców Roślinnych z siedzibą w Poznaniu pod kierownictwem prof. dr Wacława Strażewicza (*)
połowa lat 60-tych XX w.	W „PRZZ HERBAPOL” w podpoznańskiej Kłęce (obecnie PHYTOPHARM Kłęka S.A.) rozpoczęto produkcję preparatu BIOSTYMINA, leku ze świeżego liścia aloesu drzewiastego oraz uruchomiono produkcję leków ze świeżych stabilizowanych roślin - soków i intraktów
połowa lat 80-tych XX w.	Podjęcie przez PINLSR w Poznaniu porównawczych badań fitochemicznych i farmakologicznych preparatów ze świeżych roślin i ich odpowiedników, otrzymanych z surowców suszonych
1999-2000	Rozpoczęto budowę prototypowej instalacji do stabilizacji świeżych roślin w PHYTOPHARM Kłęka S.A.

**(\*) Państwowy Instytut Naukowy Leczniczych Surowców Roślinnych** z siedzibą w Poznaniu powstał w 1947 - pod kierownictwem prof. dr Wacława Strażewicza kontynuował tradycję polskiego zielarstwa.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi w 2009 roku Instytut Włókien Naturalnych (IWN) oraz Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich (IRiPZ) zostały połączone tworząc nową jednostkę o nazwie Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich (IWNiRZ).

Ta interdyscyplinarna jednostka badawcza, zajmuje się kompleksowymi badaniami nad pozyskiwaniem i przerobem naturalnych surowców włóknistych oraz zielarskich. Zakres prac badawczo-wdrożeniowych Instytutu obejmuje zagadnienia takie jak:

- gromadzenie kolekcji roślin leczniczych dla celów badawczych,
- opracowywanie technologii uprawy roślin zielarskich,
- badania zasobów naturalnych roślin prawnie chronionych,
- wprowadzanie do upraw konwencjonalnych i ekologicznych gatunków rodzimych lub aklimatyzowanych,
- hodowla in vitro roślin zielarskich w różnych warunkach celem optymalizacji wytwarzania związków biologicznie czynnych,
- ocena jakościowa i ilościowa składników biologicznie czynnych,
- badania ułatwiające standaryzację i bezpieczeństwo stosowania surowców i przetworów roślinnych,
- opracowywanie receptur produktów leczniczych i suplementów diety zawierających składniki roślinne,
- wprowadzanie do produkcji preparatów leczniczych na bazie surowców zielarskich,
- opracowywanie specyfikacji surowców, produktów pośrednich i wyrobów gotowych celem wyznaczenia parametrów jakościowych,
- opracowywanie metod analitycznych stosowanych w ocenie jakości na zgodność z wymaganiami oraz ich walidacji,

- badania stabilności roślinnych produktów leczniczych i innych przetworów zielarskich,
- przeprowadzanie oceny czystości mikrobiologicznej surowców zielarskich, leków roślinnych, produktów farmaceutycznych i suplementów diety,
- badania aktywności antybiotycznej substancji i leków pochodzenia roślinnego,
- ocena aktywności biologicznej substancji pochodzenia roślinnego, m.in. działania antymutagennego, mutagennego, działania przeciwutleniającego.

Podczas suszenia i przechowywania, substancje znajdujące się w roślinie ulegają różnego rodzaju przemianom chemicznym:

- w większości przypadków procesy zachodzące podczas suszenia są niekorzystne z punktu widzenia dalszego wykorzystania związków czynnych,
- jeżeli przemiany te nie dotyczą substancji wykazujących działanie lecznicze jest rzeczą obojętną jaki surowiec zostaje użyty do produkcji preparatu leczniczego: świeży czy suszony.

W surowcach roślinnych, obok substancji terapeutycznie aktywnych, występują liczne substancje towarzyszące wśród których najważniejszą rolę, z punktu widzenia trwałości związków czynnych, odgrywają enzymy:

- świeży surowiec roślinny zawiera więcej enzymów od wysuszonego surowca roślinnego,
- enzymy katalizują przemiany chemiczne zachodzące w surowcach roślinnych po zbiorze,
- w nieznacznym zakresie przemiany te mogą być także katalizowane przez enzymy mikroflory, występującej na powierzchni surowców,
- przemiany enzymatyczne w surowcach roślinnych mogą prowadzić do znacznych jakościowych i ilościowych zmian składu zawartych w nich związków czynnych.

Świeże rośliny zawierają enzymy mogące spowodować rozkład związków leczniczych, dlatego przed ich użyciem są stabilizowane.

W celu utrwalenia występujących w surowcu roślinnym składników w ich pierwotnej postaci, niezbędna jest inaktywacja towarzyszących im enzymów, nazwana **stabilizacją**.

Najczęściej stosowana jest:

- inaktywacja termiczna, polegająca na działaniu na świeży surowiec roślinny przegrzaniem parami etanolu, a czasami również przegrzaną parą wodną:
  - ✓ w czasie termicznej inaktywacji enzymów następuje ich denaturacja,
- suszenie świeżych surowców roślinnych - uważa się również za stabilizację:
  - ✓ suszenie mające na celu obniżenie zawartości wody w surowcu, zapobiega przemianom chemicznym związków czynnych katalizowanym przez enzymy
  - ✓ całkowite unieczynnienie enzymów następuje dopiero wtedy, gdy zawartość wody w surowcu jest niższa od 5%.

### **Trwałość wyciągów ze świeżych stabilizowanych surowców roślinnych:**

- jest większa niż odpowiednich nalewek lub płynnych wyciągów otrzymywanych z wysuszonych surowców - nie zachodzą w nich już zmiany wywołane działaniem enzymów,
- podczas dłuższego przechowywania w niestałych warunkach z wyciągów tych mogą wydzielić się wielocząstkowe substancje balastowe.

## **13.1. Intrakty**

**Intrakty, Alkoholatury (*Intracta, Alcoholaturae*)** – płynne, stabilizowane preparaty roślinne, otrzymywane metodą maceracji poprzez wytrawienie świeżego surowca zielarskiego etanolem o stężeniu 80–95° (procent objętościowych), w stosunku od 80 do 120% masy surowca; najczęściej 100% (1 cz. : 0,80-1,2 cz. lub 1:1).

Świeżo sporządzony preparat jest nietrwały, ze względu na obecne w nim aktywne enzymy roślinne, mogące rozkładać czynne składniki wyciągu:

- dlatego surowce roślinne stabilizuje się, ogrzewając je krótko we wrzącym etanolu,
- pary wrzącego etanolu powodują unieczynnienie enzymów (hydrolaz, oksydaz, peroksydaz i innych) przez denaturację części białkowej enzymów.

### **W praktyce farmaceutycznej stosuje się tylko stabilizowane Intrakty:**

- stężenie etanolu ok. 80°,
- czas maceracji: 12 h,
- są silniejsze od nalewek,
- od nalewek różnią się tym, że są sporządzane z surowców świeżych, a nie z suszonych.

### **Otrzymywanie Intrałów:**

- w aptece/laboratorium: najczęściej stosuje się w metodę Bourquelota:
  - ✓ I etap:
    - w tym etapie zachodzi **stabilizacja surowca** z częściowym jego wytrawieniem,
    - do kolby z wrzącym alkoholem wrzuca się porcjami nierozdrobniony świeży surowiec roślinny i ogrzewa się na łaźni wodnej, pod chłodnicą zwrotną, utrzymując płyn w stanie wrzenia przez 20 minut,
    - po ochłodzeniu zlewa się wyciąg alkoholowy;
  - ✓ II etap:
    - w tym etapie następuje **wytrawienie** pozostałych w surowcu substancji czynnych,
    - surowiec rozdrabnia się i ponownie przenosi do kolby, zalewa rozpuszczalnikiem sporządzonym z odcedzonego wyciągu uzupełnionego etanolem do ilości wyjściowej, przy zachowaniu proporcji surowca do rozpuszczalnika 1:1,

- zawartość kolby ponownie ogrzewa się do temperatury wrzenia, na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną, przez kolejne 20 minut,
- po ochłodzeniu zlewa się otrzymany wyciąg, a surowiec wyciska się praską,
- połączone płyny wyciągowe pozostawia się w chłodnym miejscu na 8 dni i ponownie sączy;
- w skali przemysłowej:
  - ✓ proces stabilizacji i wytrawiania odbywa się w autoklawie,
  - ✓ stabilizację przeprowadza się 95° etanolem przez 2 – 5 minut pod zwiększonym ciśnieniem.

### **Przykłady Intraktów**

- Intrakt z kwiatostanu głogu (*Crataegi intractum*): stosowany w przewlekłej niewydolności serca,
- Intrakt z ziela melisy (*Melissae intractum*): działa uspokajająco w trudnościach w zasypianiu czy w nerwicach wegetatywnych,
- Intrakt z ziela dziurawca (*Hyperici intractum*): stosowany w chorobach wątroby i dróg żółciowych,
- Intrakt z niedojrzałych nasion kasztanowca (*Hippocastani intractum*): działa uszczelniająco na ściany naczyń krwionośnych, zalecany przy owrzodzeniach żyłaków i guzków krwawniczych (hemoroidach),
- Intrakt z korzeni kozłka (*Valerianae intractum*): działa uspokajająco.

## **13.2. Soki (*Succi*, sok – *Succus*)**

**Soki roślinne i owocowe** to płynna postać leku otrzymywana ze świeżych surowców, głównie z owoców, ale też z zielonych części nadziemnych lub podziemnych roślin (kłącze, korzeń, np. cebula).

Soki zawierają różnorodne substancje czynne, jak: alkaloidy, garbniki, glikozydy, sole organiczne i nieorganiczne, witaminy czy związki aromatyczne.

### **Podział soków ze względu na pochodzenie:**

- soki ziołowe (*Succi herbarium*):
  - ✓ ich działanie zależy od rodzaju substancji czynnych występujących w soku
  - ✓ zaliczane są do środków słabo działających stosowanych głównie wewnątrznie,
  - ✓ produkowane są przez przemysł zielarski w opakowaniach po 30 g (dawkowanie 30-50 kropli),
  - ✓ nie są wykonywane w aptece;
- soki owocowe (*Succi acid*):
  - ✓ zawierają znaczne ilości kwasów organicznych, pektyn czy cukrów,
  - ✓ są nietrwałe,
  - ✓ w recepturze stosowane głównie do przyrządzania syropów (np. syrop malinowy czy wiśniowy).

Soki stosowane w technologii farmaceutycznej powinny cechować nie tylko odpowiednią jakość, ale także obecność substancji czynnych właściwa dla danego surowca.

W recepturze i przemyśle farmaceutycznym soki mają zastosowanie jako:

- gotowa postać leku podawana bezpośrednio,
- jako składnik przy sporządzaniu innych preparatów, np. syropów,
- jako corrigend - środek poprawiający smak i barwę wielu postaci leków,
- do wytwarzania zagęszczonych soków,
- pośrednio do otrzymania suszu – np. w wyniku suszenia rozpyłowego.

### **Otrzymanie soku:**

- surowiec, dokładnie umyty (szczególnie dolne części roślin) i rozdrobniony, wyciska się w prasie (najczęściej wysokociśnieniowej prasie hydraulicznej),
- rozdrobnienie surowca umożliwia pełniejsze oddzielenie soku od tkanki roślinnej - tak uzyskany sok jest z reguły mętny, z powodu obecności w nim związków wielkocząsteczkowych o charakterze koloidowym (białka, pektyny),
- sok poddawany jest procesowi przesączania lub odwirowania, który pozwala oczyścić go z zanieczyszczeń mechanicznych,
- w większości niezbędne jest przeprowadzenie procesu klarowania na zimno lub w podwyższonej temperaturze - jego zastosowanie zależy od znajdujących się w soku substancji balastowych i substancji leczniczych:
  - ✓ soki zawierające w swym składzie substancje termostabilne klarowane są:
    - poprzez krótkotrwałe ogrzanie do temperatury ok. 80 °C,
    - działanie wysokiej temperatury koaguluje białko oraz wytraca substancje balastowe, jak błonnik, chlorofil czy garbniki związki (w dalszym etapie są one oddzielane przez sączenie),
    - ogrzanie soku powoduje także częściowe unieczynnienie enzymów,
  - ✓ soki zawierające substancje termolabilne nie mogą być poddawane działaniu podwyższonych temperatur.

### **Do odbalastowania soków stosuje się metody:**

- leżakowania (proces sedymentacji),
- schładzania,
- ogrzewania w temp. ok 80°C,
- ultrafiltracji,
- odwróconej osmozy.

W przemyśle klarowanie/odbalastowanie prowadzi się nowoczesnymi technikami, jak np.: ultrafiltracją lub metodą odwróconej osmozy (różne techniki membranowe):

- są one wykorzystywane szczególnie w przypadku produktów wrażliwych na działanie podwyższonej temperatury,
- metody te dodatkowo pozwalają na zagęszczenie soku,
- dzięki odpowiedniemu doborowi błony membranowej możliwe jest otrzymanie produktu czystego mikrobiologicznie,
- technika membranowa jest bardzo selektywna i energooszczędna.

Trwałość soków zależy od ich odpowiedniego przygotowania i przechowywania:

- wynosi zwykle od 6 do 12 miesięcy (przemysł),
- soki otrzymane metodami przemysłowymi, zgodnie z opisem producenta, po otwarciu opakowania powinny być zużyte w ciągu 1 do 7 dni.

### 13.3. Soki stabilizowane

#### Soki stabilizowane (*Succi stabilisatae*)

- otrzymywane ze **świeżych surowców roślinnych**, poddawane są uprzednio wstępnemu unieczynnieniu enzymów – najczęściej etanolem,
- mogą być stosowane środki stabilizujące, np. kwas fumarowy, kwas winowy

Obecne w sokach pektyny, przez swą zdolność do wiązania dużych ilości wody, zmniejszają wydajność wyciskanego soku. Dodatkowo, jeśli są ogrzewane z cukrem lub po dodaniu alkoholu, wykazują właściwości żelujące.

Z tych powodów obecność pektyny w sokach nie jest wskazana. Dlatego też soki bogate w pektyny owocowe są klarowane, przy użyciu esterazy i glikozydazy, które są enzymami hydrolizującymi.

**Soki zagęszczone** - w przetwórstwie zielarskim straciły na znaczeniu, ale dalej wykorzystywane są w przemyśle spożywczym. Obecnie soki zagęszcza się, wykorzystując techniki membranowe lub kriokoncentrację (wymrażanie).

#### Przeprowadzanie procesu stabilizacji:

- w laboratorium przy użyciu wrzącego etanolu pod chłodnicą zwrotną (najczęściej nierozdrobniony surowiec),
- w przemyśle - rozdrobniony surowiec poddaje się użyciu par etanolu pod zwiększonym ciśnieniem (autoklawy),
- do stabilizacji soku wykorzystuje się również:
  - ✓ kwas fumarowy,
  - ✓ kwas winowy.

#### Otrzymywanie soków stabilizowanych ze świeżych surowców zielarskich lub owoców:

- jako pierwsze przeprowadza się wstępne unieczynnienie enzymów:
  - ✓ w celu stabilizacji świeży, oczyszczony i rozdrobniony surowiec umieszczany jest w autoklawie i poddawany działaniu par stężonego alkoholu etylowego, pod ciśnieniem 200 kPa,
  - ✓ proces ten trwa od 2 do 4 godzin,
- następnie przeprowadzana jest maceracja odpowiednim rozpuszczalnikiem (najczęściej, mieszanina etanolu 96% i wody, w odpowiednich proporcjach) tak aby ostateczny produkt zawierał 25-30% etanolu:
  - ✓ czas trwania maceracji zależy od rodzaju surowca (korzeń, kłącze, ziele) oraz charakteru chemicznego substancji czynnych,

- ✓ po zakończeniu maceracji płyn ekstrakcyjny jest zbierany i łączony wraz z dodatkowym płynem wyciągowym uzyskanym przez prasowanie pozostałego po maceracji surowca,
- ✓ połączony płyn jest przesączany i poddawany procesowi odbalastowania:
  - odbalastowanie: w zależności od produktu stosuje się różne metody, np. metodę leżakowania (sedymentacja makrocząstek) lub przez ogrzanie z białkiem w temperaturze 80 °C,
- gotowy sok jest przesączany i rozlewany do butelek.

W przypadku surowców, w których działanie enzymów jest powolne, można wyciśnięty sok stabilizować przez dodatek alkoholu etylowego w proporcji 1 cz. alkoholu na 3 cz. soku.

### Przykład soków zamieszczonych w USL

- **Sok z kwiatów i liści podbiału (*Farfarae succus*)**
  - ✓ Podbiał jest typowym surowcem śluzowym - zawarty w nim śluz powleka, zmiękcza i chroni błony śluzowe. Te właściwości są wykorzystywane w terapii schorzeń górnych dróg oddechowych,
  - ✓ obok związków śluzowych, które stanowią aż 8% składu liści podbiału, występują też działające ściągająco garbniki (5%) oraz działające spazmolitycznie flawonoidy (0,8%),
  - ✓ w Polsce do produkcji leków stosowany jest wyłącznie krajowy surowiec pozyskiwany wiosną (w okresie, w którym zawartość niepożądanych alkaloidów pirolizydynowych jest śladowa),
    - zbiera się go w fazie, kiedy liście są jeszcze młode - później stają się bezwartościowe,
  - ✓ produkty lecznicze z podbiału stosowane są w ostrych nieżytach górnych dróg oddechowych z kaszlem i chrypką, a także w lekkich i ostrych stanach zapalnych błony śluzowej jamy ustnej i gardła,
  - ✓ dzienna dawka preparatu, który zawiera ekstrakt z podbiału, nie powinna zawierać więcej niż 1 mikrogram alkaloidów pirolizydynowych przy stosowaniu wewnętrznym i nie więcej niż 10 mikrogramów przy stosowaniu zewnętrznym lub w naparze.
- **Sok z korzenia mniszka (*Taraxaci succus*)**
  - ✓ otrzymuje się go ze świeżego korzenia mniszka lekarskiego (*Taraxacum officinale radix*, 1:1) stabilizowanego etanolem; rozpuszczalnik ekstrakcyjny: etanol 96% (V/V), woda,
  - ✓ pobudza funkcje wątroby oraz zwiększa wydzielanie soku żołądkowego
  - ✓ tradycyjnie stosowany w niestrawnościach, braku apetytu i łaknienia, w zaburzeniach przemiany materii oraz pomocniczo jako łagodny środek moczopędny,
  - ✓ dawka jednorazowa preparatu: 5 ml zawiera 1,3 g etanolu co odpowiada ok. 13 ml wina i 32 ml piwa,
  - ✓ sprzedawany jako produkt przemysłowy, w 100 ml zawiera 25-35% (V/V) etanolu.

## Przykład

### Rp.

*Taraxci in succo*

Lag. No 2

S. 3 x dziennie 40 kropli po jedzeniu.

- **Sok z korzenia łopianu (*Bardanae succus*)**
  - ✓ wykazuje działanie odtruwające (np.: w zaburzeniach przemiany materii oraz chorobach wątroby i woreczka żółciowego),
  - ✓ w nieżytach przewodu pokarmowego.
- **Sok z liści brzozy (*Betulae succus*)**
  - ✓ pobudza przesączanie w kłębuszkach nerkowych, przez co działa moczopędnie. W obrębie dróg moczowych działa także przeciwzapalnie i przeciwbakteryjnie,
  - ✓ głównie stosowany w chorobach układu moczowego - chorobach nerek, stanach zapalnych i bakteryjnych dróg moczowych oraz w kamicy moczowej,
  - ✓ także w chorobie reumatycznej, dnie moczanowej oraz chorobach dermatologicznych, np. łuszczycy, trądziku.
- **Sok z ziela jeżówki purpurowej (*Echinaceae succus*)**
  - ✓ wykazuje działanie immunostymulujące - podwyższa odporność,
  - ✓ w profilaktyce i leczeniu zakażeń bakteryjnych i wirusowych stosowany jest m.in. w grypie, przeziębieniu oraz stanach zapalnych dróg oddechowych.
- **Sok z ziela dziurawca (*Hyperici succus*)**
  - ✓ działa rozkurczająco na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego i dróg żółciowych,
  - ✓ znajduje zastosowanie w zapaleniu oraz osłabieniu funkcji wątroby, stanach zapalnych woreczka i dróg żółciowych oraz nieżytach przewodu pokarmowego, głównie żołądka i jelit.
- **Sok z ziela babki lancetowatej (*Plantagini succus*)**
  - ✓ wykazuje działanie wykrztuśne, rozkurcza mięśnie gładkie górnych dróg oddechowych oraz działa bakteriostatycznie i bakteriobójczo,
  - ✓ w nieżytach błony śluzowej jamy ustnej lub gardła z towarzyszącym kaszlem.
- **Sok z ziela pokrzywy (*Urticae succus*)**
  - ✓ działa moczopędnie, odtruwająco i remineralizująco,
  - ✓ stosowany w zaburzeniach przemiany materii oraz w początkowych stadiach cukrzycy.



## 13.4. Żywice, sokożywice i gumożywice

Oprócz soków, w praktyce farmaceutycznej używa się jako półprodukty lub substancje pomocnicze naturalne wydzieliny niektórych gatunków roślin z obszarów tropikalnych, jak:

- aloes *otrzymywany* z gatunków *Aloe lucida*, *Aloe hepatica* – wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne (składnik tzw. „Maści końskiej”),
- guma arabska *otrzymywana* z gatunku *Acacia*,
- balsam peruwiański *otrzymywany* z kory drzewa Woniawiec balsamowy (*Myroxylon balsamum*) - wykazuje działanie przeciwzapalne, antyseptyczne i pobudzające ziarninowanie skóry,
- myrrha *otrzymywana* z gatunku *Commiphora*,
- opium *otrzymywane* z gatunku *Papaver somniferum*.

### Żywice (*Resina*)

W Europie stosowane w nielicznych krajach, np. British Pharmacopoeia 2009, 2013, zawiera monografie:

- ✓ 1. Myrrhe,
- ✓ 2. Guaiacum,
- ✓ 3. Podophyllum.

W Polsce aż do połowy XX wieku stosowano około 40 gatunków żywic; obecnie w FP XII nie występują.

***Pharmacopœia Regni Poloniae z 1817 r.*** (nazywana Farmakopeą Polską I) wymienia 7 monografii żywic:

1. ***Resina Pini s. communis (Pini)*** czyli żywica z sosny zwyczajnej, ale farmakopea dopuszczała także *otrzymywanie* tego surowca ze świerku pospolitego.

2. ***Resina Guajacina*** - żywica gwajakowa służąc do wykonania odwarów i nalewek; mająca właściwości przeciwreumatyczne, moczopędne, napotne, żółciopędne i przeciwzapalne

- *gwajakol i węglan gwajakolu łączono z miedzią, lukrecją, prawoślazem, tranem, węglanem potasu i podawano w syropach i pigułkach przy chorobach układu oddechowego,*
- *w oficjalnej medycynie XIX i początku XX wieku drewno gwajakowe stosowano w leczeniu chorób wenerycznych, gruźlicy, chronicznych wysypkach, gościcu, podagrze i jako środek moczopędny,*
- *współcześnie stosowa jest sól potasowa kwasu sulfogwajakolowego jako środek wykrztuśny i odkażający drogi oddechowe (syropy, tabletki).*

3. ***Resina Jalappae*** *otrzymywana* z korzenia wilca przeczyszczającego (*Convolvulus jalappa*):

- korzenie były suszone w podwyższonej temperaturze (nad ogniem, w piecach). Farmakopea Polska II wymagała, aby surowiec zawierał przynajmniej 10% glikozywicy,
- działał silnie przeczyszczająco, pobudzając równocześnie perystaltykę jelit; nie był ulubionym lekiem pacjentów z powodu wywoływania drastycznych i bolesnych przeczyszczenie Służył też do otrzymania nalewek i pigułek.

4. **Succus Dauciinispissatus** (*Radices Daucisativirecentes*).

5. **Succus Juniperiinispissatus** (*Baccae Juniperimaturaerecentes*).

6. **Succus Sambuciinispissatus** (*Succie Baccis Sambucinigri*).

7. **Myrrhe (Mirra)** - naturalna żywica

- składniki: 35-40% żywicy, 3-6% olejku eterycznego (rzadko 10%), gummy (50-55%),
- działanie: wykrztuśne i ściągające, osuszające oskrzela, zmniejszające obrzęk i wysięk, hamujące stan zapalny, odkażające, przeciwgorączkowe, przeciwbólowe; hamujące ataki hysterii i nerwicy wegetatywne. Ostatnie badania wykazały, że terpeny obecne w balsamowcu mirra działają cytotoksycznie i genotoksycznie wobec komórek nowotworu jamy brzusznej. Siła cytotoksyczność przeciwko komórkom nowotworowym jest porównywalna z cytotoksycznością cyklofosfamidu,
- do dziś preparaty zawierające mirrę znajdują szerokie zastosowanie, głównie w krajach afrykańskich i półwyspu arabskiego, przykładowo:

**Olejek mirra** – *Oleum Myrrhae*, działanie: silnie przeciwbakteryjne, pierwotniakobójcze, fungistatyczne, przeciwrzeczowe. Hamuje stany zapalne, odświeża, działa przeciwbólowo.

**Spirytus mirrowy, olejek mirrowy** - niszczy bakterie ropne i trądzikowe, przyspiesza gojenie grudek i krostek trądzikowych, działają również pobudzająco psychicznie; hamuje wydzielanie łożu, niweluje zapach potu:

- spirytus mirrowy (nalewka) – *Tinctura Myrrhae* (1 cz. żywicy na 5 cz. spiryтусu 90%).

**Proszek mirrowy** – *Pulvis Myrrhae*, pigułki, syropy, zawiesiny.

**Nalewka mirrowa:** do płukania jamy ustnej i gardła (1 cz. na 200 cz. wody) przy stanach zapalnych, ropnych dziąseł, języka i gardła, pleśniawkach, bolesnych nadżerkach w jamie ustnej, nieprzyjemnym zapachu z ust, bólu zęba (*Myrrhapulver*: 200 mg kilka razy dziennie).

## 14. Wyciągi wodne z wysuszonych surowców roślinnych

**Wytrawianie (ekstrakcja)** to podstawowe działanie stosowane w celu sporządzania wyciągów z surowców roślinnych. W trakcie wytrawiania do roztworu przechodzą wszystkie związki chemiczne w nim rozpuszczalne, w tym także sole i żywice.

W praktyce farmaceutycznej jest to metoda wyodrębniania płynnej mieszaniny substancji aktywnych z leczniczego surowca roślinnego poprzez dobór odpowiedniego rozpuszczalnika, przy wykorzystaniu procesu dyfuzji.

Wyodrębniony ekstrakt może:

- samoistnie stanowić gotowy produkt,
- być składnikiem innego preparatu leczniczego,
- służyć do otrzymania wyciągu suchego z wykorzystaniem procesu odparowania, zagęszczania czy suszenia.

W wyniku procesu ekstrakcji powstaje:

- wyciąg zawierający zespół wytrawionych substancji czynnych,
- pozostałość - fragmenty roślin, które oddzieli się od roztworu.

Maceraty, napary i odwary są to płynne, świeżo sporządzane wyciągi wodne z przepisowo rozdrobnionych surowców roślinnych, otrzymane *ex tempore* przez wytrawienie (najczęściej krótkotrwałe) wodą o temperaturze dostosowanej do właściwości izolowanej substancji. W praktyce farmaceutycznej do otrzymania ekstraktu stosuje surowiec roślinny, z całych roślin lub ich z części, jak: kwiaty, liście, kłącza, łodygi, kora, korzenie,

- w niektórych przypadkach można zastosować tzw. wyciąg suchy, np. wytrawianie korzenia wymiotnicy można zastąpić rozpuszczeniem jego wyciągu suchego, ponieważ zawiera on taką samą ilość związków czynnych, co surowiec (2%).

Surowiec roślinny przed wytrawianiem musi zostać odpowiednio rozdrobniony, a stopień rozdrobnienia sprawdza się za pomocą odpowiednich sit, zgodnie z wymogami farmakopealnymi. Wyjątkiem są nasiona lnu, które zgodnie z FP IV (t.II, str. 193) nie powinny być rozdrobnione.

Wyciągi wodne charakteryzują się krótką trwałością, która w praktyce nie przekracza 3 dni. W przypadku przechowywania preparatów w chłodnym miejscu, w temperaturze nie wyższej niż 15 °C mogą być stosowane do 7 dni od ich sporządzenia.

Po tym czasie w roztworze wodnym rozwija się mikroflora unieczynnająca w nim zawarte substancje czynne. To jest powodem, że obecnie wyciągi wodne z rzadka są przepisywane do wykonania w aptece.

Wyciągi większości są sporządzane, przez pacjenta w domu, z ziół lub mieszanek ziołowych zakupionych w aptece lub zielarni. Natomiast zadaniem farmaceuty jest przekazanie informacji o prawidłowym sposobie sporządzania maceracji, odwarów i naparów i ich aplikowaniu.

Ilość surowca i wody służąca do sporządzania wyciągów jest:

- określona indywidualnie,
- uwzględnia charakter surowca i charakter chemiczny substancji czynnych (np. rozpuszczalność w wodzie),
- uwarunkowana koniecznością otrzymania określonego stężenia substancji czynnych.

Ze względu na brak możliwości standaryzacji wyciągów takich jak maceraty, napary i odwary, do ich otrzymania z zasady nie stosuje się surowców bardzo silnie działających.

#### **Warunki wytrawiania surowców:**

- maceracja – w temperaturze pokojowej,
- napary, odwary – stosuje się podwyższoną temperaturę przy użyciu łaźni wodnej, używając tzw. infuzorki z materiału ceramicznego (w aptece).

Ze względu na przygotowanie preparatów (*ex tempore*) i ich krótką trwałość stosowanie konserwantów jest zależne od polecenia lekarza.

Dodatek konserwantów chroni roztwory przed rozwojem flory bakteryjnej, zmianom powstałym na skutek hydrolizy czy powstawania koloidów pod wpływem czasu (tzw. „starzenie”). Sporadycznie stosuje się 0,15% mieszaninę hydroksybenzoesu metylu (10 cz.) i hydroksybenzoesu propylu (1 cz.).

W czasie procesu wytrawiania do roztworu, oprócz substancji leczniczych, przechodzą też inne składniki komórek roślinnych, które po czasie powodują zmętnienie (substancje balastowe).

Jeśli preparat jest prawidłowo wykonany, ale roztwór jest mętny lub opalizujący, to leki należy opatrzyć uwagą „Przed użyciem zmieszać”, a także przed ich wydaniem poinformować o tym pacjenta.

#### **Praktyczne uwagi dotyczące wykonania preparatów leczniczych, w skład których wchodzi maceraty, odwary i napary:**

- jeżeli w skład recepty wchodzi maceraty, odwary i napary to w pierwszej kolejności należy je przygotować *lege artis* (według reguł sztuki) i *ex tempore* (na oczekaniu),
- w drugiej kolejności rozpuścić w nich stałe składniki lub dodawać płynne według reguł podanych przy sporządzaniu mieszanek,
- nie należy przy tym posługiwać się roztworami zapasowymi – niepotrzebnie zmienimy ilość wody w leku, co może spowodować zmianę odczynu roztworu, a w następstwie wytrącenie osadu,

- jeżeli rozpuszczanie substancji stałych w maceratach, odwarach i naparach powoduje trudności to:
  - ✓ można te substancje najpierw rozpuścić w wodzie lub etanolu, jednakże ilość ta nie może przekroczyć 10% (analogicznie jak w przypadku dodania substancji stałej do recept z syropami bez przepisanej ilości wody),
  - ✓ należy zawsze użyć najmniejszej ilości rozpuszczalnika, rozdrabniając uprzednio substancję czynną w moździerzu lub ogrzewając przy rozpuszczaniu – ciepły roztwór dodać bezpośrednio do maceratu, odwaru lub naparu,
  - ✓ ilość wody przeznaczoną do sporządzania odwaru, naparu lub maceratu należy zmniejszyć o ilość gramów rozpuszczalnika użytego do rozpuszczenia substancji stałych.

**Tabela 22. Odwary, napary maceraty – ogólne warunki wytrawiania.**

	<b>Maceraty</b>	<b>Odwary</b>	<b>Napary</b>
Substancje czynne w surowcu	Śluzy	Alkaloidy, saponiny i inne	Glikozydy nasercowe
Sporządzanie	1 cz. – 20 cz.	słabo działające: 1cz.- 20 cz. silnie działające: 1cz. - 100 cz.	ilość ściśle określona
Temp. rozpuszczalnika (wody) dodawanego do surowca	pokojowa	pokojowa	ok. 100 °C
Czas ogrzewania (łaźnia wodna)	-	30 min. powyżej 90 °C; lub łącznie 45 min w temp. 100 °C	15 min w temp. 100 °C
Czas pozostawienia po ogrzaniu	-	-	15 min.
Czas wytrawienia w temp. pokojowej	30 min.	-	-

### 14.1. Maceracja (*Maceratio*)

**Maceracja** to proces wytrawiania związków czynnych z przepisowo rozdrobnionego suchego surowca roślinnego w temperaturze pokojowej, wskazanym w monografii farmakopealnej rozpuszczalnikiem, najczęściej wodą lub roztworem wodno-etanolowym.

Wytrawianie trwa do momentu wyrównania stężeń mieszaniny związków czynnych między surowcem, a uzyskiwanym płynem. Proces wytrawiania można przyspieszyć przez częste mieszanie, a w niektórych przypadkach przez podwyższenie temperatury rozpuszczalnika. Z pozyskanego maceratu nie można uzyskać preparatów zagęszczonych.

W praktyce farmaceutycznej metoda ta jest wykorzystywana do otrzymania wielu maceratów z surowców zawierających śluz, takich jak:

- korzeń prawoślazu (*Althaeae radix*),
- nasiona lnu (*Lini semen*),
- korzeń żywokostu (*Symphyti radix*),
- liść podbiału (*Farfarae folium*),
- śluz dziki (*Malva sylvestris*).

Według FP IV z w/w surowców roślinnych należy przyrządzać tylko maceraty, nawet jeśli w receptce przepisano inaczej. Zwykle z 1 cz. surowca przyrządza się 20 cz. maceratu.

### Przebieg maceracji:

- macerację przeprowadza się przy użyciu wody o temperaturze pokojowej,
- surowiec grubo rozdrobniony lub całe nasiona (siemię lniane) opłukuje się niewielką ilością wody na lejku z gazą w celu usunięcia pyłu (cząstki surowca, ziarna skrobi):
  - ✓ nasiona lnu maceruje się w całości, ponieważ zawierają śluz w zewnętrznej warstwie naskórka, który łatwo przenika do wody,
- następnie surowiec przenosi się do naczynia, zalewa przepisana ilością wody o temperaturze pokojowej, dokładnie miesza i odstawia pod przykryciem na czas określony przepisem,
- po tym czasie otrzymany wyciąg precedza się przez podwójnie złożoną gazę lub płótno,
- pozostały surowiec przepłukuje się wodą i precedza się, a uzyskanym płynem uzupełnia się macerat do przepisanej ilości.

Maceracja stosowana jest też do otrzymywania nalewek z surowców słabo działających. Najczęściej stosuje się proporcje 1 cz. surowca na 5 cz. rozpuszczalnika, z czego otrzymujemy ok. 5 cz. nalewki; przykłady nalewek:

- *Tinctura Valerianae* – krople walerianowe (Syn.: *Tct. Polemoni, nalewka z kozłka lekarskiego*),
- *Tinctura Absinti* – nalewka z ziela piołunu,
- *Tinctura Crataegi* – nalewka z kwiatu głogu.

### Nasiona lnu (*Lini semen*, FP IV) w praktyce aptecznej:

- surowcem są wysuszone, dojrzałe nasiona lnu zwyczajnego (*Linum usitatissimum*), o kształcie jajowatym, barwie żółtobrunatnej lub czerwobrunatnej o powierzchni błyszczącej; bez zapachu i o smaku śluzowato-oleistym,
- nasiona lnu należą do grupy surowców śluzowych; zawierają polisacharydy - mieszaninę kwaśnych arabinoksylianów, galaktanów, ramnogalakturonianów, tworzących śluz o dużej lepkości,
- działanie/zastosowanie: nasiona lnu są stosowane do otrzymania maceratów lub kataplazm; można je również spożywać w całości po uprzednim namoczeniu w wodzie; służą także do otrzymania wartościowego oleju:
  - ✓ **macerat** z siemienia lnianego powleka błony śluzowe:
    - stosowany wewnętrznie - łagodzi stany zapalne śluzówki jamy ustnej, gardła i przewodu pokarmowego, dzięki czemu może być stosowany

pomocniczo w ostrych lub przewlekłych stanach zapalnych żołądka i jelit, w chorobie wrzodowej lub w stanach zapalnych gardła. Śluz powlekający przełyk i ścianę żołądka zapewnia izolację przed czynnikami drażniącymi, a przede wszystkim chroni przed kwaśnym sokiem żołądkowym,

- stosowany zewnętrznie - działa zmiękczająco i przeciwzapalnie na skórę
- ✓ **całe lub rozdrobnione/sproszkowane nasiona** należy spożywać po namoczeniu w wodzie:
  - zastosowanie: w zaparciach nawykowych lub podrażnieniach okrężnicy. Nasiona pęcznią, co zwiększa treść jelitową i pobudza perystaltykę. W trakcie kuracji należy dodatkowo nawodnić organizm. Surowiec wspomaga również obniżanie poziomu cholesterolu i cukru we krwi (ze względu na obecność nienasyconych kwasów tłuszczowych),
- ✓ **kataplazmy** - sporządza się ze sproszkowanych i odtłuszczonych nasion; mogą być stosowane w czyrakach, owrzodzeniach, ropniach lub zapaleniu tkanki podskórnej.

#### **Sporządzanie maceratu z nasion Inu:**

- odpowiednią ilość nasion Inu należy opłukać wodą w celu usunięcia pyłu i zanieczyszczeń,
- następnie opłukany surowiec zalewa się wodą o temperaturze pokojowej, miesza i odstawia na okres podany w przepisie (np. 30 minut),
- po tym czasie macerat należy odcedzić przez gazę, popłukać wodą i uzupełnić do wymaganej ilości,
- z 1 cz. surowca sporządza się 20 cz. maceratu.

Namoczone nasiona w wodzie o temperaturze pokojowej pokrywają się warstwą śluzu. Wskaźnik pęcznienia nie może być niższy niż 4 (\*).

(\* *Wskaźnik pęcznienia - jest to objętość, jaką zajmuje 1 gram substancji roślinnej p o spęcznieniu w roztworze wodnym w czasie czterech godzin; w przypadku nasion In u objętość ta łącznie z przylegającym śluzem musi wynosić co najmniej 4 ml.*

Surowców śluzowych nie wytrawia się w podwyższonej temperaturze:

- śluz wystarczająco łatwo przechodzi w temperaturze pokojowej do roztworu,
- w gorącej wodzie do rozpuszczalnika przenika skrobia tworząca niepotrzebny brunatno-mętny kleik.

## **14.2. Odwary (*Decocta*)**

Ta metoda sporządzania wyciągu nadaje się do wytrawiania tylko niektórych surowców roślinnych zawierających między innymi: alkaloidy, antrochinony, saponiny i garbniki. Nie wykonuje się odwarów z surowców zawierających glikozydy kardenolidowe i substancje śluzowe.

### **Odvary sporządza się głównie z surowców roślinnych:**

- twardych, o zwartej budowie tkankowej, jak: kory, korzenie, kłącza, nasiona, bulwy,
- zawierających substancje czynne, które nie są wrażliwe na wysokie temperatury (przez określony czas).

Większość surowców roślinnych wytrawia się lepiej przez dłuższe ogrzewanie w łaźni wodnej. Nie powinno się jednak gotować roślin, które pod wpływem temperatury tracą swoje właściwości (np. jemiola, tatarak) lub wydzielają skrobię (nasiona Inu) powodując zmętnieni i/lub zmianę barwy roztworu. Dlatego też z niektórych surowców przygotowuje się odwar pomimo przepisanej w receptce naparu.

Zazwyczaj, jeśli nie przepisano inaczej, z 1 cz. surowca roślinnego nie zawierającego substancji silnie działających przyrządza się 10 cz. odwaru (lekarz może zmienić te proporcje). Nie dotyczy to surowców roślinnych zawierających silnie działające substancje należące do wykazu B (np. *Ipecacuanhae radix*, *Belladonnae folium*), które sporządza się w innych proporcjach.

### **Surowiec zawierający substancje lecznicze z wykazu B (silnie działające):**

- dla surowców silnie działających powinna być podana przez lekarza masa surowca i wody:
  - ✓ najczęściej lekarz podaje po nazwie preparatu:
    - w formie ułamka ilość surowca roślinnego (licznik) i gotowego odwaru (mianownik),
      - np. *Ipecacuanhae radices decocti* 1,5 /120,0,
- jeżeli ułamka nie podano: przyrządza się z 1 cz. tych surowców 100 cz. odwaru.

### **Sporządzanie odwarów (FP IV)**

- odpowiednio rozdrobniony wysuszony surowiec roślinny zalewa się w **infuzorce** (\*) przepisaną ilością wody o temperaturze pokojowej, miesza się, przykrywa i umieszcza w łaźni wodnej:
  - ✓ ogrzewa przez 30 minut w temperaturze wyższej niż 90 °C,
- następnie naczynie zdejmuje się i otrzymany odwar precedza się przez gazę z cienką warstwą waty,
- pozostały surowiec przepłukuje się wrzącą wodą, którą po ochłodzeniu uzupełnia się odwar do przepisanej masy, cedząc uprzednio przez użytą watę.

### **Uwaga**

Jeśli w przepisie podano, że do wykonania odwaru należy użyć 100 – 200 ml wody to wystarczy całość ogrzewać przez 45 minut bez kontroli temperatury.

(\*) **Infuzorka** – porcelanowe naczynie używane w aptekach do otrzymywania naparów z ziół

Podczas 30 minutowego ogrzewania w łaźni wodnej, surowce twardsze (kora, kłącza, korzenie) zostają lepiej wytrawione niż w czasie 15 minutowego naparzenia (napary) – dlatego z tych surowców przyrządza się odvary.



Czasami sporządzanie odwarów poprzedza spęcznienie surowca w wodzie o temperaturze pokojowej. Dopiero po tym następuje proces właściwego wytrawienia surowca, przez dłuższy czas, wodą o temperaturze powyżej 90 °C. Ten sposób postępowania dotyczy surowców roślinnych, w których:

- zwarta budowa anatomiczna surowca utrudnia w innych warunkach dostateczne przenikanie rozpuszczalnika do wnętrza komórek,
- substancje czynne są dopiero rozpuszczalne w temperaturze powyżej 90 °C,
- substancje czynne nie są wrażliwe na temperatury powyżej 90 °C w określonym czasie.

#### **Niezdobności:**

- odwary są często stosowane z innymi lekami, dla których odczyn kwaśny może być niekorzystny – może nastąpić wytrącenie osadów lub rozkład substancji leczniczych.

#### **Przykłady surowców roślinnych stosowanych do sporządzania odwarów na zasadach ogólnych:**

- korzeń kozłka lekarskiego (*Valerianae radix*),
- liść szalwii lekarskiej (*Salviae folium*),
- kłącze pięciornika kurzego (*Tormentillae rhizoma*),
- kora dębowa (*Quercus cortex*),
- kora kruszyny (*Frangulae cortex*),
- korzeń rzewienia (*Rhei radix*),
- liść mącznicy (*Uvae ursi folium*).

#### **14.2.1. Odwary z surowców roślinnych zawierających alkaloidy**

Sole alkaloidów rozpuszczają się w wodzie znacznie lepiej niż wolne zasady. Do przygotowanie tego typu odwarów należy wodę zakwasić, ponieważ w środowisku kwasowym alkaloidy przechodzą w łatwo rozpuszczalne sole. W tym celu do wody dodaje się kwas organiczny (0,5 g kwasu cytrynowego na każde 100 ml wody).

#### **Przykład**

#### **Sporządzanie odwaru z korzenia wymiotnicy (FP IV)**

- **Korzeń ipekakuany, Korzeń Wymiotnicy (*Ipecacuanhae Radix*)**
  - ✓ surowiec stanowią podziemne części wymiotnicy (kłącze i korzeń) - ma gorzki, drapiący smak,
  - ✓ surowiec należy do wykazu B (zawiera nie mniej niż 2% alkaloidów obliczonych jako emetyna),
  - ✓ korzeń wymiotnicy zawiera alkaloidy działające poprzez drażnienie błony śluzowej żołądka, co w drodze odruchowej wywołuje wyzwolenie odruchu kaszlu. Nasila się również ilość wydzieliny powstającej w oskrzelach,

- ✓ działanie/zastosowanie: jako środek wykrztuśny lub w większych dawkach jako środek wywołujący wymioty.

### **Sporządzanie odwaru z korzenia wymiotnicy:**

- surowiec zalać się w infuzorce przepisaną ilością wody o temperaturze pokojowej, do której na każde 100 ml wody dodać 0,5 g kwasu cytrynowego i wymieszać,
- infuzorkę ogrzewać w wrzącej łaźni wodnej według ogólnych przepisów,
- jeszcze gorący odwar należy zubożnić dodając 25 kropli 10% roztworu amoniaku na każde 100,0 g użytej wody:
  - ✓ zubożnienie ma na celu poprawę trwałości i uniknięcie niezgodności.

### **Uwaga**

Odwar można sporządzić bez wytrawiania zastępując surowiec roślinny wyciągiem suchym z korzenia wymiotnicy (*Ipecacuanhae extractum siccum*) przez rozpuszczenie w wodzie oczyszczonej 1 cz. wyciągu suchego (zamiast 1 cz. surowca roślinnego)

- suchy wyciąg zawiera taką samą ilość alkaloidów (związków czynnych), co korzeń (2%) - dlatego odważa się równoważną jego ilość.

## **14.2.2. Odwary z surowców roślinnych zawierających saponiny kwaśne**

### ***Przykład***

### **Sporządzanie odwaru z pierwiosnka lekarskiego (FP IV)**

- **Pierwiosnek lekarski (*Primula veris*, prymula, prymulka, kluczyki)**
  - ✓ surowiec stanowią wysuszone, szarobrunatne podziemne części (kłącze i korzeń) o smaku drapiącym i gorzkawym; ma działanie wykrztuśne. Jest to wynikiem obecności w surowcu saponin, które drażnią błonę śluzową żołądka i w ten sposób, na drodze odruchowej, poprzez nerw błędny pobudzają odruch kaszlu. Pobudzenie to powoduje również zwiększenie ilości wydzieliny produkowanej w oskrzelach,
  - ✓ działanie/zastosowanie: w kaszlu mokrym jako środek wykrztuśny; w infekcjach górnych dróg oddechowych z zalegającą wydzieliną.

### **Uwaga**

Saponiny, w większych dawkach wywołują zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (wymioty, biegunka), stąd nie powinno się ich stosować w nadkwaśności i chorobie wrzodowej żołądka.

### **Odwar z korzenia pierwiosnka przygotowuje się poprzez:**

- zalanie połowy łyżki korzeni szklanką wody,
- następnie całość należy gotować przez ok. 5 minut i precedzić,
- dawkowanie: łyżka odwaru co 2-3 godziny.

Przy sporządzaniu odwarów z korzenia pierwiosnka: FP IV zaleca dodanie do wody wodorowęglanu sodu (0,1 g na 1,0 g surowca):

- na wytrawienie kwaśnych saponin z surowca duży wpływ wywiera stężenie jonów wodorowych,
- ich wytrawianie najpełniej zachodzi w środowisku obojętnym (pH 7),
- dodatek wodorowęglanu sodu pozwala na zobojętnienie kwaśnych saponin - zobojętnia środowisko umożliwiając ich wytrawienie.

### **Sporządzanie odwaru z korzenia mydlnicy lekarskiej**

- **Korzeń z mydlnicy lekarskiej (*Saponariae radix*)**
  - ✓ surowiec stanowią podziemne części mydlnicy lekarskiej o średnicy około 1 cm, lekko bruzdowane, czerwono-brunatne, zawierające saponiny trójterpenowe o nazwie saporubina,
  - ✓ działanie/zastosowanie: saponiny zawarte w surowcu podrażniają błony śluzowe, pobudzając ich czynności wydzielnicze, w szczególności błony gardła i oskrzeli, co prowadzi do rozrzedzenia zalegającego śluzu i wyzwolenia odruchu kaszlu. Wyciągi mają zastosowanie jako środek wykrztuśny w nieżytach górnych dróg oddechowych z zalegającą wydzieliną; wzmagają też wytwarzania żółci i uwalnianie jej.

#### **Uwaga**

Sporządzenie odwaru z korzenia mydlnicy lekarskiej nie wymaga alkalizowania środowiska, ponieważ zawarte w surowcu saponiny są dobrze rozpuszczalne w wodzie lekko kwaśnej:

- w wodzie o środowisku alkalicznym są mniej trwałe i dodatek związków alkalicznych (tutaj zobojętniających środowisko) nie jest wskazany.

Odwaru nie należy stosować w nieżytych i chorobie wrzodowej żołądka. Surowiec, zwłaszcza w większych dawkach może powodować podrażnienia błon śluzowych żołądka i jelit.

### **14.3. Napary (*Infusa*)**

Napar przygotowuje się z roślin mających w składzie substancje wrażliwe na działanie wysokiej temperatury przez dłuższy czas. Przykładowo są nimi surowce bogate w olejki eteryczne, takie jak: mięta, lawenda, melisa, eukaliptus i koper włoski, które pod wpływem wysokiej temperatury wody mogłyby ulec zniszczeniu.

Napary, zgodnie z zaleceniem FP IV, sporządza się wyłącznie z surowców zawierających glikozydy o działaniu nasercowym, jak:

- Liście naparstnicy purpurowej (*Digitalis purpureae folium*),
- Liście naparstnicy wełnistej (*Digitalis lanatae folium*),
- Ziele miłki wiosennej (*Adonis vernalis herba*),
- Ziele konwalii (*Convallariae maialis herba*).

Napary z tych surowców sporządza się nawet jeśli w recepturze przepisano wykonanie z nich odwaru:

- przygotowuje się je z surowców roślinnych zawierających glikozydy kardenolidowe,
- glikozydy kardenolidowe łatwo ulegają rozkładowi pod wpływem enzymów występujących w surowcu roślinnym:
  - ✓ zalanie surowca wrzącą wodą unieczynnia enzymy hydrolityczne, co zapobiega rozkładowi glikozydów:
    - dlatego z tych surowców roślinnych należy sporządzać wyłącznie napary,
    - krótkie ogrzewanie (15 minut) nie ma większego wpływu na rozkład substancji czynnej.

### **Do poprawienia smaku naparów stosuje się:**

- dodatek środków słodzących:
  - ✓ do ich słodzenia należy użyć sacharyny w ilości 0,01 g zamiast 6,0 g cukru lub 10,0 g syropu,
  - ✓ różnicę między zapisaną ilością cukru lub syropu, a użytą ilością sacharyny uzupełnia się wodą oczyszczoną,
  - ✓ FP IV zezwala również na słodzenie naparów naparstnicy dodatkiem glicerolu,
  - ✓ glicerydy nasercowe z miłka i konwalii - są mniej wrażliwe, dlatego do sporządzanych z nich naparów można dodać inne leki zawierające cukier np. Neospasminum.

### **Uwaga**

W roztworach cukrów mogą rozwijać się drobnoustroje (np. z rodziny *Bacillus subtilis*, pleśnie), które z kolei szybko rozkładają glikozydy naparstnikowe; dlatego naparów z liści naparstnicy nie wolno słodzić ani cukrem, ani syropem – nawet jeśli przepisano je w recepturze.

### **Sporządzanie naparów:**

- odpowiednio rozdrobniony wysuszony surowiec roślinny zalewa się w ogrzanej infuzorce przepisana ilością wrzącej wody, przykrywa i ogrzewa we wrzącej łaźni wodnej przez 15 minut często mieszając,
- następnie naczynie zdejmuje się i **odstawia** na 15 minut, okresowo mieszając,
- otrzymany napar przecedza się przez gazę i cienką warstwę waty,
- pozostały surowiec przepłukuje się wrzącą wodą, którą po ochłodzeniu uzupełnia się napar do przepisanej masy, przecedzając uprzednio przez użytą gazę z watą.

## 15. Suszenie i rozdrabnianie substancji stałych, w tym roślinnych

Technologia produkcji preparatów leczniczych to wiedza na temat sposobów uzyskiwania określonej formy leku, która spełnia postawionym jej wymaganiom jakościowym. Prawie każdy preparat leczniczy jest wytwarzany z zastosowaniem kilku różnych technologii, a o ich wyborze decyduje wiele czynników, głównie jakościowych i ekonomicznych.

Dogłębna znajomość procesów technologicznych pozwala wykorzystać maksymalnie ich efektywność, aby w końcowym efekcie uzyskać odpowiedniej jakości surowiec lub końcową postać farmaceutyczną.

Najczęściej stosowanym procesem jednostkowym jest suszenie surowców i produktów przejściowych.

Obecność rozpuszczalników w surowcach czy preparatach leczniczych, w większości wpływa niekorzystnie na ich trwałość przyczyniając się do zmian chemicznych czy mikrobiologicznych.

### Surowce roślinne

Surowce roślinne wykorzystywane do produkcji leków pochodzą zasadniczo z dwóch źródeł:

- upraw w wyspecjalizowanych gospodarstwach rolnych; to główne źródło zapewniające:
  - ✓ jednorodność surowca (pod względem zawartości substancji czynnych),
  - ✓ możliwość systematycznej kontroli warunków uprawy, odpowiedniego nawożenia i prowadzenia zabiegów, co w końcowym efekcie pozwala na zwiększenie wydajności hodowli i uzyskania surowca o lepszej jakości,
  - ✓ koncentrację jednego gatunku na określonym obszarze,
  - ✓ wprowadzanie wydajniejszych odmian hodowlanych,
- zbioru ze stanowisk naturalnych:
  - ✓ zapewnia około 15 % zapotrzebowania na zioła,
  - ✓ stanowi również główne źródło kilkudziesięciu surowców leczniczych, które trudno jest pozyskać z upraw np.: brzozy, pokrzywy, głogu, mniszka czy podbiału.

W Polsce uprawia się na większą skalę między innymi miętę pieprzową, koper włoski, rumianek pospolity, kozłek lekarski, naparstnicę wełnistą, a także niektóre gatunki objęte częściową ochroną. Wymaga to jednak uzyskania zgody od organów zajmujących się ochroną środowiska.

Tylko niewielka ilość pozyskiwanego surowca roślinnego ulega natychmiastowemu przetworzeniu do leków. Większa część zostaje poddana technologicznym procesom

**stabilizacji.** Mają one na celu zatrzymanie przemian zachodzących w materiale roślinnym - tak, aby jak najdłużej zachował swoje właściwości. Najczęściej osiąga się to poprzez częściowe lub całkowite odparowanie wody, co zapobiega psuciu się lub pleśnieniu surowca, a także prowadzi do zmniejszenia rozwoju drobnoustrojów, ograniczenia przebiegu przemian enzymatycznych i pozwala na wydłużenie okresu trwałości surowca.

Przy suszeniu surowców roślinnych:

- dąży się do uzyskania małej zawartości wody w surowcu (5-12 %),
- do każdego surowca stosuje się odpowiednią temperaturę:
  - ✓ wrażliwe na wyższe temperatury są surowce zawierające np.: olejki lotne, witaminy lub estry,
  - ✓ przy suszeniu surowców zawierających te substancje nie należy przekraczać temperatury 35 st. Celsjusza,
  - ✓ czasem stosuje się suszenie 2 etapowe np. przy suszeniu glikozydów nasercowych najpierw 30°C, potem 100°C. Ma to na celu wykorzystanie enzymów roślinnych do przeprowadzenia korzystnych z punktu widzenia dostępności farmaceutycznej przemian biochemicznych w surowcu.

## 15.1. Suszenie

Suszenie jest to jednostkowa operacja technologiczna mająca na celu usunięcie lub zredukowanie z przetwarzanego materiału wody lub innego rozpuszczalnika przez ich odparowanie. Rozpuszczalnik musi przejść w fazę gazową.

Wyciskanie czy odwirowanie nie jest procesem suszenia!

Zasadniczo suszenie można przeprowadzić za pomocą dwóch procesów:

- suszenia naturalnego i odwadniania mechanicznego,
- suszenia sztucznego opartego na źródle energii (temperatura, ciśnienie).

Wyróżniamy m.in.:

- suszenie termiczne - jest to metoda polegająca na usunięciu rozpuszczalnika (np. wody) z materiału za pomocą suszenia w podwyższonej temperaturze, pod normalnym lub zmniejszonym ciśnieniem,
- suszenie próżniowe - jest to metoda polegająca na usunięciu rozpuszczalnika (np. wody) pod zmniejszonym ciśnieniem, bez udziału powietrza jako czynnika suszącego,
- suszenie rozpyłowe, inaczej rozpryskowe - jest metodą odwadniania produktów w postaci roztworu lub koloidalnej (zawiesin) do postaci proszku,
- suszenie liofilizacyjne polega na wysuszeniu zamrożonego materiału pod zmniejszonym ciśnieniem na drodze sublimacji lodu.

Suszenie najczęściej opiera się na **zasadzie konwekcji** – ten sam czynnik może dostarczać ciepło i odprowadzać odparowaną wodę. Czynnikiem grzewczym może być powietrze lub przegrzana para wodna.

Suszenie jest jednym z najbardziej energochłonnych procesów w technologii farmaceutycznej. Ilość zużytej energii zależy głównie od:

- właściwości fizykochemicznych materiału suszonego,
- ilości materiału suszonego,
- rozwiązań konstrukcyjnych w stosowanych urządzeniach do suszenia.

Stąd zawsze, gdy jest to możliwe, przed suszeniem należy stosować inne sposoby usuwania cieczy, np. odwirowanie lub wyciskanie na prasach.

Najczęściej usuwaną z ciał stałych cieczą jest woda, a czynnikiem suszącym, odbierającym ciecz, jest powietrze.

### **Szybkość parowanie rozpuszczalnika jest zależna od:**

- rodzaju rozpuszczalnika,
- temperatury rozpuszczalnika – im temperatura wyższa, tym ciecz paruje szybciej (tym więcej cząsteczek będzie miało dostatecznie dużą energię kinetyczną, aby opuścić powierzchnię cieczy),
- wielkości powierzchni suszonego produktu – im większa tym rozpuszczalnik paruje szybciej,
- stosowanego ciśnienia - temperaturę wrzenia można zwiększyć lub zmniejszyć zmieniając ciśnienie cieczy; im niższe ciśnienie tym niższa temperatura wrzenia danej cieczy,
- ruchu powietrza w otoczeniu parującej cieczy – im większy ruch powietrza tym ciecz paruje szybciej; ruch powietrza powinien być równomierny,
- wilgotności powietrza w otoczeniu parującej cieczy – im wilgotność większa tym ciecz paruje wolniej,
- zawartości wody w zewnętrznej powierzchni ciała stałego – podczas procesu suszenia najszybciej wyparowuje warstwa wody z zewnętrznej powierzchni ciała stałego (tzw. wilgoć powierzchniowa),
- zawartości wody adsorpcyjnej - podczas suszenia uwalnia się tylko częściowo i tylko przy użyciu energii cieplnej,
- struktury ciała stałego - ze strukturą porowatą ciała stałego może się też wiązać obecność wilgoci związanej fizykomechanicznie tzw. wiązaniem kapilarnym (wilgoć kapilarna):
  - ✓ wilgoć kapilarna to woda lub inny rozpuszczalnik wypełniający pory i sieć naczyń włosowatych (kapilar) znajdujących się w materiale porowatym.

### **Czynniki uwzględniane podczas doboru parametrów procesu suszenia, to m.in.:**

- właściwości surowca: skład, struktura, budowa chemiczna:
  - ✓ w zależności od właściwości materiału suszonego stosuje się też indywidualne rozwiązania technologiczne,
- rozmieszczenie związku czynnego w surowcu (roślinnym, chemicznym),
- temperatura suszenia – indywidualny dobór,
- stosowane ciśnienie,
- wpływ tlenu,
- odpowiednie rozdrobnienie materiału przed suszeniem (np.: surowiec roślinny) - im cząstki mniejsze tym suszenie zachodzi szybciej.

### **W technologii farmaceutycznej suszenie prowadzone jest:**

- na małą skalę, w aptekach, laboratoriach – stosując głównie suszarki komorowe (atmosferyczne) lub próżniowe pracujące pod zmniejszonym ciśnieniem,
- na dużą skalę przemysłową: w zależności od potrzeb producenta: w suszarkach próżniowych, komorowych, tunelowych, bębnowych rozpryskowych, wieżowych, szybowych lub innych.

## **15.2. Rodzaje suszarek**

Materiały podlegające suszeniu różnią się postacią, właściwościami fizyczno-chemicznymi czy wielkością. Suszenie prowadzone jest w różnych warunkach, z wykorzystaniem różnych metod suszenia, z czym łączą się urządzenia o różnych konstrukcjach.

### **Kryteria podziału suszarek**

Ogólnie urządzenia te można podzielić według:

- rodzaj działania:
  - ✓ suszarki o działaniu okresowym i ciągłym, sporadycznie o działaniu cyklicznym/pulsacyjnym,
- sposobu doprowadzenia ciepła:
  - ✓ suszarki konwekcyjne, w których ciepło potrzebne do odparowania rozpuszczalnika zawartego w materiale suszonym dostarczane jest przez gorące powietrze (ewentualnie spaliny),
  - ✓ suszarki kontaktowych, w których następuje bezpośredni kontakt materiału suszonego z gorącą powierzchnią (np. w suszarki walcowe),
  - ✓ suszarki radiacyjne, w których ciepło przekazywane jest drogą promieniowania (od specjalnych elementów grzejnych),
- kierunku przepływu materiału suszonego i powietrza w suszarce:
  - ✓ współprąd - stosowany jest w przypadkach, gdy materiał wysuszony nie powinien stykać się z gorącym powietrzem, tak jak ma to miejsce w przypadku przeciwpływu; metoda ta zapewnia „łagodniejszy” przebieg suszenia,
  - ✓ przeciwpływu - jego stosowanie zapewnia większą wydajność od „współprądu”, jednak suszony materiał może ulec mechanicznym defektom (pękanie powierzchni),
  - ✓ prąd mieszany,
- ciśnienia panującego w suszarce:
  - ✓ rozróżniamy suszarki atmosferyczne i próżniowe,
  - ✓ w suszarkach atmosferycznych najczęściej zmiennymi parametrami są: temperatura, czas i przepływ powietrza,
  - ✓ suszenie próżniowe polega na odsysaniu pary uchodzącej z ogrzewanego materiału,
  - ✓ suszenie pod próżnią stosuje się w celu obniżenia temperatury procesu,
- zastosowanych rozwiązań konstrukcyjnych.



## Przykładowe rodzaje suszarek stosowanych w technologii farmaceutycznej w zależności od rozwiązań konstrukcyjnych

- suszarki komorowe (atmosferyczne),
- suszarki próżniowe,
- suszarki tunelowe,
- suszarki walcowe,
- suszarki fluidyzacyjne,
- suszarki rozpyłowe,
- suszarki liofilizacyjne,
- suszarki ultradźwiękowe.

### Suszarki komorowe (atmosferyczne)



- na ogół w kształcie szafek z izolowanymi ścianami i hermetycznym zamknięciem,
- suszenie w temp. 15 – 250 °C,
- wewnątrz wyposażone w półki, na których rozkłada się tace z cienką warstwą materiału suszonego,
- ogrzewanie energią elektryczną, wyposażenie w układ sterowniczy,
- regulowany przepływ powietrza i powietrza z parą wodną (wlot i wylot), regulowany wywietrznik (najczęściej w górnej części komory) i wentylator,
- suszenie typu konwencyjnego:
  - ✓ dostarczenie do wilgotnego materiału odpowiednio dużej ilości energii cieplnej, tak aby woda znajdująca się wewnątrz tkanek przeszła w stan gazowy i następnie w takiej formie jest usuwana,
  - ✓ ciepło jest dostarczane od powietrza do wilgotnego materiału, a następnie transportowane do jego wnętrza (ruch wody wewnątrz materiału),
  - ✓ powietrze odpływa od materiału wraz z wyparowaną wodą, pełniąc jednocześnie rolę nośnika ciepła oraz wody,
  - ✓ podczas trwania całego procesu temperatura oraz zawartość wody suszonego materiału ulega ciągłej zmianie,
  - ✓ zalety: prostota, stosunkowo niski koszt uzyskania produktu (energia)
  - ✓ wady:
    - największe zmiany fizyko -chemiczne w tkankach produktów spośród metod suszenia,
    - zmiana barwy, struktury, tekstury, smaku, aromatu, ilości substancji czynnych (przy długotrwałym suszeniu w wysokich temperaturach),
- zastosowanie:
  - ✓ stanowią wyposażenie większości aptek i laboratoriów,
  - ✓ stosowane do suszenia niewielkich ilości wilgotnego materiału termostabilnego,
  - ✓ długi czas suszenia i wysoka temperatura mogą niekorzystnie wpływać na jakość suszonego materiału,
    - może nastąpić rozkład substancji czynnych zwłaszcza przy mieszaninach wieloskładnikowych (np. w surowcach roślinnych).

## **Suszarki próżniowe**

- wygląd szafki - podobne do suszarek komorowych,
- zmniejszenie ciśnienia wewnątrz komory uzyskuje się przy pomocy pomp olejowych lub wirnikowych pomp próżniowych,
- czynnikiem grzejącym jest zastosowana przeponowo para wodna,
- konstrukcja urządzeń zapewnia wytrzymałość na różnicę ciśnienia (wewnątrz i na zewnątrz komory),



- w porównaniu do suszenia konwekcyjnego:
  - ✓ zastosowanie próżni:
    - obniżone ciśnienie powoduje zmniejszenie prężności pary wodnej oraz większą różnicę temperatury pomiędzy produktem a otoczeniem, co znacząco zwiększa szybkość odparowania wody,
    - suszenie próżniowe zachodzi bez udziału powietrza jako czynnika suszącego,
  - ✓ zmiana sposobu wymiany ciepła: ciepło nie jest dostarczane razem z powietrzem, ale w wyniku przewodzenia lub promieniowania,
  - ✓ usuwanie wody następuje w niższych temperaturach, a szybkość procesu jest większa,
  - ✓ oszczędność energii o 60 -80%,
  - ✓ zdolność do pracy jest niezależna od warunków otoczenia,
  - ✓ lepsza jakość produktów,
- zalety:
  - ✓ możliwość suszenia wilgotnego materiału w niskich temperaturach przy jednoczesnym skróceniu czasu procesu pozwala na zachowanie barwy, smaku, aromatu suszonego materiału,
  - ✓ szerokie zastosowanie do suszenia materiałów termolabilnych, łatwo utleniających się oraz higroskopijnych,
  - ✓ dodatkowo możliwość usuwania resztek palnych cieczy (rozpuszczalników z procesu ekstrakcji, krystalizacji i innych).

### **Suszarki tunelowe (tunelowe, wózkowe, taśmowe)**

- przeznaczenie - do suszenia dużych ilości surowców na skalę przemysłową,
- suszarki tunelowe są podobne do komorowych - działają w sposób ciągły,
- suszarki są wyposażone w system ogrzewania, a cyrkulacja powietrza prowadzona jest za pomocą wentylatorów (cyrkulacja prosta, przeciwpądowa lub krzyżowa),



- w suszarkach tych materiał poddawany procesowi suszenia, na taśmach lub wózkach, przesuwa się w tunelu, przez który przepływa czynnik suszący,
- długość tuneli dochodzi do 60 m. Suszenie materiału może odbywać się przeciwnieprądowo, współprądowo lub w sposób mieszany, z podgrzewaniem czynnika suszącego lub bez podgrzewania,
- w suszarkach tunelowych, wózkowych i taśmowych wykorzystywane są podobne rozwiązania technologiczne, jednak różnią się pod względem konstrukcyjnym.

### Suszarki walcowe



Suszarka walcowa przemysłowa

- podstawą są cylindryczne walce ogrzewane od wewnątrz,

- usuwanie wilgoci z suszonego materiału następuje najczęściej z równoczesnym przepływem powietrza przez suszarkę,
- wysuszony materiał na ściankach walców zdejmuje się przy pomocy noży – skrobaków, a następnie rozdrabnia się,
- stosuje się też suszarki walcowo – próżniowe,
- krótki czas suszenia,
- stosowane np. do suszenia wodnych wyciągów roślinnych w temp. 100-110°C,
- wady:
  - ✓ suszony surowiec osiąga taką samą temperaturę jak walce, co może niekorzystnie wpływać na jakość suszonego materiału; może nastąpić rozkład substancji czynnych zwłaszcza w mieszaninach wieloskładnikowych (np. surowce roślinne).

### Suszarki fluidyzacyjne

- w suszarkach fluidalnych materiał suszący, w postaci lekkich cząstek, jest zawieszony, unoszony i suszony w strumieniu gorącego powietrza,
- na wilgotny materiał trafia prąd gorącego suchego czynnika suszącego (powietrza); lekkie wysuszone cząsteczki unoszą się ku górze i osiadają na przegrodach filtracyjnych, skąd po ustaniu osuszania, są strząsane mechanicznie do zasobnika,
- duży styk czynnika suszącego z powierzchnią wilgotnego materiału,
- szybkość strumienia powietrza i temperatura są ściśle regulowane,
- zastosowanie: do medycznych preparatów ziołowych, proszków złożonych czy granulek.

### Suszarki rozpyłowe



Suszarka rozpyłowa laboratoryjna



- zasada działania polega na rozpyleniu płynnego materiału atomizerem, w postaci subtelnie rozdrobnionych kropli (mgły) w strumieniu gorącego czynnika suszącego, najczęściej powietrza. Wyszuszone krople, w postaci proszku, przesuwiają się z prądem gazu do dolnej części komory. Wyszuszenie kropli następuje w ułamku sekundy. Krótki czas suszenia sprawia, że substancje termolabilne w zetknięciu z gorącym powietrzem nie ulegają zmianie:
  - ✓ krople mają średnicę 10 – 200  $\mu\text{m}$ ,
  - ✓ przykładowo rozpylenie 1  $\text{dm}^3$  cieczy w kroplach o średnicy 20  $\mu\text{m}$  może spowodować rozwinięcie jej powierzchni nawet do 300  $\text{m}^3$ ,
- ogrzany gaz może być wprowadzony razem z substancją suszącą w tym samym kierunku lub przeciwnie,
- jedna z niewielu metod pozwalająca na uzyskanie sproszkowanego produktu z cieczy surowcowej w postaci roztworu, emulsji, zawiesiny, stopionej cieczy lub płynnej pasty. Wyszuszony produkt można w razie potrzeby przerobić na proszek, granulki, wydrążone kulki lub aglomeraty,
- w użyciu są suszarki z możliwością:
  - ✓ suszenia w warunkach jałowych,
  - ✓ z regeneracją rozpuszczalnika (cykl zamknięty),
  - ✓ zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym m.in. do:
    - otrzymywanie suchych wyciągów roślinnych – najczęściej stosowana metoda w produkcji suchych ekstraktów, herbatek instant,
    - otrzymywanie proszków substancji leczniczych: m.in.: do wziewów, insulin,
    - otrzymywanie niektórych substancji pomocniczych, jak: krzemionka koloidalna, celuloza mikrokrystaliczna; niektórych substancji amorficznych (np. mieszaniny polimerów),
    - skuteczna metoda do suszenia materiałów termolabilnych pozwalająca zachować ich aktywność biologiczną, pod warunkiem doboru odpowiednich parametrów,
  - ✓ metoda elastyczna pod względem wydajności – strumienie surowca mogą wynosić od kilku kg do kilku ton/h,
- przykładowe produkty spożywcze suszone rozpyłowo:
  - ✓ mleko w proszku,
  - ✓ niektóre gatunki kawy rozpuszczalnej,
  - ✓ produkty spożywcze typu „instant”.

## Suszarki liofilizacyjne - suszenie sublimacyjne



Suszarka liofilizacyjna laboratoryjna

- liofilizacja polega na wysuszeniu zamrożonego materiału pod zmniejszonym ciśnieniem na drodze sublimacji lodu,
- stosowanie niskich temperatur umożliwia suszenie termolabilnych substancji czynnych, wykluczając działanie enzymów i mikroorganizmów,
- zasada działania:
  - ✓ lód przy ciśnieniu poniżej 6 kPa (4,58 mm Hg) może sublimować, tj. przejść z fazy stałej w gazową z pominięciem fazy ciekłej. Przejście to jest związane z zapotrzebowaniem ciepła, którego ilość zależy od temperatury i ciśnienia. W tych warunkach cząsteczki wody z powierzchni lodu sublimują do fazy gazowej i odwrotnie,
  - ✓ cząsteczki wody usuwane są na bieżąco z otoczenia lodu przy użyciu prądu powietrza lub za pomocą adsorbentów; masa lodu stopniowo maleje, aż do jej zaniku,
- proces ten składa się z kilku etapów:
  - ✓ rozłożenie suszonego materiału na półkach i zamrożenie go (najczęściej stosowane temperatury: -40 do -60 °C),
  - ✓ wytworzenie próżni,
  - ✓ suszenie sublimacyjne: dostarczenia ciepła do podtrzymania parowania lodu i wymrożenie wytworzonej pary wodnej,
  - ✓ dosuszenie – końcowy etap, którego celem jest usunięcie wody adsorpcyjnej,
- **zastosowanie suszenia sublimacyjnego w praktyce farmaceutycznej**
  - ✓ przy produkcji surowic, szczepionek, hormonów, enzymów, antybiotyków, witamin, niektórych fito preparatów oraz specjalistycznych białkowych odżywek dla dzieci z zespołem złego wchłaniania,

- ✓ niektóre z tych preparatów suszy się w fiolkach lub ampułkach, w których po zamknięciu są przechowywane,
- ✓ możliwe jest prowadzenie liofilizacji w warunkach aseptycznych.

### **Suszarki mikrofalowe**

- suszenie mikrofalowe głównie stosuje się do szybkiego suszenia, szczególnie cienkich warstw,
- ogrzewanie mikrofalowe dociera do każdej części suszonego materiału w tym samym czasie; powoduje to skrócenie czasu suszenia i ograniczenie przemian biologicznych,
- otrzymany produkt ma porowatą strukturę (spowodowane drganiami polarnych cząsteczek) o jakości zbliżonej do suszenia liofilizowanego,
- stosuje się też metody łączone jak np. mikrofalowo – próżniowe,
- wykorzystanie: w aptekach, laboratoriach i w przemyśle,
- zalety:
  - ✓ pozwala na uzyskanie sproszkowanego produktu z surowca w postaci płynnej, pasty, emulsji itp.,
  - ✓ metoda niezwykle elastyczna – poprzez dobór odpowiednich parametrów procesu można otrzymać produkt o zakładanych parametrach (wielkość cząstek, wilgotność), zachowujący w pełni swą aktywność biologiczną,
  - ✓ szybkie i skuteczne suszenie materiałów termolabilnych zachowujących w pełni swą aktywność biologiczną,
  - ✓ duża skuteczność - zmniejszanie się masy niektórych surowców (zwłaszcza roślinnych) może wynosić nawet ok. 80%,
- ✓ w zależności od wielkości urządzeń, jednoczesny wsad surowca może wynosić od kilku kg do kilku ton/h.



## 16. Proszki oficynalne stosowane w aptece, podział i zasady sporządzania

Opis leku aptecznego znajduje się w Art. 2 ust. 10 ustawy Prawa farmaceutycznego:

„Lek apteczny (inaczej farmakopealny, oficynalny, galenowy) to produkt leczniczy sporządzony w aptece zgodnie z przepisem przygotowania zawartym w Farmakopei Polskiej lub farmakopeach uznawanych w państwach członkowskich Unii Europejskiej przeznaczony do wydawania bezpośrednio w tej aptece”.

Zatem leki apteczne:

- nie są sporządzane, w odróżnieniu od leków recepturowych, na zapotrzebowanie konkretnego pacjenta,
- nie są zapisane w receptce od lekarza,
- muszą być wykonane na podstawie składu określonego w Farmakopei Polskiej lub z innego kraju, który jest członkiem UE, czyli ich skład nie może być dowolny,
- są wykonane na tzw. „skład apteki”, po to, aby w razie pojawienia się zapotrzebowania były natychmiast dostępne,
- są wydawane bez recepty,
- wydawanie jest zawsze pełnopłatne.

**Proszki** to stosunkowo prosta postać leku przeznaczona do stosowania:

- wewnętrznego (*Pulveres ad usum externum*),
- zewnętrznego (*Pulveres ad usum internum*).

**Proszki (*Pulveres*) należą do stałych postaci leku, z przeznaczeniem do stosowania wewnętrznego i zewnętrznego lub do sporządzania innych postaci leków (roztwory, zawiesiny, granulat, tabletki, drażetki, maści, pasty).**

**Skład proszków powinien być jednolity (homogeny), a poszczególne składniki, cząstki substancji leczniczych wraz z substancjami pomocniczymi, powinny być równomiernie sproszkowane.**

Jedną z pierwszych metod zastosowanych w celu poprawy biodostępności substancji czynnych zawartych w leku było ich rozdrabnianie w młynkach. W jej trakcie z substancji stałych (zbrylonych lub krystalicznych), otrzymujemy sypkie proszki, o ściśle określonym rozmiarze ziaren.

Proszki są jedną z najstarszych postaci leków, ich opis znajduje się np. w papirusie Ebersa.

Zmniejszenie rozmiarów cząstek proszku powoduje zwiększanie powierzchni z jakiej substancja czynna może przenikać do organizmu. Dzięki odpowiedniemu rozdrobnieniu zwiększa się więc skuteczność leku, przykładowo:

- rozdrobnienie kryształu o krawędzi 1 cm do cząstek o wielkości 0,1 mikrometra zwiększa jego powierzchnię z 6 cm<sup>2</sup> do około 60 m<sup>2</sup>.

Pomimo stale zwiększającej się liczby preparatów gotowych, w aptece wciąż są wykonywane proszki recepturowe. Przewagą tej postaci leku recepturowego nad gotowymi preparatami jest możliwość indywidualnego doboru dawki substancji leczniczej. Farmaceuta w aptece ma możliwość przygotowania leku, odpowiedniego dla każdego pacjenta.

Gotowe przemysłowe preparaty najczęściej występują w postaci kilku dawek. Zwykle są one dobrane z myślą o pacjentach dorosłych. Natomiast tylko sporadycznie spotyka się gotowe preparaty w bardzo małych dawkach, skierowane do pacjentów pediatrycznych.

Proszki kojarzą się prawie wyłącznie z recepturowymi postaciami leku. Faktycznie stanowią jedną z podstawowych postaci leku robionego, ale mogą także stanowić bazę do wytwarzania, w dalszych procesach technologicznych, innych form preparatów leczniczych, jak tabletki, kapsułki, zawiesiny czy roztwory.

Sproszkowane substancje czynne to dogodna postaci leku pozwalająca na dostosowanie prawie każdej kuracji doustnej do potrzeb konkretnego pacjenta, w zależności od wieku, masy ciała, chorób towarzyszących, a także przyjmowania innych leków.

Proszki stosowane są bezpośrednio, zarówno zewnętrznie jak i wewnętrznie. Mogą być podawane:

- w formie stałej:
  - ✓ doustnie,
  - ✓ wziewnie,
  - ✓ parenteralnie (pozajelitowo),
  - ✓ transdermalnie\* (przezskórnie),
- w formie roztworów czy zawiesin, po uprzednim rozpuszczeniu proszku.

### **Uwaga**

Jeżeli stosowane są do sporządzania płynnych preparatów do oczu lub płynów infuzyjnych, muszą spełniać wymagania farmakopealne dotyczące danej postaci leku.

*\* **Transdermalny system terapeutyczny (TST)** to lek w postaci plastra uwalniający substancję leczniczą z zaprogramowaną szybkością przez określony czas.*

Oprócz „tradycyjnego” zastosowania proszki mogą stanowić **etap przejściowy** do wytworzenia tak popularnych postaci leku jak tabletki czy kapsułki.

Mieszanka sproszkowanych substancji leczniczych i pomocniczych musi być odpowiednio rozdrobniona, homogenna i powinna posiadać odpowiednie właściwości

sypkościowe decydujące o jej przydatności w procesach technologicznych. Wielkość ziarna masy proszkowej i samej substancji leczniczej ma znaczenie w osiągnięciu optymalnych warunków produkcyjnych leku.

Proszki są stałą postacią leku złożoną ze stałych, sypkich i suchych cząstek o odpowiednim stopniu rozdrobnienia. Wielkość ziarna masy proszkowej wpływa na:

- szybkość rozpuszczania leku *in vivo* (w ustroju żywym), co z kolei ma wpływ na poziom absorpcji i na czas w jakim następuje początek aktywności terapeutycznej,
- na odpowiednie wypełnienie aparatury wytwórczej np. matrycy w tabletkarce czy kapsułkarce,
- na kontrolę masy gotowej postaci leku podczas produkcji stałych postaci leku.

## 16.1. Kryterium podziału

Proszki można podzielić według różnych kryteriów, np.: zależnych od rozdrobnienia, drogi podania, zawartości składników aktywnych, itp.

### A. W zależności od rozdrobnienia

Rozdrabnianie ma ułatwiać rozpuszczanie związków i przyspieszenie zachodzenia reakcji chemicznych. Dodatkowo odpowiednio rozdrobnione substancje czynne stanowią półprodukt pozwalający, po połączeniu z substancjami pomocniczymi, na wytworzenie stałych postaci leku. Farmakopea Polska rozróżnia 4 stopnie sproszkowania substancji wykorzystywanych w recepturze (Tabela str.76).

Wielkość cząsteczek ma znaczenie decydujące do zaliczenia sypkiej substancji leczniczej do proszku, wg FP VI:

- proszki doustne - cząstki do 0,5 mm,
- proszki do użytku zewnętrznego - cząstki do 0,16 mm,
- proszki zmikronizowane - cząstki do 10  $\mu$ m.

Składniki proszków powinny być równomiernie sproszkowane i jednolicie rozproszone.

W aptece, do rozdrabniania niewielkich porcji substancji, wykorzystuje się głównie pozbawione błyszczącej glazury moździerz porcelanowe o szorstkiej powierzchni (zwiększenia stopnia tarcia) lub coraz częściej miksery recepturowe. W innych krajach zastosowanie mają również moździerze szklane lub wykonane z żywicy melaminowej, jednak nie sprawdzają się do mikronizacji substancji.

Skuteczność procesu rozdrabniania zależy od wielu elementów jak od: ilości rozcieranej substancji, szorstkości powierzchni moździerza, kształtu pistla, częstości zeszkrobywania proszku przylegającego do powierzchni moździerza i pistla oraz od włożonej siły.

W technologii farmaceutycznej do rozdrabniania substancji korzystamy z różnych technik, jak:

- rozcieranie na sucho:

- ✓ nadaje się do rozdrabniania związków, które cechuje mały stopień pylenia,
- ✓ otrzymanie odpowiedniej wielkości cząstek wymaga czasu i wysiłku,
- z techniki mikronizacji:
  - ✓ przed przystąpieniem do rozcierania w moździerzu należy rozpuścić przepisaną ilość związku w małej ilości lotnego rozpuszczalnika,
  - ✓ wprowadzona ciecz (np. etanol) odparuje pod wpływem ucierania pistlem,
  - ✓ technika ta pozwala na uzyskanie cząstek substancji o wielkości pomiędzy 10–50  $\mu\text{m}$ ,
- z metody zwilżania:
  - ✓ technika ta ma za zadanie ułatwić połączenie odpowiednio rozdrobnionego surowca, występującego w postaci miałkiego proszku (np. hydrokortyzon, talk, tlenek cynku) z pozostałymi składnikami leku recepturowego,
  - ✓ do zwilżenia proszków wykorzystuje się m.in. wodę, oleje mineralne, oleje roślinne lub podłoże maściowe,
  - ✓ wykorzystanie zbyt dużej ilości płynu będzie utrudniało rozcieranie substancji,
- z wykorzystaniem młynów – metoda stosowana jest do rozdrabniania w warunkach przemysłowych:
  - ✓ urządzenia te są wyposażone dodatkowo w zestaw sit pozwalające na regularne odrzucanie cząstek o niepożądanych wymiarach,
  - ✓ proces mielenia prowadzi do wzrostu temperatury, co może mieć niekorzystny wpływ na właściwości poddawanej procesowi substancji.

Do pomiaru wielkości cząstek w proszkach wykorzystuje się:

- pomiar przy użyciu sit o określonej wielkości oczek,
- pomiar pod mikroskopem,
- pomiar szybkości sedymentacji,
- dyfrakcję laserową.

W aptece wielkość ziaren proszków określa się przez przesianie przez sita lub przez pomiar pod mikroskopem.

## B. Ze względu na drogę podania

- proszki do stosowania wewnętrznego (*Pulveres ad usum internum*),
- proszki do stosowania zewnętrznego (*Pulveres ad usum dermicum*):
  - ✓ Farmakopea Polska przyjmuje, że wielkość cząstek w **proszkach doustnych** powinna być mniejsza od 0,5 mm, a w **proszkach do stosowania zewnętrznego** nie powinna być większa od 0,16 mm.

## C. Ze względu na rozróżnienie formy podania leku

- proszki dzielone:
  - ✓ każda jednostka leku zawiera ściśle określoną ilość substancji czynnych (np. kapsułka, tabletki),

- proszki niedzielone:
  - ✓ proszki niedzielone do sporządzania roztworów, zarówno do użytku zewnętrznego, jak i wewnętrznego, powinny zawierać substancje czynne dobrze rozpuszczalne w wodzie (powinny całkowicie rozpuścić się we wskazanej ilości rozpuszczalnika),
  - ✓ są umieszczone w opakowaniu, z którego pacjent samodzielnie pobiera odpowiednią dawkę, według wskazówek lekarza, odmierzając ją tzw. miarką domową (łyżeczką do herbaty) napełnioną równo z brzegiem, tj. od 0,5 do 5,0 g lub specjalną miarką dołączoną do opakowania (kiedyś też na tzw. „koniec noża”, tj. od 0,1 do 1,0 g).

#### **D. Ze względu na skład jakościowy i ilościowy zawartych substancji leczniczych**

- proszki proste (*Pulveres simplices, Pulvis simplex, Pulvis simplicis*):
  - ✓ otrzymywane przez sproszkowanie jednej substancji czynnej (substancji chemicznej, surowca roślinnego lub zwierzęcego) i przesianie jej przez odpowiednie sita,
  - ✓ czynność sproszkowania substancji wrażliwych na czynniki zewnętrzne (wilgoć, tlen) należy zawsze dokonać *ex tempore*, jak np. *Acidum acetylsalicylicum, Acidum ascorbicum, Aluminium kalii sulfasi, Aminophyllinum, Chloralum hydratum, Methenaminum, Natrii hydrocarbonas, Natrii sulfas, Zinci oxydum*,
  - ✓ podobnie należy postępować z substancjami lotnymi takimi, jak: *Camphora, Iodum, Mentholum, Thymolum*,
  - ✓ w przypadku substancji o niskich temperaturach topnienia (tymol, mentol), rozdrabnianie jest prowadzone po zwilżeniu niewielką ilością etanolu 96% (V/V), który parując obniża temperaturę substancji;
- proszki złożone (*Pulveres compositi, Pulveres mixti*):
  - ✓ otrzymywane przez dokładne wymieszanie, uprzednio sproszkowanych dwóch lub wielu substancji czynnych oraz pomocniczych, które podczas przechowywania nie tracą swoich właściwości,
  - ✓ w trakcie ich sporządzania należy wziąć pod uwagę tylko takie składniki, które po zmieszaniu nie zmieniają swoich właściwości w czasie przechowywania,
  - ✓ poszczególne składniki powinny być co najmniej średnio sproszkowane - jeśli jeden z nich jest jednak bardziej sproszkowany, wszystkie pozostałe powinny posiadać ziarna podobnej wielkości,
  - ✓ niezgodności: w przypadku proszków złożonych należy uważać na możliwość wystąpienia interakcji między składnikami leku. Nie należy dopuścić do sytuacji, kiedy pod wpływem reagowania dwóch związków między sobą dojdzie do zmiany właściwości proszku.

#### **E. W zależności od przeznaczenia, np. do:**

- stosowania na skórę i błony śluzowe,
- uszu – do zasypywania lub wdmuchiwania,

- nosa – do wdmuchiwania do jamy nosowej,
- sporządzania *ex tempore* roztworu lub zawiesiny do stosowania na skórę lub do jam ciała.

## 16.2. Proszki do receptury

- **proszki roztarte (*Pulveres tritae*, proszki zmikronizowane)**
  - ✓ otrzymywane przez roztarcie w lotnym rozpuszczalniku substancji grubokrystalicznych, które po zwilżeniu kilkoma kroplami np. etanolu 96% (V/V), mikronizuje się; np. kamfora, mentol, kwas borowy, mocznik, tymol;
- **proszki mianowane (*Pulveres titrati*)**
  - ✓ doprowadzanie do ściśle określonego miana:
    - sproszkowane części roślin silnie działających są normalizowane, tzn. po wykonaniu mają określaną zawartość składników czynnych. W zależności od stężenia składników czynnych proszki takie są rozcieńczane czynnikiem obojętnym (np. laktozą) do odpowiedniego stężenia,
  - ✓ obojętny czynnik normalizujący to najczęściej:
    - laktoza (*lactosum*) lub skrobia (*amylum*),
  - ✓ otrzymywanie:
    - surowiec należy wysuszyć i oznaczyć w nim zawartość substancji czynnych,
    - następnie zmieszać z odpowiednim czynnikiem normalizującym,
  - ✓ w codziennej praktyce spotykane proszki mianowane to np. *Adonidis vernalis herba titrata 8 j.g.*, *Convallariae herba titrata 12 j.g.* Proszki te są mianowane na drodze biologicznej i zawierają określoną ilość ciał czynnych np. glikozydów nasercowych,
  - ✓ proszki te niegdyś wyrażane były w jednostkach kocich, gołębic lub żabich;
- **rozcierki (*Pulveres triturati*, proszki rozcieńczane)**
  - ✓ do sporządzania substancji silnie i bardzo silnie działających - substancje bardzo silnie działające przepisuje się na receptach w dawkach miligramowych. Ponieważ odważanie tak bardzo małych dawek jest kłopotliwe i obdarzone dużym błędem, przyrządza się je z użyciem środków obojętnych w ściśle określonym stosunku, co zapobiega ich przedawkowaniu,
  - ✓ obojętnym środkiem rozcieńczającym (*excipiens*) jest najczęściej laktoza lub sacharoza,
  - ✓ otrzymywanie:
    - w celu umożliwienia dokładnego odważania i dawkowania substancji bardzo silnie działających rozciera się je z proszkiem obojętnym np. laktozą lub sacharozą w proporcjach 1+4, 1+9 (1:10), 1+99 (1:100);
    - przykładem tej postaci farmaceutycznej może być:
      - Trituratio Acidi arsenicosi 1:10,

- Trituratio Atropini sulfurici 1:10,
  - Trituratio Strychnini nitrici 1:10,
  - Trituratio Scopolamini hydrobromici 1:100,
  - inny typ rozcierki w stosunku 1 + 1 przygotowuje się w celu zmniejszenia higroskopijności proszku (sproszkowany suchy wyciąg z pokrzyku - Extractum Belladonnae siccum trituratum 1+1),
- ✓ do sporządzania substancji silnie wilgotniejących (higroskopijnych):
- rozcierki służą także do zabezpieczania substancji silnie wilgotniejących w celu zmniejszenia higroskopijności proszku, jak np. wyciąg suchy z pokrzyku Belladonnae *extractum siccum trituratio* 1:2.

### 16.3. Olejocukry (*syn. Oleosacchara, Aetheroleosacchara, Olejkocukry*)

- są to mieszaniny olejków eterycznych z sacharozą sporządzane przez roztarcie sproszkowanej sacharozy z olejkiem eterycznym, w ilości 1 kropla na 2,0 gramy składnika cukrowego,
- wyjątkami są sporządzane w ilości 1 kropla na 4,0 gramy cukru:
  - ✓ *Aurantii exocarpii oleum* (olejek pomarańczowy; *exocarpio* – zewnętrzna warstwa owocu, tzw. skórka),
  - ✓ *Aurantii flos oleum*,
  - ✓ *Citri oleum*,
  - ✓ *Myristicae aetherum oleum* (olej z Muszkatolowca korzennego - gałki muszkatolowej - zalecany był w chronicznych biegunkach i bólach żołądka),
  - ✓ *Rosae oleum*,
- olejocukry są nietrwałe ze względu na ulatnianie się olejków eterycznych. Z tego powodu do bezpośredniego użytku recepturowego sporządza się je *ex tempore*,
- działanie/zastosowanie: stosowane jako corrigens smaku i zapachu; zwykle dodawane są do proszków, a czasami do mieszanek płynnych.

### 16.4. Sporządzanie proszków

#### Proszki otrzymujemy poprzez:

- mieszenie jednej lub kilku substancji czynnych z substancjami pomocniczymi zgodnie z ich właściwościami,
- wykorzystanie jako surowca (substancja czynna) oryginalnego leku, np. tabletki czy drażetki.

#### Procesy technologiczne stosowane przy sporządzaniu proszków:

- ważenie,
- rozdrabnianie - ma na celu ujednoczenie wielkości cząstek proszku:
  - ✓ metodą ręczną /konwencjonalną, przy użyciu młynka z pistlem:

- proszki grubokrystaliczne lub w formie igieł należy najpierw starannie rozdrobnić w moździerz,
- ✓ przy użyciu miksera recepturowego:
  - w mikserze można zamocować pojemniki o różnej pojemności (np. 30,50 100 ml), a także można nastawić czas mieszania, prędkość obrotową, poziom obrotów,
  - w niektórych mikserach przed rozpoczęciem mieszania należy posmarować trzpień mieszadła płynną parafiną celem wyciszenia pracy urządzenia,
- mieszanie – w celu otrzymania homogenności proszku,
- rozdozowanie do kapsułek – w przypadku proszków dzielonych:
  - ✓ metoda ręczna,
  - ✓ metoda mechaniczna z użyciem kapsułkarki,
- pakowanie.

### **Ogólne zasady sporządzania proszków**

- przygotowanie stanowiska pracy,
- przygotowanie niezbędnego sprzętu i utensylii: moździerz, pistel, karty elastyczne, waga proszkowa:
  - ✓ odpowiedni dobór wielkości moździerza do ilości proszku:
    - grubość warstwy proszku w moździerzu nie powinna przekraczać promienia głowicy pistla,
  - ✓ odpowiedni dobór pistla do wielkości moździerza - średnica części roboczej pistla powinna być dopasowana do krzywizny czaszy moździerza,
- analiza recepty:
  - ✓ sprawdzenie pod względem zredagowania, składu, dawek oraz możliwości powstania niezgodności:
    - sprawdzenie czy dawki jednorazowe i dobowe substancji przepisanych na recepcie nie zostały przekroczone (w szczególności w przypadku leków dla dzieci),
    - sprawdzenie składu – czy w trakcie wykonywania preparatu nie powstaną niezgodności,
- wykonanie proszków obejmuje kilka czynności, jak: odważenie, sproszkowanie (roztarcie), wymieszanie składników, podzielenie na dawki (proszki dzielone) i przeniesienie do opakowania:
  - ✓ odważenie i przeniesienie substancji do moździerza,
  - ✓ rozcieranie:
    - rozpoczyna się od wsypania do moździerza niewielkiej ilości substancji obojętnej i roztarciu jej,
    - następnie dodaje się substancję czynną (bądź kilka substancji, jeśli jest to proszek złożony) zaczynając od tych przepisanych w najmniejszej ilości,
    - rozcieranie za pomocą pistla, zeskrobywanie kartą proszku ze ściany moździerza, dokładne wymieszanie,
    - odważenie kolejnej substancji i postępowaniu jak wyżej,
    - na koniec dodaje się resztę wypełniacza,
  - ✓ przesiewanie przez sito - proszki należy przesiać przez sito o odpowiedniej wielkości oczek,



- ✓ przeniesienie masy proszkowej do opakowania:
  - proszki dzielone - rozdział proszku na pojedyncze dawki (np. kapsułki),
  - proszki niedzielone - całość przesypuje się do gotowego opakowania,

Należy użyć wagi o nośności dostosowanej do odważenia przepisanych ilości składników (zwrócić uwagę na dokładność wagi i jej minimalne obciążenie).

Proszki wykonuje się w moździerzach porcelanowych, niepolerowanych wewnątrz (w celu zwiększenia siły tarcia), z użyciem pistla i elastycznej karty. Substancje bardzo silnie działające lub silnie barwiące należy przygotowywać w odrębnych moździerzach.

Należy zachować odpowiednią kolejność dodawania składników masy proszkowej:

- nie należy nigdy wsypywać wszystkich proszków do moździerza przed zmieszaniem,
- jako pierwszy dodaje się składnik silnie działający, do którego uprzednio dodano niewielką ilość składnika najmniej czynnego,
- w aptece powinien być osobny moździerz, w którym miesza się silnie zabarwione proszki, np. z błękitem metylenowym oraz osobny moździerz do mieszania substancji silnie działających (wykaz A).

W moździerzach, rozciera się substancję czynną z substancjami pomocniczymi oraz z wypełniaczami (laktoza, sacharoza). Ucieranie prowadzi się ruchem okrężnym, spiralnym, w kierunku od środka na zewnątrz.

Okresowo należy zeskrabać osadzony proszek ze ścianek moździerza i powierzchni pistla za pomocą karty elastycznej i następnie dalej kontynuować ucieranie. Proszki powinny być jednorodnie rozdrobnione i homogennie rozproszone, aby zminimalizować ryzyko powstawania ewentualnej aglomeracji podczas sporządzania, przesypywania czy przechowywania.

Jeżeli podczas ucierania dochodzi do powstania aglomeratów (masa proszkowa ma niejednorodną strukturę) to proszki obowiązkowo należy przesiać przez odpowiednie sito.

Z zasady, zawsze przed rozsypaniem, proszki należy przesiać przez odpowiednie sita, celem doprowadzenia do określonej wielkości cząstek sproszkowanych.

Jeżeli w skład proszków wchodzi substancje wilgotne, lepkie, miękkie lub płynne należy najpierw wsypać do moździerza część substancji suchej, a następnie dodać składniki wilgotne, dokładnie wymieszać i dodać pozostałą część substancji suchej i ponownie dokładnie wymieszać w celu uzyskania homogennej mieszaniny.

Jeśli recepta zawiera substancje płynne, można w razie potrzeby dodać substancje rozpraszające i osuszające (skrobia, talk) – rodzaj i ilość dodanego składnika powinny być uwidocznione na recepcie.

W przypadku substancji bardzo silnie działających, do sporządzania proszków należy użyć rozcierek z substancją obojętną np. laktoza (trituracje).

### **Wyjątki:**

- do masy proszkowej, mimo że nie są w kolejności pod względem masy, na ostatnim miejscu wprowadza się:
  - ✓ substancje puszyste, np. węglan magnezu, tlenek magnezu,
  - ✓ kwas acetylosalicylowy.

### **Uwaga**

Kwasu acetylosalicylowego nie należy ucierać w moździerzu, ponieważ podczas ucierania następuje jego rozkład do kwasu octowego i kwasu salicylowego, co może drażnić drogi oddechowe. Jeśli kwas acetylosalicylowy występuje w receptce należy go wsypać na końcu po wszystkich proszkach i delikatnie wymieszać kliszką z pozostałymi składnikami.

Czasami kwas salicylowy uciera się w moździerzu, ale z dodatkiem parafiny płynnej lub części podłoża maściowego (np. wazeliny) lub z kilkoma kroplami etanolu 96% (V/V).

### **Badanie proszków obejmuje między innymi:**

- wygląd,
- zawartość substancji czynnej i substancji pokrewnych (produkty rozkładu),
- stopień rozdrobnienia - analiza sitowa; w przypadku substancji zmikronizowanych metoda optyczna, sedymentacja lub elektryczna,
- jednolitość składu dla proszków niedzielonych - określa dokładność wymieszania,
- jednolitość masy dla proszków dzielonych,
- masa proszku w opakowaniu,
- badanie jałowości i czystości mikrobiologicznej.

### **Sprawdzenie poprawności sporządzenia proszków w aptece**

Leki recepturowe wykonywane w aptece muszą spełniać wymagania dotyczące jakości, a ich masa musi mieścić się w granicach dopuszczalnego błędu. Odchylenia w masie leku powstają najczęściej:

- w wyniku nieprawidłowości związanych z odważaniem surowców recepturowych:
  - ✓ każda waga posiada skończoną dokładność, która gwarantuje odpowiednie odważenie surowca w określonym zakresie pomiarowym, dlatego ważne jest prawidłowe dobieranie urządzenia pomiarowego w zależności od masy odważanych składników (dla proszków wagi z dokładnością do 0,001 g),
  - ✓ wagi powinny być skalibrowane i kontrolowane pod względem sprawności przed każdym ważeniem,
- w procesie wykonawczym leku:
  - ✓ podczas sporządzania proszków nieuniknione jest pozostawianie niewielkich ilości surowca w utensyliach: w porach moździerza i pistla czy w zlewce,
  - ✓ w trakcie rozcierania/mieszania ważne jest by kilka razy zbierać substancję kartą celuloidową.

Dopuszczalne odchylenia są ustalone w zależności od postaci leku, a ich szczegółowe wartości przedstawia monografia farmakopealna pt. „Leki sporządzane w aptece”.

#### **Dla proszków wykonuje się badania jednolitości masy:**

- **proszki dzielone** - dokonuje się zważenia 20 losowo wybranych proszków i oblicza średnią masę jednego:
  - ✓ aby lek wykonany był prawidłowo, masa każdego proszku powinna mieścić się w granicach błędu:
    - +/- 10% dla proszków o masie do 300 mg,
    - +/- 7,5% dla proszków o masie powyżej 300 mg,
    - dozwolone jest odstępstwo od tej normy dla dwóch proszków z badanej grupy, jednak odchylenie nie może być większe niż dwukrotna dopuszczona wartość.

#### **Przygotowanie proszku zawierającego substancje czynne w małych ilościach - ogólne zasady postępowania:**

- rozcieranie rozpoczyna się od wsypania do moździerza niewielkiej części substancji obojętnej przepisanej w największej ilości, jak: laktozy, mleczanu wapnia, glukozy lub w przypadku ich braku substancji słabo działającej:
  - ✓ takie postępowanie ma na celu wypełnienie porów moździerza substancją nieaktywną, aby zapobiec utracie części cząstek substancji leczniczej, która mogłaby gromadzić się w porach (tzw. zatarcie porów),
  - ✓ takie samo postępowanie w przypadku sporządzania proszków z substancjami barwiącymi,
  - ✓ nigdy nie należy zacierać porów moździerza talkiem (!),
- następnie należy dodawać składniki w kolejności od najmniejszej przepisanej ilości do największej,
- należy pamiętać o dokładnym mieszaniu i ucieraniu po każdym dodaniu kolejnego składnika /porcji,
- dalsze postępowanie według ogólnie przyjętych zasad.

#### **Przygotowanie proszku zawierającego substancje płynne lepkie lub o zwiększonej wilgotności - ogólne zasady postępowania:**

- I etap - w pierwszej kolejności wprowadza się do moździerza część substancji suchej;
- II etap - następnie dodaje się **substancje płynne, lepkie lub o zwiększonej wilgotności** i dokładnie miesza;
- III etap - dodaje się stopniowo pozostałość substancji suchej i ponownie miesza.

Jeżeli jest to uzasadnione to można wprowadzić do masy proszkowej dodatek niektórych substancji pomocniczych, w tym:

- rozpraszających i/lub osuszających:
  - ✓ jak: skrobia, talk, cukier, koloidalna krzemionka, glina biała,
  - ✓ do proszków zawierające substancje płynne, miękkie, lepkie i wilgotne,
- substancji adsorbujących:
  - ✓ jak: bentonit, glina biała, skrobia, węgiel wapnia, krzemionka koloidalna, poliamidy,

- ✓ w celu pochłanianie wody, potu, tłuszczu.

### **Wprowadzenie do proszku substancji leczniczej w postaci leku gotowego - ogólne zasady postępowania:**

- jeżeli w skład proszków wchodzi substancja czynna, która nie jest dostępna w postaci *pro receptura*, to wtedy można użyć leków gotowych w formie tabletek, drażetek lub kapsułek (np. diazepam, hydrochlorotiazyd, furosemid, propranolol, prednizon),
- wykonanie należy rozpocząć od obliczenia liczby tabletek/kapsułek jaka będzie potrzebna do wykonania preparatu oraz zważenia ich,
- ilość potrzebnych jednostek gotowego preparatu oblicza się na podstawie zawartości substancji leczniczej zadeklarowanej przez producenta (w tabletkach lub kapsułkach),
- w przypadku użycia drażetek należy najpierw oddzielić otoczki drażetki od masy tabletkowej:
  - ✓ przy sporządzaniu leku w aptece, należy pamiętać, iż w drażetkach 30 proc. całkowitej masy stanowi otoczka, którą można usunąć poprzez:
    - przesianie (najczęściej),
    - rozpuszczenie otoczki w wodzie i osuszenie,
    - rozpuszczenie w 70° izopropanolu,
    - ogrzanie w podwyższonej temperaturze 105° C (pęknięcie powłoczki),
- zawsze, jeżeli korzystamy z gotowej postaci leku w postaci tabletki/ drażetki wykonanie proszku rozpoczyna się od ich sproszkowania,
- po roztarciu w moździerzu, odważyć obliczoną ilość roztartej masy tabletkowej.

### **Uwaga**

Do sporządzania proszków nie należy używać tabletek dojelitowych oraz innych preparatów o modyfikowanym uwalnianiu.

### **Niezgodności występujące w trakcie przygotowywania proszków**

Przed rozpoczęciem przygotowania proszków należy zawsze sprawdzić czy nie występują niezgodności:

- najczęściej mają one charakter wilgotnienia lub rozplływania się masy proszkowej,
- wilgotnienie może być spowodowane zjawiskiem euteksji (\* obniżenie temperatury topnienia spowodowane kontaktem ze sobą dwóch różnych substancji),
- w przypadku mieszanin eutektycznych najczęściej stosowanym rozwiązaniem jest rozdzielenie dwóch reagujących ze sobą substancji i umieszczenie ich w osobnych opakowaniach.

***\*Mieszaniny eutektyczne są przykładem niezgodności fizycznych, czyli zmian fizycznych leku, polegających na zmianie konsystencji, stanu skupienia czy zaniku***

*własności leczniczych, obserwowane podczas sporządzania niektórych proszków oraz czopków.*

*Z reguły dodając do czystego związku chemicznego chociażby niewielką ilość innej substancji, obniżamy jego temperaturę topnienia. Zjawisko jest zależne od rodzaju i ilości użytej substancji. Niekiedy spadek temperatury topnienia może być tak duży, że przygotowana mieszanina wilgotnieje, a nawet rozpuszcza się lub topi w temperaturze pokojowej.*

## **17. Proszki do użytku zewnętrznego (*Pulveres ad usum externum*)**

Proszki należą do stałych postaci leku. Występują jako sypkie, o określonej wielkości, homogenne cząsteczki substancji leczniczych lub części roślin przeznaczone do stosowania zewnętrznego, wewnętrznego lub do sporządzania innych postaci leków.

W starszych farmakopeach (FP VI) wymagano, aby wielkość cząstek w proszkach doustnych nie przekraczała 0,5 mm, a w proszkach do użytku zewnętrznego 0,16 mm. Obecnie rzadko przekracza się te rozmiary, mimo braku takich zaleceń.

Wszystkie składniki stałe użyte do sproszkowania powinny być starannie wymieszane po uprzednim sproszkowaniu każdego ze składników. Odpowiednie mieszanie gwarantuje homogenność (jednolitość) zawartości leku.

W warunkach aptecznych i laboratoryjnych odpowiedni stopień mikronizacji cząstek otrzymuje się poprzez rozcieranie substancji w moździerzu o szorstkiej powierzchni lub stosując mikronizer aptekarski, natomiast w skali przemysłowej używa się do tego celu dużych mieszalników, które w zależności od typu mogą być wyposażone dodatkowo w mieszadła.

Farmaceuta przygotowujący proszki recepturowe kontroluje właściwe rozdrobnienie stosując sita o odpowiednich rozmiarach.

Proszki mogą być podawane w formie:

- stałej - bezpośrednio do użycia:
  - ✓ proszki do stosowania na skórę i błony śluzowe,
  - ✓ proszki transdermalne (przezskórne),
  - ✓ proszki wziewne do wdmuchiwania do nosa, krtani,
  - ✓ proszki do wdmuchiwania do ucha,
  - ✓ proszki do stosowania parenteralnie (pozajelitowo),
- stałej - stosowane do wykonania innych preparatów.

### **Wśród proszków do użytku zewnętrznego wyróżniamy:**

- proszki na skórę i błony śluzowe (*Pulveres ad usum dermicum*) używane w celach leczniczych, ochronnych lub profilaktycznych, jak:
  - ✓ przysypki (*Pulveres inspensorius*), zasyпки (*Pulveres conspergentium*) i pudry lecznicze (*Pulveres adspergentii*), które aplikowane na skórę, absorbują wodę i tłuszcze:
    - stanowią mieszaninę substancji czynnych z dodatkiem substancji pomocniczych przeznaczonych do przysypywania skóry i w schorzeniach z wysiękiem,
    - proszki stosowane na miejsca zranione lub na duże rany czy duże powierzchnie uszkodzonej skóry muszą być jałowe (np. Cotrix), co należy zaznaczyć na etykiecie,

- stosowane substancje czynne mają działanie wysuszające, ściągające, bakteriobójcze, przeciwzapalne i dezynfekujące,
- występują tu produkty zawierające antybiotyki, galusan bizmutu, siarkę czy tlenek cynku,
- substancje pomocnicze muszą być obojętne i posiadać zdolności przyczepiania się do skóry, a także powinny odznaczać się dobrą zdolnością absorbowania wody, wydzielin, potu i tłuszczu, a także chronić skórę przed podrażnieniem,
- proszki pochłaniające płyn wysiękowy i pot działają odkażająco, wysuszająco i chłodząco (woda odparowując się powierzchni skóry daje efekt schłodzenia), co w efekcie zapobiega rozwojowi stanów zapalnych skóry,
- obecna Farmakopea Polska nie określa wielkości cząstek w proszkach do użytku zewnętrznego, jednakże wymaga, aby nie posiadały wyczuwalnej ziarnistości; warunki te spełniają proszki o cząstkach 0,20-0,16 mm;
- proszki do wdmuchiwania (*ad insufflationem*) - do uszu i dróg oddechowych (gardło, nos);
- proszki rozpuszczalne - do sporządzania roztworów wodnych:
  - ✓ do aplikacji na skórę – do przemywania lub jako okłady,
  - ✓ do płukania gardła, np. Gargarin,
  - ✓ do inhalacji,
  - ✓ do przemywania jam ciała - np. odbytu, pochwy:
    - proszki należy bezpośrednio przed podaniem rozpuścić w wodzie; otrzymujemy w ten sposób np. wlewy doodbytnicze;
- proszki rozpuszczalne jałowe - do sporządzania iniekcji, płynów infuzyjnych, kropli i płynów do oczu.

### **Przykład: Gargarin**

- lek w postaci proszku (w saszetkach) przeznaczony do sporządzania roztworu do płukania gardła:
  - ✓ zawiera: boraks, wodorowęglan sodu, chlorek sodu, benzoesan sodu, lewomentol,
- stosowany jest do leczenia stanów zapalnych gardła i jamy ustnej.

### **Uwaga**

- w przypadku długotrwałego stosowania preparatu lub jeśli stosowany jest on na uszkodzoną błonę śluzową jamy ustnej, mogą pojawić się objawy zatrucia boraksem (kumuluje się w organizmie),
- benzoesan sodu może powodować podrażnienia oczu, skóry i błon śluzowych - przy wykonaniu należy unikać bezpośredniego kontaktu z proszkiem, szczególnie w okolicy oczu i błon śluzowych.

### Dawkowanie proszków do użytku zewnętrznego:

- w większości stosuje się proszki niedzielone (niedawkowane):
  - ✓ są dozowane przez pacjenta przy użyciu tzw. miarki domowej (łyżeczki, łyżki) lub miarki dołączonej do preparatu,

- proszki dawkowane - są stosowane sporadycznie:
  - ✓ w niektórych przypadkach wykorzystuje się saszetki i kapsułki:
    - np. saszetki z benzydaminą, z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ); działa przeciwbólowo, przeciwzapalnie oraz miejscowo znieczulająco i odkażająco.

### Opakowanie:

- ma zapewnić stabilność substancji leczniczej i zabezpieczyć ją przed rozkładem w wyniku oddziaływania tlenu z powietrza, światła lub wilgoci z powietrza (procesy utleniania czy hydrolizy),
- opakowanie pełni funkcję ochronną, ułatwia transport i przechowywanie leku, ale może też zawierać dodatkowe elementy jak miarka (dozownik) czy aplikator,
- według monografii farmakopealnej: „pojemnik przeznaczony do celów farmaceutycznych jest wyrobem, który zawiera produkt i może być z nim w bezpośrednim kontakcie, a zamknięcie jest częścią pojemnika”:
  - ✓ pojemnik jednodawkowy - opakowanie zawierające ilość preparatu przeznaczoną tylko do jednokrotnego, całkowitego lub częściowego zużycia,
  - ✓ pojemnik wielodawkowy - opakowanie zawierające ilość preparatu stanowiącą dwie lub więcej dawek,
- wielodawkowe proszki do stosowania na skórę – umieszcza się w słoikach szklanych lub pojemnikach plastikowych szczelnie zamkniętych z perforowanym wieczkiem, pozwalającym na równomierne nałożenie proszku na skórę lub ranę,
- proszki do wykonania roztworu:
  - ✓ w pojemnikach, saszetkach, sporadycznie w kapsułkach:
    - wydając tego typu proszki, należy pamiętać o sprawdzeniu stężenia roztworu, który pacjent sam sobie przygotowuje i stosuje (*dawka jednorazowa, dzienna i toksyczna*),
- proszki rozpuszczalne jałowe – jeżeli proszki stosowane są do sporządzania płynnych preparatów do oczu, iniekcji lub płynów infuzyjnych, opakowania muszą uwzględniać wymóg jałowości dotyczące danej postaci leku (np. ampułki),
- proszki do rozpylania (aerozole) – pojemniki pod ciśnieniem (z gazem wyłaczającym) lub pojemniki z urządzeniem rozpylającym.

Nowością technologiczną jest wykorzystanie proszków poprzez przezskórne podawanie leków bez użycia igły:

- jest to metoda pozwalająca na mało inwazyjne dostarczanie leków i szczepionek przez skórę bez użycia igły – w tym celu stosowane są specjalne proszkowe iniektory:
  - ✓ aparaty te składają się ze sprężonego gazu jako źródła siły właczającej, części zawierającej substancję leczniczą i dyszy końcowej kierującej wypływ cząsteczek leku,
  - ✓ w trakcie aplikacji sprężony gaz porywa zmikronizowane cząstki substancji leczniczej i uderza nimi o skórę,
  - ✓ podczas uderzenia substancja lecznicza przekłuwą warstwę rogową naskórka (najbardziej zewnętrzną wierzchnią warstwę naskórka) i w ten



- sposób duża część substancji leczniczej dostaje się do żywej tkanki wywierając efekt terapeutyczny,
- ✓ dostosowanie składu proszków do cech skóry poprawia jego właściwości lecznicze,
  - ✓ kluczowymi parametrami wpływającymi na dostarczanie leku są: wielkość cząstek, ich gęstość oraz szybkość zderzenia ze skórą.

## Substancje lecznicze w proszkach do użytku zewnętrznego

Proszki do użytku zewnętrznego zawierają w swoim składzie najczęściej substancje czynne o właściwościach przeciwbakteryjnych, przeciwzapalnych, ściągających, odkażających i dezynfekujących (\*).

*(\*) Zasadnicza różnica pomiędzy dezynfekcją, a odkażaniem polega na ilości zniszczonych drobnoustrojów w obu procesach. Dezynfekcja jest metodą silniejszą i może wyeliminować nawet 100% bakterii, grzybów i wirusów, podczas gdy odkażanie zabija jedynie większość zarazków, z pominięciem wirusów.*

## Substancje pomocnicze do sporządzania proszków

Substancje pomocnicze do sporządzania proszków powinny:

- być obojętne chemicznie i nie wchodzić w reakcje z substancjami czynnymi,
- zapewniać przyczepność proszku; stosowane są: talk, stearynian magnezu, stearynian cynku, tlenek tytanu,
- odznaczać się dobrą zdolnością absorbowania (\*\*) wody, wydzielin, potu (np. pudru lub zasypki); stosowane są: skrobia, glina biała, krzemionka koloidalna, węgiel wapnia
- chronić skórę przed podrażnieniem, posiadać właściwości natłuszczające jak lanolina czy wazelina.

**\*\* Termin *absorpcja* (łac. absorbere = wchłaniać, łac. absorptio – pochłanianie):**

- **działanie absorbujące (inaczej wchłaniające / pochłaniające) to działanie wiążące cząsteczki cieczy (lub gazu) na powierzchni ciała stałego, np.:**
  - ✓ **węgiel leczniczy ma silne działanie absorbujące, wiąże i wchłania toksyny wywołujące biegunkę (następnie usuwa je z organizmu),**
  - ✓ **talk posiada działanie osuszające, osłaniające, poślizgowe, ale również wykazuje właściwości adsorbujące, ochronne i matujące,**
- **nie mylić z *adsorpcją*, która jest procesem polegającym na pochłanianiu danej substancji jedynie na powierzchni adsorbenta, powodujący lokalne zmiany stężenia.**

## **Przykłady substancji pomocniczych stosowanych do sporządzania proszków**

### **Talk (*Talcum, Talci*)**

- nazwa pochodzi od arabskiego słowa „*talk*” oznaczającego mikę - minerał z gromady krzemianów; należy do grupy minerałów pospolitych,
- jeden z najbardziej miękkich minerałów, w dotyku jest tłusty i mydlany,
- stosowany był już w starożytnym Egipcie,
- działanie/zastosowanie:
  - ✓ w farmacji:
    - stosowany bezpośrednio lub do wytwarzania pudru, maści, jako dodatek do mydeł,
    - wykorzystywane jest jego działanie osuszające, antypotne, odświeżające i zapobiegające podrażnieniom związanym z maceracją naskórka adsorbujące, ochronne i matujące,
    - w recepturze aptecznej talk wykorzystuje się głównie do wykonywania leków stosowanych zewnątrz: proszków, maści, past, zawiesin, pudrów płynnych czy zasypek. Może być też użyty jako substancja pomocnicza do otrzymywania pigułek,
    - nie może być używany do zacierania porów skóry z powodu jego silnych właściwości pyłących (nie powinien być rozcierany w pierwszej kolejności),
  - ✓ stosowany w higienie intymnej oraz jako środek pielęgnacyjny dla noworodków, skutecznie pochłania wilgoć i nieprzyjemne zapachy,
  - ✓ działanie osuszające i adsorpcyjne talku wykorzystuje się również, aby uniemożliwić wtórne gromadzenie się płynu w chorobowo zmienionej opłucnej:
    - u chorych z nawracającym, nowotworowym wysiękiem do jamy opłucnowej, stosuje się zabieg zwany **pleurodezą**. Polega on na podaniu do jamy opłucnowej talku, w postaci pudru rozpylanego podczas zabiegu torakoskopowego (*wprowadzenie endoskopu do opłucnej*) lub w postaci zawiesiny, podawanej przez dren wprowadzony do opłucnej. Skuteczność zabiegu w zapobieganiu nawrotom nowotworowego wysięku w opłucnej ocenia się na 70-95%.

### **Uwaga**

W niektórych przypadkach talk może wywołać działanie drażniące i doprowadzić do powstania zrostów. Przeciwwskazania do użycia talku:

- skóra z usuniętą barierą naskórkową,
- oparzenia ciężkie.

### **Skrobia (*Amylum, krochmal, mączka ziemniaczana*)**

- skrobia, organiczny związek chemiczny, jest najważniejszym polisacharydem zapasowym u roślin, które magazynują go w owocach, nasionach, korzeniach,

bulwach, rdzeniu łądyg i kłączach. Szczególnie bogate w skrobię są bulwy ziemniaka, ziarna zbóż, ryżu i kolby kukurydzy,

- substancja całkowicie naturalna, jest białym, higroskopijnym proszkiem bez zapachu, zbudowanym z dwóch polisacharydów: amylozy i amylopektyny,
- nie rozpuszcza się w zimnej wodzie i tłuszczach; rozpuszcza się natomiast w wodzie gorącej, a po podgrzaniu pęcznieje (kleiki),
- ze względu na higroskopijność skrobię należy przechowywać w szczelnie zamkniętych opakowaniach,
- działanie/zastosowanie:
  - ✓ skrobia ziemniaczana działa poślizgowo, adsorbująco, hydrofilizująco, a także ma działanie: kojące, p/potliwe, wspomaga leczenie skóry atopowej, egzemy, niweluje świąd,
  - ✓ podana na skórę absorbuje wilgoć i łój, łagodzi podrażnienia, zapobiega otarciom,
  - ✓ w farmacji najczęściej stosowana jest skrobia ziemniaczana (*Solani amyllum*) ale również pszeniczna (*Amylum Tritici*), kukurydziana (*Amylum Maydis*) i ryżowa (*Amylum Oryzae*),
  - ✓ wchodzi w skład zasypek i pudrów do twarzy, stóp, suchego szamponu:
    - nie zapycha porów (zasypki, puder do twarzy),
    - stosowana przy podrażnieniach skóry u dorosłych, zapobiega otarciom w pachwinach i stóp (działanie osłaniające),
    - jeden z najczęściej stosowanych preparatów w podrażnieniach skóry przy odparzeniach pieluszkowych u niemowląt,
  - ✓ stosowana też wewnętrznie jako kleiki skrobiowe, które podane doustnie wpływają przeciwzapalnie, łagodząco i osłonowo na śluzówkę,
  - ✓ wchodzi w skład podłoży hydrożelowych (np. maści glicerynowej), drażetek, tabletek, granulek:
    - jest wypełniaczem granulatów i tabletek; stosowana jako lepiszcze (5-20% roztwory skrobi),
    - wykorzystywany jest efekt pęcznienia skrobi pod wpływem wody,
    - skrobię przed wprowadzeniem do masy tabletkowej lub granulowej poddaje się suszeniu.

W technologii farmaceutycznej wykorzystywany jest efekt pęcznienia masy tabletkowej/granulatywnej, co zapewnia rozsądzanie leku w przewodzie pokarmowym:

- najsilniej pęcznieje skrobia ziemniaczana – stopień pęcznienia 29%,
- mniej pęcznią: skrobia kukurydziana i skrobia ryżowa - stopień pęcznienia w granicach 5-6%.

### **Uwaga**

Skrobia w połączeniu z nadmanganianem potasu stwarza ryzyko wybuchu podczas mieszania, dlatego nie należy łączyć tych składników.

### **Tlenek cynku (*Zinci oxydum*, *Zinci oxydi*, ZnO)**

- jest bezwonny, białym proszkiem o delikatnej fakturze,
- nie rozpuszcza się w wodzie i tłuszczach (jedynie tworzy dyspersje),
- zastosowanie/działanie:

- ✓ tlenek cynku ma właściwości bielące, matujące i kryjące, również gojące, dzięki czemu jest stosowany do produkcji pudrów i zasypek,
- ✓ wykorzystywany w naturalnych i ekologicznych preparatach do ochrony przed promieniowaniem UV - blokuje niemal całe spektrum promieniowania UV, dlatego preparaty zawierające tlenek cynku są szczególnie polecane dzieciom i osobom o cerze wrażliwej, u których stosowanie chemicznych filtrów może powodować podrażnienia,
- wada: stosowany w dużych stężeniach może rozjaśniać cerę.

### **Tlenek magnezu (*Magnesium oxydum*, *Magnesium oxydi*, magnezja palona, MgO)**

- biały, lekki proszek, bez zapachu i smaku, słabo rozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w roztworze chlorku amonowego,
- w trakcie wykonywania preparatów należy zachować należyte środki ostrożności, ponieważ rozpylony tlenek magnezu może podrażniać oczy i nos,
- działanie/zastosowanie:
  - ✓ jest dobrze tolerowany przez organizm ludzki, a w połączeniu z innymi składnikami uwalnia się w sposób zrównoważony, zapewniając długotrwały wzrost stężenia magnezu w krwiobiegu:
    - magnez w preparatach leczniczych występuje w formie soli organicznych lub nieorganicznych. Spośród soli organicznych najlepiej w wodzie rozpuszcza się cytrynian magnezu i mleczan magnezu, a z nieorganicznych – chlorek magnezu,
    - przyswajalność tlenku magnezu jest najniższa - około 4%, co oznacza, że z preparatu o dawce 300 mg magnezu realnie organizm ludzki przyswaja około 12 mg. Pomimo słabej przyswajalności, wyłącznie z powodów ekonomicznych – ponieważ jest tani i lekki, jest składnikiem wielu postaci leków i suplementów,
    - często preparaty zawierają dodatkowo witaminę B6, która poprawia przyswajanie magnezu,
  - ✓ główne zastosowanie w profilaktyce i leczeniu niedoborów magnezu w organizmie; stosowany również jako środek zobojętniający kwas i w suplementach diety:
    - w małych dawkach działa zapierająco, w dużych ma działanie łagodnie przeczyszczające,
    - jako środek przeciwpotny w dezodorantach antyperspiracyjnych – ogranicza wydzielanie potu oraz neutralizuje nieprzyjemny zapachu rozkładającego się potu (stosowane najczęściej połączenie tlenku magnezu i sproszkowanej krzemionki),
    - w produkcji proszków i past do zębów,
    - w kosmetyce - głównie jako składnik pudrów oraz do zagęszczania szminek i fluidów.

### **Tlenek glinu (*Aluminium oxide*, $Al_2O_3$ )**

- biały, nierozpuszczalny w wodzie, o dobrych właściwościach chłonnych,

- hamuje wydzielenie potu poprzez oddziaływanie na warstwę rogową skóry i zwężanie ujść gruczołów potowych,
- składnik licznych preparatów przeciwpotnych (pudry, zasyпки).

### 17.1. Zasyпки (*Pulveres adspargendi*)

- proszki do pudrowania powierzchni skóry lub błon śluzowych,
- najczęściej o działaniu ściągającym, odkażającym, wysuszającym, adsorpcyjnym, przeciwświądowym lub przeciwpotnym:
  - ✓ przykładowo: zasyпка dla dzieci - ma za zadanie osuszać skórę, a przez to chronić ją przed podrażnieniami,
- zawierają różne substancje czynne o różnym stężeniu,
- gdy na receptce nie podano podłoża na jakim ma być wykonany lek – stosuje się **mieszanicę talku i tlenku cynku w proporcji 50:50**,
- zasyпки recepturowe występują najczęściej w opakowaniach 30,0 - 50,0 g.

#### Ogólny skład zasypek:

- sproszkowana substancja czynna w procentowym składzie,
- sproszkowane substancje wspomagające np. proszki adsorpcyjnych (tlenek cynku, glina biała),
- podłoże, np. talk.

#### Ogólna zasada przyrządzania zasypek:

- należy użyć składniki w stanie homogennym, miążko sproszkowane, tak aby przyrządzenie ograniczyć do starannego wymieszania składników,
- zasyпки przepisane w niewielkich ilościach wykonuje się według ogólnie przyjętych zasad, najczęściej z użyciem moździerza,
- zasyпки po sporządzeniu należy przesiać przez sito 0,16 mm,

### 17.2. Proszki rozpuszczalne jałowe

W postaci proszków do sporządzania roztworów, zawiesin czy wlewów występują substancje czynne lub ich mieszaniny z substancjami pomocniczymi. W środowisku wodnym są nietrwałe i łatwo ulegają hydrolizie. Preparaty te muszą odpowiadać wymaganiom odpowiednich monografii ogólnych postaci leku (np. jałowość).

Wyróżniamy proszki:

- do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, przykładowo:
  - ✓ leki cytostatyczne (mitomycyna, cytarabina),
  - ✓ leki biologiczne (przeciwciała monoklonalne),
  - ✓ antybiotyki (ampicylina sodowa),
  - ✓ hydrokortyzonu hemibursztynian, tryptorelina, prednizolonu sodu bursztynian, metyloprednizolonu sodu bursztynian,
- do sporządzania wlewu dożylnego (np. daunorubicyna):

- ✓ niektórych przypadkach proszek może być przeznaczony zarówno do przyrządzenia roztworu do wstrzykiwań jak i roztworu do wlewu kropelkowego (infuzja), jak dokсорubicyna,
- do sporządzania zawiesin:
  - ✓ często antybiotyki, jak: cefuroksym sodowy (zawiesina lub roztwór - w zależności od drogi podania i stężenia roztworu) czy benzylopenicylina prokainowa.

## Otrzymywanie proszków jałowych

Proszki jałowe otrzymuje się najczęściej metodą liofilizacji roztworu wyjałowionego przez sączenie i rozdozowanego do jałowych fiolek. W wyniku liofilizacji proszki uzyskują strukturę porowatą, co jest bardzo korzystne, ponieważ przyspiesza to proces rozpuszczania proszku w rozpuszczalniku.

Uzyskane proszki zawierają oprócz substancji czynnej, również substancje pomocnicze:

- substancje pomocnicze takie jak cukry (laktoza, sacharoza) lub alkohole cukrowe (mannitol) ułatwiają i przyspieszają proces rozpuszczania proszku,
- surfaktanty ułatwiają zwilżanie proszku, a niektóre niejonowe emulgatory zwiększają trwałość preparatów białkowych i ograniczają adsorpcję na ściankach pojemnika.

## Opakowanie

- stosuje się fiołki z bezbarwnego szkła z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym kapslem z plastikowym wieczkiem typu flip-off,
- opakowania zawierają najczęściej po 1 lub po 10 fiołek,
- z fiołką zawierającą substancje leczniczą dostarczane są również ampułki z wodą do wstrzykiwań (jako rozpuszczalnik),
- fiołki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu chroniąc przed światłem, w temperaturze określonej przez producenta.

## Trwałość

Trwałość produktów przemysłowych jest różna, może wynosić do 3 lat (np. cefuroksym),

- w ulotce preparatu producent podaje okres, w jakim przyrządzony preparat gotowy do użycia zachowuje trwałość, najlepiej jednak użyć go zaraz po sporządzeniu,
- z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy po rekonstytucji (\*\*\*) powinien zostać użyty natychmiast. Jeżeli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

*(\*\*\*) Rekonstytucja – rozpuszczenie produktów leczniczych w rozpuszczalniku w celu uzyskania potrzebnego roztworu do podania go pacjentowi (np. zgodnie z zaleceniem producenta). Czynność z pozoru banalna wymaga jednak postępowania zgodnego z zaleceniami producenta.*

## 17.3. Przykłady proszków do użytku zewnętrznego

### Proszki gotowe - przykłady

**Rp.**

*Alantan in pulvere lag. orig*

*1/op. 1 S*

Zasypka do stosowania zewnętrznego- miejsca chorobowo zmienione przysypywać 3x dziennie.

### Zasypka z talkiem

**Rp.**

*Mentholi* 2,0

*Talci* ad 100,0

*M.f. Pulv. adspers.*

D.S. zasypywać swędzące miejsce 3 razy dziennie.

### Proszki recepturowe - przykłady

#### Zasypka z anestetyką (benzokaina)

**Rp.**

*Anaesthesini* 2,5

*Zinci oxydi*

*Talci* aa ad 50,0

*M.f. pulvis Da ad scatulam*

D.S. Stosować 3 x dziennie na miejsca chorobowo zmienione.

*aa - ana partes aequales* – w równych częściach

**Rp.**

*Anaesthesinum* 1,0

*Talcum* 9,0

*M.f. pulvis, Da ad scatulam, adde penicillum.*

Recepta zawiera rzadko spotykane polecenie:

- *Da ad scatulam* - daj do słoika,
- *adde penicillum* - dodać pędzelek ułatwiający rozpylenie proszku na ranę.

### Zasypka o działaniu przeciwświądowym (z mentolem i anestetyną)

**Rp.**

*Mentholi* 2,0  
*Anaesthesini* 7,0  
*Talci* ad 100,0

*M.f. pulv. Adspers.*

D.S. stosować na swędzące miejsca 2 razy dziennie.

### Zasypka p/poceniu się stóp

**Rp.**

*Acidi salicylici* 0,5  
*Acidi borici* 2,5  
*Zinci oxydi* 10,0  
*Talci* ad 50,0

*M.f. pulv.*

D.S. Stosować 2 x dziennie na suche stopy.

### Przysypka z dermatolu:

**Rp.**

*Bismuthi subgallatis* 0,5  
*Talci* ad 50,0

*M.f. pulvis*

D.S. Stosować na zmiany skórne 3 x dziennie.

### Puder przeciw poceniu się stóp (*historyczna*)

**Rp.**

*Urotropinum* 70,0  
*Talcum veneti* 10,0

Wykonanie:

- ✓ urotropinę bardzo solidnie zmikronizować aż do uzyskania subtelnego proszku (w przeciwnym razie będzie kłopot z trwałym nałożeniem pudru na stopy),
- ✓ zmieszać następnie z talkiem,
- ✓ można dodać olejku zapachowego, by zamaskować przykrą woń urotropiny.

Stosować: 1-2 razy w miesiącu, najlepiej na noc i po zastosowaniu nałożyć skarpetki.



## 18. Granulaty (*Granulata, Granules*)

**Granulaty** to stała postać leku przeznaczona do podawania doustnego lub zewnętrznego, jako gotowy lek do użytku wewnętrznego lub zewnętrznego, a także jako produkt pośredni w procesie wytwarzania tabletek lub kapsułek twardych.

**Zgodnie z definicją farmakopealną granulaty są to preparaty złożone ze stałych, suchych agregatów cząstek proszku.**

W ich skład wchodzi mieszanina sproszkowanych substancji czynnych (jedna lub kilka) bez/lub z dodatkiem substancji pomocniczych, uformowana w jednolite grudki (ziarenka) o nieregularnym kształcie.

W zależności od przeznaczenia granulaty różnią się:

- wielkością ziaren:
  - ✓ granulaty jako bezpośrednia postać leku – ich wielkość ziaren wynosi zazwyczaj od 1,6 do 3,2 mm,
  - ✓ granulaty jako produkt pośredni w procesie wytwarzania tabletek lub kapsułek twardych – ich wielkość ziaren wynosi 0,5 - 1,6 mm,
- zawartością substancji leczniczych (jedna lub kilka), w postaci stałej lub płynnej,
- zawartością substancji pomocniczych, które niemal zawsze występują w granulacie.

### **Zastosowanie granulatów w leczeniu:**

- przeznaczone do stosowania doustnego:
  - ✓ do bezpośredniego połykania z popiciem płynem,
  - ✓ do rozgryzienia lub żucia,
  - ✓ do rozpuszczania lub rozpraszania w wodzie lub innym rozpuszczalniku,
- do stosowania zewnętrznego:
  - ✓ do sporządzania roztworu lub zawiesiny w odpowiednim, wskazanym przez producenta płynie (najczęściej woda),
- jako półprodukt do produkcji tabletek, kapsułek twardych:
  - ✓ procesowi granulacji poddaje się te wszystkie substancje, które nie mogą być bezpośrednio tabletkowane.

Przy stosowaniu granulatów mogą powstawać trudności w ustaleniu precyzyjnego schematu dawkowania. Stąd postać ta zawiera głównie substancje czynne o słabym działaniu (zminimalizowanie ryzyka przedawkowania).

Dawkowanie granulatów będących gotowym lekiem występuje w formie:

- granulatów w postaci niedawkowanej:

- ✓ zazwyczaj nie zawierają substancji leczniczych silnie i bardzo silnie działających,
- ✓ gotowa postać farmaceutyczna pakowana jest najczęściej w opakowania o masie od 50 do 200 gramów,
- ✓ pacjent każdorazowo sam odmierza sobie ilość granulatu do użycia za pomocą odpowiednich miarek dozujących lub łyżeczką,
- granulatów w postaci dawkowanej – równe ilości granulatu są zamknięte w osobnych opakowaniach, np. kapsułce twardej, fiolce, saszetce.

### **Zalety stosowania granulatów w farmacji:**

- granulaty sporządzane z surowców roślinnych często zawierają więcej czynnych składników od proszków, gdyż w procesie ekstrakcyjnym sporządzania suchych wyciągów z roślin, traci się wiele składników leczniczych, zwłaszcza lotnych olejków,
- umożliwiają podanie aktywnych substancji płynnych, które z dodatkiem odpowiednich adsorbentów (np. krzemionka koloidalna) tworzą sypkie agregaty,
- możliwość modyfikacji procesu uwalniania substancji czynnej poprzez:
  - ✓ zastosowanie granulatów powlekanych, co pozwala na zabezpieczenie substancji czynnych przed czynnikami zewnętrznymi,
  - ✓ zawieszenie substancji czynnej w nośniku opóźniającym uwalnianie (inkorporowanie),
- są dużo wygodniejsze w stosowaniu, bo eliminują wiele niedogodności typowych przy przyjmowaniu proszków:
  - ✓ w przeciwieństwie do proszków nie pylą,
  - ✓ nie przylegają do ścian jamy ustnej i gardła, co eliminuje krztuszenie się zażyтым proszkiem,
  - ✓ łatwiej jest pobierać je z opakowania, przesypywać i odmierzać właściwą ilość,
- nadają estetyczny wygląd postaci leku,
- ułatwiają dystrybucję podania leku: łatwe pobieranie z naczyni czy dozowanie.

### **18.1. Podział granulatów**

Wśród granulatów wyróżniamy:

- granulaty niepowlekane o niemodyfikowanym uwalnianiu (*Granulata*),
  - ✓ granulaty musujące (*Granulata Effervescens*),
  - ✓ granulaty ziołowe (*Granulata Herbacea*),
- granulaty powlekane o niemodyfikowanym uwalnianiu (*Granulata Obducta*),
- granulaty dojelitowe (*Granulata Enterosolubiliae*),
- granulaty o zmodyfikowanym uwalnianiu substancji leczniczej,
- granulaty jako produkt pośredni w procesie wytwarzania innych postaci leków.

#### **Granulaty niepowlekane o niemodyfikowanym uwalnianiu**

- **Granulaty musujące**

- ✓ jest to odmiana granulatu niepowlekanych zawierająca, oprócz środka leczniczego, substancje o charakterze kwasów (jak kwasy organiczne, np. kwas cytrynowy, winowy lub kumarynowy) oraz węglany lub wodorowęglany (jak wodorowęglan sodu),
- ✓ po dodaniu do wody szybko reagują z sobą, uwalniając dwutlenek węgla (CO<sub>2</sub>), powodując musowanie roztworu.

- **Granulaty zielone**

- ✓ jest to odmiana granulatu niepowlekanych zawierających granulaty sporządzone najczęściej z mieszanek surowców roślinnych z substancjami pomocniczymi (np. sacharoza, żelatyna),
- ✓ zażywane są najczęściej łyżeczką do herbaty; powinny być popijane przez pacjenta 1/2 szklanki ciepłej, przegotowanej wody,
- ✓ przykładami tego typu preparatów są m. in. Normogran, Cholegran, Nervogran, Gastrogran, Urogran, Reumogran, zielone herbatki dla dzieci.

**Przykład:** Normogran granulat zielony, skład:

▪ Korzeń prawoślazu (Althaeae rad.)	20g
▪ Ziele dziurawca (Hyperici her.)	15g
▪ Morszczyn (Fucus vesiculosus)	10g
▪ Liść mięty pieprzowej (Menthae piperitae fol.)	7g
▪ Korzeń lukrecji (Glycyrrhizae rad.)	5g
▪ Kwiat krwawnika (Millefolii fl.)	5g
▪ Kora kruszyny (Frangulae cort.)	5g
▪ Żelatyna (Gelatina)	
▪ Sacharoza (Saccharum)	do 100g

### **Granulaty powlekane o niemodyfikowanym działaniu**

- są powleczone zazwyczaj jedną warstwą polimerów błonotwórczych, sporadycznie kilkoma warstwami.

### **Granulaty dojelitowe**

- granulaty o opóźnionym uwalnianiu substancji czynnych pokryte polimerami odpornymi na działanie kwaśnego środowiska w żołądku:
  - ✓ są odporne na działanie soku żołądkowego przez co substancje czynne uwalniane są w soku jelitowym.

### **Granulaty o zmodyfikowanym uwalnianiu substancji leczniczej**

- w zastosowaniu są granulaty powlekane lub niepowlekane,
- zawierają dodatek specjalnych substancji pomocniczych lub są wytwarzane specjalnymi metodami pozwalającymi modyfikować szybkość, miejsce lub czas uwalniania substancji czynnej,
- w skład tej grupy wchodzi głównie granulaty o przedłużonym uwalnianiu.

### **Granulaty, produkt pośredni w procesie wytwarzania innych postaci leków**

W technologii farmaceutycznej granulaty wykorzystywane są:

- w procesie wytwarzania tabletek, kiedy niemożliwe jest tabletkowanie bezpośrednio proszku,
- jako mieszanina substancji czynnych i pomocniczych do wypełnienia kapsułek twardej,
- w celu polepszenia procesu technologicznego wytwarzania tabletek i kapsułek twardej. Przykładowo w porównaniu do proszków granulacja:
  - ✓ ujednocila wielkość cząstek,
  - ✓ zapewnia równomierną zsypanyalność do matrycy i jej dokładne wypełnienie,
  - ✓ zwiększa gęstość nasypową,
  - ✓ ułatwia związanie masy tabletkowej podczas etapu prasowania.

## 18.2. Substancje pomocnicze zawarte w granulatach

Substancje pomocnicze wspomagają wymagania stawiane granulatom jako lek gotowy lub półprodukt. Substancje pomocnicze dostosowane są do właściwości fizykochemicznych substancji czynnej. Niektóre spełniają równocześnie kilka funkcji.

Wśród stosowanych substancji pomocniczych wyróżniamy:

- substancje wiązające (zwilżające i lepiszcza),
- substancje wypełniające,
- substancje rozsadzające,
- substancje hydrofilizujące,
- substancje utrzymujące wilgoć,
- substancje zapobiegające zbyt szybkiemu rozpadowi,
- substancje poprawiające smak, zapach i wygląd.

### Substancje wiązające (zwilżające i lepiszcza)

Substancje wiązające są niezbędnym składnikiem każdego granulatu. Służą do wiązania cząstek substancji czynnej (w proszku) w większe agregaty, tak aby stworzyły ziarenka odpowiedniej wielkości.

Substancje zwilżające to rozpuszczalniki (woda, etanol, ich mieszaniny), w których trudno rozpuszczają się składniki granulowanego proszku. Czynnikiem scalającym (zlepiającym) proszek jest nasycony roztwór powstały na jego powierzchni. Rozpuszczalniki ulegają odparowaniu w czasie procesu suszenia.

Jako lepiszcze stosuje się związki:

- przy granulacji na mokro:
  - ✓ polimery o charakterze hydrofilowym:
    - 1-10% wodne, etanolowe lub wodno-etanolowe roztwory polimerów rozpuszczalnych lub pęczniejących w wodzie,
    - żelatyna (roztwory wodne lub wodno-etanolowe od 2 do 20%),
    - pochodne celulozy: metyloceluloza, hydroksyetyloceluloza i inne,
    - powidok,
    - hypromeloza,

- kleik skrobiowy, ryżowy, kukurydziany,
- guma arabska,
- roztwory cukrów: sacharozy, laktozy, sorbitolu,
- syrop ziemniaczany,
- ✓ polimery o charakterze hydrofobowym:
  - stosowane są jako wodne dyspersje, roztwory etanolowe lub wodno-etanolowe,
  - etyloceluloza,
  - szelak,
  - kopolimery kwasu metakrylowego,
- przy granulacji na sucho:
  - ✓ laktoza,
  - ✓ celuloza mikrokrystaliczna,
  - ✓ alkohole cukrowe – sorbitol, mannitol, ksylitol,
  - ✓ skrobia kukurydziana przeżelowana (*wstępnie żelowana skrobia kukurydziana*),
- przy granulacji na gorąco:
  - ✓ kopolimery kwasu metakrylowego,
  - ✓ makrogole,
  - ✓ alkohol poliwinylowy,
  - ✓ powidok,
  - ✓ alkohole cukrowe,
  - ✓ silikony,
  - ✓ lipidy i woski (metoda zestalania rozpyłowego).

### **Substancje wypełniające**

Substancje wypełniające uzupełniają masę granulatu, w przypadku małych dawek substancji czynnych. To substancje obojętne umożliwiające również lepsze dyspergowanie substancji aktywnych w formach leków, np. w celu uniknięcia zbyt małej odległości pojedynczych cząsteczek substancji aktywnych. Substancje te mogą pełnić jednocześnie inne funkcje, np. pochłaniać wodę i w ten sposób zapobiegać wysychaniu.

Zastosowanie mają m.in.:

- cukry proste: sacharoza, glukoza, laktoza, mannitol
- celuloza mikrokrystaliczna,
- różne skrobie,
- bentonit,
- krzemionka koloidalna.

### **Substancje rozsadzające**

Substancje rozsadzające mają za zadanie spowodować jak najszybszy rozpad granulatu lub tabletek. Ich działanie polega na zwiększaniu objętości granulatu (pęcznieniu) w środowisku wodnym. Stosowane w celu szybkiego uwalniania substancji czynnej z granulatu, po dostaniu się do środowiska wodnego (np. w

jelitach). Najczęściej stanowią ok. 10% masy granulatu. Jako substancje rozsadzające stosuje się:

- skrobię - najczęściej ziemniaczaną (ma największą zdolność pęcznienia), w mniejszym stopniu skrobię kukurydzianą czy pszeniczną,
- pochodne celulozy: celulozę mikrokrystaliczną, hydroksypropylocelulozę czy metylocelulozę,
- karmelozę sodową,
- powidon.

W procesie wytwarzania tabletek substancje rozsadzające dodaje się do proszku przed granulacją lub do gotowego wysuszonego granulatu. Korzystniejszy efekt działania wskazuje dodatek do gotowego granulatu (na zewnątrz), ponieważ wodne roztwory lepiszczy mogą powodować pęcznienie już na etapie granulacji.

W granulatach i tabletkach musujących czynnikiem rozsadzającym jest dwutlenek węgla (CO<sub>2</sub>) powstały w wyniku reakcji między kwasem organicznym, a węglanem lub wodorowęglanem sodowym.

### **Substancje hydrofilizujące**

Substancje te mają za zadanie zwiększenie zwilżalności hydrofobowych substancji leczniczych:

- substancje hydrofobowe mogą zmniejszać działanie lepiszczy. Adsorbują na swojej powierzchni powietrze, które po tabletkowaniu granulatu rozpręża się i powoduje tzw. denkowanie/wieczkowanie (rozwarstwianie tabletek).

Substancje hydrofilizujące:

- zapobiegają zjawisku uwięzieniu powietrza na granulkach,
- wpływają na szybkość uwalniania leku z granulatu lub tabletek,
- zmniejszają napięcie powierzchniowe i ułatwiają przenikanie wody przez kapilary, co przyspiesza rozpad granulatu i tabletek.

Najczęściej stosowane substancje hydrofilizujące to surfaktanty, jak:

- alkohol cetylowy,
- monostearynian glicerylu,
- polisorbaty (Tween 20 i Tween 80).

### **Substancje utrzymujące wilgoć**

Pewna część wilgoci, ściśle określona dla danego granulatu (zwykle 2-8%), jest niezbędna do właściwego przebiegu tabletkowania:

- zabezpiecza granulaty przed nadmiernym wysychaniem i tym samym rozpadaniem się,
- skłonność do nadmiernego wysychania wykazują głównie granulaty zawierające substancje czynne o charakterze hydrofobowym.

Najczęściej stosuje się:

- glicerol,

- glikol propylenowy,
- mleczan sodu,
- skrobię, sorbitol.

### **Substancje zapobiegające zbyt szybkiemu rozpadowi**

Substancje te utrudniają dostawanie się wody w głąb granulek czym opóźniają ich rozpad. Używane głównie w produkcji tabletek do ssania. Stosuje się tu substancje dobrze rozpuszczalne, tworzące na powierzchni granulek roztwór nasycony:

- np. sacharozę.

### **Substancje poprawiające smak, zapach i wygląd**

Stosowane w celu poprawy/maskowania smaku i zapachu:

- smak – sacharoza, laktoza, mannitol, sorbitol, glukoza, maltoza, fruktoza, dulcyna,
- zapach – olejki eteryczne: anyżowy, miętowy, cytrynowy; esencje smakowe,
- wygląd – barwniki.

## **18.3. Technologie wytwarzania granulatu**

Obecnie granulaty farmaceutyczne otrzymywane są wyłącznie w laboratoriach lub zakładach farmaceutycznych. Proces produkcji, bez względu na to czy granulat jest wyrobem gotowym czy półproduktem do dalszego przetwarzania, wymaga stosowania różnych technologii wytwarzania. Stąd producenci, we własnych centrach badawczo-rozwojowych, doskonalą już istniejące procesy granulacji lub opracowują nowe metody granulacji.

Metody granulacji:

- granulacja na mokro:
  - ✓ granulacja fluidalna,
  - ✓ granulacja przez suszenie rozpyłowe,
- granulacja na sucho – kompaktorowanie lub brykietowanie; agregacja przy użyciu substancji zwilżających i i roztworów lepiszczy:
  - ✓ granulacja zestalania rozpyłowego,
  - ✓ granulacja wytłaczania na gorąco.

### **18.3.1 Granulacja na mokro**

W metodzie tej stosuje się formowanie granulatów ze zwilżanej rozpuszczalnikiem lub roztworem lepiszcza mieszaniny proszków.

Składa się z kilku etapów:

- 1) odważanie surowców wyjściowych,
- 2) mieszanie proszków,

- 3) formowanie plastycznej masy granulacyjnej przez dokładnie wymieszane - uprzednio sproszkowane proszki zwilża się odpowiednim rozpuszczalnikiem lub roztworem lepiszcza miesza się i ugniata,
- 4) formowania granulatu – masa granulacyjna ma właściwości plastyczne, umożliwiające formowanie granulatu przez:
  - przecieranie lub przeciskanie (wyłaczanie):
    - ✓ w warunkach laboratoryjnych - przecieranie ręcznie przez sita,
    - ✓ w warunkach przemysłowych - przecieranie przy użyciu odpowiednich urządzeń zwanych granulatorami, np.:
      - granulatory oscylacyjne - urządzenie zawiera półkolistie wykonane sita, przez które zespół prętów ruchem wahadłowym przeciera zwilżona masa,
      - granulatory tarczowe - masę przeciska się przez wirującą tarczę, w której znajdują się otwory,
  - wielkość granulatu zależna jest od zawartości wilgoci w masie,
- 5) suszenie - uformowany granulak rozkłada się na blachach i suszy się do ustalonej wilgotności w temperaturze pokojowej lub podwyższonej 40 -60 °C (suszarki próżniowe, promiennikowe lub fluidalne). Czas trwania suszenia, ze względu na trwałość substancji czynnych, powinien być możliwie krótki,
- 6) ujednoczenie ziaren – w trakcie suszenia część granulatu może się sklejać lub rozpadać, dlatego przesiewa się go przez sita o odpowiednich rozmiarach uzyskując ostateczną wielkość i kształt. W razie potrzeby stosuje się odsiewanie pyłu.

### **Granulacja fluidalna**

W metodzie tej kształtowanie granulatu następuje w strumieniu gorącego powietrza w komorze fluidyzacyjnej:

- unoszona w prądzie gorącego powietrza substancja lecznicza wraz z substancjami pomocniczymi jest zwilżana roztworem lepiszcza od góry lub od dołu,
- roztwór lepiszcza jest dozowany i rozpylany za pomocą dyszy ciśnieniowej lub powietrznej,
- unoszące się cząsteczki zderzają się i zlepiają na większe aglomeraty, jednocześnie są suszone,
- metoda łączy 3 procesy: mieszania, aglomeracji i suszenia w jednym urządzeniu, co w efekcie pozwala na znaczną oszczędność czasu i ograniczenie strat produktu.

### **Granulacja przez suszenie rozpyłowe**

Metoda rozpyłowa polega na suszeniu płynnej mieszaniny (roztwór lub zawiesina), rozpylonej wirnikiem lub dyszą, w strumieniu gorącego powietrza lub gazu obojętnego. Otrzymany granulak ma formę kulistych cząstek o niewielkich rozmiarach (< 500 μm).



### 18.3.2. Granulacja na sucho (brykietowanie)

W metodzie tej nie stosuje się zwilżania proszków. Metoda polega na sprasowaniu proszków pod dużym ciśnieniem, przy użyciu 2 walców dociskowych (w urządzeniach zwane kompaktorami). Czynnikiem aglomerującym jest wywierana siła, która prowadzi do sprasowania mieszaniny proszków. Sprasowany produkt miele się i kruszy, a następnie za pomocą sit ujednolica.

W celu lepszego wiązania się proszków dodaje się substancji wiążących i antyadhezyjnych w formie stałej.

Zalety metody:

- możliwość otrzymywania granulatu z substancji wrażliwych na wilgoć i czułych na wyższe temperatury (gdy nie jest możliwe stosowanie etapu suszenia),
- otrzymany granulak charakteryzuje się dużą wytrzymałością mechaniczną,
- w porównaniu z metodą granulacji na mokro:
  - ✓ proces jest prostszy,
  - ✓ nie wymaga stosowania rozpuszczalników,
  - ✓ stosowanie mniejszej ilości substancji pomocniczych,
  - ✓ proces jest mniej energochłonny (brak etapu suszenia).

Wady metody:

- duże zużycie substancji poślizgowych niezbędnych do prowadzenia procesu,
- skomplikowany dobór mieszaniny proszków do granulacji.

### Granulacja zestalania rozpyłowego

Metoda polega na rozpylaniu zawiesiny lub roztworu substancji leczniczej w stopionym podłożu (np. tłuszcze, woski):

- rozpylone kropelki nie są suszone, a zestalone w prądzie powietrza lub innego gazu o temperaturze pokojowej,
- otrzymany granulak ma formę kulistych cząsteczek.

### Granulacja wytłaczania na gorąco (ekstruzja)

Proces ekstruzji składa się z czterech etapów:

- zwilżenia mieszaniny proszkowej,
- formowania aglomeratu w kształcie cylindra poprzez wytłaczanie,
- łamania i zaokrąglania wytłoczek do okrągłych granulek przez sferonizację (\*),
- suszenia gotowego produktu.

W trakcie przetwarzania materiał jest przemieszczany przez sekcję o podwyższonej temperaturze i ciśnieniu do matrycy, gdzie jest formowany.

*\* **Sferonizacja** - proces wytwarzania małych, okrągłych peletek (kształtek wytłaczanych) o ograniczonej wielkości rozrzutu w partii. Rozmiary granulek można wytwarzać w wąskim zakresie wielkości od 0,8 mm do 1,5 mm średnicy. Sferonizacja jest czasami nazywana sferoidyzacją lub marumeryzacją.*

Zalety metody:

- możliwość zawarcia w granulacie dużej dawki substancji leczniczej,
- dobra homogeniczność otrzymanego produktu,
- nie wymaga stosowania rozpuszczalników,
- możliwość otrzymywania peletek (po sferonizacji).

Wady metody:

- tylko dla substancji o określonej stabilności termicznej,
- możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy stapianymi substancjami pomocniczymi, a substancją leczniczą.

## 18.4. Peletki i peletyzacja

Peletki (ang. pellet) to kulisty granulat o wielkości 0,2 - 2,0 mm:

- mogą zawierać 10-90% substancji leczniczej,
- substancja lecznicza może być inkorporowana do matrycy peletek lub może znajdować się w otoczce peletek „*placebo*“:
  - ✓ peletki „*placebo*” - przeznaczone do dalszego przetwarzania - nanoszenia warstwy substancji leczniczej i/lub warstw modyfikujących uwalnianie;
  - ✓ wykonywane są z celulozy mikrokrystalicznej (tzw. celetki), laktozy, skrobi lub sacharozy,
  - ✓ peletki wykonywane z sacharozy mają zastosowanie w lekach homeopatycznych - globulki (*globuli sacchari* – ziarenka),
- peletki umieszczane są w kapsułkach twardych; rzadko poddaje się je tabletkowaniu,
- znajdują zastosowanie w technologii leków doustnych o modyfikowanym uwalnianiu (przedłużonym lub opóźnionym).

Trwają badania nad zastosowaniem peletek w tzw. leku wielokompartментowym – tj. w leku, w którym w odróżnieniu od tradycyjnej tabletki, dawka substancji leczniczej podzielona jest na wiele mniejszych zbiorników – peletek.

Zalety leku wielokompartментowym:

- w jednej kapsułce/tabletce można umieścić peletki różniące się składem i/lub rodzajem otoczki,
- możliwość jednoczesnej aplikacji substancji czynnych wykazujących wzajemne interakcje,
- mniejsze ryzyko uszkodzenia całej postaci leku, co jest szczególnie ważne dla postaci dojelitowych (ryzyko takie powstaje przy dzieleniu tabletek),
- mniejsze ryzyko niekontrolowanego uwolnienia dużej dawki substancji leczniczej,
- krótszy czas przebywania w żołądku form dojelitowych,
- mniejsze ryzyko miejscowego uwalniania substancji leczniczej (np. zmniejszenie podrażnienia błony śluzowej).

W technologii produkcyjnej ważne jest również to, że peletki mają większą gęstość nasypową od tradycyjnego granulatu, a ich jednolity kulisty kształt poprawia zdolność zsypywania.

Peletki otrzymuje się różnymi metodami, poprzez:

- powlekania rdzeni peletek „*placebo*”,
- w granulatorach szybkoobrotowych,
- na drodze ekstruzji na mokro i sferonizacji.

Gotowe peletki otrzymane każdą z tych metod można powlekać:

- otoczkami maskującymi smak,
- substancjami spowalniającymi uwalnianie substancji leczniczych (peletki dojelitowe),
- substancjami wydłużającymi uwalnianie substancji leczniczych (peletki o przedłużonym uwalnianiu).

### **Powlekania rdzeni peletek „*placebo*”**

W farmacji zastosowanie mają głównie peletki powlekane - w odróżnieniu od granulatu łatwiej jest je powlekać z powodu sferycznego kształtu.

W pierwszym etapie przygotowuje się rdzenie z kryształów wybranej substancji pomocniczej, na przykład sacharozy. Następnie powleka się je substancją leczniczą rozpuszczoną lub zawieszoną w roztworze polimeru błonotwórczego (hypromeloza, powidon, alkohol poliwinylowy).

Proces ten prowadzi się najczęściej w urządzeniach fluidalnych, gdzie rdzenie unoszone prądem ciepłego powietrza podlegają natryskowi materiałem otoczkującym i suszeniu. Cykl ten powtarzany jest kilkakrotnie, aż do uzyskania otoczki o wymaganej zawartości substancji leczniczej lub określonej grubości. Proces zazwyczaj trwa kilka godzin.

### **Peletyzacja w granulatorach szybkoobrotowych**

W metodzie tej istotnym jest dobór odpowiednich substancji pomocniczych i parametrów procesu urządzenia (szybkość obrotów mieszadła, czas prowadzenia poszczególnych procesów), tak aby kształt uzyskanych peletek był jak najbardziej zbliżony do kulistego.

W granulatorach szybkoobrotowych możliwa jest też peletyzacja na drodze stapiania (stosuje się dodatek topiących się substancji lipidowych).

### **Peletyzacja na drodze ekstruzji na mokro i sferonizacji**

To najczęściej stosowana metoda otrzymywania peletek, składająca się z kilku etapów:

- mieszanie proszków substancji czynnej i substancji pomocniczych i zwilżanie mieszaniny roztworem lepiszcza,

- ekstruzja – przeciskanie wilgotnej masy granulacyjnej przez otwory i powstanie pierwszego granulatu w kształcie walca (ekstrudat),
- sferonizacja – przekształcenie walcowatych cząstek w cząstki sferyczne; w tym procesie niezwykle istotny jest dobór właściwej zawartości wilgoci:
  - ✓ ekstrudat zbyt wilgotny powoduje zlepianie się i aglomerację cząstek,
  - ✓ ekstrudat o zbyt małej wilgoci prowadzi do ścierania, bez formowania peletek,
- suszenie peletek,
- ujednocnianie peletek do określonej wielkości - frakcjonowanie przeprowadza się przy użyciu sit.

## 18.5. Metody kontroli granulatów

Przepisy farmaceutyczne zalecają ocenę jakości granulatów. Do najważniejszych zaliczamy:

- ocenę organoleptyczną,
- ocenę wielkości cząstek,
- oznaczenie tożsamości i zawartości substancji leczniczej oraz zawartości zanieczyszczeń chemicznych,
- ocenę równomierności rozłożenia substancji leczniczej,
- ocenę jednolitości dawek, w granulatach dawkowanych (podzielonych na jednorazowe porcje, np. w kapsułkach, saszetkach),
- oznaczenie czasu rozpadu granulatu i uwalniania substancji leczniczej (ocena dostępności farmaceutycznej):
  - ✓ postępowanie: w kolbie stoczkowej poj. 100 ml, zawierającej 50 ml odpowiedniej cieczy (np. woda, roztwór buforowy, roztwór kwasu solnego), o temp 37 °C umieszcza się 1 g granulatu i porusza kolbę ruchem obrotowym co 30 sek.:
    - granulat niepowlekany: szybkości uwalniania do niż 10 min. (w wodzie),
    - granulat powlekany o niemodyfikowanej: szybkości uwalniania do 15 minut (woda lub kwas solny 0,1 mol/l); nie dotyczy granulatu z powłoczką,
    - granulat dojelitowy – szybkości uwalniania do 60 minut (kwas solny lub bufor fosforanowy o pH 6,8),
  - ✓ granulat musujący – szybkości uwalniania nie dłuższa niż 5 minut (woda o temp. 20 °C),
- ocenę pozostałości rozpuszczalników organicznych,
- ocenę wytrzymałości mechanicznej:
  - ✓ granulat powinien mieć określoną wytrzymałość, aby w czasie przesypywania, pakowania, transportu itp. się nie kruszył,
  - ✓ miarą wytrzymałości mechanicznej jest ścieralność, która w przypadku granulatu nie powinna być większa od 10%,
- straty masy po suszeniu,
- ocenę czystości mikrobiologicznej,
- poza tymi parametrami, badając granulaty w laboratoriach produkcyjnych, oznacza się również: zsypywalność, gęstość nasypową, porowatość, wytrzymałość mechaniczną czy temperaturę topnienia.

## Przykłady recept

### **Rp.**

*Esputicon*

*In granulatis 1 op.*

DS.: Stosować doraźnie, doustnie 1 łyżeczkę po jedzeniu.

- zawartość:
  - ✓ 1 kapsułka zawiera 50 mg dimetikonu,
  - ✓ 1 g granulatu zawiera 30 mg dimetikonu,
- Esputicon zawiera substancję czynną dimetykon powodującą rozdrabnianie większych baniek gazów na małe pęcherzyki, które łatwiej się wchłaniają. Podany doustnie łagodzi wzdęcia i usuwa nadmiar gazów z przewodu pokarmowego.

### **Rp.**

*Tussicom 200*

*In granulatis 1 op.*

DS: Stosować doustnie 1 saszetkę 2 razy dziennie po uprzednim rozpuszczeniu w wodzie.

Tussicom zawiera acetylocysteinę, która jest pochodną naturalnego aminokwasu L-cysteiny:

- lek zmniejsza lepkość wydzieliny dróg oddechowych, przez co ułatwia jej wykrztuszenie oraz poprawia oddychanie i łagodzi męczący kaszel,
- lek stosuje się w leczeniu chorób dróg oddechowych z gęstą wydzieliną oskrzelową wymagającą rozrzedzenia oraz w mukowiscydozie:
  - ✓ powyższy przykład dotyczy preparatu musującego przeznaczonego dla osoby dorosłej, czyli w dawce 200 mg,
  - ✓ w przypadku dziecka przepisany środek byłaby acetylocysteina w dawce 100 mg, czyli Tussicom 100.

### **Rp.**

*Acidum E-aminocarponicum*

*In granulatis 1 op.*

DS: Stosować doustnie 3 razy na dobę 1 łyżkę deserową.

Kwas epsiaminokapronowy to lek o działaniu hemostatycznym stosowany w zapobieganiu nadmiernej utracie krwi, np. krwotoki po wycięciu migdałków, ekstrakcja zębów u pacjentów z hemofilią.

Dawkowanie u dzieci: kwas epsiaminokapronowy stosujemy u dzieci 100 – 200 mg/kg/ m.c./24h, w dawkach podzielonych co 6 godzin przez 6 – 7 dni.

## 19. Charakterystyka recepty, nomenklatura i skróty

Pierwsze informacje o receptach łączą się z odkryciem w Nippur (starożytna Mezopotamia), ogromnego zbioru kilkunastu tysięcy glinianych tabliczek, pokrytych pismem klinowym. Wśród nich naleziono m.in. tabliczkę zawierającą 15 zwięźle zredagowanych recept, zapisanych fachowym językiem lekarskim. Ich autor, „znawca wody” bądź też „znawca oleju”, jak Sumerowie nazywali lekarzy, o imieniu Urlugaledinna z miasta Lagasz, podał wskazówki dotyczące doboru składników, jak również sposobu przyrządzania i zastosowania leków na użytek zewnętrzny (okłady, nacierania) i wewnętrzny (do wypicia). Przykłady tych recept:

*Recepta 1 "Rozetrzyj gruszkę (?) (i) mannę; wlej osad piwa; natrzyj olejem roślinnym (i) przymocuj jako okład."*

*Recepta 2 "Rozetrzyj nasiona jarzyny nignagar, mirry (?) (i) tymianu; wlej piwa (i) niech (chory) człowiek pije."*

*Recepta 3 "Przesiej i zamieszaj razem skorupę żółwia, pędy rośliny naga, sól, gorczycę; obmyj (chore miejsce) dobrym piwem (i) gorącą wodą; natrzyj (chore miejsce) tym wszystkim; po natarciu, posmaruj olejem roślinnym i pokryj (?) sproszkowaną sosną."*

Również w starożytnym Egipcie stosowano recepty co poświadczają prace archeologiczne. Na zachowanym papiusie Ebersa, znajduje się m.in. recepta z soku z niedojrzałej makówki „jako lek dla powstrzymania nadmiernego krzyku dzieci”.

W Europie, pierwsze recepty pojawiły się pod koniec XII w., kiedy to leki sprzedawano jeszcze w kramach aptecznych. Powstanie we wczesnym średniowieczu pierwszych aptek oraz ogłoszony w 1231 roku edykt cesarza Fryderyka II przyczyniły się do rozdziału zawodów lekarza i aptekarza. Edykt dokładnie precyzował zakres czynności i obowiązków aptekarzy, m.in. wprowadził normy sporządzania leków wg lekospisów. Natomiast apteki, które znalazły się pod ochroną prawa, mogły być otwierane tylko za zgodą władz. W efekcie nastąpiło wyraźne oddzielenie procesu diagnozowania i leczenia wykonywanego przez medyka (lekarza) od technik związanych ze sporządzaniem leku wykonywanych przez aptekarzy.

Od tego czasu aż do XIX wieku praktycznie tylko aptekach wytwarzano preparaty lecznicze na podstawie wystawionej recepty lub dostępnych lekospisów.

Sytuacja zmieniła się w XX wieku, wraz z rozwojem przemysłu farmaceutycznego. Gwałtowny wzrost ilości preparatów gotowych i ich różnorodność oferowana przez przemysł farmaceutyczny sprawiła, że zapotrzebowanie na leki wykonywane w aptece gwałtownie spadło. Obecnie receptura apteczna obejmuje głównie zagadnienia dotyczące postaci leków recepturowych.

## 19.1. Rezepta - definicja

**Recepta jest przepisem lekarskim - pisemnym zleceniem lekarza, dla apteki celem wydania pacjentowi leku gotowego, recepturowego (magistralnego) lub materiału medycznego.**

Nazwa „recepta” powstała od słowa „**Recipe**” (weź), którym to skrótem **Rp.** zaczyna się przepis.

**Lek recepturowy (lek magistralny)** to produkt leczniczy sporządzony w aptece na podstawie recepty lekarskiej lub jej odpisu, zgodnie z posiadaną przez farmaceutę wiedzą fachową i zasadami dobrej praktyki aptekarskiej.

Przepisanie leku recepturowego umożliwia lekarzowi:

- dobranie składu jakościowego i ilościowego preparatu do stopnia zaawansowania choroby i indywidualnych cech chorego,
- dobranie jego formy końcowej.

Recepta ma ona charakter dokumentu o znaczeniu:

- lekarskim,
- technicznym,
- handlowym,
- prawnym,
- finansowym.

Stosowne przepisy dotyczące recept regulują zasady:

- ich wystawiania przez osoby uprawnione,
- wydawania przepisanych leków,
- rozliczenia apteki z Narodowym Funduszem Zdrowia.

## 19.2. Rezepta na lek w formie magistralnej

Układ takiej recepty wiąże się tradycyjnie z terminologią łacińską, jest ściśle określony i musi być zgodny z obowiązującymi przepisami.

Układ recepty na lek w formie magistralnej		
Lp.	Nazwa łacińska	Nazwa polska
1.	<i>Superscriptio/Inscriptio</i>	Nagłówek recepty
2	<i>Nomen aegroti</i>	Dane dotyczące chorego
3	<i>Praepositio (Invocatio)</i>	Rp. - Recipe (weź) - polecenie lekarza do farmaceuty
4	<i>Praescriptio (Ordinatio)</i>	Zapisane przez lekarza środki lecznicze skłafniki leku
5	<i>Subscriptio</i>	Wskazówki dla farmaceuty
6	<i>Signatura (D.S.)</i>	Wskazówki dla pacjenta
7	<i>Datum</i>	Data
8	<i>Nomen medici</i>	Nazwisko lekarza

Zgodnie z obowiązującymi przepisami na formularzu recepty powinny znajdować się następujące elementy:

### **1. *Superscriptio***

Obejmuje dane dotyczące podmiotu, w którym wydano receptę - informacje dotyczące podmiotu, z którym Narodowy Fundusz Zdrowia zawarł umowę na podstawie ustawy o powszechnym ubezpieczeniu zdrowotnym, w tym:

- nazwa podmiotu/firmy wykonującego działalność (np. zakład leczniczy, przychodnia, szpital) z podaniem pełnej nazwy jednostki organizacyjnej i nazwy komórki organizacyjnej (jeśli dotyczy),
- adres miejsca udzielania świadczenia zdrowotnego lub usługi farmaceutycznej,
- nr telefonu w miejscu udzielenia świadczenia,
- identyfikator miejsca udzielenia świadczenia.

Oddział NFZ

- numer oddziału NFZ,
- symbol europejskiego państwa dla pacjentów z UE,
- znak „X”, w przypadku pacjentów nieubezpieczonych.

### **2. *Nomen aegroti***

W tej części podane są dane pacjenta:

- imię i nazwisko lub oznaczenie „NN”, jeśli nie ustalono tożsamości osoby,
- pełen adres zamieszkania (nazwa miejscowości, ulica, numer domu, numer lokalu) lub oznaczenie „NMZ”, w przypadku osoby o nieustalonym miejscu zamieszkania,
- identyfikator pacjenta (numer PESEL),
- w przypadku dziecka do 1 roku życia, PESEL jednego z prawnych opiekunów wraz z adnotacją o zamieszczeniu numeru PESEL osoby innej niż pacjent i podpisem osoby uprawnionej,
- datę urodzenia pacjenta w przypadku, gdy nie można ustalić jej na podstawie innych danych zamieszczonych na recepcie,
- kod uprawnień dodatkowych pacjent, jeśli taki przysługuje.

Farmaceuta ma możliwość sprawdzenia czy lek otrzyma osoba, dla której lek jest przeznaczony.

Jeśli pacjent nie ukończył 18 lat, lekarz jest zobowiązany podać jego wiek (lata oraz miesiące), w celu umożliwienia sprawdzenia przez farmaceutę dawek przepisanego leku.

### **3. *Prepositio (Invocatio)***

Polecenie lekarza do farmaceuty, ograniczone do słowa **Recipe**, tj. „weź”, zapisane w skróconej formie – „**Rp.**”



Znak Rp. umieszczony jest w osobnym wierszu po lewej stronie recepty. Symbol „Rp.” oznacza, iż specyfik powinien być wydany z apteki wyłącznie na podstawie recepty lekarskiej i obliguje lekarza do zapisywania nazw składników leku recepturowego zgodnie z przepisami.

#### **4. *Praescriptio (Ordinatio)***

Zawiera informacje dotyczące przepisanego preparatu - przepis na lek recepturowy lub nazwę leku gotowego.

W przypadku:

- produktu leczniczego gotowego, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobu medycznego – zapis zawiera
  - ✓ zapis zawiera nazwę międzynarodową (powszechnie stosowaną) lub nazwę handlową produktu leczniczego (bez żadnych odmian, w pełnym brzmieniu) albo rodzajową lub handlową nazwę środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobu medycznego lub ich nazwę skróconą, która w jednoznaczny sposób pozwala określić przepisany produkt leczniczy, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny, postać leku, dawka, ilość i sposób dawkowania;
  - ✓ ilość leku gotowego (poza lekami o działaniu przeciwdrobnoustrojowym i lekami stosowanymi w chemioterapii nowotworowej) określa się przez podanie liczby opakowań wyrażonej cyfrą arabską oraz adnotacją "op." lub liczby określającej liczbę jednostek dawkowania (np. tabletek, kapsułek itp.) niezbędnej dla kuracji, wyrażonej cyfrą arabską.
  - ✓ w przypadku wystawiania recepty na lek o działaniu przeciwdrobnoustrojowym oraz lek stosowany w chemioterapii nowotworowej, ilość leku określa się wyłącznie przez podanie wielkości dawki oraz liczby wyrażonej cyfrą arabską, określającej ilość jednostek dawkowania danej postaci leku, niezbędnych dla kuracji;
- leku aptecznego – jego nazwa zgodnie z Farmakopeą Polską lub innymi odpowiednimi farmakopeami uznawanymi w państwach członkowskich Unii Europejskiej;
- leku recepturowego zapis w *Praescriptio* wiąże się z tradycyjną terminologią łacińską. Zawiera skład lub nazwę mieszaniny składników, która jest używana zwyczajowo w praktyce farmaceutycznej:
  - ✓ nazwa każdego składnika powinna być zapisana w j. łacińskim w dopełniaczu (Genetivus) i zaczynać się od nowego wiersza dużą literą,
  - ✓ składniki leku recepturowego mogą być zapisane pod nazwą farmakopealną, synonimową lub zastrzeżoną przez wytwórcę,
  - ✓ lekarze mogą stosować skróty nazw, ale tylko takie które nie będą budziły wątpliwości przy ich interpretacji,
  - ✓ ilość substancji przeznaczonej do sporządzenia leku recepturowego określa się w gramach, cyframi arabskimi, bez użycia skrótu (g), np.: 1,0; 10,0; 100,0, z zaznaczeniem jednego miejsca po przecinku,

- ✓ nieprawidłowy jest sposób zapisania: 1; 10; 100,
- ✓ w wyjątkowych przypadkach ilości przepisanego środka farmaceutycznego określa się na receptce w miligramach lub kilogramach, z zaznaczeniem po cyfrze skrótem mg (np. Stilboestrolum tabl. 0,25 mg) lub kg,
- ✓ przy sporządzeniu roztworów do wstrzyknięć przepisuje się składniki również w jednostkach objętościowych: mililitrach lub centymetrach sześciennych,
- ✓ przy sporządzeniu roztworów do wstrzyknięć przepisuje się składniki również w jednostkach objętościowych: mililitrach lub centymetrach sześciennych,
- ✓ ilości roztworów zapisywanych w niewielkich ilościach (np. krople) mogą być zapisywane cyframi rzymskimi,
- ✓ jeżeli w receptce przepisano po kolei kilka środków leczniczych rozpoczynających się od wspólnej nazwy (np. „tinct.”), wystarczy ją wpisać przy pierwszym środku leczniczym, a przy następnych dać znak poziomej kreski (-), przykładowo:

Rp.

Convallariae	tinct.	5,0
Adonis vernalis	-	5,0
Vallerianae	-	10,0

- ✓ kiedy w jednej receptce przepisuje się kolejno kilka środków leczniczych w takiej samej ilości, wówczas przy ostatnim z nich można użyć skrótu „aa” lub „ana” – oznaczającego – „ana partes aequales” czyli „w równych częściach”. Każdą z wymienionych substancji należy odważyć w takiej samej ustalonej ilości, tj. w równych częściach., przykładowo:

Rp.

Crataegi	tinct.	
Convallariae	-	
Adonis vern.	-	aa 15,0

- ✓ lekarz często nie podaje ilości rozpuszczalnika lub innej podstawy tylko masę do jakiej należy uzupełnić lek. Zdarza się też, że nie określa środków pomocniczych niezbędnych do wykonania leku lub ich ilości, dobór pozostawiając farmaceutyce, zaznaczając, że należy wykonać lek l.a. (lege artis) według reguł sztuki, dodając niezbędną do wykonania ilość q.s. (quantum satis) – ile potrzeba,
- przypadku leków recepturowych powinna być zachowana następująca kolejność zapisywanych środków leczniczych:
  - ✓ na pierwszym miejscu: *Basis (remedium cardinale)* – środek leczniczy główny,
  - ✓ na drugim miejscu: *Remedium adiuvans* – środek leczniczy wspomagający,

- ✓ następne: *Remedium corrigens* – środek leczniczy poprawiający smak i zapach leku,
- ✓ następne: *Remedium ornans* – środek leczniczy poprawiający wygląd leku,
- ✓ następne: *Remedium constituens (vehiculum, excipiens, solvens, menstruum)* – podstawa, podłoże, rozpuszczalnik – środek leczniczy nadający postać.

Lekarz pisząc receptę posługuje się różnymi skrótami:

- jeśli przepisany w receptce lek jest przeznaczony do stosowania przez lekarza, wówczas zaznacza ona receptę:
  - ✓ Ad us. Popr. (Ad usum proprium) – do stosowania we własnej praktyce, do użytku własnego (wystawiającego receptę)
  - ✓ Pro med. (Pro medico) - dla lekarza, do użytku lekarza,
  - ✓ Ad man. Med. (Ad manus medici) - do rąk lekarza,
- nie wolno stosować skrótów, które mogą budzić wątpliwość co do zastosowanej substancji farmaceutycznej, np.: skrót Ac. może oznaczać zarówno *Acidum* – kwas, jak również *Acetum* – aceton.

## 5. Subscriptio

Część recepty oznaczona jako *Subscriptio* powinna zawierać informacje w języku łacińskim dotyczące rodzaju postaci farmaceutycznej leku, jego ilości i sposobu wykonania, a także rodzaju opakowania. W receptach na lek recepturowy lekarz zazwyczaj stosuje odpowiednie skróty dotyczące postaci leku czy opakowań, np.

- *M.f.* (z łac. *Misce fiat* – mieszaj, aby było/powstało (dosłownie: mieszaj i uczyni), po którym następuje nazwa pożądanej formy recepturowej, np.: *unguentum* – mieszaj, aby powstała maść).

Lp.	Skrót i jego rozwinięcie w j. łacińskim dotyczący postaci leku	Znaczenie polskie
1.	<i>M.f.ung. - Misce fiat unguentum</i>	Zmieszaj, aby powstała maść)
2.	<i>M.f. mixt. - Misce fiat mixtura</i>	Zmieszaj, aby powstała mieszanina (mikstura)
3.	<i>M. f. pulv. - Misce fiat pulvis</i>	Zamieszaj, niech się stanie proszek
4.	<i>M. f. gutt. (lub M. f. gtt.) - Misce fiat guttae</i>	Zmieszaj, niech się staną krople
5.	<i>M. f. sol. - Misce fiat solutio</i>	Zmieszaj, niech powstanie roztwór
6.	<i>M. f. glob. - Misce fiat globulus</i>	Zmieszaj, niech powstaną globulki
7.	<i>M. f. tint. (lub M. f. tra lub M. f. tct.) - Misce fiat tinctura</i>	Zmieszaj, niech powstanie nalewka
8.	<i>M. f. susp. pro usu ext. - Misce fiat suspension pro usu externum</i>	Zmieszaj, niech powstanie zawiesina do użytku zewnętrznego
9.	<i>M. f. supp - Misce fiat suppositorium</i>	Zmieszaj, niech powstanie czopek

W przypadku niektórych, dozowanych stałych form leku recepturowego (m. in. gałki dopochwowe, czopki, proszki) należy zwrócić szczególną uwagę na 2 warianty zapisu:

- wariant 1: *Praescriptio multiplicata: d.t.d. No...* (*dentur tales doses No...*) - daj takich dawek ... - oznacza to, że wszystkie przepisane ilości użytych surowców farmaceutycznych należy przemnożyć przez liczbę proszków, czopków etc. Ten zapis stosuje się, gdy podano w receptce liczbę składników na jeden proszek, czopek itp.,
- Wariant 2: *Praescriptio divisa: div. in. par. aeq. No...* (*divide in partes aequales No ...*) - podziel na równe części. Zapis ten stosuje się, gdy podano całkowitą liczbę składników, którą należy rozdzielić celem otrzymania zalecanej ilości sztuk preparatu (proszków, czopków itp.).

Wiele postaci leków pacjent dozuje sobie samodzielnie, posługując się tzw. miarami domowymi (łyżką stołową, łyżeczką do herbaty, miarką). Istotna jest więc znajomość przez farmaceutę orientacyjnej masy w gramach tego typu miar, w zależności od typu postaci leku. Jest to ważne do obliczenia pojedynczej postaci dawki w przypadku np. mieszanki. Informacje takie są podane w ogólnie dostępnych tabelach.

W tej części recepty lekarz może zamieścić informacje dotyczące rodzaju opakowania, w którym farmaceuta powinien wydać lek, przykładowe informacje opisane w języku łacińskim z uwzględnieniem odpowiednich skrótów, dotyczące opakowań:

- *d.ad.vitr.nigr.* (*da ad vitrum nigrum*) – daj do ciemnej butelki,
- *d.ad.scat.* (*da ad scatulam*) – daj do pudełka,
- *d.ad.oll.* (*da ad ollam*) – daj do słoika,
- *d.ad.vitr.rostr.* (*da ad vitrum rostratum*) – daj do butelki z dziobkiem,
- *d.ad.caps.amylac.* (*da ad capsulas amyloaceas*) – daj do kapsułek skrobiowych.

Poza formą leku, którą ma wykonać farmaceuta lekarz może umieścić także dodatkowo inne określenia:

- *l. a.* (*lege artis*) – zgodnie ze sztuką,
- *q. s.* (*quantum satis*) – tyle ile trzeba - lekarz zdaje się wówczas na wiedzę i umiejętności farmaceuty polecając mu sporządzenie leku zgodnie z regułami sztuki i prosząc jednocześnie, aby użył określonego składnika podłoża w ilości niezbędnej do uzyskania właściwej formy preparatu.

## 6. Signatura

*Signatura* zawiera symbol *D.S.* (łac. *Da signum* – daj znak, oznacz), po którym są podane wskazówki dotyczące sposobu przyjmowania leku przez pacjenta (pisane w języku polskim).

Informacje pisane w języku polskim powinny zawierać w szczególności drogę podania leku (np. doustnie, dożylnie, doodbytniczo), częstotliwość dawkowania (np. co 8 godzin), sposób podania (np. po 1 tabletkę) i okres stosowania preparatu (np. 7 dni).

Czasami lekarz podaje zalecenia ogólne np.: *D.S.* zewnętrznie lub *D.S.* wiadomo. Jeżeli życzeniem lekarza jest, aby na opakowaniu farmaceuta podał oficynalną (farmakopealną) nazwę preparatu, określa to *D.s.n.* (*Da suo nomine* - oznacz właściwą nazwę).

## **7. Nomen Medici**

Część ta zawiera:

- dane i podpis osoby uprawnionej do wystawienia recepty (imię i nazwisko, kwalifikacje zawodowe, w tym tytuł zawodowy, identyfikator pracownika medycznego, nr prawa wykonywania zawodu lekarza, ewentualnie telefon kontaktowy),
- podpis wystawiającego receptę papierową, w przypadku e-recepty może być podpis kwalifikowany, certyfikat ZUS lub tzw. profil zaufany.

## **8. Datum**

Część ta zawiera:

- datę wystawienia recepty,
- datę realizacji „od dnia”,
- jeśli nie została wpisana data realizacji „od dnia”, może być wpisany znak „X”.

## **19.3. Preparaty lecznicze w aptece**

W aptece farmaceuta wydaje preparaty lecznicze:

- na podstawie recepty:
  - ✓ preparaty lecznicze gotowe – wykonane w laboratoriach lub zakładach przemysłowych,
  - ✓ preparaty lecznicze wykonane przez farmaceutę w aptece:
    - leki recepturowe,
    - leki apteczne,
- bez recepty:
  - ✓ preparaty lecznicze gotowe – wykonane w laboratoriach lub zakładach przemysłowych,
  - ✓ preparaty lecznicze wykonane przez farmaceutę:
    - leki apteczne wykonane przez farmaceutę w aptece.

### **19.3. 1. Preparaty lecznicze wydawane bez recepty**

Zgodnie z art. 96 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.) bez recepty mogą być wydawane z apteki ogólnodostępnej przez farmaceutę lub technika farmaceutycznego (w ramach jego uprawnień zawodowych), niektóre produkty lecznicze.

Bez recepty są także wydawane produkty lecznicze dopuszczone do obrotu pozaaptecznego.

- wykaz poszczególnych produktów leczniczych, które mogą być dopuszczone do obrotu w placówkach obrotu pozaaptecznego oraz punktach aptecznych został określony w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2010 r. w sprawie wykazu produktów leczniczych, które mogą być dopuszczone do obrotu w placówkach obrotu pozaaptecznego i punktach aptecznych (Dz. U. z 2010 r. nr 204 poz. 1353, z późn. zm.).

OTC to skrót od angielskiego over-the-counter drug. Są to leki, które można kupić bez recepty. W grupie tej znajdują się m.in. preparaty przeciwbólowe czy przeciwgorączkowe, a więc środki, które umożliwiają samoleczenie przy objawach, które pacjent jest w stanie sam zdiagnozować. Ich zadaniem jest szybkie zniwelowanie objawów. Od leków na receptę odróżnia je kod kreskowy.

Segment produktów bez recepty jest bardzo ważny, w 2019 r. objął około 46% udziału wartościowego w całym rynku farmaceutycznym w Polsce.

Leki OTC mają delikatniejszy skład i działanie od środków, które muszą podlegać kontroli lekarza. Jednakże także mogą wywołać skutki uboczne i niepożądane reakcje. Dlatego każdy producent takiego leku zaleca klientom zapoznanie się z ulotką dołączoną do opakowania. Wszystkie ulotki dostosowywane są do prawa Unii Europejskiej. Przed zastosowaniem takiego leku pacjent ma prawo zapytać o jego działanie farmaceutę lub lekarza.

## **19.4. Rodzaje recept realizowanych w aptece**

Zasady wystawiania recept z uwzględnieniem ich wzorów reguluje odpowiednie Rozporządzenie Ministra Zdrowia.

Obecnie w Polsce recepta jest wystawiana w postaci:

- elektronicznej,
- papierowej.

### **19.4.1. E-recepta**

Od 8 stycznia 2020 r. recepty w Polsce są wystawiane, poza nielicznymi wyjątkami, tylko w postaci elektronicznej. E-recepta, czyli recepta elektroniczna, to cyfrowa wersja recepty w wersji papierowej.

Ustawodawca dodatkowo zobowiązał apteki do umieszczenia w widocznym i łatwo dostępnym miejscu info dot. zasad realizacji e-recept zgodnej ze wzorem udostępnionym przez NFZ.

Osoby uprawnione do wystawiania e-recept:

- do wystawienia e-recepty uprawnione są osoby o których mowa w art. 2 pkt 14 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.), dokładnie tak samo jak w przypadku recepty papierowej, tj.: lekarze, lekarze dentyści, lekarze weterynarii, pielęgniarki, położne, felczerzy i starsi felczerzy oraz farmaceuci.

Aby wystawiać e-recepty, każda praktyka lekarska musi być zarejestrowana na platformie e-zdrowie (P1). Dokumentem, który wystawia osoba uprawniona jest dokument elektroniczny, widoczny na ekranie komputera w oprogramowaniu do obsługi gabinetu lekarskiego. Ten dokument nie jest drukowany, ale jest

udostępniany poprzez system informatyczny aptece, do której uda się pacjent w celu zakupu leków.

Pacjent, na zakończenie wizyty, otrzymuje informację o wystawionej e-receptce w postaci wydruku i/lub w postaci pliku pdf wysłanego na jego adres e-mailowy. Taka informacja o wystawionej e-receptce zawiera dane, jakie dotąd można było zobaczyć na receptce papierowej, m. in. dotyczące przepisanych leków (nazwa, ilość, dawkowanie, skład leku recepturowego, sposób dawkowania), datę wystawienia, datę realizacji, dane lekarza wystawiającego receptę. Co ważne, zawiera również specjalny kod, który w aptece umożliwi zidentyfikowanie e-recepty w systemie i wydanie leku.

#### **19.4.1.1. Wystawianie recept przy braku dostępu do systemu e-zdrowie (P1)**

Receptę w wersji papierowej można wystawić w sytuacji braku dostępu do systemu informatycznego (P1) lub jego awarii, który umożliwia gromadzenie i przesyłanie e-recept.

W przypadku leków refundowanych, do wystawiania recept papierowych wykorzystuje się, tak jak dotychczas, numery recept nadane przez NFZ.

#### **Postępowania w razie braku dostępu do systemu e-zdrowie (P1):**

pkt 1. W przypadku braku dostępu do systemu e-zdrowie (P1), pacjent może otrzymać produkt przepisany na e-receptce, jeżeli (łącznie):

- udostępnieni informację o wystawionej e-receptce (którą otrzymał od osoby, która wystawiła e-receptę) w:
  - ✓ postaci wydruku informacyjnego,
  - ✓ postaci elektronicznej (dokument dostępny na Internetowym Koncie Pacjenta (IKP) albo otrzymany na wskazany na IKP adres e-mail),
  - ✓ innej uzgodnionej postaci (np. odręczny dokument, e-mail) zawierającej co najmniej 44-cyfrowy klucz dostępu do e-recepty lub 4-cyfrowy kod dostępu oraz nazwę produktu (dopuszczalne w przypadku udzielania świadczenia w miejscu wezwania lub w modelu telemedycznym i braku możliwości przekazania informacji o wystawionej e-receptce w postaci wydruku);
- okaże dokument potwierdzający tożsamość;
- złoży oświadczenie, że nie dokonał realizacji recepty, której dotyczy informacja o wystawionej e-receptce:
  - ✓ oświadczenie powinno zawierać m.in. klauzulę: „Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia”;

pkt 2. Rekomendowane oświadczenie pacjenta:

- Niniejszym oświadczam, że nie dokonałam/em wcześniej realizacji e-recepty: (4-cyfrowy kod dostępu – jeżeli pacjent podał swój nr PESEL lub 44-cyfrowy klucz dostępu), oraz że jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia,
- Imię i nazwisko pacjenta,
- Nr PESEL lub seria i nr innego dokumentu potwierdzającego tożsamość,

- Podpis;

pkt 3. W przypadku, gdy e-recepta jest realizowana na podstawie informacji o wystawionej e-recepcie, mającej postać:

- wydruku informacyjnego – rekomenduje się pozostawienie tego dokumentu w aptece, jeżeli pacjent wyraża na to zgodę, skopiowanie go lub utrwalenie w innych sposób, np. fotograficznie,
- elektroniczną – rekomenduje się utrwalenie informacji o wystawionej e-recepcie, np. fotograficznie.

Dzięki temu, apteka będzie posiadała dane na wypadek konieczności otaksowania e-recepty w sposób wskazany w pkt 5.

pkt 4. Następnie, nie później jednak niż w terminie 3 dni od usunięcia awarii systemu e-zdrowie (P1) (do terminu nie wlicza się dni wolnych od pracy dla danej apteki) apteka wystawia Dokument Realizacji Recepty (DRR).

pkt 5. W przypadku, gdy wystawienie DRR nie jest możliwe (może to mieć miejsce, jeśli pacjent zrealizował e-receptę również w innej aptece i apteka ta wystawiła dla danej e-recepty DRR), otaksowanie recepty następuje na zasadach stosowanych dla recepty papierowej tj. poprzez adnotację na rewersie wydruku informacyjnego e-recepty lub oświadczenia pacjenta (patrz – pkt 2) albo na odrębnym dokumencie połączonym następnie z tym wydrukiem lub oświadczeniem.

pkt 6. Jeżeli apteka musi otaksować e-receptę w sposób wskazany w pkt 5, a nie utrzymała informacji o wystawionej e-recepcie (patrz – pkt 3), dane niezbędne do otaksowania e-recepty może uzyskać kontaktując się z CSIOZ. W tym celu kierownik apteki podpisuje przy wykorzystaniu Profilu Zaufanego, a następnie wysyła za pośrednictwem systemu ePUAP, **wniosek** o następującej treści:

Odbiorca:	Pełne dane odbiorcy z adresem
Rodzaj pisma	Wniosek
Tytuł pisma	Uzyskanie dla apteki (ID Apteki zgodnie z Rejestrem Aptek) danych niezbędnych do otaksowania e-recepty
Opis sprawy	<p>1.Dane wnioskodawcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (ID apteki, imię i nazwisko kierownika – zgodnie z Rejestrem Aptek)</li> </ul> <p>2.Dane e-recepty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (44- cyfrowy klucz dostępu oraz nazwa produktu/produktów)</li> </ul> <p>3.Sposób przekazania danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (adres e-mail ePUAP, na który mają zostać przekazane dane, nr telefonu komórkowego na który ma zostać przekazane hasło do danych)</li> </ul>



Instrukcja wysyłania pism za pośrednictwem platformy ePUAP znajduje się pod adresem: [obywatel.gov.pl/wysluj-pismo-ogolne](http://obywatel.gov.pl/wysluj-pismo-ogolne).

pkt 7. Następnie, dane o realizacji e-recepty na podstawie informacji o wystawionej e-receptce zamieszcza się (niezależnie od tego w jaki sposób otaksowano taką e-receptę) w komunikacie LEK przekazywanym przez aptekę do NFZ. Tym samym, nawet jeśli pacjent, wbrew temu co oświadczył, zrealizował w czasie braku dostępu do systemu e-zdrowie (P1) e-receptę w kilku aptekach, każda z tych aptek ma możliwość otaksowania takiej e-recepty oraz otrzymania refundacji z NFZ.

#### **19.4.1.2. Teleinformatyczny System Elektronicznej Platformy Gromadzenia, Analizy i Udostępniania Zasobów Cyfrowych o Zdarzeniach Medycznych (P1).**

W Polsce każda apteka jest podłączona do teleinformatycznego systemu Elektronicznej Platformy Gromadzenia, Analizy i Udostępniania Zasobów Cyfrowych o Zdarzeniach Medycznych (P1). Celem systemu jest:

- zwiększenie efektywności procesu realizacji recept, w tym eliminacji lub ograniczenia zakresu ewentualnych błędów w ich realizacji (np.: nieczytelność recepty w postaci papierowej),
- zapobieganie fałszowaniu recept,
- ograniczenie ryzyka utracenia/zgubienia recepty – recepta elektroniczna stanowi dokument elektroniczny, podlegający obowiązkowi przechowywania w teleinformatycznym Systemie Informacji Medycznej (SIM) przez okres co najmniej 5 lat,
- przetwarzanie danych w zakresie recept elektronicznych, w tym wystawianie dokumentu realizacji recepty oraz raportowanie realizacji recepty w aptece,
- stworzenie europejskiego systemu opieki zdrowotnej, m.in. przez wprowadzenie recepty elektronicznej (recepty).

#### **19.4.1.3. Ilość leków wypisywanych na e- receptce**

Na jednej e-receptce może być przepisany:

- jeden produkt leczniczy,
- środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny, w ilości jednego lub więcej opakowań.

E-recepta jest więc odpowiednikiem jednej pozycji na receptce papierowej, natomiast odpowiednikiem całej dotychczasowej recepty papierowej jest tzw. recepta zbiorcza /pakiet recept, z maksymalnie 5 e-receptami. Każda z e-recept w takiej receptce zbiorczej może być zrealizowana (wykupiona) niezależnie – w innej aptece lub w innym terminie niż pozostałe, z zachowaniem terminu ważności e-recepty.

#### **19.4.1.4. Wydawanie odpowiedników w związku z wystawieniem e-recepty**

W przypadku e-recepty jest możliwa zamiana przepisanego na niej leku na odpowiednik.

Przepisy dotyczące proponowania oraz wydawania przez farmaceutę odpowiedników, gdy pacjent realizuje e-receptę, są takie same jak w momencie realizacji recepty papierowej.

#### 19.4.1.5. Uprawnienia dodatkowe pacjentów

E-recepta (podobnie jak recepta papierowa) może zawierać informacje o dodatkowych uprawnieniach pacjenta. Przy realizacji recepty dodatkowe uprawnienia przysługują m.in.:

- osobom po 75 roku życia:
  - ✓ osobom, które ukończyły 75 rok życia przysługuje uprawnienie seniora (S). Może je zaznaczyć na recepcie tylko lekarz medycyny rodzinnej na podstawie numeru PESEL pacjenta,
  - ✓ seniorzy wybrane leki refundowane, określone przez Ministra Zdrowia, otrzymują bezpłatnie,
- kobietom w ciąży,
- innych pacjentom, np.:
  - ✓ inwalidom wojennym (IB),
  - ✓ Zasłużonym Honorowym Dawcom Krwi itp.).

Tak samo jak w przypadku recept papierowych, leki zgodnie z przysługującymi uprawnieniami dodatkowymi wydaje się po okazaniu odpowiednich dokumentów potwierdzających prawo do skorzystania z nich, np. Książeczki Inwalidy Wojennego lub legitymacji Zasłużonego Honorowego Dawcy Krwi.

Kod uprawnień dodatkowych		
Lp.	Kod	Wybrane uprawnienia
1.	IB	Inwalida wojenny
2.	IW	Inwalida wojskowy
3.	ZK	Zasłużony Honorowy Dawca Krwi
4.	PO	Osoby wykonujące powszechny obowiązek obrony
5.	CN	Nieubezpieczone kobiety w okresie ciąży, porodu lub połogu
6.	DN	Nieubezpieczeni do ukończenia 18 roku życia
7.	S	Świadczeniobiorcy po ukończeniu 75 roku życia
8.	AZ	Uprawnieni pracownicy i byli pracownicy zakładów produkujących wyroby zawierające azbest

#### 19.4.2. Recepta w postaci papierowej

Podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.) – Art. 95b

Ustawodawca dopuszcza pewne, ściśle określone wyjątki, dla których recepty mogą być nadal wystawiane w wersji papierowej. Receptę w postaci papierowej wystawia się w przypadku:

- braku dostępu do systemu teleinformatycznego (P1) lub jego awarii, o którym mowa w art. 7 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w

ochronie zdrowia (Dz. U. z 2020 r. poz. 702, z późn. zm.), umożliwiającego wystawienie e-recept,

- recepty transgranicznej (\*),
- recepty dla osoby o nieustalonej tożsamości (NN),
- recepty pro auctore,
- recepty pro familiae,
- recepty na produkt leczniczy nieposiadający pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzany z zagranicy na warunkach i w trybie określonych prawem.

Recepty w postaci papierowej będą wystawiali także lekarze, lekarze dentyści, pielęgniarki lub położne, którzy są obywatelami jednego z krajów UE i czasowo wykonują swój zawód w Polsce.

#### **\* *Recepta transgraniczna***

*Od 29 września 2022 roku uruchomiono usługę polskiej e-recepty transgranicznej. Polscy pacjenci mogą realizować swoje e-recepty za granicą, natomiast zagraniczni pacjenci mogą zrealizować e-recepty w polskiej aptece.*

*Recepta transgraniczna daje prawo pacjentowi do otrzymania leku na terenie Unii Europejskiej w innym państwie członkowskim niż państwo jej wystawienia. Lekarz może wystawić taką receptę, wyłącznie na wniosek pacjenta, który zamierza ją zrealizować w innym niż Polska państwie członkowskim UE, a także w krajach EFTA: Islandii, Lichtensteinie oraz Norwegii. Recepta taką można zrealizować tylko za pełną odpłatnością – niezależnie od uprawnień przysługujących pacjentowi w Polsce.*

*Aktualnie obywatele Polski mogą wykupić leki na e-receptę transgraniczną w Chorwacji, Finlandii, Estonii, Czechach, Grecji, Portugalii i Hiszpanii (dotyczy aptek z Madrytu, Wysp Kanaryjskich, Kraju Basków, Galicji, Nawarry, Ceuty, Melili, Katalonii, Estremadury, Aragonii, Walencji, Kantabrii, Kastylji i León, Kastylji-La Manchy oraz Andaluzji).*

*Obywatele Portugalii, Grecji, Estonii, Finlandii, Czech, Chorwacji i Hiszpanii mogą wykupić swoją e-receptę transgraniczną w Polsce. Stopniowo będą ją wprowadzać pozostałe kraje.*

#### **19.4.2.1. Druk recepty papierowej**

Leki refundowane mogą być przepisywane wyłącznie na:

- drukach recept zgodnych ze wzorem określonym w załączniku nr 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 13 kwietnia 2018 r. w sprawie recept (Dz. U. 2018 r. poz. 745 ze zm.) – **recepty w postaci papierowej:**
  - ✓ na jednej receptce w postaci papierowej przepisuje się do pięciu produktów leczniczych gotowych lub środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, lub wyrobów medycznych albo jeden produkt leczniczy recepturowy (podstawa prawna: ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.) – Art. 96a ust. 9.),
- drukach recept zgodnych ze wzorem określonym w załączniku nr 7 , Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 13 kwietnia 2018 r. w sprawie recept (Dz. U. 2018 r. poz. 745) – recepty w postaci papierowej na produkt leczniczy posiadający kategorię dostępności „**Rpw**”:

- ✓ na tego typu receptie można wypisać tylko jeden preparat zawierający środki odurzające lub substancje psychotropowe. Na tej receptie nie można przepisywać innych produktów leczniczych.
- ✓ recepty, na których przepisano preparaty zawierające środki odurzające grupy I-N lub substancje psychotropowe grupy II-P, są realizowane nie później niż w ciągu 30 dni od daty ich wystawienia, z wyjątkiem recept na sprowadzenie z zagranicy produktów leczniczych, zawierających w swoim składzie środki odurzające lub substancje psychotropowe, nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów, które realizowane są w terminie 120 dni (podstawa prawna: rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 września 2006 r. w sprawie środków odurzających, substancji psychotropowych, prekursorów kategorii 1 i preparatów zawierających te środki lub substancje (tj. Dz. U. 2015 poz. 1889) – § 6 ust. 2).

## 19.5. Zasady wystawiania recept

Podstawa prawna: art. 96, art. 96a ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.)

Lekarz, lekarz dentysta, felczer, starszy felczer może przepisać dla jednego pacjenta jednorazowo maksymalnie:

- ilość produktu leczniczego, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego niezbędną pacjentowi do 360-dniowego okresu stosowania wyliczonego na podstawie określonego na receptie sposobu dawkowania, przy czym na jednej receptie w postaci papierowej ilość produktu leczniczego, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego nie może przekraczać ilości niezbędnej do 120-dniowego stosowania;
- podwójną ilość leku recepturowego, ustaloną zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 6 ust. 10 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych określającymi produkty lecznicze, które mogą być traktowane jako surowce farmaceutyczne stosowane przy sporządzeniu leków recepturowych, z zastrzeżeniem że w przypadku produktów leczniczych w postaci mazideł, maści, kremów, żeli, past do stosowania na skórę można przepisać dziesięciokrotną ilość leku recepturowego, ustaloną na podstawie tych przepisów; jednorazowo może być wystawionych do 16 takich recept niezbędnych pacjentowi do maksymalnie łącznie 120-dniowego okresu stosowania.

Lekarz, lekarz dentysta, felczer, starszy felczer może wystawić do 12 recept na następujące po sobie okresy stosowania nieprzekraczające łącznie 360 dni, nie dotyczy to produktu leczniczego sprowadzonego w ramach importu docelowego.

Pielęgniarka i położna mogą przepisać dla jednego pacjenta jednorazowo maksymalnie:

- ilość produktu leczniczego, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobu medycznego niezbędną pacjentowi do 120-dniowego okresu stosowania wyliczonego na podstawie określonego na receptycie sposobu dawkowania;
- ilość produktu leczniczego antykoncepcyjnego przeznaczoną do 60-dniowego stosowania - wyłącznie w ramach kontynuacji zlecenia lekarskiego;
- pielęgniarka i położna mogą wystawić do 4 recept na następujące po sobie okresy stosowania nieprzekraczające łącznie 120 dni.
- w przypadku recepty w postaci elektronicznej pielęgniarka i położna mogą przepisać dla jednego pacjenta jednorazowo maksymalnie ilość produktu leczniczego, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobu medycznego niezbędną pacjentowi do 180-dniowego okresu stosowania wyliczonego na podstawie określonego na receptycie sposobu dawkowania, w tym w przypadku produktu leczniczego antykoncepcyjnego wyłącznie w ramach kontynuacji zlecenia lekarskiego;
- dla recept elektronicznych nie stosuje się zapisu dotyczącego możliwości wystawienia do 4 recept na następujące po sobie okresy stosowania nieprzekraczające łącznie 120 dni przez pielęgniarkę i położną.

#### Farmaceuta posiadający prawo wykonywania zawodu

W dniu 01 kwietnia 2020 r. weszła w życie Ustawa z dnia 31 marca 2020 r. o zmianie niektórych ustaw w zakresie systemu ochrony zdrowia związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19 (Dz. U. 2020, poz. 567). Ustawa wprowadziła szereg zmian przepisów, w tym w zakresie ustawy Prawo Farmaceutyczne. Jedną z głównych zmian dotyczyła art. 96 ust. 4 Prawa farmaceutycznego.

Wprowadzona zmiana nadała farmaceutom posiadającym prawo wykonywania zawodu, zawsze, gdy zajdzie taka potrzeba, do wystawienia recepty:

- dla osoby wystawiającej, zwana dalej „**receptą pro auctore**”,
- dla osób najbliższych wskazanych w art. 95 b ust. 3 pkt. 2 Prawo farmaceutyczne tj. dla małżonka, osoby pozostającej we wspólnym pożyciu, krewnych lub powinowatych w linii prostej, a w linii bocznej do stopnia pokrewieństwa między dziećmi rodzeństwa osoby wystawiającej, zwana dalej „**receptą pro familiae**”,
- **receptę farmaceutyczną** - w przypadku zagrożenia zdrowia pacjenta, do których stosuje się następujące zasady:
  - ✓ jest wystawiana w postaci elektronicznej, a w postaci papierowej w przypadku:
    - a) braku dostępu farmaceuty do systemu teleinformatycznego, o którym mowa w art. 7 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia,
    - b) recepty dla osoby o nieustalonej tożsamości - w przypadku recepty farmaceutycznej,

- c) wystawienia przez farmaceutę, o którym mowa w art. 6a ust. 1 ustawy z dnia 19 kwietnia 1991 r. o izbach aptekarskich - w przypadku recepty farmaceutycznej;
- ✓ na produkty lecznicze o kategorii dostępności Rp, z zastrzeżeniem produktów leczniczych zawierających środki odurzające, substancje psychotropowe, o których mowa w ustawie z dnia 29 lipca 2005 r. o przeciwdziałaniu narkomanii;
- ✓ zawiera dane, o których mowa w art. 96a ust. 1 z wyłączeniem pkt 5 lit. b, oraz przyczynę wydania - w przypadku recepty farmaceutycznej;
- ✓ recepta jest realizowana z odpłatnością 100%, z wyjątkiem recept wystawionych pro auctore/pro familiae – te mogą zostać wystawione na leki refundowane. Warunkiem jest wystawienie recepty w postaci elektronicznej za pośrednictwem systemu gabinet.gov.pl lub w postaci papierowej (na druku), w przypadku braku dostępu farmaceuty do systemu teleinformatycznego, o którym mowa w art. 7 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia.
- ✓ recepta w postaci papierowej po zrealizowaniu w aptece podlega ewidencjonowaniu;
- ✓ przepisy art. 96a ust. 4-5 stosuje się odpowiednio.

## 19.6. Zasady realizacji recept

Podstawa prawna: rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 kwietnia 2018 r. w sprawie recept (Dz.U. z 2018 r. poz. 745, z późn. zm.);  
ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.).

Leki recepturowe wypisywane są przez lekarzy ze względu na możliwość indywidualnego dopasowania dawek substancji czynnej do wieku i stanu pacjenta.

Apteka posiada obowiązek wykonania leku recepturowego nawet, kiedy brakuje jej składników do jego przygotowania. Obowiązek ten nakłada Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne Art. 95. ust. 3.:

*„Jeżeli w aptece ogólnodostępnej brak poszukiwanego produktu leczniczego, w tym również leku recepturowego, farmaceuta, o którym mowa w art. 88 ust. 1, powinien zapewnić jego nabycie w tej aptece w terminie uzgodnionym z pacjentem”.*

Farmaceuta lub technik farmacji, od chwili rejestracji przyjęcia recepty na lek recepturowy, musi go wykonać w określonym, zgodnym z przepisami czasie (patrz dalej „Wydanie leku recepturowego”). Po przygotowaniu leku recepturowego powinien być on zapakowany w sposób określony w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 października 2002 r. w sprawie podstawowych warunków prowadzenia apteki. Lek musi być opatrzony odpowiednią etykietą, która zawiera m.in.: adres apteki oraz jej nazwę (o ile apteka ją posiada), skład leku, sposób użycia leku lub produktu, datę sporządzenia leku lub produktu. Na etykiecie nie podaje się składu leku, jeżeli wystawiający receptę zamieścił na niej adnotację " wydać opis bez składu".

Realizacja recepty obejmuje jej otaksowanie oraz wydanie przepisanych na niej produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobów medycznych.

Zgodnie z art. 56 ust 2 ustawy z dnia 28 kwietnia 2011 r. o systemie informacji w ochronie zdrowia (Dz. U. z 2020 r. poz. 702, z późn. zm.) od 8 stycznia 2020 r. wersją obowiązującą recept na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej są recepty elektroniczne (e-recepty). Są one elektronicznym dokumentem stosowanym zamiast tradycyjnej recepty w postaci papierowej. W kilku sytuacjach nadal jest możliwe wystawienie pacjentowi recepty papierowej.

Realizacja recepty w postaci papierowej obejmuje dodatkowo potwierdzenie realizacji recepty polegające na zamieszczeniu na jej rewersie:

- imienia i nazwiska osoby wydającej – w formie nadruku lub pieczęci,
- podpisu osoby wydającej.

Pacjent, aby zrealizować e-receptę w aptece może:

- przedstawić wydruk informacyjny — w celu realizacji należy czytać kod kreskowy lub kod 2D (QR) z wydruku lub wpisać 4-cyfrowy kod dostępu oraz poprosić pacjenta o podanie numeru PESEL,
- podać kod dostępu otrzymany np. przez SMS — w tym przypadku należy wpisać 4-cyfrowy kod dostępu, a następnie numer PESEL pacjenta,
- pokazać informację o wystawionej e-receptce w postaci elektronicznej np. na ekranie smartfona — w celu realizacji należy zczytać kod kreskowy pakietu e-recept z ekranu telefonu/tabletu lub wpisać 4-cyfrowy kod dostępu wraz z numerem PESEL pacjenta,
- pacjent może również udostępnić informację o e-receptce korzystając z aplikacji mObywatel.

Farmaceuta realizuje e-receptę, a realizacja (zmiana statusu) jest zapisywana w systemie P1, dzięki czemu nie będzie można jej zrealizować w innej aptece.

W przypadku e-recepty istnieje możliwość częściowej realizacji e-recepty tzn. w przypadku wypisania przez lekarza (lub inną uprawnioną osobę) kilku opakowań tego samego leku na e-receptce, możliwe jest wydanie pacjentowi 1 opakowania i zaznaczenie „częściowej realizacji”.

Natomiast przy kolejnej wizycie pacjenta możliwe jest wydanie pozostałych opakowań tego leku i oznaczenie odpowiednio „całkowitej realizacji”.

Jedną e-receptę można realizować w jednej aptece.

Otaksowanie również przebiega elektronicznie poprzez wystawienie i przesłanie do systemu P1 tzw. Dokumentu Realizacji Recepty.

Dokument Realizacji Recepty obejmuje następujące dane:

- unikalny numer identyfikujący receptę, jeżeli dotyczy,
- numer nadawany przez podmiot wytwarzający Dokument Realizacji Recepty,

- datę i godzinę realizacji recepty, a w przypadku leku recepturowego albo aptecznego – datę i godzinę realizacji recepty, przyjęcia recepty do wykonania tego leku oraz sporządzenia tego leku,
- dane osoby realizującej receptę, a w przypadku recept na lek recepturowy albo apteczny – dane osoby, która przyjmuje receptę do sporządzenia tego leku, dane osoby, która sporządza ten lek, oraz dane osoby wydającej:
  - ✓ imię i nazwisko,
  - ✓ identyfikator, o którym mowa w art. 17c ust. 5 ustawy o SIOZ;
- dane apteki albo punktu aptecznego, w których jest realizowana recepta:
  - ✓ nazwa,
  - ✓ identyfikator apteki albo punktu aptecznego, o którym mowa w art. 17c ust. 3 pkt 2 ustawy o SIOZ,
  - ✓ adres miejsca realizacji recepty,
- dane dotyczące pacjenta,
- dane dotyczące wydawanych produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych oraz leków recepturowych lub leków aptecznych:
  - ✓ nazwa produktu leczniczego, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, ich postać, moc i dawka oraz kod EAN albo inny kod odpowiadający kodowi EAN – jeżeli nadano, albo rodzajowa lub handlowa, nazwa wyrobu medycznego i kod EAN albo inny kod odpowiadający kodowi EAN – jeżeli nadano, a w przypadku leku recepturowego albo aptecznego – nazwy i ilości jego składników,
  - ✓ w przypadku produktu leczniczego – kategoria dostępności,
  - ✓ liczba wydanych opakowań,
  - ✓ wartość wydanych opakowań,
  - ✓ wysokość taksy laborum, jeżeli dotyczy,
- informację o realizacji pozycji na recepcie: „Całkowicie zrealizowana”, informacja o realizacji pozycji na recepcie: „Częściowo zrealizowana” albo przyjęta do realizacji.

W przypadku realizacji recepty, na której przepisano produkt leczniczy, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny podlegający refundacji, Dokument Realizacji Recepty obejmuje także następujące dane:

- symbol instytucji właściwej dla osób uprawnionych do świadczeń opieki zdrowotnej na podstawie przepisów o koordynacji wraz z numerem Europejskiej Karty Ubezpieczenia Zdrowotnego (EKUZ) oraz datą jej ważności,
- kod uprawnień dodatkowych pacjenta lub identyfikator oraz numer i rodzaj dokumentu potwierdzającego te uprawnienia,
- dane związane z finansowaniem dla poszczególnych produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrobów medycznych:
  - ✓ poziomy odpłatności,
  - ✓ wysokości limitu finansowania,
  - ✓ wysokości opłaty uiszczanej przez pacjenta,
  - ✓ wysokości kwoty podlegającej refundacji,
  - ✓ wysokością ceny detalicznej,



- znacznik „pro auctore”, jeżeli dotyczy,
- znacznik „pro familiae”, jeżeli dotyczy,
- znacznik wskazujący na realizację recepty wystawionej na produkt leczniczy sprowadzany z zagranicy w trybie importu docelowego,
- znacznik wskazujący na wydanie odpowiednika.

## 19.7. Terminy realizacji recept

Podstawa prawna:

- art. 96a ust. 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.),
- § 10 ust. 3a, § 11 ust. 2 rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 kwietnia 2018 r. w sprawie recept (Dz. U. 2018 r. poz. 745, z późn. zm.).

Termin realizacji recepty nie może przekroczyć 30 dni od daty jej wystawienia albo naniesionej na recepcie daty realizacji „od dnia”.

Zgodnie z par.11 ust. 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2018 r. w sprawie recept e-recepta jest ważna (tj. możliwa do realizacji) przez 365 dni od dnia jej wystawienia lub oznaczenia „daty realizacji od”, jeżeli w części graficznej e-recepty oznaczono „datę realizacji do” na 365 dni (w przypadku leków na choroby przewlekłe). W przypadku braku takiego oznaczenia - e-recepta jest ważna 30 dni (najczęściej ważność e-recepty wynosi 30 dni od daty jej wystawienia lub od wyznaczonej daty realizacji - jeśli taka została określona na recepcie).

Powyższe zasady nie dotyczą e-recept na antybiotyki oraz preparaty immunologiczne, których ważność wynosi zawsze odpowiednio 7 i 120 dni.

Od dnia 1 stycznia 2020 roku termin ważności e-recepty nie może przekroczyć:

- 30 dni od daty wystawienia lub naniesionej daty realizacji od dnia
  - ✓ na recepcie w wersji papierowej osoba uprawniona może zapisać leku na okres 120 dniowej kuracji,
  - ✓ na recepcie w postaci elektronicznej osoba uprawniona może zapisać lek na okres 360 dni kuracji, natomiast osoba realizująca receptę wydaje jednorazowo na 180 dni kuracji,
- 7 dni od daty wystawienia lub naniesionej daty realizacji od dnia dla recept na antybiotyki do stosowania wewnętrznego lub parenteralnego. Recepta ta również może opiewać na okres kuracji 360 dni. Zaordynowana ilość leku powinna zostać wydana w terminie 7 dni ważności recepty z uwzględnieniem jednorazowego wydania na 180 dni,
- 120 dni od daty wystawienia na produkty lecznicze i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia sprowadzane w ramach importu docelowego oraz na produkty immunologiczne wytwarzane indywidualnie dla pacjenta. Lekarz może zaordynować na jednej recepcie produktu na okres 120 dni kuracji,
- 365 dni od daty wystawiania lub naniesionej daty realizacji od dnia, dla recept elektronicznych, na których osoba uprawniona oznaczyła, że recepta taka

ważna jest na 365 dni. Okres terapeutyczny, na jaki lekarz może zaordynować leku dla takiej recepty wynosi 360 dni. Realizacja recepty następuje z uwzględnieniem możliwości jednorazowego wydania leku na okres 180 dni.

Dla tak wystawionej e-recepty znajduje zastosowanie Art. 96a ust 7a ustawy Prawo Farmaceutyczne, który wskazuje, iż przy realizacji recepty po upływie 30 dni od daty wystawienia lub daty realizacji do dnia należy odliczyć ilość leku jaka została użyta w okresie, który upłynął. Biorąc pod uwagę Komunikat Ministra Zdrowia z dnia 28 listopada 2019 r. takie odliczenia dokonywane jest tylko przy pierwszej realizacji, gdy nastąpiła ona po upływie terminu, o którym powyżej. Jeżeli ilość leku wyliczona do wydania nie zawiera się w pełnym opakowaniu to wydawaną ilość zaokrąglamy w górę do najmniejszego opakowania tego leku z wykazu produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce. Jeżeli najmniejszym opakowaniem tego leku jest opakowanie spoza wykazu leków refundowanych wydajemy je pełnopłatnie. Natomiast jeżeli najmniejszym z wykazu jest opakowanie znajdujące się w wykazie leków refundowanych to wydajemy je za odpłatnością określoną na e-receptce, przez osobę, która wystawiła e-receptę.

- 30 dni od daty wystawienia dla recept na środki odurzające i substancje psychotropowe oraz preparaty zawierające te środki i substancje:
  - ✓ recepta na preparaty z grupy I-N i II- P może być wystawiona na okres 90 dni kuracji z możliwością wystawiania do trzech recept na następujące po sobie okresy nie przekraczające 90 dni kuracji,
  - ✓ recepta na preparaty z grupy II-N, III-P i IV-P może być wystawiona na okres 360 dniowej kuracji z uwzględnieniem jednorazowego wydania leku na okres 180 dni. Zaordynowana ilość leku powinna być wydana w terminie ważności e-recepty tj. w 30 dniach od daty wystawienia.

Recepty wystawiane przez pielęgniarki i położne ważne są w analogicznych terminach jak powyższe. Natomiast okres na jaki osoba uprawniona może zapisać leku na jednej e-receptce wynosi 180 dni kuracji wyliczone na podstawie dawkowania i ilości zaordynowanego leku.

## 19.8. Wydanie leku recepturowego

Recepty – papierowe i elektroniczne – na lek recepturowy podlegają „standardowym” okresom ważności - po przyjęciu recepty, apteka ma 48 godzin na wykonanie leku,

- polecenie pilnej realizacji recepty przez lekarza określone jest przez zamieszczenie adnotacji *cito* (szybko), *citissime* (niezwłocznie) lub *statim* (natychmiast),
- jeśli na receptce znalazła się w/ adnotacja to taka recepta przyjmowana w aptece jest natychmiast, a lek wykonywany jest poza kolejnością,
- przypadku takiej informacji farmaceuta zobowiązany jest do wydania leku ciągu 4 godzin, jednakże przepis ten obowiązuje tylko w dniu wystawienia recepty,
- zgłoszenie wykonania takiej recepty do apteki np. dzień później, oznacza to, że recepta jest dalej ważna, a lek można wykonać w czasie 48, a nie 4 godzin.

- jeśli od sporządzenia leku minęło już co najmniej 6 dni, apteka może odmówić wydania leku.

### **19.9. Postępowanie w razie błędu w recepcie**

Postępowanie w razie błędu w recepcie:

- zgodnie z ustawą Prawo farmaceutyczne treść recepty w postaci elektronicznej nie może być zmieniana,
- w razie poprawy treści, osoba wystawiająca jest zobowiązana do anulowania recepty w systemie i wystawienia nowej,
- na recepcie mogą być dokonywane poprawki wyłącznie przez osobę wystawiającą,
- nowe rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie recept lekarskich daje również aptece możliwość zrealizowania dokumentu (nawet jeśli jest to recepta na lek w formie magistralnej) z przysługującą choremu zniżką, w sytuacji, gdy pojawiają się na nim nieprawidłowości (np. niepełny adres pacjenta lub nr PESEL, brak kodu uprawnień dodatkowych, stopień odpłatności warunkujący uiszczenie opłaty ryczałtowej).

### **19.10. Zwroty**

Produkty lecznicze, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyroby medyczne wydane z apteki nie podlegają zwrotowi.

Nie dotyczy to produktu leczniczego lub wyrobu medycznego zwracanego aptece z powodu wady jakościowej, niewłaściwego ich wydania lub sfałszowania produktu leczniczego.

### **19.11. Skrótów łacińskie stosowane w recepturze i ich znaczenie**

Lekarze opisując receptę posługują się oznaczeniami skrótowymi. Mają one na celu uproszczenie, często złożonych zasad dotyczących zapisu leków na recepcie, a także ułatwienie komunikacji z farmaceutą, który sporządza preparat w aptece.

Z reguły formułuje się je w języku łacińskim. Mogą odnosić się do leków gotowych lub recepturowych.

Pisownia skrótów, oparta jest w znacznej mierze na tradycji, stąd odbiega czasami od powszechnie przyjętych zasad.

Jednakże część zamieszczanych oznaczeń skrótowych może być niejednoznaczna i często budzi liczne problemy interpretacyjne i wątpliwości. Dlatego też posługiwanie się nimi w codziennej praktyce farmaceutycznej powinno cechować się dużą ostrożnością.

Poniżej zestawiono ważniejsze skróty i terminy łacińskie najczęściej stosowane w recepturze aptecznej.

**Tabela 23. Zestawienie powszechnie stosowanych skrótów w zapisach recept.**

Skrót	Rozwinięcie w j. łacińskim	Znaczenie w j. polskim
a	a	po (np. po jednej części)
aa	ana partes aequales	po równych częściach
ad	ad	do
ad m. med.	ad manus medici	do rąk lekarza
ad us. ext.	ad usum externum	do użytku zewnętrznego
ad us. int.	ad usum internum	do użytku wewnętrznego
ad us. prop.	ad usum proprium	do użytku własnego
add.	adde, addetur	dodaj
aeq.	aequalis	równy
Aq.	Aqua	woda
Aq. bidest.	Aqua bidestillata	woda dwukrotnie destylowana
Aq. pro inj.	Aqua pro injectione	woda do wstrzyknięć
Aq. pur.	Aqua purificata	woda oczyszczona
caps.	capsula	kapsułka
comp., cpt., cmp.	compositus	złożony
corrig	corrigens	środek poprawiający smak i zapach
d.	da, dentur	daj
dec., dect.	decoctum	odwar
dil.	dilutus dilutio	rozcieńczony, rozcieńczenie
div.in part. aeq	divide in partes aequales	podziel na równe części
dos.	dosis, doses	dawka, dawki
d.s.	da signa	wydaj, oznacz
D.s.n.	D.s.n. (Da suo nomine)	oznacz właściwą nazwę - jeżeli życzeniem lekarza jest, aby na opakowaniu farmaceuta podał oficynalną (farmakopealną)
d.t.d.	dentur tales doses	daj takich dawek
eff.	effervescens	musujący
ex temp	ex tempore	bezpośrednio przed użyciem
excip.	excipiens	substancja pomocnicza
extr.	extractum	wyciąg
extr. fl.	extractum fluidum	wyciąg płynny
extr. sicc.	extractum siccum	wyciąg suchy
f.	fiat, fiant, fac	niech powstanie, zrób
fl., flor.	flos, flores	kwiat, kwiaty
fluid, fld.	fluidus	płynny
fol.	folium, folia	liść, liście
fr., fruct.	fructus	owoc
glob.vag.	globuli vaginales	gałki dopochwowe
glob.	globulus	gałka, globulka
gtt., gutt.	gutta, guttae	kropla, krople
hb.	herba	ziele
in	in	w

inf.	infusum	napar
ini.	injectio	wstrzyknięcie
lag.	lagna	naczynie, opakowanie
lag. orig.	lagna originalis	opakowanie oryginalne
lin.	linimentum	mazidło
liq.	liquidus	płynny, ciekły
mac.	macera, maceratio	maceruj, macerat
M. d. s.	misce, da signaturam	zmieszaj, oznacz
m.f.	misce, fiat	zmieszaj, zrób
m.f. pulv.	misce, fiat pulvis	zmieszaj, zrób proszek
m.f.s.	misce, fiat solutio	zmieszaj, zrób roztwór
mixt.	mixtura	mikstura, mieszanka
mixt. agit.	mixtura agitanda	mieszanka, która należy wstrząsnąć
No, Nr	numero, numerus	w ilości, liczba
p. aeq.	partes aequales	równe części
p.o.	per os	doustnie
p.r.	per rectum	doodbytniczo
praec., ppt.	praecipitatus	strącony
pulv.	pulvis	proszek
p. v.	per vaginam	dopochwowe
q.s.	quantum satis	ilość potrzebna, ile wystarczy
Rp.	recipe	weź (nagłówek recepty)
splt., simpl., splx	simplex	prosty, zwykły, niezłożony
sir.	sirupus	syrop, ulepek
sol.	solutio	roztwór
solv.	solve	rozpuść
spec.	species	ziółka
spir.	spiritus	spirytus
succ.	succus	sok
supp., suppos.	suppositorium	czopek
susp.	suspensio	zawiesina
Tabl., Tbl.	Tabulettae	tabletki
Tinct., Tra, Tct.	Tinctura	nalewka
U., Ung., Ungt.	Unguentum	maść

## 20. WYKAZ ŹRÓDEŁ

1. Biegańska J., Barańczyk A., Samuel Hahnemann – twórca homeopatii, Farmacja Polska, 1988.
2. Bilek M., \_ O przyrządzaniu leków i ich dawnych postaciach. Oleje lecznicze, Aptekarski.com., 2021.
3. Bielicki M., Zapomniany świat Sumerów, PIW, Warszawa, 1966.
4. Bodek K.H. (red.), Przewodnik po recepturze aptecznej, Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 2012.
5. Bodek K. H., Redliński A. (red.) Przewodnik po Recepturze Aptecznej, Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 2018.
6. Brus R., Danysz A., Kleinrok Z.; Podstawy farmakologii dla lekarzy, farmaceutów i studentów medycyny; Wydawnictwo Volumed, Wrocław 1996.
7. Dubiago G., Nowak A., Klimowicz A., Wybrane właściwości miodu szczególnie przydatne w kosmetyce, Postępy Fitoterapii 2018; 19(1): 58-64.
8. Dzierżanowska D., Antybiotykoterapia Praktyczna. 2001. 100-101.
9. Encyklopedia Brytanica.
10. Encyklopedia PWN.
11. Farmakopea Polska (FP IV, FP V, VI, FP IX, FP X, FP XI, FP XII).
12. Graedon J., Gradeon T., Niebezpieczne interakcje leków, Wydawnictwo ANTA.
13. Hermann T., Chemia fizyczna. Podręcznik dla studentów farmacji i analityki medycznej, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa 2008.
14. Internetowe platformy po polsku i angielsku na temat mitów sumeryjskich, greckich, egipskich, historii farmacji.
15. Internetowe platformy po polsku i angielsku na temat wybranych leków i substancji leczniczych.
16. Jachowicz R.(red.), Farmacja Praktyczna, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa, 2016.
17. Jachowicz R. (red.), Receptura Apteczna, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa, 2015.
18. Jachowicz R. (red.), Receptura Apteczna, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa, 2021.
19. Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M.: Farmacja Stosowana, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa, 2003.
20. Kostowski W., Herman Z.: Farmakologia. Podstawy farmakoterapii, PZWL, Warszawa, 2004.
21. Krówczyński L., Jachowicz R., Ćwiczenia z receptury, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, 2000.
22. Łyczkowska K., Szarzyńska K., Mitologia Mezopotamii, Wydawnictwa Artystyczne i Filmowe, 1981.
23. McGing C. Brian, The Foreign Policy of Mithridates VI Eupator. King of Pontus, Brill Academic Publishers, Leiden, 1986.
24. Mészáros J., Sylwia Gajewska-Mészáros S., Podstawy farmakologii, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa, 1999.

25. Meyers, C., Kass, R., Goldenberg, D., Milici, J., Alam, S., & Robison, R. (2021). Ethanol and isopropanol inactivation of human coronavirus on hard surfaces. *Journal of Hospital Infection*, 107, 45-49.
26. Modrzejewski F.: *Niezgodności recepturowe*. PZWL Warszawa, 1964.
27. Müller R., Hildebrand H., i G.E. (red.) *Technologia nowoczesnych postaci leków*, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa, 2003.
28. Olszewski Z., *Technika przyrządzania leków – podręcznik dla słuchaczy medycznych studiów zawodowych wydziałów techniki farmaceutycznej*, PZWL, 1989.
29. Pawełczyk E., Zając M., Śmiłowski B., Barańczyk A., *Analiza produktów rozkładu leków*, *Acta Polon. Pharm.*, XLI, Nr 2, 1984.
30. Piechota-Urbańska, Zawadzka M., E.: *Preparatyka Galenowa*, Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 2018.
31. *Prawo farmaceutyczne, Ustawa z dnia 6 września 2001.*
32. Rembieliński R., Kuźnicka B., *Historia farmacji*, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, 1987.
33. Roeske W.: *Polskie apteki*. Ossolineum, Wrocław-Warszawa-Kraków, 1991.
34. Samczewska G., *Ćwiczenia z Receptury Aseptycznej*, Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 2012.
35. Siedlecka E., Zdzieborsa M., Karpińska J., Chałasińska B., Sieradzki E., *Technologia postaci leku recepturowego*, Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2019.
36. Słodownik T.: *Postęp w technologii kapsułek*, *Gazeta farmaceutyczna* 2, 38-40, 2008.
37. Supniewski J.: *Receptura*. PZWL Warszawa, 1957.
38. Szarzyńska K., *Mity sumeryjskie*, Wydawnictwo Agade, Warszawa, 2000.
39. Sznitowska M., *Farmacja stosowana*, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, 2017.
40. Tal-Figiel B., Figiel W., *Porównanie efektywności ekstrakcji surowców roślinnych za pomocą niekonwencjonalnych technik ekstrakcyjnych*, *Inż. Ap. Chem.* 2010, 49, 3, 115-116.
41. Telejko E., Winnicka K., Rutkowska E., Sosnowska K., Mazurek-Wądołkowska E., Słodownik T., *Technologia postaci leku*, Akademia Medyczna w Białymstoku, 2005.
42. Wielosz M., *Receptura dla studentów medycyny i stomatologii*, Katedra i Zakład Farmakologii Akademii Medycznej w Lublinie, wydanie 3, LTN, Wydawnictwo Politechniki Lubelskiej, 1998.
43. Zając M., Barańczyk A., Molenda A., *Zastosowanie spektrofotometrii w nadfiolecie i zakresie widzialnym w analizie preparatów Isalgin, Amidochin, i Izochin*, *Acta Polon. Pharm.*, XLII, Nr 1, 1985.
44. Zając M., Barańczyk A., *Kinetyka rozkładu leków*, *Acta Polon. Pharm.*, XLV, Nr 6, 1988.
45. Zając M., Jelińska A., Barańczyk A., *Zastosowanie metod spektroskopowych UV, IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR i MS w analizie farmaceutycznej*, Wydawnictwo Uczelniane AM w Poznaniu, 1990.

## **Internetowe platformy w j. polskim i angielskim wybranych leków i substancji leczniczych**

46. amara.pl
47. Aptekarz Polski. Pismo Naczelnej Izby Aptekarskiej
48. aReceptura.edu.pl
49. docplayer.pl
50. Drugster Encyklopedia
51. farmacjamolekularna.wum.edu.pl
52. farmakognozaonline.pl
53. leksykon.com.pl
54. naturalpoland.pl
55. nfz-warszawa.pl
56. pl.wikipedia.org/wiki/
57. Portal Twój Farmaceuta
58. Receptura.edu.pl
59. slideshare.net/JakubDuda2
60. umb.edu.pl

## **Aparatura laboratoryjna (aparat Soxhleta, perkolator, suszarki)**

61. aga-analytical.com.pl/pl/categories/suszarki-rozpylowe.htm
62. conveco.pl/oferta/maszyny/suszarnie-wozkowe/suszarnia-wozkowa-tunelowa-swt
63. docplayer.pl/10031222-Preparatyka-galenowa.html, Piechota-Urbańska M., Zawadzka E., PREPARATYKA GALENOWA dla studentów Wydziału Farmaceutycznego, UM w Łodzi Katedra Farmacji Stosowanej Zakład Farmacji Aptecznej, Łódź, 2015
64. obrobkacieplna.com/suszarki-przemyslowe-komorowe
65. pl.wikipedia.org/wiki/Aparat\_Soxhleta, *Polytechnisches Journal - Soxhlet, über gewichtsanalytische Bestimmung des Milchfettes.*, *dingler.culture.hu-berlin.de* [Dostęp: 12.05.23]
66. spomasz-wronki.com.pl/suszarnie-walcowe
67. vekamaf.pl/urządzenia/kompaktowa-laboratoryjna-suszarka-sublimacyjna
68. witko.com.pl/segmenty/kompaktowa-suszarka-prozniowa-vt-6025,4615

## **Zdjęcie na stronie tytułowej**

69. Muzeum Farmacji Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, muzeumfarmacji.uj.edu.pl/pl/strona-glowna/.