

Dr n. farm. Aleksander Barańczyk

WYBRANE ZAGADNIENIA Z ZAKRESU TECHNOLOGII POSTACI LEKU CZ.2



SKRYPT

**DLA SŁUCHACZY KIERUNKU TECHNIK
FARMACEUTYCZNY**

POZNAŃ 2024 (nowelizacja 2025)

© Copyright by Aleksander Barańczyk 2024

Redakcja i korekta tekstu
dr n. farm. Jadwiga Winnicka

Opracowanie graficznej formy publikacji i wykonanie jej komputerowego składu
mgr Maria Halina Barańczyk

Opracowanie wykazu źródeł
dr n. farm. Aleksander Barańczyk

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

PRZEDMOWA

Druga część skryptu powstała na podstawie wykładów prowadzonych dla kierunku TECHNIK FARMACEUTYCZNY w Wielkopolskim Samorządowym Centrum Kształcenia Zawodowego i Ustawicznego nr 1 w Poznaniu. Mam nadzieję, że opracowanie to przyczyni się do lepszego zrozumienia treści omawianych w ramach wykładów, pomoże usystematyzować wiedzę, a w chwilach wątpliwości będzie też pomocne i w praktyce.

Wskazane jest, aby czytelnik najpierw zapoznał materiał omawiany w I części, a zwłaszcza podanymi tam definicjami czy opisami substancji, ponieważ w drugiej części skryptu nie są one powtarzane.

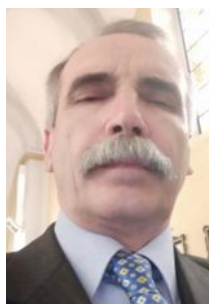
Zachęcam czytelników do poszerzania wiedzy na temat zagadnień poruszonych w skrypcie, czy to korzystając z bogatej oferty literatury farmaceutycznej biblioteki WSKKiU czy też zapoznając się z pracami źródłowymi zamieszczonymi na końcu skryptu.

Składam serdeczne podziękowania:

- Pani dr Jadwidze Winnickiej za ponowne podjęcie się korekty tekstu, a także za cenne uwagi merytoryczne, które wpłynęły na ostateczną formę niniejszego opracowania oraz za udostępnienie prywatnego księgozbioru literatury fachowej,
- Pani mgr Marii Halinie Barańczyk za trud włożony w opracowanie graficznej formy publikacji oraz wykonanie jej komputerowego składu,
- Paniom dr hab. Małgorzacie Wojciechowskiej i dr Lucynie Kasprzyk - kierującym Wielkopolskim Samorządowym Centrum Kształcenia Zawodowego i Ustawicznego nr 1 w Poznaniu, których pasja i zaangażowanie oraz determinacji i poświęcenie przyczyniają się do dynamicznego rozwoju kierowanej placówki, stanowiąc jednocześnie inspirację dla całego zespołu pracowniczego – dziękuję przede wszystkim za okazywaną mi życzliwość i wsparcie.

Na zakończenie fundamentalna kwestia: jedynym warunkiem korzystania z tego skryptu jest to, by nie przekazywać go innym osobom za dodatkową opłatą, w celu materialnego wzbogacenia się. Edukacja jest dla każdego szansą na poszerzenie swojej wiedzy w wybranym kierunku. Pragnę więc, by choć do znikomego elementu edukacji, jakim jest ten skrypt, dostęp był równy dla wszystkich.

Życzę Czytelnikowi czerpania jak największej przyjemności z odkrywania zagadnień związanych z Technologią Postaci Leku. Jednocześnie będę bardzo wdzięczny za wszelkie uwagi i sugestie dotyczące publikacji.



dr n. farm. Aleksander Barańczyk

Poznań, sierpień 2024

SPIS TREŚCI

PRZEDMOWA do wydania drugiej części	3
1. Emulsje (<i>Emulsiones</i>)	7
2. Mieszanki (<i>Mixturae</i>)	33
3. Niezgodności recepturowe (<i>Incompatibilitates</i>)	62
4. Krople (<i>Guttae</i>) - płynne leki recepturowe	94
5. Preparaty do oczu (<i>Ophthalmica</i>) w recepturze aptecznej	114
6. Zawiesiny (<i>Suspensiones</i>)	148
7. Leki pozajelitowe (<i>Parenteralia</i>)	165
8. Mazidła (<i>Linimenta</i>)	190
9. Półstałe preparaty do stosowania zewnętrznego (<i>Preparationes molles ad usum dermicum</i>)	198
10. Maści (<i>Unguenta</i>) - charakterystyka i podział	203
11. Czopki (<i>Suppositoria</i>) i inne postaci leków do jam ciała	276
12. WYKAZ ŹRÓDEŁ	306

1. Emulsje (*Emulsiones*)

Emulsje znajdują szerokie zastosowanie w branży farmaceutycznej i kosmetycznej. Preparaty lecznicze (maści, kremy, mleczka), kosmetyki i środki higieny osobistej (szampony, balsamy czy żele pod prysznic) często mają konsystencję emulsji. Dzięki temu są łatwe do rozprowadzenia na skórze lub włosach.

Emulsją naturalną występującą w przyrodzie jest np. lateks kauczukowy, emulsje spożywcze to śmietana, masło czy majonez.

Emulsje na ogół mają postać mlecznych cieczy. Nawiązanie do mleka wybrzmiewa w jej nazwie - łacińskie *emulgeo*, *emulgere* oznacza "doić" lub "wysysać".

Pierwsze emulsje jakie wytwarzano w lecznictwie były preparatami otrzymanymi przez rozgniatanie nasion z dodatkiem wody. W ten sposób przygotowywano emulsję migdałową (*Emulsio amygdalina*) czy emulsję makową (*Emulsio papaveris*). Emulgatorem w tych układach było białko zawarte w nasionach.

Znaczenie emulsji jako preparatu leczniczego wzrosło dopiero w XVIII wieku, kiedy poznano i zaczęto wykorzystywać stabilizujący wpływ działania emulgatorów.

Emulsją nazywamy układ dyspersyjny (rozproszony) złożony z co najmniej dwóch niemieszających się ze sobą faz ciekłych, z których jedna jest rozproszona w drugiej, w postaci drobnych kropelek o wymiarach 0,001 – 0,05 mm:

- faza rozproszona nazywana jest wewnętrzną (*emulgendum*),
- faza rozpraszająca nazywana jest zewnętrzną lub ośrodkiem (*menstruum*).

W trwałej emulsji średnica cząstek fazy rozproszonej nie ulega zmianie, a kropelki są równomiernie rozproszone.

W przeciwieństwie do rozproszeń ciał stałych w cieczy, gdzie kształt cząstek rozproszonych może być różny, w emulsjach cząstki rozproszonej fazy mają zawsze kształt kulisty.

Fazę wodną (polarną) tworzy woda lub wodne roztwory substancji leczniczych (np. z etanolem lub glicerolem) lub pomocniczych.

Fazę olejową (niepolarną) określa się na ogół mianem oleju, tworzą ją oleje (np. olej mineralny lub roślinny) lub inne ciecze lipofilowe i substancje lecznicze oraz pomocnicze, które są w nich rozpuszczone (np. roztwór mentolu w parafinie).

W emulsjach leczniczych zawartość fazy rozproszonej wynosi 40-60% (teoretycznie może dochodzić nawet do 75%).

Emulsje, w których stężenie fazy rozproszonej wynosi od 70 % do nawet 90 % objętościowych, mają budowę komórkową, podobną do budowy komórek wosku pszczelego i mają właściwości mechaniczne zbliżone do żeli.

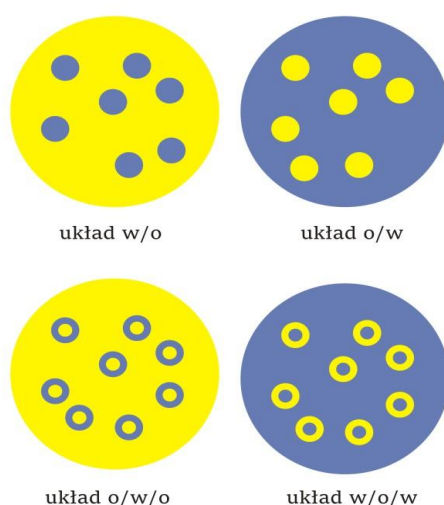
Substancja lecznicza zależy od tego czy ma charakter hydrofilowy czy lipofilowy może być rozpuszczona w fazie wodnej lub w fazie olejowej.

1.1. Typy emulsji

Dzięki obecności dwóch faz emulsje można podzielić na trzy typy:

- emulsję olej w wodzie (O/W), w której faza olejowa rozproszona jest w fazie wodnej:
 - ✓ ten typ emulsji jest stosowany zwykle do użytku wewnętrznego, a do użytku zewnętrznego głównie w celu nawodnienia skóry,
 - ✓ są łatwo zmywalne i nie pozostawiają tłustego połysku na skórze;
- emulsję woda w oleju (W/O), w której faza wodna rozproszona jest w fazie olejowej:
 - ✓ emulsje tego typu mają właściwości zmiękczające i ochronne;
- emulsje wielokrotne O/W/O lub W/O/W - w tym przypadku fazę rozproszoną tworzy emulsja o/w lub w/o, zaś fazą rozpraszającą tworzą odpowiednio faza olejowa lub wodna.

Typ emulsji określa się w ten sposób, że na początku podaje się nazwę fazy rozproszonej, a następnie rozpraszającej.



Rycina 1. Typy emulsji.

Tabela 1. Typy emulsji.

Typ emulsji	Faza rozproszona (faza wewnętrzna)	Faza rozpraszająca (faza ciągła)
w/o	Faza wodna	Faza olejowa
o/w	Faza olejowa	Faza wodna
o/w/o lub w/o/w	Faza o/w lub w/o	Faza olejowa lub faza wodna

1.2. Zastosowanie emulsji w lecznictwie

Emulsje są płynną postacią leku przeznaczoną do stosowania:

- wewnętrznego (doustnie, *per os*):
 - ✓ emulsje doustne lub krople - stosowane w celu zwiększenia wchłaniania niektórych leków nierozpuszczalnych w wodzie, a rozpuszczalnych w oleju;
- zewnętrznego - zwykle są to emulsje typu w/o stosowane:
 - ✓ do nosa, ucha, oka - krople,
 - ✓ na skórę – emulsje, mleczko, lotion,
 - ✓ doodbytniczo - wlewy, wlewki,
 - ✓ dopochwowo – emulsje płynne lub w postaci globulek z zestalonej emulsji olejowo-wodnej,
 - ✓ pozajelitowe systemy emulsyjne (iniekcje dożylnie, wlewy) – emulsje submikronowe, jako system dostarczania niektórych leków oraz szczepionek, emulsje jako sztuczny substytut krwi, preparaty do odżywiania pozajelitowego (np. Lipofundin).

Tabel. 2. Zastosowanie emulsji typu o/w i w/o w farmacji

Emulsja typu	Działanie	Zastosowanie
Olej w wodzie (o/w) Faza olejowa jest rozproszona w postaci małych kropeł w fazie wodnej	Nawilżające, chłodzące, odświeżające. Zazwyczaj są łatwe do rozprowadzenia na skórze i szybko się wchłaniają, pozostawiając mniej tłustą warstwę niż emulsje w/o. Nie pozostawiają uczucia tłustości, łatwa zmywalność preparatu wodą.	Preferowane w produktach do codziennej pielęgnacji: kremy nawilżające, emulsje do twarzy, emulsje do ciała, mleczka kosmetyczne (do demakijażu).
Woda w oleju (w/o) Faza wodna jest rozproszona w postaci małych kropeł w fazie olejowej.	Natłuszczające, ochronne, zapobiegające utracie wody (okluzyjne). W porównaniu do emulsji o/w, pozostawiają na skórze tłustszą warstwę i wolniej się wchłaniają.	Preferowane jako preparaty do skóry suchej i bardzo suchej: maści, pasty, kremy natłuszczające, np.: maści ochronne, kremy do rąk, preparaty do pielęgnacji skóry atopowej.

Zastosowania emulsji w technologii farmaceutycznej pozwala na:

- uzyskanie homogennych preparatów ze składników niemieszających się,
- wprowadzenie do leku substancji czynnych rozpuszczalnych w oleju,
- uzyskaniu dogodnej drogi podania oleju lub rozpuszczonej w nim substancji leczniczej drogą doustną, do nosa, ucha, oka, drogą doodbytniczą lub dopochwowo,
- przedłużenie działania leku – zamknięcie substancji leczniczej w fazie wewnętrznej emulsji powoduje, że dyfuzja do tkanki nie odbywa się natychmiast, a jej szybkość zależy od współczynnika podziału olej/woda,
- polepszenie rozsmarowalności na skórze preparatów dermatologicznych:
 - ✓ wyeliminowanie nieprzyjemnego odczucia tłustości na skórze,
 - ✓ ułatwienie zmywania ze skóry wodą (surfaktant),
- podanie dożylnie substancji nierozpuszczalnych w wodzie,
- zastosowaniu ich w odżywianiu pozajelitowym,
- eliminację wad organoleptycznych oleju (smak, odczucie tłustości),
- nadanie preparatowi estetycznej formy.

1.3. Emulsje submikronowe

Emulsje submikronowymi to emulsje typu o/w, w których krople fazy rozproszonej mają średnice poniżej 1 μm , (zwykle ich średnica mieści się w granicach 100 – 500 nm), co umożliwia dożylną aplikację substancji leczniczych trudno lub nie rozpuszczalnych w wodzie.

Emulsje submikronowymi zawierają:

- fazę olejową – jej wartość wynosi 10 – 20% (np. oleje naturalne – oliwkowy, sojowy (*), rybi lub półsyntetyczny),
- substancje lecznicze - ilość substancji czynnych jaka może być rozproszona w fazie olejowej zależy od właściwości fizykochemicznych substancji, zdolność rozpraszania oleju lub mieszaniny olejów,
- wodę, glicerol (jako składnik osmotycznie czynny),
- emulgator.

Przykładem emulsji submikronowych stosowanych w lecznictwie są emulsje tłuszczowe:

- to drugie po glukozie źródło energii w żywieniu pozajelitowym,
- charakteryzuje je lepsza przyswajalność,
- dostarczają dużo energii (1g tłuszczu to 9kcal, a 1g glukozy – 4kcal),
- stosuje się je w celu pokrycia 25-40% zapotrzebowania energetycznego lub więcej – w przypadku, gdy u pacjenta wskazane jest ograniczenie węglowodanów,
- są źródłem niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (omega-6 i omega-3), nośnikiem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz prekursorami prostaglandyn.

(*) W ostatnich latach zaczęto zastępować część oleju sojowego olejem kokosowym, który składa się ze średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (tzw. **MCT** – Medium-chain triglycerides):

- tak uzyskane emulsje umożliwiają ograniczenie ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 obecnych w oleju sojowym,
- średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe charakteryzują się:
 - ✓ lepszym wchłanianiem,
 - ✓ transportowane są bezpośrednio do wątroby drogą krążenia wrotnego,
 - ✓ są szybciej wychwytywane przez tkanki obwodowe,
- ich metabolizm jest łatwiejszy, są szybciej spalane, dzięki czemu są szybszym źródłem energii i nie wykazują tendencji do gromadzenia w tkance tłuszczowej.

Otrzymanie emulsji submikronowych:

- metodą „*de novo*” (od początku, od nowa) – substancja lecznicza jest rozpuszczana w fazie olejowej, następnie dodaje się fazę wodną i emulgator. W przemyśle, proces odbywa się przy zastosowaniu wysokociśnieniowej homogenizacji,
- metodą „*in situ*” (na miejscu) - substancję leczniczą wprowadza się do handlowej emulsji o/w i solubilizuje się w fazie wodnej przez np. mieszanie. Metoda ta stosowana jest sporadycznie i nie nadaje się do produkcji na skalę przemysłową.

Wadą emulsji tłuszczowych jest konieczność ich wyjaławiania w temp. 110 C, co może spowodować rozkład substancji termolabilnych.

1.4. Mikroemulsje

Mikroemulsje to układ fizykochemiczny o mniejszym stopniu rozproszenia niż emulsje submikronowe; średnica cząsteczek fazy rozproszonej wynosi do 100 nm.

Mikroemulsje z wyglądu przypominają przezroczysty, opalizujący olej. Średnica ich cząsteczek jest mniejsza niż 1/3 długości światła widzialnego, dlatego mikroemulsje są przezroczyste, w przeciwieństwie do emulsji tradycyjnych lub submikronowych.

W niskich i wysokich temperaturach ulegają destabilizacji. Wówczas dochodzi do rozdziału faz, konsystencja staje się mętna i mazista. Jednakże, po umieszczeniu mikroemulsji w temperaturze pokojowej wraca ona do swojej pierwotnej struktury. Mikroemulsje posiadają szereg zastosowań.

Mogą służyć m.in. jako nośniki dla substancji aplikowanych parenteralnie, precyzyjnie dostarczyć lek do miejsca jego działania (np. zewnętrznie na skórę, do oka lub do nosa), umożliwiają kontrolowane uwalnianie substancji czynnej, przedłużone działanie terapeutyczne.

Ich wykorzystanie w technologii farmaceutycznej jest przyszłościowe, jednak na razie bardzo małe (duża toksyczność z powodu konieczności stosowania dużych stężeń emulgatorów).

Do zalet mikroemulsji należą:

- przezroczystość,
- stabilność termodynamiczna i prawie nieistniejące napięcie powierzchniowe,
- poprawa dostępności biologicznej substancji trudno rozpuszczalnych,
- dostarczenie leku do miejsca jego działania,
- możliwość kontrolowania uwalniania substancji czynnej i/lub przedłużania czasu jej uwalniania,
- łatwość wchłaniania zwłaszcza *per os*:
 - ✓ do leczenia wprowadzono mikroemulsje doustne z cyklosporyną, znacząco zwiększające wchłanianie tego związku (Sandimmun Neoral – lek o działaniu immunosupresyjnym).

Wadą jest to, że wymagają stosowania dużych stężeń emulgatorów, co jest problemem bowiem po przekroczeniu stężenia granicznego stają się toksyczne i mogą spowodować np. uszkodzenie błony śluzowej.

1.5. Rola emulgatorów w tworzeniu emulsji leczniczych

Do wytworzenia emulsji konieczna jest energia, którą jest dostarczana na przykład przez wytrząsanie w butelce lub użycie mieszadła. Zabieg ten pozwala na zwiększenie kontaktu między fazami. Jednakże taki układ jest termodynamicznie niestabilny i zawsze dąży do zmniejszenia energii wewnętrznej, co objawia się rozkładem emulsji.

Trwałość emulsji uzyskujemy przez zastosowanie emulgatora – substancji, która:

- gromadząc się na granicy faz zmniejsza napięcie powierzchniowe i stabilizuje układ,
- zmniejsza wymaganą ilość energii do tworzenia emulsji, ułatwiając jej tworzenie,
- silnie zmniejsza napięcie powierzchniowe (*), co wpływa na oddzielenie się od siebie kropelek fazy rozproszonej i zapobiega ich zlewaniu.

(*) *Napięcie powierzchniowe*

- *to zjawisko fizyczne występujące na styku powierzchni cieczy z inną cieczą, ciałem stałym lub gazem, dzięki któremu powierzchnia ta zachowuje się jak sprężysta błona. Napięcie powierzchniowe na granicy dwóch faz termodynamicznych (np. dwóch niemieszających się ze sobą cieczy) nazywane jest również napięciem międzyfazowym.*

Warunkiem uzyskania trwałego układu emulsyjnego i utrzymania rozproszenia fazy zewnętrznej jest dodatek emulgatora, składnika stabilizującego układ. W emulsjach farmaceutycznych emulgator jest niezbędny.

Celem zastosowania emulgatorów jest:

- zapobieżenie rozdziałowi faz emulsji,
- obniżanie napięcia powierzchniowego na granicy rozdziału faz,
- zapewnianie korzystnego stanu rozdrobnienia cząstek fazy rozproszonej,
- zmniejszenie wymaganej do tworzenia emulsji ilości energii, a tym samym ułatwienia tworzenia emulsji; zmniejszenie ilości energii jest również istotnym efektem ekonomicznym,
- uzyskanie trwałej i stabilnej emulsji w okresie jej użytkowania i przechowywania.

Rozpuszczalność emulgatorów wynika z ich budowy chemicznej oraz obecności substancji zmniejszających rozpuszczalność emulgatora

Emulgatory kompleksowe

Bardzo trudnym zadaniem jest znalezienie takiego związku, który by spełniał wszystkie kryteria stawiane przed emulgatorem. Dobrym rozwiązaniem jest zastosowanie odpowiednio dobranej mieszaniny kilku emulgatorów. W praktyce często korzysta się **z tzw. emulgatorów kompleksowych**. Jest to mieszanina dwóch (lub więcej) emulgatorów, z których jeden, podstawowy, jest emulgatorem typu o/w, a drugi, pomocniczy, emulgatorem typu w/o. Układają się one na przemian na powierzchni kontaktu międzyfazowego, przy czym:

- ich grupy hydrofilowe połączone są wzajemnie mostkami wodorowymi,
- a grupy lipofilowe siłami Van der Waalsa.

W ten sposób w emulsji dochodzi do powstania filmu międzyfazowego mniej wrażliwego na czynniki destabilizujące, o stosunkowo dużej wytrzymałości, większej niż ma to miejsce przy korzystaniu tylko z emulgatorów jednego typu (o/w lub w/o). Stosunek ilościowy w mieszaninie obu emulgatorów musi być ściśle określony, gdyż w przeciwnym wypadku może dojść do załamania emulsji.

Emulgatory kompleksowe, nazywane ze względu na ich konsystencje woskami samoemulgującymi, wykorzystuje się w preparatyce kremów dermatologicznych i kosmetycznych. Do emulgatorów kompleksowych zaliczamy cholesterol, cetylosiarczan sodu czy polisorbaty (Tween) z emulgatorami lipofilowymi (np. Span).

W Farmakopei Polskiej znajdują się dwie monografie alkoholu cetostearylowego samoemulgującego (*Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans*) używanego w układach emulsyjnych o/w – typ A i B:

- typ A - obok alkoholu cetostearylowego (emulgator w/o) zawiera dodatek co najmniej 7% cetylosteariosiarczanu sodu,
- typ B - laurylosiarczanu sodu (emulgatory o/w).

1.6. Podział emulgatorów

Ze względu na właściwości i sposób oddziaływania z fazą wodną i olejową emulgatory można podzielić na:

- związki powierzchniowo czynne (tenzydy, surfaktanty) - mają największe znaczenie w technologii nowoczesnych emulsji:
 - ✓ anionowo czynne (część powierzchniowo czynną stanowi anion cząsteczki; np. mydła),
 - ✓ kationowo czynne (część powierzchniowo czynną stanowi kation cząsteczki; np. sole amonowe),
 - ✓ amfoteryczne (w zależności od pH część powierzchniowo czynna może przyjmować postać kationu lub anionu),
 - ✓ niejonowe (nie dysocjują; np. alkohole tłuszczowe i steroidowe, estry wyższych kwasów tłuszczowych, estry glikoli);
- związki wielkocząsteczkowe tzw. emulgatory koloidalne (np. guma arabska, tragakanta, pektyny, alginiany, pochodne metylocelulozy),
- pyły nierozpuszczalnych ciał stałych, tzw. pseudoemulgatory (np. krzemionka, bentonit, stearyniany, tlenek glinu).

W procesie emulgowania można rozróżnić następujące procesy i mechanizmy chemiczne i fizyczne:

- zmiana napięcia powierzchniowego:
 - ✓ emulgowanie następuje poprzez redukcję (zmniejszenie) napięcia międzyfazowego pomiędzy dwoma fazami;
- modyfikacja lepkości:
 - ✓ emulgatory wpływają na wzrost lepkości fazy zewnętrznej, powodując zawieszenia w niej kuleczek fazy rozproszonej;
- mechanizm odpychania (pyły nierozpuszczalnych ciał stałych):
 - ✓ środek emulgujący adsorbuje się na powierzchni kropeł fazy rozproszonej (tworzy powłokę), uniemożliwiając ich łączenie.

1.6.1. Związki powierzchniowo czynne (SPC, tenzydy lub surfaktanty - z ang. Surface Active Agents)

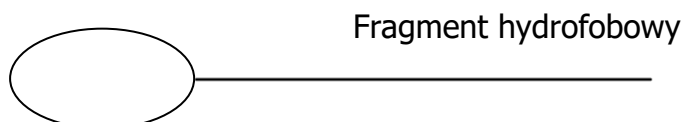
Tenzydy jako emulgatory, mają największe znaczenie w technologii tworzenia emulsji leczniczych.

Środki powierzchniowo-czynne to grupa związków chemicznych, których cząsteczki są zbudowane z 2 elementów o przeciwnym powinowactwie do wody, z:

- części hydrofobowej (o małym powinowactwie do wody) - tzw. ogon,
- części hydrofilowej (o dużym powinowactwie do wody) - tzw. głowa.

Rycina 2. Schemat przedstawiający cząsteczkę emulgatora (tenzydu).

Fragment hydrofilowy



Część hydrofilowa (polarna) cząsteczki surfaktantu wykazuje duże powinowactwo do wody i innych cieczy polarnych. Zawiera najczęściej fragment o charakterze rozpuszczalnej w wodzie soli organicznej. Przeważnie jest to reszta kwasowa lub zasadowa, której rozpuszczalność w wodzie związana jest z procesem tworzenia soli.

Do najważniejszych grup kwasowych należą:

- grupa karboksylowa: $-\text{COOH}$,
- grupa sulfonowa: $-\text{SO}_3\text{H}$,
- grupa siarczanowa: $-\text{O}-\text{SO}_3\text{H}$,
- grupa fosforanowa: $-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$.

Do najważniejszych grup zasadowych należą:

- pierwszorzędowa grupa amoniowa: $-\text{NH}_2$,
- drugorzędowa grupa amoniowa: $-\text{NHR}$,
- trzeciorzędowa grupa amoniowa: $-\text{NR}_2$,
- czwartorzędowa grupa amoniowa: $[-\text{NR}_3]^+$,
- grupa pirydyniowa: $[-\text{NC}_5\text{H}_5]^+$.

W cząsteczce surfaktantu mogą występować również inne grupy hydrofilowe, które nie tworzą soli. Należą do nich:

- grupa alkoholowa: $-\text{OH}$,
- grupa tiolowa: $-\text{SH}$,
- grupa etoksykowa: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,
- grupa propoksykowa: $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$.

Część hydrofobowa (niepolarna) cząsteczki surfaktantu wykazuje duże powinowactwo do cieczy niepolarnych np. olejów. Zawiera najczęściej alifatyczny łańcuch węglowodorowy zwykle 8 -18 atomów węgla, który może być:

- nierozgałęziony, np. kwasy tłuszczowe, tłuszcze naturalne i ich pochodne,
- rozgałęziony, np. reszty węglowodorów pochodzenia naftowego lub syntetycznego,
- utworzony z węglowodoru aromatycznego zawierający jako podstawnik długi łańcuch alkilowy.

Mechanizm stabilizacji emulsji za pomocą związków powierzchniowo czynnych:

- zmniejszenie napięcia powierzchniowego na granicy faz prowadzi do zmniejszenia energii wewnętrznej układu, a w następstwie do zwiększenia jej trwałości termodynamicznej, dzięki czemu zmniejsza się tendencja do łączenia się kropeł emulsji,
- tenzydy absorbują się na granicy faz, tworząc tzw. międzyfazę - otoczkę ograniczającą kontakt między kropełkami fazy rozproszonej,
- tenzydy jonowe wytwarzają ładunek elektrostatyczny na granicy faz. Jednoimiennie naładowane cząstki fazy rozproszonej odpychają się, co utrudnia ich łączenie.

Wpływ stężenia tenzydu na zmianę napięcia powierzchniowego:

- wraz ze wzrostem stężenia tenzydu maleje napięcie powierzchniowe, ale tylko do pewnej wartości,

- stężenie, przy którym osiągnięte jest maksymalne obniżenie napięcia powierzchniowego nazywane jest **krytycznym stężeniem micelizacji**. Przy tym stężeniu następuje całkowite pokrycie granicy faz (powierzchni cieczy) cząsteczkami tenzydu, a jego dalszy dodatek powoduje tworzenie koloidu asocjacyjnego – cząsteczki tenzydu głównie za pomocą sił van der Waalsa, grupują się w agregaty, zwane **micelami**.

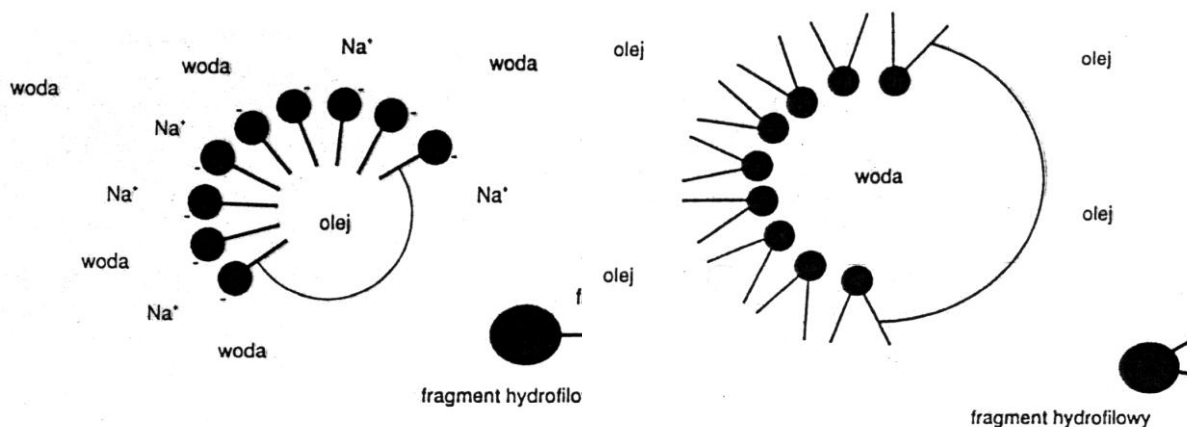
Rozpuszczalność emulgatora wynika z jego budowy chemicznej oraz od obecności substancji zmieniających rozpuszczalność emulgatora.

Chociaż związki powierzchniowo czynne mają powinowactwo do obu faz- olejowej i wodnej, to zwykle dany emulgator lepiej rozpuszcza się w jednej z faz. Typ emulsji (o/w lub w/o) zależy od rozpuszczalności emulgatora. Według tzw. **reguły Bancrofta** faza, w której lepiej rozpuszcza się emulgator jest fazą rozpraszającą (zewnątrzną).

Dodatek emulgatora do emulsji powoduje ułożenie/orientację hydrofobowych ogonów na powierzchni kropelek oleju, a hydrofilowych głów w kierunku wody. Część hydrofilowa emulgatora zawsze jest „zanurzona” w wodzie. Bez względu na to, czy woda stanowi fazę rozproszoną, czy rozpraszającą.

W ten sposób na gromadzące się granicy fazy olejowej i wody tenzydy tworzą otoczkę, która zapobiega łączeniu się kropelek fazy rozproszonej w większe ugrupowania.

Rycina 3. Schemat przedstawiający orientację cząsteczek emulgatora na granicy faz w emulsjach typu o/w i w/o.



Emulsja O/W utworzona z udziałem mydła sodowego

Emulsja W/O utworzona z udziałem mydeł wapniowych, magnezowych lub cynkowych

Cechą charakterystyczną wszystkich tenzydów jest ich budowa. Maja charakter amfifilowy (*), to znaczy, że w swej cząsteczce zawierają grupy hydrofilowe i lipofilowe.

(*) **Amfifilowość:**

- *właściwość polegająca na jednoczesnym wykazywaniu właściwości hydrofilowych i hydrofobowych:*
 - ✓ *cząsteczki substancji amfifilowych charakteryzują się obecnością z grup hydrofobowych ("nie lubiące wody") na jednym końcu łańcucha i hydrofilowych ("lubiące wodę") na drugim końcu łańcucha,*
 - ✓ *związki te wykazują jednocześnie rozpuszczalność w dwóch różnych rozpuszczalnikach (hydrofilowym i hydrofobowym),*
- *posiadanie takiej budowy warunkuje zmniejszenie napięcia powierzchniowego.*

Rozpuszczalność emulgatora wynika z jego budowy. Stosunek ilościowy grup hydrofilowych i lipofilowych w cząsteczce tenzydu określa zakres działania tenzydów. Dla czytelnego podziału emulgatorów wprowadzono tzw. **liczbę HLB - stałą równowagi hydrofilowo-lipofilowej (Hydrophilic-Lipophilic Balance)**, czyli liczbowe ujęcie równowagi między częścią hydrofilową i lipofilową emulgatora oraz stosunek równoczesnej jego rozpuszczalności w fazie olejowej i wodnej. Wartość tą oznacza się doświadczalnie lub wylicza na podstawie budowy strukturalnej. Zakres skali HLB mieści się w granicach 1 – 40, dla tenzydów niejonowych 1 – 20, a dla jonowych > 20.

Znajomość wartości liczby HLB wskazuje, które tenzydy są lepiej rozpuszczalne w tłuszczach lub wodzie. W praktyce jest to wygodny sposób klasyfikacji środków powierzchniowo czynnych. Wskazuje na ich zastosowanie w technologii farmaceutycznej jako: emulgatorów, środków zwilżających lub solubilizatorów.

Podział związków powierzchniowo czynnych

Przyjmując skalę HLB od 1 do 20, wyróżnić można dwa przedziały:

- tworzenie emulsji w/o: HLB 3-8,
- tworzenie emulsji o/w: HLB 8-16.

Tabela 3. Podział związków powierzchniowo czynnych w zależności od liczby HLB.

HLB	Zastosowanie szczegółowe: charakterystyka / rozpuszczalność w wodzie / dyspergowalność	Zastosowanie
1 - 3	Silna lipofilowość, brak rozpuszczalności w wodzie.	Środki przeciwpianowe (antypieniące)

3 - 6	Umiarkowana lipofilowość, brak rozpuszczalności w wodzie, mleczne dyspersje.	Emulgatory typu (w/o)
7 - 9	Środki ułatwiające rozsmarowywanie maści i kremów, umiarkowana lipofilowość, bardzo słaba rozpuszczalność w wodzie stabilne mleczne dyspersje.	Środki zwilżające (hydrofilizujące)
8 - 13	Związki hydrofilowe, dobra rozpuszczalność w wodzie; słaba rozpuszczalność w oleju, transparentne, klarowne dyspersje.	Emulgatory typu o/w
13 - 15	Związki hydrofilowe, dobra rozpuszczalność w wodzie, przeźroczyste roztwory.	Środki myjące i piorące, HLB 13-16 – detergenty
15 - 20	Związki hydrofilowe, dobra rozpuszczalność w wodzie, przeźroczyste roztwory.	Solubilizatory

Związki powierzchniowo czynne można podzielić na grupy:

- jonowe
 - ✓ anionowo czynne - część powierzchniowo czynna stanowi anion cząsteczki,
 - ✓ kationowo czynne - część powierzchniowo czynna stanowi kation cząsteczki,
 - ✓ amfoteryczne - w zależności od pH część powierzchniowo czynna może przyjmować postać kationu albo anionu;
- niejonowe.

Tabela 4. Klasyfikacja związków powierzchniowo czynnych ze względu na charakter chemicznych ich grup funkcyjnych.

1. Emulgatory anionowo czynne

Mydła alkaliczne

- ***Sole potasowe, sodowe i amoniowe wyższych kwasów tłuszczowych***
- rozpuszczalne w wodzie,
- tworzą emulsje typu o/w,
- dają dość silny odczyn zasadowy, a emulsje w pH poniżej 10 są nietrwałe,
- w połączeniu z kationami wielowartościowymi dochodzi do inwersji emulsji, co może prowadzić do załamania emulsji,
- jako emulgatory nie są stosowane do użytku wewnętrznego.

Mydła metali dwu- i trójwartościowych

- jako emulgatory typu w/o stosowane są mydła metali wielowartościowych (Mg, Zn, Al, Ca) zwane mydlami metalicznymi (np. oleinian magnezu),
- tworzą emulsje typu w/o,
- tradycyjne emulgatory w mazidłach,
- mydła trójetanoloaminowe są składnikami kremów,
- *przykład: palmitynian wapnia.*

Mydła mono, di-, trietanoloaminowe

- odczyn obojętny lub słabo zasadowy,
- tworzą emulsje typu o/w,
- zdolność do emulgowania większa od mydeł alkalicznych,
- zastosowanie: w produkcji kremów, kosmetyków,
- *przykład: oleinian trietanoloaminy.*

Alkilosiarczany i alkilosulfoniany

- estry alkoholi tłuszczowych z kwasem siarkowym,
- tworzą emulsje typu o/w,
- mało wrażliwe na zmiany pH, mniej zasadowe, mało drażniące,
- często łączone z alkoholami cetylowym i stearylowym (tzw. emulgatory pomocnicze),
- stosowane w kremach i kosmetykach,
- *przykład: laurylosiarczan sodu.*

Sole kwasów żółciowych

- tzw. emulgatory fizjologiczne (występują naturalnie w organizmie),
- grupa anionowo czynna ma strukturę steroidową (*),
- emulgatory typu o/w,
- kwasy żółciowe są substancjami powierzchniowo czynnymi: mają zdolność zmniejszania napięcia powierzchniowego roztworów, a dzięki temu emulgowania tłuszczów i tworzenia szerokiej powierzchni dla rozwinięcia działalności lipazy trzustkowej – enzymu odpowiedzialnego za trawienie tłuszczów w jelicie (ponadto aktywują one ten enzym),
- niktę zastosowane w technologii farmaceutycznej; stosowane sporadycznie głównie ze względu na zdolność zwiększania wchłaniania substancji leczniczych przez błony śluzowe.

(*) **Steroidy** - organiczne związki chemiczne, specyficzne lipidy, których wspólną cechą jest występowanie w ich cząsteczkach szkieletu węglowego w postaci czterech sprzężonych pierścieni, czyli steranu (np. cholesterol, kwas cholanowy i kwasy cholowe – substancje obecne w żółci).

2. Emulgatory kationowo czynne

- głównie czwartorzędowe sole amoniowe,
- tworzą emulsje typu o/w,
- wykazują dużą toksyczność, w związku z czym ich znaczenie w technologii farmaceutycznej jest niewielkie,
- w preparatach nie mogą być łączone z emulgatorami anionowo czynnymi – następuje załamanie emulsji,
- posiadają też słabe właściwości pianotwórcze i myjące,

- zastosowanie: cechują je właściwości przeciwbakteryjne; spełniają funkcje środków konserwujących, dezynfekcyjnych i antystatycznych (preparaty do pielęgnacji włosów),
- *przykład: chlorek lub bromek benzalkoniowy.*

3. Emulgatory amfoteryczne

- w zależności od pH stają się związkami kationowo lub anionowo czynnymi,
- *przykład:*
 - ✓ *lecytyna (mieszanina fosfolipidów) - pochodzenie naturalne z roślin oleistych (rzepak, soja) lub jaj; stosowana zarówno do tworzenia zarówno emulsji typu o/w jak i w/o,*
 - ✓ *naturalne proteiny jak: żelatyna (*) i kazeina (tworzą emulsje typu o/w).*

* Żelatyna:

- częściej zaliczana do emulgatorów koloidalnych,
- stabilizuje emulsje głównie poprzez zwiększenie lepkości fazy zewnętrznej.

4. Emulgatory niejonowe

- stanowią największą i najczęściej stosowaną grupę emulgatorów,
- w zależności od liczby HLB mogą tworzyć emulsje o/w lub w/o,
- nie są wrażliwe na zmiany w szerokim zakresie pH 4-9,
- odporne na działanie elektrolitów,
- nie tworzą niezgodności - dlatego mogą być łączone z emulgatorami jonowymi (w emulgatorach kompleksowych),
- tworzone emulsje są mniej drażniące niż emulsje z dodatkiem emulgatorów jonowych.

W skład emulgatorów jonowych wchodzi m.in.:

Alkohole tłuszczowe

- słabe emulgatory typu w/o,
- mają duże znaczenie jako emulgatory pomocnicze – wchodzi w skład tzw. emulgatorów kompleksowych,
- składniki wielu podłoży maściowych,
- *przykład: alkohol stearylowy, alkohol cetylowy i ich mieszanina alkohol cetostearylowy (FP V), cholesterol.*

Estry sorbitanu i wyższych kwasów tłuszczowych

- tworzą emulsje w/o,
- *przykłady: Span (np.: Span 20, 40, 60, 80).*

Estry polioksyetylenosorbitanu i wyższych kwasów tłuszczowych

- najczęściej stosowane niejonowe emulgatory typu o/w,
- *przykład: polisorbaty (nazwa handlowa: Tween).*

Estry wyższych alkoholi i kwasów tłuszczowych (woski)

- słabe właściwości emulgujące,
- tworzą emulsje w/o,

- stosowane jako emulgatory pomocnicze w emulsjach typ o/w (np. maści),
- *przykład: wosk pszczeły - żółty i biały (Cera flava, Cera alba), olbrot, lanolina.*

Estry PEG i wyższych kwasów tłuszczowych

- tworzą emulsje typu o/w,
- *przykład: Myrj (połączenie kwasu stearynowego z PEG),*
- *w zależności od masy cząsteczkowej PEG są oznakowane odpowiednią numeracją, np.: Myrj 45 – HLB 11,1 lub Myrj 52 – HLB 16,9.*

Etery PEG i wyższych kwasów tłuszczowych

- w zależności od wartości liczby HLB mogą tworzyć emulsje typu o/w i w/o,
- *przykład: Brij, Cremophor, Cetomacrogol.*

Glikole polioksyetylenopolioksypropylenowe

- tworzą emulsje typu o/w,
- zwiększają także lepkość emulsji,
- *przykład: Poloxamer.*

1.6.2. Emulgatory koloidalne

Emulgatory koloidalne, zwane emulgatorami rzekomymi lub pseudoemulgatorami, stosowane są do wytwarzania emulsji typu o/w. Działają ochronnie na utworzoną emulsję, absorbując się na powierzchni rozproszonej fazy olejowej. Mechanizm działania ochronnego na emulsję polega przede wszystkim na powstawaniu grubej otoczki solwatacyjnej wokół zaadsorbowanych na granicy faz cząstek koloidalnych, co zapobiega łączeniu się kropli oleju.

W przypadku związków wielkocząsteczkowych będących elektrolitami, na cząstkach fazy rozproszonej wytwarza się ładunek elektrostatyczny (jak w przypadku jonowych tenzydów), co stanowi dodatkowy czynnik stabilizujący emulsję.

Emulgatory koloidalne przyczyniają się także do znacznego zwiększenia lepkości fazy ciągłej (pęcznią w wodzie). W roztworach lepkich ruchy zemulgowanych kuleczek są utrudnione, zatem spada prawdopodobieństwo ich stykania się i łączenia ze sobą.

Emulsje otrzymane z użyciem emulgatorów koloidalnych cechują się dużą niejednorodnością wielkości cząstek fazy wewnętrznej.

Do najczęściej stosowanych emulgatorów koloidalnych należą:

- polimery naturalne (np. guma arabska, tragakanta),
- półsyntetyczne pochodne celulozy (np. karboksymetyloceluloza sodowa, metyloceluloza i inne rozpuszczalne w wodzie pochodne celulozy),
- polimery syntetyczne (karbomer),
- proteiny (żelatyna, kazeina, albumina),
- koloidy asocjacyjne: nieorganiczne krzemiany (np. bentonit, krzemionka koloidalna).

1.6.3. Pyły nierozpuszczalnych ciał stałych

W praktyce prawie każde subtelnie sproszkowane ciało stałe może być emulgatorem, np. węglan wapnia, pył cynkowy i sadza. Otrzymana emulsja jest jednak nietrwała. W technologii farmaceutycznej jako emulgatory nieorganiczne stosowane są zmikronizowane substancje stałe, jak: bentonit, tlenek tytanu, tlenek glinu, koloidalna krzemionka (*Aerosil*).

Działanie stabilizujące na emulsje polega na tym, że cząsteczki substancji adsorbują się na powierzchni kropeł fazy rozproszonej nie dopuszczając do ich zetknięcia i łączenia się. Tworzą zarówno emulsje fazy o/w jak i w/o, na co decydująca rolę mają warunki zwilżania powierzchni cząstek pyłu przez obie fazy:

- proszki łatwo zwilżalne utralają emulsję typu w/o (np. CaCO_3), natomiast zaś hydrofobowe utralają emulsje typu o/w (np. sadza).

W praktyce farmaceutycznej emulgatory nieorganiczne mają niewielkie zastosowanie.

1.7. Otrzymywanie emulsji

Utworzenie emulsji wymaga takiego postępowania, które uniemożliwi jej rozkład, tj. trwałe wytrącenie się fazy wewnętrznej.

Uzyskanie dyspersji wymaga wkładu energii. Emulsje uzyskuje się przez intensywne mieszanie lub rzadziej wstrząsanie. Zabieg ten zwiększa wielokrotnie powierzchnię kontaktu pomiędzy fazami, co przyczynia się do zwiększenia energii powierzchniowej. W procesie otrzymywania emulsji ważną rolę odgrywa różnica napięć powierzchniowych – im jest ona mniejsza tym łatwiej powstaje emulsja.

Emulsje lecznicze przygotowuje się w tzw. procesie emulgowania, który polega na mechanicznym mieszanii dwóch faz w obecności emulgatora. Do tego celu w aptece wykorzystuje się zlewkę z mieszadłem elektrycznym lub moździerz (emulsja w/o). Natomiast do otrzymania emulsji o dużym rozdrobnieniu (wielkość cząstek rozproszonych 1-5 μm) używa się wysokoobrotowych mieszadeł lub tzw. mieszadeł ścinających. Na końcu przeprowadza się homogenizację emulsji w celu ujednolicenia lub dalszego zmniejszenia rozmiarów cząstek rozproszonych.

Wśród metod otrzymywania emulsji, wyróżnić można:

- metody mechaniczne:
 - ✓ wytrząsanie w odpowiednich wytrząsarkach bądź przez wymieszanie przy użyciu szybko obracających się mieszadeł,
 - ✓ pod wpływem silnego strumienia powietrza;
- przy pomocy ultradźwięków:
 - ✓ dwie ciecz, nie mieszające się ze sobą, np. olej i wodę, umieszcza się w polu ultradźwiękowym o oscylacji kilkuset tysięcy drgań na sekundę,
 - ✓ pod wpływem oscylacji następuje emulgowanie z wytworzeniem emulsji;
- przy pomocy pola elektrycznego:

- ✓ strumień wody w oleju pod wpływem wysokiego ładunku elektrycznego (rzędu kilkudziesięciu tysięcy voltów) rozpada się tworząc emulsję wody w oleju.

Sporządzanie emulsji

Wyróżnia się trzy sposoby przygotowania emulsji, zależnie od rodzaju emulgatora:

- emulsje z gumą arabską,
- emulsje z emulgatorem powierzchniowo czynnym,
- emulsje z emulgatorem powstającym podczas sporządzania.

1.7.1. Sporządzanie emulsji z gumą arabską

Klasyczną metodą jest sporządzanie najpierw emulsji stężonej tzw. „jądra” emulsji:

- gdy zawartość oleju tłustego wynosi poniżej 20% to zachowuje się stosunki ilościowe oleju, gumy arabskiej i wody w proporcji: 2:1:1,5,
- gdy zawartość oleju jest wyższa od 20% to stosuje się proporcję 4:1:2,
- emulsje z olejem mineralnym (np. olejem parafinowym) sporządza się w stosunku 3:1:2,
- emulsje z olejkami eterycznymi i lotnymi (np. terpentyną) sporządza się w stosunku 2:1:2.

Tabela 5. Obliczenie ilości oleju, gumy arabskiej i wody do sporządzenia emulsji pierwotnej (jądra emulsji).

Olej	Guma arabska	Woda	Przykład użycia
2	1	1,5	Proporcja najczęściej stosowana, jeżeli ilość oleju tłustego nie przekracza 20%, np. olej arachidowy, rzepakowy, rącznikowy
4	1	2	Zawartość oleju tłustego powyżej 20%
3	1	2	Oleje mineralne, np. parafina ciekła
2	1	2	Olejki eteryczne i lotne

W emulsjach z gumą arabską to olej jest fazą wewnętrzną i to do jego ilości muszą być wyliczone potrzebne ilości pozostałych składników jądra. Cała ilość przepisanej oleju powinna być zemulgowana w emulsji pierwotnej. Zawartość oleju w emulsji o/w powinna wynosić 10%, jeżeli w receptie nie podano ilości oleju.

Jeśli w receptie przepisano więcej niż jeden olej, należy obliczyć dla każdego z nich ilość potrzebnej gumy arabskiej i do sporządzenia emulsji stężonej użyć jej sumarycznej ilości.

Sporządzanie emulsji obejmuje 2 etapy:

- etap I sporządzanie stężonej emulsji:
 - ✓ na początku tworzymy jądro emulsji - odpowiednią ilość gumy arabskiej „nawilżamy” całą ilością oleju,
 - olej i gumę bez ucierania mieszamy lekko w suchym moździerzu,
 - ✓ następnie dodajemy wodę w ilości wynikającej z proporcji i rozpoczynamy energiczne ucieranie, aż do momentu, w którym można usłyszeć charakterystyczny trzask (*crepitatio*) powstający podczas kontaktu ucieranej mieszaniny z pistlem,
 - ✓ w miarę ucierania powstaje gęsta emulsja,
- etap II – rozcieńczanie stężonej emulsji wodą:
 - ✓ emulsję stopniowo rozcieńcza się małymi porcjami pozostałej ilości wody, lekko mieszając.

Metodę tą nazywamy **metodą kontynentalną**. W ten sposób otrzymuje się emulsje doustne, np. Emulsio Paraffini lub Emulsio Olei Ricini.

Ze sporządzaniem stężonej emulsji mogą wynikać trudności spowodowane:

- niewłaściwą ilością wody i oleju,
- zastosowanie oleju zawierającego krople wody lub wody zawierającej krople oleju,
- zbyt wczesne rozcieńczanie emulsji,
- użyciem moździerza zawierającego krople wody,
- niewłaściwego doboru moździerza i pistla.

Substancje lecznicze w zależności od ich rozpuszczalności przepisane w emulsjach:

- jeżeli substancja jest rozpuszczalna w wodzie, to rozpuszcza się ją najpierw w wodzie do rozcieńczenia,
- jeżeli substancja jest rozpuszczalna w olejach, to należy ją rozpuścić przed sporządzeniem stężonej emulsji,
- jeżeli substancja jest nie rozpuszczalna w wodzie i oleju, to należy ją ucierać w moździerzu ze stężoną emulsją.

Guma arabska (*Acaciae gummi*):

- nie rozpuszcza się w alkoholu i olejach,
- rozpuszcza się w wodzie – dlatego nadaje się do tworzenia emulsji o/w,
- proces rozpuszczania gumy jest powolny, ale całkowity przy zachowaniu proporcji co najmniej 1:2:
 - ✓ w pierwszym momencie ze względu na lepkość gumy i jej skłonność do tworzenia aglomeratów guma pęcznieje, tworzą się zbitki,
 - ✓ guma rozpuszcza się samoistnie - proces ten trudno przyspieszyć mieszaniem czy podniesieniem temperatury,
 - ✓ powstały roztwór gumy arabskiej jest roztworem koloidalnym,
- guma (podobnie jak agar, pektyny, alginian sodu oraz MC i KMC) jest nazywana emulgatorem rzekomym (quasi-emulgatorem) - jej właściwości powierzchniowo czynne są niewielkie, ale pęczniąc w wodzie tworzy roztwór o znacznej lepkości,
- do osiągnięcia pożądanej konsystencji i stabilności preparatu, gumę jak inne emulgatory pochodzenia roślinnego, stosuje się w dużych ilościach,

- ma neutralny smak, co jest korzystną cechą przy stosowaniu wewnętrznym.

Tryb postępowania podczas sporządzania emulsji **metodą angielską**:

- emulgator rozpuszczamy w fazie rozpraszającej, następnie dodajemy porcjami fazę rozpraszaną,
- dodajemy pozostałe składniki.

Jest to metoda bardziej czasochłonna, ale powszechnie uważa się, że daje emulsje o większej trwałości:

- metoda angielska jest wykorzystywana w przypadku użycia emulgatorów innych niż guma arabska,
- jest metodą o uniwersalnym charakterze,
- w postępowaniu często stosuje się mieszadło szybkoobrotowe:
 - ✓ należy uważać na ryzyko napowietrzenia preparatu - pęcherzyki powietrza adsorbują środki pomocnicze i emulgatory, co może zmniejszać trwałość układu,
 - ✓ napowietrzanie może prowokować procesy utleniania leków.

1.7.2. Sporządzania emulsji z emulgatorem powierzchniowo czynnym

Rozpuszczanie składników recepty:

- przed sporządzeniem emulsji przepisane w receptce składniki o właściwościach hydrofilowych rozpuszcza się w wodzie, a o właściwościach lipofilowych w oleju,
- emulgator w zależności od jego właściwości może być rozpuszczony/mieszany w fazie wodnej lub olejowej.

Obie fazy (wodna i olejowa) ogrzane do temperatury 70-80°C łączą się i mieszają do ochłodzenia – można zastosować mikser recepturowy (unguator), homogenizator.

W emulsjach typu o/w wprowadzenie emulgatora i podwyższenie temperatury sprzyja lepszemu rozproszeniu fazy olejowej. Substancje lecznicze w tego rodzajach emulsji powinny być rozpuszczone. Proponuje się rozpuszczenie przed emulgowaniem lub bezpośrednio w emulsji.

1.7.3. Sporządzania emulsji z emulgatorem powstającym podczas sporządzania

Emulgator powstaje podczas mieszania faz olejowej i wodnej na skutek reakcji kwasów tłuszczowych obecnych w oleju z wodorotlenkami wapnia, amoniaku, sodu lub potasu fazy wodnej.

Emulsje wykonuje się bezpośrednio w butelce (pojemniku), do której wprowadza się i łączy obie fazy płynne (olejową i wodną), a następnie energicznie wytrząsa się w zamkniętym pojemniku do utworzenia emulsji. Emulgatorem są mydła powstałe w procesie emulgowania.

Zależnie od wartościowości kationu uzyskuje się emulsje:

- typu w/o, gdy kation jest wielowartościowy,
- typu o/w gdy kation jest jednowartościowy.

Sporządzenie tego typu emulsji w moździerzu zaleca się, gdy w receptce przepisano stałe nierozpuszczalne składniki, np. tlenek cynku:

- po wsypaniu do moździerza sproszkowanego składnika stałego należy porcjami dodawać fazę olejową i rozcierać do uzyskania gładkiej zawiesiny,
- następnie dodać porcjami wodę wapienną, energicznie ucierając do uzyskania emulsji.

Spośród olejów roślinnych najczęściej stosowany jest olej z oliwek (zawiera najwięcej wolnych kwasów tłuszczowych potrzebnych do powstania emulgatora). W przypadku użycia innego oleju poleca się dodatek kwasu oleinowego.

W ten sposób sporządza się mazidła, niektóre krople do nosa i mleczka kosmetyczne.

1.8. Zasady wprowadzania substancji leczniczych do emulsji

Jeżeli w skład emulsji wchodzi dodatkowe środki lecznicze to postępuje się następująco:

- substancje stałe rozpuszczalne w wodzie rozpuszczamy w niej:
 - ✓ jeżeli substancje te mogą mieć wpływ na trwałość emulsji (związki o charakterze kwasowym, elektrolity) powinno się rozpuszczać je w wodzie pozostałej po odjęciu ilości niezbędnej do wytworzenia jądra emulsji,
- substancje stałe rozpuszczalne w olejach rozpuszcza się w oleju na łaźni wodnej, przed jego emulgowaniem,
- substancje stałe, nie rozpuszczalne w wodzie ani w oleju, rozciera się w moździerzu (jeżeli potrzeba – z dodatkiem substancji lewigujących) i dodaje się do nich porcjami stężoną emulsję, co powoduje dodatkowe rozdrobnienie i jednocześnie zawieszenie w emulsji,
- olejki eteryczne można łączyć z olejem albo przed przystąpieniem do wykonania preparatu (na zimno, np. olejek cytrynowy lub miętowy) lub dodać na końcu do gotowej emulsji,
- nalewki, syropy, wody aromatyczne, wyciągi płynne – dodaje się do przygotowanych już emulsji:
 - ✓ etanol lub roztwory go zawierające (np. nalewki) mogą wpłynąć na trwałość emulsji (dlatego dodawane są na koniec procesu emulgowania).
- dodając substancje lecznicze do emulsji gotowych należy koniecznie zwrócić uwagę na typ emulsji i rozpuszczalność dodawanej substancji:
 - ✓ proces jest łatwiejszy w przypadku dodawania substancji rozpuszczalnych w fazie zewnętrznej (wprowadza się substancję bezpośrednio do emulsji).

1.9. Trwałość emulsji

Emulsje są układami niestabilnymi, a ich trwałość jest warunkowana obecnością środków powierzchniowo czynnych, które wpływają na obniżenie napięcia na granicy faz. Jednakże przez cały czas układ dąży do obniżania energii wewnętrznej, w następstwie czego powierzchnia kontaktu między jedną fazą a drugą zmniejsza się.

Emulsje różnych producentów różnią się między sobą stabilnością, ze względu na odmienne typy substancji czynnych i pomocniczych lub rodzaju emulgatora.

Obniżenie trwałości emulsji pojawia się wtedy, gdy w całym układzie lub poza nim, znajdzie się czynnik, będący w stanie zmniejszyć siły odpychania cząstek fazy wewnętrznej. Prowadzi to do destabilizacji emulsji, początkowo do agregacji cząstek emulsji, a z czasem do całkowitego rozdziału faz układu. Proces ten jest zależny od wielu czynników, m.in. od:

- zawartości fazy wodnej i olejowej,
- rodzaju emulgatora i jego ilości,
- rodzaju oleju,
- temperatury,
- odczynu (pH),
- wartości potencjału *zeta* (parametr stosowany do oceny stabilności układów koloidalnych),
- dodatku substancji pomocniczych.

Wyróżniamy dwa podstawowe typy destabilizacji emulsji:

- odwracalny (śmietankowanie, sedymentacja i flokulacja) - spowodowany agregacją i migracją kropeł fazy rozproszonej,
- nieodwracalny (koalescencja) – w którym zmianie ulega wielkość kropeł fazy rozproszonej.

Proces śmietankowania i sedymentacji emulsji

Śmietankowanie lub sedymentacja są pierwszą widoczną oznaką zachodzących zmian.

Proces **śmietankowania** zachodzi bez oddziaływań w obrębie fazy rozproszonej:

- ma miejsce w emulsjach typu o/w - gdy dwie fazy tworzące emulsję różnią się znacznie gęstością to dochodzi do powolnego, kierunkowego ich rozchodzenia,
- faza rozproszona jest lżejsza,
- cząsteczki fazy rozproszonej nie zmieniają swojego rozmiaru, lecz zbierają się na powierzchni układu,
- zjawisko to jest odwracalne (wystarczy krótkie, energiczne wstrząsanie), ale sprzyja procesowi koalescencji.

Sedymentacja emulsji:

- jest procesem podobnym do śmietankowania, z tym, że polega na gromadzeniu się fazy rozproszonej na dnie naczynia na skutek działania siły grawitacji,
- przebiega we wszystkich emulsjach, a czynnikiem determinującym ten proces jest ziemskie pole grawitacyjne.

Do opisu obu procesów stosuje się często prawo Stokesa, chociaż w przypadku emulsji nie jest ono całkowicie spełnione. Zgodnie z nim w celu zwiększenia trwałości emulsji (by zapobiec śmietankowaniu lub sedymentacji) należy:

- zwiększyć lepkość ośrodka zawieszającego (fazy zewnętrznej),
- zmniejszyć różnice w gęstości faz,
- zmniejszyć wielkość cząstek fazy rozproszonej (poprzez zwiększenie subtelności rozdrobnienia kuleczek emulsji),
- zwiększyć ładunek kropelek fazy rozproszonej.

Flokulacja emulsji (ang. *flock* – stado)

Flokulacja:

- jest procesem odwracalnym,
- powstaje, kiedy cząsteczki fazy rozproszonej zbliżają się do siebie i łączą się w skupiska różnie nazywane (flokuly, kłaczki, bryłki, kiście), ale bez zlewania się ze sobą,
- flokuly pojawiają się w całym obszarze emulsji, ale nie przemieszczają się w kierunku górnym (powierzchnia) czy dolnym (dno naczynia), ponieważ film na granicy faz pozostaje zachowany,
- zjawisko można łatwo odwrócić poprzez krótkie, energiczne wstrząsanie całego układu.

Na ogół przyczyną flokulacji jest zbyt mała ilość emulgatora. W celu uniknięcia tego zjawiska zwiększa się stężenie emulgatora lub dobiera taki, który tworzy pełniejszą i stabilniejszą otoczkę solwatacyjną.

Koalescencja emulsji

Koalescencję to łączenie się pojedynczych kropelek w większe, co w konsekwencji prowadzi do wydzielenia się fazy rozproszonej i złamania emulsji. Prowadzi do całkowitego złamania się emulsji i pełnego rozdziału obydwu faz, jest zjawiskiem nieodwracalnym i nie pozwala na odtworzenie pierwotnej emulsji.

Koalescencja:

- prowadzi do całkowitego złamania się emulsji i pełnego rozdziału obydwu faz,
- poprzedza ją proces flokulacji,
- jest zjawiskiem nieodwracalnym i nie pozwala na odtworzenie pierwotnej emulsji.
- zachodzi, kiedy w emulsji nie ma wystarczającej ilości emulgatora,
- jest procesem odwrotnym do procesu emulgowania.

W celu uniknięcia zjawiska koalescencji można:

- osłabić siły przyciągania pomiędzy kroplami fazy rozproszonej,
- zwiększyć siły odpychania poprzez:
 - ✓ zmianę pH,
 - ✓ wzrost grubości filmu ochroniającego kroplę,
 - ✓ zmianę właściwości miceli, tak aby się wzajemnie odpychały, co spowolni proces koalescencji,
- zwiększyć lepkość fazy zewnętrznej - dodanie do receptury emulsji substancji żelujących lub zwiększających lepkość utrudnia ruch cząstek fazy rozproszonej i ich łączenie,
- zastosować odpowiedniej jakości emulgatory, które stworzą barierę ochronną na powierzchni cząstek, zapobiegając ich łączeniu,
- zastosować w niektórych przypadkach mrożenie i rozmrażanie emulsji (w recepturze, w których są substancje modyfikujące powstawanie kryształów lodu, tzw. krioprotektanty).

Ostwaldowskie dojrzewanie emulsji

Ostwaldowskie dojrzewanie emulsji jest procesem wzrostu rozmiaru dużych kropli kosztem małych:

- zjawisko to ma miejsce, gdy ciśnienie wewnątrz miceli jest wyższe niż w fazie zewnętrznej,
- podczas długiego przechowywania emulsji, różnica ciśnień prowadzi do dyfuzji składników emulsji fazy wewnętrznej z mniejszych miceli do większych, w wyniku czego dochodzi do zaniku małych miceli kosztem dużych.

Poprawą tego zjawiska jest:

- prawidłowe przygotowanie emulsji tak, aby kuleczki fazy wewnętrznej były możliwie jednolite:
 - ✓ w warunkach recepturowych uzyskuje się to poprzez przepisowe ucieranie emulsji w moździerzu lub zastosowanie homogenizatora,
- wprowadzeniu wielocząsteczkowego tenzydu.

Inwersja faz

Inwersja faz jest zjawiskiem, która powoduje nagłą zmianę typu emulsji.

Wcześniejsza faza rozproszona staje się fazą rozpraszającą (zewnętrzną), a dawna faza ciągła grupuje się w micle. Proces ten najczęściej powstaje, gdy występuje:

- zbyt wysokie stężenie fazy wewnętrznej,
- zastosowano za małą ilość emulgatora lub niewłaściwy emulgator,
- dodatek substancji, które wpływają na właściwości fizykochemiczne emulgatora (np. na jego rozpuszczalność),
- występują duże zmiany temperatury.

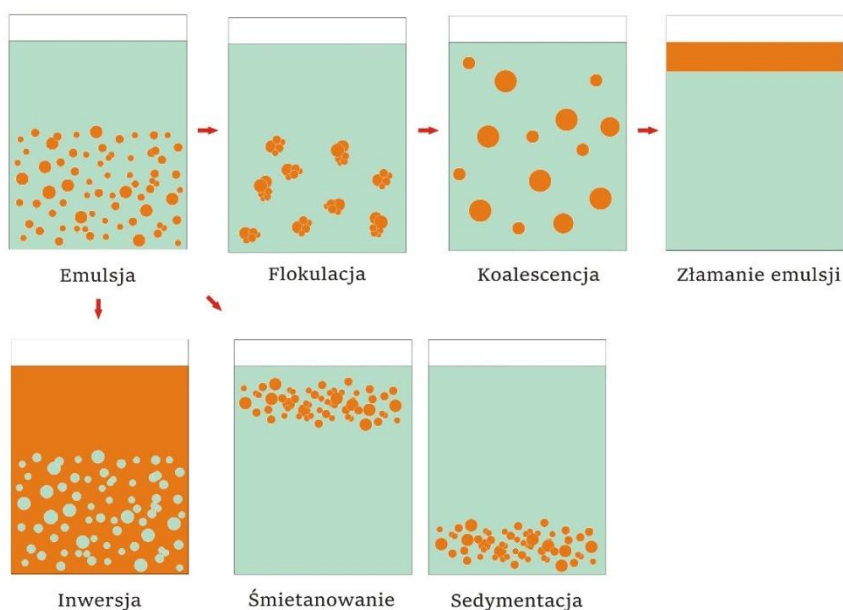
Podczas inwersji można wyróżnić trzy etapy:

- zniszczenie filmu powierzchniowego na granicy dwóch faz,

- rozwarstwienie się emulsji,
- ponowne zemulgowanie faz.

Rycina 4. Procesy rozkładu emulsji.

(Uniwersytet Medyczny w Lublinie, 2019).



Zmiany chemiczne zachodzące w emulsjach w czasie przechowywania związane są głównie z obecnością fazy olejowej:

- triglicerydy nasycone i nienasycone kwasów tłuszczowych ulegają hydrolizie z powstaniem kwasów tłuszczowych,
- nienasycone kwasy tłuszczowe ulegają reakcji jełczenia (utlenianie i rozpad kwasów o krótkich łańcuchach),
- z powodu rozwiniętej powierzchni kontaktu z fazą wodną reakcje te zachodzą szybciej w emulsjach niż w samych olejach.

Obecność wody w emulsjach może przyczynić się do rozwoju mikroflory bakteryjnej, dlatego wskazane jest dodanie do preparatu środków konserwujących, przykładowo:

- najczęściej wykonywane w aptece emulsje z gumą arabską, szczególnie podatnej na wzrost pleśni (pH gumy 4,55 - 5,0), mogą być konserwowane kwasem benzoesowym (w stężeniu 0,1%-0,2%), benzoesanem sodu lub kwasem sorbowym, mieszaniną Nipaginy M i P,
- nie należy stosować czwartorzędowych soli amoniowych, ponieważ może nastąpić ich inaktywacja przez wiązanie z gumą arabską,
- emulsje do użytku zewnętrznego mogą być konserwowane nipaginami,
- emulsje na bazie wody wapiennej na ogół nie wymagają konserwowania, gdyż wysokie pH tego surowca chroni przed rozwojem bakterii i grzybów.

Wybór środków konserwujących powinien być dokonany z rozwagą, ponieważ:

- wiele konserwantów ma charakter lipofilowy i może umiejscawiać się w fazie olejowej (mikroorganizmy rozwijają się w fazie wodnej),
- mogą wchodzić w reakcję z emulgatorami - być zamykane w micelach, co spowoduje zmniejszenie aktywności przeciwbakteryjnych tych środków,
- niektóre substancje np. fenolowe środki przeciwbakteryjne tworzą z emulgatorami niezgodności chemiczne (np. chlorobutanol lub parabeny z polisorbatem).

Emulsje do użytku wewnętrznego powinny być przechowywane w lodówce, a do użytku zewnętrznego – w temperaturze pokojowej.

1.10. Metody oznaczania typu emulsji – ustalenie składu fazowego

Znajomość typu emulsji jest istotna ze względu na wybór sposobu wprowadzania leku do emulsji i możliwość jej rozcieńczenia.

W warunkach recepturowych typ emulsji można określić wykorzystując metody:

- metoda zwilżania:
 - ✓ jeżeli pasek bibuły filtracyjnej zanurzony w emulsji ulegnie zwilżeniu mamy do czynienia z emulsją o/w,
 - ✓ emulsje typu w/o pozostawiają na bibule tłuste plamy;
- metoda „zlewania” się kropeł (metoda rozcieńczeń):
 - ✓ emulsję można rozcieńczyć tylko cieczą, która dobrze miesza się z fazą zewnętrzną (reguła ta sprawdza się nawet przy dużej zawartości fazy wewnętrznej),
 - ✓ do wykonania eksperymentu wystarczy szkiełko przedmiotowe:
 - na szkiełku przedmiotowym umieszcza się kroplę emulsji, a obok niej kroplę wody i obserwuje czy pod wpływem łagodnego mieszania próbka ulegnie rozproszeniu czy samoistnemu zmieszaniu się ze sobą,
 - zmieszanie się kropeł dowodzi, że mamy do czynienia z emulsją, w której fazą zewnętrzną jest woda, a więc emulsja jest typu o/w;
- metoda barwnikowa:
 - ✓ polega na selektywnym wybarwieniu jednej z faz przez dodanie barwnika rozpuszczającego się tylko w fazie wodnej lub olejowej:
 - do próbek emulsji dodaje się barwniki hydrofilowe rozpuszczalne w wodzie (błękit metylenowy - emulsja typu o/w) i hydrofobowe rozpuszczalne w oleju (czerwień Sudan III - emulsja typu w/o),
 - następnie obserwuje się pod mikroskopem wybarwienie fazy rozpraszającej lub rozproszonej, zależnie od zastosowanego barwnika;

- metoda fluorescencyjna:
 - ✓ w metodzie tej wykorzystuje się zdolność fluorescencyjną większości olejów w podczerwieni,
 - ✓ obserwacja, prowadzona przy użyciu mikroskopu wyposażonego w źródło światła podczerwonego, wskazuje:
 - dla emulsji typu w/o - fluorescencję w całym polu widzenia,
 - dla emulsji typu o/w – obraz fluorescencji jest bardzo słaby;
- metoda przewodnictwa elektrycznego:
 - ✓ w metodzie wykorzystuje się zjawisko przewodnictwa prądu,
 - ✓ w związku z dużą obecnością wody (faza zewnętrzna) emulsje typu o/w dobrze przewodzą prąd elektryczny, natomiast emulsje W/O praktycznie nie wykazują żadnego przewodnictwa,
 - ✓ metodę stosuje się w jakościowej ocenie typu emulsji, do wykazania inwersji emulsji oraz do badania trwałości.

2. Mieszanki (*Mixturae*)

Mieszanki są płynną wieloskładnikową postacią leku recepturowego, wykonaną według przepisu lekarza, przeznaczoną wyłącznie do użytku wewnętrznego.

2.1. Skład mieszanek

W skład mieszanek wchodzi substancje o różnych właściwościach fizykochemicznych, w tym:

- **substancje lecznicze:**
 - ✓ pod względem działania mogą to być substancje należące do wykazu środków słabo, silnie lub niekiedy bardzo silnie działających (konieczne jest sprawdzenie dawkowania składników silnie działających),
 - ✓ w postaci stałej - rozpuszczalne w podłożu (*Vehiculum*), którym z reguły jest woda destylowana lub oczyszczona) lub roztworu:
 - roztworu wodnego - najczęściej w postaci leków płynnych (głównie galenowych), jak np. napary, odwary, syropy, wody aromatyczne, wyciągi płynne,
 - roztworu etanolowego jak np. nalewki, krople anyżowe,
 - wyciągów etanolowych – intrakty,
 - leków gotowych, np. Neospasmina, Passispasmina, Tussispect sir.;
- **rozpuszczalnik (*solvens*):**
 - ✓ woda:
 - niekiedy zamiast wody, rozpuszczalnikiem dla mieszanek stosowanych w chorobach przewodu pokarmowego, przygotowywanych zwłaszcza dla dzieci bywa woda miętowa (*Menthae piperitae aqua*) lub koprowa (*Foeniculi aqua*),
 - ✓ etanol:
 - jako współrozpuszczalnik lub składnik nalewek czy intraktów;
- **roztwory zapasowe:**
 - ✓ chociaż w praktyce aptecznej odchodzi się już od roztworów zapasowych, niemniej są one dopuszczalne przy wykonywaniu mieszanek,
 - ✓ przy ich zastosowaniu konieczne jest uwzględnienie ilości wody, która zostaje dodana do mieszanki z roztworem zapasowym;
- **środki poprawiające smak, zapach i wygląd leku (*corrigentia*)** jak np.: syropy, kleiki, wody aromatyczne, sztuczne środki słodzące, krople anyżowe, spirytus mentolowy:

- ✓ praktycznie dodaje się je do wszystkich mieszanek,
- ✓ powinny być dobrane tak, aby nie reagowały ze składnikami mieszanek,
- ✓ dodaje się je na końcu do już gotowych mieszanek,
- ✓ w wielu wypadkach do poprawy smaku wystarcza dodatek syropu zwykłego,
- ✓ jednakże na ogół dodaje się takiego syropu, który odpowiada swym działaniem przepisany w mieszance substancjom leczniczym, wówczas spełniają one dodatkowo rolę środków wspomagających (*adiuvans*) np.:
 - w lekach wykrztuśnych syrop prawoślazowy (*Sir. Althaeae*) lub tymiankowy (*Sir. Thymi*),
 - w lekach gorzkich, zwiększających łaknienie nalewka z naowocni pomarańczy (*Auranti amara tinct.*) lub syrop pomarańczowy (*Aurantii corticis sirupus*) albo nalewka (*Auranti tinct.*),
 - w zaburzeniach przewodów pokarmowych (*Aqua menthae piperitae*, *Aqua foeniculi*, *Tincturae menthae piperitae*);

Przykładowe syropy:

- **Syrop sosnowy (*Sir. Pini*):**
 - ✓ syrop sosnowy zawiera 0,05g fosforanu kodeiny,
 - ✓ w przypadku zapisania w receptce fosforanu kodeiny, przy obliczaniu dawki musi być wzięta pod uwagę ilość alkaloidu w dodanym syropie,
 - ✓ kodeina nie powinna być stosowana u dzieci poniżej 12 lat ani u kobiet w ciąży,
 - ✓ podczas stosowania preparatów z kodeiną może wystąpić nadmierna senność, dlatego po jej spożyciu niewskazane jest prowadzenie pojazdów mechanicznych;
- **Syrop prawoślazowy (*Sir. Althaeae*) i Tussispect w postaci syropu:**
 - ✓ zawierają chlorowodorek efedryny: *Sirupus Althaeae Comp.* (0,2/100,0), *Tussispect w postaci syropu* (0,07/100,0),
 - ✓ w przypadku zapisania w receptce chlorowodoru efedryny, przy obliczaniu dawki musi być wzięta pod uwagę ilość alkaloidu w dodanym syropie,
 - ✓ oba preparaty zawierają etanol:
 - *Tussispect w postaci syropu* zawiera 3,8% (v/v) etanolu, tzn. do 151 mg na dawkę (5 ml), co jest równoważne 3,8 ml piwa, 1,6 ml wina na dawkę,
 - *Sir. Althaeae* zawiera 189 mg etanolu w każdych 15 ml syropu (1% m/m). Ilość alkoholu w 15 ml syropu jest równoważna 5 ml piwa lub 2 ml wina.

Mieszanki mogą być klarowne. Jednakże zawarta w nich różnorodność środków farmaceutycznych wykazująca zróżnicowane właściwości fizykochemiczne może być przyczyną opalescencji lub zmętnienia, a nawet rozwarstwienia mieszanki i ograniczonej jej trwałości. Dopuszcza się obecność niewielkich osadów.

Mieszanek nie należy ich sączyć ani cedzić (chyba że użyte składniki dają roztwory rzeczywiście np. roztwory soli bromków).

Mieszanki mętne (*Mixturae agitandae*) charakteryzują się mętным roztworem, najczęściej powstałym na skutek zmiany stężenia etanolu jako rozpuszczalnika w nalewkach, co nie świadczy jednak o niekorzystnych zmianach w leku:

- wymagają dokładnego zmieszania przed ich użyciem - po zmieszaniu, przynajmniej na czas pobrania leku do zażycia, powinny odzyskać równomierne rozproszenie składników,
- z tego powodu, w przed ich wydaniem należy opakowanie oznaczyć piktogramem „zmieszać przed użyciem”.

2.2. Ogólne zasady sporządzania mieszanek

Zasady wykonywania mieszanek nie odbiegają od przepisów ogólnych dotyczących wykonania roztworów. Normy dotyczące odchyień od zawartości substancji leczniczej i masy leków, są również analogiczne jak w przypadków roztworów.

Ogólnie sporządzanie mieszanki polega na rozpuszczeniu substancji leczniczych w wodzie lub roztworze w temperaturze pokojowej lub podwyższonej i dodaniu pozostałych płynnych składników, a na końcu uzupełnieniu do przepisanej w receptce masy.

Przed przystąpieniem do wykonywania leku należy:

- wnikliwie przeanalizować receptę pod względem: poprawności i sposobu zapisu,
- ocenić właściwości fizykochemiczne poszczególnych składników i ich rozpuszczalność (w tym zastosowanie odpowiedniego rozpuszczalnika, czy sprawdzenie dopuszczalnego iloczynu rozpuszczalności), różnice w odczynie składników recepty, możliwość występowania reakcji chemicznych pomiędzy składnikami i do tego dostosować odpowiednią technikę sporządzania leku,
- odszukać w Farmakopei Polskiej monografie szczegółowe poszczególnych składników recepty (zwracając uwagę na postać i właściwości substancji leczniczej, dawkę, działanie i zastosowanie, sposób przechowywania oraz przynależność do wykazu leków),
- skontrolować dawki dla substancji leczniczych z wykazu A, B i N - w tym przeliczyć dawki leków, dla których określone są dawki maksymalne,
- ocenić możliwość wystąpienia ewentualnych niezgodności (interakcji), gdyż w mieszaninach dochodzi często do interakcji z powodu oddziaływania między substancjami leczniczymi, jak np. procesy adsorpcji czy hydrolizy,
- dobrać odpowiedni sprzęt i utensylia,
- dobrać odpowiedniej pojemności zlewkę i butelkę (wraz z nakrętką) - mieszanki wykonujemy w starowanej zlewce lub bezpośrednio w butelce,
- zaplanować tok postępowania (kolejność odważania, sposób rozpuszczania, cedzenia, kolejność dodawania poszczególnych składników),
- zawsze w pierwszej kolejności przygotować odwar, napar lub macerację.

Przygotowanie mieszanki:

- przygotowujemy wytarowaną zlewkę i butelkę odpowiedniej wielkości,
- w wytarowanej zlewce odważamy część przepisanej wody i rozpuszczamy w niej składniki dobrze rozpuszczalne, odważając je kolejno na wadze proszkowej, zgodnie z zasadą odważania składników od najmniejszych ilości:
 - ✓ substancje lecznicze stałe odważa się pojedynczo na wadze proszkowej, każdą osobno na krążku pergaminowym i jeśli to możliwe to kolejno rozpuszcza się każdą substancję w oddzielnej części rozpuszczalnika,
 - ✓ jeśli substancje lecznicze mają ten sam charakter chemiczny można rozpuszczać jedną w roztworze drugiej (np. bromki, fosforan kodeiny, chlorowodorek efedryny),
- rozpuszczenie substancji leczniczych wykonuje się w temperaturze pokojowej lub niekiedy w podwyższonej:
 - ✓ składniki dobrze rozpuszczalne w wodzie, należy kolejno rozpuszczać w części przepisanej w receptce wody,
 - ✓ substancje trudno rozpuszczalne, nierozpuszczalne lub grubokrystaliczne, składniki gęste i wyciągi suche odważamy do moździerza i zawsze dobrze rozcieramy, a następnie rozpuszczamy lub zawieszamy w wodzie, syropie lub innym roztworze (np. gumy arabskiej) i w takiej postaci wprowadzamy do leku,
 - ✓ substancje stałe rozpuszczamy zgodnie z ich charakterem chemicznym, aby nie dopuścić do niezgodności,
 - ✓ substancje stałe rozpuszczamy zawsze w niewielkiej ilości wody lub etanolu (jeśli są nierozpuszczalne w wodzie), a następnie w postaci roztworu przenosimy je do zlewki,
 - ✓ niektóre substancje jak np. chlorowodorek papaweryny jest rozpuszczalny we wrzącej wodzie (1:30-40), dlatego po rozpuszczeniu i ochłodzeniu dodajemy go do mieszanki,
 - ✓ roztwory papaweryny są trwałe w środowisku kwaśnym - przy pH roztworu powyżej 5 zawsze następuje wytrącanie zasady papaweryny:
 - wprowadzenie składnika powodującego alkalizację środowiska, np. dodatek soli sodowej fenobarbitalu, spowoduje wytrącenie zasady papaweryny,
 - ✓ substancje nierozpuszczalne, które mają być zawieszone w mieszaninie, rozciera się w moździerzu z kleikiem, roztworem gumy arabskiej lub syropem i dopiero w tej postaci wprowadza się do leku,
- dopiero po rozpuszczeniu substancji stałych w wodzie dodaje się nalewki, wyciągi płynne lub intrakty, które jako roztwory etanolowe mogą ułatwić wprowadzenie trudno rozpuszczalnych w wodzie substancji,
- substancje lecznicze zapisywane kroplami dodaje się w pierwszej kolejności, chyba że są to substancje lotne, wówczas dodaje się je na samym końcu,
- na samym końcu dodajemy wszystkie składniki poprawiające smak, zapach czy wygląd,
- pozostałą część rozpuszczalnika uzupełnia się mieszankę do masy wynikającej z sumowania przepisanej masy rozpuszczalnika i rozpuszczonych w nim składników,
- gdy przygotowaną miksturę stanowią:

- ✓ roztwory rzeczywiste - sącymy do wytarowanej butelki przez mokry sącdek (mogą zawierać zanieczyszczenia mechaniczne),
- ✓ roztwory mętne czy koloidalne - przelewamy bezpośrednio do butelki,
- do zamkniętej butelki należy dołączyć białą sygnaturę z opisem "Zmieszać przed użyciem".

2.3. Praktyczne uwagi dotyczące wykonania mieszanek

Zasadniczo do sporządzania mieszanek należy używać rozpuszczalnych w wodzie substancji leczniczych, jednakże lekarze przepisują niekiedy w mieszankach substancje nierozpuszczalne w wodzie. Należy wtedy:

- zamienić formę substancji nierozpuszczalnych na ich sole, uwzględniając różnice wynikające z różnicy masy cząsteczkowej kwasu lub zasady, a masy cząsteczkowej ich soli, np.:
 - ✓ formę kwasową fenobarbitalu (rozp. w wodzie 1:1000) zastąpić jego solą sodową (rozp. w wodzie 1:2),
 - ✓ formę zasadową kodeiny (*Codeinum purum*) zastąpić fosforanem kodeiny (*Codeinum phosphoricum*),
 - ✓ teofilinę → aminofilinę.

Jeżeli w składzie mieszanki nie ma wody wówczas farmaceuta według swojej wiedzy może dodać taką ilość wody, aby rozpuścić substancję leczniczą. Najczęściej rozpuszczamy ją w jak najmniejszej ilości wody - max. do 5% wody w stosunku do masy mieszanki.

Mieszanki zawierające odwary, napary lub maceraty przygotowuje się następująco:

- jako pierwszy przygotowujemy wodny wyciąg roślinny, który następnie cedzimy:
 - ✓ jeżeli nie przepisano wody to rozpuszczamy substancje stałe w otrzymanym wyciągu,
- rozpuszczamy substancje stałe według kolejności od najmniejszej do największej ilości,
- na koniec dodajemy leki gotowe, nalewki, wyciągi, syropy,
- sporządzoną mieszankę oznaczamy informacją „Zmieszać przed użyciem”.

Kiedy podstawę mieszanki stanowi syrop, a w receptce nie zapisano wody do rozpuszczenia składników stałych to należy je rozpuścić na zimno w syropach (jeżeli są w nim rozpuszczalne):

- jeżeli nie są w nim rozpuszczalne to dodaje się możliwie najmniejszą ilość wody lub innego rozpuszczalnika (np. etanol), pomniejszając o tyle ilość syropu (aby zachować odpowiednią masę całego leku):
 - ✓ ilość wprowadzanego rozpuszczalnika w zasadzie nie powinna przekraczać 5% ogólnej masy mieszanki,
 - ✓ wprowadzoną korektę należy zaznaczyć na receptce,
 - ✓ nie wskazane jest w tym przypadku korzystanie z roztworów zapasowych:

- jeżeli jednak wykorzystujemy takie roztwory to wówczas niezbędnym jest uwzględnienie w receptce ilości wody, którą dodaje się razem z roztworem zapasowym.

W celu uniknięcia niezgodności farmaceutycznych powinno przestrzegać się właściwej kolejności mieszania i dodawania składników, zwłaszcza dotyczy to soli alkaloidów i bromków lub sporządzanego po ogrzaniu roztworu papaweryny i roztworu fenobarbital sodu.

Jeżeli w receptce występują substancje niezgodne, ale w stężeniu zgodnym to wówczas:

- należy lek wykonać w ten sposób, aby jedna substancja niezgodna została wprowadzona na początku, a druga na końcu przygotowywania mieszanki.

Przykładowo sposoby wykonania mieszanki z kroplami anyżowymi:

I sposób:

- w wytarowanej butelce odważa się syrop + krople anyżowe,
- składniki wytrząsa się w zamkniętej butelce,
- dodaje się roztwory wodne substancji leczniczych,
- na końcu preparat uzupełnia się wodą do przepisanej ilości.

II sposób:

- do wytarowanej butelki przelewa się roztwory wodne substancji leczniczych i uzupełnia wodą do odpowiedniej masy,
- następnie dodaje się syrop,
- na końcu krople anyżowe,
- całość należy silnie wytrząsać w zamkniętej butelce celem dokładnego zawieszenia w mieszaninie kropli anyżowych.

Preferowany jest I sposób wykonania, ponieważ daje pewność równomiernego rozproszenia olejku eterycznego w całej mieszance:

- jeżeli krople anyżowe dodaje się na końcu i niedostatecznie się je zawiesi (zbyt krótkie lub mało energicznie wytrząsanie) to olejek może się wytrącić i będzie pływał na powierzchni mieszanki. Tym samym dawkowanie leku będzie nieprawidłowe.



Przykład recepty

Rp.

<i>Sulfoguaiacoli</i>	<i>4,0</i>
<i>Codeini phosphatis</i>	<i>0,4</i>
<i>Aminophenazoni</i>	<i>2,0</i>
<i>Ephedrini hydrochloridi</i>	<i>0,3</i>

Aminophyllini 1,0
Thymi sir. ad 200,0
M.f. mixt.
D.S. 3 x dziennie łyżkę

- w syropie tymiankowym rozpuszcza się chlorowodorek efedryny, fosforan kodeiny i sulfogwajakol,
- natomiast aminofenazon należy rozpuścić w 5,0 etanolu 675 g/l,
- aminofilina nie rozpuści się ani w syropie, ani w etanolu – należy ją rozpuścić w 20,0 gorącej wody,
- takie postępowanie powoduje, że musimy zmniejszyć ilość syropu tymiankowego o 25,0 (czyli 12,5% ogólnej masy mieszanki).

Uwaga:

- jeżeli aminofilina, która w czasie przechowywania na skutek adsorpcji dwutlenku węgla z atmosfery, trudniej się rozpuszcza aniżeli 1,0 g w 10 – 30 g wody to wtedy taka substancja nie nadaje się do leków płynnych – może być zużyta w proszkach,
- aminofilina należy do składników silnie alkalizujących mieszanki (pH 1% roztworu wynosi 8,0-9,6) - należy ją oddzielić od soli alkaloidów syropami i wodą.

2.4. Dawkowanie

Mieszanki są niedawkowaną postacią leku zapisywaną w ilości 60 - 250 ml (sporadycznie do 500 ml). Aby prawidłowo ocenić czas, w jakim mieszanka zostanie zużyta oraz obliczyć, czy nie zostało przekroczone maksymalne dawkowanie, na receptce powinno widnieć dawkowanie preparatu.

Pacjenci dawkując preparat sami, wykorzystują miary „domowe”, podobnie jak w przypadku roztworów do użytku wewnętrznego. W jednej miarce powinna być zawarta dawka jednorazowa leku.

Tabela 6. Miary domowe.

Rodzaj miary	Woda	Nalewki, r-r olejowe	Syropy	Proszki	Zioła
Łyżeczka do herbaty	5 g	4 g	6 g	2 g	1.5 g
Łyżka stołowa	15 g	12 g	20 g	7.5 g	4.5-8 g
Kieliszek mały	15-25 g	–	–	–	–

Przykład obliczania masy mieszanki dawkowanej łyżką

Rp.

Sir. simplicis 50,0
Aquae 30,0
Adonidis vernalis tinct. 20,0
M.f. mixt.

masa łyżki syropu – 20,0g (masa łyżeczki syropu 6.0g)
masa łyżki wody – 15,0g (masa łyżeczki wody 5.0g)
masa łyżki nalewki – 12,0g (masa łyżeczki nalewki 4.0g)

Wzór na masę łyżeczki / łyżki:

Masę łyżeczki/łyżki liczy się jako średnią masę ważonej cieczy (mnożnik zależy od tego czy to roztwór wodny, alkoholowy czy syrop) / przez sumę ich masy.

Obliczenia:

$$(50.0 \times 20 + 30.0 \times 15 + 20.0 \times 12) / 100.0 = 16.9$$

Masa łyżki powyższej mieszanki wynosi **~16.9 g**

2.4.1. Kontrola dawkowania

W mieszankach zachodzi konieczność sprawdzenia dawkowania wszystkich składników silnie działających. Kontrolę dawkowania przeprowadza się analogicznie jak w roztworach.

Rp.

Phenobarbitali natrici
Codeini phosphatis aa 0,85
Metamizoli natrici 20,0
Valerianae tinct. 40,0
Neospasmini 50,0
Aquae ad 250,0
M.f. mixt.
*D.S. 3*dziennie łyżeczkę*

masa łyżeczki = 5,0 g

1. Sprawdzamy dawkę jednorazową i dobową fosforanu kodeiny i fenobarbitalu sodowego:

$$\begin{array}{rcl} 0,85 & - & 250,0 \\ x & - & 5,0 \end{array}$$

$$x = 0,017 \text{ dawka jednorazowa}$$

$$3 * 0,017 = 0,051 \text{ dawka dobową}$$

2. Sprawdzamy dawkę jednorazową i dobową metamizolu sodowego:

$$\begin{array}{rcl} 20,0 & - & 250,0 \\ x & - & 5,0 \end{array}$$

$$x = 0,4 \text{ dawka jednorazowa}$$

$$3 * 0,4 = 1,2 \text{ dawka dobową}$$

3. Wniosek: dawki nie zostały przekroczone.

2.5. Trwałość - czynniki wpływające na termin przydatności leków recepturowych.

Farmaceuta przy określaniu terminu przydatności do użycia leków recepturowych musi wziąć pod uwagę kilka czynników, powinien m.in.:

- sprawdzić termin ważności poszczególnych surowców farmaceutycznych wchodzących w ich skład (np. ekstrakty, nalewki, maceracje),
- uwzględnić warunki ich przechowywania, a także interakcje w jakie mogą wzajemnie wchodzić,
- rozważyć możliwość powstania interakcji pomiędzy składnikami leku, a także zmiany, które mogą powstać w trakcie terapii, np. z innym lekiem stosowanym przez pacjenta lub w wyniku rozcieńczenia preparatu,
- przewidzieć w jakim czasie może dojść do zmian fizykochemicznych leków recepturowych (np. trwałego wytrącenia osadu z roztworu) i odpowiednio skorygować termin przydatności leku recepturowego.

Ustalenie termin przydatności leku recepturowego:

- jedynym dokumentem, który reguluje sposób ustalania terminu przydatności do użycia leków recepturowych w Polsce, jest Farmakopea Polska XII:
 - ✓ zaleca ona wykonanie tej czynności dla wszystkich sporządzanych w aptece leków recepturowych,
- okres ten może wyznaczyć tylko i wyłącznie farmaceuta sporządzający lek recepturowy lub farmaceuta nadzorujący jego wykonywanie:
 - ✓ dokonuje tego na podstawie swojej wiedzy, doświadczenia oraz danych, które zawarte są w Farmakopei Polskiej.

Trwałości mieszanek recepturowych

Mieszanki, zwłaszcza zawierające odwary, napary i maceracje, są nietrwałą postacią leku:

- termin przydatności mieszanek jest krótki, m.in. ze względu na to, że zawierają w swoim składzie syropy i ekstrakty roślinne, które tworzą środowisko sprzyjające rozwojowi mikroorganizmów w roztworze,
- dla mieszanek, które są przechowywane w temp. 2-8 °C termin ich przydatności do użycia określa się zwykle na 7 -10 dni.

2.6. Opakowania

Prawidłowy przebieg całego procesu wykonywania leku obejmuje również jego przechowywanie i transportowanie. Istotny jest dobór odpowiedniego opakowania, które warunkuje m.in. postać leku.

O tym, że wybór właściwego opakowania jest istotny świadczy wprowadzona monografia w Farmakopei Polskiej XII „Leki sporządzane w aptece”, gdzie znajdziemy m.in. następujący wpis:

- płynne postacie leków, jakimi są roztwory lub mieszanki umieszcza się w butelkach o odpowiedniej pojemności – dostosowanej do objętości przygotowanego leku recepturowego,
- opakowaniem bezpośrednim są butelki szklane bądź z tworzywa sztucznego:
 - ✓ butelki szklane wykonane są najczęściej ze szkła typu III – o umiarkowanej odporności hydrolitycznej - oznacza to, że takie butelki są odpowiednie do umieszczania w nich preparatów płynnych, nieprzeznaczonych do podania pozajelitowego,
- butelki są zwykle koloru oranżowego, co ma na celu zabezpieczenie gotowego preparatu przed nasłonecznieniem,
- najczęściej stosowanymi pojemnościami w recepturze aptecznej są butelki 60, 100, 150, 200 i 500 ml.

Mieszanki wydaje się z apteki w szczelnie zamkniętych butelkach o wielkości dostosowanej do objętości leku.

2.7. Mieszanki wg Receptarium Polonicum RP 1947, W.W. Głowacki.

Po zakończeniu II wojny światowej polski przemysł farmaceutyczny praktycznie nie istniał. Zniszczone fabryki wymagały wielkich nakładów na odbudowę. Te które ocalały nie mogły podjąć produkcji leków, bo były pozbawione dostępu do surowców. Działania państwowych instytucji nacechowane były brakiem stabilności i chaosem głównie z powodu braku fachowego personelu. Jedyną grupą zawodową zdolną zaspokoić potrzeby ludności w leki byli aptekarze. Tylko oni, mimo wielkich trudności z zaopatrzeniem w surowce, zaplanowaniem dostaw czy utrzymaniem ciągłości asortymentu, potrafili w swoich przy aptecznych laboratoriach przygotować podstawowe leki.

W pierwszych latach powojennych największym problemem był brak podstawowego narzędzia pracy farmaceuty - Farmakopei Polskiej (FP II z roku 1937). Istniała więc pilna konieczność wyposażenia aptek w podręcznik zawierający monografie leków dostosowane do sytuacji gospodarczej w tym okresie.

W 1947 roku nakładem Farmaceutycznego Instytutu Wydawniczego wydano, w skromnej broszurowej oprawie, „Receptarium Polonicum” autorstwa magistra farmacji Witolda Głowackiego (*) opatrzonym podtytułem „Zbiór przepisów na leki recepturowe dla użytku lekarzy i aptekarzy”. W zbiorze każdy lek miał swoją własną nazwę. Ułatwiała to znacznie porozumienie między lekarzem, a farmaceutą. Lekarz wypisywał na receptce tylko nazwę preparatu leczniczego, bez konieczności podawania jego pełnego składu. Wszystkie przepisy uwzględniały sporządzanie medykamentów z dostępnych surowców na rynku krajowym.

Receptarium Polonicum zostało częściowo rozprowadzone bezpłatnie wśród lekarzy. Władze Naczelnej Izby Aptekarskiej chciały w ten sposób przyjąć z pomocą aptecznym laboratoriom, które pozbawione surowców miały do dyspozycji jedynie najprostsze składniki do sporządzania leków recepturowych. Wydanie to nie zostało nigdy wznowione. Obecnie zachowały się nieliczne egzemplarze przechowywane przez starszych aptekarzy.

Mimo upływu lat Receptarium Polonicum stanowi po dziś dzień niezastąpione źródło cennych przepisów recepturowych. Do dzisiaj zdarza się, że lekarze przepisują leki z tego zbioru używając tylko nazw skróconych, które farmaceuta wykonuje według składu podanego w broszurze.

Rok później (1948) ukazał się podręcznik „Zarys Farmacji Galenowej”, autorstwa profesora Marka Gatty-Kostyła. Było to pierwsze powojenne opracowanie, poruszające zagadnienia farmacji stosowanej oraz metod badania preparatów galenowych.

Kolejny Receptariusz ukazał się dopiero w 3 dekadzie XX w. Był to „Podręczny Receptariusz” opracowany, na podstawie Receptarium Polonicum WW.W. Głowackiego, pod kierownictwem prof. Wacława Barwińskiego. Zachowując tradycyjny układ i szereg przepisów:

- usunięto monografie zdevaluowane przez postęp wiedzy (w tym wszystkie ziołowe) wprowadzono na to miejsce nowe,
- nieco skorygowano podział na grupy leków,
- przyjęto zasadę: wszystkie przepisy podane są w/g nomenklatury zawartej w USL według stanu na dzień 1.01.1984 r. lub Farmakopei Polskiej III i IV,
- zrezygnowano z przepisów z ingrediencji nielekospisowych, a także z tych w skład których wchodziły specyfiki,
- do niektórych dołączono uwagi o sposobie wykonania.

(*) **Włodzimierz Witold Głowacki** (8.10.1909 – 12.07.2001) r. ukończył studia farmaceutyczne na Wydziale Matematyczno-Przyrodniczym Uniwersytetu Poznańskiego, pracą magisterską u prof. K. Hrynakowskiego („Analiza termiczna układu podwójnego: naftylamina – siarka i potrójnego: antypiryna – fenacetyna-salol”, 1932).

Początkowo pracował w Inowrocławiu, w aptece „Pod Lwem” Tadeusza Molla (1929), później oczekując na etat asystenta w Katedrze Chemii Farmaceutycznej, podjął pracę w aptece im. Adama Mickiewicza i w aptece w Szpitalu Miejskim im. Józefa Strusia w Poznaniu (1938).

Po wojnie został pierwszym prezesem Izby Aptekarskiej w województwie poznańskim (1945–1949). W tym czasie opracował „Receptarium Polonicum” (1947). W międzyczasie jako współwłaściciel, kierował apteką „Pod Koroną” na Rynku Wildeckim w Poznaniu.

Od roku 1945 r. prowadził też wykłady i seminaria z historii farmacji w Oddziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Poznańskiego.

W 1949 r. obronił doktorat „Pierwszy polski słownik farmaceutyczny i jego autor Paweł Guldeniusz” (promotor prof. Franciszek Adamanis). Powołany do służby wojskowej (w 1974 r. otrzymał stopień podpułkownika) pracował w Elku w aptece Szpitala Garnizonowego i jednocześnie prowadził wykłady z historii farmacji w Akademii Medycznej w Gdańsku.

Z poznańską Akademią Medyczną był związany od 1958 r. jako adiunkt, starszy wykładowca (1962), dr hab. nauk farmaceutycznych (1975) i profesor (1993).

Działał m.in. w Związkach Zawodowych Pracowników Farmaceutów, był inicjatorem i organizatorem Izby Aptekarskiej w Poznaniu; założycielem Oddziału Poznańskiego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego (1947), w którym pełnił liczne funkcje (wiceprezes, członek Zarządu i przewodniczący Komisji Rewizyjnej); inicjatorem powołania Sekcji Historii Farmacji przy Zarządzie Oddziału Poznańskiego PTFarm i jej przewodniczącym (1973–1992); w latach 1976–1982 przewodniczył Ogólnopolskiemu Zespołowi Sekcji Historii Farmacji przy ZG PTFarm; był jednym z głównych inicjatorów utworzenia Muzeum Farmacji w Poznaniu.

Prof. W.W. Głowacki należał do współtwórców i aktywnych członków Polskiego Towarzystwa Historii Medycyny i Farmacji, za co uhonorowany został Medalem im. prof. Adama Wrzoska. Działał w wielu innych towarzystwach, m.in. w Poznańskim Towarzystwie Przyjaciół Nauk. Za działalność w PTFarm otrzymał medal im. Ignacego Łukasiewicza (1970), a Walne Zgromadzenie Delegatów PTFarm nadało mu godność Członka Honorowego (1979). Był członkiem Międzynarodowej Akademii Historii Farmacji.

2.8. Przykładowe mieszanki recepturowe według Receptarium Polonicum W.W. Głowackiego:

- *Mixtura Pepsini RP,*
- *Liquor Pectoralis RP,*
- *Sal Erlenmeyeri RP,*
- *Mixtura Nervina RP,*
- *Mixtura Pavlovi RP,*
- *Mixtura Valerianae bromata RP.*

2.8.1. *Mixtura Pepsini RP*, mieszanka pepsynowa

- preparat galenowy do użytku wewnętrznego,
- mieszanka uzupełnia niedobór pepsyny - enzymu soku żołądkowego, powodującej trawienie białka w środowisku kwaśnym,
- działanie: lek pobudza łaknienie,
- zastosowanie: niedokwaśność soku żołądkowego, bezsoczność, niewydolność wydzielnicza soku żołądkowego, brak apetytu,
 - ✓ lek dawniej szeroko stosowany, zwłaszcza w praktyce pediatrycznej, obecnie stosowany sporadycznie,
- dawkowanie: lek przyjmowany doustnie po posiłkach:
 - ✓ dorośli: 1 łyżka stołowa 2-3 razy dziennie,
 - ✓ osoby w podeszłym wieku: niepełna łyżka stołowa 2-3 razy dziennie,
 - ✓ dzieci - indywidualnie wg wskazania lekarskiego,
- sporządzana tylko w recepturze aptecznej.

Mixtura Pepsini według Receptarium Polonicum

Skład:

<i>Pepsyna (Pepsinum)</i>	5,0
<i>Kwas solny rozcieńczony (10%) (Acidum hydrochloricum dilutum)</i>	2,0
<i>Nalewka z owocni pomarańczy gorzkiej (Tinctura Aurantii amara)</i>	4,0
<i>Woda oczyszczona (Aqua purificata)</i>	do 200,0

Preparat obecnie nie jest produkowany przemysłowo. Sporządzany tylko w zakresie receptury aptecznej.



Sporządzanie:

- pepsynę należy rozpuścić w wodzie, następnie dodać nalewkę z owocni pomarańczy gorzkiej i wymieszać,
- na końcu dodać kwas solny rozcieńczony (10%),
- do butelki dołączyć etykietę "Zmieszać przed użyciem".

W skład mieszanki wchodzi pepsyna (enzym) i 10% roztwór kwasu solnego:

- pepsyna w obecności stężonego kwasu ulega dezaktywacji,
- przed sporządzeniem recepty należy bezwzględnie sprawdzić stężenie kwasu (nie może przekroczyć 10%) i dawki,
- receptę należy wykonać w taki sposób by roztwory pepsyny i kwasu solnego były połączone, gdy będą o jak najmniejszym stężeniu. Aby uniknąć denaturacji enzymu należy jeden ze składników dać na początku, a drugi na końcu. Zawartość kwasu solnego w leku nie może przekraczać 0,5%,
- obecnie lekarze modyfikują przepis dodając np. syrop.

Charakterystyka substancji

Pepsyna - *Pepsinum* (Syn.: *Pepsinum*, *Pepsini pulvis*):

- właściwości:
 - ✓ ciało stałe, białawe, o charakterystycznym zapachu,
 - ✓ rozpuszczalność w wodzie: 20 g/l (20°C);
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ pepsyna jest enzymem wydzielanym przez komórki żołądka, zaliczana do grupy endopeptydaz. Podczas trawienia pepsyna rozkłada białka do łańcuchów polipeptydowych; najnowsze badania wskazują na zdolność pepsyny do rozkładu kwasów nukleinowych,
 - ✓ enzym zwiększa łaknienie, normalizuje odczyn soku żołądkowego i usprawnia żołądkowe trawienie białek,
 - ✓ stosowana w niewystarczającym wydzielaniu endogennej pepsyny, w braku apetytu, niedokwaśności, w przewlekłym zapaleniu błony śluzowej żołądka oraz wspomagająco w chorobach wątroby,
- pepsyna (enzym peptydowy) może zostać unieczynniona wskutek:
 - ✓ denaturacji pod wpływem etanolu, który może stanowić składnik nalewek,
 - ✓ silnie kwasowego środowiska, np.: 10% roztworu kwasu solnego obecnego w receptce w ilości powyżej 5% (zawartość kwasu solnego w leku nie może przekraczać 0,5%),
 - ✓ jednoczesnej obecności alkoholu i kwasu solnego, co zwiększa rozkład pepsyny, np.: 52% stężenie alkoholu i 0,66% kwasu solnego powoduje całkowitą inaktywację pepsyny w ciągu kilku godzin,
 - ✓ obecności garbników zawartych w nalewkach, np. nalewka z kory chinowej.

Kwas solny rozcieńczony - *Acidum hydrochloridum dilutum* (syn. kwas chlorowodorowy 10%, *Acidum hydrochloricum 10%*, *Acidum hydrochloricum dilutum*, *Acidum muriaticum 10%*):

- właściwości:
 - ✓ jest nieorganicznym związkiem chemicznym, należy do kwasów beztlenowych;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ jako regulator kwasowości - jego głównym zadaniem jest modyfikowanie lub utrzymanie pH; jest regulatorem pH w kroplach nawilżających do oczu (np. Starazolin); dzięki jego działaniu preparat nie podrażnia rogówki,

- ✓ odpowiada za syntezę chemiczną składników aktywnych w lekach, takich jak kwas askorbinowy oraz kwas para-aminobenzoowy.

Mixtura Pepsini ma liczne modyfikacje. Kiedyś preparat zawierał w swoim składzie wino lub *Sirupus simplex*. Przykładowo FP III podaje przepis na **Wino pepsynowe** (*Vinum Pepsini*):

<i>Pepsinum</i>	25 cz.
<i>Glycerinum</i>	20 cz.
<i>Acidum hydrochloricum</i>	3 cz.
<i>Sirupus simplex</i>	100 cz.
<i>Vinum album detannisatum</i>	852 cz.
<i>Gelatina alba</i>	q.s.

„Wino pozbawione nadmiaru garbnika – *Vinum detannisatum* przyrządza się dodając na 1 litr wina 10 ml 10% roztworu żelatyny w wodzie, po czym wyklócić i po kilkudniowym odstaniu się przesączyć. Następnie pepsynę rozpuścić w mieszaninie wina z gliceryną, dodać pozostałe składniki odstawić na kilka godzin i przesączyć”.

2.8.2. **Liquor Pectoralis PR** (*Mixtura pectoralis*, *Elixir pectoralis*)

Skład:

<i>Ammonii anisati spir.</i>	5,0
<i>Althaeae sir.</i>	30,0
<i>Aqua</i>	ad 200,0



Sporządzanie:

- do wytarowanej butelki odważyć syrop prawoślazowy,
- następnie dodać wymaganą ilość kropli anyżowych i dokładnie wytrząsać w zakręconej butelce,
- na końcu uzupełnić wodą do wymaganej masy.

Charakterystyka substancji

Krople anyżowe (spirytus anyżowy, *Ammonii anisatus spiritus*, syn. *Spiritus Ammonii anisatus*, *Liquor Ammonii anisatus*, *Ammonii anisati spiritus*):

- krople anyżowe są bezbarwnym, wodno-etanolowym roztworem salmiaku oraz olejku z białej anizony (*Pimpinella anisum* L.) o charakterystycznym zapachu spirytusowo-anyżowym,
- to preparat galenowy do użytku wewnętrznego sporządzany według przepisu farmakopealnego,
- krople anyżowe nie mają monografii w Farmakopei Europejskiej, natomiast są ujęte w Farmakopeach innych krajów jako monografie narodowe:

- ✓ w Polsce krople anyżowe są produkowane przemysłowo (ZF Amara - jako surowiec farmaceutyczny *Ammonii anisatus spiritus*), mogą być także sporządzane jako preparat galenowy w recepturze aptecznej,
- **skład** kropli anyżowych jest różny w różnych krajach, według FP X zawiera:

<i>Anisi aetheroleum</i> (olejek Biedrzeńca anyżu)	2,0
<i>Ethanolum 95°</i> (etanol)	40,0
<i>Ammonii chloridum</i> (chlorek amonu)	3,0
<i>Aqua</i>	55,0



Sporządzanie:

- 2 cz. olejku anyżowego rozpuścić w 40 cz. etanolu, równocześnie rozpuścić 3 cz. chlorku amonowego w 55 cz. wody; zmieszać się oba roztwory,
- na końcu, na każde 100,0 g preparatu należy dodać 2,0 g talku, wytrząsnąć, pozostawić do odstania i przesączyć do czystej butelki,
- dodatek talku ułatwia zdyspergowanie olejku anyżowego, który niecałkowicie rozpuszcza się w niższym stężeniu etanolu oraz absorbuje jego nadmiar.

Działanie/zastosowanie:

- olejek anyżowy znajduje zastosowanie jako lek wykrztuśny w stanach zapalnych dróg oddechowych, przewlekłym zapaleniu oskrzeli, rozedmie płuc, a także (ze względu na właściwości spazmolityczne) we wzdęciach oraz stanach skurczowych przewodu pokarmowego,
- samodzielnie stosowane są per se jako krople (3 × dz. 5–20 kropli w ciepłym mleku lub herbacie po posiłkach) – działanie wykrztuśne,
- najczęściej służą jako corrigens do sporządzania leków recepturowych, np. wchodzi w skład stosowanej mieszanki wykrztuśnej *Liquor pectoralis*.

Syrop prawoślazowy (*Althaeae sirupus*):

- to tradycyjny syrop leczniczy sporządzany na bazie surowca roślinnego,
- stosowany w celu łagodzenia podrażnień błony śluzowej górnych dróg oddechowych z towarzyszącym kaszlem; łagodzi kaszel; głównym składnikiem leku jest macerat z korzenia prawoślazu.

Skład:

- substancją czynną jest macerat z korzenia prawoślazu (*Althaea officinalis L., radix*),
- 100 g syropu zawiera 35,9 g maceratu z korzenia prawoślazu,
- ekstrahentem jest mieszanina wody i etanolu (47:1); zawartość etanolu (760 g/l) nie więcej niż 1,1 % (m/v),
- substancje pomocnicze: kwas benzoesowy.

Dawkowanie: dorośli: 1 łyżkę 3 razy dziennie.

Przeciwwskazania:

- jeśli pacjent jest uczulony na którykolwiek ze składników preparatu,

- jeśli pacjent wykazuje nietolerancję niektórych cukrów - lek zawiera sacharozę,
- ze względu na zawartość alkoholu nie zaleca się podawania dzieciom, kobietom w ciąży i w okresie karmienia, pacjentom z chorobami wątroby, padaczką oraz chorobą alkoholową.

2.9. Mieszanki uspokajające i nasenne

Mieszanki są obecnie jednymi z najczęściej wykonywanych leków recepturowych do użytku wewnętrznego. Ich zaletą jest możliwość połączenia kilku składników w różnych kompozycjach i proporcjach, nie występujących w preparatach gotowych.

Większość współcześnie wykonywanych mikstur zawiera:

- kilka substancji leczniczych w różnych kombinacjach i proporcjach, w postaci:
 - ✓ substancji stałej rozpuszczanej w wodzie,
 - ✓ roztworów, głównie wodnego lub etanolowego,
 - ✓ preparatów gotowych, jak syropy czy Neospasmina,
- podłoże (rozpuszczalnik):
 - ✓ najczęściej jest nim woda destylowana lub roztwory wodne - najczęściej w postaci leków płynnych,
 - ✓ syrop lub wody aromatyczne,
 - ✓ etanol lub roztwory etanolowe,
 - ✓ preparaty gotowe (np.: Neospasmina, Passispasmina, Hydroksyzyna).

Preparaty gotowe w odróżnieniu od prostych podłoży recepturowych mają tę zaletę, że wnoszą do leku własne działanie lecznicze, a także mogą szczególnie skutecznie poprawiać smak. Niekiedy jednak dają trudne do przewidzenia niezgodności, zwłaszcza przy dużej liczbie przepisanych składników lub w przypadku użycia więcej niż jednego leku gotowego:

- najczęściej wykorzystywana jest Neospasmina lub Passispasmina, czasami syrop prosty, sporadycznie – Hydroksyzyna:
 - ✓ Neospasmina zawiera wyciąg z kozłka i głogu,
 - ✓ Passispasmina ma bogatszy skład od Neospasminy o wyciąg z męczennicy i szyszek chmielowych,
- sporadycznie trafiają się przepisy, w których dodatkowym składnikiem jest Cardiol C, Mentowal, Cardiamid czy Intractum Visci.

Jednymi z częściej spotykanych mieszanek w recepturze aptecznej są mikstury uspokajające zawierające w swoim składzie sole bromu, a także mieszanki nasercowe, nasenne i wykrztuśne. Wykazują skuteczne działanie w przypadku różnego rodzaju objawów ze strony układu sercowego, pokarmowego i moczowo-płciowego, jak:

- zawroty i bóle głowy, duszności, drżenia, nasilona potliwość, a także doznania związane ze skurczem mięśni gładkich lub szkieletowych, drętwienie kończyn, mrowienie.

2.9.1. Charakterystyka bromków stosowanych w technologii farmaceutycznej:

- w recepturze aptecznej stosujemy bromki amonu, potasu i sodu. W niektórych podręcznikach można spotkać wzmianki o bromku wapnia, który obecnie nie jest już stosowany,
- mechanizm działania bromków oparty jest na gromadzeniu się ich jonów po wchłonięciu w płynach międzykomórkowych i wypieraniu z nich jonów chlorkowych; w ten sposób wpływają na funkcjonowanie układu nerwowego,
- wszystkie omawiane bromki mają nieprzyjemny smak określany, w zależności od rodzaju soli, jako cierpki, szczypiący, słony czy nawet piekący,
- nieprzyjemny smak soli bromu, w leku recepturowym zazwyczaj maskuje dodatek syropu (np. Neospasmina, Passispasmina), a zawarte w nich wyciągi ziołowe dodatkowo wspomagają działanie bromków,
- działanie bromków:
 - ✓ w mniejszych dawkach wykazują działanie uspokajające, ułatwiające zasypianie, przy czym najsilniejsze działanie wykazuje bromek amonu,
 - ✓ w większych dawkach wywierają działanie nasenne oraz przeciwpadaczkowe.

Bromki mogą stanowić główny skład recepturowy (jako *basis* wykazują najważniejsze działanie w całym przepisie), częściej jednak występują jako substancja wspomagająca (*adjuvans*), wówczas najczęściej przepisywane są w obecności fenobarbitalu sodowego.

Bromek amonu wykazuje najsilniejsze działanie uspokajające spośród wszystkich soli bromu stosowanych w lecznictwie, jednak także w największym stopniu drażni przewód pokarmowy. Cechuje się znaczną toksycznością i z tego powodu jego stosowanie zostało znacznie ograniczone:

- znajdują zastosowanie również w weterynarii jako leki przeciwpadaczkowe dla psów (głównie bromek potasu).

Bromki wchodzi w skład wielu mieszanek używanych w nadpobudliwości nerwowej czy trudnościach z zasypianiem, np.: *Mixtura Valerianae*, *Mixtura Sedativa*, *Mixtura Pawłowa* (wszystkie mają w składzie bromek sodu) czy *Mixtura Nervina* (składająca się z mieszaniny bromków amonu, potasu, sodu).

Działania niepożądane stosowania bromków:

- mogą występować już w dawkach terapeutycznych, w postaci podrażnień przewodu pokarmowego, przy czym efekt ten nasila się w kolejności: bromek sodu < bromek potasu < bromek amonu,
- długotrwałe stosowanie bromków:
 - ✓ może prowadzić do ich akumulacji w organizmie (bromizm). Stan ten obejmuje zaburzenia ze strony układu nerwowego, jak: omamy, psychozę, niepokój czy majaczenie,
 - ✓ w bardzo dużych dawkach może dojść do silnego skurczu głośni i krtani,
 - ✓ z powodu dużej szkodliwości bromki w wielu krajach zostały wycofane z użytku klinicznego.

Dawkowanie bromków:

Farmakopea Polska XII, dla bromków, nie określa maksymalnych dawek jednorazowych podaje dla nich jedynie maksymalne dawki dobowe, które wynoszą dla:

- bromku amonu 0,5 g,
- bromku potasu i bromku sodu 1,0 g,
- powyższe sole często są przepisywane w razem, wówczas maksymalna łączna dawka dobową, dla wszystkich bromków w receptce wynosi 1,0 g, w tym bromku amonowego maksymalnie może być 0,5 g (FP XII).

Niebezpieczeństwo przedawkowania bromków dotyczy zwłaszcza recept przepisywanych dla osób starszych. W przypadku stwierdzenia przekroczenia łącznej dawki bromków w receptce można, po konsultacji z lekarzem:

- obniżyć ilości bromków proporcjonalnie do wartości podanych w FP XII, czyli do ilości nieprzekraczającej maksymalnej dawki dobowej dla tych substancji,
- zmienić dawkowanie leku (np.: 2 x dziennie łyżeczkę) – w tym przypadku lekarz powinien nanieść na receptce odpowiednią adnotację.

Tabela 7. Charakterystyka bromków amonu, potasu i sodu.

Nazwa związku	Wzór sumaryczny, masa cząsteczkowa	Właściwości fizykochemiczne	Rozpuszczalność
Bromek amonu (<i>Ammonii bromidum</i> , <i>Ammonium sedativum</i>)	NH ₄ Br; m.cz. 97,9 u g/mol	Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek lub bezbarwne kryształy, higroskopijny, o cierpkim smaku, pod wpływem światła lub powietrza substancja staje się żółta, stąd ważne jest przechowywanie surowca w szczelnym pojemniku z dala od promieni słonecznych.	Woda - łatwo rozpuszczalny, etanol 96% (v/v) – dość trudno rozpuszczalny.
Bromek potasu (<i>Kalii bromidum</i> , <i>Kalium sedativum</i>)	KBr; m.cz. 119 u	Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek lub bezbarwne kryształy, o gorzkim smaku.	Woda /glicerol – łatwo rozpuszczalny; etanol 96% (v/v) - trudno rozpuszczalny
Bromek sodu (<i>Natrii bromidum</i> , <i>Natrium sedativum</i>)	NaBr; m.cz. 102,9 u	Biały lub prawie biały, ziarnisty proszek lub małe, bezbarwne, przezroczyste lub matowe kryształy, słabo higroskopijne o cierpkim smaku.	Woda - łatwo rozpuszczalny; etanol 96% (v/v) - rozpuszczalny

2.9.2. Zastosowanie barbituranów w mieszankach

W powszechnie stosowanych składach mieszanek przewija się kilka znanych z działania uspokajającego substancji i surowców, do których zaliczyć możemy m.in.:

- sól Erlenmayera – to mieszanina bromków bromku amonu, potasu i sodu,
- pochodne kwasu barbiturowego,
- nalewka z dziurawca (*Tinctura hyperici*) – wykazuje działanie antydepresyjne, łagodzące nerwy. Wadą stosowania tej nalewki jest zwiększenie wrażliwości skóry na promienie UV oraz możliwość wystąpienia interakcji w przypadku, gdy pacjent przyjmuje jednocześnie inne preparaty (np. antykoncepcyjne czy przeciwzakrzepowe),
- nalewka z korzenia kozłka (*Tinctura valerianae*) – wykazuje działanie uspokajające na OUN, zmniejszające pobudliwość nerwową,
- nalewka z ziela miłka wiosennego (*Tinctura Adonidis vernalis titrata*) - glikozydy kardenolidowe zawarte w ziele miłka wiosennego wykazują działanie nasercowe.

W większości mieszanek uspokajających głównym składnikiem sedatywnym, są nadal związki z grupy barbituranów, choć obecnie stopniowo zastępują je w lecznictwie bezpieczniejsze benzodiazepiny. Barbiturany, oprócz ich głównych właściwości przeciwlękowych i nasennych, mogą wpływać także na:

- obwodowe zmniejszenie napięcia mięśni gładkich i łagodzenie skurczów w obrębie przewodu pokarmowego. Działanie przeciwskurczowe ujawnia się już przy 1/10 dawki nasennej i jest wykorzystywane pomocniczo w napadach kolek, a także w pediatrii,
- zmniejszenie zużycia tlenu przez mózg, co może przyczynić się do zmniejszenia obrzęku mózgu po zabiegach chirurgicznych i chronić przed zawałem mózgu w wyniku niedokrwienia,
- pobudzenie estryfikacji bilirubiny, co wykorzystuje się w hiperbilirubinemii Gilberta i w leczeniu żółtaczki jąder podstawy mózgu u noworodków,
- łagodne obniżenie ciśnienia tętniczego i zmniejszenie częstości rytmu serca.

Wadami stosowania barbituranów jest m.in.:

- niski indeks terapeutyczny,
- wywoływanie tolerancji i uzależnienia,
- niekiedy wywoływanie specyficznych działań niepożądanych, jak:
 - ✓ osłabianie wchłanianie wapnia,
 - ✓ skracanie biologicznego okresu półtrwania witaminy D3,
 - ✓ przechodzenie przez łożysko i przenikanie do mleka matki,
- częste powodowanie interakcji z innymi składnikami preparatów.

W większości mieszanek uspokajających głównym składnikiem jest fenobarbital lub jego sól sodowa:

- fenobarbital działa nasennie (długo 8-10 godzin),
- po przebudzeniu może być przyczyną bólów głowy, senności i złego samopoczucia.

2.9.3. Charakterystyka przykładowych mieszanek recepturowych.

Choć obecnie w recepturze związki bromu wypierane są przez inne substancje, to nadal istnieje kilka tradycyjnych przepisów na mieszanki uspokajające, o ustalonym składzie i własnym nazewnictwie jak np.:

- *Mixtura Nervina RP*,
- *Sól Erlenmeyera RP (Mixtura Erlenmeyeri)*,
- *Mixtura Pavlovi RP*,
- *Mixtura Valerianae bromata RP*,
- *Mixtura Sedativa RP*.

Mixtura Nervina RP

- według tradycyjnego składu to mieszanina bromku potasu, sodu i amonu w proporcji 2:1:1,
- synonimy składników:
 - ✓ *Kalium bromatum*: Bromek potasu, *Kalium bromaticum*, *Kalium sedativum*,
 - ✓ *Natrium bromatum*: Bromek sodu, *Natrii bromidum*, *Natrium sedativum*,
 - ✓ *Ammonii bromatum*: Bromek amonu, *Ammonium bromidum*, *Ammonium sedativum*,
- zastosowanie: w terapiach leczenia m.in.: stanów lękowych, wykazuje działanie uspokajające.

Uwaga:

- przed przygotowaniem mikstury zawsze należy sprawdzić, czy przepisana dawka bromków nie została przekroczona, biorąc pod uwagę zalecane dawkowanie wg FP XII.



Sporządzanie:

- na przygotowanie 100,0 gramów Mixtura Nervina potrzebujemy 4 gramy KBr, 2 gramy NH₄ Br oraz 2 gramy NaBr, oraz 192 gram wody,
- po wyliczeniu potrzebnych ilości, przystępujemy do odważenia poszczególnych składników na wadze proszkowej,
- następnie składniki umieszczamy w zlewce i uzupełniamy wodą oczyszczoną do wyznaczonej masy,
- mieszamy roztwór szklaną bagietką do całkowitego rozpuszczenia składników,
- związki bromu są wrażliwe na działanie światła, dlatego mieszaninę przelewamy do butelki z ciemnego szkła,
- butelkę opatrujemy białą sygnaturą, oznaczającą preparat *ad usum internum*.

Sól Erlenmeyera (*Mixtura Erlenmeyeri*) i *Solutio Erlenmeyeri*

- według tradycyjnego składu to mieszanina bromku potasu, sodu i amonu w proporcji 2:2:1,

- bromki zawarte w soli Erlenmeyera wykazują słabe działanie uspokajające, a w większych dawkach nasenne,
- w recepturze aptecznej sól Erlenmeyera najczęściej stosowana jest do otrzymania roztworu - Solutio Erlenmeyeri, bądź jako składnik złożonych mieszanek,
- za każdym razem przed sporządzaniem recepty należy sprawdzić poprawność zapisu oraz przeliczyć przepisane ilości składników – w razie przekroczenia dawek należy skontaktować się z lekarzem.

Przygotowanie Solutio Erlenmeyeri:

- odważyć poszczególne składniki, rozetrzeć i połączyć w moździerzu,
- następnie odważyć taką ilość mieszaniny substancji, aby otrzymać roztwór o wymaganym stężeniu, mając na uwadze ilość przepisanej wody,
- dawkowanie: zwykle zalecane jest spożywanie 3 łyżek stołowych Sol. Erlenmeyeri dziennie, co daje 45 ml płynu (łyżka stołowa = 15 ml).

Tabela 8. Skład bromków potasu, amonu i sodu w *Mixtura Nervina* i *Sal. Erlenmayeri*.

<i>Mixtura Nervina RP</i>		<i>Sal. Erlenmayeri</i>	
Kalii bromidii	4,0	Kalii bromidii	4,0
Natrii bromidii	2,0	Natrii bromidii	4,0
Ammonii bromidii	2,0	Ammonii bromidii	2,0

Mixtura Pavlovi RP (Mixtura Pawłowa)

- preparat galenowy sporządzany w aptekach, według przepisu oficynalnego,
- wykazuje skojarzone działanie nasercowe glikozydów kardenolidowych, pochodzących z wyciągów roślinnych oraz kojące (niewielkie dawki barbituranu, soli bromkowej oraz wodzianu chloralu),
- zastosowanie: w neurozach, stanach lękowych, niepokoju, w nerwicy wegetatywnej, o zróżnicowanych objawach (np.: „kołatanie serca”, różnego rodzaju objawy ze strony układu pokarmowego i moczowo-płciowego); stanowi alternatywę dla rutynowo stosowanych benzodiazepiny,
- preparat należy przechowywać w chłodnym miejscu (5–15 °C).

Skład:

Phenobarbitalum natrium 0,2
Natrii bromidum
Chlorali hydras aa 4,8
Adonidis vernalis tinct. 4,0
Valerianae tinct. 8,0
Aq. dest. ad 200,0
 D.S. łyżkę stołową na noc



Sporządzanie:

- odważyć fenobarbital sodu, rozpuścić w części wody i przenieść do wytarowanej butelki,
- następnie rozpuścić bromek sodu, przenieść do butelki, uzupełnić wodą (do np. 150,0),
- dodać rozpuszczony w pozostałej ilości wodzian chloralu,
- roztwór uzupełnić wodą do 188,0,
- następnie odważyć bezpośrednio do butelki 4,0 nalewki miłka wiosennego i 8,0 nalewki z kozłka lekarskiego.

Charakterystyka substancji

Fenobarbital sodowy (*Phenobarbitalum natricum*, syn.: *Luminalum natricum*, *Gardenalum natricum*, *Aephenalum natrium*):

- właściwości:
 - ✓ biały proszek, bez zapachu,
 - ✓ rozpuszczalność:
 - w wodzie fenobarbitalu sodowego 1:2,
 - w etanolu fenobarbitalu sodowego 1:20,
 - w wodzie fenobarbitalu 1: 1000,
 - w etanolu fenobarbitalu 1:10;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ należy do grupy barbituranów długo działających. Działa uspokajająco i słabo przeciwlękowo, stosowany jest w zaburzeniach nerwowych; w większych dawkach wykazuje działanie nasenne. Ponadto działa przeciwdrgawkowo (leczenie napadów padaczkowych częściowych i uogólnionych, płasawic oraz drżeń idiopatycznych), zmniejsza napięcie mięśni gładkich oraz działa przeciwskurczowo na przewód pokarmowy,
 - ✓ aby uniknąć w tym składzie niezgodność z wodzianem chloralu należy jeden składnik dać na początku sporządzania mieszanki, a drugi na końcu.

Chloralu wodzian (*Chloralum hydratum*, syn.: *Chlorali hydras*):

- właściwości:
 - ✓ biały proszek, bez zapachu, substancja dostępna jest jedynie jako surowiec pro receptura,
 - ✓ rozpuszczalność:
 - bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie,
 - łatwo w etanolu;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ wykazuje bardzo silne działanie nasenne i uspokajające; wchodzi w skład preparatów przeznaczonych do leczenia ciężkich bezsenności i histerii,
- niezgodności:
 - ✓ wykazuje niezgodność w roztworach z substancjami o charakterze silnie zasadowym,

- ✓ w proszkach powoduje także powstawanie mieszanin eutektycznych z kamforą, mentolem, salicylanem fenylu, salicylanem sodu oraz z kwasem salicylowym.

Mixtura Valerianae bromata RP

Rp.

Valerianae tint. 20,0

Natrii bromidi 10,0

Menthae pip.aq. 50,0

Aquae ad 200,0

DS. 3 x dz. łyżkę stołową.

Przed użyciem wstrząsnąć

Charakterystyka substancji

Nalewka z kozłka:

- wykazuje działanie uspokajające na OUN oraz rozkurczające na mięśnie gładkie układu pokarmowego, dróg moczowych i obwodowych naczyń krwionośnych i łagodzące stany napięcia w przemęczeniu psychicznym.

Bromek sodu:

- wykazują działanie uspokajające.

Woda mietowa:

- jest wykorzystana jako corrigens i adiuvans. W pierwszym przypadku stanowi środek poprawiający smak i zapach preparatu. W drugim, dzięki zawartości olejku z mięty pieprzowej, wykazuje działanie uspokajające, spazmolityczne i antyseptyczne. Jako adiuvans wykorzystywana jest w lekach stosowanych w chorobach przewodu pokarmowego. Działa również przeciwskurczowo w obrębie przewodu pokarmowego.



Przykłady mikstury o działaniu wykrztuśnym i przeciwkaszlowym

Rp.

Glycyrrhizae extr. spiss. depur. 5,0

Ammonii chloridi 5,0

Aquae ad 200,0

M.f. mixt.



Sporządzanie:

- odważyć suchy wyciąg z lukrecji,

- wyciąg suchy rozetrzeć w parownicy stopniowo z częścią wody i przenieść do wytarowanej butelki,
- chlorek amonu rozpuścić w wodzie, przesączyć przez mokry sączeek z bibuły do butelki i uzupełnić wodą do masy.

Charakterystyka substancji

Suchy wyciąg z korzenia lukrecji (*Extractum Glycyrrhizae spissum depuratum*):

- właściwości:
 - ✓ w suchym wyciągu z korzenia lukrecji znajduje się ok. 400 składników chemicznych, z czego w największej ilości występują flawonoidy, kumaryny, saponiny triterpenowe i polisacharydy. Olejek eteryczny lukrecji zawiera blisko 30 substancji m.in. linalol, fenchon i aldehyd benzoesowy;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ działa rozkurczowo i wykrztuśnie poprzez pobudzanie funkcji wydzielniczej błon śluzowych górnych dróg oddechowych oraz ruchów nabłonka rzęskowego,
 - ✓ glicyryzyna zawarta w korzeniu lukrecji działa przeciwwirusowo, bakteriostatycznie i immunosupresyjne, przez co może być stosowana pomocniczo w przeziębieniach, schorzeniach górnych dróg oddechowych, astmie oraz przewlekłej chrypcie,
 - ✓ ekstrakt z korzenia lukrecji stanowi częsty dodatek orientalnych mieszanek ziołowych; w Polsce stosowany rzadko.

Chlorek amonu (*Ammonium chloratum, syn. Salmiak*):

- właściwości:
 - ✓ substancja bezzapachowa składająca się z soli kwasu solnego i amoniaku;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ w praktyce aptecznej jest stosowany jako składnik leków gotowych, przede wszystkim jako pomocniczy składnik leków wykrztuśnych; wykazuje też działanie odwadniające.

Rp.

Ephedrini hydrochloridi 0,5

Tussipeet sir. 20,0

Aquae ad 80,0

M.f. mixt.

D.S. 3 x dziennie łyżeczkę do herbaty



Sporządzanie:

- przeliczyć dawki chlorowodoru efedryny czy nie zostały przekroczone,
- odważyć chlorowodorek efedryny,
- odważyć Tussipeet,
- odważyć wodę,

- rozpuścić chlorowodorek efedryny w wodzie i przelać roztwór do uprzednio wytarowanej butelki,
- dolać do butelki Tussispect,
- sprawdzić końcową masę leku i uzupełnić wodą do 80,0 g,
- wymieszać zawartości butelki,
- dołączyć napis „Zmieszać przed użyciem”,
- dołączyć białą sygnaturę.

Charakterystyka substancji

Chlorowodorek efedryny (*Ephedrini hydrochloridum*):

- właściwości:
 - ✓ biały lub prawie biały, krystaliczny proszek lub bezbarwne kryształy,
 - ✓ łatwo rozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w etanolu 96% (v/v);
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ wykazuje działanie ułatwiające oddychanie, wynikające zarówno z rozszerzenia oskrzeli jak i obkurczenia naczyń krwionośnych nosa; stosowany w infekcjach dróg oddechowych z kaszlem i zatkany nos.

Tussispect sir.:

- stosuje się w chorobach dróg oddechowych przebiegających z trudnością w odkrztuszaniu.

Rp.

Codeini phosphatis

Ephedrini hydrochloridi aa 0,1

Luminali natrici 0,15

Althaeae sir. 40,0

Aquae ad 120,0

M.f. mixt.

D.S. 2 x dziennie łyżeczkę do herbaty



Sporządzanie:

- potrzebną ilość wody rozdzielić na 3 części i rozpuścić każdą z substancji stałych osobno,
- roztwory przesączyć do wytarowanej butelki, dodać syrop prawoślazowy i w razie potrzeby uzupełnić wodą do 120 g.

Charakterystyka substancji

Fosforan kodeiny (*Codeini phosphas*):

- właściwości:
 - ✓ biały lub prawie biały, krystaliczny proszek lub małe, bezbarwne kryształy, bez zapachu o gorzkim smaku,

- ✓ łatwo rozpuszczalny w wodzie, trudno rozpuszczalny w etanolu 96% (v/v);
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ zaliczany do grupy środków odurzających, może powodować uzależnienie psychiczne i fizyczne,
 - ✓ wykazuje działanie przeciwbólowe oraz przeciwkaszlowe (hamowanie odruchu kaszlu w rdzeniu przedłużonym),
 - ✓ zastosowanie w recepturze:
 - głównie w składzie mikstur stosowanych w przebiegu infekcji z napadami suchego kaszlu,
 - w gotowych preparatach najczęściej występuje w połączeniu np. z paracetamolem, kofeiną, ibuprofenem, ziołem tymianku czy sulfogwajakolem.

Syrop prawoślazowy:

- działanie/zastosowanie:
 - ✓ stosowany przy męczącym, suchym kaszlu,
 - ✓ hamuje odruch kaszlu - dzięki zawartości śluzów powleka gardło i jamę ustną chroniąc je przed podrażnieniami, łagodzi chrypkę i ból.

2.9.4. Przykłady niezgodności w mieszankach.

W mieszaninach często dochodzi do interakcji w fazie farmaceutycznej, nie zawsze zauważalnych w trakcie ich wykonania. Dlatego tak ważną jest prawidłowa analiza składu recepty. Należy wnikliwie ocenić właściwości fizykochemiczne poszczególnych składników, w tym:

- ich rozpuszczalność – zastosowanie odpowiedniego rozpuszczalnika, sprawdzić dopuszczalny iloczyn rozpuszczalności,
- różnice w odczynie składników recepty – nawet niewielkie różnice w odczynie mogą doprowadzić do wytrącenia się składników lub być przyczyną ich rozkładu,
- stężenie składników mikstury,
- dostosować odpowiednią technikę sporządzania leku.

W celu uniknięcia niezgodności farmaceutycznych należy dostosować odpowiednią technikę sporządzania leku: przestrzegać właściwej kolejności dodawania składników, ich rozpuszczania lub mieszania. Dotyczy to zwłaszcza bromków, barbituranów czy soli alkaloidów.

Niezgodności w mieszaninach najczęściej spotykamy, gdy zawierają one:

- sole bromu - są dość reaktywne i dlatego należy uważać na możliwość wystąpienia niezgodności chemicznych w roztworach,
 - ✓ w warunkach recepturowych, przy określonych warunkach, bromki są niezgodne m.in. z:
 - azotanem srebra, chlorowodorkiem papaweryny (zwłaszcza przy stężeniu bromków wynoszącym 2% i więcej) i fosforanem kodeiny (przy stężeniu fosforanu powyżej 0,25%). Przyczyną niekorzystnych zmian jest możliwość powstania reakcji podwójnej wymiany i wytrącanie

trudno rozpuszczalnych soli np. bromowodorku kodeiny (w przypadku interakcji z fosforanem kodeiny), który może wytrącić się po dłuższym czasie (po 24 godzinach),

- ✓ sposoby poprawy tego typu niezgodności są różne, najczęściej wykonujemy dwa osobne roztwory, rozdzielając tym samym sporne związki,

- Fenobarbital sodowy:

- ✓ w recepturze słabe kwasy jak fenobarbital przepisuje się najczęściej w postaci soli sodowych. Utrzymują się one w roztworze tak długo, dopóki jego pH pozostaje alkaliczne. Roztwory fenobarbitalu sodu stosowane w recepturze mają odczyn alkaliczny: od pH 8,75 (roztwór 0,1%) do pH 9,5 (roztwór 2%). Jeżeli wskutek dodania leków o charakterze kwaśnym środowisko ulegnie zakwaszeniu, poniżej określonej wartości pH, to słabe kwasy wytrącają się w postaci osadów. W przypadku mikstur składnikiem zakwaszającym są sole słabych zasad i silnych kwasów, jak np. bromek amonu;
- ✓ ogólnie można przyjąć, że fenobarbital sodu jest zawsze niezgodny z:
 - kwasem solnym oraz chlorowodorkiem papaweryny i morfiny,
 - bromkiem i chlorkiem amonu oraz fosforanem kodeiny, w zależności od ich stężenia,
 - syropem malinowym (*Sir. Rubi idaei*), wiśniowym (*Sir. Cerasi*), widocznym jako zmiana barwy syropów;
- ✓ w zależności od stężenia fenobarbital daje niezgodność z:
 - fosforanem kodeiny,
 - chlorkiem i bromkiem amonu;
- ✓ niezgodność nie występuje w połączeniu z:
 - chlorowodorkiem efedryny,
 - siarczanem atropiny,
 - nalewkami i odwarami (nawet z kwaśnym odwarem z korzenia kozłka lekarskiego),
- ✓ przy równoczesnej obecności w roztworze bromku amonu i fenobarbitalu sodowego, może wystąpić niezgodność wytrącenia słabego kwasu. Jest to niezgodność chemiczna zależna od stężenia obu substancji. Bromek amonu jako sól mocnego kwasu i słabej zasady, w roztworach wodnych daje kwaśne pH, zwłaszcza w większych stężeniach (przykładowo w wodnym roztworze o stężeniu 50 g/l w temperaturze 20 st. C, pH wyniesie 5). W jego obecności może wytrącić się gorzej rozpuszczalny fenobarbital. Niezgodność ta wystąpi zawsze, jeśli:
 - stężenie fenobarbitalu sodowego w roztworze wyniesie 1% lub więcej,
 - stężenie fenobarbitalu w roztworze wynosi 0,5%, to do wystąpienia niezgodności potrzebne jest stężenie bromku amonu wynoszące minimum 2%,

- stężenia fenobarbitalu sodowego w roztworze wynosi 0,3%, to do wystąpienia niezgodności potrzebne jest stężenie bromku amonu wynoszące minimum 2%,
 - stężeniu fenobarbitalu sodowego w roztworze wynosi 0,2% i niżej to niezgodność nie wystąpi – zgodnie z dostępnymi w literaturze tabelami takie stężenie jest zgodne z każdą ilością bromku amonu,
 - poprawa tej niezgodności polega najczęściej na zamianie bromku amonu na równoważną ilość bromku sodu (o podobnym działaniu i właściwościach, lecz nie dający danej niezgodności, ze względu na nieco wyższe pH w roztworach wodnych),
- ✓ jeśli w składzie mieszanki będzie fenobarbital sodowy to należy pamiętać, że bromki zawarte w roztworze utrudnią jego proces rozpuszczania (niezgodność fizyczna). Dlatego zdecydowanie lepiej jest rozpuścić fenobarbital sodowy w czystej wodzie, a bromki dodać na końcu,
- ✓ w przypadku mieszanek zawierających duże ilości etanolu pochodzącego np. z nalewek istnieje możliwość wystąpienia niezgodności pozornej:
- fenobarbital wytrącony w formie kwasowej dobrze rozpuści się w etanolu zawartym w nalewce, dlatego nie da niezgodności. W takiej sytuacji nie ma potrzeby dokonywania zmiany składu.

Tabela 9. Występowanie niezgodności w zależności od stężenia bromku amonu i fenobarbitalu sodowego w roztworze.

	Fenobarbital sodowy (stężenie w %)			
	1%	0,5%	0,3%	0,2% i niżej
Bromek amonu (stężenie w %)	Niezgodność zawsze wystąpi	2% i wyżej występuje niezgodność	5% i wyżej występuje niezgodność	Niezgodność nie wystąpi

3. Niezgodności recepturowe (*Incompatibilitates*)

Interakcja lekowa opisuje wpływ na podany lek innej substancji skutkująca tym, że wykazuje on odmienne od zamierzonego działanie na organizm.

Wyróżniamy interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne występujące na różnych etapach losu substancji czynnej w organizmie (przez co są niewidoczne) oraz farmaceutyczne zachodzące w trakcie sporządzania preparatu farmaceutycznego lub jego przechowywania.

Skutki interakcji leków najczęściej są szkodliwe dla organizmu. Wśród nich wyróżnić możemy:

- pojawienie się zupełnie nowego działania, którego nie obserwujemy, gdy podamy każdy lek osobno,
- zmianę siły lub czasu działania:
 - ✓ nasilenie działania leków, w większości niepożądane (w nielicznych sytuacjach może być korzystne),
 - ✓ osłabienie działania leków,
 - ✓ skrócenie czasu działania leków,
 - ✓ wydłużenie czasu działania leków,
- wystąpienia objawów toksycznych.

3.1. Interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

Interakcje w organizmie mogą występować w fazie farmakokinetycznej lub farmakodynamicznej.

Obie występują w organizmie żywym (*in vivo*), tj. po zażyciu leku. Interakcje te ze względu na znaczenie kliniczne dzieli się na:

- groźne - zagrażające życiu lub powodujące nieodwracalne skutki zdrowotne,
- istotne – wymagające zastosowania dodatkowego leczenia,
- klinicznie nieistotne – niepowodujące skutków klinicznych.

3.1.1. Interakcje farmakokinetyczne:

- zachodzą od chwili zaordynowania leku, na etapie:
 - ✓ uwalniania
 - ✓ wchłaniania,
 - ✓ dystrybucji,
 - ✓ metabolizmu (biotransformacji),

- ✓ wydalania,
- wynikiem wzajemnego oddziaływania leków w tej fazie jest zmiana stężenia leku w organizmie - zmiany te można określić ilościowo.

Interakcje na etapie uwalniania:

- mianem uwalniania określa się proces przechodzenia substancji czynnej, zawartej w określonej postaci leku, do środowiska, z którego może zostać wchłonięta do organizmu,
- na proces uwalniania leku składają się trzy etapy:
 - ✓ rozpad postaci leku,
 - ✓ rozpuszczenie substancji leczniczej,
 - ✓ dyfuzja leku do miejsca wchłaniania,
- szybkość uwalniania leków zależy od ich postaci i od szybkości transportu leku z miejsca podania do miejsca wchłaniania,
- w tym etapie nie obserwuje się interakcji pomiędzy lekami, a żywnością np. przechodzenie kwasu acetylosalicylowego z tabletki aspiryny do żołądka.

Interakcje na etapie wchłaniania:

- większość interakcji lekowych zachodzących w przewodzie pokarmowym powoduje pogorszenie wchłaniania w wyniku tworzenia się nierozpuszczalnych kompleksów, zmiany pH soku żołądkowego i jelitowego, absorpcji na swojej powierzchni, konkurencji o systemy przenośnikowe, zmiany perystaltyki jelitowej lub zmniejszenia przepływu krwi przez jelita. Oznacza to, że lek nie osiągnie wymaganego stężenia terapeutycznego co będzie skutkowało brakiem lub zmniejszeniem efektów działania leczniczego lub opóźnieniem działania,
- poprawienie lub zwiększenie wchłanialności leków może nastąpić w wyniku wzrostu przepływu krwi lub zmniejszenia napięcia powierzchniowego. Zwiększenie wchłaniania leku spowoduje podwyższenie jego stężenia we krwi, co może skutkować wzrostem ryzyka wystąpienia groźnych działań niepożądanych.

Interakcje na etapie dystrybucji:

- większość leków po przejściu przez barierę jelito – krew wiąże się z białkami osocza. Częsteczki leków związane z białkami są farmakologicznie nieczynne, natomiast cząsteczki wolne są odpowiedzialne za działanie farmakologiczne,
- leki mogą współzawodniczyć o miejsce wiązania z białkami osocza. Prowadzi to do uwolnienia większej frakcji wolnego leku i przyczynia się do nasilenia działania farmakologicznego,
- wyparcie leku z wiązań z białkami powoduje również jego szybszą eliminację z krwiobiegu. Wypieranie leków z połączeń z białkami dotyczy leków: silnie wiążących się z białkami, o małej objętości dystrybucji, o wąskim indeksie terapeutycznym,
- wiązanie określonego leku z albuminami osocza zależy od pH środowiska,
- zakwaszenie krwi może zwiększyć stopień wiązania leków o charakterze słabych kwasów, natomiast alkalizacja zwiększa wiązanie leków zasadowych.

Interakcje na etapie metabolizmu:

- metabolizm (biotransformacja) leków jest biochemicznym procesem przemian leków w organizmie. Proces ten zachodzi głównie w mikrosomach wątroby, które zawierają aktywne układy enzymatyczne,
- niektóre leki wykazują efekt wzmacniający/nasilający lub hamujący na aktywność enzymów; również organizmy osób z defektem genetycznym będą metabolizować leki wolniej lub szybciej:
 - ✓ indukcja enzymów powoduje zwiększenie stężenia i skrócenie czasu półtrwania leku, a hamowanie aktywności enzymu proces odwrotny,
 - ✓ na **metabolizm** leków wpływa ponadto: płeć, wiek, przebyte lub obecne choroby, rasa, klimat, temperatura, rytm biologiczny, aktywność fizyczna lub jej brak oraz różne bodźce stresowe.

Interakcje na etapie wydalania:

- wydalanie leku lub jego metabolitów prowadzi do zmniejszenia stężenia substancji czynnej w organizmie. Wydalanie może odbywać się: drogą nerkową (z moczem), z żółcią lub drogą jelitową (z kałem), drogą oddechową (razem z wydalanym powietrzem) oraz przez skórę i jej przydatki,
- interakcje na etapie wydalania leków mogą zachodzić w wyniku:
 - ✓ zmiany w wydalaniu leków przez nerki (zmiany pH moczu, zmiany aktywnego transportu przez kanaliki nerkowe, zmian w przepływie krwi przez nerkę):
 - zmiany pH moczu przez wpływ na jonizację leków o charakterze słabych kwasów i słabych zasad mogą modyfikować ich eliminację,
 - leki zakwaszające mocz zmniejszają jonizację leków kwaśnych i wzmagają ich resorpcję, zatem hamują ich wydalanie, a tym samym wzmagają i przedłużają ich działanie,
 - alkalizacja moczu prowadzi do zahamowania wydalania leków zasadowych wskutek zmniejszenia ich jonizacji, a zakwaszenie do zwiększonego ich wydalania z powodu zwiększenia ich jonizacji,
 - przepływ krwi przez nerki jest częściowo kontrolowany przez produkcję nerkowych prostaglandyn rozszerzających naczynia nerkowe. Jeśli ich synteza zostanie zahamowana, wydalanie nerkowe niektórych leków może zostać zmniejszone,
 - ✓ połączeń związanych z białkami transportującymi leki:
 - interakcje na etapie mogą zachodzić poprzez współzawodnictwo leków o ten sam system transportu aktywnego w kanalikach nerkowych,
 - leki, które hamują lub konkurują o ten sam system transportu aktywnego w kanalikach nerkowych, mogą zmniejszać wydalanie leku, a tym samym zwiększać jego ilość w organizmie,
 - ✓ zmian w wydalaniu leków z żółcią i poprzez krążenie wątrobowo-jelitowe.

3.1.2. Interakcje farmakodynamiczne:

- polegają na wzajemnym modyfikowaniu siły i czasu działania jednego leku pod wpływem efektu farmakologicznego drugiego, równocześnie stosowanego leku,

- niezgodności tych można się spodziewać, gdy substancje czynne działają: synergistycznie lub antagonistycznie na ten sam receptor, efektor (narząd) lub procesy sprzężenia zwrotnego:
 - ✓ synergizm – to zgodne jednokierunkowe działanie leków, prowadzące zawsze do wzmożenia działania; np. większą skuteczność antybiotyku można osiągnąć kojarząc go z innym, przykładowo antybiotyk bakteriobójczy z antybiotykiem bakteriobójczym (synergizm) lub antybiotyk bakteriostatyczny z bakteriostatycznym (addycja) ale nigdy antybiotyk bakteriobójczy z antybiotykiem bakteriostatycznym (antagonizm),
 - ✓ antagonizm - jest to przeciwne, różnokierunkowe działanie leków, które w połączeniu ze sobą hamują swą skuteczność; na podstawie wiedzy o mechanizmie działania leku zjawisko to można przewidzieć.

3.1.3. Interakcje farmaceutyczne:

- niezgodności recepturowe określone są jako nieprzewidziane zmiany cech fizycznych, chemicznych i/lub farmakologicznych leku recepturowego, powstałe w trakcie jego przygotowania lub przechowywania, a które prowadzą do zmiany lub zaniku jego działania leczniczego.

3.2. Czynniki ryzyka wystąpienia interakcji

Im więcej leków przyjmuje pacjent, tym większe jest ryzyko wystąpienia interakcji - dotyczy to zarówno leków przepisywanych przez lekarza, jak ordynowanych samodzielnie przez pacjenta (samoleczenie). W uogólnieniu można stwierdzić, że:

- przy zażywaniu 2 leków - interakcja jest prawdopodobna w ok. 13%,
- przy zażywaniu 4 leków - prawdopodobieństwo interakcji wynosi ok. 38%,
- przy zażywaniu 7 leków – ryzyko powstania interakcji wzrasta aż 82%,
- przy zażywaniu 10 leków - praktycznie interakcja jest nieunikniona.

Wpływ na powstanie interakcji ma też spożycie suplementów oraz stałych lub płynnych produktów spożywczych, jak: produkty mleczne lub mięsne (np. wędzone) oraz napoje: kawa, herbata, alkohol, soki owocowe (zwłaszcza soki cytrusowe), a także minerały, witaminy lub nikotyna.

Czynnikami ryzyka najczęściej zwiększające możliwość wystąpienia interakcji są:

- jednoczesne stosowanie większej liczby leków (Polipragmazja),
- ambulatoryjne leczenie chorych,
- samoleczenie (powszechna możliwość kupna leków, uleganie wpływowi reklam w mediach, nacisk społeczny na samoleczenie),
- nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich i farmaceutycznych,
- niedokładnie zebrany wywiad czy zatajenie przez pacjenta informacji, np. dotyczący stosowanych przez pacjenta leków,

- obecne choroby, choroby współistniejące (zwłaszcza niewydolność wątroby i nerek) lub przebyte,
- wiek chorego, płeć, rasa, rytm biologiczny, temperatura ciała, różnego typu bodźce stresowe,
- aktywność fizyczna lub jej brak,
- jednoczesne spożywanie leku z produktami spożywczymi lub suplementami,
- nikotyna i spożywanie alkoholu:
 - ✓ np. Paracetamol – wchodzi w skład wielu preparatów złożonych; interakcja z alkoholem może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby.

Na prawdopodobieństwo zmniejszenia wystąpienia interakcji wpływa:

- prawidłowy wywiad z pacjentem,
- przekazanie lekarzowi lub farmaceucie pełnej informacji o przyjmowanych lekach i suplementach przez pacjenta,
- bezwzględne przestrzeganie sposobu przyjmowania leków z zachowaniem odstępów czasowych,
- stosowanie odpowiedniej diety w trakcie leczenia.

3.3. Suplementy

Ostatnie lata charakteryzuje dynamiczny wzrost sprzedaży suplementów diety. Coraz częstsze stosowanie tych preparatów stwarza zagrożenie związane z możliwością występowania interakcji. Część pacjentów traktuje je jako źródło skoncentrowanych składników odżywczych.

Wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu poprzedza procedura weryfikacji, sprawdzająca jego jakość, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Wszystkie leki, dopuszczone do obrotu w Polsce, są wpisywane do specjalnego rejestru dostępnego w serwisie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Ponadto otrzymują indywidualny numer pozwolenia (na opakowaniu), co odróżnia każdy lek od suplementu diety.

W przypadku suplementów producent nie musi przekazywać informacji na temat ich profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego. To wiąże się z brakiem uwzględnienia konsekwencji możliwości powstawania interakcji, jakie mogą zachodzić pomiędzy suplementami i równocześnie stosowanymi lekami, jak również pomiędzy zażywającymi suplementami. Wzajemne interakcje pomiędzy produktami leczniczymi, a suplementami diety mogą być niebezpieczne. Stąd też istotne jest poinformowanie lekarza lub farmaceuty o stosowanych suplementach.

3.4. Niezgodności recepturowe (*Incompatibilitates*)

Niezgodność to reakcja niepożądana występująca pomiędzy składnikami leku, lekiem a opakowaniem lub oddziaływaniem na lek czynników zewnętrznych (np.

temperatura, wilgotność powietrza). Zawsze prowadzą do powstawania leków o obniżonej lub zniesionej aktywności farmakologicznej.

Interakcją w fazie farmaceutycznej określamy każde niezamierzone, niezaplanowane, niepożądane i nieprzewidziane, zmiany w aktywności farmakologicznej lub właściwościach fizykochemicznych, występujące podczas sporządzania, przechowywania lub stosowania leku,

- zachodzące wskutek wzajemnego oddziaływania fizykochemicznego dwóch lub więcej składników produktu leczniczego,
- prowadzące do zmniejszenia, zmiany lub zaniku jego skuteczności terapeutycznej.

W praktyce aptecznej niezgodności farmaceutyczne powstają głównie w przypadku:

- błędnego zapisu skład recepty lub błędnego przepisania recepty:
 - ✓ zdarza się, że lekarz dążąc do uzyskania efektu leczniczego i mając na uwadze przede wszystkim skutek działania określonego specyfiku, pomija niekorzystne zależności pomiędzy składnikami leku recepturowego. Może rodzić to wiele nieprawidłowości, szczególnie jeśli w skład leku wchodzi wiele substancji czynnych i pomocniczych mogących reagować pomiędzy sobą,
- niewłaściwego sposobu przyrządzania leku przez farmaceutę:
 - ✓ np.: poprzez nieprzestrzeganie właściwej kolejności dodawania składników, mieszanie zbyt stężonych składników czy też niewłaściwe przechowywanie niektórych surowców farmaceutycznych w aptece (głównie tych wrażliwych na światło lub wilgoć),
- wpływu czynników zewnętrznych na lek w czasie jego przechowywania:
 - ✓ np. temperatura, tlen z powietrza, wilgotność, nasłonecznienie.

Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 18 października 2002 r. farmaceuta jest zobowiązany do kontroli składu recepty i w razie potrzeby do dokonania korekty składu leku recepturowego. Farmaceuta analizując skład recepty, a następnie sporządzając lek opiera się na posiadanej wiedzy, znajomości sporządzania leków recepturowych i własnym doświadczeniu.

Z punktu widzenia poprawności wykonania leku i bezpieczeństwa późniejszej farmakoterapii niezwykle ważne jest wczesne wykrycie ewentualnych niezgodności recepturowych i o ile to możliwe natychmiastowa ich poprawa przy zastosowaniu odpowiednich działań zapobiegawczych.

Rozwiązaniem problemem przez farmaceutę jest przede wszystkim zabezpieczenie wymaganego efektu terapeutycznego z uwzględnieniem odpowiednich metod sporządzania leku.

3.4.1. Interakcje fazy farmaceutycznej

W praktyce recepturowej interakcje fazy farmaceutycznej są zjawiskiem spotykanym stosunkowo często zwłaszcza podczas sporządzania leków przepisywanych formie magistralnej:

- zachodzą *in vitro* (na zewnątrz organizmu), głównie podczas:
 - ✓ sporządzania leków,
 - ✓ przechowywania leków w aptece lub u pacjenta,
 - ✓ jednoczesnego aplikowania kilku leków,
- trudne do przewidzenia problemy technologiczne, mogą pojawiać się w trakcie przygotowywania leków, jak np. interakcje pomiędzy składnikami czy brak zdolności do jednorodnego mieszania się potencjalnych składników produktów leczniczych,
- wpływają na trwałość substancji leczniczej zawartej w leku,
- mogą powstawać związki, które nie mają działania leczniczego – mogą być obojętne lub działać toksycznie,
- zwykle rzadko występują niezgodności wykluczające możliwość wykonania leku,
- spotykane niezgodności w składzie recepty najczęściej można poprawić lub w ogóle ich uniknąć przez odpowiednie przygotowanie leku recepturowego.

Powstałe w leku recepturowym niezgodności farmaceutyczne mogą być:

- dostrzegalne organoleptycznie:
 - ✓ wizualnie widoczne zmiany barwy, wydzielenie się gazu, wytrącenie osadu, rozpyływanie się proszku, rozdzielenie się mieszaniny na fazy lub nieprawidłowy zapach,
- niedostrzegalne organoleptycznie – np. powstałe w wyniku hydrolizy,
- ukryte – występujące po pewnym czasie (w aptece lub u pacjenta), jak np. wytrącanie alkaloidów, reakcja podwójnej wymiany, wilgotnienie,
- złożone, na skutek dwóch lub więcej reakcji chemicznych zachodzących pomiędzy składnikami,
- pozorne - w przypadku których lek można wykonać bez ingerencji w jego skład i wydać pacjentowi.

Niezgodności można podzielić na:

- niezgodności rzeczywiste (proste i złożone),
- niezgodności pozorne.

Niezgodności pozorne – występują teoretycznie, jednakże w praktyce nie powstają. Ma to miejsce w przypadku łatwo rozpuszczalnych, w wodzie i mieszkankach recepturowych, zasad takich jak kodeina (8g/L) i efedryna (50g/L). Mimo, że substancje te wytrącają się z soli w środowisku alkalicznym to jednak jako łatwo rozpuszczalne osady rozpuszczają się w mieszaninie (nawet przy silnie zasadowym odczynie). W takiej sytuacji lek recepturowy można wykonać bez ingerencji w jego skład.

Najczęstsze przyczyny powstania niezgodności recepturowych:

- niewłaściwy zapis składu recepty,

- zastosowanie niewłaściwych substancji pomocniczych, rozpuszczalników, podłoży,
- braku w aptece zapisanego środka farmaceutycznego w postaci *pro receptura*, co zazwyczaj powoduje konieczność „wspomożenia” się lekiem gotowym, co może powodować problem niezgodności np. z substancjami pomocniczymi,
- niewłaściwy sposób sporządzania leku, związanym np. z:
 - ✓ nieprzestrzeganiem prawidłowej kolejności dodawania składników,
 - ✓ niedostosowanie wykonywanych czynności do właściwości fizykochemicznych środka farmaceutycznego, a zwłaszcza jego rozpuszczalności,
 - ✓ mieszaniem zbyt stężonych składników,
 - ✓ nieuwzględnianiem różnic w odczynie środków farmaceutycznych, co może spowodować po ich zmieszaniu, na przykład wytrącenie składnika lub przyspieszony rozkład,
 - ✓ nieuwzględnienie możliwości wystąpienia pomiędzy składnikami reakcji chemicznych (np. reakcje hydrolizy, redukcji, utlenienia, podwójnej wymiany),
 - ✓ niewłaściwe łączenie leków we wlewach kroplowych, pompach infuzyjnych,
- niewłaściwy sposób przechowywania leków recepturowych, wrażliwych na światło, podwyższoną temperaturę, tlen z powietrza lub wilgoć,
- niewłaściwy wybór opakowania.

Po stwierdzeniu nieprawidłowości, farmaceuta zobligowany jest do poprawienia składu recepty, tak by przygotowana przez niego postać leku mogła być bezpiecznie stosowana przez pacjenta.

W zależności od stwierdzonej niezgodności recepturowej wyróżniamy trzy rodzaje sposobu jej rozwiązania:

- farmaceuta, ma prawo do dokonania drobnych zmian, które nie naruszają w sposób istotny składu leku i mogą być poprawione bez porozumienia z lekarzem:
 - ✓ np. zmiana ilości rozpuszczalnika nie przekraczająca 5% całkowitej masy leku czy wydanie z osadem obojętnym i etykietą „Zmieszać przed użyciem” (np. w przypadku mixtur),
 - ✓ zmiany muszą zostać zaznaczone na rewersie recepty (lub w jej odpisie);
- w przypadku, gdy poprawa niezgodności recepturowej wymaga zasadniczych zmian w składzie, farmaceuta może ich dokonać po konsultacji i akceptacji lekarza, jak np.:
 - ✓ usunięcie składnika,
 - ✓ konieczność rozdzielenia składników powodujących niezgodność i podanie ich osobno;
- gdy składniki recepty po zmieszaniu ulegają rozkładowi lub nie dają się uformować w określoną postać farmaceutyczną wówczas konieczne jest wystawienie przez lekarza innej, poprawnej recepty:
 - ✓ dotyczy to przypadków, gdy poprawa niezgodności recepturowej wymaga zmiany składu recepty lub podania leku w innej postaci niż przepisana:

- np.: składniki recepty po zmieszaniu ulegają natychmiastowemu rozkładowi lub nie można z nich uformować określonej postaci leku.

Poprawa niezgodności powinna być zawsze realizowana w wyniku współpracy i wzajemnego zrozumienia farmaceuty i lekarza.

W zmniejszeniu prawdopodobieństwa wystąpienia interakcji pomocnymi są:

- wiedza i doświadczenie farmaceuty,
- stwierdzenia niezgodności recepturowej na etapie analizy składu recepty,
- zastosowanie właściwych działań zapobiegawczych w trakcie przygotowania leku,
- wykonywanie leku zgodnie z zasadami postępowania,
- niekiedy przez zachowanie odstępów czasowych pomiędzy przyjmowanymi lekami, suplementami i środkami spożywczymi.

Jeśli skład preparatu recepturowego przyczyni się do powstania niezgodności fizycznej lub chemicznej, farmaceuta powinien zastosować odpowiednią korektę poprzez:

- prawidłowy dobór surowców farmaceutycznych pozwalający na prawidłowe przygotowanie postaci leku i pozwalające na uzyskanie jednolitego dawkowania:
 - ✓ np. zmniejszenie ilości surowca w przypadku przekroczenia jego dawki (w przypadku, gdy dawka maksymalna jest ustalona dla tego surowca),
- dodanie substancji pomocniczej ułatwiającej prawidłowe przygotowanie postaci leku:
 - ✓ np. dodanie związków wypełniających, rozcieńczających (np. skrobi, laktozy) czy zwiększających lepkość,
- poprawa rozpuszczalności składników trudno rozpuszczalnych w celu uzyskania właściwej postaci farmaceutycznej:
 - ✓ zastosowanie współrozpuszczalnika (np. etanolu, glicerolu, oleju) w najmniejszej ilości koniecznej do ułatwienia rozpuszczenia składników,
 - ✓ częściowa zmiana rozpuszczalnika, np. częściowa zmiana oleju rzepakowego na olej rycynowy:
 - np. rozpuszczalność kwasu salicylowego w oleju rzepakowym jest ograniczona (1:70-80); łatwiej rozpuszcza się w oleju rycynowym (1:10),
 - ✓ dokonanie zmiany rozpuszczalnika i/lub jego ilości,
- modyfikację stężenia substancji leczniczej (np. dzięki zmianie formy nierozpuszczalnej na rozpuszczalną lub odwrotnie z uwzględnieniem koniecznej różnicy w ilości surowca),
- wymianę składnika niezgodnego na zgodny o tym samym działaniu (np. bromku amonu na bromek sodu, gumy arabskiej na metylocelulozę),
- zastosowanie emulgatora celem wytworzenia emulsji z cieczy niemieszających się ze sobą,

- zmianę postaci leku (np. rozdzielenie składników i sporządzenie 2 odrębnych leków np. w postaci roztworów i/lub proszków),
- przestrzeganie właściwej techniki sporządzania leku.

Przy przygotowaniu leków recepturowych zasadniczo wyróżnia się interakcje farmaceutyczne w układach:

- substancja lecznicza - substancja lecznicza,
- substancja lecznicza - substancja pomocnicza,
- substancja pomocnicza - substancja pomocnicza.

3.4.2. Podział niezgodności recepturowych

Interakcje w fazie farmaceutycznej mają zasadniczy wpływ na trwałość zarówno substancji leczniczej zawartej w postaci leku, jak i na właściwości fizykochemiczne samej postaci leku. Mogą mieć charakter zjawisk zarówno fizycznych, chemicznych, jak i fizykochemicznych.

3.4.2.1. Niezgodności recepturowe typu fizycznego

Procesy te polegają na zmianie właściwości fizycznych lub/i fizykochemicznych substancji leczniczych. Mogą ujawnić się w formie zmiany:

- rozpuszczalności,
- zmiany stanu skupienia,
- właściwości reologicznych (np. zmiany lepkości – ciecze, maści),
- zaniku lub obniżenia aktywności farmakologicznej na skutek adsorpcji.

Mogą występować zarówno w płynnych jak i stałych postaciach leku recepturowego:

- niezgodności w płynnych postaciach (roztwory rzeczywiste, koloidalne i układy dwufazowe - zawiesiny i emulsje):
 - ✓ przekroczenia rozpuszczalności,
 - ✓ brak rozpuszczalności,
 - ✓ rozdziału faz – ciecze niemieszające się,
- niezgodności w stałych postaciach:
 - ✓ powstawanie mieszanin eutektycznych,
 - ✓ powstawanie mieszanin semitektycznych (wydzielenie wody krystalizacyjnej),
 - ✓ powstawanie mieszanin higroskopijnych,
 - ✓ powstawanie mieszanin twardniejących,
 - ✓ zjawisko adsorpcji.

Powodowane są między innymi przez procesy takie jak:

- absorpcja,
- adhezja,
- adsorpcja,
- emulgowanie,
- hydrofobizacja,

- inkluzja,
- koagulacja,
- pęcznienie,
- rozdzielanie,
- rozpuszczanie,
- solubilizacja,
- solwatacja,
- wilgotnienie,
- wytrącenie.

3.4.2.1.1. Wśród niezgodności typu fizycznego dotyczących leków recepturowych płynnych wyróżniamy:

A. Przekroczona rozpuszczalność substancji leczniczej lub substancja lecznicza nie rozpuszcza się w podanym rozpuszczalniku

Każda substancja rozpuszcza się w danej ilości rozpuszczalnika i temperaturze w ściśle określonej ilości (czyli utworzy roztwór nasycony). Jeśli więc użyto zbyt dużo substancji i za mało lub nieodpowiedniego rozpuszczalnika to w roztworze będzie znajdowała się nierozpuszczona substancja, co jest niepożądanym zjawiskiem.

Poprawa recepty jest uzależniona od rodzaju substancji, ich właściwości i ilości. Może to nastąpić poprzez:

- dodanie niewielkiej ilości innego rozpuszczalnika mieszającego się z przepisаныmi składnikami (do 5% masy leku),
- całkowitą zmianę rozpuszczalnika na inny (po uprzedniej zgodzie lekarza wystawiającego receptę),
- zmianę formy nierozpuszczalnej substancji leczniczej na rozpuszczalną,
- zwiększenie ilości przepisanego rozpuszczalnika,
- w przypadku etanolu – poprzez zwiększenie bądź obniżenie jego stężenia,
- dodanie solubilizatora, emulgatora lub dyspergatora,
- rozpuszczanie składników w odpowiedniej kolejności:
 - ✓ np. jeżeli substancja jest lepiej rozpuszczalna w etanolu, a lekarz zapisał roztwór wodno- etanolowy, to substancję rozpuszcza się w etanolu 96°, a następnie w wodzie.

Uwaga:

- farmaceuta może za zgodą lekarza:
 - ✓ zwiększyć ilość rozpuszczalnika lub zamienić rozpuszczalnik,
 - ✓ w przypadku etanolu – obniżyć lub podwyższyć jego stężenie,
 - ✓ dokonać zmiany postaci leku (zamiast roztworu przygotować emulsję lub zawiesinę).



Przykłady recept

Rp.

Acidi salicylici 2,0
Rapae olei 100,0
M.f. Sol.

Kwas salicylowy trudno rozpuszcza się w oleju rzepakowym (1:80), natomiast w oleju rycynowym rozpuszczalność wynosi 1:10.

W celu poprawy recepty należy:

- kwas salicylowy (2,0g) rozpuścić w 20,0g oleju rycynowego na łaźni wodnej,
- następnie uzupełnić roztwór do pożądanej masy leku olejem rzepakowym.

Rp.

Mentholi 0,1
Glyceroli 10,0
M.f.sol
D.S. Zewnętrznie

Rozpuszczalność mentolu w glicerolu jest przekroczona!

W celu poprawy recepty należy:

- rozpuścić mentol w 2,0g etanolu 96° i połączyć roztwór z glicerolem (do 10,1g; ilość glicerolu $10,1 - 2,0 = 8,1\text{g}$).

Rp.

Hydrocortisoni 0,25
Ac. borici 0,3
Ethanoli 40° ad 10,0
M.f.sol.

Hydrokortyzon:

- nie rozpuszcza się w wodzie,
- nie rozpuszcza się w etanolu 40°,
- rozpuszczalność w etanolu 96° wynosi 1:40.

W celu poprawy recepty należy:

- należy zmienić etanol 40° na 70°.

Rp.

Mentholi 1,0
Acidi salicylici 2,0
3% Sol. Acidi borici

Ethanoli 40° aa ad 100,0
M.f. sol.
D.S. Zewnętrznie

Mentol i kwas salicylowy są praktycznie nierozpuszczalne w wodzie. W składzie recepty występuje duża ilość wodnego roztworu kwasu borowego oraz rozcieńczony etanol. W związku z tym może dojść do wytrącenia się osadu kwasu salicylowego i mentolu.

W celu poprawy należy:

- receptę należy wykonać po zamianie etanolu 40° na 96°, w którym te dwie substancje bardzo dobrze się rozpuszczają.

B. Ciecze nie mieszające się ze sobą

Niezgodność występuje, gdy w składzie recepty znajdują się co najmniej dwie ciecze niemieszające się z sobą:

- np. olej rycynowy nie miesza się z wodą, etanolem, glicerolem czy glikolem propylenowym.

Przed sporządzeniem preparatu należy zanalizować właściwości fizykochemiczne stosowanych cieczy (np. parafina ciekła trudno rozpuszcza się w etanolu 96% (v/v), a z kolei olej rycynowy rozpuszcza się w nim dobrze),

Poprawa niezgodności polega na:

- zmianie jednego ze składników,
- rozdzieleniu obu składników recepty,
- dodaniu odpowiedniego emulgatora lub substancji dyspergującej.

Do tego typu niezgodności należy także niemieszanie się faz w maściach (np. roztworu wodnego i podłoża maściowego).

Rp.

2% sol. Ac. borici 50,0
Spir. Camphorati 10,0
M.f.sol
D.S. Zewnętrznie

Po zmieszaniu obu roztworów kamfora wytrąci się

W celu poprawy recepty należy:

- rozdzielić składniki recepty.

C. Wysolenie

Substancje rozpuszczone w wodzie mogą zmniejszać rozpuszczalność innych związków obecnych w roztworze (krystaloidów, a także koloidów). Koloidy pod wpływem różnych czynników mogą ulegać koagulacji:

- całkowitej - całkowicie eliminuje ich działanie,
- częściowej - znacząco obniża aktywność przeciwbakteryjną preparatów srebra.

Jednym z rodzajów koagulacji jest wysolenie, które polega na wydzielaniu się fazy rozproszonej pod wpływem elektrolitów w zależności od odczynu i zdolności wysalającej. Zjawisko to może nastąpić od razu po dodaniu elektrolitu albo po kilku dniach. Zależnie od stężenia może dochodzić do powstania opalizacji, zmętnienia, a w ostateczności do powstania osadu.

Wysoleniu podlegają przede wszystkim koloidowe preparaty srebra: proteinian srebra (Protargol), srebro koloidowe (Collargol) i targezyna, w połączeniu z chlorkiem sodu, siarczanem cynku i kwasem borowym. Niezgodność ta występuje najczęściej w przypadku ciekłych postaci leków, takich jak krople do oczu i nosa. Poprawa niezgodności w składzie recepty polega na:

- stosowaniu właściwych środków nadających izotoniczność:
 - ✓ zmianie środków nadających izotoniczność, które nie dają niezgodności z solami srebra np.:
 - w kroplach do oczu stosuje się 1,6% roztwór azotanu potasu,
 - w kroplach do nosa 5% glukozę,
- na rozdzieleniu niezgodnych składników.

Uwaga:

- koloidowe preparaty srebra ulegają w różnym stopniu temu procesowi, przykładowo silniej wysoleniu ulegają preparaty protargolu niż targezyny.

Rp.

Zinci sulfatis 0,02
Targesini 0,3
Aquae pro iniectione ad 100,0

W celu poprawy recepty należy:

- rozdzielić składniki i wykonać osobno roztwór siarczanu cynku i osobno roztwór targezyny.

Rp.

Argenti proteinici 0,1
0.9% Sol. Natrii chloridi ad 10,0
M.f. gtt.
D.S. Krople do nosa

W celu poprawy recepty należy:

- zamienić 0,9% roztworu chlorku sodu na 5% roztwór glukozy.

3.4.2.1.2. Wśród niezgodności typu fizycznego dotyczących stałych postaci leków wyróżniamy:

A. Adsorpcja

Adsorpcja jest zjawiskiem prowadzącym do lokalnej kumulacji cząsteczek na granicy bądź powierzchni faz.

Niezgodności wynikające ze zjawiska adsorpcji występują w proszkach. Mechanizm ich powstawania zależy od oddziaływań powierzchniowych i polega na wiązaniu substancji leczniczej na powierzchni adsorbentu siłami adhezji Van der Waalsa. Następstwem tego procesu jest tworzenie się lokalnych zmian stężenia leku, w wyniku czego następuje obniżenie lub całkowite pozbawienie aktywności farmakologicznej substancji leczniczej.

Substancjami, które w recepturze aptecznej, często dają tego typu niezgodność są m.in. połączenia:

- alkaloidów i węgla leczniczego:
 - ✓ np. *Atropini sulfuricum + Carbonis medicinalis*,
- soli metali ciężkich z polietylenoglikolami.

Prawidłowe sporządzanie preparatu leczniczego polega na rozdzieleniu składników lub wydzieleniu adsorbentu z recepty złożonej, a w następstwie przyjmowaniu w odstępie czasowym dwóch proszków przez pacjenta.

Rp.

Papaverini hydrochloridi 0,02

Carbonis medicinalis 0,5

M.f. pulv. D.t.d. No X

W tym przypadku adsorpcja substancji leczniczej następuje na węglu leczniczym.

Poprawne sporządzenie:

- przepisane substancje należy rozdzielić i wydać:
 - ✓ węgiel leczniczy w postaci tabletek lub granulatu,
 - ✓ chlorowoderek papaweryny w postaci rozcierki z odpowiednią ilością laktozy rozdzielonej do kapsułek skrobiowych w równych proporcjach,
 - ✓ w celu uniknięcia zmniejszenia wchłaniania alkaloidu pacjent powinien go przyjąć w pierwszej kolejności, a następnie węgiel leczniczy.

B. Mieszaniny eutektyczne

Jedną z cech charakteryzującą każdą substancję chemiczną jest temperatura topnienia.

Tworzenie mieszanin eutektycznych polega na wzajemnym obniżaniu temperatury topnienia po zmieszaniu dwóch lub więcej substancji stałych. Z reguły dodając do czystego związku chemicznego chociażby niewielką ilość innej substancji, obniżamy jego temperaturę topnienia. W zależności od rodzaju i ilości użytej substancji, spadek temperatury topnienia może być tak duży, że przygotowana mieszanina wilgotnieje a nawet rozpuszcza się lub topi w temperaturze pokojowej. Zjawisko to nosi nazwę euteksji, a powstałą mieszaninę nazywamy eutektyczną (z greckiego *eutektikos* dobrze topiący się).

Poprzez obniżenie temperatury topnienia, mieszanina eutektyczna może wilgotnieć, a nawet przejść w ciecz. Tworzenie mieszanin eutektycznych nie zależy od stopnia wilgotności powietrza, tylko od procentowego składu mieszaniny proszków.

Mieszaniny eutektyczne tworzą najczęściej:

- benzokaina, kamfora, kwas salicylowy, mentol, rezorcyna, salicylan fenylu lub sodu, tymol, urotropina, węglan sodu i wodzian chloralu.

W praktyce aptecznej mieszaniny eutektyczne tworzą m.in:

- salol z kamforą, wodzianem chloralu, mentolem,
- kwas acetylosalicylowy z acetanilidem, fenazonem,
- kwas salicylowy z kamforą, mentolem, rezorcynolem, uretanem, chininą, wodzianem chloralu,
- tymol z mentolem,
- kwas benzoesowy z mentolem,
- ibuprofen z kwasem stearynowym, alkoholem stearynowym, stearynianem wapnia lub stearynianem magnezu,
- mieszaniny fenolu z chloralhydratem, mentolem lub tymolem.

Zapobieganie powstaniu mieszanin eutektycznych:

- polega najczęściej na rozdzieleniu składników powodujących niezgodność,
- w mieszaninie wieloskładnikowej można oddzielić składnik odpowiedzialny za euteksję lub zmieszać składniki w odpowiedniej kolejności,
- w przypadku czopków należy dodać w niewielkiej ilości składnik o wyższej temperaturze topnienia jak воск czy olbrot.

Rp.

<i>Thymoli</i>	<i>1,0</i>
<i>Mentholi</i>	<i>1,5</i>
<i>Acidi borici</i>	<i>10,0</i>
<i>Talci</i>	
<i>Zinci oxidi</i>	<i>aa 30,0</i>
<i>M.f. pulvis D.S. Przysypka</i>	

Podczas mieszania składników należy unikać bezpośredniego kontaktu mentolu z tymolem, ponieważ ich mieszanina upłynnia się w temperaturze pokojowej.

Prawidłowe sporządzenie leku polega na:

- roztarciu tymolu z talkiem, a mentolu z tlenkiem cynku i kwasem borowym,
- na koniec powstałe mieszaniny należy połączyć.

C. Mieszaniny semitektyczne

Występują wtedy, gdy w składzie proszków znajdują się sole zawierające wodę krystalizacyjną. Sole tych związków są trwałe w określonej wilgotności względnej powietrza i temperaturze, jednak po zmianie tych warunków proszki wilgotnieją:

- np. siarczan sodowy dziesięciowodny traci wodę krystaliczną poprzez wyparowanie w temp. 20°C przy wilgotności względnej powietrza 77,4% lub podczas ogrzewania do 32,5°C,
- utratę wody krystalicznej mogą powodować także inne substancje jak NaBr, NaCl.

W celu uniknięcia powstania mieszanin semitektycznych zaleca się stosowanie soli bezwodnych.

D. Mieszaniny higroskopijne

Proszki higroskopijne

Niektórych substancje mają zdolność do pochłaniania wilgoci, np. z otoczenia. Uważa się, że za siłę higroskopijności substancji odpowiada m.in. charakter powierzchni rozpatrywanej substancji oraz ilość i zawartość wody w powietrzu (wilgotność względna).

Dla ułatwienia określenia miary higroskopijności wprowadzono pojęcie **krytycznej wilgotności względnej** (KWW). Zgodnie z nim, im wyższa wartość parametru tym mniejsza higroskopijność badanego proszku:

- dla niewilgotniejących proszków KWW jest bliska 100,
- dla silnie higroskopijnych – mniej niż 10.

W proszku higroskopijnym umieszczonym w środowisku, którego wilgotność powietrza przekroczy krytyczną wilgotność względną zacznie zachodzić zjawisko pochłaniania wody – określane jako wilgotnienie proszku:

- zmiany występują na skutek pochłaniania wilgoci i zależą od wilgotności względnej powietrza oraz właściwości składnika higroskopijnego,
- w zależności od czasu sorpcji pary wodnej z otoczenia przez ciało stałe – może dojść do rozpływania czy nawet rozpuszczania się proszku w zaabsorbowanej wodzie.

Często mieszanie kilku proszków powoduje zmniejszenie krytycznej wilgotności względnej.

Zapobieganie powstaniu tego zjawiska polega najczęściej na:

- wprowadzeniu substancji obojętnej, niehigroskopijnej do mieszaniny proszków, np. laktozy, co ma na celu zmniejszenie powierzchni oddziaływania substancji higroskopijnej z powietrzem,
- wydzieleniu niezgodnego składnika odpowiedzialnego za higroskopijność z mieszaniny i wydaniu go osobno.

Proszki higroskopijne należy wydać w szczelnie zamkniętym opakowaniu.

Tabela 10. Przykłady krytycznej wilgotności względnej (KWW) substancji leczniczych stosowanych w recepturze.

Nazwa	KWW (%)
Bromek amonu	75%
Bromek potasu	78%
Bromek sodu	58%
Chlorek sodu	70%
Chlorek wapnia	10%
Laktoza	97%
Sól Erlenmeyera (KBr, NaBr, NH ₄ Br)	ok. 53%
Wyciągi suche	30%

Rp.

Phenylis salicylatis

Methenamini aa 0,3

Methyleni coerulei 0,05

Belladonnae extr. sicci 0,015

Acidi acetylosalicylici 0,20

M.f. pulv. D.t.d. No XX

S. 4 razy dziennie proszek

Zachodzące procesy w proszku:

- suchy wyciąg pokrzyku: jest higroskopijny i powoduje sorpcję wilgoci z powietrza,
- kwas acetylosalicylowy: jest higroskopijny i powoduje sorpcję wilgoci z powietrza,
- metenamina: jest łatwo rozpuszczalna w wodzie. Rozpuszcza się w zaadsorbowanej przez proszek wodzie wywołując odczyn zasadowy (pH 8-9), który przyspiesza hydrolizę kwasu acetylosalicylowego. Wydzielający kwas octowy zwiększa zdolność sorpcji wody przez proszek, który wilgotnieje; rozkładowi ulega również salicylan fenylu,

- w rezultacie następuje całkowita utrata właściwości leczniczych przepisanego proszku.

W celu poprawy recepty należy:

- wyłączyć ze składu metenaminę (brak odczynu zasadowego), co spowoduje, że zjawisko nie zajdzie.

3.4.2.2. Niezgodności recepturowe typu chemicznego

W większości przypadków niezgodności chemiczne zachodzą w wyniku licznych reakcji chemicznych między składnikami leku, prowadząc do unieczynnienia substancji leczniczych bądź do powstania nowych związków wykazujących potencjalne lub udowodnione właściwości toksyczne. Na ich wystąpienie mają wpływ różne czynniki, w tym głównie:

- rodzaj użytych substancji leczniczych,
- odczyn roztworu i jego stężenie.

Powstałe zmiany mogą:

- być widoczne jako:
 - ✓ zmiana zabarwienia,
 - ✓ wytrącenia osadu,
 - ✓ wydzielenia pęcherzyków gazu,
 - ✓ zmiany konsystencji,
- być niedostrzegalne, jak np. dezaktywacja pepsyny czy rozkład penicyliny,
- powstać natychmiast lub po pewnym czasie (w trakcie przechowywania, w domu pacjenta),
- być złożone, na skutek dwóch lub więcej reakcji chemicznych zachodzących pomiędzy składnikami,
- być pozorne.

Niezgodności chemiczne w każdym przypadku prowadzą do częściowego lub całkowitego unieczynnienia substancji aktywnej bądź powstania nowych związków wykazujących potencjalne lub udowodnione właściwości toksyczne.

Niezgodności chemiczne są wynikiem licznych reakcji chemicznych, to m.in.:

- reakcje podwójnej wymiany,
- wytrącanie słabych kwasów,
- wytrącanie słabych zasad,
- reakcje hydrolizy,
- reakcje utleniania i redukcji,
- kompleksowania albo polimeryzacji czy izomeryzacji,
- inaktywacja pepsyny.

A. Reakcja podwójnej wymiany

Występuje głównie w roztworach, mieszankach, pudrach płynnych lub maściach.

Reakcja zachodzi pomiędzy dwoma elektrolitami:

- najczęściej występuje w obecności soli wapnia (benzoesany, fosforany, mleczały, salicylany, siarczany, węglany) oraz cynku, magnezu i srebra,
- z roztworów chlorku i siarczanu cynku wytrąca się wodorotlenek w obecności substancji reagujących alkalicznie, garbników oraz ichtiolu,
- może powodować wytrącenie nierozpuszczalnej soli:
 - ✓ np. jeżeli stężenie bromków wynosi 5% i więcej, to wytrącają się osady w obecności soli alkaloidów (np. *Chinini sulfas*, *Codeini phosphas*, *Morphini hydrochloridum*, *Papaverini hydrochloridum*),
- w wyniku reakcji mogą powstać nowe związki, które są nieaktywne farmakologicznie bądź toksyczne.

Zapobieganie powstaniu niezgodności polega najczęściej na:

- zamianie jednego ze składników na sól, która nie spowoduje powstania osadu:
 - ✓ w niektórych przypadkach, gdy osad jest mały, a przede wszystkim lek nie zawiera składników silnie działających to można go wydać, wraz z etykietą „Zmieszać przed użyciem”,
- zwiększeniu ilości rozpuszczalnika, aby powstała sól nie uległa wytrąceniu,
- podaniu osobno środka farmaceutycznego powodującego niezgodność (należy ten fakt odnotować na sygnaturze leku),
 - ✓ wydanie składnika powodującego niezgodność osobno np. w postaci roztworu lub proszku oznacza, że w takim przypadku pacjent otrzyma dwa preparaty zamiast jednego.

Rp.

Codeini phosphatis 0,4

Kalii iodidi 6,0

Aquae ad 100,0

M.f.sol.

D.S. 2 x dziennie łyżeczkę

W roztworze wytrąci się jodek kodeiny.

W celu poprawy recepty należy:

- rozdzielić niezgodne składniki na dwa oddzielne roztwory (zachowując przepisane stężenie) lub podać kodeinę w postaci proszków. Jednocześnie należy skorygować sposób dawkowania.

Podobnie należy postąpić, gdy w skład recepty wchodzi bromki o stężeniu równym lub wyższym niż 5%:

- papaweryny chlorowodorek + KBr – powstaje bromowodorek papaweryny,

- kodeiny fosforan + NaBr / KBr / NH₄Br - powstaje nierozpuszczalny bromowodorek kodeiny (osad w postaci grubokrystalicznej i przywierającej do ścian butelek powstaje po pewnym czasie - po 2 godzinach lub później),
- benzoosan sodu + sole wapnia - powstaje benzoosan wapnia.

Rp.

Adonidis herbae inf. 5,0/150,0
Codeini phosphatis 0,25
Valerianae tinct.
Convallariae tinct. aa 25,0
Papaverini hydrochloridi 0,25
Salis Erlenmayeri 10,0
M.f. Mixt.

Sól Erlenmayera może reagować z papaweryną i kodeiną, w wyniku czego powstaje osad. W powyższej receptce stężenie kodeiny jest zbyt małe (>0,5%) żeby powstał osad, jednak wytrąci się fosforan papaweryny.

W celu poprawy recepty należy:

- wydać oddzielnie papawerynę w postaci proszków.

B. Wytrącanie słabych kwasów

Niezgodność ta związana jest z odczynem pH środowiska i występuje głównie w trakcie przygotowywania roztworów, mieszanek czy kropli:

- w odczynie kwasowym wytrącają się słabe kwasy w postaci osadów.

W praktyce recepturowej w kwasowym środowisku najczęściej, w postaci osadu nierozpuszczalnego w wodzie, wytrącają się:

- fenobarbital z fenobarbitalu sodu,
- teofilina z aminofiliny,
- teobromina z diuretyny (*Theobrominum natricum et Natrii salicylas*).

Tabela 11. Przybliżone wartości pH niektórych roztworów substancji leczniczych i płynnych postaci leków.

Substancja/płynna postać leku	Przybliżona wartość pH
Fenobarbital sodu	pH ~ 9
Aminofilina	pH ~ 8,5
Benzoosan sodu	pH ~ 8,5
Syrop tymiankowy	pH ~ 8,5
Gwajakolosulfonian potasowy	pH ~ 6 - 8,5
Wodorowęglan sodu	pH ~ 8,6
Syrop prosty	pH 6,5-7,5

Macerat z korzenia prawoślazu	pH 6,5
Syrop sosnowy	pH ~ 4,7
Neospasminum	pH 3,6-4,5
Syrop wiśniowy	pH 2,8-4,0

Fenobarbital sodu (*Phenobarbitalum natricum, Luminalum natricum, Gardenalum natricum, Aephenalum natrium*), pH ~ 9:

- powoduje zawsze niezgodności z:
 - ✓ kwasem solnym,
 - ✓ chlorowodorkiem papaweryny i morfiny,
 - ✓ syropem malinowym (Sir. Rubi idaei), wiśniowym (Sir. Cerasi), widocznym jako zmiana barwy syropów,
- w zależności od jego stężenia:
 - ✓ z bromkiem i chlorkiem amonu oraz z fosforanem kodeiny:
 - kiedy stężenie fenobarbitalu sodu przekracza 1%, to zawsze występuje niezgodność z bromkiem lub chlorkiem amonu oraz z fosforanem kodeiny,
 - kiedy stężenie fenobarbitalu wynosi 0,5%, to do wystąpienia niezgodności potrzebne jest stężenie bromku amonu wynoszące minimum 2%,
 - kiedy stężenie fenobarbitalu sodu wynosi 0,2% i poniżej, to niezgodności nie zachodzi,
- fenobarbital zawsze jest zgodny z:
 - ✓ siarczanem atropiny,
 - ✓ chlorowodorkiem efedryny,
 - ✓ nalewkami i odwarami (nawet z kwaśnym odwarem z korzenia kozłka lekarskiego).

Aminofilina (*Aminophyllinum, Euphyllinum, Teofilina z etylenodiaminą*), pH ~8,5:

Lek składa się z połączenia 2 składników:

- teofiliny, która jest substancją czynną odpowiadającą za działanie leku,
- etylenodiaminy, która zwiększa rozpuszczalność teofiliny oraz wzmacnia jej działanie.

Uwaga: przy dłuższym przechowywaniu wskutek adsorpcji CO₂ aminofilina zmienia swoje właściwości fizyczne.

Aminofilina silnie alkalizuje mieszanki (dla 1% roztworu pH 8-9,6):

- w połączeniu aminofiliny z kwaśnym środowiskiem, np. syropu sosnowego dochodzi do wytrącenia kwasowej teofiliny. W celu poprawy recepty należy zamienić syrop sosnowy np. na syrop prosty lub wydać go osobno,
- sole alkaloidów, jodek potasu: w celu poprawy roztwór aminofiliny należy oddzielić od soli alkaloidów i jodku potasu – syropem i wodą.

Diuretyna (*Theobrominum natricum et Natrii salicylas*, Sodosalicylan teobrominy):

- z roztworze diuretyny, nawet w nieznacznie zakwaszonym środowisku powstaje zmętnienie (osad), na skutek wytrącenia słabego kwasu teobrominy - jest to wynikiem cofnięcia jej dysocjacji,
- występowanie niezgodności następuje w obecności odwarów, wyciągów, syropów i nalewek,
- w celu poprawy recepty należy wydać diuretynę w postaci proszków.

Rp.

Phenobarbitali natrici 1,0

Ammonii bromidi 5,0

Neospasmini 10,0

Aquae ad 100,0

M.f.sol.

D.S. 2 x dziennie łyżkę stołową

Bromek amonu zakwasza środowisko i wytrąca się fenobarbital.

W celu poprawy recepty należy:

- zastąpić bromek amonu z obojętnie reagującym bromkiem sodu,
- biorąc pod uwagę masy cząsteczkowe bromków dodatkowo należy dodać równoważną ilość bromku sodu.

Rp.

Papaverini hydrochloridi 0,4

Kalii bromidi 5,0

Neospasmini 20,0

Aquae ad 100,0

M. f. sol.

D.S. 3 x dziennie łyżkę stołową

W roztworze wytrąca się nierozpuszczalny osad bromku papaweryny.

W celu poprawy recepty należy:

- rozdzielić składniki i wykonać dwa roztwory.

Rp.

Sol. Salis Erlenmayeri 4,0/80,0

Theobromini natrici et Natrii salicylatis 3,0

Phenobarbitali natrici 0,2

Valerianae trae ad 100,0

M.f. mixt.

S. 3x dz. łyżkę stołową po posiłkach

W roztworze nastąpi wytrącenie teobrominy i powstanie związku kompleksowego z bromkami.

W celu poprawy recepty należy:

- wydać teobrominę osobno w postaci proszków.

C. Wytrącanie słabych zasad

Niezgodność ta związana jest z odczynem pH środowiska, stężeniem zasady w roztworze i rodzajem użytych substancji leczniczych. Występuje głównie w trakcie przygotowywania leków płynnych:

- w odczynie zasadowym wytrącają się słabe zasady w postaci osadów.

Zachodzące reakcje w środowisku zasadowym między składnikami recepty, roztworami słabych zasad, tj. głównie solami alkaloidów i solami środków miejscowo znieczulających, prowadzą do powstania nowych związków w postaci osadu, zmiany zabarwienia czy konsystencji.

W praktyce recepturowej najczęściej wytrącają się:

- bardzo trudno rozpuszczalne w wodzie zasady, jak papaweryna (rozpuszczalność w wodzie 0,02g/l) i strychnina (0,15g/l),
- trudno rozpuszczalne, jak atropina (1,5g/l),
- łatwo rozpuszczalne, jak kodeina i efedryna.

Roztwory papaweryny są trwałe tylko przy dość kwaśnym odczynie, natomiast przy pH roztworu >5 następuje zawsze wytrącenie zasady papaweryny:

- w przypadku mieszanek z chlorowodorkiem papaweryny konieczna jest poprawa recepty przez wydzielenie chlorowodorku papaweryny ze składu mieszanki i podanie jej w proszkach,
- połączenie w roztworze chlorowodorku papaweryny z luminalem (sól sodowa fenobarbitalu daje odczyn alkaliczny), zawsze prowadzi do wytrącenia w osadzie papaweryny; a przy większych stężeniach chlorowodorku papaweryny w osadzie pojawi się również luminal.

Rp.

Papaverini hydrochloridi 0,2

Diuretini 5,0

Phenobarbitali natrici 0,3

Aquae ad 100,0

M. f. sol.

D.S. 3 x dziennie łyżkę stołową

Fenobarbital sodowy i diuretyna przyczyniają się do znacznej alkalizacji środowiska i wytrącenia się osadu papaweryny.

W celu poprawy recepty:

- poprzez oddzielne sporządzenie osobnego roztworu chlorowodoru papaweryny lub wydanie jej w postaci proszków dzielonych (po konsultacji z lekarzem).

Rp.

Ephedrini hydrochloridi 0,3

Natrii hydrogenocarbonatis 1,0

Coffeini et Natrii benzoatis 0,3

Althaeae sir. 40,0

Aquae ad 120,0

M. f. sol.

M.D.S. 3 x dziennie łyżkę stołową

Niezgodność pozorna:

- efedryna nie wydzieli się z roztworu, pomimo zasadowego odczynu pochodzącego od wodorowęglanu sodu.

D. Hydroliza

Reakcja hydrolizy polega na oddziaływaniu jonów soli z cząsteczkami innej substancji, w wyniku której powstaje produkt o innych właściwościach.

W praktyce recepturowej proces hydrolizy zachodzi w roztworach wodnych. Ulegają mu najczęściej alkaloidy (zwłaszcza tropanowe, jak atropina, skopolamina, kokaina), antybiotyki i glikozydy nasercowe. Proces hydrolizy powoduje zwykle inaktywację leku, która jest niedostrzegalna organoleptycznie.

Z grupy antybiotyków łatwo hydrolizie ulegają penicyliny, tetracykliny i chloramfenikol.

Dodatkowy wpływ na hydrolityczny rozkład wywierają:

- składniki roztworów buforowych (fosforany),
- odczyn zasadowy - w przypadku alkaloidów tropanowych i glikozydów nasercowych,
- odczyn kwaśny bądź zasadowy - w przypadku rozpuszczalnych soli benzylopenicyliny,
- obecność jonów metali – w przypadku penicyliny (np. pod wpływem jonów cynku).

Przykładowo:

- z grupy antybiotyków - chloramfenikol, penicyliny, tetracykliny:
 - ✓ łatwo ulegają inaktywacji w procesie hydrolizy pod wpływem soli alkaloidów (chlorowodoru efedryny lub prokainy), sulfacetamidu sodu i protargolu,

- np. na rozkład penicyliny wpływa obecność chlorowodoru efedryny, który zakwasza środowisko. Dlatego niezgodne są z nim substancje ulegające hydrolizie w środowisku kwaśnym np. erytromycyna,
- ✓ chloramfenikol i tetracykliny:
 - proces hydrolizy może zachodzić w obecności wody wapiennej (odczyn silnie alkaliczny pH ~ 13). Często te połączenia przepisywane są jako puder płynny bądź zawiesina.

Rp.

<i>Hydrocortisoni</i>		0,1
<i>Talci veneti</i>		
<i>Zinci veneti</i>		
<i>Glycerini</i>	<i>aa</i>	5,0
<i>Aq. Calcis</i>	<i>ad</i>	100,0
<i>M.f. Suspendio</i>		

Hydrokortyzon ulegnie hydrolizie pod wpływem wody wapiennej.

W celu poprawy recepty należy:

- zamienić wodę wapienną po uzgodnieniu z lekarzem na wodę.

E. Reakcje utleniania i redukcji

Jednym z typów niezgodności chemicznych jakie możemy spotkać w powstałych i płynnych postaciach leku są nieprawidłowości związane z obecnością czynników utleniających lub redukujących.

Reakcją utleniania – redukcji (tzw. redox) nazywamy każdą przemianę chemiczną, w wyniku której dochodzi do przepływu elektronów pomiędzy poszczególnymi atomami związków. Na przebieg tej reakcji mają wpływ m.in.:

- rodzaj reagujących ze sobą substancji,
- stężenie roztworów,
- środowisko reakcji,
- obecność katalizatora.

W wyniku współobecności w składzie recepty substancji zaliczanej do silnych środków utleniających lub redukujących, dochodzi do zmiany stopnia utleniania innych składników recepty, co może bezpośrednio przekładać się na trwałość i właściwości farmakologiczne preparatu. Reakcje te są często katalizowane przez odczyn, sole metali ciężkich lub światło.

Do silnych utleniaczy należą m.in.:

- azotany, jod, nadmanganian potasu oraz nadtlenek wodoru.

Do silnych reduktorów należą m.in.:

- dwufenole, kwas askorbowy, sole żelazawe, tetraboran sodu, żelazo metaliczne, rezorcyna.

Przykładowe reakcje redox w recepturze aptecznej:

- adrenalina:
 - ✓ szczególnie w roztworach wodnych pod wpływem środowiska alkalicznego (np. roztwór boraksu), szybko się utlenia na czerwony adrenochrom (który jest jeszcze czynny fizjologicznie), a następnie na ciemnobrunatne nieaktywne związki. Proces utleniania przebiega w środowisku alkalicznym, ale znacznie szybciej pod wpływem światła. Trwałość wykazują roztwory kwasowe adrenaliny o pH poniżej 3,5,
 - ✓ w celu uniknięcia jej rozkładu, boraks można zamienić na kwas borowy lub wydać osobno roztwory adrenaliny oraz boraksu,
 - ✓ połączenie z lanoliną - zawarte w lanolinie nadtlenki mogą przyspieszać rozkład adrenaliny; należy unikać połączenia tych składników w czopkach;
- węgiel leczniczy z nadmanganianem potasu:
 - ✓ w skutek połączenia tych składników zachodzi silna reakcja utleniania mogąca doprowadzić do wybuchu mieszaniny (!),
 - ✓ należy unikać połączenia tych składników;
- guma arabska:
 - ✓ ze względu na zawartość enzymów z grupy oksydaz i peroksydaz, guma arabska powoduje utlenianie adrenaliny, aminofenazonu, witamin A, B₁, B₂, C oraz aminofiliny. Przed jej użyciem należy dezaktywować związki enzymatyczne.

W recepturze dopuszcza się stosowanie przeciwutleniaczy (antyoksydanty), które zapobiegają zachodzeniu reakcji redoks, jak:

- pirosiarczyn sodu, siarczyn sodu, tokoferol czy wersenian disodowy.

Do wykonywanego leku związki te powinny być wprowadzane w niewielkich ilościach, tak by nie wywierały własnego działania farmakologicznego i nie wpływały na dostępność biologiczną czy trwałość wytworzonego preparatu.

Rp.

Spironolactoni 0,25

1% Sol. Methylcellulosi

Aurantii sir. aa 10,0

Aquae ad 50,0

M.f. susp.

D.S 1 x dziennie łyżeczkę

Dla dziecka 5-letniego o masie ciała 18 kg

Przygotowaną zawiesinę, ze względu na możliwość rozkładu składnika preparatu pod wpływem światła, należy przechowywać w lodówce. Chronić przed dostępem światła.

F. Tworzenie związków kompleksowych

Związek kompleksowy jest to związek składający się z atomu lub jonu centralnego oraz otaczających go ligandów (*). Atom lub jon centralny związany jest z ligandami wiązaniami koordynacyjnymi.

Ten rodzaj niezgodności zakwalifikowany jest jako niezgodność chemiczna i występuje głównie w roztworach, mieszkankach, kroplach do oczu.

Możliwe są również interakcje typu substancja pomocnicza-substancja pomocnicza.

W recepturze związki kompleksowe mogą tworzyć się pomiędzy:

- substancjami pomocniczymi użytymi do wykonania leku, a substancjami leczniczymi, przykładowo:
 - ✓ tetracykliny, które tworzą trwałe chelaty z jonami wapnia, magnezu lub żelaza, co ogranicza wchłanianie tetracyklin z tych połączeń,
 - ✓ tworzenie się kompleksów pomiędzy garbnikami, a alkaloidami, białkiem czy żelatyną,
- substancją pomocniczą a substancją pomocniczą, przykładowo:
 - ✓ niejonowy poliwidon, tworzy kompleksy z anionowymi bądź kationowymi substancjami pomocniczymi,
 - ✓ metylocelulozą bądź solą sodową karboksymetylocelulozy w kroplach do oczu o zwiększonej lepkości z dodanymi środkami konserwującymi:
 - np. kompleks soli karboksymetylocelulozy z boranem fenylortęciowym lub bromkiem benzyloalkoniowym.

W celu poprawy recepty nie należy łączyć takich składników ze sobą.

() Ligand – związek zdolny do swoistego wiązania się z receptorem. To najczęściej obojętne cząsteczki lub jony ujemne posiadające wolną parę elektronową. Ligandy łączą się z atomem centralnym za pomocą wiązań koordynacyjnych, w których atom/ion centralny jest akceptorem, a ligandy donorami par elektronowych.*

Rp.

*Chinini hydrochloridi 0,05
Tannini 0,1
Aquae ad 25,0
M.D.S. guttae 3 x dziennie po 20 kropli*

W leku powstaje osad chininy związanej z garbnikami (tanina). W celu poprawy recepty należy substancje oddzielić od siebie.

G. Inaktywacja pepsyny

Pepsyna, zaliczana do grupy endopeptydaz, jest enzymem wydzielanym przez komórki żołądka, Zwiększa łaknienie, normalizuje pH soku żołądkowego, a także usprawnia procesy żołądkowego trawienia białek.

Preparaty z pepsyną zalecane są w chorobach przebiegających z jej niedostatecznym endogennym wydzielaniem, w przypadku braku łaknienia (apetytu), niedokwaśności, przewlekłym zapaleniu błony śluzowej żołądka oraz wspomagająco w chorobach wątroby.

Pepsyna jest związkiem o budowie peptydowej stąd może zostać unieczynniona na skutek denaturacji pod wpływem etanolu bądź silnie kwasowego środowiska, tak jak inne białka.

W praktyce recepturowej do inaktywacji pepsyny w roztworze dochodzi zazwyczaj w środowisku kwaśnym, o pH niższym niż 4, w obecności takich substancji, jak:

- 10% kwas solny; należy pamiętać, że zawartość czystego kwasu solnego w mieszankach z pepsyną nie może przekraczać 0,5%,
- jednoczesna obecność alkoholu i kwasu solnego zwiększa rozkład pepsyny (np. 52% stężenie alkoholu i 0,66% kwasu solnego powoduje całkowitą inaktywację pepsyny w ciągu kilku godzin),
- etanol,
- garbniki obecne w nalewkach, np. z kory chinowej, powodują strącenie białka.

W okresie powojennym Mixtura Pepsini RP była najbardziej znaną mieszanką zawierającą pepsynę. Z biegiem czasu jej skład zmieniono, co pozwala między innymi stosować ją przez pacjentów chorujących na cukrzycę.

W uogólnieniu, aby uniknąć niezgodności w mieszankach zawierających w swym składzie pepsynę i kwas solny należy:

- w pierwszej kolejności rozpuścić pepsynę w wodzie w ilości dostępnej w receptce, następnie dodać inne składniki w stanie ciekłym (np. syropy, nalewki). Na końcu należy dodać substancję niezgodną (kwas solny). Stężenie końcowego (czystego) kwasu solnego w mieszance z pepsyną nie może przekraczać 0,5%,
- w niektórych przypadkach należy jednak rozdzielić składniki i skorygować Signum.

Rp.

Pepsini 2,0

Acidi hydrochloridi 10% 10,0

Sir. simplicis

Aquae aa ad 100,0

M.f.sol D.S.

Po 5 kropli przed jedzeniem

Pod wpływem kwasu solnego zachodzi reakcja inaktywacji pepsyny.

W celu poprawy recepty należy:

- zmniejszyć ilość kwasu solnego i zadbać o prawidłową kolejność mieszania substancji.

Rp.

Pepsini 1,0

Chinae trae 5,0

M.D.S. Pół godziny przed posiłkiem 20 kropli z wodą

W celu poprawy recepty należy:

- wykonać osobno roztwór zawierający pepsynę i oddzielnie nalewkę z kory chinowej oraz skorygować Signum.

Tabela 12. Przykładowe rodzaje niezgodności recepturowych.

Niezgodności recepturowe	
Dostrzegalne	• opalescencja/ wytrącenie osadu, • zmiana barwy, • zmiana zapachu, • zmiana konsystencji (np. zmiana lepkości, rozpyływanie proszku), • wydzielanie pęcherzyków gazu
Niedostrzegalne	• reakcje chemiczne, np. reakcje redox, hydrolizy
Fizyczne	W płynnych postaciach leków: • przekroczona rozpuszczalność, • brak rozpuszczalności, • ciecze niemieszające się, • wysolenie W stałych postaciach leków: • powstawanie mieszanin eutektycznych, • powstawanie mieszanin semitektycznych (wydzielenie wody krystalizacyjnej), • powstawanie mieszanin higroskopijnych, • powstanie mieszanin twardniejących, • adsorpcja
Chemiczne	• reakcje podwójnej wymiany, • wytrącanie słabych kwasów, • wytrącanie słabych zasad, • reakcje hydrolizy, • reakcje utleniania i redukcji, • kompleksowania, • inaktywacja pepsyny

Tabela 13. Przykładowe połączenia składników powodujących niezgodności recepturowe i ich rozwiązanie.

Niezgodności fizyczne	
Brak rozpuszczalności w rozpuszczalniku	
Połączenie składników	Rozwiązanie niezgodności
Hydrokortyzon + woda	Dodanie innego rozpuszczalnika mieszającego się z zapisanym, zmiana rozpuszczalnika na inny za zgodą lekarza
Fenobarbital + woda	
Kwas salicylowy + olej rzepakowy	
Siarczan neomycyny + etanol	
Mentol + glicerol	
Niemieszanie się substancji	
Olej rzepakowy + woda	Wymiana części substancji na inne o podobnym działaniu, dodanie emulgatora, rozdzielenie na dwa leki
Spirytus kamforowy + woda	
Wysolenie	
Proteinian srebra + chlorowodorek morfiny lub chlorowodorek efedryny lub chlorowodorek adrenaliny lub chlorek sodu lub chlorek cynku	Wymiana rozpuszczalnika na inny lub rozdzielenie na dwa osobne leki
Niezgodności chemiczne	
Wytrącenie słabych zasad	
Chlorowodorek papaweryny + benzoesan sodu	Rozdzielenie niezgodnych składników na dwa osobne leki, zmiana formy substancji na nie powodującej niezgodności, właściwa kolejność połączenia składników. Uwaga: w niektórych przypadkach można zaobserwować niezgodność pozorną
Chlorowodorek efedryny + wodorowęglan sodu	
Fosforan kodeiny + sulfogwajakol	
Siarczan atropiny + woda wapienna	
Wytrącenie słabych kwasów	
Aminofilina + chlorowodorek papaweryny lub fosforan kodeiny lub syrop sosnowy lub chlorowodorek efedryny	Rozdzielenie niezgodnych składników na dwa osobne leki, zmiana formy substancji na nie powodującej niezgodności, właściwa kolejność połączenia składników
Diuretyna + nalewki lub syropy lub kwaśne wyciągi	
Fenobarbital sodowy + chlorowodorek papaweryny lub chlorowodorek morfiny, fosforan kodeiny lub syrop wiśniowy lub malinowy lub chlorek amonu (zależne od stężenia) lub bromek amonu (zależne od stężenia)	
Reakcja podwójnej wymiany	
Chlorek wapnia + benzoesan sodu lub salicylan sodu lub fosforan kodeiny	Należy sporządzić osobne roztwory z bromkami, jodkami i pozostałymi składnikami
Chlorek magnezu + węglan sodu	
Azotan srebra + chlorek sodu	
Siarczan cynku + benzoesan sodu	
Bromek sodu* + fosforan kodeiny lub siarczan chininy lub chlorowodorek papaweryny lub chlorowodorek morfiny *bromki o stężeniu>5%	

Jodek potasu* + chlorowodorek efedryny lub chlorowodorek papaweryny *jodki o stężeniu>5%	
Diuretyna + chlorek wapnia	
Reakcja redoks	
Sole żelaza + nadtlenek wodoru	Rozdzielenie niezgodnych składników na dwa osobne leki, zmiana formy substancji na nie powodującej niezgodności, dodanie przeciwutleniacza, właściwe opakowanie
Jod + fenol	
Jod + rezorcyna	
Witamina C + nadtlenek wodoru	
Sole bizmutu +światło słoneczne	
Reakcja kompleksowania	
Garbniki + pepsyna lub alkaloidy lub białka lub żelatyna	Rozdzielenie niezgodnych składników na dwa osobne leki, zmiana formy substancji na nie powodującej niezgodności, dodanie przeciwutleniacza, właściwa kolejność połączenia składników
Reakcja hydrolizy	
Pepsyna + etanol lub garbniki lub kwas solny	Rozdzielenie niezgodnych składników na dwa osobne leki, zmiana formy substancji na nie powodującej niezgodności
Alkaloidy, zwłaszcza tropanowe	
Glikozydy nasercowe	
Niektóre antybiotyki (penicylina, tetracykliny, detromycyna) + substancje alkalizujące (np. proteinian srebra, sulfacetamid sodowy) lub substancje zakwaszające (np. chlorowodorek efedryny, chlorowodorek kokainy, chlorowodorek prokainy)	
Tetracykliny + woda wapienna	
Detromycyna + woda wapienna	

4. Krople (*Guttae*) - płynne leki recepturowe

Krople są płynną postacią leku, przeznaczoną do stosowania wewnętrznego lub zewnętrznego, otrzymaną przez rozpuszczenie stałych substancji leczniczych w rozpuszczalniku, leku płynnym lub przez zmieszanie kilku leków płynnych.

Rozpuszczalnikiem najczęściej jest woda, etanol, glicerol lub ich mieszaniny, a także parafina ciekła i oleje roślinne.

Krople sporządzane są głównie w formie roztworów, rzadko w formie zawiesin czy emulsji. Mogą stanowić gotowy produkt leczniczy lub wchodzić w skład recepturowych preparatów leczniczych. W zależności od składu dzielimy je na jednoskładnikowe lub wieloskładnikowe. Zwykle przepisywane są w niewielkich ilościach od 5,0 do 30,0g, a czasami do 50,0g.

Recepturową postać cechuje:

- możliwość dostosowania dawki do indywidualnego pacjenta,
- sporządzenie jednorazowo niewielkich ilości preparatu o określonej przez farmaceutę trwałości,
- wykonanie leku w aptece,
- dawkowanie kroplami, ponieważ substancje lecznicze w nich zawarte są przepisywane w większym stężeniu niż w innych płynnych preparatach.

Ogólny sposób sporządzania preparatów dawkowanych w kroplach:

Otrzymuje się je przez rozpuszczenie substancji leczniczej w odpowiednim rozpuszczalniku, leku płynnym lub przez zmieszanie kilku płynnych preparatów leczniczych.

Sposób przyrządzania jest zgodny z zasadami przyjętymi dla roztworów, zawiesin, emulsji i mieszanek:

- w pierwszej kolejności należy sprawdzić receptę i wpisane dawki oraz zgromadzić potrzebny sprzęt (zlewki o odpowiedniej wielkości, podkładki pergaminowe do odważania substancji stałych, butelkę z ciemnego szkła z dopasowaną nakrętką i kroplomierzem, szklaną bagietkę, wagę do proszków, odpowiednią sygnaturkę),
- jeżeli w skład recepty wchodzi tylko składniki płynne (np. nalewki, olejki eteryczne) to możemy odważyć je bezpośrednio do wytarowanej butelki i zmieszać,
- jeżeli w skład recepty wchodzi substancje stałe (oprócz składników płynnych) to:
 - ✓ najpierw do zlewki odmierza się kolejno przepisane składniki płynne i miesza,

- ✓ odważone substancje stałe należy kolejno rozpuszczać w odpowiednim rozpuszczalniku lub wcześniej przygotowanej mieszaninie,
- ✓ jeżeli w skład recepty wchodzi roztwór wodny, sporządza się go w pierwszej kolejności, a następnie dodaje pozostałe składniki płynne,
- ✓ wszystkie składniki grubokrystaliczne i trudno rozpuszczalne (np. mentol, chlorowodurek efedryny) należy przed rozpuszczeniem rozetrzeć w moździerzu,
- w przypadku roztworów rzeczywistych należy je uprzednio przesączyć i przelać do butelki,
- krople należy wydać z kroplomierzem, butelkę oznaczyć odpowiednią sygnaturką z opisem,
- bardzo istotne jest dopasowanie szczelnego zamknięcia; rozszczelnienie opakowania może spowodować:
 - ✓ częściowe wyparowanie rozpuszczalnika (np. etanolu z nalewki), a w następstwie zmiany w stężeniu leku, co może przełożyć się na aplikowanie błędnej dawki,
 - ✓ niekorzystne oddziaływanie czynników zewnętrznych (światło, para wodna, temperatura).

4.1. Krople do użytku wewnętrznego (*Guttae ad usum internum*)

Krople do użytku wewnętrznego mogą być sporządzane w aptece według recepty lekarskiej lub produkowane przemysłowo w buteleczkach z kroplomierzem. Na etykiecie znajduje się informacja w ilu kroplach zawarta jest dawka lecznicza.

Krople te najczęściej mają nazwę określającą ich działanie terapeutyczne:

- krople nasercowe (*Guttae cardiacae*),
- krople uspokajające (*Guttae sedativae*),
- krople żołądkowe (*Guttae stomachicae*),
- krople rozkurczowe (*Guttae spasmolyticae*).

Krople do użytku wewnętrznego wykonywane w praktyce aptecznej:

- powinny być klarowne,
- zawierają substancje z należące do wykazu A, B lub N, płynne wyciągi roślinne i olejki eteryczne,
- zawierają jako rozpuszczalnik: wodę, etanol, glicerol lub ich mieszaniny,
- przeważnie nie zawierają substancji poprawiających smak czy zapach, ponieważ zazwyczaj, zażywa się je na cukrze lub po rozcieńczeniu wodą, mlekiem lub innym napojem (np. herbatą),
- do alkoholowych wyciągów roślinnych (nalewki, wyciągi, alkoholatury) nie dodaje się wody, ponieważ nawet niewielki jej dodatek może spowodować wytrącenie osadu, uniemożliwiając dokładne dawkowanie leku,
- do ich sporządzania nie powinno stosować się roztworów pomocniczych. Roztwór taki sporządza się ex tempore w sytuacji, gdy potrzebna jest bardzo mała ilość składnika stałego, wykorzystuje potrzebną ilość a resztę wylewa,

- należy pamiętać, że w kontakcie z niektórymi sokami, zwłaszcza cytrusowymi (np. grejpfrutowym*) może dochodzić do interakcji.

Uwaga

() Sok grejpfrutowy zawiera m.in. flawonoidy. Niektóre z nich, np.: naryngenina czy kwercetyna hamują aktywność enzymów CYP3A, powodując spowolnienie procesu metabolizmu wielu leków, w następstwie czego we krwi może utrzymywać się ich wysokie stężenia (większe niż zalecane). Podobne właściwości posiadają m.in.: pomarańcza (pomelo), pomarańcza gorzka i sweetie (mieszaniec grejpfruta z pomarańczą olbrzymią).*

Interakcję z sokiem grejpfrutowym mogą tworzyć m.in.: blokery kanału wapniowego (stosowane w leczeniu nadciśnienia), leki przeciwhistaminowe, leki hipolipemiczne (lowastatyna, symwastatyna), leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu HIV i AIDS oraz cyklosporyna (stosowana między innymi w immunosupresji po przeszczepieniu narządów). Wzrost stężenia któregośkolwiek w/w leków skutkuje niepożądanymi i niebezpiecznymi działaniami ubocznymi:

- w przypadku blokerów kanału wapniowego stężenie leku zwiększa się wielokrotnie (3–10 razy), przyczyniając się do obniżenia ciśnienia tętniczego przy pionizacji ciała i bólów głowy,
- zahamowanie metabolizmu leków przeciwhistaminowych zwiększa stężenie leku stwarzając ryzyko groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca,
- cyklosporyny - znaczny wzrostu ciśnienia krwi wraz z napadem drgawek.

Ten typ interakcji zalicza się do niebezpiecznych ze względu na rodzaj leków, których metabolizm zostaje zahamowany. Może on nawet stanowić zagrożenie dla życia.

Przeciwdziałanie: spożyć sok grejpfrutowy w czasie krótszym niż 6 - 10 godzin przed przyjęciem leku lub po nim.

Dawkowanie

Ponieważ krople do użytku wewnętrznego mogą zawierać substancje silne lub bardzo silne, to zawsze należy dokonać kontroli dawek:

- obliczenie średniej masy jednej kropli,
- przeliczenie ilości kropli zażywanych jednorazowo i dobowo na masę leku,
- wyliczenie ilości substancji leczniczej zawartej w dawce jednorazowej i dobowej,
- porównanie z dawkami maksymalnymi,
- ewentualne obniżenie dawek.

Ze względu na wyższe stężenie substancji czynnych niż w pozostałych płynnych postaciach leku krople dawkowane są za pomocą kroplomierza. Zwykle dawki jednorazowe leków powinny być zawarte w 5 do 30 kropli (ale nie więcej niż 50).

Dla ułatwienia dawkowania stosuje się kroplomierze znormalizowane dołączone do preparatu lub buteleczki z zakraplaczem umocowanym w zakrętce.

Zależności od rodzaju płynu, jego i napięcia powierzchniowego masa pojedynczej kropli gęstości płynu może być inna:

- masa kropli zależy od:
 - ✓ rodzaju cieczy i jej gęstości,

- ✓ lepkości,
- ✓ napięcia powierzchniowego,
- ✓ kształtu kroplomierza, z którego wypływa,
- Farmakopea Polska zawiera przydatne tabele podające masę pojedynczej kropli oraz ilość kropli zawartych w 1 gramie dla różnego rodzaju cieczy:
 - ✓ opierają się one na pomiarach z użyciem kroplomierza standardowego – stosując taki zakraplacz uzyskuje się największą dokładność:
 - kroplomierz standardowy zgodnie z FP, powinien być wykonany ze szkła bezbarwnego z okrągłym otworem w jego dolnym końcu o średnicy 3 mm, o płaskiej powierzchni i kącie prostym wobec osi,
 - ✓ 20 kropli wody w temp. $20 \pm 1^\circ\text{C}$, spuszczone swobodnie z kroplomierza, przy stałym wypływie 1 kropli na sekundę powinno ważyć $1000 \pm 50\text{mg}$,
 - ✓ masa pojedynczej kropli leku płynnego mieści się w granicach od 10 do 50mg,
 - ✓ masę kropli nalewek wynosi 19mg, co odpowiada ciężarowi 1 kropli nalewki *ValerianaeTinturae*,
 - ✓ dla kropli, złożonej z płynów o różnej gęstości, oblicza się średnią ilość kropli otrzymaną z 1 g mieszaniny lub średnią masę jednej kropli tej mieszaniny i sprawdza się przepisaną dawkę.

Sposoby obliczania masy jednej kropli leku:

- w przypadku zapisu takich samych ilości płynnych składników na receptce obliczymy średnią masę kropli. Obliczamy metodą analogiczną do obliczania masy łyżki mikstury,
- w przypadku, gdy mamy w receptce dodatkowo substancję stałą, to w odróżnieniu od obliczenia mikstury, masę substancji stałej w kroplach doliczamy do masy tego rozpuszczalnika, w którym dana substancja jest rozpuszczona.

Tabela 14. Masa pojedynczej kropli oraz ilość kropli zawartych w 1 gramie.

Rodzaj cieczy	Ilość kropli w 1 g	Masa kropli (mg)
Acidum hydrochl. 10%	21	48
Acidum lacticum	34	29
Aluminium subaceticum sol.	21	28
Aqua destil.	20	50
Chloroformium	56	18
Ethanloum 96%	65	15
Ethanolum 70%	55	18
Formaldehydum 40%	32	31
Glicerolum 86%	23	43
Methylum salicylicum	35	29
Nicethamidum sol.	30	33
Oleum anisi	42	24
Oleum camphoratum	45	22
Oleum carvi	42	24
Oleum citri	51	20

Oleum foeniculi	42	24
Oleum lavandulae	51	20
Oleum menth. pip.	51	20
Oleum thymi	51	20
Paraffinum liquidum	45	22
Pix liquida	36	28
Sirupus simplex	18	56
Solutio Iodi spirituosa	55	18
Tinct. belladonnae	53	19
Tinct. convallariae	53	19
Tinct. valeriane	53	19

Podane w tabeli ilości i wielkości kropli mogą się nieznacznie różnić (różny sposób zaokrąglenia, warunki badania).

W recepturze do wykonywania obliczeń pomocne są też ogólnie dostępne kalkulatory. Przy ich pomocy można szybko obliczyć, ile kropli dodać, aby uzyskać pożądaną masę lub jaką ilość gramów wprowadzić w czasie rozliczania recepty, jeśli podano liczbę kropli.

Krople nasercowe (*Guttae cardiacae*)

- przykładowy skład: nalewka z konwalii mianowana (*Convallariae tinctura titrata*), nalewka z głogu (*Crataegi tinctura*), nalewka z waleriany (*Valeriana tinctura*),
- zastosowanie: wspomagająco w łagodzeniu objawów niewydolności serca; wykazują łagodne działanie uspokajające (tonizujące), słabe działanie zwiększające siłę skurczu mięśnia sercowego; stosowane są też jako środek pomocniczy w bardzo łagodnych objawach niewydolności krążenia,
- sposób stosowania: doustnie 2-3 razy dziennie 30–60 kropli (1/4–1/2 łyżeczki),
- zawierają w swoim składzie etanol; lek przyjęty zwłaszcza w dawce większej niż dawka zalecana, może ograniczać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Krople uspokajające (*Guttae sedativae*)

- przykładowy skład: *Extractum compositum* (1:2) ex *Valerianae radicae* (korzeń kozłka), *Melissae herba* (ziele melisy), *Archangelicae radicae* (korzeń arcydzięgla), *Lupuli strobili* (szyszki chmielu), *Lavendulae florum* (kwiat lawendy) (25,0 cz.; 25,0 cz.; 20,0 cz.; 15,0 cz.; 15,0 cz.), ekstrahent etanol 60% (V/V),
- zastosowanie: w stanach zwiększonego napięcia nerwowego, uczucia niepokoju, lęku, uczucia zagrożenia lub pobudzenia,
- sposób stosowania: o ile lekarz nie przepisze inaczej: dorośli i młodzież powyżej 12 lat 2,5-5 ml 1-3 razy dziennie; nie zaleca się stosowania u dzieci (zawartość etanolu),

- zawierają w swoim składzie etanol; lek ogranicza zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

Krople żółdkowe (*Guttae stomachicae*)

Krople żółdkowe – duża różnorodność składu jednak, niezależnie od firmy je produkującej, zawierają w składzie w równych proporcjach nalewki:

- kozłkową (*Valerianae tinctura*), miętową (*Menthae piperitae tinctura*), z dziurawca (*Hyperici tinctura*), nalewkę gorzką (*Amara tinctura*) z korzenia goryczki (*Gentianae radix*), liści bobrka trójlistnego (*Menyanthidis fol.*) oraz z owocni pomarańczy gorzkiej (*Auranti amari pericarpio*),
- zastosowanie/działanie: w leczeniu niestrawności, brak łaknienia, bólu brzucha; działanie rozkurczające, żółciopędne, żółciotwórcze oraz przeciwzapalne.

Nalewka gorzka:

- działanie: pobudzająco łaknienie i wydzielanie soku żółdkowego; wpływa na wydzielanie śliny, a także enzymów trawiennych w przewodzie pokarmowym; wtórnie wpływa na wydzielanie żółci.

Korzeń kozłka:

- działanie: uspokajające; działa łagodnie rozkurczająco na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, dróg żółciowych, moczowych oraz obwodowych naczyń krwionośnych.

Liść mięty pieprzowej:

- działanie: głównym składnikiem czynnym jest olejek eteryczny (bogaty w terpeny: mentol - ok. 50% olejku oraz menton- 20%); stosowany wewnętrznie w objawowym leczeniu zaburzeń trawienia; pobudza wydzielanie żółci oraz syntezę kwasów żółciowych (dzięki zawartości flawonoidów i kwasów fenolowych); wykazuje łagodne powierzchniowe działanie znieczulające oraz działanie rozkurczające na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, co wynika z wpływu mentolu na transport błonowy jonów wapnia w mięśniach.

Ziele dziurawca:

- działanie: rozkurczające, żółciopędne, żółciotwórcze oraz przeciwzapalne (dzięki zawartości flawonoidów).

Krople rozkurczowe (*Guttae spasmolyticae*)

- duża różnorodność składu: krople rozkurczowe oparte są na wyciągach roślinnych, mieszkankach ziołowych oraz alkoholowych nalewkach do spożycia doustnego. W ich skład wchodzi m.in.: ekstrakty z mięty pieprzowej,

dziurawca, rumianku, prawoślazu, kozłka lekarskiego oraz związki czynne jak papaweryna,

- zastosowanie/działanie: mają właściwości rozkurczające mięśnie żołądka i przewodu pokarmowego, zapobiegają wzdęciom, normalizują pracę jelit, regulują wydzielanie soków trawiennych i żółci (dzięki związkom gorzcowym, fitosterolom, kwasom polifenolowym - kwiat rumianku, korzeń arcydzięgla, ziele bylicy piołunu, pietruszka, kminek); dodatkowo stosowane w stanach zapalnych przewodu pokarmowego, przy chorobie wrzodowej.

Uwaga:

- schorzenia wynikające z nadmiernego skurczu mięśni w obrębie jamy brzusznej mogą mieć podłoże zarówno nerwowe, jak i mięśniowe.



Przykłady recept

Rp.

50% Sol. Metamizoli natriaci 30,0

M.f. guttae

Metamizol sodu:

- właściwości: biały lub prawie biały krystaliczny proszek, bardzo łatwo rozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w etanolu 96%,
- działanie: przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne, uspokajające i zmniejszające napięcie mięśni gładkich.



Sporządzanie:

- do wytarowanej zlewki należy odważyć 15 gramów wody i ogrzać,
- na gorąco rozpuścić 15 gramów metamizolu sodu,
- po całkowitym rozpuszczeniu substancji uzupełnić rozpuszczalnik, który odparował w czasie ogrzewania,
- roztwór przelać do butelki z ciemnego szkła lub tworzywa sztucznego (zaopatrzyć w kroplomierz).

Rp.

2% Sol. Codeini phosphatis 40,0

M.f. guttae

Kodeiny fosforan:

- właściwości: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek lub małe, bezbarwne kryształy, bardzo łatwo rozpuszczalny w wodzie, trudno rozpuszczalny lub bardzo trudno rozpuszczalny w etanolu 96%,
- działanie: przeciwbólowe, przeciwkaszlowe - hamuje napady ostrego, suchego kaszlu, podrażnienie strun głosowych.



Sporządzanie:

- w wytarowanej zlewce należy rozpuścić 0,8g fosforanu kodeiny w 39,2g wody,
- roztwór przelać do butelki z ciemnego szkła lub tworzywa sztucznego (zaopatrzyć w kroplomierz),
- ***Uwaga:*** leku nie powinno się sporządzać bezpośrednio w butelce z ciemnego szkła (utrudnia to znacząco kontrolę rozpuszczenia surowca).

Rp.

Phenobarbitali natrici 0,15

Cardiamidi liq. 10,0

Adonidis vern. trae 30,0

M.f. guttae



Sporządzanie:

- sól sodową fenobarbitalu należy rozpuścić w roztworze niketamidu,
- następnie dodać nalewkę z miłka wiosennego i dokładnie wymieszać,
- roztwór przelać do butelki z ciemnego szkła lub tworzywa sztucznego (zaopatrzyć w kroplomierz).

Fenobarbital sodowy:

- właściwości: biały lub prawie biały, higroskopijny krystaliczny proszek, łatwo rozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w etanolu 96%,
- działanie: wykazuje działanie uspokajające, nasenne, większe dawki stosowane są w leczeniu padaczki.

Cardiamid (*Nicethamidum*):

- właściwości: gęsta, oleista ciecz lub krystaliczna masa, bezbarwna lub bladożółta, rozpuszczalna w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych,
- działanie: działa pobudzająco na ośrodkowy układ nerwowy, szczególnie na ośrodek oddechowy i naczynioruchowy; krótkotrwale i nieznacznie podnosi ciśnienie tętnicze krwi.

Nalewka z miłka wiosennego:

- właściwości: brunatno zielona ciecz o swoistym zapachu i gorzkim smaku,
- działanie: stosowana w recepturowych kroplach nasercowych; działa wzmacniająco na skurcze serca, słabo uspokajająco i moczopędnie.

4.2. Krople do użytku zewnętrznego (*Guttae ad usum externum*)

Krople do użytku zewnętrznego otrzymywane są tak jak roztwory do użytku zewnętrznego, przez rozpuszczenie substancji leczniczych w określonym

rozpuszczalniku. W praktyce aptecznej najczęściej stosowanymi rozpuszczalnikami są: woda, etanol, gliceryna, oleje roślinne, parafina ciekła.

W preparatach recepturowych najpowszechniej przepisywanymi substancjami czynnymi są: atropina, pilokarpina, środki ściągające, przeciwzapalne (np. hydrokortyzon) i miejscowo znieczulające, a także antybiotyki i sulfonamidy. Stężenie środka leczniczego wyrażane jest w procentach (najczęściej stosowane stężenia: 0,1 – 2%, rzadziej do 10%).

Leki, te wprowadzane np. do uszu czy nosa, dawkowane są kroplami w ilości 1 – 2 kropli, bez obliczania zawartej w nich dawki.

Krople do użytku zewnętrznego sporządzane są w aptece lub produkowane fabrycznie w niewielkich ilościach (5-10 g). Zależnie od sposobu podania wyróżniamy:

- krople do oczu,
- krople do uszu,
- krople do nosa,
- krople do płukań.

Krople do uszu (*Guttae otologicae*)

Dyskomfort w obrębie ucha najczęściej objawia się bólem, obrzękiem, wypływem cieczy, ropy, uciskiem, swędzeniem w kanale słuchowym, zatkaniem lub ograniczeniem słuchu (niedosłuch). Krople te w celu uzyskania działania miejscowego wprowadza się do ucha zewnętrznego, które oddzielone jest od ucha wewnętrznego błoną. Najczęstsze objawy zapalenia ucha to nasilony ból ucha, swędzenie w kanale słuchowym, czasem niedosłuch oraz ciecz lub ropa wypływająca.

Krople do uszu stosowane są w postaci roztworów rzeczywistych, koloidalnych lub emulsji. Rozpuszczalnikiem może być woda, lecz ze względu na lepszą zdolność rozpuszczania woszczyny (niż woda) często stosuje się rozpuszczalniki wodno-organiczne zawierające etanol, glikol lub glicerol. Dzięki temu lek recepturowy w większym stopniu dociera do błony i wywiera skuteczniejsze działanie miejscowe.

Krople do ucha najczęściej zawierają w swoim składzie:

- substancje lecznicze o działaniu antyseptycznym jak: antybiotyki, kwas borowy, rezorcynol lub związki srebra,
- hydrokortyzon o działaniu przeciwzapalnym,
- wodorowęglan sodowy na bazie glicerolu (*) – ich mieszanina skutecznie rozpuszcza zalegającą woskowinę,
- w kroplach do ucha dla dzieci znajdują się też leki na bazie olejków roślinnych. Pomagają one usunąć nagromadzoną w przewodzie słuchowym woskowinę. Zmniejszają też odczuwany ból i łagodzą podrażnienie. W większości stosuje się je od 3-ego roku życia,
- etanol w stężeniach od 30 do 70° - jako rozpuszczalnik.

(*) **Glicerol** z punktu widzenia jego stosowania w kroplach do uszu wykazuje dwie istotne podstawowe cechy:

- jego oleista konsystencja powoduje łagodne przyleganie do skóry w miejscu aplikacji i odpowiada za jego właściwości ochronne,
- higroskopijność glicerolu, sprawia, iż podany miejscowo usuwa wodę z obrzękniętych tkanek (efekt osmotyczny) w wyniku czego zmniejsza się obrzęk, a w efekcie nasilenie bólu,
- dzięki w/w właściwościom glicerol zmiękcza woskowinę i pomaga w jej usunięciu prowadząc do zniesienia dolegliwości występujących w stanach zapalnych ucha.

Krople do ucha w zależności od składu mogą być wykonywane w warunkach aseptycznych.



Przykłady recept

Rp.

<i>Mentholi</i>	<i>0,05</i>
<i>Acidi borici</i>	<i>0,05</i>
<i>Glyceroli</i>	<i>5,0</i>
<i>M.f. guttae</i>	
<i>D.S. Krople do uszu</i>	



Sporządzanie:

- przygotować butelkę z dopasowaną nakrętką i zakraplaczem,
- do wytarowanej zlewki odważyć 5 gramów glicerolu, delikatnie ogrzać i na ciepło rozpuścić kwas borowy,
- do roztworu dodać rozpuszczony w małej ilości etanolu mentol i wymieszać,
- roztwór przelać butelki z ciemnego szkła; butelkę zakręcić i zaopatrzyć w sygnaturę z opisem.

Mentol:

- właściwości: przezroczyste kryształy, nierozpuszczalne w wodzie, rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych (np. metanol, etanol, tłuszcze),
- działanie – pobudza zakończenia nerwowe, powoduje wrażenie chłodu, działa słabo miejscowo znieczulająco, dezynfekująco, przeciwświądowo.

Acidum boricum:

- właściwości: występuje w postaci białego lub prawie białego krystalicznego proszku lub bezbarwnych błyszczących płatków tłustych w dotyku, a także białych lub prawie białych kryształów; słabo rozpuszczalny w wodzie (w temp. 20 °C stęż. maks. wynosi 4,7%) – rozpuszczalność ta rośnie wraz z temperaturą (20°C – 4.72g; 25°C – 5.7g; 80°C – 19.10g; 100°C – 23.57g); rozpuszczalny w etanolu 96, łatwo rozpuszczalny w glicerolu 85% oraz we wrzącej wodzie,

- działanie: stosowany tylko do użytku zewnętrznego jako łagodny antyseptyk, wykazuje słabe działanie przeciwzapalne.

Rp.

Acidi borici 1,0
 3% *Sol. Hydrogenii peroxydati* 7,0
Spir. Vini 70° 30,0
M. f. guttae
D.S. Krople do uszu



Sporządzanie:

- kwas borny rozpuścić w wodzie na ciepło,
- następnie roztwór przesączyć i po ostudzeniu dodać roztwór nadtlenu wodoru,
- wszystkie roztwory: 3% wodę utlenioną, 3% roztwór kwasu bornego i etanol 70°, połączyć w butelce z ciemnego szkła (zaopatrzyć w kroplomierz),
- butelkę szczelnie zakręcić i zaopatrzyć w sygnaturę z opisem.

Wodoru nadtlenek 3%:

- właściwości: bezbarwna ciecz o charakterystycznym zapachu,
- działanie - bakteriobójcze, oczyszczające rany i drobne zadrapania, przyczynia się do zmiękczenia strupów,
- **Uwaga:** stosowanie nadtlenu wodoru do leczenia i czyszczenia uszu niesie za sobą dużą ilość zagrożeń, ponieważ może uszkodzić delikatne tkanki naskórka; nie usuwa woskowiny, może ją jedynie zmiękczyć.

Rp.

2% *Sol. Argentini proteinici* 10,0
M.f. guttae
D.S. Krople do uszu



Sporządzanie:

- aby zapewnić całkowite rozpuszczenie substancji tworzącej roztwór koloidalny, należy odważoną ilość wody umieścić w parownicze, a na jej powierzchnię rozsypać cienką warstwę proteinian srebra, pozostawiając do rozpuszczenia, mieszając.

Proteinian srebra:

- właściwości: żółtobrunatne, błyszczące łuski lub żółtobrunatny proszek, rozkładający się pod wpływem światła, bardzo łatwo rozpuszczalny w wodzie (tworzy koloidalne roztwory o zasadowym odczynie), praktycznie nie rozpuszczalny w etanolu 760 g/l; zawiera nie mniej niż 7,5% i nie więcej niż 8,5% srebra; posiada prawie niewyczuwalny zapach,

- działanie - wykazuje działanie bakteriobójcze znajdując zastosowanie w laryngologii, dermatologii, okulistyce czy w urologii. Związki srebra wiążą się z enzymami bakteryjnymi poprzez grupy funkcyjne o charakterze kwasowym (np. przez grupy tiolowe), co prowadzi do unieczynnienia enzymów. Związki srebra łączą się również z proteinami tkanek, tworząc barierę chroniącą przed wnikaniem drobnoustrojów.

Krople do nosa (*Guttae rhinologicae*)

Błona śluzowa jamy nosowej pokryta jest nabłonkiem migawkowym, który dzięki mikrokosmkom ma dużą powierzchnię, co stwarza korzystne warunki do wchłaniania środków farmaceutycznych. Dlatego też krople do nosa stanowią postać leku stosowaną zarówno ogólnie jak i miejscowo.

Mają zastosowanie w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych czy alergii, w wspieraniu łagodzenia nieprzyjemnych objawów oraz w celach profilaktycznych.

Stosowane w stanach chorobowych zawierają w swoim składzie substancje lecznicze o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbakteryjnym, obkurczającym czy regenerującym śluzówkę nosa. W skład kropli do nosa mogą wchodzić leki gotowe.

Najczęściej lecznicze krople do nosa zawierają:

- chlorowodorek ksylometazoliny,
- cholorowodorek difenhydraminy i azotan nafazoliny,
- cholorowodorek oksymetazoliny.

Substancje te zwężają naczynia krwionośne śluzówki nosa, co pozwala na zminimalizowanie obrzęku błony śluzowej, pomagają w udrożnieniu nosa i niwelacji kataru zarówno w ostrych stanach zapalnych błony śluzowej nosa, jak i przy nieżycie alergicznym. Stosowane są też w sytuacjach nawracających infekcji górnych dróg oddechowych.

Krople do nosa dla dzieci zawierają łagodne związki, to m.in. preparaty z wodą morską bogatą w liczne minerały i mikroelementy. Są wykorzystywane w celu usunięciu śluzu z zatkanego nosa, a także nawilżenia i łagodzenia uczucia suchości w śluzówce.

Rozpuszczalnikiem kropli do nosa najczęściej jest woda i/lub izotoniczny roztwór chlorku sodu.

Wskazane jest doprowadzenie roztworów do izotoniczności (np. poprzez dodatek chlorku sodu), aby nie był hamowany ruch nabłonka migawkowego.

Spotyka się również w składzie kropli do nosa parafinę ciekłą. Nie jest ona jednak wskazana, ponieważ z powodu swej dużej lepkości hamuje ruch rzęsek nabłonka. Aby temu zapobiec można sporządzić krople do nosa w postaci emulsji (w/o) – przez emulgowanie roztworów wodnych poszczególnych substancji w parafinie ciekłej za

pomocą emulgatora – lanoliny. Tego typu emulsje nie wpływają tak niekorzystnie na ruch nabłonka migawkowego jak sama parafina ciekła.

Przeciwwskazane jest stosowanie do kropli do nosa glikolu propylenowego, który poraża całkowicie ruch nabłonka migawkowego.

Krople do nosa mogą być również zawiesinami, które przygotowuje się inaczej niż zwykłe zawiesiny. Zazwyczaj zapisane w nich środki farmaceutyczne są w bardzo małych ilościach i nie zachodzi potrzeba dodawania substancji zawieszających. Środki lecznicze należy dokładnie rozetrzeć i wymieszać z wodą (dodawaną porcjami).



Przykłady recept

Rp.

Ephedrini hydrochloridi 0,2

Sol. Natrii chloridi 0,9% ad 20,0

M.f. guttae

DS. Krople do nosa



Sporządzanie:

- przygotować butelkę z dopasowaną nakrętką i zakraplaczem,
- do wytarowanej zlewki odważyć wodę i rozpuścić w niej odważony na wadze proszkowej chlorek sodu,
- następnie rozpuścić chlorowodorek efedryny,
- roztwór przelać do butelki z ciemnego szkła, szczelnie zakręcić i zaopatrzyć w sygnaturę z opisem,
- **Uwaga:** izotoniczny roztwór chlorku sodu można użyć również z ampulek.

Chlorowodorek efedryny:

- właściwości: biały lub prawie biały krystaliczny proszek lub bezbarwne kryształy, łatwo rozpuszcza się w wodzie (ok. 0,8 g/100 ml) oraz etanolu 96%,
- działanie - obkurcza naczynia śluzówki nosa stąd też wskazany jest w stanach zapalnych błony śluzowej nosa; wykazuje działanie analeptyczne, podnosi ciśnienie krwi, pobudza psychicznie, rozszerza źrenice (ale nie ma wpływu na odruchy źrenic na światło).

Chlorek sodu:

- właściwości: bezbarwne lub białe sześciennie kryształy o słonym smaku, bardzo dobrze rozpuszcza się w wodzie, dobrze w kwasie mrówkowym i glicerolu, słabo w etanolu,
- działanie - stosowany w przypadku zaburzeń gospodarki elektrolitowej. Może być także wykorzystywany do miejscowego przemywania oczu, przepłukiwania

gardła i nosa. W stężeniu 0,9% znajduje zastosowanie jako środek nawadniający organizm, oraz jako środek do rozcieńczania i rozpuszczania różnych substancji leczniczych; stosowany również do inhalacji.

Rp.

Hydrocortisoni 0,25

Ephedrini hydrochloridi 0,2

Sol. Natrii chloridi 0,9% 20,0

M.f. guttae

DS. Krople do nosa



Sporządzanie:

- przygotować butelkę z dopasowaną nakrętką i zakraplaczem,
- hydrokortyzon jest trudno rozpuszczalny w wodzie, stąd należy zmikronizować go w młynku i dodać do przygotowanego roztworu chlorku sodu i chlorowodoru efedryny,
- roztwór przelać do butelki z ciemnego szkła z dopasowaną nakrętką i zakraplaczem, szczelnie zakręcić i zaopatrzyć w sygnaturę z opisem,
- roztwór jest w postaci zawiesiny, dlatego na butelce należy umieścić napis „Przed użyciem zmieszać”.

Hydrokortyzon:

- właściwości: biały lub prawie biały, krystaliczny proszek, praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie (320 mg/L w 25°C), trudno w etanolu 96% (średnio 15 mg/ml w 25°C),
- działanie/zastosowanie - hamuje przepuszczalność naczyń kapilarnych, zmniejsza obrzęk; hamuje procesy immunologiczne i wytwarzanie przeciwciał, pobudza wydzielanie żołądkowe; stosowany miejscowo wykazuje działanie przeciwobrzękowe, przeciwzapalne, przeciwuczuleniowe i przeciwsładowe.

Rp.

Neomycini 0,2

Hydrocortisoni 0,4

Sulfarinoli 20,0

M.D.S. Krople do nosa



Sporządzanie:

- przygotować butelkę z dopasowaną nakrętką i zakraplaczem,
- należy w pierwszej kolejności odważyć na wadze proszkowej hydrokortyzon i zawiesić go w niewielkiej ilości sulfarinolu, w ten sposób uniknie się wytrącenia się zbitego osadu (neomycyna),
- następnie dodać jego pozostałą ilość,

- na koniec po powierzchni otrzymanej zawiesiny rozsypać neomycynę i dokładnie wymieszać,
- roztwór przelać do butelki z ciemnego szkła
- butelkę szczelnie zakręcić i zaopatrzyć w sygnaturę z opisem.

Neomycyny siarczan:

- właściwości: biały lub żółtawobiały, higroskopijny proszek, trudno rozpuszczalny w etanolu 96% i bardzo łatwo rozpuszczalny w wodzie,
- działanie: bakteriobójcze, bakteriostatyczne, wskazany do stosowania miejscowo (w okulistyce, przy zakażeniach skóry, na rany i oparzenia).

Sulfarinol:

- właściwości: preparat gotowy - substancjami czynnymi preparatu są: nafazolina (powoduje skurcz naczyń włosowatych, zmniejszając obrzęk) i sulfatiazol (chemioterapeutyk o działaniu bakteriostatycznym),
- zastosowanie: przy krótkotrwałym, doraźnym leczeniu objawów przekrwienia błony śluzowej nosa – kataru, uczucia zatkania nosa, obrzęku błony śluzowej nosa spowodowanych przez stan zapalny związany z zakażeniem bakteryjnym.

Krople do płukania (*Guttae gargarismae*)

Krople do płukania to stężone roztwory środków farmaceutycznych, które po rozcieńczeniu wodą stosuje się do płukania jamy ustnej.

Leki recepturowe stosowane w chorobach jamy ustnej najczęściej mają postać:

- kropli do płukania gardła i jamy ustnej (stężone roztwory środków leczniczych, mogą zawierać również nalewki),
- zawiesiny do pędzlowania jamy ustnej.

W składzie kropli do płukania stosuje się głównie środki o działaniu:

- odkażającym - kwas salicylowy, mentol, tymol, formaldehyd, etanol,
- ściągającym - nalewka z pięciornika, nalewka z galasów,
- regenerującym - glicerynę, wodę, olejek miętowy, witaminę A (od 0,02 do 0,26%), witaminę E (od 0,01 do 2,87%).

Najczęstszymi wskazaniami do stosowania tych leków są stany zapalne w obrębie jamy ustnej, jak: afty, nadżerki, stany zapalne dziąseł, ale również bardziej rozległe choroby przyzębia, kandydozy czy zapalenie gardła.

Dla pacjentów cierpiących z powodu przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej gardła i/lub przeciążenia głosem gardła, bardzo ważne jest stałe nawilżanie i witaminowa regeneracja śluzówki. W takich przypadkach pomocne są płukanki o odpowiednio dobranym składzie i stężeniu składników. Zniszczona śluzówka gardła potrzebuje odpowiedniej dawki witamin A i E stosowanych miejscowo, czasu działania, nawilżającej postaci samego preparatu (woda i gliceryna). Płukanki działają przeciwbakteryjnie, przeciwgrzybiczo, dezynfekująco, ściągająco i regenerująco.

Płukanki na błony śluzowe gardła, zawierające witaminy A, D3 i E, zalecane są szczególnie:

- osobom cierpiącym na suchość gardła, ponieważ obok nawilżającego działania roztworu, witaminy dodatkowo regenerują błonę śluzową gardła i wzmacniają naturalne mechanizmy obronne organizmu,
- osobom po radioterapii - w łagodzeniu objawów występujących w obrębie jamy ustnej po radioterapii okolic głowy i szyi.



Przykłady recepturowych płukanek witaminowych

Rp.

Thymoli 0,5

Mentholi 1,0

Ethanoli 95° 50,0

M.f. guttae

D.S. Do płukania gardła. Kilka kropli na szklankę wody



Sporządzanie:

- do wytarowanej zlewki należy odważyć 48,5 etanolu, w którym rozpuszczamy tymol oraz mentol,
- uzyskany roztwór należy przelać do butelki z ciemnego szkła lub tworzywa sztucznego i zaopatrzyć w kroplomierz,
- butelkę szczelnie zamknąć i zaopatrzyć w sygnaturę.

Tymol:

- właściwości: - bezbarwne, przezroczyste kryształy, o charakterystycznym ostrym zapachu olejku tymiankowego, lekko ostry w smaku; łatwo rozpuszczalny w etanolu 96%(v/v), olejach tłustych i olejkach eterycznych, bardzo trudno rozpuszczalny w wodzie,
- działanie: działa bakteriobójczo, dezynfekująco, przeciwświądowo i wykrztuśnie; wskazania to świąd skóry, choroby jamy ustnej (np. w stomatologii przy leczeniu kanałowym zębów).

Mentol:

- właściwości: w recepturze może występować w dwóch odmianach: jako mentol racemiczny (krystaliczny proszek lub pryzmatyczne lub igłopodobne bezbarwne, błyszczące kryształy) lub posiadający lepsze właściwości, lewoskrętny izomer, czyli lewomentol (pryzmatyczne lub iglaste, bezbarwne, błyszczące kryształy); łatwo rozpuszczalny w etanolu 96%(v/v), olejach tłustych i parafinie ciekłej, bardzo trudno rozpuszczalny w glicerolu; praktycznie nierozpuszczalny w wodzie,
- działanie: powoduje pobudzenie zakończeń nerwowych dając wrażenie chłodu; działa słabo miejscowo znieczulająco, słabo dezynfekująco, przeciwświądowo; wskazania to nerwobóle, pokrzywki skórne, stany zapalne błon śluzowych gardła; stosowany również jako corrigens.

Rp.

<i>Iodi puri</i>	0,4
<i>Kalii iodidi</i>	4,0
<i>Vit. D3 liq.</i>	
<i>Vit. E liq.</i>	aa 20,0
<i>Ol. Menthae</i>	0,1
<i>Glycerini</i>	100,0
<i>M.f. sol.</i>	
<i>D.S. 15 kropli na ½ szklanki wody</i>	

**Sporządzanie:**

- odważyć jodek potasu i wodę oczyszczoną do zlewki,
- rozpuścić jodek potasu w wodzie (do sporządzenia roztworu jodku potasu należy użyć dwukrotnej ilości wody, 1cz. jodku potasu - 2 cz. wody), powstały roztwór posłuży do rozpuszczenia jodu,
- następnie odważyć przepisaną ilość jodu i dodać go do sporządzonego roztworu; rozpuszczamy dokładnie jod w roztworze jodku potasu – można w tym celu pozostawić roztwór na pewien czas, a następnie ponownie go zamieszać, aby mieć pewność, że kryształki jodu nie pozostały na dnie zlewki (nie rozpuszczony jod może podrażnić błonę śluzową),
- do uprzednio przygotowanej i wytarowanej butelki odważyć witaminę D₃ i E,
- odważyć glicerynę do butelki, w ilości pomniejszonej o masę wody (tj. masę wody potrzebną do rozpuszczenia jodku potasu kosztem gliceryny),
- do całości dodać roztwór jodu w jodku potasu, a na koniec olejek miętowy,
- całość wymieszać, a następnie butelkę szczelnie zamknąć i zaopatrzyć w sygnaturę.

Recepta ta ma wiele modyfikacji, np.:

- dodatek mentolu zamiast olejku miętowego – w takim przypadku mentol należy rozpuścić w preparacie z witaminy E, ponieważ w jego skład wchodzi olej, w którym mentol dobrze się rozpuszcza,
- dodatek witaminy A, która posiada w swej strukturze wiązania podwójne przez co może reagować z jodem. W tym przypadku, aby zachować właściwości leku należy rozdzielić niezgodne składniki poprzez sporządzenie 2 mieszanek, co wiąże się z niedogodnością dla pacjenta (konieczne skonsultowanie składu recepty z lekarzem).

Jod:

- właściwości: ma postać szarofioletowych, łamliwych blaszek lub drobnych kryształów o metalicznym połysku. Jod jest bardzo reaktywny chemicznie, posiada właściwości utleniające. Jest substancją bardzo trudno rozpuszczalną w wodzie, trudno rozpuszczalną w glicerolu i bardzo dobrze rozpuszczalną w roztworach jodków. Powoli sublimuje w temperaturze pokojowej, a jego pary mają charakterystyczną drażniącą woń,
- działanie: wykazuje właściwości odkażające, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze i wirusobójcze. Jego działanie antyseptyczne polega na

denaturacji białek strukturalnych i enzymatycznych drobnoustrojów. Jest wykorzystany do odkażania skóry, oczyszczania niewielkich otarć, zadrapań czy brzegów ran; stosowany przy pędzlowaniu migdałków (z gliceryną). Po rozcieńczeniu może służyć do płukania gardła.

Jodek potasu:

- właściwości: drobne białe lub bezbarwne kryształki, bez zapachu o słono-gorzkim smaku, które są łatwo rozpuszczalne w wodzie, rozpuszcza się w etanolu i glicerolu; jodek potasu w roztworze wodnym z jodem pełni rolę solubilizatora,
- działanie: wykazuje działanie przeciwzapalne i antyseptyczne (przeciwgrzybicze i przeciwbakteryjne) oraz antyoksydacyjne (wychwytuje wolne rodniki); zapobiega wychwytowi jodu radioaktywnego przez tarczycę (np. skażenia promieniotwórcze), także składnik leków na niedobór jodu oraz kropli nawilżających do oczu, np. podawany w kroplach do oczu ogranicza powstawanie zmętnień soczewki i ciała szklanego oka.

Uwaga: podrażnia skórę, błonę śluzową nosa i oczu oraz zaburza pracę układu pokarmowego, powodując szereg problemów żołądkowo-jelitowych.

Witamina D3 (cholekalcyferol):

- właściwości: organiczny związek chemiczny z grupy witamin D należący do grupy steroidów; dobrze rozpuszcza się w olejach tłustych, nie rozpuszcza się w wodzie; wykazuje dużą odporność na działanie wysokiej temperatury i nie ulega rozpadowi w okresie długotrwałego przechowywania,
- działanie: działanie przeciwkrzywicze, wspiera prawidłowe funkcjonowanie kości, mięśni, serca, układu odpornościowego, mózgu i skóry; przy odpowiednim poziomie przyczynia się do utrzymania twardości kości, a także zmniejszenia ryzyka rozwoju krzywicy u dzieci i osteoporozy u osób dorosłych; wzmacnia wchłanianie jonów: wapnia, fosforu i potasu; warunkuje prawidłowy wzrost oraz mineralizację kości i zębów (reguluje odkładanie się wapnia i fosforu w kościach); witaminy D są dostarczane do organizmu z pożywienia w postaci cholekalcyferolu i ergokalcyferolu lub prekursorów.

Witamina E:

- właściwości: stanowi grupę związków organicznych (tokoferoli i tokotrienoli); dobrze rozpuszcza się w olejach tłustych, nie rozpuszcza się w wodzie,
- działanie: warunkuje prawidłową strukturę i ochrania błony biologiczne; umożliwia syntezę niektórych lipidów; jest przeciwutleniaczem (dla nienasyconych kwasów tłuszczowych i witaminy A) dzięki czemu naturalnie spowalnia proces starzenia się komórek skóry czy organów wewnętrznych; wpływa na metabolizm mięśni i krzepnięcie krwi.

Witamina A:

- właściwości: dobrze rozpuszcza się w olejach tłustych, nie rozpuszcza się w wodzie,
- działanie: wpływa na proces widzenia, wzmacnia układ immunologiczny, może zapobiegać rozwojowi nowotworów, bierze udział w procesie produkcji czerwonych krwinek, a przy tym utrzymuje prawidłowy stan skóry, włosów i

paznokci;, ponadto odpowiada za prawidłowe namnażanie komórek błony śluzowej, które produkują śluz ochronny zapobiegający powstawaniu stanów zapalnych śluzówki; stosowana miejscowo razem z witaminą E pełni rolę naturalnego antyoksydantu, który chroni komórki śluzówki przed szkodliwym działaniem wolnych rodników,

- **Uwaga:** ludzki organizm nie syntetyzuje samodzielnie witaminy A.

Na rynku dostępnych jest wiele różnych, gotowych preparatów znajdujących zastosowanie w stomatologii, radioterapii i chemoterapii, min.:

- w stanach zapalnych dziąseł / zębów (np.: afty i inne owrzodzenia jamy ustnej, bóle w jamie ustnej),
- jako płyny korekcyjne stosowane przed i po chirurgii ustnej (leczenie zębów),
- w leczeniu zapalenia śluzówki (radioterapia / chemoterapia),
- w utrzymaniu higieny jamy ustnej podczas codziennej pielęgnacji,
- w celu uzyskania lepszej skuteczności zaleca się kojarzenie płukanek z pastami do zębów o tym samym działaniu.

Płyny do płukania jamy ustnej wykazują m.in.:

- działanie antyseptyczne, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze,
- przyspieszanie regeneracji uszkodzonego przyzębia, języka czy śluzówki jamy ustnej,
- przywrócenie odpowiedniego pH jamy ustnej,
- spowalnianie odkładania się płytki nazębnej,
- wzmocnienie szkliwa i tkanek miękkich,
- działanie wybielające,
- odświeżenie oddechu.

Mieszanka Parmy (*Gargarisma Parmy*):

- płukanka jest preparatem galenowym sporządzanym według przepisu oficynalnego (przepisywana przez stomatologów),
- charakteryzuje się specyficzną octowo-miętową wonią,
- preparat ma postać bezbarwnej, przezroczystej cieczy wykazującej małą stabilność fizykochemiczną, stąd sporządzana jest *ex tempore* i aby nie utracić swoich właściwości leczniczych powinna zostać zużyta w krótkim czasie,
- zastosowanie/działanie: wykazuje właściwości odkażające, ściągające i przeciwzapalne; przepisywana jest zazwyczaj po zabiegach stomatologicznych bądź w stanach zapalnych jamy ustnej; dodatkowo zawarta woda miętowa nadaje uczucia ochłodzenia i odświeża oddech:
 - ✓ roztwór stosuje się po rozcieńczeniu z wodą (może być dozowany kroplami lub łyżeczką/łyżką – np.: 1 łyżeczka na 1 szklankę wody bądź 1 łyżka stołowa na 1/2 szklanki wody),
 - ✓ nie zaleca się używania ciepłej wody, gdyż może powodować rozkład zawartej w płukance wody utlenionej.

Rp.

<i>Aquae Menthae pip.</i>	10,0
<i>Aluminii subacetatis sol.</i>	30,0
<i>3% Sol. Hydrogenii peroxidi</i>	180,0

**Sporządzanie:**

- Mieszanekę Parmy wykonuje się poprzez zmieszanie wody utlenionej z płynem Burowa i dopełnienie wodą miętową do przepisanej na receptę masy.

3% woda utleniona:

- właściwości: składnikiem czynnym produktu jest nadtlenek wodoru,
- działanie: lek stosowany w celach dezynfekcyjnych - do odkażania powierzchniowych ran, a po rozcieńczeniu także w stanach zapalnych jamy ustnej, w chorobach przyzębia i przepłukiwania kieszonek dziąsłowych.

Płyn Burowa (*Aluminii subacetatis solutio, Liquor Aluminii acetici*):

- właściwości: dostępny w aptece pod postacią gotowego roztworu:
 - ✓ roztwór zawiera zasadowy octanowinian glinu. Składa się on siarczanu glinu, strąconego węglanu wapnia, kwasu octowego (311 g/l) oraz wody,
 - ✓ przygotowanie płynu Burowa:
 - siarczan glinu rozpuszcza się na zimno w 250 cz. wody i sączy,
 - przesącz rozcieńcza się wodą do otrzymania roztworu o gęstości od 1,138–1,140 g/ml,
 - do roztworu dodaje się porcjami strącony węglan wapnia utarty z 70 cz. wody, a następnie kwas octowy i pozostawia w otwartym naczyniu na 72 godziny, co pewien czas mieszając,
 - na koniec ciecz znad osadu dekantuje się i przesącza; w razie potrzeby rozcieńcza się wodą do uzyskania stężenia ok. 8,5%,
- zastosowanie: w stłuczeniach i obrzękach zapalnych tkanek miękkich; stosuje się go na skórę, jednak nie należy go aplikować na otwarte rany oraz w obrębie twarzy i błon śluzowych, ponieważ zawiera zasadowy octan glinu.

Woda miętowa:

- właściwości: woda miętowa jest bezbarwną lub lekko opalizującą cieczą o zapachu mięty:
 - ✓ stanowi roztwór olejku mięty pieprzowej, przygotowany za pomocą zmieszania rozcierki olejkowej z talkiem w świeżo przegotowanej, odtlenowanej wodzie oczyszczonej i przesączeniu,
- działanie: jest to preparat galenowy będący wodą aromatyczną przyrządzaną według przepisu zawartego w FP III; najczęściej wykorzystywaną w recepturze jako corrigend lub solvens.

5.0. Preparaty do oczu (*Ophthalmica*) w recepturze aptecznej

Leki do oczu są jałowymi płynnymi, półstałymi lub stałymi preparatami leczniczymi przeznaczonymi do podania na gałkę oczną i na spojówkę lub do umieszczania w worku spojówkowym.

Preparaty lecznicze do oczu:

- mogą być wykonywane w recepturze aptecznej,
- są dostępne w gotowych postaciach leku (preparaty przemysłowe).

Monografia Farmakopei Polskiej zatytułowana *Ophthalmica* „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.

W monografii „**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 (maści, żele).

Preparaty lecznicze podawane są zewnętrznym na powierzchnię gałki ocznej lub do worka spojówkowego, ale też bezpośrednio do gałki ocznej, na przykład w postaci wstrzyknięć.

Wymagania dla preparatów do oczu

Specyfika miejsca ich aplikacji oraz wysokie wymagania stawiane preparatom okulistycznym sprawiają, że leki do oczu wymagają szczególnej troski w doborze substancji pomocniczych. Ich dobór uzależniony jest od właściwości substancji leczniczej oraz użytego rozpuszczalnika.

Leki do oczu powinny być jałowe. Chore lub zranione oko jest szczególnie podatne na zakażenia bakteryjne lub grzybicze. Brak jałowości może doprowadzić do poważnych uszkodzeń oka.

Według FP XII preparaty do oczu powinny być wytwarzane przy użyciu odpowiednich materiałów i metod, które pozwalają uzyskać jałowość, a także uniemożliwiają zanieczyszczenie preparatu i wzrost drobnoustrojów.

Jałowość można uzyskać poprzez:

- sporządzanie preparatów w warunkach aseptycznych,
- wyjaławianie surowców i preparatów leczniczych,
- dodatek środków konserwujących,
- stosowanie opakowań chroniących lek od zanieczyszczenia drobnoustrojami w czasie jego przechowywania, transportu i użytkowania w terminie ważności.

5.1. Krople do oczu (*Guttae ophthalmicae*)

Krople do oczu są to jałowe, pozbawione zanieczyszczeń mechanicznych, wodne lub olejowe roztwory, rzadziej zawiesiny zawierające jedną lub kilka substancji leczniczych; mogą zawierać dodatek substancji pomocniczych. Przeznaczone są do podania na rogówkę lub do worka spojówkowego.

Krople do oczu należą do najczęściej wykonywanych leków recepturowych.

Ta postać leku jest stosowana zarówno na uszkodzoną jak i nieuszkodzoną rogówkę. Zazwyczaj stosuje się je w miejscowym leczeniu stanów zapalnych przedniego odcinka gałki ocznej. Terapię ostrej infekcji należy rozpoczynać jak najszybciej, aby nie dopuścić do zbytniego namnożenia się drobnoustrojów chorobotwórczych.

Aby ich stosowanie było skuteczne ważna jest właściwa aplikacja. Najczęściej podaje się 1-2 krople leku bezpośrednio na rogówkę lub do worka spojówkowego. Pojemność worka spojówkowego jest ograniczona i maksymalnie może zatrzymać ok. 30 μ l płynu. Objętość jednej kropli waha się od 40 do 70 μ l (zależnie od rodzaju końcówki zakraplacza i średnicy jego wylotu). W praktyce oznacza to, że nawet jedna kropla ma objętość przewyższającą możliwość utrzymania się w worku spojówkowym. Pozostała część płynu zostaje wydalona na zewnątrz.

Po podaniu kropli do oka, tylko niewielka ilość substancji aktywnej zostaje wchłonięta na powierzchni rogówki. Większość jej część jest resorbowana przez spojówkę skąd naczyniami krwionośnymi dostaje się do układu krążenia. Dlatego leki o silnym działaniu ogólnym (np. Atropina) powinno się tak podawać, aby zminimalizować możliwość dostania się ich do krwiobiegu, np. przy zakrapianiu stosując przechylenie głowy w kierunku skroniowym (by ewentualny nadmiar wypłynął poza worek spojówkowy) lub przez uciskanie palcem okolic dolnego kanalika i woreczka łzowego, przez 2-3 minuty po podaniu kropli.

Krople do oczu sporządza się w formie:

- roztworów rzeczywistych (np. krople z siarczanem cynku, atropiną, pilokarpiną, jodkiem potasu),
- roztworów koloidalnych (np. roztwory zawierające srebro koloidalne),
- roztworów o zwiększonej lepkości (np. z pochodnymi celulozy),
- układów rozproszonych – zawiesin lub emulsji (np. z prednizolonem).

Klarowność kropli ocznych uzyskuje się poprzez sączenie preparatu. Roztworów koloidalnych i zawiesin nie sączy się.

Rozpuszczalnikiem jest woda podwójnie destylowana jałowa (woda do wstrzykiwań *Aqua ad iniectiones* lub woda wysoko oczyszczona *Aqua valde purificata*), olej roślinny jałowy lub mieszanina buforowa z dodatkiem środka konserwującego (jednego lub więcej), niekiedy środków zwiększających lepkość.

Krople do oczu muszą spełniać szereg wymogów, jak:

- jałowość,
- izotonia - uzyskanie ciśnienia osmotycznego zbliżonego do ciśnienia osmotycznego płynu łzowego,
- izohydria – równowaga kwasowo-zasadowa – odczyn zbliżony do odczynu płynu łzowego,
- klarowność - brak zanieczyszczeń mechanicznych,
- odpowiednia lepkość i napięcie powierzchniowe,
- w przypadku zawiesin, odpowiednia wielkość cząsteczek (90 % cząstek nie może przekraczać 20 µm).

W ich skład wchodzi:

- jedna lub kilka substancji czynnych,
- substancje pomocnicze,
- rozpuszczalnik (woda, olej roślinny lub mieszanina buforowa).

Na skład preparatów do oczu wpływa nie tylko charakter zawartej w nich substancji leczniczej, ale substancje pomocnicze o wielokierunkowym działaniu, a także postać leku.

Przykładem tego są krople do oczu, zawierające jako substancję leczniczą **deksametazon**. W zależności od rodzaju jego soli, preparaty te mają postać roztworu (fosforan sodowy deksametazonu, izonikotynian deksametazonu, sulfobenzoesan sodowy deksametazonu) lub zawiesiny (deksametazon). Preparaty te w zależności od postaci różnią się pod względem zastosowanych substancji pomocniczych:

- krople do oczu z deksametazonem w postaci roztworu:
 - ✓ są izotonizowane za pomocą chlorku sodu, rzadziej sorbitolu (*Dexagel*) lub glukozy (*Dexapos*),
 - ✓ ze względu na formę soli, odpowiedni odczyn tych preparatów zapewnia głównie bufor fosforanowy,

- ✓ niektóre z nich zawierają polimery zwiększające lepkość roztworu, takie jak powidon (*Dexa-sine*), hypromeloza (*Spersadex*, *Dispadex comp.*) czy karbomer (*Dexagel*),
- ✓ niektóre zawierają środki konserwujące, głównie chlorek benzalkoniowy,
- ✓ w większości kropli z deksametazonem w postaci fosforanu występuje wersenian sodu, pełniący funkcję stabilizatora,
- krople do oczu z deksametazonem w postaci zawiesiny (*Isopto-Max*):
 - ✓ są izotonizowane za pomocą chlorku sodu,
 - ✓ zawiesinę stabilizują: hypromeloza i polisorbate 20,
 - ✓ środek konserwujący stanowi chlorek benzalkoniowy.

5.1.1. Krople do oczu o zwiększonej lepkości

W przypadku niektórych kropli do oczu praktykowanym zabiegiem technologicznym jest zwiększanie ich lepkości. W efekcie działanie lecznicze leku jest dłuższe, zwiększa się też wchłanianie substancji leczniczych.

Substancje zwiększające lepkość, oprócz zwiększenia przylegania substancji leczniczej do tkanek oka, wykazują dodatkowo działanie powlekające i nawilżające, przez co zmniejszają ryzyko powstawania podrażnień. Niektóre z nich wykazują aktywność powierzchniowo czynną.

Zgodnie z Farmakopeą Polską krople o zwiększonej lepkości przygotowuje się:

- metodą wyjaławiania termicznego (np. w autoklawie),
- metodą sporządzania aseptycznego z jałowych składników.



Sporządzanie:

- należy rozpuścić substancję leczniczą, środki izotonizujące i konserwujące w połowie przepisanej ilości wody, uzyskując tym samym roztwór o dwukrotnie większym stężeniu substancji czynnej,
- następnie należy wyjałować go zgodnie z zalecaną metodą,
- na końcu, w warunkach aseptycznych, uzupełnić do przepisanej ilości jałowym roztworem substancji zwiększającej lepkość.

Uwaga:

- lepkość kropli do oczu nie powinna przekraczać 20 mPa.s. i powinna umożliwiać dawkowanie preparatu kroplami.

Praktykowanym zabiegiem technologicznym jest zwiększanie lepkości kropli do oczu przy użyciu polimerów:

- powodują wydłużenie czasu kontaktu substancji leczniczej z okiem, a tym samym uzyskanie efektu przedłużonego działania leczniczego:
 - ✓ dzieje się tak dzięki bioadhezyjnym właściwościom polimerów, które mają zdolność wiązania się z mucyną i nabłonkiem oka,

- polimery dodatkowo wykazują działanie powlekające i nawilżające, przez co zmniejszają ryzyko powstawania podrażnień:
 - ✓ właściwości te powodują, że krople o zwiększonej lepkości są zalecane w schorzeniach upośledzonego wydzielania łez (tzw. sztuczne łzy),
 - ✓ „sztuczne łzy” można stosować łącznie z innymi kroplami, ale należy zachować odpowiedni odstęp czasowy.

Wśród polimerów zwiększających lepkości roztworów przeznaczonych do oczu najczęściej stosuje się:

- metylocelulozę (MC), w stężeniu 2,5 g/L do 10 g/L,
- hydroksyetylocelulozę (HEC), w stężeniu 2,5 g/L do 5 g/L,
- hydroksypropylometylocelulozę (HPMC), w stężeniu 5 g/L,
- alkohol poliwinylowy (PAV), w stężeniu 14 g/L do 40 g/L,
- karmelozę sodową, poliwinylpirolidon.

Charakterystyka substancji

Hydroksyetyloceluloza (HEC):

- ma postać białego, żółtawego lub jasnoszarego proszku, granulatu bez smaku i zapachu; polimer rozpuszcza się w zimnej i gorącej wodzie, jest nierozpuszczalny w większości rozpuszczalników organicznych (np. etanol, aceton),
- roztwory HEC są stabilne w pH 2-12, mogą być wyjaławiane w autoklawie,
- stosowana głównie jako środek zwiększający lepkość, m.in. w kroplach do oczu (roztwory 0,2-0,6%),
- łagodzi podrażnienia oka, np. w stanach punktowego zapalenia rogówki lub zapalenia spojówek, łzawienia, niewyraźnego widzenia, zapalenia powiek,
- dostępny preparat – np. Sulfacetamidum.

Hydroksypropylometyloceluloza (HPMC, hypromeloza):

- jest pochodną celulozy należąca do substancji wiskoelastycznych stosowanych u pacjentów z zespołem suchego oka,
- ma postać proszku lub granulatu, rozpuszcza się w zimnej wodzie, nie rozpuszcza się w etanolu i acetonie,
- roztwory HPMC są stabilne w pH 3-11, mogą być wyjaławiane w autoklawie,
- wykazuje znaczne właściwości mukoadhezyjne, stosowana głównie jako środek zwiększający lepkość, m.in. w kroplach do oczu (roztwory 0,45-1%),
- jej wodny roztwór charakteryzuje się odpowiednią lepkością i elastycznością, dobrze przylega do powierzchni rogówki i zapewnia jej długotrwałe nawilżenie,
- delikatnie łagodzi podrażnienia oka wywołane czynnikami zewnętrznymi, takimi jak np. kurz, nasłonecznienie, zbyt długa praca przed komputerem,
- dostępny preparat – np. Artelac, Tears Naturelle II, Keratostill.

Alkohol poliwinylowy (PAV):

- ma postać żółtawobiałego proszku lub półprzeźroczystego granulatu,
- rozpuszcza się w wodzie, trudno rozpuszcza się w etanolu, praktycznie nierozpuszczalny w acetonie,

- stosowany jako czynnik stabilizujący w emulsjach lub środek zwiększający lepkość roztworów, np. w kroplach do oczu lub sztucznych łzach (0,25-3%),
- działa osłaniająco na nabłonek rogówki, łagodzi objawy podrażnienia związane z upośledzeniem wydzielania łez, na powierzchni oka tworzy równomierny, stabilny długo utrzymujący się film łzowy,
- dostępny preparat – np. Filmabak, Lacrimal, PVP-Comod.

Polimery o właściwościach mukoadhezyjnych

Do przedłużenia kontaktu substancji leczniczej z gałką oczną często stosowane są polimery o właściwościach mukoadhezyjnych:

- charakteryzują się zdolnością do tworzenia niekowalencyjnych wiązań z cząsteczkami mucyny, która jest głównym składnikiem warstwy śluzowej łez,
- dzięki przyczepności do gałki ocznej, zapewniają dłuższy czas kontaktu z rogówką,
- są rozpuszczalne w wodzie, dlatego też ulegają powolnemu rozpuszczeniu i wypłukiwaniu przez łzy:
 - ✓ utrzymują się w gałce ocznej tak długo, aż nie odnowi się fizjologiczna warstwa mucynowa lub gdy nie zostaną usunięte na skutek ruchu gałki ocznej i powiek.

Niekiedy łączy się je z środkami leczniczymi zwiększającymi zdolność wiązania wody przez struktury powierzchniowe oka oraz stabilizującymi rozpuszczalną w tłuszczach warstwę filmu łzowego przez co zapobiegają nadmiernemu wyparowaniu łez (np. kwas hialuronowy z ektoiną).

Polimery o silnych właściwościach mukoadhezyjnych:

- kwas hialuronowy, kwas poliakrylowy (karbomer), alginiany, chitozan, karmeloza sodowa, poloksamer.

Właściwości mukoadhezyjne wykazują też:

- kwas poligalakturonowy, ksyloglukany, gumy: ksantanowa, gellan, guar i skleroglukan, karageniany.

” Polimery inteligentne ”

Polimery inteligentne to substancje zwiększające lepkość i mające zdolność żelowania w trakcie aplikacji. To nowoczesna forma leku, która znalazły zastosowanie jako krople do oczu żelujące *in vivo*. Po aplikacji kropli na powierzchni gałki ocznej następuje sieciowanie polimeru z utworzeniem żelu.

Roztwory polimerów inteligentnych mają zdolność do zmiany konsystencji pod wpływem:

- podwyższenia temperatury,
- zmiany odczynu,
- aktywności jonowej,

- enzymów.

Przykładem inteligentnych polimerów są: guma gellan, guma ksantynowa, guma guar pochodne N-izopropylakrylamidu, kopolimery kwasu akrylowego, kopolimery polietylenoglikolu i polipropylenoglikolu, octanopropionian celulozy czy karagenian:

- guma gellan to polisacharyd rozpuszczalny w wodzie, mający zdolność tworzenia przejrzystych żeli w obecności kationów. Do utworzenia żelu wystarczające jest stężenie jonów sodu obecnych w filmie łzowym,
- guma ksantanowa to polisacharyd, którego wodne roztwory mają zdolność żelowania w obecności lizozymu,
- guma guar ma silne właściwości pęczniące, tworząc wysokolepkie koloidy,
- pochodne N-izopropylakrylamidu, kopolimery kwasu akrylowego, kopolimery polietylenoglikolu i polipropylenoglikolu mają zdolność żelowania pod wpływem temperatury (żelują już w zetknięciu z gałką oczną),
- octanopropionian celulozy w wyniku zmiany pH środowiska, żeluje z kwasowego roztworu w fizjologicznym pH 7,4,
- karagenian to naturalny rozpuszczalny w wodzie polimer, wykazuje właściwości żelowania podobne do gumy gellan (karagenian kappa wykazuje największą zdolność żelowania).

Charakterystyka substancji

Chitozan:

- nietoksyczny, biogodny i w pełni biodegradowalny polimer,
- zapewnia zwiększony czas działania leków na powierzchni oka,
- dobrze rozprzestrzenia się na powierzchni rogówki, a po wprowadzeniu do worka spojówkowego nie powoduje podrażnień,
- wykazuje też właściwości nawilżające i przeciwbakteryjne.

Guar hydroksypropylowy:

- substancja ta zamienia lepkość kropli w zależności od pH powierzchni oka,
- używany w przypadku, gdy krople zawierające metylcelulozę, karbomer lub powidon nie przynoszą ulgi.

Karbomer:

- karbomery są to syntetyczne polimery kwasu akrylowego o wysokiej masie cząsteczkowej (nazwa handlowa: Carbopole), mają właściwości bioadhezyjne,
- nie rozpuszczają się, jedynie pęcznią w wodzie, glicerolu i po neutralizacji w etanolu 95%, mogą być wyjaławiane w autoklawie,
- karbomer wykazuje dużą lepkość, malejącą w obecności elektrolitów i pod wpływem promieniowania UV,
- służy do zwiększania lepkości kropli do oczu nadając im odpowiednio dłuższy okres działania oraz do sporządzania mukoadhezyjnych żeli; dobra alternatywa w leczeniu zespołu suchego oka - w preparatach typu „sztuczne łzy”,
- działa dłużej i skuteczniej niż metylceluloza,
- mechanizm działania:

- ✓ karbomer, czyli kwas poliakrylowy ma właściwości hydrożelu o dużej lepkości wynoszącej około 4500 cP,
- ✓ jego fazę stałą stanowi kwas poliakrylowy, fazę płynną – woda. W fazie stałej, jest trójwymiarowym szkieletem z kwasu poliakrylowego, w którym, zamknięta jest woda. Po aplikacji leku, w momencie zamykania powiek następuje zagęszczenie szkieletu żelowego z jednoczesnym uwolnieniem cząsteczek wody. W momencie otwierania powiek przestrzenna struktura szkieletu kwasu poliakrylowego wraca do stanu poprzedniego, a cząsteczki wody ponownie się wbudowują.

Kwas hialuronowy:

- naturalny polimer współtworzący strukturę ciała szklistego oka:
 - ✓ wchodzi w skład filmu łzowego utrzymującego prawidłowe nawilżenie powierzchni oka - na powierzchni oka wiąże wodę zapobiegając jej parowaniu, przez co zmniejsza podrażnienia gałki ocznej,
- cechuje się bardzo dużą lepkością,
- jest związkiem biozgodnym i biodegradowalnym,
- zastosowanie w farmacji:
 - ✓ wiąże wodę na powierzchni oka przez co pełni rolę naturalnego czynnika nawilżającego (jedna cząsteczka kwasu hialuronowego jest w stanie związać ok. 250 cząsteczek wody),
 - ✓ jako substancja pomocnicza do otrzymywania kropli o zwiększonej lepkości - przedłuża kontakt substancji leczniczej z powierzchnią rogówki,
 - ✓ jako składnik kropli stosowanych w terapii „suchego oka”, najczęściej w stężeniu 0,1–0,3% – nawilża powierzchnię oka i stanowi barierę ochronną.

Metyloceluloza:

- to pochodna celulozy o właściwościach osmoprotekcyjnych (*),
- ma postać białego, jasnożółtego lub jasnoszarego proszku lub granulatu,
- w zimnej wodzie pęcznieje i tworzy dyspersję, która może być wyjaławiana w autoklawie; substancja jest nierozpuszczalna w etanolu i gorącej wodzie,
- zwiększa lepkość filmu łzowego oraz nawilża powierzchnię oka, ponadto pomaga w penetracji substancji nawilżających w głąb oka,
- znajduje zastosowanie w kroplach o średniej lepkości (1-2%),
- czas działania metylocelulozy jest dłuższy od poliwidonu, ale krótszy od kwasu hialuronowego,
- krople do oczu z metylocelulozą wymagają częstego podawania by uzyskać złagodzenie objawów,
- produkty sztucznych łez zawierające metylocelulozę powinny być środkami pierwszego wyboru w leczeniu zespołu suchego oka.

() Działanie osmoprotekcyjne:*

Związki o działaniu osmoprotekcyjnym mogą przechodzić przez błonę komórkową i penetrować do wnętrza poszczególnych komórek nabłonkowych. Zwiększają osmolarność komórek i przywracają równowagę osmotyczną przez przyciąganie płynów do ich wnętrza.

Poliwinylopirolidon (Poliwidon, Powidon):

- znajduje zastosowanie w kroplach o niskiej lepkości, gdyż w stosunkowo krótkim czasie uwalnia wodę,
- powidon nie wnika do wnętrza gałki ocznej, natomiast bardzo skutecznie nawilża i chroni powierzchnię oka, zwiększając trwałość filmu łzowego.

Triglicerydy (trójglicerydy):

- nadają śliskość i opóźniają parowanie łez z powierzchni oka,
- dzięki nim sztuczne łzy w znacznym stopniu naśladują działanie warstwy tłuszczowej filmu łzowego.

5.1.2. Krople do oczu w postaci zawiesin

W przypadku substancji trudno rozpuszczalnych krople do oczu przygotowuje się w postaci zawiesiny:

- do sporządzenia zawiesin należy użyć substancji leczniczej zmikronizowanej:
 - ✓ zapewni to optymalną skuteczność terapeutyczną, a jednocześnie wyklucza mechaniczne drażnienie powierzchni oka,
 - ✓ cząsteczki substancji leczniczej powinny być zmikronizowane do wielkości poniżej 20 μm . Przyjmuje się, że w przypadku wielkości cząstek o średnicy poniżej 10 μm drażnienie mechaniczne zredukowane jest do minimum,
 - ✓ zmikronizowanie przeprowadza się w warunkach aseptycznych przez rozcieranie w jałowym moździerzu; niekiedy pomocne jest rozpuszczenie substancji leczniczej z niewielką ilością lotnego rozpuszczalnika organicznego (np. etanolu, acetonu, chloroformu), który w trakcie energicznego ucierania w moździerzu szybko odparowuje,
- tak zmikronizowaną substancję czynną zawiesza się w jałowym rozpuszczalniku z wymaganymi substancjami pomocniczymi (np. w jałowej wodzie z dodatkiem substancji zwiększającej lepkość lub w jałowym oleju),
- zawieszone składniki mogą ulegać sedymentacji, ale po wstrząśnięciu preparat powinien wykazywać jednolite rozproszenie cząstek wystarczająco trwałe do podania właściwej dawki leku,
- opakowanie należy zaopatrzyć w sygnaturę z opisem „Przed użyciem wstrząsnąć”.

Krople w postaci zawiesiny zawierające dodatkowo substancje zwiększające lepkość wykazują efekt wydłużonego uwalniania substancji leczniczej.

Uwaga:

- te same polimery, które stosowane są w kroplach do oczu w postaci zawiesin, użyte w większym stężeniu tworzą hydrożele.

5.1.3. Krople do oczu w postaci emulsji

Apteki oferują również gotowe krople do oczu w postaci emulsji, do stosowania miejscowego do worka spojówkowego.

W warunkach fizjologicznych, odpowiednia wilgotność powierzchni rogówki zapewniana jest przez przylegającą do powierzchni oka cienką warstwę płynu łzowego. Jeśli ilość lub skład płynu łzowego ulegną zaburzeniu, występuje zjawisko wysychania rogówki i spojówek, co prowadzi do tzw. **zespołu suchego oka**, objawiającego się: podrażnieniem, pieczeniem, suchością, uczuciem piasku pod powiekami, bólem i nadwrażliwością na światło.

W tych przypadkach pomocne są krople do oczu w postaci lipidowej mikroemulsji składające się z fazy wodnej i fazy lipidowej (np. Restasis, zawierający cyklosporynę A). Stosunek zawartości nienasyconych kwasów tłuszczowych $\Omega 6/\Omega 3$ jest podobny, jak w warstwie lipidowej prawidłowego filmu łzowego. Submikroskopowe cząsteczki lipidowe rozproszone w mikroemulsji chronią powierzchnię oka, łącząc się z cienką hydrofobową barierą warstwy lipidowej naturalnego filmu łzowego. Łagodzą objawy podrażnienia oczu i utrzymują właściwe nawilżenie.

Składniki zawarte w preparacie przywracają równowagę wszystkich warstw płynu łzowego (warstwy lipidowej, wodnej i śluzowej), przykładowo:

- w skład fazy wodnej wchodzi m.in.: glicerol (środek izotonizujący), karbomer, emulgatory, które wiążą wodę, stabilizują i zwiększają lepkość emulsji,
- fazę olejową stanowią oleje roślinne lub mineralne, które wzmacniają i sprzyjają odbudowie (regeneracji) warstwy lipidowej płynu łzowego, zapobiegając parowaniu i nadmiernej osmolarności, oraz obniżają napięcie powierzchniowe, przywracając funkcję szybkiego rozprowadzania filmu łzowego.

Ta postać leku nadaje się tylko do substancji leczniczych bardzo dobrze rozpuszczalnych w oleju, który stanowi fazę wewnętrzną emulsji (o/w). Ponadto preparaty te wymagają dodatku emulgatorów, które często powodują podrażnienia.

Stosując krople w postaci emulsji należy zachować dużą ostrożność, ponieważ mogą powodować krótkotrwałe zaburzenia widzenia bezpośrednio po podaniu. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń/maszyn do momentu ustąpienia tych zaburzeń i powrotu prawidłowego, ostrego widzenia.

5.1.4. Krople do oczu w postaci roztworów olejowych

Zgodnie z zaleceniem Farmakopei Polskiej krople do oczu w postaci roztworu olejowego sporządza się 2 metodami:

- przez sączenie wyjaławiające przez filtr o wielkości porów nie większej niż 0,22 μm ,
- metodą sporządzania aseptycznego z jałowych substancji czynnych przez rozpuszczenie ich w jałowym oleju pozbawionym cząstek nierozpuszczalnych.



Sporządzanie:

- po rozpuszczeniu substancji leczniczej w oleju należy roztwór przesączyć przez suchy wyjałowiony sączonek klarujący do suchej jałowej butelki,

- butelkę szczelnie zakręcić i zaopatrzyć w sygnaturę z opisem.

Do sporządzania kropli stosuje się jałowe:

- specjalnie oczyszczone oleje roślinne (np. rycynowy, sezamowy, arachidowy),
 - ✓ olej rycynowy jest najczęściej stosowanym olejem w recepturze aptecznej kropli do oczu w Polsce. Olej ten stosunkowo trudno sączy się ze względu na dużą lepkość w porównaniu z innymi olejami (ok. 10–12 kropli na minutę przez sączek 0,2 μm w temperaturze pokojowej),
 - ✓ olej powinien zostać wcześniej przesączony, by usunąć zanieczyszczenia nierozpuszczalne; w tym celu można użyć sączka o średnicy porów 0,45 μm lub większej,
- oleje półsyntetyczne - triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha (Triglycerida saturata media (0868)),
- oleje syntetyczne - Miglyol 812 (rzadko).

Rozpuszczalniki olejowe łagodzą drażniące działanie leku oraz przedłużają znacznie czas jego kontaktu z powierzchnią oka. Leki olejowe nie wymagają dodatku środków konserwujących, ponieważ środowisko oleju nie sprzyja rozwojowi bakterii. Powinny jednak zawierać środki przeciwutleniające zabezpieczające olej przed jęłczeniem. W preparatach olejowych nie istnieje problem izotonii i izohydrii.

Wadą olejowych kropli do oczu jest ograniczona trwałość oleju oraz powodowanie zakłóceń w widzeniu po ich podaniu.

5.1.5. Substancje lecznicze

Farmakopea Polska opisuje szereg substancji leczniczych, wchodzących w skład kropli do oczu. Jednymi z najczęściej stosowanych są antybiotyki, substancje znieczulające, antyalergiczne czy też sterydowe.

Substancje lecznicze charakteryzujące się działaniem przeciwbakteryjnym wykorzystywane są też w celu ułatwienia badań dna oka, leczeniu jaskry i zaćmy, zespołu suchego oka czy chorób oczu wywołanych alergiami. W zależności od celu zastosowania dobiera się odpowiednie roztwory izotonizujące, buforujące, a także substancje konserwujące.

Recepturowe krople oczne zawierają najczęściej:

- Acidum boricum, Argentum nitricum, Atropinum sulfuricum, Chloramphenicolum, Homatropinum hydrobromicum, Kalium iodatum, Natrium bicarbonicum, Neomycinum sulfuricum, Pilocarpinum hydrochloricum, Scopolaminum hydrochloricum.

Niektóre substancje czynne, używane do sporządzenia jałowych leków recepturowych, można wyjaławiać suchym gorącym powietrzem lub promieniami UV (o ile to możliwe ze względu na ich właściwości fizykochemiczne), przykładowo:

- kwas borowy, chlorek cynku, tlenek cynku wyjaławia się w temperaturze 170°C przez 90 min.,
- chloramfenikol w temperaturze 100°C przez 120 min.,
- sulfacetamid, sulfanilamid w temperaturze 140°C przez 120 min.

5.1.6. Jałowość

Jałowość uzyskuje się poprzez stosowanie jałowych substancji, rozpuszczalników i roztworów pomocniczych, a także wykorzystując odpowiednie metody przygotowania kropli do oczu.

Gałka oczna jest wrażliwym narządem, dlatego preparatom ocznym stawia się specjalne wymagania. Jałowość zapewnia o braku w leku drobnoustrojów, których obecność mogłaby dodatkowo spowodować powikłania lub doprowadzić do trwałego uszkodzenia oka.

Krople stosowane na oko zranione lub po zabiegu chirurgicznym powinny być jałowe, lecz bez środków konserwujących, te bowiem mogą powodować podrażnienie.

W recepturze aptecznej leki do oczu najczęściej wykonywane są w łoży z laminarnym nawiewem powietrza, a także w skrzynkach aseptycznych lub boksie.

Przygotowanie do wykonania preparatu jałowego:

- należy zwrócić uwagę na wszystkie czynniki, które mogą stać się źródłem zanieczyszczenia mikrobiologicznego, tj.: pomieszczenie do pracy, nawiew powietrza, stosowana aparatura i utensylia, a także składniki i opakowanie leku:
 - ✓ przed rozpoczęciem pracy należy zdezynfekować wszystkie używane powierzchnie i stosowane urządzenia,
 - ✓ powietrze powinno być oczyszczane za pomocą filtrów (np. HEPA),
- osoba wykonująca powinna być ubrana w jednorazową odzież ochronną: kombinezon, ochraniacze na buty, maseczkę, czepek oraz rękawice nałożone na wcześniej umyte i zdezynfekowane dłonie (bez biżuterii).

Monografia narodowa Farmakopei Polskiej XII „Leki sporządzane w aptece” wskazuje trzy metody sporządzania preparatów jałowych, wśród których klasyfikuje się krople i maści oczne. O wyborze metody decyduje rodzaj substancji czynnej, z której sporządzany jest lek, rodzaj rozpuszczalnika bądź podłoża oraz rodzaj układu fizycznego, którym będzie przygotowywana postać leku.

W warunkach aptecznych można stosować:

- **metodę z zastosowaniem sączenia wyjaławiającego:**
 - ✓ stosowana jest dla substancji, które nie mogą być wyjaławiane termicznie,
 - ✓ wyjaławianie przeprowadza się przez sączenie przez filtry membranowe o nominalnej wielkości porów nie większej niż 0,22 μm $\pm$ 0,01 μm ,

- ✓ stosuje się dla roztworów o niskiej lepkości, w szczególności zawierających substancje termolabilne:
 - to kryterium spełniają roztwory rzeczywiste, pod warunkiem, że nie zawierają substancji zwiększających lepkość,
- ✓ roztwór przesącza się bezpośrednio do jałowej buteleczki stanowiącej opakowanie i zamyka jałową nakrętką z zakraplaczem w warunkach aseptycznych,
- ✓ przykładowo: sole srebra są silnymi utleniaczami, ulegają dość łatwo rozkładowi do tlenku srebra albo dalej do redukcji do metalicznego srebra. Temperatura, światło słoneczne i obecność reduktorów przyspieszają te procesy w znacznym stopniu. Dlatego dla kropli do oczu zawierających azotan srebra stosuje się metodę sączenia wyjaławiającego, która nie dopuszcza do degradacji składnika czynnego,
- ✓ wyjaławianie przez sączenie jest metodą zalecaną;
- **metodę wyjaławiania termicznego:**
 - ✓ metodę, w której produkt końcowy jest poddawany działaniu wysokiej temperatury przez określony czas (autoklaw) w ostatnim etapie sporządzania i/lub znajduje się w odpowiednim opakowaniu, które można temu działaniu poddać,
 - ✓ w przypadku kropli do oczu proces wyjaławiania przeprowadza się dla roztworu znajdującego się już w końcowym pojemniku (buteleczce), a nakrętkę (zakraplacz) zakłada się już po etapie wyjaławiania,
 - ✓ stosowana jest dla roztworów rzeczywistych i koloidalnych, ale podstawowym warunkiem jest termostabilność wszystkich składników kropli, by podczas wyjaławiania w autoklawie nie dochodziło do ich degradacji lub niezamierzonych reakcji między nimi;
- **metodę sporządzania aseptycznego z jałowych składników:**
 - ✓ wykorzystywana jest w przypadku braku możliwości wyjaławiania termicznego lub przez sączenie,
 - ✓ stosowana w procesie sporządzania kropli w postaci zawiesin, roztworów koloidalnych zawierających substancje termolabilne i roztworów olejowych o wysokiej lepkości,
 - ✓ wyjaławianie części składników przeprowadza się przed sporządzaniem leku, o ile pozwalają na to właściwości substancji będącej surowcem,
 - ✓ użycie jałowych składników i łączenie ich w warunkach aseptycznych jest powszechnie stosowaną metodą.

5.1.7. Substancje pomocnicze

Substancje pomocnicze stosowane w technologii leków do oczu można podzielić w zależności od ich właściwości i funkcji jaką pełnią w preparacie.

Wśród nich wyróżnia się substancje:

- zwiększające rozpuszczalność,
- izotonizujące,

- buforujące,
- zwiększające lepkość,
- przeciwutleniające,
- konserwujące,
- tenzydy.

Część z nich stosuje się także w innych postaciach leku, jednak niektóre są charakterystyczne jedynie dla leków do oczu. Substancje pomocnicze w zastosowanych ilościach nie mogą:

- wywierać własnego działania farmakologicznego lub drażniącego,
- mieć wpływu na dostępność biologiczną substancji czynnej,
- mieć wpływu na trwałość postaci leku,
- wywierać działania drażniącego lub toksycznego.

Substancje pomocnicze są niezbędnymi składnikami preparatów do oczu, decydującymi o odpowiedniej jakości tych leków i ich właściwościach aplikacyjnych. Każda z zastosowanych substancji pomocniczych pełni w preparacie ściśle określoną rolę, a ich użycie jest wnikliwie dobierane.

5.1.7.1. Substancje zwiększające rozpuszczalność

Istotnym problemem w technologii leków do oczu jest zbyt niska rozpuszczalność substancji leczniczych, niewystarczająca by osiągnąć w preparacie terapeutyczne stężenie leku. Rozwiązaniem problemu może być:

- zwiększenie rozpuszczalności tych związków poprzez dodatek współrozpuszczalnika,
- sporządzenie preparatu w postaci zawiesiny.

W skład kropli do oczu mogą wchodzić współrozpuszczalniki, jak:

- etanol,
- glicerol,
- glikol propylenowy,
- makrogole,
- solubilizatory micelarne (polisorbaty, Cremophor),

Tabela 15. Przykłady współrozpuszczalników w kroplach do oczu.

(na podstawie Rote Liste 2009 i Physician's Desk Reference 2008)

Współrozpuszczalniki	Zastosowanie w kroplach do oczu, gdy skład recepty zawiera m.in.:
Makogol 400	chloramfenikol, gramicydynę, indometacynę, prednizolonu octan
Glicerol	ketotifenu fumaran, retinolu palmitynian, tafluprost
Glikol propylenowy	gramicydynę, lewokabastyny HCl, trawoprost
Etanol	gramicydynę, retinolu palmitynian

Z tej grupy największe zastosowanie w lekach do oczu znalazły: makrogol 400 oraz polisorbaty 20 i 80. Polisorbat 80 często pełni dodatkowo rolę substancji zwilżającej w kroplach do oczu w postaci zawiesin.

5.1.7.2. Izotonia

W celu uniknięcia drażniącego działania preparatu na gałkę oczną, Farmakopea Polska zaleca, aby krople do oczu były izotoniczne z płynem łzowym, czyli wartość ciśnienia osmotycznego, poza przypadkami zamierzonymi, powinna zawierać się w przedziale 280 – 320 mOsm/l.

Uzyskujemy to poprzez dodatek substancji izotonizujących – związków obojętnych, które podwyższają ciśnienie osmotyczne do wartości ok. 300 mOsm/l, jak np.:

- chlorek sodu, azotan potasu, mannitol i sorbitol,
- glukoza - z powodu właściwości redukujących i możliwych interakcji, jako substancja regulująca ciśnienie osmotyczne jest stosowana rzadko i występuje tylko w nielicznych preparatach.

Tabela 16. Roztwory izotonizujące stosowane w kroplach do oczu.

Symbol oznaczenia	Skład roztworu izotonizującego	Masa (g)
A	roztwór chlorku sodu	9g/L
B	roztwór azotanu potasu (dla roztworów soli srebra)	16g/L
C	roztwór kwasu borowego	19g/L
D	Roztwór glukozy	50g/L

Brak izoosmotyczności, zwiększa ryzyko podrażnienia gałki ocznej powstające na skutek dużej różnicy ciśnień osmotycznych między aplikowanym preparatem, a płynem komórkowym. W niektórych przypadkach stosuje się roztwory hipertoniczne lub hipotoniczne. Zastosowane wysokiego terapeutycznego stężenia substancji leczniczej powyżej 3% ogólnej masy może powodować duży wzrost osmolarności aplikowanej postaci leku. Hipertoniczne roztwory choć mogą być przyczyną podrażnienia gałki ocznej, to na ogół są dużo lepiej tolerowane niż roztwory hipotoniczne.

Roztwory hipertoniczne:

- są lepiej znoszone przez oko od roztworów hipotonicznych, gdyż po wkropleniu do oka następuje ich szybkie rozcieńczenie w płynie łzowym,
- stosuje się je w szczególnych przypadkach, np. do likwidacji obrzęku w stanach zapalnych oka (np. 10% roztwór sulfacetamidu sodowego),
- nie można ich stosować w większych ilościach.

Roztwory hipotoniczne:

- są szczególnie niebezpieczne dla oka, ponieważ po wkropleniu mogą spowodować zmętnienie rogówki i/lub uszkodzenie komórek nabłonka spojówki,
- dopuszcza się podawanie słabo hipotonicznych roztworów o ciśnieniu osmotycznym około 200 mOsm/l, ze względu na możliwość nawodnienia komórek w zespole suchego oka,
- jeśli roztwór jest hipotoniczny, to należy go doprowadzić do izotoniczności przez dodatek substancji obojętnej:
 - ✓ najczęściej chlorku sodu, kwasu borowego lub dla związków srebra,
 - ✓ można też użyć mannitolu, sorbitolu, glicerolu lub glukozy.

Farmakopea podaje zestawy roztworów pomocniczych do sporządzenia kropli do oczu. W celu doprowadzenia kropli do oczu do izotonii z płynem łzowym należy stosować roztwory izotonizujące oznaczonych literami A, B, C i D (tab.16).

5.1.7.3. Odczyn roztworu

Krople do oczu powinny posiadać odpowiedni odczyn, najlepiej zbliżony do płynu łzowego (pH 7,0-7,4). W okulistyce stosuje się jednak substancje lecznicze o różnych właściwościach fizykochemicznych i różnym charakterze chemicznym, dlatego uzyskanie kropli o tym pH nie zawsze jest możliwe.

Ze względu na małą ilość wprowadzanych do oczu kropli i buforujące właściwości płynu łzowego Farmakopea Polska dopuszcza stosowanie kropli ocznych o pH w zakresie 3,5-8,5, chociaż najlepiej tolerowany jest węższy zakres pH (5–8,5).

W celu osiągnięcia żądanego pH podczas sporządzania niektórych kropli ocznych stosuje się roztwory buforowe, zwłaszcza w przypadkach słabej rozpuszczalności substancji czynnej i/lub braku trwałości w roztworze izohydrycznym. Składniki buforu muszą być zgodne ze składnikami postaci leku, nie może też dochodzić do niezamierzonych reakcji pomiędzy nimi.

Pożądaną izohydrię uzyskuje się najczęściej stosując:

- bufor fosforanowy (pH 6,0 -8,0):
 - ✓ najczęściej stosowany,
- bufor boranowy (pH 7,8 -10,6):
 - ✓ częsty składnik preparatów zawierających antybiotyki i substancje lecznicze trwałe w środowisku zasadowym,
 - ✓ bufor ten charakteryzuje się również działaniem przeciwdrobnoustrojowym,
- bufor cytrynianowy (pH 2,5–6,5) lub octanowy (pH 3,5–5,5):
 - ✓ jako substancje buforujące regulują pH, ale dzięki temu, że składają się z nieorganicznych kwasów i zasad oraz ich soli, będących elektrolitami, podwyższają także ciśnienie osmotyczne preparatów,
 - ✓ są rzadziej stosowane,
- trometamol (Tris, THAM, trihydroksymetyloaminometan) - to nieelektrolitowy bufor alkaliczny (pH 7,2–9) występujący w nielicznych lekach okulistycznych, zapewniający trwałość niektórym substancjom leczniczym, jak: diklofenak, emedastyna, timolol i trawoprost,

- dodatek roztworu wodorotlenku sodu lub kwasu solnego:
 - ✓ duża grupa preparatów handlowych nie wymaga dodatku buforów, a regulacja pH następuje poprzez dodatek wodorotlenku sodu lub kwasu solnego,
- roztwór glukozy 50g/l:
 - ✓ roztwór ten doprowadza krople do izotonii pomimo, że nie ma właściwości buforujących.

Sporządzanie roztworów izotonizujących i buforujących

Zarówno roztwory izotonizujące jak i buforujące sporządza się przez rozpuszczenie odpowiednich (dla danego roztworu) substancji w wodzie jałowej (można ogrzać do rozpuszczenia), przesączenie przez sączek klarujący do jałowych, hermetycznie zamkniętych butelek i wyjałowienie (autoklaw, temp. 121 °C ±2°C/20 min.),).

W celu sporządzenia roztworów izotonicznych z płynem łzowym kropli do oczu można się posługiwać ogólnodostępnymi tabelami. Wówczas należy przepisaną substancję leczniczą rozpuścić w ilości wody podanej w tabeli.

Tabela 17. Roztwory buforujące stosowane w kroplach wraz z przykładami substancji czynnych, z którymi mogą być stosowane.

Bufor	Symbol oznaczenia	pH	Skład buforu	Masa (g)	Substancja czynna
Cytrynianowy	D	7,7	Sodu cytrynian Woda	3,0 do 100,0	penicylina
Boranowy	E 1	7,2	Kwas borowy Tetraboran sodu Sodu chlorek Woda	1,1 0,2 0,2 do 100,0	0,5% roztwór detreomycyny
	E2	8,3	Kwas borowy Tetraboran sodu Woda	1,5 3,0 do 100,0	≥ 1% roztwór detreomycyny
	F1	9,0	Sodu chlorek Tetraboran sodu Woda	0,4 0,8 do 100,0	1% roztwór chlorowodorku tetracykliny
	F2	9,1	Tetraboran sodu Woda	1,6 do 100,0	2% roztwór chlorowodorku tetracykliny
Fosforanowy	G	6,5	Disodu wodorofosforan bezwodny Sodu diwodorofosforan bezwodny Sodu chlorek Woda	0,23 0,20 0,24 do 100,0	2% roztwór chlorowodorku pilokarpiny

Roztwory przechowuje się w szczelnie zamkniętych butelkach ze szkła obojętnego (np. butelki na płyny infuzyjne), w sposób zapewniający im jałowość po pobraniu, w miejscu chłodnym.

W praktyce aptecznej w celu doprowadzenia kropli do oczu do odpowiedniego pH stosujemy buforę oznaczone w Farmakopei literami D, E, F, G

5.1.7.4. Substancje pomocnicze zwiększające lepkość

Roztwory pomocnicze substancji zwiększających lepkość należy sporządzić w dwukrotnie wyższym stężeniu niż wymagane w kroplach ocznych.

Sporządzanie roztworów pomocniczych zawierających substancje zwiększające lepkość:

- roztwory pomocnicze metylocelulozy (MC):
 - ✓ otrzymuje się je przez zmieszanie odpowiedniej ilości MC z 1/3 potrzebnej ilości wody o temperaturze 80-90 °C; następnie roztwór oziębia się i uzupełnienie zimną wodą,
 - ✓ roztwory MC wyjaławia się w butelkach hermetycznie zamkniętych (temp. 120 °C ±2°C/20 min.),
 - ✓ **Uwaga:** niektóre gatunki MC tworzą zmętnienia/ strąty z niektórymi środkami konserwującymi (np. chlorek benzalkoniowy i octan/glukonian chlorheksydyny), dlatego każdą nową partię należy sprawdzić doświadczalnie czy nie tworzy takiej niezgodności:
 - w tym celu do 10,0 g 2% r-ru MC dodać 6 kropli mieszaniny środków konserwujących i pozostawić na 24 godziny, po tym czasie zmętnienie nie powinno powstać,
- roztwory pomocnicze hydroksyetylocelulozy i hydroksypropylometylocelulozy sporządza się przez rozpuszczenie odpowiedniej ilości substancji w wodzie o temperaturze 80-90 °C i wyjaławianiu w butelkach hermetycznie zamkniętych (temp. 121°C ±2°C/20 min.).

Przechowywanie:

- wyjałowione i hermetycznie zamknięte roztwory środków zwiększających lepkość przechowuje się w chłodnym miejscu nie dłużej niż 3 miesiące,
- po pierwszym pobraniu w warunkach aseptycznych termin przechowania wynosi do 1 miesiąca.

Zastosowanie roztworów o zbyt wysokiej lepkości nie jest wskazane, ponieważ może to doprowadzić do zacinania kanałków łzowych.

5.1.7.5. Substancje przeciwutleniające

W celu ochrony substancji leczniczych przed rozkładem na drodze utleniania do preparatów okulistycznych dodaje się substancje pełniące funkcję przeciwutleniaczy. Najczęściej są to związki o niższym potencjale oksydoredukcyjnym od zawartej w

preparacie substancji leczniczej. Dzięki temu łatwiej ulegają reakcji utleniania chroniąc przed rozkładem wrażliwe składniki leku.

Do stabilizacji:

- roztworów wodnych stosuje się:
 - ✓ związki siarki, jak pirosiarczyny sodu, siarczyny sodu, tiosiarczany sodu,
 - ✓ kwas askorbowy, acetylocysteinę, chlorowodorek cysteiny,
- roztworów olejowych stosuje się:
 - ✓ butylohydroksytoluen (BHT), butylohydroksyanizol (BHA), kwas palmitynoaskorbinowy, α -tokoferol, octan α -tokoferolu.

Skuteczność przeciwutleniaczy można zwiększyć za pomocą związków chelatujących. Ich rola polega na wiązaniu śladowych ilości jonów metali ciężkich, będących katalizatorami reakcji utleniania. Wśród nich najczęściej stosowanym jest wersenian disodowy (Na_2EDTA). Ponadto wersenian disodowy dodatkowo, dzięki kompleksowaniu jonów Ca^{2+} , hamuje rozwój mikroorganizmów w preparacie, zwiększając skuteczność zastosowanych środków konserwujących.

5.1.7.6. Konserwanty

Podanie leku bezpośrednio na gałkę oczną zawsze stwarza ryzyko zakażeń. Dlatego wszystkim preparatom okulistycznym stawia się bezwzględny wymóg jałowości, spełniany przez sporządzanie leków w warunkach aseptycznych i wyjaławianiu. Nadto wielokrotne pobieranie leku z opakowania może spowodować wtórne zakażenie bakteryjne narządu wzroku lub worka spojówkowego, a w konsekwencji doprowadzić do poważnych uszkodzeń oka.

Z tego powodu do leków do oczu wprowadza się środki konserwujące, które dzięki swym właściwościom bakteriobójczym i grzybobójczym, zapewniają jałowość leku także w trakcie jego stosowania. Związki te muszą być zgodne z pozostałymi składnikami leku, w tym z substancją czynną, przez cały okres przechowywania i stosowania kropli przez pacjenta. Nie mogą też wywoływać działania toksycznego i drażniącego na oko. Preparaty produkowane przemysłowo zawierają zwykle pojedyncze środki konserwujące. Ich skuteczność działania zostaje potwierdzona w teście konserwacji.

Związki konserwujące powinny:

- charakteryzować się szerokim spektrum działania względem bakterii Gram⁺ i Gram⁻ oraz grzybów,
- cechować się chemiczną i termiczną stabilnością.

Zastosowanie środka konserwującego jest uzależnione od:

- jego rozpuszczalności w wodzie,
- uzyskania żądanego stężenia w preparacie,
- jego trwałości i aktywności przeciwdrobnoustrojowej w roztworze o danym odczynie.

W niektórych przypadkach w użyciu są mieszaniny środków konserwujących w ściśle określonych stężeniach.

Do stosowanych środków konserwujących należą:

- związki z grupy IV-rzędowych soli amoniowych:
 - ✓ **chlerek benzalkoniowy:**
 - wykazuje działanie na bakterie Gram-dodatnie, słabsze na Gram-ujemne oraz na grzyby i niektóre wirusy,
 - występuje praktycznie we wszystkich kroplach oraz w żelach do oczu,
 - część z preparatów zawiera dodatkowo wersenian disodowy (Na_2EDTA), który dzięki właściwościom kompleksującym zwiększa skuteczność chlorku benzalkoniowego,
 - jako 4-rzędowa sól amoniowa posiada pewne właściwości drażniące oraz wykazuje adsorpcję do opakowań z tworzyw sztucznych,
 - wykazuje interakcje z tworzywami wykorzystywanymi do produkcji miękkich soczewek kontaktowych, co może spowodować zmianę ich zabarwienia i/lub zmętnienie,
- alkohole: alkohol benzylowy, chlorobutanol, alkohol β -fenyloetylowy, fenoksyetanol,
- parabeny: hydroksybenzoesan metylu, hydroksybenzoesan propylu:
 - ✓ pomimo, że nie wykazują ubocznych działań jak chlorek benzalkoniowy ich zastosowanie w handlowych lekach do oczu jest znikome,
- benzoesan sodu i kwas sorbowy - są obecne w preparatach zawierających witaminę A i diklofenak sodu,
- Octoxinol 40 (niejonowy związek powierzchniowo-czynny) - składnik preparatów z ketorolakiem (Acular i Acular LS),
- octan i glukonian chlorheksydyny oraz grupa związków rtęciowych (azotan, boran i octan fenylortęciowy, Tiomersal) - w lekach handlowych występują rzadko,
- „zanikające środki konserwujące” stosowane na powierzchnię oka - określenie to dotyczy efektu bakteriobójczego w wyniku silnego działania utleniającego - po upływie 30-60 sekund pod wpływem światła środki te ulegają rozkładowi do wody, tlenu oraz jonów sodu i chlorkowych, nie wywołując podrażnienia gałki ocznej.

Dodatek środków konserwujących do kropli ocznych często powoduje u pacjentów dyskomfort (drażnienie/ pieczenie). Stąd większość lekarzy zaleca wykonywanie leków ocznych bez konserwantów. Obecnie coraz częściej lek wydaje się pacjentowi w opakowaniach jednodawkowych, które nie zawierają dodatku substancji konserwujących.

W aptece przygotowuje się roztwory pomocnicze zawierające środki konserwujące, oznaczone od K1 do K7 (tab.18), zwykle w stężeniu 100-krotnie wyższym niż jest wymagane w gotowym preparacie. Wszystkie roztwory po sporządzeniu, powinny być przesączone przez sączonek klarujący, następnie wyjałowione w temp. $121^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C} / 20$ min. i przechowywane w ciemnych butelkach.

Zamknięcie butelek zakrętkami z zakraplaczem umożliwia odmierzenie roztworu środków konserwujących kroplami:

- tabele podają ilość kropli jaką należy dodać do 10 g kropli ocznych,
- należy pamiętać, że masa kropli z zakraplacza jest zależna od wielu czynników – należy najpierw ustalić jaka liczba kropli odpowiada masie roztworu stężonego koniecznego do zakonserwowanie 10 g kropli do oczu.

Tabela 18. Roztwory pomocnicze zawierające substancje konserwujące.

Symbol oznaczenia	Skład roztworu pomocniczego	Masa (g)
K1	Chlorek benzalkoniowy Octan lub glukonian chlorheksydyny Woda	0,5 g 1,0 g 100,0 g
K2	Roztwór chlorku benzalkoniowego	5,0 g/l
K3	Roztwór boranu fenylortęciowego	1,0 g/l
K4	Roztwór azotanu fenylortęciowego	2,0 g/l
K5	Roztwór tiomersalu	20,0 g/l
K6	Alkohol β -fenyloetylowy	Płyn nie rozcieńczony
K7	Hydroksybenzoesan metylu Hydroksybenzoesan propylu Alkohol β -fenyloetylowy Woda	0,65 g 0,35 g 4,00 g do 1000,0 g

Uwaga:

- roztwory: boranu fenylortęciowego, azotanu fenylortęciowego, tiomersalu oraz hydroksybenzoesan metylu i propylu należy sporządzić przez rozpuszczenie tych substancji w podwyższonej temperaturze,
- jeżeli do konserwowania dodaje się mieszaniny Nipaginy A, P i alkoholu β -fenyloetylowego, to wówczas należy substancję leczniczą rozpuścić we wcześniej przygotowanym roztworze hydroksybenzoesanów, a następnie dopiero dodać alkohol β -fenyloetylowy w odpowiedniej ilości.

5.1.7.7. Środków zmniejszające napięcie powierzchniowe płynu łzowego

Obecność w płynnych postaciach leków do oczu środków zmniejszających napięcie powierzchniowe płynu łzowego (tzw. tenzydów) powoduje zwiększenie zwilżalności rogówki. Efektem tego jest zwiększenie wchłaniania substancji leczniczej oraz jej równomierne rozproszenie na powierzchni gałki ocznej. Jednakże z powodu działań ubocznych tych substancji, w preparatach okulistycznych stosuje się je w ograniczonym zakresie.

Z tenzydów zastosowanie mają głównie: chlorek benzalkoniowy i polisorbát 80.

5.1.7.8. Nierozpuszczalne zanieczyszczenia

Krople do oczu będące roztworami powinny być przezroczyste i wolne od nierozpuszczalnych cząstek. Wszystkie roztwory użyte do sporządzania kropli muszą być sączone przez sączki klarujące przed wyjałowieniem termicznym.

Badania przeźroczystości roztworu:

- badania obecności zanieczyszczeń nierozpuszczalnych w kroplach do oczu przeprowadza się metodą wizualną,
- obserwacja roztworu prowadzona na tle ekranu białego i czarnego nie może wykazać obecności jakiegokolwiek cząstki nierozpuszczalnej.

5.1.8. Sporządzanie roztworów pomocniczych

Roztwory substancji pomocniczych uzyskuje się poprzez rozpuszczenie pożądanej substancji w jałowej wodzie (w przypadku niektórych związków należy użyć podwyższonej temperatury rozpuszczalnika), następnie przesączenie ich przez sączek klarujący i wyjałowienie w temperaturze $120^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ przez 20 min.

Wyjątkiem są roztwory zwiększające lepkość – w tym przypadku nie zaleca się ich sączenia.

Tak przygotowane roztwory można przechowywać przez 3 miesiące, jednakże po pobraniu pierwszej porcji roztworu można go przechowywać już tylko przez 30 dni.

5.1.9. Technika przygotowania kropli ocznych w warunkach jałowych

Przepisywane przez lekarzy okulistów krople oczne są najczęściej wodnymi roztworami rzeczywistymi, bez substancji zwiększających lepkość. Sporządzanie preparatów w warunkach jałowych polega na wprowadzeniu substancji leczniczych i pomocniczych do jałowego rozpuszczalnika lub podłoża, kolejno wyjałowieniu i umieszczeniu w jałowym opakowaniu końcowym.

Wyróżnia się dwie podstawowe metody wyjaławiania kropli ocznych:

- metoda sączenia wyjaławiającego,
- metoda wyjaławiania termicznego.

Sporządzenie kropli do oczu w postaci roztworu rzeczywistego rozpoczyna się od sprawdzenia, jakich roztworów pomocniczych i środków konserwujących będziemy musieli użyć do przygotowania kropli. Uzależnione jest to od substancji czynnych zawartych w zleconym przez lekarza leku.

W obydwu przypadkach przygotowanie opiera się na rozpuszczeniu substancji leczniczej w określonej ilości jałowej wody lub roztworze pomocniczym oraz dopełnieniu do wymaganej ilości właściwymi roztworami izotonizującymi i buforującymi.

Na koniec dodaje się odpowiednią ilość środka konserwującego (zwykle od 2 do 6 kropli na 10 ml kropli). W przypadku wykonywania większych ilości tych samych kropli, warto na tym etapie przygotować jednorazowo większą ich objętość, np. 250 ml, a następnie sukcesywnie rozlać je do mniejszych buteleczek.

Tak otrzymany jednorodny roztwór wyjaławiamy:

- metodą sączenia wyjaławiającego – roztwór należy przesączyć przez filtr membranowy, o określonej średnicy porów ($0,22\ \mu\text{m}$) bezpośrednio do jałowej buteleczki,
 - ✓ nie sączymy roztworów koloidalnych, zawiesin i preparatów półstałych,
- metodą wyjaławiania termicznego - gotowy roztwór w opakowaniu końcowym (buteleczce), poddaje się działaniu wysokiej temperatury ($120^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) przez 20 minut. Nakrętkę jałową zakłada się po etapie wyjaławiania.

W przypadku substancji, które nie mogą być wyjaławiane termicznie lub przez sączenie (np. termolabilne roztwory koloidalne) roztwór można sporządzić przez połączenia jałowych składników:

- metoda polega na rozpuszczeniu lub zawieszeniu substancji leczniczej, warunkach aseptycznych, w odpowiednim jałowym roztworze izotonicznym lub buforowym. Otrzymany roztwór należy przenieść do jałowej butelki i zamknąć jałową nakrętką z zakraplaczem.

Zasady obowiązujące przy wytwarzaniu kropli w warunkach aptecznych:

- jeśli ilość jałowej wody, jaką należy użyć do uzyskania izotonicznego roztworu jest mniejsza niż 20% przepisanej ilości kropli, wtedy substancję leczniczą powinno rozpuścić się bezpośrednio w roztworze izotonizującym,
- jeśli jałowa woda stanowić będzie ponad 90% pojemności przepisanego leku, substancję leczniczą powinno rozpuścić się tylko w wodzie, z pominięciem roztworu izotonizującego,
- krople oczne w postaci zawiesin – cząstki substancji leczniczej powinny być mniejsze niż $20\ \mu\text{m}$,
- krople o zwiększonej lepkości - należy rozpuścić substancję leczniczą, środki izotonizujące i konserwujące w połowie przepisanej ilości wody uzyskując tym samym roztwór o dwukrotnie większym stężeniu substancji czynnej. Następnie należy wyjałowić go zgodnie z zalecaną metodą i warunkach aseptycznych uzupełnić do przepisanej ilości jałowym roztworem substancji zwiększającej lepkość.

5.1.10. Opakowania

Opakowania leków muszą chronić preparat przed wpływem czynników zewnętrznych, zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi oraz uszkodzeniem mechanicznym.

Opakowanie stanowiące integralną część sporządzonej postaci leku musi zapewniać jego trwałość podczas przechowywania i stosowania. Nie może mieć żadnego wpływu na zmianę działania leku, co oznacza, że nie może wchodzić w reakcje ze składnikami preparatu.

W przypadku kropli do oczu dodatkowo należy zwrócić uwagę na jałowość opakowań do leków ocznych. Zawartość opakowania wydawanego z apteki jest jałowa. Zawsze należy poinformować pacjenta w jaki sposób powinien prawidłowo aplikować lek.

Jałowość opakowań:

- w aptece butelki szklane wyjaławia się suchym gorącym powietrzem lub nasyconą parą wodną stosując np. suszarki komorowe lub próżniowe,
- butelki z tworzyw sztucznych, nakrętki i zakraplacze wyjaławia się tlenkiem etylenu lub promieniowaniem jonizującym,
- dopuszcza się też wyjaławianie nakrętek i zakraplaczy przez ogrzewanie w temperaturze 90°C przez co najmniej 30 minut w roztworze wodnym środka konserwującego (np. dioctanu chloroheksydyny 0,1 g/L lub chlorku benzalkoniowego 0,05 g/L). Po tym czasie zakraplacze i/lub nakrętki należy opłukać jałową wodą oczyszczoną lub wodą do wstrzykiwań wyjałowioną.

Opakowania kropli do oczu:

- butelki do wielokrotnego pobierania leku:
 - ✓ wykonane są ze szkła oranżowego lub tworzywa sztucznego o pojemności nie większej niż 10 ml, zamknięcie stanowi nakrętka z zakraplaczem lub z ergonomiczną końcówką dostosowaną do kształtu oczu, na butelce należy umieścić etykietę z emblematem oka,
 - ✓ wodne preparaty kropli do oczu umieszczane w typowych pojemnikach wielodawkowych (butelki z kroplomierzem) powinny zawierać środek konserwujący we właściwym stężeniu, z wyjątkiem preparatów, które same mają właściwości przeciwdrobnoustrojowe,
 - ✓ nie dodaje się środków konserwujących, gdy lekarz umieści na recepcie adnotację zabraniającą ich dodawania - najczęściej w przypadkach zranionego oka lub bezpośrednio po zabiegach chirurgicznych - w tym przypadku, o ile to możliwe, krople do oczu powinny być umieszczane w opakowaniach jednodawkowych,
- pojemniki jednodawkowe tzw. **minimsy**:
 - ✓ obecnie powszechnie stosowanym opakowaniem kropli do oczu w recepturze aptecznej są tzw. minimsy, będące pojemnikami jednodawkowymi z tworzywa sztucznego (polietylenowe lub polipropylenowe, bez plastyfikatora) o pojemności nie większej niż 2 ml,
 - ✓ w warunkach aseptycznych jałowe minimsy napełnia się wyjałowionym przez sączenie roztworem preparatu, a następnie zamyka przez stopienie górnej części pojemnika (należy sprawdzić szczelność pojemnika). Ta technologia pozwalają na przygotowanie kropli bez dodatku środków konserwujących, także z substancjami o krótkim terminie ważności,
- do leku recepturowego umieszczonego w opakowaniu musi zostać dołączona etykieta apteczna. Etykieta powinna zawierać wszystkie ważne informacje, takie jak: adres i nazwa apteki, imię i nazwisko pacjenta, skład leku, sposób użycia leku, imię i nazwisko osoby wystawiającej receptę, czytelny podpis osoby sporządzającej lek, data sporządzenia leku, warunki przechowywania i okres przydatności do użycia.

W zależności od środka konserwującego i jego stężenia w roztworze istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia działania drażniącego lub innych niepożądanych skutków, zwłaszcza w przypadku długotrwałej terapii. Dlatego też w praktyce aptecznej coraz częściej stosuje się nowoczesne opakowania umożliwiające sporządzenie kropli do oczu bez dodatku substancji konserwujących, przy zachowaniu odpowiedniej trwałości leku.

Stosowane są różnego rodzaju rozwiązania konstrukcyjne:

- których zadaniem jest zapewnienie utrzymania jałowości preparatu w trakcie terapii, łatwą aplikację oraz oszczędne wykorzystanie leku,
- poprzez wbudowanie w opakowania wielodawkowe wielostopniowych zabezpieczeń w postaci: zaworów, membran, filtrów i układów kompensacji ciśnienia, których zadaniem jest zapewnienie utrzymania jałowości preparatu.

FP XII zaleca umieszczanie kropli do oczu w pojemnikach jednodawkowych (minimsach) albo w pojemnikach wielodawkowych o pojemności do 10 ml i o nowoczesnej konstrukcji, która zapewniają zabezpieczenie przed zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi po otwarciu pojemnika.

Przykładem są opakowania o pojemności do 10 ml typu **Abak, Comod i OSD**, zawierające specjalne konstrukcje, które dodatkowo zapewniają wydłużenie czasu stosowania leków ocznych po pierwszym otwarciu opakowania:

- opakowania typu Abak i OSD zaopatrzone są w filtry wyjąławiające. W czasie użycia, w momencie zaprzestania nacisku na ścianki, do opakowania dostaje się powietrze zasysane z zewnątrz, które z kolei przechodzi przez filtr wyjąławiający, co uniemożliwia skażenie preparatu. W systemie Abak przez filtr przechodzi również roztwór podczas aplikacji kropli. Oba systemy zapewniają jałowość roztworu przez okres 2-3 miesięcy od pierwszego użycia:
- **System Abak:**
 - ✓ opakowanie stanowi butelka wykonana z tworzywa sztucznego z wbudowanym sąckiem wyjąławiającym o średnicy porów 0,22 μm . Filtr umieszczony w szyjce butelki jest oddzielony od roztworu wkładką z porowatego polietylenu w kształcie walca. Po przechyleniu butelki i naciśnięciu bocznych ścian następuje wzrost ciśnienia w jej wnętrzu. Roztwór przechodzi przez warstwę polietylenu, a następnie sącdek wyjąławiający. System zapewnia precyzyjne odmierzanie jednej kropli roztworu o objętości 30 μl , czyli z jednego opakowania 10 ml możliwe jest uzyskanie ponad 300 dawek leku,
 - ✓ inny typ opakowania systemu ABAK ma pompkę elastyczną w kształcie harmonijki wbudowaną w miejsce dna butelki. Uwalnianie kropli z pojemnika następuje przez naciśnięcie pompki. Zarówno dozownik kropli, jak i pompka zabezpieczone są dwiema osłonami stanowiącymi integralną część opakowania,
 - ✓ system Abak zapewnia trwałość roztworu przez okres 2 miesięcy od pierwszego użycia;
- **System Comod:**
 - ✓ opakowanie złożone jest z dwóch pojemników, z których jeden elastyczny wykonany z polietylenu znajduje się w drugim, o sztywnych ścianach z

polipropylenu, połączonych z pompką i dozownikiem. Odmierzanie kropli reguluje wentyl wypustowy umieszczony w górnej części pompki. System działa na zasadzie pompy bez zaciągania powietrza z zewnątrz, co zmniejsza ryzyko zainfekowania leku,

- ✓ zabezpieczenie przed zainfekowaniem i rozwojem drobnoustrojów w preparacie uzyskano przez zastosowanie srebrnych lub posrebrzanych elementów, które bezpośrednio mają kontakt z roztworem. Kropla roztworu w pojemniku i przed jego opuszczeniem jest poddawana bakteriobójczemu działaniu jonów srebra (srebro nawet w śladowych ilościach ma właściwości bakteriobójcze),
- ✓ w systemie zastosowano posrebrzaną sprężynę pompki, a także w dolnej części pompki znajduje się wentyl zanurzony w roztworze preparatu, będący posrebrzaną, metalową kulką,
- ✓ system COMOD zapewnia trwałość roztworu przez okres 12 tygodni od pierwszego użycia.

5.1.11. Termin ważności / Przechowywanie

Zgodnie z wymaganiami Farmakopei Polskiej „farmaceuta ustala okres przydatności do użycia sporządzonego preparatu do oczu, dokonując oceny ryzyka wystąpienia skażenia mikrobiologicznego i zmian fizykochemicznych”.

Trwałość gotowych kropli do oczu, na ogół, wynosi do 2 lat (w zależności od producenta), a płynów do oczu nawet do 3 lat. Przy wydawaniu preparatu zawsze należy zwrócić uwagę czy producent nie podaje dodatkowo specjalnych warunków przechowywania, np.: chłodne miejsce, ochrona przed światłem i poinformować o tym pacjenta.

Recepturowe krople do oczu:

- dopuszczalny okres przechowywania nieotwartego opakowania, przy przechowywaniu w chłodnym i zaciemnionym miejscu, wynosi do 30 dni,
- od chwili pierwszego użycia opakowania:
 - ✓ kropli z dodatkiem środka konserwującego - do 10 dni,
 - ✓ kropli bez dodatku środka konserwującego - do 24 godzin.

Szczególnym przypadkiem są leki zawierające antybiotyki. Ze względu na ich krótką trwałość należy je dodatkowo przechowywać w warunkach chłodniczych (2 - 8°C).

Na opakowaniu leku recepturowego należy umieścić informację o konieczności przechowywania preparatu w chłodnym miejscu np. lodówce. Zapewni to prawidłowe stosowanie leku przez pacjenta bez obawy, że straci on swoje właściwości lecznicze.

Uwaga:

- *każdorazowo przy wydaniu preparatu należy i poinformować pacjenta o możliwych konsekwencjach zastosowania przeterminowanych kropli do oczu.*



Przykłady recept

Rp.

Sulfacetamidi natrici 1,0
Aquae ad 10,0
D.S. Krople do oczu

Rp.

2% Sol. Acidi borici 10,0
M.f. guttae ophthalmicae

Rp.

Argenti colloidalis 0,2
Aquae ad 10,0
M.f. guttae ophthalmicae
D.S. Wiadomo

Rp.

Targesini 0,3
Aquae ad 10,0
M.f. guttae ophthalmicae

Rp.

Hydrocortisoni 0,1
Aquae ad 10,0
M.f. guttae ophthalmicae

5.2. Roztwory do oczu (*Solutiones ophthalmicae*)

Preparaty te to jałowe, wodne roztwory stosowane do przemywania i płukania gałki ocznej i/lub worka spojówkowego (np. w celu usunięcia ciała stałego) oraz do nasycenia opatrunków do oczu:

- powinny być przezroczyste i wolne od zanieczyszczeń nierozpuszczalnych,
- sporządza się je metodą sączenia wyjaławiającego lub metodą wyjaławiania termicznego,
- powinny być izotoniczne (pH 5,0-8,5),
- zaleca się je sporządzać bez dodatku etanolu i innych substancji mogących powodować podrażnienie skóry,
- mogą zawierać dodatek substancji pomocniczych, których celem jest regulowanie ciśnienia osmotycznego, pH i lepkości roztworu,
- niektóre zawierają składniki działające nawilżająco i ochronnie, np. kwas hialuronowy, prowitaminę B5, wyciąg z aloesu lub oliwę z oliwek,
- powinny zawierać środki przeciwbakteryjne i konserwujące,
- mają zastosowanie lecznicze, profilaktyczne i diagnostyczne,
- okres przechowywania nieotwartego opakowania roztworów do oczu sporządzonych w aptece jest identyczny jak w przypadku kropli do oczu.

Przy sporządzaniu płynów do oczu obowiązują takie same zasady, co przy kroplach do oczu.

Opakowania na roztwory do oczu:

- jednorazowe ampułki z tworzywa sztucznego o pojemności do 5 ml,
- pojemniki wielorazowe - butelki ze szkła oranżowego lub tworzywa sztucznego o pojemności do 200 ml (sporadycznie do 500 ml), z nakrętką i ergonomiczną końcówką dostosowaną do kształtu oczu,
- aptece można też zakupić:
 - ✓ jednorazowe chusteczki nasączone płynem do przemywania oczu,
 - ✓ zestawy do płukania oka - szczególnie przydatne w miejscach produkcyjnych, gdzie występują duże ilości brudu i kurzu oraz przy mobilnych stanowiskach pracy, w sytuacji, gdzie istnieje duże prawdopodobieństwo przedostania się obcego ciała do oczu. Przeważnie zawierają one 0,9% roztwór chlorku sodu do płukania oka, lusterko i instrukcję przemywania oczu.



Przykłady recept

Rp.

Sol. Natrii chloridi isot. 200,0

D.S. Płyn do przemywania oczu

Rp.

Acidi borici 6,0

Aquae ad 200,0

M.f. Solutio

D.S. Płyn do przemywania powiek

5.3. Półstałe preparaty do oczu

Maści do oczu (*Unguenta ophthalmica*) są półstałymi jałowymi postaciami leku przeznaczonymi do stosowania na spojówkę lub na brzegi powiek. Preparaty te powinny posiadać jednorodny wygląd.

Maści do oczu:

- zawierają jedną lub kilka substancji czynnych rozpuszczonych lub rozproszonych w odpowiednim podłożu,
- posiadają miękką konsystencję, ułatwiającą aplikację i rozprzestrzenianie się na gałce ocznej, a jednocześnie zapewniającej wydłużenie czasu kontaktu z gałką oczną, nawet do 2 godzin,

- przeznaczone do oka zranionego nie mogą zawierać środków konserwujących,
- nie mogą wywierać działania drażniącego,
- charakteryzują się silniejszym działaniem i większą lepkością od kropli do oczu. W skład recept często wchodzi substancje lecznicze silniej działające np. antybiotyki czy sterydy.

Maści do oczu wymagają odpowiedniej aplikacji. Należy je rozprowadzić wzdłuż wewnętrznej części dolnej powieki, a następnie zamknąć oko i poruszać gałką oczną z boku na bok. W praktyce zalecane jest stosowanie ich na noc, ponieważ choć lepiej zabezpieczają powierzchnię gałki ocznej, to wywołują zaburzenia widzenia (pogarszają ostrość wzroku).

Skuteczność maści zależy w dużym stopniu od użytej podstawy maściowej, która musi spełniać wymogi:

- jałowości,
- brakiem działania drażniącego,
- brakiem zawartości cząstek nierozpuszczalnych i odpowiednim stopniem rozdrobnienia cząsteczek substancji stałych,
- trwałości i obojętności pod względem chemicznym,
- właściwym odczynie mieszczącym się w zakresie pH 6,6 -7,6,
- posiadaniem odpowiednich właściwości reologicznych,
- brakiem działania drażniącego.

Podłoża

Podłożem lipofilowym jałowym do maści do oczu może być:

- wazelina biała z dodatkiem parafiny ciekłej (w proporcji 9:1),
- wazelina biała z lanoliną bezwodną,
- maść cholesterolowa lub maść eucerynowa I lub II.

Hydrożele przygotowuje się na podłożach otrzymanych z polimerów hydrofilowych w odpowiednich stężeniach zapewniających konsystencję preparatu, z dodatkiem środków konserwujących:

- stosowanie hydrożeli zapewnia pacjentowi większy komfort w porównaniu z maściami lipofilowymi ze względu na lepszą tolerancję oka, łatwiejsze mieszanie z płynem łzowym i możliwość stosowania w ciągu dnia,
- preparaty te dzięki zwiększonej lepkości i właściwościom mukoadhezyjnym charakteryzują się lepszą zdolnością rozprzestrzeniania i dłuższym czasem kontaktu z powierzchnią oka.

Jeśli nie podano w receptcie składu podłoża do maści ocznych FP V poleca zastosować następujący skład:

- ✓ *Paraffinum liquidum* 10cz.
- ✓ *Lanolinum anhydricum* 10cz.
- ✓ *Vaselinum album* 80cz.
- podłoże po stopieniu i przesączeniu należy wyjałowić (temp. 160°C /60 min.),

- można je także sporządzić na zapas, wówczas należy stopione podłoże rozlać do jałowych tub, a na opakowaniu należy zaznaczyć datę wyjałowienia.

Wazelina żółta i podłoża makrogolowe (polioksyetylenoglikolowe), a także zawierające glicerol lub glikole nie są polecane, gdyż powodują podrażnienie oka.

Każde podłoże przed użyciem należy stopić i przesączyć (np. przez bibułę, przy użyciu lejka z płaszczem grzejnym, a następnie wyjaławiać w sterylizatorze powietrznym, w temp. 160 °C przez 60 minut (FP V).

Otrzymywanie maści w warunkach aptecznych

W aptece maści do oczu sporządza się w warunkach aseptycznych, np. w loży z nawiewem laminarnym i lampą UV. Jałowość leku osiąga się za pomocą jednej z trzech metod:

- wyjaławiania przez sączenie przy użyciu sączków membranowych o średnicy porów 0,22 µm,
- wyjaławiania w autoklawie,
- sporządzania leku w warunkach aseptycznych z jałowych surowców.

Ogólne zasady sporządzania maści:

- hydrofilowe podłoże wyjaławia się nasyconą parą wodną, a podłoże lipofilowe bezwodne suchym gorącym powietrzem,
- substancje czynne nierozpuszczalne w podłożu i wodzie należy wprowadzać w postaci zmikronizowanej (wielkość cząstek nie powinna przekraczać 20 µm),
- substancje czynne rozpuszczalne w wodzie zazwyczaj rozpuszcza się w niewielkiej ilości jałowej wody bądź buforu, roztwór sączy się przez filtr wyjaławiający i następnie emulguje do podłoża. Przy bardzo małej ilości fazy wodnej etap sączenia wyjaławiającego może zostać pominięty pod warunkiem użycia środka konserwującego,
- zamiast wody można rozpuszczać substancję leczniczą bezpośrednio w kilku kroplach roztworu środka konserwującego.

Opakowania

Półstałe preparaty do oczu w ilości nie większej niż 10 gramów są pakowane w małe jałowe tuby z aplikatorem (z dopasowaną lub dołączoną oddzielnie jałową końcówką):

- tuby mogą być aluminiowe, powlekane lakierem, można także wykorzystywać tuby z tworzywa sztucznego lub tubostrzykawki,
- w aptece, według Farmakopei Polskiej, tuby metalowe na maści wyjaławia się suchym gorącym powietrzem lub nasyconą parą wodną.
- na etykiecie należy podać okres po pierwszym otwarciu pojemnika, po którym preparat nie nadaje się do użycia (okres ten nie przekracza 4 tygodni, jeżeli nie zostało inaczej uzasadnione i zatwierdzone).

Trwałość

Maści do oczu są postacią o znacznie dłuższym okresie trwałości w porównaniu do kropli do oczu. Decydujący wpływ ma użyte podłoże maściowe (trwalsze na podstawie lipofilowej). Maści do oczu gotowe, sporządzane przemysłowo, mają deklarowaną trwałość do 3 lat.

Okres przydatności recepturowych maści do oczu, wynosi dla:

- bezwodnych maści do oczu do 4 tygodni,
- zawierających wodę do 7 dni.



Przykład recept

Rp.

1% Ung. Pilocarpini hydrochloridi 10,0

D.S. Maść do oczu

To przykład maści emulsji.



Sporządzanie:

- w jałowym moździerzu rozpuścić chlorowodrek pilokarpiny w 10 kroplach roztworu pomocniczego o stężeniu chlorku benzalkoniowego 0,05 g/l i alkoholu β -fenyloetylowego 4/0 g/l,
- następnie roztwór zmieszać z jałowym podłożem zlecanym przez farmakopeę i przenieść do jałowej tuby,
- opakowanie opatrzyć sygnaturą z opisem.

Rp.

Atropini sulfatis

0,1

Vehiculi

ad 10,0

D.S. Maść do oczu

Rp.

Hydrocortisoni

0,05

Eucerini

2,0

Vaselini albi

10,0

M.f.ung D.S. Maść do oczu

Rp.

Metronidazoli

0,25

Glyceroli

1,0

Vaselini

ad 10,0

M.f.ung D.S. Maść do oczu

5.4. Inne preparaty do oczu.

Wstrzyknięcia do oczu (Iniectiones ophthalmicae):

- podspojówkowe lub dokomorowe (doszklistkowe): do 1 ml,
- iniekcje doszklistkowe wykonywane do wnętrza gałki ocznej, a dokładnie do komory ciała szklistego. Podanie leku bezpośrednio do ciała szklistego zwiększa i przyspiesza penetrację leku do siatkówki i naczyniówki oka. Jest to terapia lekowa wysoce ukierunkowaną, maksymalizującą dostarczanie leku terapeutycznego do tylnego bieguna oka, jednocześnie minimalizując toksyczność ogólnoustrojową. Stosowana m.in. w leczeniu zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem, cukrzycowego obrzęku plamki, różnych zaburzeń naczyniowych siatkówki.

Proszki do sporządzania kropli lub roztworów do oczu:

- występują w formie suchych i jałowych substancji do rozpuszczania lub zawieszania w odpowiednim rozpuszczalniku bezpośrednio przed podaniem,
- spełniają wymagania odpowiednio jak dla kropli lub roztworów do oczu,
- mogą zawierać substancje pomocnicze, jak: ułatwiające rozpuszczanie lub rozpraszanie, zapobiegające zbijaniu się osadu, regulujące ciśnienie osmotyczne, regulujące lub stabilizujące pH, zapewniające trwałość preparatu.

Minitabletki:

- o średnicy od 1,5 do 3,0 mm wytwarzane są metodą tabletkowania bezpośredniego lub po uprzedniej granulacji,
- zawierają różne substancje pomocnicze, jak: pochodne celulozy, kopolimery kwasu mlekowego i glikolowego o różnej masie cząsteczkowej oraz pochodne kwasu akrylowego,
- podawane do worka spojówkowego,
- stosowane jako preparaty o przedłużonym uwalnianiu (sporadycznie).

Wkładki do oczu (inserty) i okulistyczne systemy terapeutyczne (OTS)

Wkładki do oczu są to jałowe, stałe lub półstałe preparaty o odpowiedniej wielkości i kształcie, przeznaczone do umieszczania w worku spojówkowym, najczęściej w celu uzyskania przedłużonego działania. W procesie wytwarzania wkładek do oczu muszą być zachowane warunki zapewniające odpowiedni profil uwalniania. Na etykiecie podana jest całkowita ilość substancji czynnej zawarta we wkładce do oczu oraz wielkość dawki uwalnianej w jednostce czasu.

Inserty dzieli się na:

- rozpuszczalne (biodegradowalne), których zaletą jest brak konieczności usuwania ich z oka,
- nierozpuszczalne (oczny system terapeutyczny).

Insert składa się ze zbiornika z substancją leczniczą o budowie matrycowej lub z błony regulującej szybkość uwalniania substancji czynnej,

- sporządzane są z:
 - ✓ polimerów pochodzenia naturalnego jak: kolagen, żelatyna, alginiany, chitozan,
 - ✓ polimerów półsyntetycznych i syntetycznych jak: pochodne celulozy, poliakrylamidy, poliwinylpirolidon,
- wyjąławianie przeprowadza się radiacyjnie lub z wykorzystaniem gazów (najczęściej tlenu etylenu).

Okulistyczny system terapeutyczny jest nowoczesnym urządzeniem lub postacią leku, którego celem jest zapewnienie stałego i długotrwałego wprowadzania leku do organizmu.

Jego działanie polega na zaprogramowanej i kontrolowanej szybkości uwalniania substancji leczniczej na zasadzie dyfuzji, z insertu do płynu łzowego, przez odpowiednią membranę, przez określony czas (w zależności od systemu). W tym czasie konstrukcja zapewnia stałe stężenie substancji leczniczej w organizmie. Uwalnianie leku przebiega zgodnie z kinetyką zerowego rzędu. Oznacza to, że szybkość, z jaką substancja zostaje uwolniona z systemu terapeutycznego nie zależy od ilości leku, jaka pozostała w systemie.

W klasycznych postaciach leku o przedłużonym działaniu, substancja czynna jest uwalniana z różną szybkością - im mniej leku pozostaje w danej postaci leku tym szybkość ta maleje. W związku z tym trudno jest utrzymać stały poziom substancji leczniczej w organizmie.

Systemy terapeutyczne są różne i zależą przede wszystkim od mechanizmu uwalniania substancji leczniczej, jaki jest wykorzystywany w danym systemie oraz miejsca stosowania. Wyróżnić można trzy stałe elementy ich budowy:

- zbiornik zawierający substancję leczniczą w postaci stałej, roztworu lub zawiesiny,
- element kontrolujący uwalnianie (dozowanie) - materiał matrycy, półprzepuszczalna membrana lub kapilara,
- źródło energii (gradient stężeń, ciśnienie osmotyczne, energia elektryczna lub mechaniczna).

Wadą okulistycznych systemów jak i mikrotabletek jest duży dyskomfort uczucia obecności ciała obcego w oku związanym z umiejscowieniem ich przez dłuższy czas w worku spojówkowym. Ponadto powodują zaburzenia widzenia, dlatego są rzadko stosowane.

Na razie w krajowym leczeniu, w postaci systemu terapeutycznego do oczu, stosowana jest pilokarpina. Jej biodostępność z OTS w porównaniu do tradycyjnych kropli do oczu jest aż osiem razy większa:

- system Ocusert umożliwia uwalnianie pilokarpiny ze stałą szybkością 20 µg/h lub 40 µg/h przez 7 dni. Zawiera pilokarpinę na krążku z kwasu alginowego. Lek jest uwalniany przez membranę wykonaną z kopolimeru etylenu z

octanem winylu i otaczającą krążek. Energię do zapoczątkowania i utrzymania procesu uwalniania uzyskuje się na skutek różnicy ciśnienia osmotycznego między roztworem we wnętrzu zbiorniczka a płynem łzowym.

Stosowany jest również Lacrisert® sporządzony na bazie hydroksypropylocelulozy, jednakże nie jest dystrybuowany w Polsce:

- wkładka oczna z hydroksypropylocelulozy - to sterylna, półprzezroczysta, rozpuszczalna w wodzie wkładka okulistyczna w kształcie pręcika, wykonana z hydroksypropylocelulozy, przeznaczona do podawania do dolnego zaułka oka,
- działa stabilizująco, zagęszczając przedrogówkowy film łzowy oraz wydłużając czas jego przerwania, działa również nawilżająco i ochronnie,
- w opakowaniu znajduje się ilustrowana instrukcja i specjalny aplikator do wyjmowania preparatu z blistra jednostkowego i wprowadzania go do oka.

Nowe rozwiązania technologiczne są ukierunkowane na uzyskanie modyfikowanego przedłużonego uwalniania substancji leczniczej, wzrost dostępności biologicznej i zmniejszenie częstotliwości aplikacji. W wielokompartimentowych postaciach leku do oczu dawka leku jest rozdzielona pomiędzy liczne mikrozbiorniki będące jednocześnie nośnikami substancji leczniczej. Do układów tych zaliczane są mikrocząstki, implanty nanocząstki, liposomy, niosomy, nanozawiesiny, mikroemulsje czy dendrymery.

Wszystkie wymienione postacie leków są nadal na etapie badań rozwojowych celem poprawy dostępności substancji aktywnych, zwiększenia ich trwałości oraz usprawnienia i obniżenia kosztu procesów produkcji.

6. Zawiesiny (*Suspensiones*)

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

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

- roztwory właściwe (inaczej układy o rozdrobnieniu molekularnym) - rozmiar cząstek nie przekracza 1 nm,
- roztwory koloidalne - rozmiar cząstek od 1 do kilkuset nm,
- zawiesiny: rozmiar cząstek od 0,1 do 80 μm (nanozawiesiny $> 100 \text{ nm}$).

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: μm):

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

Zawiesiny są płynną postacią leku, będącą mieszaniną jednolicie rozproszonych stałych substancji leczniczych w cieczy, w której są nierozpuszczalne.

Preparaty te jako postać leku stanowią układ dwufazowy składający się z:

- fazy rozproszonej (wewnętrznej) - w postaci odpowiednio sproszkowanej lub zmikronizowanej stałej substancji leczniczej,
- fazy rozpraszającej (zewewnętrznej) – stanowiącej najczęściej roztwór wodny substancji pomocniczych (czasami z rozpuszczoną substancją leczniczą).

W układzie tym nie powinno dochodzić do tworzenia się aglomeratów substancji zawieszonej, może natomiast występować zjawisko sedymentacji, lecz musi być ono łatwo niwelowane poprzez wytrząsanie zawiesiny. Układ ten powinien być stabilny pod względem fizykochemicznym oraz mikrobiologicznym.

Substancja lecznicza tworzy zawiesinę w fazie rozpraszającej, ponieważ jest w niej trudno rozpuszczalna lub praktycznie nierozpuszczalna.

Zawiesiny w lecznictwie są płynną postacią leku przeznaczone do użytku:

- wewnętrznego – doustne preparaty płynne, *Suspensiones ad usum internum*), dawkowane łyżeczkami lub łyżkami,
- zewnętrznego (*Suspensiones ad usum externum*), - preparaty płynne do stosowania na skórę, jak: pudry płynne (*Lotiones*), do podania dopochwowego, doodbytniczego, lub w postaci kropli do oczu, do uszu czy do nosa,
- pozajelitowego (iniekcje) w postaci wstrzyknięć domięśniowych gotowych lub przygotowywanych *ex tempore* tuż przed aplikacją:
 - ✓ **Uwaga:** zawiesin do podawania pozajelitowego nie wolno podawać do wstrzykiwań donaczyniowych, dordzeniowych i dosercowych!

Zawiesiny do podawania pozajelitowego i do oczu powinny spełniać wymagania odpowiednich monografii ogólnych postaci leku.

Fazą rozpraszającą w zawiesinach może być:

- woda lub roztwór wodny,
- glicerol lub jego mieszaniny z wodą,
- etanol lub jego mieszaniny z wodą,
- olej.

Najczęściej stosowane są zawiesiny substancji leczniczych w roztworach wodnych, rzadziej w oleju. Zawiesinami mogą być też maści i czopki – wtedy fazą rozpraszającą jest odpowiednio podłoże maściowe lub czopkowe jednak jako postać leku *suspensiones* kwalifikowane są tylko zawiesiny płynne.

Substancje lecznicze w zawiesinach:

- ich zawartość może wynosić od 0,5% do nawet 40% całkowitej masy leku,
- muszą być równomiernie rozproszone,
- powinny być jednakowo rozdrobnione - średnica cząstek substancji leczniczych waha się w granicach od 0,1 do 30 μm , a niekiedy nawet do 80 μm w zależności od ich zastosowania,
- czasami trudno jest uzyskać jednolitość rozproszenia, dlatego nie powinno się przygotowywać zawiesin z substancji leczniczych bardzo silnie działających dla których indeks terapeutyczny jest wąski (*),
 - ✓ substancje te mogą wchodzić w ich skład, jeśli znajdują się w postaci roztworu,
- do sporządzania zawiesin stosuje się m.in. antybiotyki (tab. 19).

(*) *Wąski indeks terapeutyczny:*

- *świadczy o tym, że granica pomiędzy dawką bezpieczną a niebezpieczną jest stosunkowo niewielka i łatwa do przekroczenia,*
- *oznacza, że przypadkowe przedawkowanie jest możliwe w normalnych warunkach stosowania, w szczególności w przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki lub w połączeniu z niewielką nawet ilością alkoholu.*

Tabela. 19. Antybiotyki w zawieszynie - okres trwałości i warunki ich przechowywania.

Nazwa antybiotyku	Preparat	Trwałość zawiesiny po sporządzeniu	Warunki przechowywania po sporządzeniu
Amoksycylina	Amotaks 500 mg/ 5ml (60 ml, 100ml), Ospamox 500 mg/ 5ml (60 ml, 100 ml), Hiconcil 250 mg /5 ml (100 ml).	14 dni	2-8 °C
Amoksycylina + Kwas klawulanowy	Amoksiklav 400+57 mg/ 5ml (35 ml, 70 ml, 140 ml), Taromentin 400+57 mg/ 5ml (35 ml, 70 ml, 140 ml), Augmentin MFF 400+57 mg/ 5ml (35 ml, 70 ml, 140 ml), Auglavin PPH 400+57 mg/ 5ml (70 ml, 140 ml), Hiconcil Combi 400+57 mg/ 5ml (70 ml);	7 dni	2-8 °C
Amoksycylina + Kwas klawulanowy	Augemntin ES 600+42,9 mg/ 5ml (50 ml, 100 ml);	10 dni	2-8 °C
Azytromycyna	Azycyna 200 mg/ 5ml (20 ml), Sumamed 100 mg/ 5 ml (20 ml), Sumamed Forte 200 mg/ 5ml (20 ml);	5 dni	Temp. pokojowa
Azytromycyna	Azitrolek 100 mg/ 5 m (20 ml, 30 ml, 37,5 ml) i 200 mg/ 5ml (20 ml, 30 ml, 37,5 ml), Azycyna 200 mg/ 5ml (30 ml), Sumamed Forte 200 mg/ 5ml (30 ml);	10 dni	Temp. pokojowa
Cefadroksyl	Duracef 500 mg/ 5ml (60 ml, 100 ml) i 250 mg /5 ml (100 ml);	7 dni	Temp. pokojowa
Cefaklor	Ceclor 125 mg/ 5 ml (75 ml, 100 ml); 250 mg/5ml (75 ml, 100 ml) i 375 mg/ 5 ml (75 ml, 100 ml);	14 dni	2-8 °C
Cefuroksym	Ceroxim 125 mg/ 5 ml i 250 mg/ 5 ml (50 ml, 100 ml), Zinnat 125 mg/ 5 ml i 250 mg/ 5 ml (50 ml);	10 dni	2-8 °C
Fenoksymetylopenicylina	Ospen 750 000 IU/ 5ml (60 ml, 150 ml);	7 dni po otwarciu (antybiotyk występuje w postaci gotowej zawiesiny)	2-8 °C
Klarytromycyna	Klabax 125 mg/ 5 ml i 250 mg/ 5 ml (60 ml, 100 ml), Klabax EC 125 mg/ 5 ml i 250 mg/ 5 ml (60 ml, 100 ml), Klacid 125 mg/ 5 ml i 250 mg/ 5 ml (60 ml, 100 ml), Lekoklar 125 mg/ 5 ml i 250 mg/ 5 ml (100 ml).	14 dni	poniżej 30°C. Przygotowanej zawiesiny nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

*(aptekarz.pl/antybiotyki-w-zawieszynie-i-ich-trwalosc/)

Zalety zastosowania zawiesin w lecznictwie:

- podanie w formie płynnej substancji nierozpuszczalnej w wodzie,

- zwiększenia trwałości danego leku – niektóre substancje lecznicze są nietrwałe w formie roztworu, a bardziej trwałe w postaci zawiesiny:
 - ✓ odporność na degradację substancji leczniczych z powodu hydrolizy, utleniania lub aktywności mikrobiologicznej,
- płynna postać zawiesiny jest lepiej tolerowana przez chorego niż postać stała (proszek, tabletki czy kapsułki) - łatwiejsze połykanie i dozowanie, zmniejszenie ewentualnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego,
- maskowanie nieprzyjemnego smaku i zapachu wielu substancji leczniczych, przez zastosowanie olejków eterycznych, nalewek, syropów:
 - ✓ szczególnie istotne jest to w przypadku pacjentów pediatrycznych, dlatego też większość antybiotyków podawana jest dzieciom w postaci zawiesin do przygotowania bezpośrednio przed podaniem,
- uzyskania zjawiska przedłużonego działania leku w wyniku powolnego rozpuszczania substancji leczniczej w organizmie (głównie w przypadku leków pozajelitowych i do oczu).

Wady:

- zawiesiny nie są stabilne, jej cząstki osiadają na dnie (zjawisko sedymentacji).

Wchłanianie substancji leczniczej podanej doustnie, do worka spojówkowego lub w postaci iniekcji musi być poprzedzone jej rozpuszczeniem, ponieważ tylko cząstki rozpuszczone mogą ulegać transportowi biernemu (drogą dyfuzji) lub czynnemu w tkance. Substancje lecznicze nierozpuszczalne w fazie wodnej zawiesiny są również trudno rozpuszczalne w środowisku wodnym organizmu. Ich powolny proces rozpuszczania determinuje szybkość absorpcji, co skutkuje przedłużonym działaniem leku.

Zawiesiny przygotowywane są w:

- postaci gotowej do bezpośredniej aplikacji doustnej lub zewnętrznej (np. leki do oczu lub do wstrzykiwań),
- jako produkt pośredni – w postaci proszku lub granulatu do rozproszenia w przepisany rozpuszczalnik bezpośrednio przed użyciem.

Zawiesiny nie powinny być zamrażane, gdyż grozi to agregacją substancji leczniczej i zniszczeniem struktury zawiesiny.

6.1. Czynniki wpływające na trwałość zawiesin

Gęstość fazy rozproszonej w zawiesinach jest na ogół większa niż gęstość fazy rozpraszającej i z tego powodu rozproszone cząstki fazy stałej mają tendencję do sedymentacji (opadania). Ze względu na dokładność dawkowania zawiesiny jako preparaty lecznicze, powinny się charakteryzować możliwie powolną sedymentacją rozproszonych w nich cząsteczek substancji leczniczych. Sedymentacja jest zjawiskiem normalnym podczas przechowywania zawiesin, a powstały w jej wyniku osad powinien być łatwo dyspergowany pod wpływem krótkotrwałego wstrząsania:

- FP V wymaga, aby w razie wystąpienia sedymentacji zawiesinę wstrząsać przez 15 sekund, a uzyskane w ten sposób jednolite rozproszenie winno się utrzymywać przez co najmniej 2 minuty – czas wystarczający do pobrania leku przez chorego.

Przy sporządzaniu zawiesin farmaceutycznych dąży się do uzyskania jak największej trwałości układu dyspersyjnego przez:

- odpowiednie rozdrobnienie cząstek fazy rozproszonej,
- zastosowanie substancji pomocniczych (np. zwiększających lepkość fazy rozpraszającej czy nadających cząstkom rozproszonym ładunek elektryczny).

6.1.1. Rozdrobnienie fazy rozproszonej

Wielkość rozproszonych cząstek substancji stałych, stosunek ilościowy fazy rozproszonej i rozpraszającej oraz rodzaj zastosowanych substancji pomocniczych zależy od przeznaczenia preparatu:

- cząsteczki ciała stałego w zawiesinie mogą mieć kształty regularne (np. sferyczne, walca, prostopadłościanu) lub nieregularne;
- szybkość sedymentacji cząstek fazy rozproszonej w zawiesinie stanowi miarę fizycznej trwałości uzyskanego układu. W przypadku zawiesin leczniczych wymiar cząsteczek często przekracza 10 μm . Przy tym rozdrobnieniu, trwałość zawiesiny z punktu kinetyki jest ograniczona i w większości występuje opadanie cząstek ciała stałego (sedymentacja);
- zgodnie z prawem Stokesa (*) szybkość sedymentacji maleje wraz ze:
 - ✓ zwiększeniem stopnia rozdrobnienia,
 - ✓ zmniejszeniem różnicy gęstości faz,
 - ✓ zwiększeniem lepkości fazy rozpraszającej;
- szybkość sedymentacji cząstek fazy rozproszonej w zawiesinie zależy więc od stopnia rozdrobnienia stałych substancji leczniczych i zwiększa się wraz ze zwiększeniem wymiarów cząstek:
 - ✓ małą wielkość cząsteczek fazy rozproszonej w technologii farmaceutycznej uzyskuje się stosując mikronizatory młyny koloidalne lub urządzenia do suszenia metodą rozpyłową (przemysłowe urządzenia mikronizujące dokonują jednocześnie pomiaru wielkości cząstek np. metodą dyfrakcji laserowej),
 - ✓ prawo Stokesa nie obowiązuje dla cząstek mniejszych niż 2–3 μm ; praktycznie, jeśli cząsteczki fazy rozpraszającej mają średnicę poniżej 5 μm , uzyskuje się zawiesiny o względnie dużej trwałości kinetycznej – te zawiesiny nie wymagają zastosowania żadnych substancji stabilizujących (czynnikiem stabilizującym tego typu zawiesiny są tzw. ruchy Browna),
 - ✓ w praktyce w zawiesinach do wstrzyknięć i w preparatach leczniczych do oczu, zmikronizowanie substancji stałych jest na tyle wystarczające, że preparaty te wykonuje się bez dodatku substancji stabilizujących,
 - ✓ w przypadku płynnych zawiesin farmaceutycznych, w których średnica cząsteczek przekracza 10 μm , konieczny jest dodatek odpowiedniego stabilizatora, aby w momencie pobierania preparat był homogeny;

- substancję leczniczą przeznaczoną do sporządzenia zawiesiny rozdrabnia się w młynach koloidalnych lub innymi metodami mikronizacji, aby uzyskać odpowiedniej wielkości cząsteczki fazy rozproszonej,
 - ✓ według FP V wielkość cząstek w zawiesinach do użytku:
 - wewnętrznego powinna wynosić od 0,1 μm do 30 μm ,
 - zewnętrznego powinna wynosić do 80 μm ,
 - ✓ zbyt duże rozdrobnienie może wpłynąć niekorzystnie na jakość leku, gdyż mała wielkość cząsteczek może powodować tworzenie osadu bardziej zbitego, co utrudnia ponowne rozproszenie leku (jeśli w trakcie przechowywania nastąpi proces sedymentacji),
 - ✓ zbyt duże cząstki substancji stałych w zawiesinach dermatologicznych czy kroplach do oczu działają drażniąco, mogą nawet uszkodzić rogówkę;
- różnicę gęstości w zawiesinach można zmniejszyć przez zastosowanie glicerolu, syropu lub sorbitolu (roztwór 70%).

(*) *Prawo Stokesa:*

$$v = \frac{2}{9} \times \frac{(d_1 - d_2)}{\eta} \times r^2 g$$

gdzie:

v – szybkość sedymentacji

d₁ - gęstość fazy wewnętrznej

d₂ - gęstość fazy zewnętrznej

η - lepkość fazy zewnętrznej

g – przyspieszenie ziemskie = 9,8157 m/s²

r - promień cząstek fazy rozproszonej

W celu zwiększenia trwałości emulsji należy albo zmniejszyć mianownik równania, albo zwiększyć jego licznik, a zatem:

- *zwiększyć lepkość ośrodka;*
- *zmniejszyć różnice w gęstości faz;*
- *zmniejszyć wielkość cząstek fazy rozproszonej*
- *na przyspieszenie ziemskie, zgodnie z tym wzorem nie mamy wpływu.*

Wśród metod określających wielkość cząstek najczęściej stosuje się:

- pomiar pod mikroskopem - bezpośredni pomiar cząsteczek pod mikroskopem zaopatrzonym w podziałkę mikrometryczną,
- metody oparte na szybkości opadania cząstek (sedymentacja) – zależne od wielkości cząstek i szybkości ich opadania (np. wagi sedymentacyjne lub pipety Andreasena),
- metody oparte na dyfrakcji laserowej,
- metody wykorzystujące zmiany napięcia elektrycznego (np. licznik elektryczny Coultera).

6.1.2. Substancje pomocnicze stosowane w zawiesinach

Dobór substancji pomocniczych jest przede wszystkim związany z odpowiednim zawieszeniem nierozpuszczalnej substancji w cieczy rozpraszającej.

W skład zawiesin najczęściej wchodzi:

- substancje zwiększające lepkości fazy rozpraszającej,
- substancje nadające cząstkom rozproszonym ładunek elektryczny,
- substancje zwilżające,
- substancje stabilizujące,
- bufony mające na celu utrzymanie prawidłowego pH zawiesiny,
- konserwanty (w niektórych przypadkach),
- substancje poprawiające smak i zapach.

Substancje pomocnicze stosowane w zawiesinach:

- ✓ nie mogą w zastosowanych ilościach wywierać własnego działania farmakologicznego,
- ✓ wchodzić w niepożądane reakcje z substancjami czynnymi jak i innymi pomocniczymi,
- ✓ nie powinny wpływać na trwałość i dostępność biologiczną,
- ✓ nie powinny mieć działania drażniącego lub toksycznego.

6.1.2.1. Lepkość fazy rozpraszającej

Roztwory substancji zwiększających lepkość, stosowane są w celu zawieszenia substancji stałych i stabilizacji ich rozproszenia.

Zgodnie z prawem Stokesa, im większa jest lepkość fazy rozpraszającej tym mniejsza szybkość opadania cząstek fazy stałej. Zawiesina nie może wykazywać się zbyt dużą lepkością, gdyż utrudniałoby to jej dozowanie z opakowania, jak również ponowną dyspersję w przypadku sedymentacji. Jednocześnie lepkość danego leku nie może być zbyt mała, ponieważ wiązało by to się ze zwiększeniem zjawiska sedymentacji.

W celu zwiększenia lepkości dodaje się do fazy rozpraszającej:

- substancji hydrofilowych wielkocząsteczkowych, których roztwory koloidalne charakteryzują się dużą lepkością (w praktyce farmaceutycznej nazywane kleikami - *Mucilagines*), jak:
 - ✓ guma arabska,
 - ✓ gumę guar,
 - ✓ alginiany,
 - ✓ tragakanta,
 - ✓ karbomer,
 - ✓ rozpuszczalne w wodzie pochodne celulozy,
 - ✓ polimery syntetyczne;
- koloidy liofobowe:
 - ✓ bentonit,
 - ✓ krzemionka,

- ✓ monostearynian glinu.

W praktyce aptecznej korzystamy z tabel, opisujących stężenia roztworów substancji dyspergujących i sposób rozpuszczania ich w wodzie.

6.1.2.2. Ładunek elektryczny

Metodą zapobiegania sedymentacji jest wykorzystanie elektrostatycznego odpychania rozproszonych cząstek. Zjawisko to utrudnia agregację cząstek poprzez przeciwstawienie się siłom wzajemnego przyciągania. Uzyskuje się to przez dodanie do zawiesiny elektrolitów (np. fosforany) lub tenzydów jonogennych.

6.1.2.3. Zwilżenie

Jednolite rozproszenie cząstek stałych w fazie rozpraszającej uzyskuje się przez zwilżenie sproszkowanej substancji. Ze względu na duże napięcie powierzchniowe wody (72,8 mN/m) do zwilżania używa się cieczy o niższym napięciu powierzchniowym, jak:

- etanol (22,03 mN/m),
- glicerol (63,4 mN/m),
- glikol propylenowy,
- glikol polietylenowy,
- surfaktanty, których wodne roztwory zmniejszają napięcie powierzchniowe wody (np. stearynian sodu, sulfobursztynian sodu i laurylosiarczan sodu).

W zawiesinach farmaceutycznych najczęściej stosuje się jako środki zwilżające surfaktanty, etanol lub glicerol.

6.1.2.4. Stabilizacja układu

Stabilizacja zawiesin zachodzi poprzez dwa mechanizmy:

- cząsteczki koloidów ochronnych zostają zaadsorbowane na powierzchni cząstek fazy stałej i tworzą otoczkę zapobiegającą ich łączeniu w większe agregaty, opadające szybciej. W ten sposób cząstki fazy rozproszonej pozostają od siebie odseparowane i opadają wolniej,
- stabilizator w mieszaninie z wodą tworzy **żel tiksotropowy**, zmieniający się w zol pod wpływem siły mechanicznej (np. wstrząsania):
 - ✓ gdy faza rozpraszająca jest żelem, jej lepkość jest na tyle duża, że skutecznie zapobiega sedymentacji substancji leczniczej,
 - po wstrząśnięciu takiej zawiesiny tiksotropowa faza zewnętrzna z formy żelu przechodzi w zol, co umożliwia wylewanie z butelki i wygodne dawkowanie,
 - po odstawieniu preparat przechodzi ponownie w stabilny żel,
 - ✓ do uzyskania takich wodnych zawiesin stosuje się np. bentonit i alginiany.

6.1.2.5. Bufory

W celu utrzymywania właściwego pH zawiesin najczęściej stosuje się:

- bufor fosforanowy,
- bufor cytrynianowy,
- bufor boranowy.

6.1.2.6. Konserwanty

Zawiesiny, podobnie jak większość leków zawierających w swoim składzie wodę muszą być konserwowane, aby nie rozwijały się w nich drobnoustroje. Jako konserwanty w zawiesinach stosuje się między innymi:

- kwas benzoesowy,
- benzoesan sodu,
- glukonian chlorheksydyny,
- IV-rzędowe sole amonowe.

6.1.2.7. Poprawia smaku i zapachu

W celu poprawy smaku i zapachu do zawiesin dodaje się:

- olejki eteryczne,
- nalewki,
- syropy owocowe.

6.2. Ogólne zasady sporządzania zawiesin

Sposób sporządzania zawiesin:

- w recepturze do wykonania zawiesin służy moździerz, a proces jest dwuetapowy:
 - ✓ w pierwszym etapie przygotowuje się koncentrat o konsystencji pasty,
 - ✓ w drugim etapie następuje rozcieńczenie koncentratu odpowiednim rozpuszczalnikiem,
- w przemyśle zawiesinę dysperguje się z użyciem mieszadła szybkoobrotowego.

Odważone substancje stałe przepisane w receptce (zaczynając od najmniejszej ilości) należy dokładnie rozetrzeć w moździerzu do uzyskania proszków bardzo miękko rozdrobnionych, następnie:

- w zależności od przepisu dodać środek zwilżający lub roztwór substancji zwiększających lepkość (np. gumy arabskiej lub metylocelulozy),
- ucierać i mieszać do uzyskania jednorodnej masy (pasta/koncentrat),
- następnie dodawać porcjami wodę w ilości nieco mniejszej od przepisanej, starannie wymieszać,
- przelać do wytarowanej butelki,

- pozostałą ilością wody przepłukać moździerz i zlać ją do tej samej butelki,
- na końcu dodać przepisane ilości nalewki lub syrop (jeśli są w składzie recepty),
- butelki z zawiesinami, z uwagi na możliwość sedymentacji fazy rozproszonej, należy opatrzyć informacją „Zmieszać przed użyciem”.

Uwagi praktyczne:

- jeśli substancja lecznicza występuje w kilku formach wybieramy tą o najmniejszym stopniu rozdrobnienia np. sproszkowany kwas borny zamiast jego formy krystalicznej,
- w przypadku braku substancji leczniczej *pro receptura* można użyć odpowiedniej formy leku gotowego,
- w przypadku trudno rozpuszczalnych substancji o charakterze hydrofilowym obecność wody jako rozpuszczalnika jest wystarczająca do homogennego rozproszenia cząstek – nie jest wskazane dodawanie dodatkowo substancji pomocniczych,
- substancje stałe rozpuszczalne - rozpuścić w odpowiedniej ilości wody, a następnie dodać do sporządzonej wcześniej zawiesiny po utworzeniu pasty,
- substancje hydrofobowe nie są łatwo zwilżane wodą, dlatego zalecane jest stosowanie substancji zwilżających lub obniżających napięcie powierzchniowe,
- jeżeli w przepisie jest syrop lub glicerol, należy użyć go do utworzenia pasty,
- składniki lotne dodać na końcu (np. olejki eteryczne).

6.3. Zawiesiny do użytku wewnętrznego (*Suspensiones ad usum internum*)

Preparaty te określane są zwyczajowo jako ***Mixturae agitandae*** – mieszanki wytrząsane. Nazwa wskazuje na konieczność wytrząsania sporządzanego układu dyspersyjnego, celem jednolitego rozproszenia składników w nim zawartych.

Zawiesiny do użytku wewnętrznego:

- mogą być wykonywane w recepturze aptecznej według przepisu lekarza,
- są dostępne w gotowych postaciach leku jako zawiesiny płynne i tzw. zawiesiny suche,
 - ✓ zawiesiny suche produkowane są w formie proszku lub granulatu, z których pacjent przygotowuje sobie zawiesinę płynną przed zażyciem, przez dodanie odpowiedniej ilości wody i zamieszanie; trwałość tak przygotowanego preparatu wynosi do 7 dni; przed użyciem konieczne należy zawiesinę zmieszać,
- wielkość cząsteczek ciała stałego powinna mieścić się w granicach od 0,1 do 30 μm .

Substancje silnie i bardzo silnie działające nie powinny być stosowane w postaci zawiesin, mogą jednak wchodzić w ich skład, jeśli znajdują się w postaci roztworu.

Zawiesiny doustne są lepiej tolerowane przez pacjentów zwłaszcza pediatrycznych i osoby starsze, niż stałe postaci leków jak proszki, kapsułki czy tabletki.

Sporządzanie zawiesin do użytku wewnętrznego ma na celu:

- wprowadzenie substancji leczniczej trudno rozpuszczalnej lub nie rozpuszczalnej w płynnej postaci leku,
- uzyskania przedłużonego działania substancji czynnej,
- zwiększenie trwałości w czasie przechowywania i użytkowania,
- zamaskowanie przykrego smaku i zapachu.

Przykładowe stężenia roztworów substancji zwiększających lepkość stosowanych do sporządzania zawiesin:

- roztwór gumy arabskiej (33,3%),
- roztwór tragakanty (10,0%),
- roztwór żelatyny (4,0%),
- roztwór skrobi (2,5%)
- roztwór metylocelulozy (2,0%),
- roztwór agaru (0,2%).

Roztwory substancji wielkocząstkowych otrzymuje się przez rozpuszczenie w wodzie o różnej temperaturze, zależnie od substancji:

• roztwór z gumą arabską:

- ✓ charakterystyka substancji: Guma arabska (*Gummi arabicum*, synonimy: *Gummi acaciae*, *Gummi mimosae*, *Gummi africanum*), nazywana też gumą akacją:
 - to naturalna wydzielina z drzew z rodzaju *Acacia*,
 - ma postać przeświecających, łamliwych, szklistych białawych lub żółtawych bryłek, które można rozpuścić nawet na zimno w podwójnej objętości wody – utworzy wtedy gęsty, koloidalny roztwór,
 - bardzo słabo rozpuszcza się w glicerolu; nierozpuszczalna w alkoholu, eterze i olejach,
- ✓ otrzymanie: gumę arabską rozpuszcza się w równej ilości wody i wody wapiennej na gorąco (łaźnia wodna); po oziębieniu roztwór uzupełnić wodą do pierwotnej masy,
- ✓ roztwór (kleik) można przygotować metodą ręczną w zlewce lub moździerzu, bądź przy użyciu mieszadła magnetycznego,
- ✓ unieczynnienie peroksydazy obecnej w gumie arabskiej następuje przez kilkuminutowe ogrzanie roztworu w temperaturze 100°C,
- ✓ roztwory gumy arabskiej są trwałe w zakresie pH 2-10;

• roztwór z tragakantą: wysuszona żywica zbierana po nacięciu pędów gatunku *Astragalus*,

- ✓ charakterystyka substancji:
 - naturalna żywica, sproszkowana koloru od białego do żółtawego lub w postaci blaszkowatych elementów, bez smaku i zapachu,
 - ma bardzo dużą zdolność pęcznienia, jest bardzo trudno rozpuszczalna w wodzie, alkoholu etylowym i innych rozpuszczalnikach organicznych,

- ✓ otrzymanie: sproszkowaną tragakantę zwilżyć w moździerzu glicerolem lub glikolem propylenowym i rozetrzeć, a następnie dodawać porcjami wodę do uzyskania gęstego roztworu lub żelu,
- ✓ tragakantę rozpuszcza się na zimno, proces ten można przyspieszyć przez ogrzewanie – jednak wtedy lepkość roztworu jest mniejsza;
- **roztwór z agarem lub żelatyną** – rozpuszcza się na gorąco:
 - ✓ charakterystyka substancji:
 - żelatyna to produkt częściowej hydrolizy kolagenu; roztwór z żelatyną sporządza się zawsze po uprzednim napęcznieniu w zimnej wodzie,
 - ✓ otrzymanie: mieszać żelatynę z zimną wodą i pozostawić na 10-15 minut w celu spęcznienia, a następnie ogrzewać na łaźni wodnej do rozpuszczenia;
- **roztwór ze skrobią ziemniaczaną (*Solani amyllum*)**:
 - ✓ charakterystyka substancji:
 - skrobia jest substancją praktycznie nierozpuszczalną w zimnej wodzie i etanolu, natomiast rozpuszcza się w wodzie gorącej,
 - ✓ otrzymanie: skrobię zawiesza się w niewielkiej ilości wody, a następnie intensywnie mieszając wlewa się do gorącej wody i ogrzewa do otrzymania opalizującego kleiku;
- **roztwór z metylocelulozą**:
 - ✓ charakterystyka substancji:
 - metyloceluloza jest eterem metylowym celulozy,
 - ma postać białego, jasnożółtego lub jasnoszarego proszku bądź granulatu,
 - ✓ roztwór z metylocelulozą można otrzymać 3 sposobami:
 - ✓ I sposób:
 - mieszać metylocelulozę z 1/3 potrzebnej ilości wody o temp. 80–90 °C, po rozpuszczeniu i oziębieniu uzupełnić zimną wodą do przepisanej ilości i pozostawić do całkowitego rozpuszczenia,
 - ✓ II sposób:
 - całą ilość przepisanej wody podgrzać do wrzenia, rozproszyć w niej metylocelulozę po czym umieścić roztwór w lodówce, co jakiś czas go mieszając lub wstrząsając do uzyskania klarownego roztworu; klarowanie może trwać do 4 godzin,
 - **Uwaga:** metyloceluloza wytrąca się z roztworu po podgrzaniu. Zjawisko to jest odwracalne i nie ma wpływu na jakość kleiku. Dlatego aby uzyskać klarowny roztwór, przygotowany kleik przechowuje się w lodówce,
 - ✓ III sposób:
 - metylocelulozę zwilżyć niewielką ilością etanolu lub glicerolu po czym uzupełnić oziębioną wodą. Choć otrzymany żel nie jest całkowicie przeźroczysty można go użyć do sporządzania zawiesin lub emulsji.

Roztwory substancji wielkocząstkowych, oprócz zwiększenia lepkości roztworu, wykazują również działanie osłaniające na błony śluzowe przewodu

pokarmowego, zmniejszając w ten sposób drażniące działanie niektórych substancji leczniczych.

Ze względu na małą trwałość roztworów substancji wielkocząstkowych można je konserwować dodatkiem kwasu benzoesowego lub benzoesanu sodu (0,2 %).

Żele, w których woda jest ośrodkiem dyspersyjnym noszą nazwę hydrożeli, a w preparatyce farmaceutycznej określa się je jako galaretki lub mianem kleików (*Mucillagines*).

Rp.

Magnesii oxydi

Bismuthi subcarbonatis aa 2,0

Lini seminis macerationis 50,0

M.f. mixturae agitandae

D.S. 3 x dziennie łyżkę stołową po jedzeniu.

Rp.

Calcii carbonatis 2,0

2% Sol. Methylcellulosi 80,0

Sir. simplicis ad 200,0

M.f. mixturae agitandae

D.S. stosować 2 x dziennie łyżeczkę.

Zmieszać przed użyciem.

6.4. Zawiesiny do użytku zewnętrznego (*Suspensiones ad usum externum*, Pudry płynne)

Zawiesiny do użytku zewnętrznego:

- wielkość cząsteczek stałych w fazie rozproszonej nie powinna przekraczać 80µm,
- faza rozpraszająca: woda, roztwory wodne, alkohole (glicerol, etanol) i ich roztwory, rzadziej oleje.

Składnikami stałymi są substancje o działaniu:

- ✓ miejscowo znieczulającym, np. benzokaina,
- ✓ dezynfekującym, chłodzącym, np. mentol,
- ✓ wysuszającym, np. tlenek cynku, talk, skrobia,
- ✓ przeciwzapalnym, np. hydrokortyzon, deksametazon,
- ✓ przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybiczym, np. erytromycyna, siarczan gentamycyny, nystatyna, siarka strącona.

Zawiesiny do użytku zewnętrznego w farmacji to głównie tzw. **pudry płynne (papki)**

zawierające nawet do 50% substancji stałych zawieszonych w roztworach wodnych, glicerolu lub oleju:

- fazę rozproszoną stanowią substancje lecznicze (nawet do 50% mieszaniny) jak: anestetyna, mentol czy tymol i środki działające osuszająco jak: talk, tlenek cynku czy skrobia,
- fazą rozpraszającą może być woda, wody lecznicze (*Aq. calcis*) lub mieszanina glicerolu z rozcieńczonym etanolem, mieszanina glicerolu z wodą lub oleju,
- po podaniu na skórę i odparowaniu rozpuszczalnika tworzą stałą powłoczkę w formie pudru,
- działanie /zastosowanie: działają osłaniająco, przeciwświądowo, ściągająco, wysuszająco; stosowane na skórę (różnego rodzaju wypryski, zapalenia, uczulenia) z wyłączeniem stanów ropnych; często stosowane u dzieci.

Przykładowe działanie składników pudrów płynnych:

- tlenek cynku: działa ściągająco przy stanach zapalnych skóry,
- talk: zwiększa przyczepność do skóry,
- glicerol (zwykle stanowi 5 – 10% preparatu):
 - ✓ zwiększa lepkość preparatu i jednocześnie go stabilizuje,
 - ✓ obniża napięcie powierzchniowe,
 - ✓ zapobiega wyparowaniu wody z preparatu (humektant – substancja zapobiegająca wyparowaniu wody z preparatu),
 - ✓ zwiększa przyleganie zawiesiny do naskórka;
- etanol: przyspiesza wysychanie zawiesiny na skórze.

Preparaty te wydawane są w ilości 50-100g, w słoikach z szeroką szyjką opatrzonych wskazówką: „Zmieszać przed użyciem”. Ich trwałość wynosi do 7 dni.

Zasady sporządzania pudrów płynnych:

- do moździerza odważa się substancje stałe, w kolejności od najmniejszej ilości i dokładnie rozciera,
- następnie dodaje się glicerol lub olej, rozciera na jednolitą masę,
- po czym stale mieszając, wlewa się porcjami przepisaną ilość wody,
- na końcu dodaje się etanol, jeśli jest przepisany w receptce.

Uwaga:

- zawiesiny, w skład których wchodzi antybiotyki, należy wykonywać zgodnie z wymogami receptury aseptycznej.

Charakter zawiesin mogą mieć również mazidła i maści do wcierania w skórę czy Lotiony, w których wykorzystuje się ich działanie powierzchniowe (np. na okolice owłosione, p/wszom) czy właściwości peelingujące w celu oczyszczenia mieszków włosowych, skóry - usuwając nagromadzone zanieczyszczenia (zrogowaciały naskórek, łój, zanieczyszczenia środowiskowe).

Rp.

<i>Mentholi</i>	4,0
<i>Anaesthesini</i>	14,0

Talci 60,0
Glyceroli 30,0
Aquae dest. ad 200,0
M.f. susp. pro usu ext.
D.S. stosować dwa razy dziennie na swędzące miejsca.
Przed użyciem wstrząsnąć.

Rp.

Hydrocortisoni 0,5
Detreomycini 1,0
Talci veneti
Zinci oxidi
Glyceroli aa 7,5
Ethanoli 30 ad 50,0
M.f. susp.

Tabela 20. Przykładowe środki dyspergujące i zwiększające lepkość fazy rozpraszającej w zawiesinach wodnych.

Substancja pomocnicza	Stosowane stężenia	Sposób rozpuszczania w wodzie
Polisacharydy naturalne: Guma akacjowa (arabska) (Gummi arabicum, Gummi Acaciae)	33,3%	Po napęcznieniu w wodzie rozpuszczać na gorąco. Kleiku z gumy arabskiej nie można dodawać do fosforanów, soli glinu i ołowiu, kwasów mineralnych oraz do preparatów zawierających powyżej 10% alkoholu. Nie stosowana do zawiesin do użytku zewnętrznego – wyjątek Lotio
Agar	0,2%	We wrzącej wodzie
Skrobia (Triticum amylum)	2,5%	W temperaturze pokojowej, z intensywnym mieszaniem
Tragakanta (Tragacantha)	10%	W temperaturze pokojowej, po zwilżeniu etanolem, z intensywnym wytrząsaniem lub po zwilżeniu glicerolem – w ciepłej wodzie
Pochodne celulozy: Hydroksyetyloceluloza (HEC)	0,5 – 5 %	W temperaturze pokojowej z intensywnym mieszaniem
Metyloceluloza (MC)	2%	W 1/3 porcji wrzącej wody, uzupełniać zimną wodą i pozostawić w zimnym miejscu lub dodawać stopniowo do wody przy energicznym mieszaniu
Żelatyna (Gelatina)	4%	Po napęcznieniu, na ciepło
Polimery syntetyczne: Karbomer (kwas poliakrylowy)	0,1 – 0,4%	W temperaturze pokojowej, intensywnym mieszaniem, konieczność alkalizacji
Alkohol poliwinylowy (PVA)	0,25 – 3%	

Poliwinylopirolidon (PVP)	<5%	Początkowo w temperaturze pokojowej, następnie na gorąco, z intensywnym mieszaniem W temperaturze pokojowej
Substancje nieorganiczne: Krzemian glinonowo – magnezowy Bentonit Koloidalna krzemionka (Aerosil)	0,5 – 2,5% 0,5 – 5% 2 – 10%	W temperaturze pokojowej W temperaturze pokojowej po zwilżeniu glicerolem W temperaturze pokojowej

6.5. Zawiesiny do wstrzykiwań

Większość zawiesin do wstrzykiwań stanowią układy dwufazowe, w których substancje lecznicze są zawieszone w środowisku wodnym. Bardzo rzadko stosowane są zawiesiny olejowe (np. zawiesina penicyliny prokainowej).

Produkowane są w ampułkach lub fiolkach zawierających gotową zawiesinę lub substancję suchą zmikronizowaną o wielkości cząsteczek 0,5-10 µm (odpowiednią ilość rozpuszczalnika dodaje się tuż przed wstrzyknięciem).

W tej grupie dominują zawiesiny o przedłużonym działaniu. Zawiesiny zawierają zmikronizowaną hydrofobową substancję leczniczą, która po wstrzyknięciu trudno rozpuszcza się w tkance:

- **Uwaga:** pomimo przedłużonego działania, prawidłowa nazwa postaci leku brzmi: „zawiesina do wstrzykiwań”, bez rozwinięcia „o przedłużonym działaniu” (uwalnianiu), chociaż takie działanie charakteryzuje preparat.

W formie zawiesin występuje np.: insulina w postaci kompleksów, kortykosteroidy (dipropionian betametazonu), hormony (octan medroksyprogesteronu). Zawiesiny z antybiotykami przyrządza się z proszków bezpośrednio przed podaniem.

Wstrzyknięcia w postaci zawiesiny są wykonywane domięśniowo, podskórnie i dostawowo:

- **Uwaga:** zawiesin nie można podawać donaczyniowo, dordzeniowo, dosercowo.

6.6. Nanozawiesiny

Nanozawiesiny należą do nowoczesnych postaci leku do stosowania dożylnego.

Pierwszym zarejestrowanym lekiem w tej postaci była nanozawiesina leku przeciwnowotworowego o przedłużonym uwalnianiu – paklitakselu jako kompleks z albuminą (wielkość nanocząstek mieści się w granicach 130-150 nm).

Preparaty w postaci nanozawiesiny mogą występować w formie liofilizatu.

Takie preparaty są podawane przez profesjonalny personel w formie infuzji.

6.7. Proszki do sporządzania zawiesin do wstrzykiwań

W postaci proszków do sporządzania zawiesin występują substancje lecznicze, które w środowisku wodnym są nietrwałe, łatwo ulegają hydrolizie. Choć producent podaje okres, w jakim przyrządzony preparat gotowy do użycia zachowuje trwałość, najlepiej zużyć go zaraz po sporządzeniu.

W postaci proszków do sporządzania roztworu do wstrzykiwań występują m.in.: leki cytostatyczne, przeciwpsychotyczne czy antybiotyki.

Jałowe proszki, otrzymuje się najczęściej metodą liofilizacji roztworu wyjałowionego przez sączenie, rozdozowanego do jałowych fiolek.

6.8. Trwałości zawiesin

Pierwszymi do zaobserwowania oznakami braku stabilności zawiesiny są zmieniające się jej cechy organoleptyczne:

- trudności z ponownym uzyskaniem homogenicznej, równomiernie rozproszonej zawiesiny,
- wytrącenia się osadu,
- tworzenia się kryształków substancji.

Przyjmuje się, że okres przydatności zawiesin przygotowanych w warunkach aptecznych na bazie:

- wody to okres do 7 dni, przy przechowywaniu w lodówce w temp 2-8 °C,
- etanolu to okres do 30 dni.

7. Leki pozajelitowe (*Parenteralia*)

Leki pozajelitowe (*Parenteralia*, *Medicamenti per uso paranterale*, leki parenteralnie)

***Parenteralia* - od greckich słów para (obok) i enteron (jelito)**

Preparaty pozajelitowe w monografii farmakopealnej FP XII *Parenteralia* - definiowane są jako jałowe postacie leku przeznaczone do podawania do organizmu człowieka lub zwierzęcia przez wstrzyknięcie, infuzję lub implantację.

Leki te są przeznaczone do podania pozajelitowego, tj. wprost do tkanki organizmu z pominięciem przewodu pokarmowego.

Leki pozajelitowe podaje się, gdy konieczne jest szybkie uzyskanie efektu farmakologicznego oraz jeśli substancja lecznicza ulega rozkładowi w przewodzie pokarmowym.

Podanie leku drogą parenteralną jest wskazane w przypadku:

- pacjentom, którzy samodzielnie nie mogą przyjąć leku inną drogą,
- pacjentów nieprzytomnych,
- w stanach zagrożenia życia,
- gdy konieczne jest wdrożenie żywienia pozajelitowego.

Najczęściej stosowane pozajelitowe drogi podania leku:

- domięśniowe,
- dożylnie, podskórne lub śródskórne,
- dołędźwiowe, dootrzewne lub doszpikowe,
- przez drogi oddechowe.

Celem zastosowanie leków pozajelitowych jest m.in.:

- szybkie, niemal natychmiastowe uzyskanie efektu farmakologicznego lub w zależności od potrzeby działania znacznie wydłużonego w czasie (nawet do kilku miesięcy w przypadku zastosowania mikrosfer lub implantu),
- pominięcie drogi pokarmowej:
 - ✓ nietrwałość lub słabe wchłanianie substancji leczniczej w przewodzie pokarmowym,
 - ✓ nietolerancja chorego na lek podany doustnie,
 - ✓ utrata przytomności lub inne przyczyny uniemożliwiające podanie doustne, jak np. specjalne zabiegi (przykładowo: obliteracja naczyń żylnych),

- osiągnięcia właściwego działania farmakologicznego substancji czynnej w określonym czasie:
 - ✓ płyny do wstrzykiwań - podawane są w celu osiągnięcia szybkiego (natychmiastowego) działania farmakologicznego substancji czynnej, często w określonym miejscu podania, np. działanie w nagłych przypadkach, jak podanie adrenaliny do mięśnia sercowego, w sytuacji zatrzymania krążenia celem przywrócenia bicia serca i czynności oddechowej,
 - ✓ płyny do wlewów - podaje się w celu uzupełnienia ubytku krwi, regulacji gospodarki wodnej i elektrolitowej, w stanach zaburzeniach równowagi kwasowo-zasadowej oraz w celu powolnego podawania substancji leczniczych i uzyskania przez to dłuższy czas stabilnego poziomu leku we krwi,
 - ✓ płyny do żywienia pozajelitowego – podaje się w celu dostarczenia drogą dożylną wszystkich niezbędnych do życia substancji, w normalnych warunkach wchłanianych z przewodu pokarmowego, a więc aminokwasów potrzebnych do budowy białka, energii w postaci roztworów węglowodanów i emulsji tłuszczowych oraz wody, elektrolitów, witamin i pierwiastków śladowych,
- bezpośrednia aplikacja całej dawki substancji leczniczej do wybranej tkanki (np. krew, mięsień, tkanka podskórna),
- znieczulenie miejscowe lub ogólne (przed zabiegiem, operacją),
- oznaczenie diagnostyczne (podanie substancji kontrastowych),
- likwidacja zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej organizmu lub uzupełnienie objętości krążącej krwi (podanie krwi, płynów infuzyjnych),

Do wad leczenia parenteralnego zaliczyć można:

- brak możliwości przerywania działania leku po jego aplikacji (np. w przypadku pomylenia leku),
- możliwość wywołania:
 - ✓ reakcji alergicznych czy posocznicy jako konsekwencji skażenia bakteryjnego leku (niejałowości)
 - ✓ tzw. embolii żyłnej – przypadkowe wstrzyknięcie pęcherzyków powietrza lub zanieczyszczeń mechanicznych,
 - ✓ zapalenia żył, a nawet martwicy tkanek (np. długotrwałe leczenie cytostatykami lub radiofarmaceutykami),
 - ✓ zanieczyszczenie endotoksynami bakteryjnymi (pirogeny) - wywołanie wysokiej gorączki, dreszczy, leukopenii i innych zaburzeń,
- możliwość powstania niezgodności farmaceutycznych lub farmakologicznych w trakcie jednoczesnego podania preparatów pozajelitowych,
- konieczność stosowania zestawu: lek + strzykawka lub substancja lecznicza + rozpuszczalnik + strzykawka,
- konieczność zaangażowania personelu fachowego (pielęgniarki) do podania leku,
- wysokie koszty leków związane z rygorystycznymi metodami ich produkcji (jałowość, apirogenność, skomplikowane procedury technologiczne, np. liofilizacja, systemy dozujące) i doбором odpowiedniego typu opakowania.

7.1. Podział leków parenteralnych

Klasyfikacja leków parenteralnych uwzględnia:

- sposób i drogę podania,
- objętość opakowania,
- warunki wytwarzania produktów i stawiane dla nich wymagania.

Leki parenteralne tradycyjnie dzieli się ze względu na ich objętość i sposób podania:

- **na płyny do wstrzykiwań (*Iniectabilia*)** - przeznaczone do podawania różnymi drogami w postaci jałowych roztworów, zawiesin, emulsji typu o/w,
- **płyny infuzyjne (*Infundibilia*)** - przeznaczone do podawania w postaci wlewu kroplowego jako wodne roztwory lub emulsje o/w.

Obecnie w przemyśle, podział ten zastępuje określenie ilościowe:

- płyny do wstrzykiwań, czyli **małe objętości SVP** (ang. *Small Volume Parenterals*),
- płyny do infuzji, czyli **duże objętości LVP** (ang. *Large Volume Parenterals*).

Podział leków pozajelitowych w Farmakopei Polskiej XII jest następujący:

- płyny do wstrzykiwań,
- płyny do infuzji,
- koncentraty do sporządzania płynów do wstrzykiwań lub do infuzji,
- proszki do sporządzania płynów do wstrzykiwań lub do infuzji,
- żele do wstrzykiwań,
- implanty.

7.2. Leki do wstrzykiwań (*Iniectabilia*, *Iniectiones*, iniekcje, inj.)

Leki do wstrzykiwań są to jałowe roztwory, zawiesiny lub emulsje typu o/w, jednej lub kilku substancji leczniczych przeznaczone do podawania różnymi drogami.

Występują jako:

- preparaty gotowe do zastosowania, podaje się za pomocą strzykawki, ampułkostrzykawki lub pompy strzykawkowej,
- proszki (suche substancje) z rozpuszczalnikiem (w osobnym opakowaniu), z którym łączy się je *ex tempore*, sporządzając roztwór lub zawiesinę bezpośrednio przed podaniem.

Sposoby wyrażania stężenia substancji leczniczej:

- w odniesieniu do płynów do wstrzykiwań:

- ✓ w jednostce masy (gramy, miligramy) w przeliczeniu na jednostkę objętości np.: witamina B₁₂ – 100 µm/ml, lub na objętość roztworu w ampułce, np. Fenactil 50 mg/2ml,
- substancje lecznicze, których aktywność jest określana biologicznie:
 - ✓ stężenie podawane jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), np. Insulinum-zawiesina 40 j.m./ml,
- substancje lecznicze w postaci suchej (w fiolce):
 - ✓ w gramach, miligramach lub w jednostkach aktywności biologicznej, np. Ampicillin 1 g lub Colistin 1 mln j.m.,
- substancje promieniotwórcze:
 - ✓ w jednostkach aktywności promieniotwórczej (Bq; 1 Bekerel = 1 przemianie promieniotwórczej na sekundę), np. Jodek sodu Na¹³¹I 37-740 MBq/ml lub Meta-jodo[¹³¹I] benzyloguanidyny siarczan, 10 - 37 MBq/ml.

Leki do wstrzykiwań - są podawane wprost do tkanki organizmu lub krwiobiegu, dlatego powinny być:

- jałowe:
 - ✓ jałowość preparatów powinna być potwierdzona właściwą metodą farmakopealną np. metoda z użyciem sączków membranowych, metod bezpośredniego posiewu),
- apirogenne:
 - ✓ brak obecności pirogenów (endotoksyn bakteryjnych) powinna być potwierdzona właściwą metodą farmakopealną (np. metoda biologiczna na królikach, test LAL, badanie aktywacji monocytów, badanie przy użyciu rekombinowanego czynnika C),
- pozbawione zanieczyszczeń nierozpuszczalnych:
 - ✓ potwierdzone właściwą metodą farmakopealną (np. wizualną, mikroskopową lub instrumentalną),
- izoosmotyczne:
 - ✓ niska wartość ciśnienia osmotycznego może być przyczyną hemolizy krwinek czerwonych:
 - gdy roztwór jest hipoosmotyczny to przed podaniem należy go doprowadzić do izoosmotyczności przez dodanie substancji pomocniczych zapewniających zwiększenie ciśnienia osmotycznego (najczęściej chlorku sodu),
 - ✓ leki podawane dordzeniowo muszą być izoosmotyczne – zapewnia to dodatek chlorku sodu lub glukozy,
- izohydryczne:
 - ✓ dąży się do tego, aby roztwory do wstrzykiwań były izohydryczne z osoczem pH krwi, czyli w granicach 7,35-7,45, jednakże nie zawsze jest to możliwe m.in. ze względu na rozpuszczalność substancji leczniczej i jej trwałość w roztworze,
 - ✓ w praktyce stosowane są znaczne odstępstwa od izohydrii roztworów do wstrzykiwań, np. roztwór ampicyliny sodowej ma pH 8-10, a oksytocyny 2,5-4,5,
 - ✓ pH płynów przeznaczonych do wstrzykiwań dordzeniowych powinny mieć wartość fizjologiczną.

7.2.1. Drogi podania roztworów do wstrzykiwań

Roztwory do wstrzykiwań mogą być podawane:

- podskórnice:
 - ✓ wodne roztwory izoosmotyczne i zawiesiny, w objętości do 2 ml, podawane wprost do tkanki łącznej, bogatej w naczynia chłonne i włosowate naczynia krwionośne,
 - ✓ podanie podskórne służy do podania leków o działaniu ogólnym,
 - ✓ wchłanianie następuje zwykle w ciągu 15-20 minut;
- śródskórnice:
 - ✓ wodne roztwory lub zawiesiny wstrzykuje się do skóry właściwej, przeważnie w objętości 0,1 – 0,2 ml,
 - ✓ ma na celu wywołanie działania miejscowego,
 - ✓ znajdują zastosowanie najczęściej w celach diagnostycznych, np. w testach alergicznych, podaniu przeciwciał i szczepionek, ma też zastosowanie w medycynie estetycznej;
- domięśniowo:
 - ✓ roztwory lub zawiesiny wodne i roztwory olejowe oraz emulsje, najczęściej w objętości do 10 ml;
- dożylnie:
 - ✓ silne i szybkie działanie lecznicze - przy wstrzyknięciach dożylnych (gdy lek miesza się z krwią) znaczna część leku zostaje rozprowadzona szybko po tkankach,
 - ✓ zastosowanie mają wyłącznie roztwory wodne, wodno-organiczne; roztwory micelarne (solubilizowane) emulsje submikronowe typu o/w, nanozawiesiny i liposomy
 - ✓ stosowane są też wstrzyknięcia tzw. bolus, wykonywane dla uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego, po czym podawanie leku często jest kontynuowane we wlewie kroplowym,
 - ✓ leki podawane dożylnie nie mogą zawierać substancji leczniczych lub pomocniczych (np. solubilizatorów lub emulgatorów) powodujących hemolizę lub aglutynację krwinek czerwonych;
- dosercowo:
 - ✓ bezpośrednie wprowadzenie leku do mięśnia sercowego lub do komory serca,
 - ✓ stosowane są wyłącznie roztwory wodne, bez substancji konserwujących;
- dordzeniowo:
 - ✓ bezpośrednie wprowadzenie do kanału rdzeniowego roztworów niezawierających substancji przeciwutleniających i przeciwbakteryjnych, np. leki znieczulające (często jako podanie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe),
 - ✓ do wstrzykiwań stosuje się izohydryczne, izoosmotyczne roztwory wodne w objętości 0,5-5 ml, a czasami z użyciem pomp automatycznych do 20 ml;
- dostawowo, śródstawowo:
 - ✓ roztwory wodne lub zawiesiny, wprowadzane do mazi w jamie stawowej;
- do oka:
 - ✓ wstrzyknięcia podspojówkowe, dokomorowe, doszklistkowe jako wodne roztwory lub zawiesiny w objętości 0,05-1,0 ml;

- a także do komórek mózgowych, do jamy opłucnej, śródnerwowo, do jamy otrzewnej, do narządów jamy brzusznej.

7.2.2. Postacie leków pozajelitowych do wstrzykiwań

Leki pozajelitowe do wstrzykiwań można podzielić w zależności od ich postaci farmaceutycznej na:

- roztwory (wodne, wodno-organiczne lub olejowe),
- zawiesiny,
- emulsje(mikroemulsje),
- koncentraty,
- proszki do sporządzania roztworów i zawiesin (proszek lub liofilizat z dołączonym rozpuszczalnikiem lub medium),
- mikrosfery przedłużone działanie,
- implanty.

7.2.2.1. Roztwory wodne:

- ze względu na rodzaj użytego rozpuszczalnika stosuje się roztwory wodne, wodno-organiczne i niewodne (głównie olejowe),
- woda jest podstawowym fizjologicznym składnikiem wszystkich płynów ustrojowych:
 - ✓ woda do wstrzykiwań stanowi podstawowy rozpuszczalnik powinna odpowiadać wymaganiom farmakopealnej monografii *Aqua ad iniectabile*, *Aqua pro iniectione*,
 - ✓ stosuje się ją we wszystkich, kiedy pozwala na to rozpuszczalność i trwałość substancji leczniczych,
 - ✓ gotowe preparaty do wstrzykiwań mają postać roztworów rzeczywistych lub koloidalnych, *przykładowo*:
 - wodne roztwory rzeczywiste – roztwory chlorowodoru adrenaliny, chlorowodoru lidokainy czy siarczanu morfiny,
 - roztwory koloidalne – solubilizowane roztwory witamin,
- istotna jest dobra rozpuszczalność substancji leczniczej i jej trwałość w roztworze wodnym,
- szybkie wchłanianie substancji leczniczej z roztworów wodnych, przeważnie w ciągu 10-30 minut uzależnione jest od miejsca wstrzyknięcia (np. domięśniowo, dożylnie czy podskórne),
 - ✓ wchłanianie substancji leczniczych można przyspieszyć, stosując na przykład przekrwienie tkanki w miejscu wstrzyknięcia (miejscowe nagrzewanie, masaż),
 - ✓ dodanie leków miejscowo znieczulających lub zwężających naczynia krwionośne może spowolnić wchłanianie substancji leczniczej do krwioobiegu, w efekcie spowoduje dłuższe pozostawanie w miejscu wstrzyknięcia przedłużając miejscowy efekt znieczulający,
 - ✓ w celu zwiększenia rozpuszczalności substancji leczniczej w wodzie stosuje się dodatek organicznych rozpuszczalników hydrofilowych -

współrozpuszczalników, takich jak etanol, glicerol, glikol propylenowy, alkohol benzylowy (tworząc roztwory wodno-organiczne):

- *przykładowo:* zwiększenie rozpuszczalności diklofenaku sodowego uzyskuje się przez dodatek glikolu propylenowego i makroglu 400, a fenytoiny przez dodatek glikolu propylenowego i etanolu.

7.2.2.2. Zawiesiny:

- to układy dwufazowe, w których substancje lecznicze są zawieszone zwykle w środowisku wodnym, rzadziej w środowisku olejowym:
 - ✓ aby uzyskać szybsze działanie łączy się w jednym preparacie substancję leczniczą w formę rozpuszczalnej i nierozpuszczalnej,
 - ✓ szybkość rozpuszczania substancji leczniczej zależy od:
 - wielkości cząstek (powierzchnia kontaktu z płynem ustrojowym) - im większe cząstki, tym dłuższe działanie leku, dopuszcza się cząstki do 30µm, ale z powodów farmakokinetycznych może być ta wielkość przekroczona (np. insulina ultralente),
 - pH tkanki,
 - polimorfizmu stałej substancji leczniczej,
 - lepkości fazy rozpraszającej,
- wstrzyknięcia w postaci zawiesiny są wykonywane domięśniowo, dostawowo i podskórnio,
- zawiesin nie można podawać donaczyniowo, dosercowo i dordzeniowo,
- zastosowanie:
 - ✓ w formie wstrzyknięć postaci zawiesiny występują: insulina w postaci kompleksów, kortykosteroidy (dipropionian betametazonu), hormony (octan medroksyprogesteronu),
 - ✓ zawiesiny z antybiotykami przyrządza się z proszków bezpośrednio przed podaniem,
 - ✓ należą do postaci leku o przedłużonym działaniu:
 - substancje lecznicze o charakterze hydrofobowym trudno rozpuszczają się w tkance, co wpływa na ich czas rozpuszczania (uwalniania) i na dłuższy jest czas ich działania (do ok. 24 godzin),
 - wydłużenie czasu działania substancji leczniczej osiąga się niekiedy poprzez: mieszanie cząstek o różnej wielkości, odmian bezpostaciowych i krystalicznych,
- jałowość zawiesin uzyskuje się poprzez zawieszenie jałowej, zmikronizowanej substancji leczniczej wyjałowionej w fazie rozpraszającej (wyjałowionej termicznie),
- nie stosuje się wyjaławiania metodami: termiczną (autoklaw) i przez sączenie,
- stosuje się dodatek substancji konserwujących,
- specjalnym typem zawiesin są **zawiesiny mikrosfer**.

7.2.2.3. Emulsje:

- podawane jako wlewy do odżywiania pozajelitowego, w postaci **emulsji submikronowych**, w których zawarta jest substancja lecznicza dobrze rozpuszczalna w oleju:

- ✓ roztwory te są stabilizowane lecytyną,
- ✓ wielkość kropli olejowych wynosi poniżej 1 μm ,
- w postaci emulsji submikronowych wprowadzane są lipofilowe substancje lecznicze, jak: propofol, amfoterycyna B, etomidat, flurbiprofen, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach.

7.2.2.4. Roztwory olejowe:

- sporządza się je z substancji leczniczych rozpuszczalnych w oleju (olej arachidowy, sojowy, bawełniany, Miglyol) z hormonami steroidowymi lub ich bardziej lipofilowymi estrami, np. olejowy roztwór propionianu testosteronu, dekanianu haloperidolu (prolek w organizmie ulega rozkładowi do haloperidolu),
- wstrzyknięcia olejowe podawane są zazwyczaj domięśniowo, skąd powoli rozprzestrzenia się w tkance, a jego całkowite usunięcie może trwać kilkanaście dni:
 - ✓ w efekcie wstrzyknięcia w hydrofilowej (uwodnionej) tkance mięśniowej powstaje 2-5 ml olejowy zbiornik leku (pacjent może odczuwać ból),
 - ✓ ponieważ w roztworze olejowym znajduje się substancja lipofilowa, jej dyfuzja do hydrofilowego środowiska otaczającego „zbiornik olejowy” jest powolna, uwarunkowana współczynnikiem podziału olej/woda, który zwykle jest wysoki, gdyż lipofilowe substancje lecznicze nie mają dużego powinowactwa do hydrofilowego środowiska otaczającej tkanki,
- z zależności pomiędzy szybkością wchłaniania, a współczynnikiem podziału olej/woda wynika, że aby zapewnić jak najdłuższe działanie leku, należy w rozpuszczalniku olejowym rozpuszczać substancję leczniczą jak najbardziej lipofilową,
- działanie roztworu olejowego wynosi zazwyczaj 14-30 dni i jest dłuższe niż po podaniu zawiesiny,
- nie stosuje się środków konserwujących,
- mają zastosowanie, zwłaszcza w terapii hormonami steroidowymi,
- rzadka forma preparatów farmaceutycznych nie mogą być podawane donaczyniowo.

7.2.2.5. Koncentraty:

- to stężone roztwory substancji leczniczych podawane pacjentowi po uprzednim rozcieńczeniu (nie mogą być podane bez rozcieńczenia!),
- w zastosowaniu są koncentraty do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i do sporządzania wlewu dożylnego (w tym przypadku koncentrat miesza się z roztworem infuzyjnym np. 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy),
- *przykładowo:* zydowudyna (hamuje replikację retrowirusów), paklitaksel, cyklosporyna albo roztwory elektrolitowe.

7.2.2.6. Proszki do sporządzania roztworów lub zawiesin do wstrzykiwań:

- to jałowe substancje lecznicze, występujące w postaci proszków do sporządzania roztworów lub zawiesin, które w środowisku wodnym są nietrwałe, łatwo ulegają hydrolizie,
- często łączone z substancjami pomocniczymi,
- przeznaczone do sporządzania roztworów lub zawiesin bezpośrednio przed wstrzyknięciem z użyciem odpowiedniego rozpuszczalnika,
- producent preparatów podaje okres, w jakim przyrządzony roztwór *ex tempore* zachowuje trwałość; najlepiej jednak zużyć go zaraz po sporządzeniu,
- proszki przeznaczone są zarówno do przyrządzenia roztworu do wstrzykiwań jak i roztworu do infuzji:
 - ✓ proszki do sporządzania roztworu do wstrzykiwań:
 - występują m.in.: leki cytostatyczne (mitomycyna, winkrystyna, cytarabina), leki biologiczne (przeciwciała monoklonalne), antybiotyki (ampicylina sodowa, cefuroksym),
 - ✓ proszki do sporządzania zawiesin do wstrzykiwań:
 - występują m.in.: antybiotyki (benzylopenicylina prokainowa, cefuroksym),
 - ✓ proszki do sporządzania wlewu dożylnego, m.in. antybiotyki, cytostatyki (np. daunorubicyna),
 - ✓ proszki do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub do infuzji:
 - niekiedy lek ma podwójne zastosowanie, np. glikokortykosteroid Predasol (występuje w kilku dawkach 25, 50, 250, 1000 mg) stosowany jest zarówno jako roztwór do wstrzyknięć jak i do infuzji,
- jałowe proszki otrzymuje się najczęściej metodą liofilizacji roztworu wyjałowionego przez sączenie; po czym następuje rozdozowanie do jałowych fiolek,
 - ✓ w wyniku liofilizacji proszki mają formę porowatą, co jest bardzo korzystne, ponieważ znacząco przyspiesza proces rozpuszczania proszku w rozpuszczalniku,
- proszki oprócz substancji leczniczej zawierają także substancje pomocnicze, jak: bufory, substancje przeciwutleniające, surfaktanty, cukry czy środki konserwujące; *przykładowo*:
 - ✓ cukry (laktoza, sacharoza) lub alkohole cukrowe (mannitol) ułatwiają i przyspieszają proces rozpuszczania proszku,
 - ✓ w proszkach liofilizowanych zastosowane surfaktanty ułatwiają zwilżanie proszku.

7.2.2.7. Mikrosfery

Mikrosfery są to stałe kuliste mikrocząstki polimerowe o wielkości 10-30 μm :

- są zbudowane z matrycy polimerowej, w której inkorporowana jest substancja lecznicza,
- występują w postaci suchej i zawiesiny (zawieszane w wodnej fazie rozpraszającej np.: roztworu mannitolu, hypromelozy, polisorbatu),
- mają zastosowanie niemal wyłącznie w postaci leku pozajelitowego przeznaczonego do wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych,

- w mikrosferach substancja lecznicza zawieszona jest w stałej matrycy z polimeru biodegradowalnego i uwalnia się (jedynie) powierzchniowo w miarę degradacji polimeru *in vivo*:
 - ✓ polimer ulega degradacji do rozpuszczalnych oligomerów i monomerów, w wyniku działania enzymów, w miejscu wstrzyknięcia oraz hydrolizy w środowisku wodnym tkanki,
 - ✓ do otrzymywania mikrosfer stosuje się najczęściej dwa polimery biodegradowalne: kwas polimlekowy i kopolimer kwasu mlekowego z kwasem glikolowym,
 - ✓ czas całkowitego rozkładu leku zależy od masy cząsteczkowej polimerów i wstrzykniętej dawki; zwykle to 1-3 miesiące,
- mikrosfery dzięki spowolnionemu uwalnianiu substancji leczniczej ze stałą szybkością, pozwalają utrzymać stały poziom leku we krwi,
- występują w fiolkach lub ampułkostrzykawkach dwukomorowych,
- obecnie w leczeniu stosowane są mikrosfery zawierające analogi hormonów peptydowych: tryptorelinę, leuprorelinę, buserelinę, a także risperidon.

7.2.2.8. Implanty

Implanty to stałe postacie leku o określonym kształcie i rozmiarach, które są umieszczane podskórnio, pojedynczo lub po kilka, po nacięciu chirurgicznym lub za pomocą wstrzykiwaczy:

- zawierają substancję leczniczą, która uwalniana jest przez długi czas,
- zastosowanie: jako preparaty o przedłużonym działaniu i spowolnionym uwalnianiu leku (np. testosteron, disulfiram, preparaty antykoncepcyjne),
- implanty mogą być zbudowane z:
 - ✓ polimerów biodegradowalnych np. kopolimeru kwasu mlekowego z kwasem glikolowym; uwalniają substancję leczniczą według mechanizmu podobnego jak mikrosfery (sporządzane z takich samych polimerów),
 - ✓ polimerów nieulegających biodegradacji:
 - w porównaniu do polimerów biodegradowalnych charakteryzują się dłuższym czasem uwalniania i działania substancji leczniczej, nawet przez 5 lat (uwalnianie ze stałą kontrolowaną szybkością),
 - wadą jest konieczność chirurgicznej aplikacji i usunięcia implantów,
- szybkość uwalniania i czas działania leku można też regulować: rodzajem polimeru, masą implantu i jego rozmiarami,
- małe implanty biodegradowalne przeznaczone są do podania za pomocą wstrzykiwaczy, uwalniają substancję leczniczą w ciągu 1-3 miesięcy,
- większe rozmiary implantów pozwalają na dłuższe (6-12 miesięcy) uwalnianie substancji leczniczej, lecz są aplikowane metodą nacięcia chirurgicznego.

7.2.3. Substancje pomocnicze w roztworach do wstrzyknięć

Substancje pomocnicze wchodzące w skład postaci leku mają na celu przede wszystkim zapewnić trwałość, stabilność i biodostępność substancji leczniczej.

Nie mogą:

- wywierać działania farmakologicznego,
- wchodzić w niepożądane reakcje,
- wpływać niekorzystnie na trwałość i biodostępność leku,
- wywierać działania hemolitycznego.

Substancje pomocnicze występujące w roztworach do wstrzyknięć:

- rozpuszczalniki,
- substancje doprowadzające do izotonii,
- substancje regulujące pH (bufory, kwasy, zasady),
- przeciwutleniacze,
- substancje konserwujące,
- substancje zwiększające rozpuszczalność (solubilizatory).

7.2.3.1. Rozpuszczalniki

Woda do wstrzykiwań:

- stosowana jako podstawowy rozpuszczalnik, woda do wstrzykiwań powinna odpowiadać wymaganiom monografii FP XI/Ph. Eur. 9, FP XII) *Aqua pro iniectione, Aqua ad iniectabile*,
- musi być: jałowa, czysta chemicznie, wolna od zanieczyszczeń, apirogenna, nie może zawierać substancji p/bakteryjnych,
- powinna być zużyta bezpośrednio po otwarciu pojemnika.

Współrozpuszczalniki:

- czasami w celu zwiększenia rozpuszczalności substancji leczniczej w wodzie stosuje się dodatek organicznych rozpuszczalników hydrofilowych, takich jak: etanol (do 10%, max 15%), glicerol (do 70%), glikol propylenowy (do 60%), makrogol 300 lub 400 (do 65%) lub alkohol benzyłowy (do 5%).

Rozpuszczalniki niewodne:

- oleje roślinne (*Oleum pro iniectione*), np.: olej arachidowy, sojowy, słonecznikowy, bawełniany, oliwkowy, rącznikowy, sezamowy:
 - ✓ powinny być jałowe, specjalnie oczyszczone i charakteryzować się małą liczbą kwasową ($\leq 0,2$) i małą liczbą nadtlenkową (≤ 1) (ograniczenie działania drażniącego tkanek i zapobieganie rozkładowi rozpuszczonych w nich substancji leczniczych),
- Miglyol (MCT): w porównaniu z olejami roślinnymi MCT charakteryzuje się mniejszą lepkością i większą chemiczną trwałością na termiczne warunki wyjąławiania.

7.2.3.2. Substancje doprowadzające do izoosmotyczności

Roztwory do wstrzykiwań doprowadzane są do izotonii najczęściej przy użyciu chlorku sodu i glukozy, a także mannitolu, sorbitolu, ksylitolu oraz glicerolu.

Zmiany ciśnienia osmotycznego wiążą się z powstaniem nieodwracalnych zmian w krwinkach czerwonych, do ich pęcznienia i rozerwania (hemoliza). Wyróżniamy:

- roztwory izoosmotyczne - to roztwory, których ciśnienie osmotyczne jest równe ciśnieniu osmotycznemu surowicy krwi (300 mosmol/l),
- roztwory hipoosmotyczne - to roztwory, których ciśnienie osmotyczne jest niższe niż 280 mosmol/l,
- roztwory hiperosmotyczne - to roztwory, których ciśnienie osmotyczne jest wyższe niż 320 mosmol/l.

7.2.3.3. Substancje regulujące pH

Trwałość roztworów wodnych zależy m.in. od odczynu środowiska. Możliwość regulacji pH zapobiega wytracaniu się, hydrolizie czy izomeryzacji substancji leczniczej.

W celu korygowania pH zastosowanie mają:

- kwas solny,
- wodorotlenek sodu,
- roztwory buforowe, jak np.: bufor fosforanowy, wodorowęglanowy, rzadziej octanowy czy cytrynianowy,
- ✓ **Uwaga: bufor boranowy** – ze względu na jego toksyczność nie ma zastosowania w technologii leków podawanych drogą pozajelitową.

7.2.3.4. Solubilizatory

W technologii roztworów do wstrzykiwań dąży się, aby terapeutyczna dawka leku zawarta była w jak najmniejszej objętości roztworu. Stąd też stosuje się dodawanie substancji wspomagających rozpuszczenie substancji leczniczych (solubilizatory).

Przykłady:

- teofilina - jej rozpuszczalność w wodzie zwiększa dodatek solubilizatorów hydrotropowych, jak: etylenodiamina:
 - ✓ przykładem jest Aminofilina (połączenie teofiliny i etylenodiaminy),
 - **Uwaga:** etylenodiamina daje efekt hemolityczny i objawy alergiczne,
- poloksamer, solubilizator micelarny, stosowany w roztworach białek i peptydów (preparaty z somatotropiną).

7.2.3.5. Substancje konserwujące

Substancje konserwujące mają za zadanie:

- zachować sterylność oraz wymaganą czystość biologiczną leku przez pełny okres jego stosowania,
- zabezpieczenie leku przed wtórnym zakażeniem i rozwojem mikroorganizmów w czasie jego stosowania i przechowywania,

- środki konserwujące dodaje się do leków zawierających w swym składzie wodę, co może być przyczyną rozwoju mikroorganizmów; *przykładowo:*
- alkohol benzylowy: używany do konserwacji roztworów przeznaczonych do iniekcji (w stężeniu 0,75–2%),
- chlorobutanol: polecany do konserwacji niektórych leków parenteralnych (w stężeniu 0,2–0,5%),
- m-Krezol - zastosowany w zawieszynie do wstrzykiwań Humulin N (insulina izofanowa),
- Farmakopea zezwala na dodatek substancji przeciwbakteryjnych do leków do wstrzykiwań dozowanych do pojemników wielodawkowych – z wyjątkiem preparatów wykazujących samoistne działanie bakteriobójcze,
- środków konserwujących nie wprowadza się do preparatów:
 - ✓ jeżeli wstrzykiwana dawka przekracza objętość 15 ml,
 - ✓ gdy lek przeznaczony jest do podania taką drogą, w której obecność konserwantów ze względów medycznych jest nie do przyjęcia, np. podanie dordzeniowe, wewnątrzczaszkowe lub do oka:
 - takie preparaty są wprowadzone do leczenia wyłącznie w opakowaniach jednodawkowych, z reguły niezawierających środków konserwujących,
 - ✓ olejowych – w środowisku bezwodnym mikroorganizmy się nie namnażają,
- ryzyko namnażania się mikroorganizmów zmniejsza się też przechowując leki w warunkach chłodniczych.

Po pobraniu porcji leku z preparatów niezawierających środków konserwujących niewykorzystaną resztę należy wyrzucić.

7.2.4. Opakowania leków pozajelitowych do wstrzykiwań

Opakowaniami do roztworów do wstrzykiwań są najczęściej szklane pojemniki - ampułki lub fiolki, sporadycznie z tworzywa sztucznego (stosowane raczej do rozpuszczalników jak woda czy 0,9% roztwór chlorku sodu). Muszą wykazywać obojętność chemiczną (nie reagować ze składnikami preparatu, ani ich adsorbować), nie mogą uwalniać do preparatu zanieczyszczeń:

- **ampułki:**
 - ✓ służą do jednorazowego pobierania dawki leku,
 - ✓ to szklane pojemniki, zwykle o pojemność 1–20 ml, zapewniające po zatopieniu hermetyczne zamknięcie określonej dawki leku,
 - ✓ ampułki wykonane są ze szkła przezroczystego lub oranżowego o intensywności barwy umożliwiającej wizualną ocenę płynu (bezbarnego),
 - ✓ zasadniczo przeznaczone są do roztworów lub emulsji,
 - ✓ pojemnik szklany jest trwale zamknięty, a jego otwarcie następuje po odłamaniu górnej kopułki, powodując zniszczenie opakowania; zawartość pobiera się za pomocą igły;
- **ampułkostrzykawkki:**
 - ✓ służą do jednorazowego wstrzyknięcia dawki leku

- ✓ to gotowa forma, z zawartością leku (roztworu lub zawiesiny), do natychmiastowego wstrzyknięcia,
 - ✓ o różnej pojemności, niektóre posiadają blokady pozwalające na podanie mniejszej dawki niż zawarta w ampułkostrzykawce,
 - ✓ nie mogą stanowić opakowania leku wyjaławianego termicznie, jak jest możliwe w przypadku ampułek lub fiolek,
 - ✓ ich użytkowanie usprawnia wykonanie iniekcji (może ją wykonać pacjent) i zmniejsza ryzyko zanieczyszczenia jak w przypadku ampułek lub fiolek,
 - ✓ zastosowanie: np. szczepionki (Covid 19), roztwory z adrenaliną czy heparynami drobnocząsteczkowymi;
- **wstrzykiwacze:**
 - ✓ roztwór z substancją leczniczą jest umieszczony w tzw. wkładzie (pen), rodzaju fiolki, która zamiast dna ma korek popychany przez tłok wstrzykiwacza, wyniku czego wypychana jest odpowiednia porcja leku,
 - ✓ wykonanie aplikacji:
 - nie należy trzymać wstrzykiwacza jak strzykawki, nie należy też kłaść kciuka na żadnym z jego końców,
 - wstrzykiwacz trzyma się całą dłońią, w połowie jego długości, najlepiej ręką dominującą,
 - niektóre posiadają dwa kolorowe końce: „Blue to the sky” i „orange to the tight”, co oznacza sposób podania - niebieski do góry (w stronę nieba), a pomarańczowy w stronę skóry,
 - przed samym podaniem, należy ściągnąć niebieską nakładkę zabezpieczającą i uderzyć pomarańczowym końcem z odległości około 10 centymetrów w udo pacjenta,
 - w momencie kontaktu wstrzykiwacza ze skórą wysuwa się igła (słychać kliknięcie) i następuje podanie leku. Ważne, by przez co najmniej 5 sekund trzymać wstrzykiwacz przy ciele pacjenta. Po odsunięciu urządzenia igła się chowa – dawka leku została podana; podobnie jak przy innych formach, masujemy miejsce podania przez 10 minut,
 - w razie potrzeby gotową dawkę leku można podawać przez odzież;
 - **fiołki (phiola):**
 - ✓ służą do jednorazowego lub wielokrotnego pobierania leku,
 - ✓ składają się ze szklanego pojemnika (o ściankach grubszych niż ampułki), zazwyczaj o pojemności 5–50 ml,
 - ✓ zamykane są gumową zatyczką z trwałego i elastycznego materiału, dodatkowo zabezpieczoną metalowym kapslem,
 - ✓ środek zatyczki nie jest zakryty kapslem i ma zmniejszoną grubość, co ułatwia wkłucie igły do pobrania zawartości,
 - ✓ innym zabezpieczeniem, czasami stosowanym, jest krążek wykonany z tworzywa sztucznego, który odrywa się przed wkłuciem igły (naruszenie krążka świadczy, że zatyczka była przekłuwana).

Ampułki i fiołki powinny:

- być hermetyczne zamknięte, nie mogą przepuszczać cieczy i gazów,
- wykazywać się odpowiednią wytrzymałością mechaniczną,

- wykazywać się odpornością termiczną i hydrolityczną (preparaty w gotowych pojemnikach są wyjąławiane termicznie).

7.3. Płyn infuzyjne

Płyny infuzyjne (*Infundibilia*, *Infusiones*, płyny do wlewów)

są to jałowe, apirogenne wodne roztwory lub emulsje typu o/w zawierające jedną lub kilku substancji leczniczych, przeznaczonych do stosowania pozajelitowego, najczęściej podawane najczęściej drogą dożylną w postaci wlewu kropelkowego (grawitacyjnie lub przy użyciu pompy infuzyjnej).

Mogą być to również dyspersje koloidalne (**liposomy i nanozawiesiny**).

Rozpuszczalnikiem płynów infuzyjnych może być wyłącznie woda do wstrzyknięć, spełniająca wszystkie wymagania farmakopealne.

Skuteczna i bezpieczna dożylna podaż leków uwarunkowana jest wieloma czynnikami:

- racjonalnym wyborem odpowiedniego produktu leczniczego (uwzględniając jego substancję aktywnie czynną i substancje pomocnicze czy bufor),
- właściwym doбором optymalnego schematu dawkowania, uwzględniającym porę, odstępy między dawkami, jak i szybkość podania,
- aseptycznym podaniem produktu leczniczego (opartym na minimalizowaniu ryzyka wystąpienia zakażeń szpitalnych i zapewnieniu bezpiecznej linii naczyniowej podaży leku, począwszy od doboru właściwej kaniuli, a kończąc na opakowaniu z lekiem o cechach opakowania bezpiecznego).

Płyny infuzyjne są najczęściej stosowanymi lekami w leczeniu szpitalnym. Są stosowane u pacjentów przed, w trakcie i po zabiegach, na oddziałach internistycznych, chirurgii, anestezjologii i intensywnej terapii. Pomimo to nieprzestrzeganie procedur związanych z aseptyką podaży roztworów do wlewów jest poważnym problemem wszystkich szpitali w Polsce, gdyż dotkniętych powikłaniami z powodu błędów w tej terapii stanowi ok. 10% pacjentów hospitalizowanych (koszty ich leczenia wynoszą ok. 800 mln zł rocznie). Najbardziej niepokojące jest to, że największy odsetek zakażeń szpitalnych rejestruje się w Oddziałach Anestezjologii i Intensywnej Terapii.

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest jednym z najbardziej istotnych elementów opieki nad pacjentem hospitalizowanym. Od niedawna do zadań farmaceuty jako specjalisty w dziedzinie leku i farmakoterapii, jest monitorowanie bezpieczeństwa stosowanej terapii. Badania wskazują, że uczestnictwo farmaceutów w tym procesie jest niezbędne między innymi dlatego, że dostarczają ważnych i

wyczerpujących informacji o leku i jego wpływie na proces farmakoterapii, znacząco uzupełniając wiedzę lekarzy czy personelu pielęgniarskiego w tym zakresie.

Wskazania do stosowania leków w postaci wlewu dożylnego:

- zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej,
- zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej (wyrównanie kwasicy bądź zasadowicy),
- uzupełnienie objętości utraconej krwi (krew i składniki krwi, preparaty krwiozastępcze),
- dializa otrzewnowa,
- podanie substancji leczniczej w celu zapewnienia stałego jej stężenia we krwi podczas wlewu (insulina, aminofilina, chinoliny, nitrogliceryna, lignokaina, cytostatyki),
- podanie leku w stanach utraty przytomności,
- podanie substancji rozkładających się lub nie wchłaniających się z przewodu pokarmowego (insulina, heparyna) i substancji drażniących błonę śluzową przewodu pokarmowego,
- przedłużone działanie,
- odżywianie pozajelitowego.

Płyny infuzyjne nie mogą być:

- zawiesinami,
- roztworami niewodnymi.

7.3.1. Drogi podania

Płyny infuzyjne podaj się głównie dożylnie, rzadko dotętniczo lub podskórnie:

- **podanie dożylne** (*infusio intravenosa*):
 - ✓ płyny infuzyjne najczęściej podaje się dożylnie, zwykle do żyły łokciowej, grawitacyjnie lub za pomocą pompy infuzyjnej (w ten sposób można podać do 4 litrów płynu na dobę),
 - ✓ szybkość podawania płynu zależy od rodzaju i stężenia substancji leczniczej, lepkości i pH roztworu, ciśnienia osmotycznego i od masy pacjenta - musi być też dostosowana do możliwości kompensacyjnych organizmu:
 - płyny izotoniczne (np. izotoniczny roztwór chlorku sodu) - najczęściej podawane są w ilości 500-600ml/h,
 - roztwory hiperosmotyczne podaje się wolniej,
 - wolniej podaje się też płyny infuzyjne dzieciom,
 - emulsje, zawierające fazę olejową podaje się bardzo ostrożnie i powoli, z szybkością 3–5 kropli/min.;
- ✓ **bolus**:
 - specyficzne wstrzyknięcie polegające na podaniu dożylnie relatywnie dużej objętości roztworu w krótkim czasie,
 - stosuje się, gdy potrzebny jest szybki efekt terapeutyczny lub kiedy należy osiągnąć wysokie stężenie w leczonych tkankach (chemioterapia nowotworów),

- ✓ **niedopuszczalne jest podawanie dożylnie zawieszin i roztworów olejowych** (możliwość tworzenia zatorów, ciężkich powikłań, może prowadzić nawet do śmierci);
- **podanie dotętnicze** (*infusio intraarterialis*):
 - ✓ tą drogą podaje się: krew i leki krwiozastępcze oraz osocze,
 - ✓ stosowane u pacjentów w bardzo ciężkich stanach wstrząsowych, bez wyczuwalnego tętna, z dużą utratą krwi;
- **podanie podskórne** (*infusio subcutanea*):
 - ✓ tą drogą podaje się m.in. elektrolitowe płyny infuzyjne nawadniające,
 - ✓ znajduje zastosowanie, gdy dostęp do żył jest utrudniony, u dzieci lub u osób w podeszłym wieku (pacjentów geriatrycznych) i w opiece paliatywnej oraz przy skurczu naczyń obwodowych,
 - ✓ zabieg przeprowadza się bardzo wolno z zachowaniem ostrożności, by nie doszło do miejscowego zakażenia,
 - ✓ w zastosowaniu coraz częściej są pompy infuzyjne; w ten sposób można podawać płyny z szybkością 40-80 ml/h nawet przez kilkanaście godzin.

Do podawania płynów służą jednorazowe, apirogenne i jałowe zestawy wykonane z tworzywa sztucznego. W ich skład wchodzi komora kroplowa, często wyposażona w sącze, zacisk umożliwiający regulację szybkości wlewu, przewód napowietrzający, połączenia węzowe i igły. Najczęściej płyny infuzyjne podaje się grawitacyjnie, za pomocą pompy infuzyjnej lub infuzora. Urządzenia te potrafią z dużą precyzją podawać zaprogramowaną ilość leku w określonym czasie.

Pompa infuzyjna to przyrząd medyczny skonstruowany do ciągłego lub cyklicznego, precyzyjnego podawania leku pacjentowi:

- pompa ta zbudowana jest z korpusu wraz z układem elektronicznym, wyświetlaczem i szeregiem intuicyjnych przycisków, specjalnej "strzykawki" oraz tłoka wraz z siłownikiem, umożliwiającym mechaniczne przesuwanie tłoka w "strzykawce",
- stosowana wszędzie, gdzie potrzebne jest długotrwałe, kontrolowane dawkowanie leków: najpowszechniej na oddziałach intensywnej terapii, w karetkach reanimacyjnych, kardiologii, anestezjologii, neonantologii, itp.

Obecnie dostępne są też niewielkich rozmiarów **ambulatoryjne pompy infuzyjne**, pozwalające na kilkudniowe powolne podawanie roztworu pozajelitowego. Można w nich zaprogramować szybkość dozowania leku. W lecnictwie stosowane są pompy osobiste insulinowe i baklofenowe.

Infuzor to prostej budowy, jednorazowe urządzenie medyczne certyfikowane do podawania wlewu dożylnego w określonym tempie,

- służy do podawania leków dożylnych we wlewach trwających od jednego do kilku dni:
 - ✓ dostępne są infuzory jednodniowe, dwu dniowe (najczęściej używane), a nawet 5-dniowe,
- pozwala choremu na samodzielne aplikowanie leku w domu,

- nie wymaga podłączenia do prądu lub ładowania,
 - ✓ na rynku są dostępne różne modele infuzorów, różniące się objętością oraz szybkością przepływu leku (wynika z odmiennych schematów procesu leczenia).

7.3.2. Charakterystyczne cechy płynów infuzyjnych

- jałowość (wolne od żywych drobnoustrojów),
- apirogenność (brak ciał gorączkowo twórczych),
- brak zanieczyszczeń nierozpuszczalnych:
 - ✓ obserwowane w warunkach o odpowiedniej widoczności powinny być wolne od zanieczyszczeń nierozpuszczalnych (ograniczona dopuszczalna zawartość cząstek mniejszych niż 25-50 μm),
- pozbawione konserwantów:
 - ✓ płyny podawane są w dużych objętościach, co mogłoby spowodować wprowadzenie do organizmu pacjenta zbyt dużej ilości środka konserwującego,
 - ✓ środki konserwujące można stosować tylko w lekach pozajelitowych o małej objętości.

Ze względu na podanie bezpośrednio do krwioobiegu dużych objętości, płyny infuzyjne muszą być:

1. jałowe
2. pozbawione konserwantów
3. apirogenne
4. wolne od zanieczyszczeń nierozpuszczalnych (mechanicznych)

Wymagania te potwierdza się badaniami opisanymi w farmakopei.

Ponadto, wskazane jest, aby płyny infuzyjne były:

- izoosmotyczne:
 - ✓ ciśnienie osmotyczne płynów powinno być zbliżone do fizjologicznego (280 - 320 mosmol/l). Niekiedy jednak w celach leczniczych, konieczne jest użycie płynów o innym ciśnieniu osmotycznym:
 - w celu nawodnienia pacjenta - gdy roztwory izoosmotyczne nie zapewniają właściwego nawadniania organizmu stosuje się roztwory hipoosmotyczne, przy czym ciśnienie osmotyczne nie może być niższe niż 140 - 150 mosmol/l),
 - w celu odwodnienia organizmu pacjenta - stosuje się roztwory hiperosmotyczne, których ciśnienie osmotyczne jest często wielokrotnością wartości fizjologicznej (nawet ponad 2000 mosmol/l);
- izohydryczne:
 - ✓ stężenie jonów wodorowych powinno być możliwie zbliżone do fizjologicznego pH krwi (7,35-7,45)
 - ✓ czasem ze względu na trwałość lub rozpuszczalność substancji zawartych w płynie infuzyjnym konieczne jest obniżenie lub podwyższenie pH; dopuszczalne jest podawanie izohydrycznych płynów o pH od 6,5 do 7,8:

- *przykładowo: Infusio Natrii Chloridi isotonica (5,8-7,5), Infusio Solutionis Ringeri (5,0-7,5), Infusio Solutionis Ringeri c. lactato* (płyn Ringera z mleczanem 6,0-7,5),
- ✓ stężenie jonów wodorowych powinno, w miarę możliwości, odpowiadać fizjologicznym wartościom osocza krwi, a pewne odstępstwa od tych wartości mogą być tolerowane ze względu na pojemność buforową krwi;
- izojoniczne:
 - ✓ płyn izojoniczny to roztwór (do wlewu dożylnego), w którym stężenie elektrolitów jest zgodne ze stężeniem poszczególnych jonów występujących w płynie zewnątrzkomórkowym (we krwi),
 - ✓ skład elektrolitowy płynu powinien być zgodny ze stężeniem poszczególnych jonów występujących w fizjologicznym płynie zewnątrzkomórkowym lub w określonych przypadkach, u pacjentów z zaburzoną gospodarką elektrolitową, doprowadzać do stanu prawidłowego (wtedy stężenie danego jonu może być większe lub mniejsze niż fizjologiczne).

7.3.3. Przygotowanie płynów infuzyjnych

Płyny infuzyjne wytwarzane są:

- przemysłowo:
 - ✓ różnorodna oferta gotowych produktów pod względem asortymentu i dostępnych pojemności płynów infuzyjnych,
- w aptekach szpitalnych:
 - ✓ przygotowywanie płynów infuzyjnych jak i dożylnych postaci leków dla indywidualnych pacjentów w dawkach pojedynczych jest jednym z ustawowych zadań apteki szpitalnej,
 - ✓ płyny infuzyjne przygotowywane w małych ilościach są dostarczone na stosowny oddział w ciągu zaledwie kilku godzin i skierowane są do pacjenta szpitalnego,
 - ✓ specyficzne płyny infuzyjne dodatkowo mogą stanowić kilkudniowe zabezpieczenie zaordynowanej kuracji; często o relatywnie małym zapotrzebowaniu, których produkcją nie jest zainteresowany przemysł farmaceutyczny ze względów ekonomicznych,
- sporządzone płyny są:
 - ✓ sterylizowane,
 - ✓ znakowane etykietami,
 - ✓ kontrolowane: z każdej serii i każdego autoklawu wybierane jest losowo opakowanie do badań pH, bakteriologicznych oraz na obecność endotoksyn bakteryjnych.

7.3.4. Substancje pomocnicze stosowane w przygotowanie płynów infuzyjnych

W przeciwieństwie do leków do wstrzykiwać, w technologii roztworów do infuzji, praktycznie nie stosuje się substancji pomocniczych, poza regulującymi ciśnienie osmotyczne i pH:

- są znacznie rzadziej stosowane niż w przypadku leków do wstrzykiwań,
- w zastosowanych stężeniach nie mogą: wywierać własnego działania farmakologicznego, wpływać negatywnie na trwałość postaci leku, być toksyczne i działać drażniąco,
- głównie to substancje korygujące:
 - ✓ skład jonowy roztworów elektrolitowych, szczególnie przy zawyżonej ilości jonów Cl^- :
 - stosuje się dodatek jonów octanowych, mleczanowych, rzadziej wodorowęglanowych w postaci soli sodowych (mleczan sodu czy octan sodu, np. roztwór Ringera),
 - ✓ pH:
 - pH roztworów koryguje się dodatkiem kwasu solnego, niekiedy korzysta się z buforów, głównie fosforanowych,
 - tylko w wyjątkowych przypadkach,
 - ✓ ciśnienie osmotyczne- zwiększające rozpuszczalność lub trwałość substancji leczniczej:
 - ciśnienie osmotyczne roztworów elektrolitowych koryguje się dodatkiem tylko odpowiednich substancji niedysocjujących (mannitol, sorbitol, rzadziej glukoza - ze względu na jej ograniczoną trwałość),
- emulgatory i przeciwutleniacze w emulsjach do żywienia pozajelitowego:
 - emulgator – najczęściej stosuje się lecytynę,
 - przeciwutleniacze – tokoferol.

7.3.5. Podział płynów infuzyjnych

7.3.5.1. Podział płynów infuzyjnych ze względu na rodzaj substancji rozpuszczonej.

Wyróżniamy dwa główne rodzaje płynów do infuzji:

- krystaloidy,
- koloidy.

7.3.5.1.1. Krystaloidy są to wodne roztwory:

- soli mineralnych – chlorek sodu, chlorek potasu, chlorek wapnia, chlorek magnezu
- soli kwasów organicznych – octan sodu, mleczan sodu, cytrynian sodu
- niskocząsteczkowych węglowodanów (glukoza, fruktoza, laktoza)

Krystaloidy są płynami pierwszego wyboru do płynoterapii dożylną. Ich skład elektrolitowy bywa zbliżony do składu osocza, choć nie zawsze odpowiada fizjologicznemu stężeniu poszczególnych jonów. Po przetoczeniu dożylnym szybko przechodzą do przestrzeni pozanaczyniowej, jedynie na krótko uzupełniając objętość osocza (nadmierna i niekontrolowana podaż krystaloidów może prowadzić do obrzęku tkanek). Krystaloidy są tanie, łatwo dostępne, pozbawione reakcji uczuleniowych na ich przetoczenie.

Przy charakteryzowaniu krystaloidów podaje się ich toniczność (całkowite stężenie substancji osmotycznie czynnych w roztworze) oraz podobieństwo składu elektrolitowego do tego w osoczu.

Powszechnie zaleca się zbilansowane płyny infuzyjne (*), gdyż ich użycie zapewnia optymalny efekt terapeutyczny i pozwala uniknąć ryzyka związanego z przetaczaniem płynów niezbilansowanych takich jak np. izotoniczny, ale niefizjologiczny 0,9% roztwór NaCl.

() Zbilansowany płyn infuzyjny to roztwór, który dopasowany do fizjologicznego wzorca elektrolitowego osocza w zakresie jonów Na, K, Mg, Ca, umożliwia zachowanie fizjologicznej osmolalności oraz osiąga fizjologiczną równowagę kwasowo-zasadową dzięki zawartości anionów ulegających metabolizmowi do wodorowęglanów.*

Powszechnie stosowane preparaty to:

- płyn fizjologiczny – 0,9% roztwór wodny chlorku sodu,
- płyn fizjologiczny wieloelektrolitowy (tzw. PWE),
- płyn Ringera (klasyczny, z dodatkiem mleczanów i jego modyfikacje),
- mieszanka soli fizjologicznej z 5% roztworem glukozy w stosunku 2:1.

7.3.5.1.2. Koloidy to zawiesiny makrocząsteczek w roztworach niezbilansowanych lub bilansowanych. Ich zadaniem jest stabilizowanie przestrzeni wodnej wewnątrznaczyniowej, zazwyczaj także ograniczają obrzęk tkanek.

Płyny to wolno przechodzą do osocza i pozostają w łożysku naczyniowym, uzupełniając jego objętość. Z tych względów koloidy mogą być wykorzystywane jako płyny krwiozastępcze.

Ze względu na pochodzenie cząsteczek, wodne roztwory koloidów dzieli się na:

- sztuczne, np. roztwory żelatyny, hydroksyetyloskrobii (HES), dekstranu,
- naturalne, głównie roztwory albumin.

W porównaniu do krystaloidów koloidy:

- pozostają dłużej w osoczu nie przechodząc szybko do tkanek,
- lepiej uzupełniają straty osocza zwiększają jego objętość (koloidem jest także osocze, chociaż nie jest ono typowym płynem infuzyjnym):
 - ✓ wywołują tzw. efekt objętościowy, zależny od ich stężenia, np. większy efekt objętościowy występuje w wyniku zastosowania żelatyny 4% niż w przypadku żelatyny 3%,
- są droższe od krystaloidów.

Wady zastosowania koloidów:

- mogą powodować reakcje uczuleniowe (szczególnie dekstrany, w mniejszym stopniu żelatyny) ze wstrząsem anafilaktycznym włącznie,
- niektóre z koloidów upośledzają krzepnięcie krwi (głównie dekstrany),
- mogą też utrudniać oznaczenie grupy krwi.

7.3.5.2. Podział płynów infuzyjnych, w zależności od ich przeznaczenia.

W zależności od przeznaczenia płyny infuzyjne dzieli się na:

- roztwory stosowane w zaburzeniach gospodarki wodno-elektrolitowej:
 - ✓ izotoniczne – izojoniczne lub nieizojoniczne,
 - ✓ zastępcze -uzupełniające straty soku żołądkowego lub soku jelitowego (nie są izojoniczne),
 - ✓ nawadniające – bezelektrolitowe i hipotoniczne zawierające elektrolity (interwencyjne),
 - ✓ odwadniające (osmoterapeutyki),
 - ✓ wyrównawcze (bilansowe), np. stosowane w niedoborze niektórych jonów, np. K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} ;
- roztwory wyrównawcze stosowane z zaburzeniach gospodarki kwasowo-zasadowej (w kwasicy i zasadowicy):
 - ✓ kwasica odnosi się do nadmiaru kwasów we krwi, co powoduje spadek pH poniżej 7,35, a zasadowica to stan nadmiaru zasad we krwi, co powoduje wzrost pH powyżej 7,45;
- roztwory uzupełniające objętość utraconej krwi:
 - ✓ krew i preparaty krwiopochodne,
 - ✓ preparaty krwiozastępcze,
 - ✓ płyny przenoszące tlen:
 - w przypadku utraty dużej objętości krwi, aby utrzymać człowieka przy życiu niezbędna jest transfuzja; utrata 40–48% krążącej krwi kończy się przeważnie zgonem,
 - obecnie stosuje się **przetaczanie pośrednie**, jest to możliwe dzięki opracowaniu technik zapobiegających krzepnięciu krwi i zapewniających utrzymanie niezmiennych jej właściwości poza organizmem, z zachowaniem biologicznej aktywności osocza przez odpowiednio długi czas,
 - nie stosuje transfuzji bezpośrednich (krew przetaczana wprost od dawcy do biorcy);
- płyny do dializy otrzewnowej:
 - ✓ szczególny rodzaj płynów infuzyjnych, stosowanych w dużych objętościach, lecz inną drogą niż dożylną,
 - ✓ służą jedynie do wykonania dializy - są wprowadzane do ustroju, jednak nie są przeznaczone do pozostania w nim;
- płyny do żywienia pozajelitowego:
 - ✓ żywienie dojelitowe polega na dostarczeniu drogą dożylną wszystkich niezbędnych do życia substancji, w normalnych warunkach wchłanianych z przewodu pokarmowego, a więc aminokwasów potrzebnych do budowy białka, energii w postaci roztworów węglowodanów i emulsji tłuszczowych oraz wody, elektrolitów, witamin i pierwiastków śladowych,
 - ✓ preparaty do żywienia pozajelitowego stanowią mieszaniny wielu substancji (tzw. mieszanka żywieniowa zawiera ok. 55 substancji), przygotowane z zachowaniem jałowości i stabilności farmaceutycznej, to m.in.:
 - aminokwasy (w odpowiednich ilościach),

- węglowodany: najczęściej stosowana jest glukoza,
- lipidy: głównie olej sojowy (źródło LCT), rybi, kokosowy, oliwa z oliwek (źródło MCT),
- witaminy: rozpuszczalne w wodzie i rozpuszczalne w tłuszczach,
- jony: Na^+ , K^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+} , fosforany (w odpowiednich ilościach),
- pierwiastki śladowe: Fe, Se, Cu, Zn,
- woda.

7.3.6. Substancje lecznicze w roztworach do infuzji

Roztwory do infuzji wykorzystuje się nie tylko do wyrównywania zaburzeń wodno-elektrolitowych, ale również do rozcieńczania niektórych leków do podania pozajelitowego, przez ich rozcieńczenie lub rozpuszczenie w roztworach do infuzji.

Takie działanie zapewnia:

- stałe stężenie leku,
- zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych (np. antybiotyków aminoglikozydowych),
- uzyskanie wymaganych dawek pediatrycznych,
- ograniczenie działania drażniącego leków na naczynia krwionośne poprzez zmniejszenie ich stężenia.

Stężenie elektrolitów w płynach infuzyjnych (jak i w płynach ustrojowych) wyraża się w **milimolach (mmol/l)**, lub w **mEq/l**.

Różnice między ilością substancji w roztworze wyrażoną w **mEq** i w **mmol**:

- **Masa 1 mEq** = masa cząsteczkowa [g] / 1000 x wartościowość
- **Masa 1 mmol** = masa cząsteczkowa [g] / 1000

Różnica pomiędzy mEq i w mmol wynika z wartościowości jonów i cząsteczek:

- dla jednowartościowych (np. NaCl , K^+ , HCO_3^-):
1 mmol = 1 mEq
- dla dwuwartościowych (np. CaCl_2 , Mg^{2+} , SO_4^{2-}):
1 mmol = 2 mEq
- dla trójwartościowych (np. $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, Fe^{3+} , PO_4^{3-}):
1 mmol = 3 mEq

Ciśnienie osmotyczne roztworu, stanowi sumę ciśnień osmotycznych poszczególnych jonów i cząsteczek niedysocjujących (jest więc proporcjonalna do ich liczby (stężenia)). Każdy ze związków elektrolitowych wywiera ciśnienie osmotyczne zależne od stężenia jonów, na które dysocjuje co wynika ze wzoru:

ciśnienie osmotyczne w mosmol/l = stężenie związku w mmol/l x liczba jonów

Cząsteczki związku niedysocjującego obecnego w roztworze w stężeniu 1 mmol/l wywierają ciśnienie osmotyczne o wartości 1 mosmol/l, a gdy związek dysocjuje na trzy jony (np. CaCl_2), ciśnienie osmotyczne będzie wynosić 3 mosmol/l.

Dla substancji niedysocjujących (np. cukry) ciśnienie osmotyczne liczbowo odpowiada stężeniu molowemu.

7.3.7. Opakowania płynów infuzyjnych

Do przechowywania płynów infuzyjnych używa się grubościennych opakowań szklanych oraz butelek i worków z tworzywa sztucznego:

- pojemniki szklane są zazwyczaj wielokrotnego użytku o pojemności 100, 250, 500 i 1000 ml:
 - ✓ są zamykane ściśle przylegającą zatyczką gumową i dodatkowo zabezpieczone metalowym kapslem,
- posiadają skalę na bocznej ścianie za pomocą, której można odczytać objętość płynu, zarówno kiedy butelka znajduje się w pozycji stojącej jak i odwróconej,
- najczęściej stosuje się pojemniki z tworzywa sztucznego, o tej samej pojemności co opakowania szklane:
 - ✓ z twardego tworzywa (polietylen lub polipropylen) – w kształcie typowej butelki, są montowane na stojakach czasie przetoczeń,
 - ✓ z miękkiego tworzywa, są określane jako „worki”:
 - zawierają dwa porty zabezpieczone zatyczką elastomerową,
 - worki stosowane do żywienia pozajelitowego zawierają dodatkowo końcówkę służącą do podłączenia przewodu doprowadzającego składniki podczas przyrządzania mieszaniny, po jej wprowadzeniu port zabezpieczany jest jałową nakrętką,
 - ✓ opakowania z tworzywa dostarczane są przez producenta w postaci wyjałowionej i apirogennej,
- pojemniki szklane o ile producent nie dostarczył ich w postaci wyjałowionej i apirogennej, muszą przed napełnieniem lekiem być wyjałowione i pozbawione pirogenów (autoklaw lub sterylizator powietrzny).

Oznakowanie płynów infuzyjnych

Płyny infuzyjne powinny być opatrzone dwuczęściową etykietą (najlepiej białą z czarnym nadrukiem), na której powinny znaleźć się następujące informacje o leku:

- nazwa roztworu, numer serii, data sporządzenia/produkcji, termin ważności, nazwa producenta, objętość roztworu w pojemniku,
- skład w gramach w odniesieniu do 1 litra (bez względu na objętość roztworu w pojemniku),
- wartość ciśnienia osmotycznego wyrażona w miliosmolach (mosmol/l).

W przypadku:

- roztworów elektrolitowych na etykiecie koniecznie musi być podane stężenie poszczególnych jonów w milimolach (mmol/l) lub miliekwiwalentach (mEq/l),

- stężenie roztworów nieelektrolitowych (np. cukry, alkohole cukrowe) może być wyrażone w g/l, %wag. /obj. oraz w mmol/l,
- roztwory do żywienia pozajelitowego muszą posiadać informację o wartości energetycznej wyrażonej w kilodżulach (kJ),
- płyny będące koncentratami należy opatrzyć napisem: „Preparat przed użyciem odpowiednio rozcieńczyć”.

8. Mazidla (*Linimenta*)

Mazidla (*Linimenta, Linimenti, Linimentum* - mazidło, *Lin.*) to wielofazowy układ rozproszonych substancji leczniczych, w fazie płynnej lub półstałej. Są to łatwo rozsmarowujące się płynne lub półpłynne emulsje, żele lub roztwory do użytku zewnętrznego.

Istotą stosowania mazideł jest wykorzystanie rozpuszczalności hydrofobowej substancji leczniczej w podłożu tłustym oraz zapewnienie przylegania tej postaci leku do skóry, podobnie jak w przypadku maści.

Podawane są miejscowo na powierzchnię skóry, do smarowań i wcierań w celu wywołania działania miejscowego. Podczas wcierania mazideł jednocześnie masowana jest także skóra, co dodatkowo wzmacnia jej ukrwienie i sprzyja miejscowej penetracji składników czynnych w jej głąb. Ze względu na działanie drażniące mazidla nie powinny być stosowane na skórę uszkodzoną.

Zazwyczaj zawierają substancje lecznicze o działaniu:

- drażniącym,
- rozgrzewającym,
- wzmacniającym przekrwienie skóry,
- znieczulającym,
- przeciwbólowym.

Przykładowe składniki występujące w mazidlach:

- oleje – zwiększają przyczepność do skóry, ułatwiają wcieranie leku w skórę, chronią skórę przed mrozem, niektóre posiadają też właściwości łagodzące, regenerujące, przeciwzapalne i gojące, np.:
 - ✓ olej lniany – zawiera nienasycone kwasy tłuszczowe, które korzystnie wpływają na suchą, pozbawioną elastyczności skórę,
 - ✓ olej nagietkowy - posiada właściwości przeciwzapalne i gojące,
 - ✓ olej z prawoślazu lekarskiego - przyspiesza gojenie się ran, działa przeciwzapalnie, łagodzi pieczenie suchej i podrażnionej skóry,
- mydła - zmiękczenia skórę, zwiększają przenikanie substancji aktywnych przez skórę i przyczepność do skóry,
- roztwory wodorotlenków:
 - ✓ np. wodorotlenek wapnia – charakteryzuje się właściwościami ściągającymi przy oparzeniach i odmrożeniach skóry,
- kamfora (również w postaci olejku) – powoduje podrażnienie nerwów czuciowych i przekrwienie skóry, co daje efekt rozgrzewający,
- kapsaicyna (w *Tinctura capsici*) - działa rozgrzewająco i przeciwbólowo w bólach przewlekłych: mięśniowo-stawowych, nerwobólach,
- wyciąg z arniki- ma działanie przeciwbólowe, przeciwreumatyczne i przeciwzapalne; stosowany zewnętrznie w przypadku stłuczeń, zwichnięć, złamań, krwawień, żyłaków, bólów mięśni,

- balsamy:
✓ np. balsam peruwiański – działa antyseptycznie i przeciwzapalnie,
- amoniak - zmydla partie oleju zmieniając konsystencję mazidła, aż do formy galarety,
- tlenek cynku, talk, tanina – wykazują działanie ściągające, wysuszające,
- olejki eteryczne - na ogół maksymalnie 10 kropli na 100 g mazidła,
✓ np. olejek terpentynowy – usprawnia przepływ krwi, działa przeciwbólowo.

Składniki te mogą występować w postaci wielofazowych rozproszeń, a więc mogą ulegać rozwarstwieniu (np.: emulsje, zawiesiny, żele). W razie rozdzielenia składników, mazidło powinno powrócić do jednorodnego układu po krótkim wytrząsaniu, jak w przypadku emulsji czy zawiesin. Przy ich wydawaniu należy dołączyć informację „Wstrząsnąć przed użyciem”.

Podział mazideł ze względu na stosowane podłoża i sposób otrzymywania (tab. 20):

- mazidła olejowe (*Olimenta*) – wykonywane poprzez zmydlenie oleju roślinnego, np. oleju lnianego wodą wapienną czy oleju rzepakowego lub kamforowego amoniakiem,
- mazidła mydlane (*Saponimenta*) – wykonywane poprzez zmydlenie oleju oraz rozpuszczenie mydła w etanolu,
- wazolimenty (*Vasolimenta*) – powstają na bazie oleju mineralnego (parafiny),
- mazidła lanolinowe – podłożem jest lanolina.

Tabela 21. Podział mazideł ze względu na stosowane podłoża i sposób otrzymywania.

Rodzaj mazidła	Skład/sposób otrzymania
Mazidła olejowe (<i>Olimenta</i>)	Zmydlenie oleju poprzez zmieszanie oleju z roztworem zasad: Olej lniany + woda wapienna Olej rzepakowy + amoniak Olej kamforowy + amoniak
Mazidła mydlane (<i>Saponimenta</i>)	Zmydlenie oleju i rozpuszczenie mydła w etanolu lub roztworze spirytusowym
Mazidła olejowe mineralne (<i>Vasolimenta</i>)	Podłożem jest parafina (zamiast oleju tłustego)
Mazidła lanolinowe	Podłożem jest lanolina

Ze względu na wykorzystywanie do produkcji olejów, mazidła charakteryzują się niską trwałością i dużą predyspozycją do jełczenia. Dlatego też w recepturze powinny być przyrządzane *ex tempore*, w ilość dostosowanej do zużycia w krótkim czasie.

Preparaty powinny być przechowywane w naczyniach szczelnie zamkniętych, w temperaturze pokojowej. Do mazideł gęstszych należy używać naczyń z szeroką szyjką, celem łatwiejszego ich wydobycia.

Preparaty te stopniowo są wypierane przez gotowe produkty lecznicze (maści, kremy, żele) dostępne w sprzedaży w aptekach.

8.1. Mazidła olejowe (*Olimenta*)

Mazidła olejowe otrzymywane są poprzez zmydlanie oleju lnianego wodą wapienną, a także oleju rzepakowego oraz kamforowego amoniakiem:

- zwiększają przyczepność rozsmarowywanego mazidla do skóry, dzięki czemu można je łatwiej rozsmarować,
- oleje roślinne dzięki swoim właściwościom poślizgowym ułatwiają masaż.

Mazidło wapienne (*Linimentum Calcareum*)

Skład:

Linii olei

Aq. Calcis aa 20,0

To najczęściej wykonywane mazidło w aptekach, o działaniu przeciwzapalnym i natłuszczającym. Stosowane do smarowania w przypadku odmrożenia skóry i oparzeń (np. oparzenia słoneczne).



Sporządzanie:

- przed przystąpieniem do wykonania mazidla należy przygotować wodę wapienną. Jest to roztwór tlenku wapniowego, zawierający nie mniej niż 0,15% i nie więcej niż 0,17% wodorotlenku wapniowego $\text{Ca}(\text{OH})_2$,
- w celu sporządzenia, olej lniany z wodą wapienną, należy energicznie zmieszać bezpośrednio w butelce,
 - ✓ emulsję można również wykonać, ucierając składniki w moździerzu i gotowy lek przelać do butelki z ciemnego szkła,
- w czasie mieszania wolne kwasy tłuszczowe reagują z jonami wapnia i tworzy się mydło wapienne będące emulgatorem w/o (linoleinian wapnia). Olej lniany stanowi fazę zewnętrzną powstałej emulsji,
- ze względu na małą ilość wodorotlenku wapnia w wodzie wapiennej (0,16%) mazidło podczas przechowywania nie gęstnieje.

Emulsja jest nietrwała, dlatego preparat przed każdym użyciem należy przez krótki czas wstrząsnąć.

Mazidla otrzymywane przez zmydlenie oleju rzepakowego lub kamforowego amoniakiem:

- w wyniku energicznego mieszania w butelce oleju rzepakowego (lub kamforowego) z amoniakiem tworzy się mydło amonowe, które jest wykorzystywane nacierać.

Ilość emulgatora, jaka powstanie w procesie zmydlenia zależy od zawartości wolnych kwasów tłuszczowych:

- najbogatszy w wolne kwasy tłuszczowe jest olej z oliwek,
- w przypadku innych olejów ilość powstającego emulgatora można zwiększyć poprzez dodatek kwasu oleinowego w proporcji 1g:30g,
- powstające mydło – oleinian, zwiększa właściwości emulgujące układu.

Mazidło amoniowe (*Linimentum amoniatum*)

Skład:

<i>Ol. Rapae</i>	18,75
<i>Ammonii hydrici</i>	6,25

Powstaje oleinian amonu (emulsja o/w) stosowany w bólach reumatycznych.

Preparat przed użyciem należy przez krótki czas wstrząsnąć.

W celu zwiększenia trwałości preparatu należy dodać 0,5g kwasu oleinowego.

8.2. Mazidla mydlane (*Saponimenta*)

Mazidla mydlane otrzymywane są poprzez zmydlenie oleju i rozpuszczenie mydła metali w etanolu lub roztworze spirytusowym - mydła sodowe i potasowe rozpuszczają się bardzo dobrze w spirytusie:

- mydła zawarte w mazidlach, poprzez zmiękczenie naskórka i emulgowanie lipidów (tłuszcze) obecnych na powierzchni skóry przyczyniają się do wzmożonej resorpcji zawartych w mazidle substancji leczniczych, ułatwiając ich przenikanie przez skórę (promotor wchłaniania),
- drażniące działanie mydeł przyczynia się również do znacznego przekrwienia skóry, co także ułatwia resorpcję substancji leczniczych,
- zemulgowane w mazidlach oleje na skutek zetknięcia z roztworem o odczynie zasadowym ulegają łatwo jełczeniu. Mogą także gęstnieć na skutek postępującego procesu zmydlenia.

Mazidło mydlano-kamforowe (*Linimentum saponato-camphoratum*, syn. Opodeldok), FP XI

To klasyczny przykład mazidla farmakopealnego. Podłożem tego mazidla w postaci żelu jest mydło (stearynian sodu) powstające z kwasu stearynowego i

wodorotlenku sodu. Właściwości rumieniące wywierają zawarte w składzie etanol, kamfora i olejek jałowcowy.

Skład Opodeldoku przez lata ulegał wielu modyfikacjom, zauważalnym choćby w okresie od FP II do FP VI, gdzie najpierw olejek rozmarynowy został zastąpiony olejkiem jałowcowym, a później zaprzestano dodatku olejku lawendowego.

Od Farmakopei Polskiej VI skład mazidła zawiera już jedynie olejek jałowcowy.

Skład:

<i>Acidum stearicum</i>	2,2 cz.
<i>Natrii hydroxidi solutio 175 g/l</i>	2,2 cz.
<i>Glycerolum 85%</i>	2,0 cz.
<i>Camphora</i>	2,0 cz.
<i>Ethanolum (710g/l)</i>	88,0 cz.
<i>Juniperi aetheroleum</i>	1,0 cz.
<i>Ammonii hydroxidum 10%</i>	2,6 cz.



Sporządzanie:

- w pierwszym etapie musimy stworzyć emulgator (mydło): w kolbie, należy mieszając ogrzewać roztwór wodorotlenku sodu z kwasem stearynowym, glicerolem oraz częścią etanolu (90,0 cz.), aż do całkowitego rozpuszczenia kwasu stearynowego,
 - ✓ **Uwaga:** w starszych farmakopeach pierwszy etap wykonywany był z użyciem chłodnicy zwrotnej,
 - ✓ Farmakopea Polska XII - zniesiono obowiązek stosowania chłodnicy zwrotnej podczas ogrzewania kwasu stearynowego, wodorotlenku sodu, gliceryny i etanolu,
- do ciepłej mieszaniny dodać rozpuszczoną w etanolu kamforę,
- na koniec olejek jałowcowy i amoniak,
- całość należy dobrze wymieszać i od razu przesączyć do suchych naczyń, szczelnie zamknąć i szybko ostudzić,
- gotowy produkt zastyga na opalizującą nieco przeświecającą masę, w której podczas przechowywania wytwarzają się nieraz białe krystaliczne ziarna.

Mazidło ma postać żelu łatwo topiącego się w temperaturze ciała, może być stosowane do nacierań lub jako podłoże do innych substancji leczniczych. Właściwości rumieniące wywiera zawarta w przepisie kamfora, a także etanol i olejek jałowcowy.

Kamfora:

- Farmakopea Polska zawiera monografię dla D-kamfory oraz kamfory racemicznej. Obie postacie kamfory występują w postaci białego lub prawie białego krystalicznego proszku lub kruchej krystalicznej masy, bardzo lotnej nawet w temperaturze pokojowej (łatwo sublimuje),

- substancja trudno rozpuszczalna w wodzie, bardzo łatwo rozpuszczalna w etanolu (96%) i w eterze naftowym, łatwo rozpuszczalna w olejach tłustych, bardzo trudno rozpuszczalna w glicerolu,
- zastosowanie:
 - ✓ głównie jako substancja rozgrzewająca, przeciwświądowa, wywołująca miejscowe przekrwienie w postaci mazideł, maści lub roztworów (1-10%); podawana miejscowo w celu łagodzenia dolegliwości bólowych reumatycznych i mięśniowych,
 - ✓ ponadto wykorzystywana pomocniczo w leczeniu przeziębień oraz odmrożeń I stopnia (np. olejek kamforowy), a także może stanowić czynnik uwrażliwiający na promieniowanie w radioterapii, a tym samym przyczyniać się do zmniejszenia wzrostu objętości guzów nowotworowych,
 - ✓ przeciwwskazania: uszkodzenia skóry i oparzenia; nie zaleca się stosowania preparatów z kamforą w okolicach twarzy (szczególnie zaś otworów nosowych).

8.3. Wazolimenty (*Vasolimenta*)

Wazolimenty to mazidła sporządzane na bazie olejów mineralnych (węglowodorów płynnych), jak parafina płynna. Typowy wazoliment płynny zawiera kwas olejowy, etanol, amoniak, olej parafinowy.

Skład wazolimentu płynnego (*Vasolimentum liquidum*):

<i>Acidum oleinicum</i>	30 cz.
<i>Paraffinum liquidum</i>	60 cz.
<i>Ethanolum 95°</i>	5 cz.
<i>Ammonium hydricum solutum</i>	5 cz.

Po zmieszaniu składników (po pewnym czasie) otrzymuje się jednorodny płynny preparat, w którym można rozpuszczać substancje lecznicze, takie jak: kamfora, jod czy kwas salicylowy.

Wazoliment płynny stanowi podstawę do sporządzania 2% Wazolimentu z kwasem salicylowym, Wazolimentu z sulfobituminianem amonowym oraz Wazolimentu z jodem.

FP V (Supl. I) zawiera monografie 2 mazideł:

- *Vasolimentum camphoratum* – przeciwzapalne,
- *Vasolimentum iodatum* – dezynfekujące.

8.4. Mazidła lanolinowe

Mazidła zawierające lanolinę określano jako *lanolimentum*. Przeznaczone do przesuszanej, popękanej i szorstkiej skóry (w szczególności na stopach, łokciach,

rękach). Zawarta w nich lanolina przyspiesza regenerację skóry, łagodzi podrażnienia, wygładza i przywraca jej zdrowy wygląd. Polecane na przesuszoną i szorstką skórę oraz pękające pięty. Obecnie wykonywane sporadycznie.

Krem lanolinowy (*Lanolinum cosmeticum*) - skład według Polskiego Manualu Farmaceutycznego (1932):

<i>Adipis Lanae anhydrici</i>	200,0
<i>Parafini liquidi</i>	50,0
<i>Aqua Naphae</i>	100,0
<i>Olei Bergamottae</i>	
<i>Olei Citri</i>	<i>ana guttas 15</i>

8.5. Przykłady mazideł

Mazidło chloroformowo-terpentynowe (*Linimentum chloroformio-terebinthinum*)

Skład:

<i>Chloroformium</i>	1,0 cz.
<i>Oleum Hyoscyami</i>	1,0 cz.
<i>Oleum Terebinthinae</i>	2,0 cz.

Mazidło jest polecane przeciwko bólom stawowym, mięśniowym i nerwobólom; jest zapisane w USL:

- olejek terpentynowy: jest odpowiedzialny za pobudzenie cyrkulacji krwi,
- chloroform: działa znieczulająco,
- olej lulkowy: poraża zakończenia nerwów czuciowych w skórze; jest stosowany w bólach stawowych, gośćcowych i zapaleniu korzonków.

Mazidło znieczulające (*Linimentum anaestheticum*)

Skład:

<i>Oleum terebinthinae</i>	40,0
<i>Parafinum liquidum</i>	40,0
<i>Chloroformium</i>	20,0

Podobny skład j.w.

Dodatkowo różnicę w składzie jakościowym stanowi parafina, która nadając poślizg, ułatwia rozsmarowywanie i wmasowanie mazidla.

Połączenie koncepcji zawartej w opodeldoku z rozgrzewającą kapsaicyną stanowią dwa złożone mazidla: mazidło pieprzowcowe i mazidło rozgrzewające.

Złożone Mazidło pieprzowcowe (*Linimentum Capsici Compositum*)

Skład:

<i>Tinctura capsici</i>	750,0 cz.
<i>Sapo medicatus</i>	5,0 cz.
<i>Camphora</i>	40,0 cz.
<i>Oleum Foeniculi</i>	25,0 cz.
<i>Oleum Lavandulae</i>	5,0 cz.
<i>Oleum Pini</i>	15,0 cz.
<i>Oleum Calami</i>	5,0 cz.
<i>Oleum Thymi</i>	5,0 cz.
<i>Ammonium hydricum 10%</i>	150,0 cz.

W preparacie, oprócz dużej ilości nalewki pieprzowcowej zawierającej kapsaicynę, na uwagę zasługuje duża różnorodność olejków eterycznych.

Obecne w preparacie mydło lecznicze i amoniak mogą posłużyć jako klasyczny przykład substancji pomocniczych, które zwiększają skuteczność leku – poprzez zmywanie ze skóry tłuszczu, przyczyniają się do zwiększenia przenikania mazidła w głąb skóry.

Linimentum restaurants – mazidło rozgrzewające

Skład:

<i>Camphora</i>	1,0 cz.
<i>Ethanolum (710 g/l)</i>	36,5 cz.
<i>Ether ethylicus</i>	2,5 cz.
<i>Capsici tinctura</i>	15,0 cz.
<i>Ammonii hydroxidum (96 g/l)</i>	10,0 cz.
<i>Natrii chloridum</i>	5,0 cz.
<i>Aqua purificata</i>	30,0 cz.

Jest to przykład mazidła w postaci roztworu wodno – etanolowo – eterowego występującej w postaci przezroczystej, żółtej cieczy o charakterystycznym zapachu.

Lek stosowany jest do nacierań, wywołuje przekrwienie i rozgrzewa skórę. Działanie wynika z zastosowania kamfory, nalewki pieprzu tureckiego i amoniaku. Aplikowany w bólach stawów, mięśniowych i nerwobólach.



Sporządzanie:

- kamforę rozpuścić w etanolu 90°,
- do roztworu dodać eter etylowy, nalewkę z pieprzu tureckiego i amoniak oraz chlorek sodu (5 cz.) uprzednio rozpuszczony w wodzie (30 cz.),
- całość należy mieszać do utworzenia jednorodnej cieczy,
- przechowywać w zamkniętych pojemnikach, w temperaturze nie wyższej niż 15 °C, chroniąc przed światłem.

9. Półstałe preparaty do stosowania zewnętrznego (*Preparationes molles ad usum dermicum*)

Farmakopea Polska XII w rozdziale „Monografie ogólnych postaci leku” podaje definicje półstałych preparatów do stosowania na skórę (*Preparationes molles ad usum dermicum*):

- „**Półstałe preparaty** do stosowania na skórę są przeznaczone do miejscowego lub przezskórnego podania substancji czynnych albo do uzyskania działania zmiękczającego lub ochronnego”.

Zgodnie z monografią FP XII wyróżnia się kilka rodzajów preparatów do stosowania na skórę, jak:

- **maści (*Unguenta*)**: hydrofobowe, emulgujące wodę, hydrofilowe,
- **kremy (*Cremores*)**: preparaty wielofazowe składające się z fazy lipofilowej i fazy wodnej:
 - ✓ maści i kremy – do nanoszenia na skórę i błony śluzowe; stosowane do wywołania działania miejscowego lub ogólnego, a także nawilżającego lub ochronnego,
- **pasty (*Pastea*)**: stężone maści, o twardszej konsystencji,
- **żele (*Gel*)**: do nanoszenia na skórę i błony śluzowe; stosowane do wywołania miejscowego lub ogólnego,
- **kataplazmy (*Cataplasma*)**: zwykle nanoszone na odpowiedni opatrunek i ogrzewane przed aplikacją,
- **plastry lecznicze**: np. w formie systemu transdermalnego, dostarczają aktywne substancje lecznicze bezpośrednio do krwiobiegu przez skórę, a ich działanie jest ogólnoustrojowe,
- **tradycyjne plastry na skórę (*Emplastra*)**: zwykle stosowane są do mechanicznego przykrycia i ochrony rany lub przytrzymania innego materiału opatrunkowego, niektóre mogą też mieć dodatkowe właściwości (np. rozgrzewające).

Półstałe preparaty lecznicze do użytku zewnętrznego mogą być stosowane na:

- skórę - przeznaczone do miejscowego lub przezskórnego podania substancji czynnych, a także do uzyskania działania zmiękczającego lub ochronnego,
- błony śluzowe jamy ustnej, dróg rodnych i odbytu oraz nosa, ucha i oka - przeznaczone głównie do miejscowego podania substancji czynnych.

Ilość substancji czynnych w półstałych postaciach leku może wynosić od jednej do kilku, z uwzględnieniem wszystkich właściwości fizycznych i chemicznych tych substancji oraz ich natury. Do ich sporządzenia stosowane są również substancje pomocnicze.

Pod względem układu fizycznego powstałe postaci leku mogą być zarówno roztworami, zawiesinami i emulsjami, w których rozproszono jedną fazę w drugiej z utworzeniem emulsji w/o lub o/w.

Powstałe postaci leku, aby po aplikacji spełniały założone działanie farmakologiczne, powinny charakteryzować się:

- odpowiednimi cechami reologicznymi,
- jednorodnością i stabilnością fizyczną układu,
- trwałością chemiczną,
- zdolnością do wiązania znacznych ilości wody,
- dobrym wchłanianiem,
- odczynem odpowiadającym skórze ludzkiej (pH ok. 4-6),
- brakiem działań niepożądanych, jak uczulenia i podrażnienia,
- czystością mikrobiologiczną.

9.1. Skóra - charakterystyka budowy

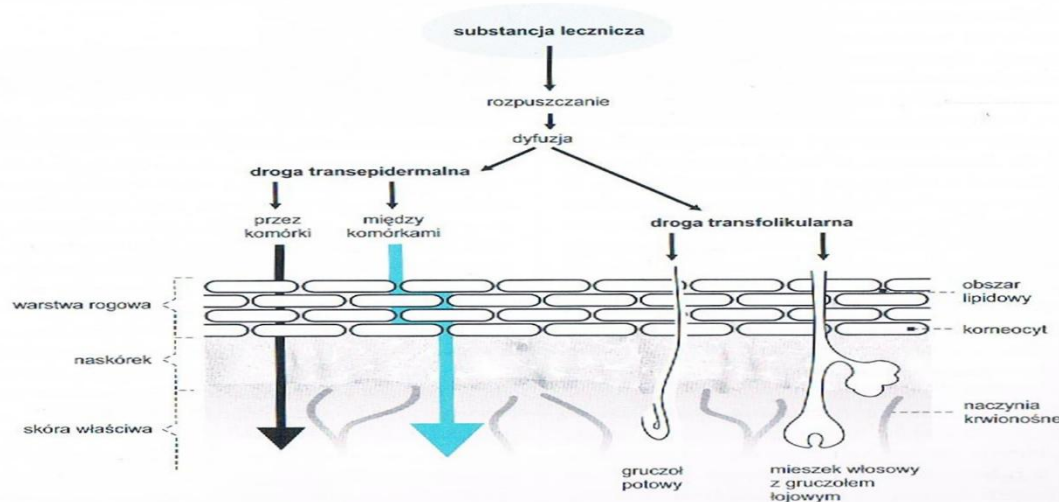
Skóra, największy organizm ludzkiego ciała jest wyspecjalizowaną strukturą pełniącą wiele funkcji, spośród których najważniejsze to:

- ochrona środowiska wewnętrznego ustroju przed czynnikami zewnętrznymi:
 - ✓ mechanicznymi (uszkodzenia powłoki skórnej przez np. otarcia, rozcięcia),
 - ✓ fizycznymi (promieniowanie słoneczne, temperatura),
 - ✓ biologicznymi (drobnoustroje),
- udział w utrzymaniu równowagi wodno-elektrolitowej poprzez wydzielanie potu z gruczołów potowych,
- udział w magazynowaniu i przemianie materii,
- gospodarka witaminowa - synteza witaminy D3 z prowitaminy (7-dehydrocholesterolu) obecnej w skórze pod wpływem promieni słonecznych,
- wchłanianie niektórych substancji (resorpcja skórna),
- odbiór bodźców ze środowiska zewnętrznego (dotyk, ból, ciepło, zimno) przez obecność receptorów w skórze i naskórku,
- wydzielanie dokrewne i funkcje odpornościowe.

Powierzchnia skóry u dorosłego człowieka wynosi ok. 1,5 – 2 m². Składa się z trzech warstw (licząc od zewnątrz):

- naskórka (*epidermis*) - warstwa zewnętrzna pełniąca funkcję ochronną i rozrodczą, która posiada barwnik – melaninę, nadającą włosom i skórze barwę:
 - ✓ naskórek dzieli się na 5 warstw. Są to (od zewnątrz): warstwa rogowa, warstwa jasna, warstwa ziarnista, warstwa kolczysta i warstwa podstawna,
 - ✓ lipofilowość najbardziej zewnętrznej warstwy skóry (warstwy rogowej - *stratum corneum*) – powoduje, że przenikaniu przez skórę ulegają przede wszystkim substancje lipofilowe i niepolarne (niejonowe) o niskiej masie cząsteczkowej;
- skóry właściwej (*cutis vera*):

- ✓ warstwa środkowa, zawiera receptory, naczynia krwionośne, nerwy oraz gruczoły, np. potowe, a także korzenie włosów,
- ✓ jest to warstwa odżywcza i wspierająca (ma od 1 do 3 mm grubości);
- tkanki podskórnej (*hypodermis, tela subcutanea*):
 - ✓ warstwa najgłębsza, zbudowana z tkanki łącznej właściwej luźnej; zawiera komórki tłuszczowe,
 - ✓ izoluje przed nagłymi zmianami temperatury;
- oraz z tzw. przydatków (ujścia w skórze), które nie tworzą osobnej warstwy, a są rozmieszczone mniej lub bardziej regularnie na całej skórze:
 - ✓ gruczoły potowe,
 - ✓ gruczoły łojowe,
 - ✓ mieszki włosowe.



(Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2023).

Ryc. 5. Droga transepidermalna i transfolikularną przenikania substancji leczniczych przez skórę

Skóra ma zdolność wchłaniania wielu substancji czynnych, a jej elementy wykazują różną wrażliwość. Do najwrażliwszych obszarów skóry należą: twarz, owłosiona skóra głowy oraz moszna, natomiast do najmniej wrażliwych - dłonie, podeszwy stóp oraz paznokcie (wytwory naskórka).

Wykorzystanie skóry jako drogi podania leku stwarza możliwość uzyskania działania leczniczego przede wszystkim w miejscu podania, a w niektórych przypadkach możliwe jest osiągnięcie również działania ogólnego.

9.2. Wchłanianie substancji czynnej przez skórę

Substancja czynna by przeniknąć do organizmu, musi pokonać barierę, jaką stanowi skóra. Wyróżniamy zasadniczo dwie drogi wchłaniania substancji leczniczej:

- transepidermalną - polega na przenikaniu substancji aktywnej pomiędzy komórkami naskórka; substancja lecznicza wnika do przestrzeni międzykomórkowych lub przechodzi z komórki do komórki przez błony komórkowe,
- transfolikularną – polega na przenikaniu substancji leczniczej przez przydatki (ujścia) skóry, tj.: gruczoły potowe, łojowe oraz mieszki włosowe.

Aby lek wywarł zamierzony skutek musi przejść przez:

- etap uwalniania,
- etap adsorpcji,
- etap penetracji,
- etap resorpcji.

Przenikanie substancji leczniczych przez skórę opiera się na procesie dyfuzji biernej, często z zastosowaniem promotorów sorpcji lub odpowiednich nośników i dotyczy głównie substancji małocząsteczkowych o właściwościach lipofilowych. Proces ten jest często niewystarczający do wywołania działania farmakologicznego. Stąd bierze się konieczność zwiększenia przenikania substancji leczniczych przez skórę, zarówno w odniesieniu do substancji lipofilowych i hydrofilowych, poprzez zastosowanie odpowiednich substancji pomocniczych. W procesie leczniczym wykorzystuje się też nowoczesne metody zwiększania wchłaniania leków przez skórę, np. metody wspomagane prądem elektrycznym.

Na szybkość przenikania przezskórnego wpływa wiele czynników jak:

- właściwości substancji leczniczej,
- właściwości podłoża maściowego,
- stan skóry i wiek pacjenta,
- właściwości substancji pomocniczych, w tym obecność promotorów wchłaniania (wpływają na zwiększanie wchłaniania leku).

Promotory wchłaniania są związkami zmieniającymi czasowo strukturę warstwy rogowej, a w następstwie zwiększającymi jej przepuszczalność. Podawane łącznie z substancją leczniczą ułatwiają jej penetrację i/lub przenikanie.

Działają w sposób odwracalny, po usunięciu promotora wchłaniania skóra powinna odzyskać funkcję bariery. Mechanizm działania promotorów wchłaniania zależy głównie od ich polarności. Promotorem sorpcji może być woda, która poprzez silne nawodnienie warstwy rogowej powoduje zmianę jej przepuszczalności.

Najczęściej jako promotory sorpcji są wykorzystywane:

- alkohole (etanol),
- glikole (glikol propylenowy),
- nienasycone kwasy tłuszczowe (kwas olejowy),
- terpeny (mentol),
- tenzydy.

Zwiększanie przenikania substancji aktywnych przez skórę może nastąpić poprzez:

- wprowadzenie do lecznictwa nowych postaci leku w oparciu o nowoczesne technologie, jak:

- ✓ modyfikacje cząsteczek substancji leczniczych,
- ✓ dobór odpowiedniej postaci leku (proleki, pary jonowe, mieszaniny eutektyczne – zwiększające rozpuszczalność substancji leczniczych),
- ✓ systemy nośnikowe i inkorporacja w nich leku,
- ✓ wprowadzanie promotorów wchłaniania, nanocząstki etc.,
- aplikację leku połączoną z jednoczesnym stosowaniem zabiegów wpływających na proces wchłaniania (np. peeling, sonoforeza, jonoforeza),
- zastosowanie okluzji (zwiększenie nawodnienia warstwy rogowej naskórka poprzez uniemożliwienie parowania wody ze skóry) do zwiększania wchłaniania leków – np. znieczulających miejscowo, aplikowanych przed drobnymi zabiegami na skórze.

Przezskórne podanie leku posiada wiele zalet i w wielu sytuacjach stanowi przewagę nad dawkowaniem leków w formie doustnej lub dożylniej. Wśród wielu zalet przezskórnego podania leku, na szczególną uwagę zasługuje:

- uniknięcie tzw. „efektu pierwszego przejścia” (metabolizmu wątrobowego),
- wyeliminowanie działań niepożądanych leku na przewód pokarmowy,
- eliminacja potencjalnego rozkładu substancji aktywnej w przewodzie pokarmowym,
- wykluczenie możliwości powstania interakcji substancji leczniczej z pokarmem i innymi lekami podawanymi doustnie,
- uzyskanie pożądanego efektu terapeutycznego po wchłonięciu niższych dawek leków,
- możliwość modyfikacji substancji leczniczej pozwalającej na zwiększanie przenikalności przez błony biologiczne, a w następstwie znaczące zredukowanie dawki,
- sterowanie szybkością uwalniania i wchłaniania substancji leczniczej, w zależności od pożądanego efektu,
- możliwość zmniejszenia częstotliwości aplikacji leków o krótkim biologicznym okresie półtrwania, co jest szczególnie ważne w terapii chorób przewlekłych.

10. Maści (*Unguenta*) - charakterystyka i podział

Maści są półstałą postacią leku, przeznaczoną wyłącznie do użytku zewnętrznego, do nanoszenia przede wszystkim na skórę, błony śluzowe, do oczu, ucha, nosa, odbytu czy pochwy, w celu wywołania działania:

- miejscowego substancji leczniczej, a także nawilżającego lub ochronnego,
- działania ogólnego w wyniku przezskórnej penetracji.

Maści stanowią układy o konsystencji półstałej i właściwościach plastycznych, umożliwiającą odpowiednią przyczepność do skóry lub błony śluzowej:

- mają jednorodny wygląd w całej swojej objętości, a substancje lecznicze muszą być jednolicie rozprowadzone w całej masie,
- ich wewnętrzna struktura siateczkowa pozwala na łatwe rozsmarowywanie w temperaturze pokojowej.

Wszystkie maści zawierają:

- podłoże maściowe jednoskładnikowe lub złożone,
- jedną lub kilka substancji leczniczych - rozpuszczonych, zawieszonych lub zemulgowanych w postaci roztworu w podłożu,
- substancje pomocnicze.

Osiągnięcie właściwego skutku leczniczego w leczeniu skóry zależy od:

- odpowiednio dobranej substancji leczniczej,
- odpowiednio dobranego podłoża maściowego stanowiące przeważającą część masy maści, a które w znacznym stopniu decyduje o uwolnieniu substancji czynnej z maści i jej wchłanianiu przez skórę.

10.1. Podział maści ze względu na miejsce działania

Maści epidermalne:

- działają miejscowo na naskórek,
- maści o działaniu wyłącznie powierzchniowym, o ograniczonej zdolności do wnikania do skóry,
- substancja lecznicza nie wchłania się do skóry właściwej,
- znajdują zastosowanie jako preparaty pielęgnacyjne, osłaniające, przeciwświądowe, keratolityczne oraz o działaniu przeciwdrobnoustrojowym,
- *przykłady:*
 - ✓ maści przeciwgrzybicze (klotrymazol, nystatyna,),
 - ✓ maści antyseptyczne z chlorheksydyną, detreomycyną, erytromycyną, neomycyną,

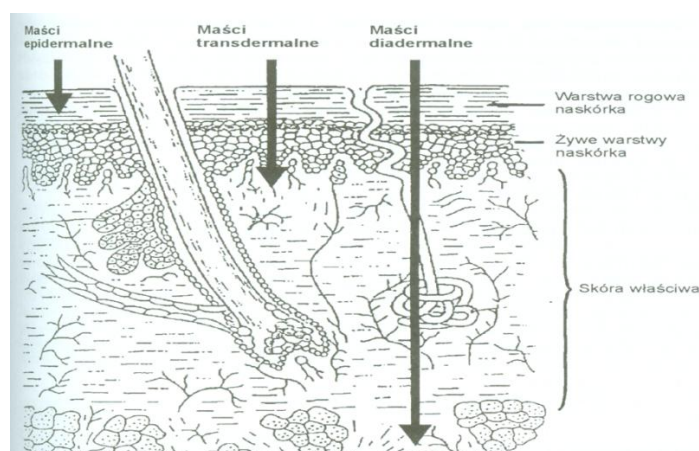
- ✓ maści przeciwbakteryjne (antybiotyki, sulfonamidy),
- ✓ maści o działaniu ściągającym i wysuszającym z tlenkiem cynku, zasadowym galusanem bizmutu (dermatol) lub zawierające garbniki,
- ✓ maści keratolityczne z kwasem salicylowym, dziegciem sosnowym.

Maści endodermalne:

- maści o działaniu głębokim, penetracyjnym - substancja lecznicza przenika do głębszych warstw skóry, do tzw. skóry właściwej, w której toczą się procesy zapalne i tam wywiera swoje działanie,
- *przykłady:*
 - ✓ maści z hydrokortyzonem, flumetazonem, prednizolonem, triamcynolonem.

Maści diadermalne:

- działania ogólnym,
- substancje lecznicze przenikają z maści na warstwy bezpośrednio położone pod skórą - na mięśnie i stawy (np. ketoprofen wchłaniany jest do tkanek położonych głębiej i zapewnia działanie przeciwbólowe oraz przeciwzapalne w bólach mięśniowych i reumatycznych),
- *przykłady:*
 - ✓ maści przeciwbólowe i przeciwzapalne, zawierające ibuprofen, diklofenak, indometacynę, naproksen i inne leki z grup niesteroidowych leków przeciwzapalnych.



(Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2023).

Rycina 6. Budowa skóry i głębokość penetracji substancji leczniczych

Maści transdermalne (przedskórne):

- o działaniu ogólnym,
- maści, z których substancja lecznicza dociera do naczyń krwionośnych i dalej do krążenia ogólnego,
- dla tego rodzaju maści powinno się wykonywać badania dostępności biologicznej,

- *przykłady:*
 - ✓ maści z lekami nasercowymi, np. nitrogliceryną,
 - ✓ maści z hormonami płciowymi, stosowane między innymi w łagodzeniu objawów menopauzy.

10.2. Podział maści ze względu na postać fizykochemiczną

Podział maści ze względu na sposób wprowadzania substancji leczniczych:

- maści roztwory,
- maści emulsje (kremy),
- maści zawiesiny,
- maści wielofazowe.

10.2.1. Maści roztwory:

- maści, w których substancja lecznicza rozpuszcza się w podłożu (hydrofobowym lub hydrofilowym),
 - ✓ maści hydrofobowe - substancję leczniczą rozpuszcza się w stopionym podłożu,
 - ✓ maści hydrofilowe - sporządza się przez rozpuszczenie substancji leczniczej w wodzie, a następnie otrzymany roztwór łączy z pozostałymi składnikami podłoża,
- lek musi tworzyć z podłożem roztwór nienasycony tak, żeby nie wytrącał się osad podczas przechowywania maści w niższej temperaturze,
- jeżeli stężenia substancji są większe może dojść do obniżenia temperatury topnienia maści i zmiany jej parametrów reologicznych (rozciągliwość, rozsmarowywalność, plastyczność) – zjawisku temu zapobiega się przez dodatek do maści substancji utwardzających (np. woski).

Przykłady maści roztworów:

- maść kamforową,
- maść cholesterolową,
- maść majerankową,
- maść tranową,
- maść z mentolem,
- maść z salicylanem metylu,
- maść z tymolem.

Maść kamforowa (*Camphorae unguentum*), FP XI

Skład:

<i>Camphora</i>	10,0 cz.
<i>Vaselinum hydrophylicum</i>	90,0 cz.

- kamfora powoduje przekrwienie skóry, działa rozgrzewająco,
- maść stosuje się w bólach reumatycznych i odmrożeniach.



Sporządzanie:

- kamforę rozpuścić w stopionej wazelinie hydrofilowej (temperatura 40°C), mieszając do zastygnięcia.

10.2.2. Maści emulsje (kremy)

Maści emulsje - preparaty do użytku zewnętrznego o charakterze emulsji, stabilizowane **emulgatorem**, w skład których wchodzi jedna lub kilka substancji leczniczych.

Stosowane w lecznictwie kremy mają charakter emulsji typu o/w jak i w/o. Emulsja jest najczęściej tworzona przez składniki podłoża.

Substancje lecznicze są rozpuszczane w fazie wodnej lub olejowej albo są częściowo zawieszone i rozpuszczone (układ maści wielofazowej).

Prawie wszystkie kremy zawierają wodę jako rozpuszczalnik (jako fazę wewnętrzną lub zewnętrzną emulsji).

Wśród kremów wyróżniamy:

- kremy lipofilowe:
 - ✓ to emulsje z emulgatorem w/o, wytwarzane przez połączenie wody z podłożami absorpcyjnymi,
 - ✓ faza lipofilowa stanowi fazę rozpraszającą (alkohole sterolowe z lanoliny, estry sorbitanu i monoglicerydy),
 - ✓ ilość wody, jaka może być zemulgowana, zależy od liczby wodnej użytego emulgatora,
- kremy hydrofilowe:
 - ✓ to emulsje z emulgatorem typu o/w, jak np.: laurylosiarczan sodu, mydła sodowe lub trietyloamoniowe, polisorbaty, estry i etery makrogoli z kwasami lub alkoholami tłuszczowymi (np. Myryj, Brij),
 - ✓ faza wodna jako faza rozpraszająca (zewnętrzna).

W zależności od typu kremu stosowane są podłoża maściowe:

- węglowodorowe (wazelina biała, żółta i sztuczna, plastibase, parafiny),
- tłuszczowe absorpcyjne (np. różne połączenia lanoliny, wazelina hydrofilowa, euceryna),
- beztłuszczowe hydrożelowe złożone z wody, glicerolu lub glikolu propylenowego, żelowane za pomocą substancji pochodzenia naturalnego, półsyntetycznego (otrzymywane przez modyfikacje chemiczną surowców naturalnych, np. pochodne lanoliny) lub syntetycznego (np. Cetiol).

Sporządzanie maści emulsji:

- zazwyczaj fazę wodną i olejową łączy się na ciepło, jednakże w przypadku niektórych kremów hydrofobowych wodę do podłoża absorpcyjnego wprowadza się na zimno,

- układy stabilniejsze otrzymuje się przez emulgowanie na ciepło:
 - ✓ emulsje w/o: podczas sporządzania kremu na ciepło do stopionych składników fazy lipidowej (w temp. 70-80°C) dodaje się ogrzaną do tej samej temperatury fazę wodną, stale mieszając,
 - ✓ emulsje o/w: do ogrzanej fazy wodnej dodaje się stopioną fazę olejową, a mieszanie należy kontynuować, aż do ochłodzenia kremu do temperatury pokojowej,
 - ✓ w zależności od lipofilności emulgator jest rozpuszczany w fazie wodnej lub olejowej przed ich połączeniem,
 - ✓ do wykonania stosuje się zlewki lub inne naczynia, z zastosowaniem mieszadeł mechanicznych,
 - ✓ dla pewności wodę oczyszczoną do wykonania kremu powinno się uprzednio poddać gotowaniu przez 5 minut, celem usunięcia tlenu i zniszczenia drobnoustrojów roślinnych;
- otrzymanie masek emulsji w/o na zimno:
 - ✓ sporządzanie polega na zmieszaniu w moździerzu składników fazy lipidowej (na zimno lub po uprzednim ich stopieniu i ochłodzeniu), do której wprowadza się fazę wodną,
 - ✓ np. sporządzanie kremów, w skład których wchodzi lanolina z wazeliną lub euceryną (np. maść z kwasem borowym lub z chlorowodorkiem efedryny).

Charakterystyka kremów hydrofilowych

Kremy hydrofilowe są emulsjami typu o/w, w których stosuje się emulgatory typu o/w lub częściej emulgatory kompleksowe o dużej wartości HLB,

- w ich skład wchodzi niewielka część substancji tłustych, a dominująca faza wodna może wynosić nawet do 90%,
- pH zbliżone do pH skóry (5,5),
- kremy hydrofilowe są wygodne w użyciu:
 - ✓ łatwo się wchłaniają, nie pozostawiają tłustej warstwy na skórze i nie brudzą odzieży,
 - ✓ cechuje je mniejsza lepkość, łatwa rozsmarowywalność i szybsza wchłanianiałość w stosunku do masek lipofilowych; substancje czynne łatwo przenikają przez skórę,
 - ✓ niektóre powodują uczucie chłodzenia, powstałego na skutek odparowywania wody z powierzchni skóry,
 - ✓ ze względu na dużą zawartość wody kremy powinny być zabezpieczane przed wysychaniem; uzyskuje się to stosując np. dodatek glicerolu, glikolu propylenowego lub sorbitolu,
 - ✓ stabilność układu o/w jest niższa niż w/o:
 - na trwałość substancji leczniczych wywiera niekorzystny wpływ duża zawartość wody, co wiąże się ze stworzeniem warunków do przebiegu procesów hydrolizy, rozkładu, procesów oksydo-redukcyjnych itp.,
 - aby zachować trwałość leku recepturowego możliwe jest zastosowanie środków konserwujących (np. parabeny) oraz przeciwutleniaczy.

Zastosowanie kremów hydrofilowych:

- stosowane w leczeniu rozległych stanów zapalnych skóry, lżejszych oparzeń, w terapii wspomagającej przy sącących się ranach,
- w aptekach oferowane są też liczne kremy gotowe o właściwościach leczniczych, np. kremy przeciwgrzybicze czy kremy na odparzenia.

Maści lipofilowe i kremy różnią się między sobą w głównie stosunkiem fazy olejowej do wodnej:

- maści:
 - ✓ zawierają znacznie więcej fazy olejowej, stąd ich konsystencja jest twardsza i bardziej lepka,
 - ✓ na skórze utrzymują się dłużej od kremu, przez co wchłanianie substancji czynnej zachodzi przez dłuższy czas,
 - ✓ zapewniają głębszą penetrację leku przez warstwy skórne,
 - ✓ na skórze tworzą warstwę, która chroni ją przed utratą wody,
 - ✓ zastosowanie: wskazaniem do stosowania maści są suche stany skóry (np. łuszczyca) i skóra wrażliwa,
- kremy:
 - ✓ zawierają większą ilość wody w porównaniu do maści, dlatego łatwiej je rozprowadzić na skórze,
 - ✓ większa zawartość wody bardzo często wymusza zastosowanie środków konserwujących, co przypadku skóry wrażliwej może wywołać podrażnienie,
 - ✓ charakteryzują się mniejszą lepkością, ale szybszym wchłanianiem substancji czynnej,
 - ✓ zastosowanie: wskazane do stosowania w przypadku zapalenia skóry oraz sącących się i „mokrych” zmian skórnych, a także do zastosowania na dużej powierzchni ciała.

Przykłady maści emulsji:

- maść z mocznikiem i lekobazą,
- maść z roztworem kwasu bornego,
- maść z roztworem chlorowodoru efedryny,
- maść z roztworem jodku potasu.

Kremy kosmetyczne

Postać maści emulsji na ogół mają kremy kosmetyczne, głównie oferowane w celach pielęgnacyjnych. Kosmetyki produkowane w tej formie różnią się od leków stosowanymi emulgatorami (do użytku w przemyśle kosmetycznym dopuszczonych jest znacznie więcej substancji emulgujących) oraz rodzajem i zawartością substancji pomocniczych.

Charakterystyka kremów kosmetycznych:

- mają postać emulsji typu w/o lub o/w lub wykonywane są z użyciem podłoży beztłuszczowych (żele),

- posiadają taką samą strukturę fizykochemiczną jak maści lecznicze, jednakże nimi nie są (choćby niekiedy mogą wykazywać właściwości lecznicze),
- w kremach kosmetycznych, w odróżnieniu od kremów leczniczych, stosuje się różnorodne emulgatory, głównie syntetyczne lub półsyntetyczne i zawsze stosuje się środki konserwujące i przeciwbakteryjne,
- to preparaty przeznaczone do pielęgnacji skóry, których zadaniem jest utrzymanie prawidłowego stanu skóry: jej uelastycznienia i wygładzenia poprzez natłuszczenie skóry, nawodnienie lub odżywienie,
- zawierają substancje zapachowe, najczęściej pochodzenia naturalnego lub syntetycznego (zwykle w ilościach 1 – 0,5 %) oraz substancje biologicznie czynne, które podnoszą wartość odżywczą kremów kosmetycznych,
- stosowane w ochronie przeciwsłonecznej skutecznie chronią przed promieniowaniem UV, zabezpieczając skórę przed poparzeniami słonecznymi, a także ograniczają procesy starzenia zachodzące w skórze,
- zastosowanie znajdują m.in.:
 - ✓ wyciągi roślinne z aloesu, nagietka, melisy, ekstrakty z drożdży,
 - ✓ aminokwasy, enzymy, flawonoidy, hormony, kolagen, kwasy owocowe, przyswajalne kompleksy białkowe, witaminy (A, E, C).

Na rynku dostępnych jest dużo różnorodnych kremów kosmetycznych. Ich podział jest dość rozbudowany i opiera się przeważnie na funkcji, jaką dany typ kremu powinien pełnić.

Wśród kremów kosmetycznych wyróżniamy m.in.:

- kremy tłuste, o typie emulsji w/o,
- kremy nawilżające, o typie emulsji o/w,
- kremy odżywcze, zawierające dodatek substancji biologicznie czynnych,
- kremy oczyszczające,
- regeneracyjne.

Ze względu na składniki czynne wyróżnia się kremy:

- witaminowe,
- ceramidowe,
- z liposomami,
- z mikroelementami.

Podział ze względu na przeznaczenie i sposób zastosowania:

- kremy przeznaczone na noc – kremy tłuste,
- kremy dzienne,
 - ✓ nawilżające,
 - ✓ suche,
 - ✓ beztłuszczowe.

Kremy tłuste:

- najczęściej to układy emulsyjne typu w/o z lipofilową fazą zewnętrzną,
- mają funkcje natłuszczające - emulsje tego typu wykazują powinowactwo do tłuszczu naturalnego i przenikają do głębszych warstw skóry,

- wygładzają i uelastyczniają skórę - powlekając skórę warstwą ochronną wpływają na zachowanie równowagi wodnej (zmniejszają parowanie wody),
- wykazują działanie odżywcze i regenerujące skóry – zawierają dodatki substancji biologicznie czynnych, co jest szczególnie ważne dla skóry ze skłonnością do wiotczenia.

Kremy dzienne, zwane matowymi:

- kremy nawilżające:
 - ✓ stanowią emulsję typu o/w, zawierają duże ilości wody, nawet do 80%,
 - ✓ działanie/zastosowanie: przywracają elastyczność i przeciwdziałają wiotczeniu skóry; stosowane do cery wysuszonej, szorstkiej w celu nawilżenia i zmniejszenia parowania wody,
 - ✓ **Uwaga:** stosowanie nawilżania wyłącznie wodą nie przywraca prawidłowego stanu skóry, stan ten uzyskuje się z chwilą regeneracji układu regulującego gospodarkę wodną przez samą skórę;
- kremy suche (*Vanishing creams*), zwane kremami zanikającymi:
 - ✓ są to emulsje beztłuszczowe, w których funkcje emulgatora spełnia mydło (wynik reakcji kwasu stearynowego z wodorotlenkami potasu, sodu, amonu lub z trójetanoloaminą),
 - ✓ preparaty barwy białej o charakterystycznym perłowym połysku (ze względu na obecność kwasu stearynowego);
 - ✓ działanie/zastosowanie:
 - wywołują uczucie chłodzenia na skutek wyparowania wody,
 - stosowane na dzień do pielęgnowania cery tłustej (nadaje matowy odcień); jako podkład pod puder (ułatwiający przyleganie) oraz jako preparaty oczyszczające (te zawierają dodatkowo oleje mineralne oraz substancje powierzchniowo czynne);
- kremy beztłuszczowe:
 - ✓ na podłożach hydrożelowych,
 - ✓ spełniają jednocześnie funkcje zmiękczające i udelikatniające naskórek,
 - ✓ zawierają glicerol, który zapobiega wysychaniu kremów,
 - ✓ najpopularniejsze są żele z metylocelulozą, solą sodową karboksymetylocelulozy lub kwasem poliakrylowym;
 - ✓ działanie/zastosowanie:
 - po rozsmarowaniu na skórze odciągają wodę z głębszych jej warstw na powierzchnię powodując uczucie zmiękczenia i gładkości,
 - zawierają dobrze wchłanialne substancje odżywiające przywracające świeżość skóry,
 - przeznaczone dla skóry, która nie toleruje składników lipofilowych,
 - ich długotrwałe stosowanie jest niekorzystne - mogą powodować niekorzystne zmiany w gospodarce wodnej skóry, np. jej odwodnienie.

W dawnych czasach szczególnie popularny był **Krem cytrynowy** (*Unguentum Citri cosmeticum*), wykonywany w aptekach:

Skład:

<i>Adeps Lanae</i>	75,0
<i>Paraffinum liquidum</i>	25,0
<i>Succus Citri</i>	65,0
<i>Oleum Citri</i>	0,6–0,8
<i>M.f. creamor</i>	

10.2.3. Maści zawiesiny

Maści typu zawiesin stanowią najczęściej sporządzany typ maści:

- zawierają substancje stałe, nierozpuszczalne w żadnym składniku podłoża,
- substancje stałe zawarte w maściach powinny być bardzo mialko sproszkowane lub zmikronizowane:
 - ✓ w starszych farmakopeach uwzględniano wielkości cząstek substancji leczniczych rozproszonych w maściach, np. wg FP VI żadna cząstka nie powinna mieć średnicy większej niż 90 µm,
 - ✓ w aktualnie obowiązującej farmakopei ten podział nie obowiązuje, jednak w praktyce nie dopuszcza się większych cząsteczek (FP wymaga kontroli tego parametru),
 - ✓ większe cząsteczki powodują drażnienie skóry, wywołują nieprzyjemne uczucie ziarnistości,
 - ✓ postępowanie w przypadku, kiedy korzystne lub konieczne jest zawieszenie substancji zmikronizowanych:
 - przez co najmniej 20 minut substancję uciera się z parafiną ciekłą (w maściach zawierających składniki lipidowe),
 - lub wytrąca się je z roztworu etanolowego podczas ucierania,
 - lub sporadycznie wytrąca się je w wyniku reakcji chemicznej (maści precypitacyjne),
- zazwyczaj stosowane są podłoża jednofazowe (hydrofobowe lub hydrofilowe), wówczas maść staje się układem dwufazowym (podłoże stanowi jedną fazę, a substancje stałe zawieszone – drugą),
- jeśli substancja stała jest zawieszona w podłożu typu emulsyjnego (kremu), wówczas tworzy się układ wielofazowy (np. krem z hydrokortyzonem).

Jeśli substancja stała stanowi więcej niż 40% masy maści, to taką maść nazywamy **pastą**.

10.2.3.1. Otrzymywanie maści zawiesin

W celu odpowiedniej dyspersji substancji leczniczej w podłożu i odpowiedniej homogenności, maści typu zawiesiny sporządza się dwuetapowo:

- etap I – substancję leczniczą uciera się z podłożem lub składnikiem płynnym podłoża w stosunku 1:1 otrzymując tzw. koncentrat:
 - ✓ tylko w stężonej zawieszynie możliwe jest dokładne roztarcie substancji do odpowiedniej wielkości cząstek,

- ✓ w postępowaniu tym chodzi o prawidłowe roztarcie substancji leczniczej - zmniejszenie cząstek do wymaganych rozmiarów oraz rozbięcie aglomeratów,
- ✓ w celu zwiększenia efektu rozcierania można substancje lecznicze rozetrzeć np. z gliceryną, polisorbatem, olejem parafinowym lub rycynowym:
 - składnik lewigujący powinien być odpowiednio dobrany do podłoża (np. parafina płynna do podłoża węglowodorowych, gliceryna do hydrożeli),
 - płyny lewigujące są lepkie, powinny mieć niskie napięcie powierzchniowe, co ułatwia zwilżenie cząstek stałych i równomierne rozproszenie ich w podłożu,
- etap II
 - ✓ do koncentratu dodaje się porcjami pozostałe podłoże,
 - ✓ na koniec korzystne jest homogenizowanie otrzymanej maści.

Przykłady maści zawiesin:

- maść borna,
- maść salicylowa,
- maść siarkowa,
- maść z tlenkiem cynku,
- maść z zasadowym galusanem bizmutu.

Maść z tlenkiem cynku (*Zinci oxidi unguentum*, maść cynkowa), FP XI

Skład:

<i>Zinci oxidum</i>	10,0 cz.
<i>Vaselinum hydrophylicum</i>	90,0 cz.

Maść ma działanie przeciwzapalne i wysuszające, stosuje się ją w egzemach i obtarciach skóry.



Sporządzanie:

- do mialko sproszkowanego tlenku cynku dodać część wazeliny hydrofilowej, utrzeć dokładnie na jednolitą masę, a następnie dodawać porcjami resztę podłoża.

10.2.4. Maści wielofazowe

- maści zawiesiny otrzymywane w wyniku zawieszenia substancji leczniczej w podłożu typu krem określa się jako **maści wielofazowe**,
- substancje stałe są sporadycznie wprowadzane bezpośrednio do podłoża emulsyjnego, najczęściej wprowadzane są w postaci:
 - ✓ koncentratu sporządzanego z użyciem jednego z ciekłych składników podłoża,

- ✓ w przypadku podłoży w/o sporządza się maść zawieszinę z użyciem podłoża złożonego tylko ze składników lipidowych i emulgatora, a fazę wodną wprowadza się na końcu.

Przykłady maści wielofazowych:

- maść z zasadowym galusanem bizmutu,
- maści z kortykosteroidami,
- maść z sulfatiazolem srebrzym,
- maść z aminochlorkiem rtęciowym,
- maść pięciornikowi złożona.

Krem typu o/w z mocznikiem i Lekobazą

Skład:

<i>Urea</i>	<i>10,0 cz.</i>
<i>Aqua</i>	<i>30,0 cz.</i>
<i>Lekobaza</i>	<i>ad 100,0 cz.</i>



Sporządzanie:

- należy rozpuścić mocznik w wodzie i dokładnie wymieszać z podłożem (Lekobaza).

Krem typu w/o

<i>Parafina ciekła</i>	<i>40,0 cz.</i>
<i>Palmitynian izopropylu</i>	<i>8,0 cz.</i>
<i>Lanolinian izopropylu</i>	<i>2,5 cz.</i>
<i>Wazelina</i>	<i>8,0 cz.</i>
<i>Wosk</i>	<i>16,0 cz.</i>
<i>Boraks</i>	<i>1,0 cz.</i>
<i>Woda oczyszczona</i>	<i>ad 100,0 cz.</i>



Sporządzanie:

- wosk, wazelinę, parafinę ciekłą, palmitynian i lanolinian izopropylu ogrzać na łaźni wodnej, a po wymieszaniu do ciepłej fazy dodać roztwór wodny boraksu,
- mieszać do zastygnięcia, sprawdzić masę leku, zapakować do tuby lub pudełka winidurowego,
- dołączyć odpowiednią sygnaturę.

Maść pięciornikowi założona (maść wielofazowa)

Skład:

<i>Tormentillae extractum fluidum</i>	3,0 cz.
<i>Ammonii bituminosulfonas</i>	2,0 cz.
<i>Zinci oxidum</i>	20,0 cz.
<i>Lanolinum</i>	8,0 cz.
<i>Vaselinum flavum</i>	67,0 cz.

Maść ma działanie ściągające i przeciwzapalne, wysuszające.



Sporządzanie:

- miałko sproszkowany tlenek cynku rozetrzeć z częścią stopionej masy lanoliny z wazeliną,
- do pozostałej części podłoża dodać sulfobituminianu amonowego (*Ichtamol*) i dokładnie zmieszać,
- następnie połączyć obie części, dodać wyciągu płynnego z pięciornika i wymieszać do uzyskania jednolitej masy.

10.3. Substancje lecznicze stosowane w maściach

Substancje lecznicze są rozpuszczone, zemulgowane lub zawieszone w podłożu.

W maściach stosowane najczęściej są:

- substancje przeciwdrobnoustrojowe – antybiotyki, sulfonamidy, antyseptyki, substancje przeciwgrzybicze,
- substancje przeciwzapalne – kortykosteroidy (kremy-zawiesiny),
- substancje przeciwbólowe i rozgrzewające - na bóle mięśniowe i reumatyczne, neuralgie - benzokaina, diklofenak, ibuprofen, kamfora, kapsaicyna, ketoprofen, lidokaina, naproksen,
- a także allantoina, dziegieć i sulfobituminiany, garbniki, kwas mlekowy, kwas salicylowy, mocznik, siarka, talk, tlenek cynku.

10.4. Podłoża maściowe

Pierwotnie w technologii farmaceutycznej liczba stosowanych podłoży była niewielka i nie nadawano im szczególnego znaczenia. Głównie stosowano podstawy tłuszczowe, w których rozprowadzano środki lecznicze. Przełom nastąpił dopiero w XX wieku, kiedy to:

- wykazano, że osiągnięcie zamierzonego skutku leczniczego w chorobach skóry uzależnione jest nie tylko od odpowiedniego doboru substancji leczniczych, ale i od podłoża maściowego, które w znacznym stopniu decyduje o uwalnianiu substancji czynnej z maści i jej wchłanianiu przez skórę,

- poddano modyfikacjom stosowane dotychczas podłoża,
- wprowadzono podłoża półsyntetyczne i syntetyczne, podłoża beztłuszczowe (pochodne celulozy) i hydrożelowe (różne odmiany kwasu poliakrylowego).

Podłoża maściowe powinny się charakteryzować:

- trwałością fizykochemiczną,
- posiadaniem odpowiednich właściwości reologicznych tj. przyczepność do skóry, lepkość, odpowiednią rozsmarowywalność,
- wpływem na zdolność uwalniania substancji leczniczych oraz w dużej mierze na stopień nawodnienia warstwy rogowej naskórka,
- odpowiednim dostosowaniem do typu skóry i stanu chorobowego, np.:
 - ✓ podłoża lipofilowe i emulsje typu w/o są źle tolerowane przez:
 - skórę tłustą z nadmiernym wydzielaniem gruczołów łojowych i potowych,
 - w takich przypadkach stosuje się kremy zmywalne wodą o typie emulsji o/w i podłoża beztłuszczowe,
 - ✓ podłoża węglowodorowe, tłuszczowe oraz absorpcyjne uwodnione typu emulsji w/o - stosowane są na skórę suchą z tendencją do wysychania,
- dużą czystością chemiczną,
- brakiem działania drażniącego i tworzeniem odczynów alergicznych.

Znaczenia podłoży maściowych

Podłoże maściowe to podstawa każdej półstałej postaci leku. Nadaje maściom właściwości fizykochemiczne, wpływa na ich siłę i czas działania, zapewnia im odpowiednią formę, a także stanowi nośnik dla substancji czynnych.

Podłoża maściowe stanowią przeważającą część masy maści. Mogą wpływać na właściwości fizykochemiczne jak i terapeutyczne maści, dlatego ich wybór jest istotny dla uzyskania właściwego efektu leczniczego.

Typ podłoża i właściwości fizykochemiczne substancji leczniczej (lipofilność, rozpuszczalność) decydują, czy substancja występuje w podłożu w postaci rozpuszczonej, zawieszonej bądź zemułgowanej.

Dzięki odpowiednio dobranemu podłożu maść zyskuje odpowiednią rozsmarowywalność i przyczepność do skóry:

- rozsmarowywalność zapewnia łatwą i szybką aplikację maści na skórę – szczególnie w newralgicznych miejscach ciała,
- przyczepność do skóry pozwala na większą efektywność prowadzonej terapii i bezproblemową aplikację leku na powierzchnię skóry.

Najważniejszą funkcją podłoża maściowego jest pełnienie roli nośnika dla substancji aktywnych, wywołujących określony efekt leczniczy. Aby to się stało substancje lecznicze muszą zostać uwolnione z podłoża w głąb skóry. Stopień i szybkość uwalniania substancji oraz ich przenikania przez skórę uwarunkowane są zarówno przez ich właściwości, jak również od skład i strukturę samego podłoża.

Aby uzyskać oczekiwany efekt terapeutyczny (działanie powierzchniowe lub ogólnoustrojowe) ważny jest właściwy dobór podłoża do substancji leczniczej.

Podłoże może:

- stanowić układ jedno- lub wielofazowy:
 - ✓ jako samodzielne podłoża maściowe stosowane są tylko: wazelina, smalec, uwodniona lanolina i półsyntetyczne triglicerydy,
 - ✓ pozostałe typy podłoży są wieloskładnikowe,
- wpływać na działanie preparatu i uwalnianie substancji leczniczych.

W obrębie odcinków skóry dotkniętej stanem zapalnym niektóre substancje mogą działać drażniąco, alergizująco – podczas gdy w normalnych warunkach tego działania nie wywołują, przykładowo:

- uczulenie kontaktowe może wywołać wazelina biała i żółta, lanolina i euceryna czy też smalec (sporadycznie),
- wazelina może wywoływać uogólnione zmiany zapalne szczególnie przy długotrwałym stosowaniu (wazelinodermia) - w takim przypadku należy zmienić podłoże maści.

Wykrywanie czynnika uczulającego prowadzi się stosując testy naskórkowe (podłoże jest nakładane bezpośrednio na skórę).

10.4.1. Podział podłoży maściowych ze względu na ich właściwości fizykochemiczne

Podłoże maściowe stanowi podstawę każdej półstałej postaci leku. Jest ono bazą nadającą maści odpowiednią rozsmarowywalność i przyczepność do skóry oraz zapewniając łatwą i szybką aplikację przygotowanego preparatu. Najważniejszą funkcją podłoża maściowego jest pełnienie roli nośnika dla substancji czynnych, które mają wywołać określony efekt leczniczy. Skład i struktura podłoża warunkują stopień i szybkość uwalniania substancji aktywnej przez skórę. Odpowiedni wybór podłoża maściowego może przyspieszać lub zwalniać działanie leku na skórę, ma więc wpływ na właściwy efekt leczniczy preparatu.

Podziały podłoży maściowych są różne w zależności od zastosowanych kryteriów. Uwzględniając właściwości fizykochemiczne wyróżniamy:

- podłoża lipofilowe bezwodne,
- podłoża absorpcyjne bezwodne,
- podłoża absorpcyjne uwodnione,
- podłoża zmywalne wodą o typie emulsji o/w,
- podłoża hydrofilowe:
 - ✓ podłoża makrogolowe,
 - ✓ podłoża hydrożelowe.

10.4.1.1. Podłoża lipofilowe bezwodne

Podłoża lipofilowe bezwodne obejmują podłoża węglowodorowe i glicerydowe (tłuszczowe). Pomimo, że podłoża te należą do 2 różnych grup chemicznych mają niektóre wspólne cechy:

- jako podłoża hydrofobowe nie zawierają wody lub mogą związać bardzo małą jej ilość,
- to podłoża niezmywalne,
- stosowane do maści hydrofobowych (lipofilowych).

Dzieli się na:

- podłoża węglowodorowe:
 - ✓ otrzymuje się je z pozostałości po destylacji ropy naftowej,
 - ✓ pod względem chemicznym to mieszanina wyższych węglowodorów nasyconych z niewielką ilością węglowodorów nienasyconych,
 - ✓ mieszaniny używane do formowania maści zawierają 10%–30% węglowodorów stałych (ich skład w dużej mierze zależy od pochodzenia ropy naftowej),
 - ✓ *przykłady*:
 - wazelina biała i żółta,
 - wazelina sztuczna - mieszanina parafiny ciekłej i stałej,
 - parafina:
 - parafina stała - stosowana do utwardzania maści,
 - parafina ciekła - stosowana do zmiękczenia maści,
 - Plastibase;
- podłoża glicerydowe (tłuszczowe):
 - ✓ tłuszcze zwierzęce - tłuszcze naturalne:
 - smalec wieprzowy (*Adeps suillus, Axungia Porci*),
 - ✓ oleje roślinne utwardzone:
 - utwardzone oleje roślinne – otrzymuje się je przemysłowo, przez uwodornienie olejów płynnych w obecności katalizatora;
- półsyntetyczne trójglicerydy.

Wazelina (*Vaselinum, Petrolatum*)

Wazelina otrzymywana jest z pozostałości po destylacji ropy naftowej. Jest to podłoże węglowodorowe złożone z mieszaniny węglowodorów nasyconych (C_nH_{2n+2}), w dużej części o łańcuchach rozgałęzionych, z niewielką domieszką węglowodorów cyklicznych. Wazelina wg opisu farmakopealnego jest przeświecającą, tłustą, miękką, ciągliwą masą.

W farmacji stosowana jest:

- wazelina żółta,
- wazelina biała,
- wazelina sztuczna.

Wazelina:

- **Wazelina żółta** (*Vaselinum flavum, Petrolatum flavum*):
 - ✓ produkt o żółtej barwie,
 - ✓ temp. topnienia 40 - 60° C,

- ✓ charakteryzuje się niższą klasą czystości od wazeliny białej;
- **Wazelina biała** (*Vaselinum album*, *Petrolatum album*):
 - ✓ produkt barwy białej lub kremowej, otrzymany przez oczyszczenie i wybielenie wazeliny żółtej,
 - ✓ temp. topnienia 35 - 70° C,
 - ✓ z wazeliny białej otrzymuje się wazelinę kosmetyczną poprzez dodatek barwników i substancji zapachowych.

Zalety wazeliny jako podłoża maściowego:

- wazelinę żółtą i białą charakteryzuje podobna konsystencja, zapach, gęstość (0,88 g/cm³ w 20° C), rozpuszczalność, temperatura topnienia i wrzenia,
- ze względu na dużą trwałość chemiczną, plastyczność i właściwości tiksotropowe wazelina jest cenionym podłożem,
- nie jełczeje i nie ulega zmianom pod wpływem wilgoci lub światła,
- jest dobrym środkiem nawilżającym i natłuszczającym,
- tworzy na powierzchni skóry warstwę zabezpieczającą powodując efekt okluzyjny, co hamuje parowanie wody:
 - ✓ efekt okluzyjny powoduje hydratację (nawodnienie) warstwy rogowej naskórka na skutek gromadzenia się potu,
- dobrze przylega do skóry chroniąc ją przed działaniem czynników zewnętrznych (wiatr, mróz),
- stosowana do zabezpieczania wrażliwej skóry oraz do pielęgnacji przesuszonego naskórka, ponadto w sposób pośredni przyczynia się do szybszego gojenia ran.

Wady wazeliny jako podłoża maściowego:

- wchłanianie z wazeliny substancji czynnych hydrofilowych nie jest duże, ponieważ substancje hydrofilowe nie ulegają w niej rozpuszczeniu, a to jest warunkiem ich dyfuzji do powierzchni skóry, natomiast substancje lipofilowe wykazują duże powinowactwo do wazeliny,
- wazelina charakteryzuje się bardzo małą zdolnością chłonięcia wody - liczba wodna ok. 10,
- nie może być stosowana jako podłoże, gdy substancja lecznicza występuje w roztworze wodnym,
- hamuje oddychanie przez pory (perspiracja),
- pewnymi niedogodnościami jest: brudzenie odzieży, trudna zmywalność w wodzie i uczucie tłustości,
- przy długotrwałym stosowaniu może powodować akantozę (pogrubienie warstwy naskórka),
- wazelina żółta – zawiera niewielkie ilości aromatycznych węglowodorów, co może być przyczyną reakcji hipoaergiczych:
 - ✓ zmiana wazeliny żółtej na białą w większości przypadków redukuje te działanie,
- niekiedy wazelina biała również może wywierać działanie drażniące lub uczulające na skórę (zdarza się to jednak rzadko).

Zastosowanie wazeliny w praktyce aptecznej:

- jedno z najczęściej stosowanych podłoży maściowych zarówno pojedynczo (maści o charakterze lipofilowym), jak i w podłożach złożonych takich jak wazelina hydrofilowa, euceryna, maść cholesterolowa, Lekobaza,
- jest obojętna chemicznie i praktycznie nie wchodzi w interakcje z substancjami leczniczymi (składnikami maści),
- charakteryzuje się dobrą trwałością, co jest istotne zwłaszcza w preparatach zawierających antybiotyki,
- preparaty wymagające jałowości (maści z antybiotykami, sterydami i do oczu) sporządza się na wazelinie białej,
- wazelinę żółtą najczęściej stosuje się do wykonywania maści z substancjami barwnymi: ichtiolem, cignoliną, rywanolem, balsam peruwiański itp.,
- ze względu na właściwości hydrofobowe podłoże ma tylko nieznaczną zdolność wiązania wody (l.w. ok. 10), dlatego też środki lecznicze hydrofilowe prawie się w nią nie wchłaniają,
- związanie większej ilości wody przez wazelinę można osiągnąć dodając do maści emulgatory (np.: lanolina, cholesterol, alkohol cetylowy, polisorbaty),
- w technologii farmaceutycznej stosowana głównie jako podłoże maści powierzchniowych (epidermalnych) i maści ochronnych,
- preparaty recepturowe, w których wazelina jest podłożem, zazwyczaj mają formę maści zawiesin: substancje lecznicze są wprowadzane w postaci stałej do podłoża (np. maść z kwasem salicylowym),
- jeśli lekarz nie poda w receptce rodzaju wazeliny zawsze należy użyć wazeliny białej,
- jest odpowiednim podłożem do sporządzania maści wszystkimi metodami, tj.: klasyczną z użyciem moździerza lub instrumentalnymi z użyciem np. unguatora czy mieszadła szybkoobrotowego.

W praktyce aptecznej, w wyborze rodzaju wazeliny do przygotowania maści, przyjęta jest zależność:

- jeżeli w składzie są wyłącznie produkty koloru białego to maści wykonuje się na wazelinie białej (np. maść cholesterolowa, Pasta Lassara),
- jeśli jeden ze składników maści jest barwny używa się wazeliny żółtej, np. maść prosta, maść miękka (w składzie tych maści jest surowiec barwny - lanolina), maść pięciornikowa (złożona z lanoliny, ekstraktu z pięciornika i ichtiolu), pasta cynkowa z ichtiolem czy maść ichtioloowo-kamforowa,
✓ tej zależności nie podlega: maść z salicylanem metylu z lanoliną oraz maść tranowa również z lanoliną i tranem, które pomimo zawartych w ich składzie substancji barwnych wykonuje się na wazelinie białej.

Uwaga:

- maści na wazelinie białej, są lepiej tolerowane przez pacjentów, ponadto kojarzą się z czystością i większą starannością wykonania,
- wazelina żółta zawiera niewielkie ilości aromatycznych węglowodorów, co może być przyczyną reakcji alergicznych,
- możliwe niezgodności między substancjami łatwiej zaobserwować na wazelinie białej (np. powstanie barwnych produktów rozkładu).

Niezgodności z wazeliną:

- występują w przypadku występowania obok siebie wazeliny i balsamu peruwiańskiego bądź ichtiolu, ponieważ wazelina nie miesza się z tymi substancjami,
- niezgodnością tym zapobiegamy stosując dodatek emulgatorów:
 - ✓ w przypadku balsamu peruwiańskiego - oleju rycynowego,
 - ✓ w przypadku ichtiolu - lanoliny.

Parafina (*Paraffinum*)

Parafina wytwarzana jest w procesie destylacji surowej ropy naftowej lub oleju łupkowego, a następnie poddawana obróbce kwasem i filtracji:

- zaliczana jest do podłoży lipofilowych bezwodnych,
- możliwe jest otrzymanie parafiny o różnych właściwościach poprzez zmianę parametrów procesu technologicznego,
- parafina jest mało reaktywna chemicznie, dzięki czemu charakteryzuje się dużą stabilnością i trwałością,
- posiada małe zdolności wiązania wody,
- w technologii farmaceutycznej wykorzystywana jest parafina stała i ciekła oraz ich mieszanina,
- wady parafiny to m.in.: uczucie tłustości, konieczność zmywania jej ze skóry wodą z detergentem, brudzenie odzieży.

Parafina stała (*Paraffinum solidum, Ceresinum, Cerezyrna*):

- właściwości:
 - ✓ należy do lipofilowych bezwodnych podłoży maściowych,
 - ✓ otrzymywana z ropy naftowej, jak również przez oczyszczenie wosku ziemnego (Ozokeryt),
 - ✓ ciało stałe, woskowate, barwy białawej, bez zapachu, nie rozpuszcza się w wodzie, acetonie i etanolu,
 - ✓ jest podłożem węglowodorowym o t_m 50-61°C, charakteryzującym się dużą trwałością chemiczną i małą zdolnością wiązania wody,
 - ✓ nie ulega zepsuciu i nie wchłania się przez skórę;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ składnik podłoży maściowych - często stosowana w celu podwyższenia temperatury lub utwardzania zbyt płynnych podłoży maściowych,
 - ✓ wchodzi w skład farmakopealnej maści cholesterolowej,
 - ✓ składnik preparatów stosowanych w celu ochrony skóry przed niekorzystnymi czynnikami zewnętrznymi, ma właściwości natłuszczające.

Parafina ciekła (*Paraffinum liquidum*, olej parafinowy, olej mineralny):

- właściwości:
 - ✓ produkt destylacji ropy naftowej,
 - ✓ bezbarwna, bezwonna, oleista ciecz odpowiednio oczyszczona wrze w temperaturze powyżej 300°C, nierozpuszczalna w wodzie i glicerolu, trudno rozpuszcza się w etanolu,
 - ✓ cechuje się znaczną trwałością chemiczną i małą liczbą wodną,

- ✓ Farmakopea Europejska oprócz parafiny ciekłej (lepkość 110 – 230 mPa·s) wyróżnia też parafinę ciekłą lekką (*Paraffinum perliquidum*) o mniejszej gęstości i lepkości (25 – 80 mPa·s);
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ stosowana jako lipofilowy składnik zewnętrznych podłoży maściowych, w tym maści do oczu; wchodzi w skład kremów hydrofobowych, maści i past; niekiedy stosowana w celu zmiękczenia podłoży maściowych,
 - ✓ oprócz maści składnik wielu innych postaci recepturowych, jak: roztwory, krople do nosa, emulsje, zawiesiny,
 - ✓ parafina ciekła sama również wywiera 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,
 - stosowana jest także wspomagająco w terapii sterydowej alergicznych i zapalnych schorzeń skóry,
 - ✓ przyjmowana doustnie powleka błonę śluzową jelita warstwą ochronną i rozmiękcza masy kałowe, co skutkuje działaniem przeczyszczającym.

Wazelina sztuczna:

- otrzymywana w wyniku zmieszania stopionej parafiny stałej (40%) i parafiny ciekłej (60%),
- ma podobne właściwości jak wazelina biała i odpowiada wymaganiom farmakopealnym dla *Vaselinum album*,
- w porównaniu do wazeliny naturalnej jej rozsmarowywalność jest gorsza, a liczba potliwości jest większa,
- ma tendencje do rozwarstwiania.

Maść cholesterolowa (*Cholesteroli ung.*)

- skład maści cholesterolowej został wprowadzony przez FP X (różni się od zamieszczonego w FP III):

<i>Cholesterolum</i>	3,0 cz.
<i>Vaselinum album</i>	18,0 cz.
<i>Paraffinum liquidum</i>	64,0 cz.
<i>Paraffinum solidum</i>	15,0 cz.

- właściwości:
 - ✓ biała, lekko przeświecająca, miękka masa o jednnorodnej konsystencji i słabo wyczuwalnym zapachu,
 - ✓ ma duże zdolności wiązania wody ze względu na obecność emulgatora (cholesterol):
 - ✓ posiada wysoką liczbą wodną – ok. 120, tworząc emulsje w/o, co oznacza, że 100g podłoża w temperaturze 20°C może trwale związać 120g wody lub roztworów wodnych;
- działanie/zastosowanie:

- ✓ dobrze tolerowana przez skórę,
- ✓ wykazuje bardzo dobrą rozsmarowywalność i jest wysoce obojętna w stosunku do wielu substancji aktywnych,
- ✓ na rynku dostępna jest maść cholesterolowa jako gotowy produkt.



Sporządzanie:

- cholesterol, wazelinę białą oraz parafinę stałą należy stopić na łaźni wodnej,
- następnie dodać ogrzaną parafinę ciekłą i mieszać do zastygnięcia.

Plastibase (oleożel polietylenowy)

W praktyce wytwarzania preparatów dermatologicznych często funkcję podłoża maściowego pełnią oleożele (żele lipofilowe, organożele) otrzymane w wyniku żelowania cieczy lipofilowych (oleje mineralne, roślinne lub syntetyczne) przy pomocy odpowiednich substancji tworzących strukturę sieciową np. krzemionki koloidalnej, stearynianu glinu bądź cynku.

Oleożele posiadają korzystne cechy reologiczne, są plastyczne, łatwo się rozsmarowują oraz posiadają właściwości tiksotropowe. Ponadto, w porównaniu z hydrożelami i emulsjami są bardziej odporne na skażenie mikrobiologiczne dzięki czemu nie wymagają dodatku środków konserwujących. Charakteryzują się wysoką stabilnością w szerokim zakresie temperatur.

Plastibase otrzymuje się w wyniku żelowania parafiny ciekłej (ok. 95%) na gorąco polietylenem wysokociśnieniowym (w ilości 5 - 8%); po ochłodzeniu mieszaniny tworzy się organożel.

Zalety Plastibase jako podłoża maściowego:

- jest to podłoże sztuczne podobne w wyglądzie do wazeliny o t_f ok. 90°C ;
- nie zmienia konsystencji w szerokim zakresie temperatury od -15 - $+60^{\circ}\text{C}$, co pozwala na stosowanie tej podstawy w różnych strefach klimatycznych,
- charakteryzuje się bardziej miękką i plastyczną konsystencją w porównaniu do wazeliny, a także wykazuje lepsze właściwości aplikacyjne (łatwe pobieranie z opakowania i rozsmarowywanie na skórze),
- z uwagi na charakter lipofilowy zapewnia lepszą rozpuszczalność hydrofobowych substancji aktywnych, a także może zwiększać przenikanie niektórych związków czynnych przez warstwę rogową skóry,
- łatwo poddaje się mieszanii, co skraca czas przyrządzania preparatów,
 - ✓ przy użyciu tego podłoża można przygotować maści zarówno metodą tradycyjną w moździerzu, jak i przy użyciu miksera recepturowego,
- zastosowanie: składnik maści stosowanych przy leczeniu chorób przebiegających z zaburzeniami rogowacenia naskórka, spowodowanymi nieprawidłową syntezą lipidów; posiada właściwości zmiękczające naskórek, poprawia nawilżenia i elastyczności skóry,

- jest podłożem obojętnym nie wchodzącym w interakcje z większością substancji leczniczych.

Smalec wieprzowy (*Adeps suillus*, *Adeps suillus depuratum*, *Axungia Porci*):

- otrzymywany przez wytapianie tłuszczu z jamy brzusznej świń otaczającego jelita,
- właściwości:
 - ✓ pod względem chemicznym jest mieszaniną trójglicerydów kwasów tłuszczowych zarówno nasyconych (np. stearynowego, palmitynowego), jak i nienasyconych (oleinowego, linolowego),
 - ✓ pomimo niskiej temperatury topnienia (wg FP VI t_t wynosi 38-42°C), w temperaturze pokojowej smalec jest dość twardy,
 - ✓ ma bardzo małą liczbę wodną (l.w. 7-16), dlatego nie mogą być do niego wprowadzane roztwory wodne,
 - ✓ zwiększenie zdolności wiązania wody otrzymuje się poprzez dodatek emulgatora (np. lanolina czy cholesterol),
 - ✓ odznacza się wysokim stopniem czystości,
 - ✓ wadą smalcu jest mała trwałość chemiczna - pod wpływem wilgoci, światła, powietrza i temperatury szybko ulega degradacji,
 - ✓ łatwo ulega jełczeniu (liczba nadtlenkowa nie większa niż 10), dlatego powinien być przechowywany w zamkniętych naczyniach, w zimnym miejscu;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ podłoże samodzielne - jako podłoże tłuszczowe wykazuje duże powinowactwo do lipidów skóry i łatwo ulega wchłanianiu, co ułatwia penetrację substancji leczniczych,
 - ✓ stosowany do maści doskórnych (endodermalnych) o działaniu głębokim,
 - ✓ stabilność podłoża można zwiększyć dodając przeciwutleniacze.

Maść siarkowa (*Sulfuri unguentum*, FP VI)

Skład:

<i>Sulfur praecipitatum</i>	30,0 cz.
<i>Adeps suillus</i>	70,0 cz.

Jest to maść zawiesina, dlatego przy jej wykonywaniu bardzo istotne jest dokładne zmieszanie substancji czynnej z podłożem. Siarka wykazuje skłonność do zbijania w grudki i czasem nawet bardzo staranne stopniowe łączenie składników nie pozwala osiągnąć idealnej konsystencji maści, stąd może zawierać wyczuwalne ziarnistości, powodujące podrażnienie skóry.



Sporządzanie:

- 1 metoda:

- ✓ siarkę strąconą należy dobrze rozetrzeć z częścią podłoża i początkowo dodać do niej niewielką ilość smalcu, a w dalszym etapie pozostałą część podłoża;
- metoda 2:
 - ✓ maść siarkową można też uzyskać po uprzednim nadtopieniu smalcu na łaźni wodnej. W tym przypadku siarka natychmiastowo ulega jednolitemu zawieszeniu w podłożu, w efekcie czego uzyskuje się znacznie lepszy jakościowo preparat;
- metoda 3:
 - ✓ maść można wykonać również za pomocą unguatora. Początkowo należy utrzeć siarkę z niewielką ilością podłoża, a następnie przenieść otrzymaną mieszaninę do pojemnika i uzupełnić pozostałą częścią smalcu;
- do każdego leku otrzymanego w/w metodami należy dołączyć informację o konieczności przechowywania go w chłodnym miejscu.

Maść siarkowa jest jednym z najstarszych stosowanych preparatów w terapii świerzbu. Ma działanie keratolityczne, powoduje macerację naskórka. Zalecana jest także kobietom ciężarnym, karmiącym i niemowlętom (w przypadku dzieci zmniejsza się stężenie siarki do poziomu 5–10%).

Wadą tego preparatu jest możliwość podrażnienia skóry, nieprzyjemny zapach i tłusta konsystencja.

Maść Wilkinsona (*Unguentum Wilkinsoni, Unguentum sulfuratum compositum*, złożona maść siarczana)

Skład:

<i>Pix liq. Pini</i>	15,0 cz.
<i>Sulf. ppt.</i>	15,0 cz.
<i>Calcium carbonicum</i>	10,0 cz.
<i>Sapo kalinus</i>	
<i>Adeps suilus</i>	aa 30,0 cz.

Preparat galenowy do użytku zewnętrznego, sporządzany według przepisu farmakopealnego w zakresie receptury aptecznej: skład wg Farmakopei Polska XII, Suplement 2021 (niezmienny od FP III):

- maść typu zawiesiny (składnik rozproszony w podłożu),
- działanie/zastosowanie: wykazuje działanie wysuszające, odkażające, grzybobójcze oraz słabo przeciwzapalne; zastosowanie w leczeniu schorzeń dermatologicznych: głównie w leczeniu świerzbu, ale i także w zmianach łojotokowych skóry, grzybicach, trądziku młodzieńczym; czasami w ropnych chorobach skóry (w połączeniu z antybiotykami) oraz liszajach:
 - ✓ działanie maści polega na rozpuszczaniu i pęcznieniu naskórka pod wpływem tworzących się w skórze siarczków i produktów ich utleniania,
- działania niepożądane: podrażnienie skóry, zabrudzenie odzieży i pościeli.



Sporządzanie:

- do parownicy należy odważyć wymaganą ilość smalcu wieprzowego, a następnie podgrzać go na łaźni wodnej w celu stopienia,
- do stopionego smalcu dodać odpowiednią ilość dziegciu sosnowego i dokładnie mieszać,
- uprzednio odważoną siarkę oraz węgiel wapnia rozcierać kolejno w moździerzu, a następnie do roztartych substancji stałych dodać mydło potasowe i wymieszać,
- na koniec do moździerza dodać porcjami stopiony smalec z dziegciem sosnowym, mieszać,
- przenieść do opakowania i opatrzyć sygnaturą.

Uwaga:

- siarka występuje obecnie tylko w preparatach do użytku zewnętrznego,
- jest nierozpuszczalna w większości rozpuszczalników recepturowych. Po jej dodaniu nie otrzymamy roztworów, a jedynie zawiesiny. Po pewnym czasie zawieszona substancja czynna opada na dno pojemnika, stąd do preparatu zawsze należy dołączyć etykietę „Zmieszać przed użyciem”,
- charakteryzuje się hydrofobową powierzchnią – to sprawia, że nie jest możliwe jej zwilżenie rozpuszczalnikami polarnymi, jedynie olejami i parafiną ciekłą,
- powoduje wydzielenie balsamu peruwiańskiego z preparatów recepturowych, aby uniknąć tego zjawiska, należy dodać niewielką ilość oleju rycynowego (taki preparat przygotowujemy z użyciem dwóch moździerzy),
- charakteryzuje się słabymi właściwościami redukującymi, dlatego wykazuje niezgodność z silnymi utleniaczami (nadtlenkiem wodoru, nadmanganianem potasu).

Maść z jodkiem potasowym (*Unguentum Kalii jodati*), FP XII (suplement 2022)

Skład:

<i>Kalium jodatum</i>	10,0 cz.
<i>Natrium thiosulfuricum</i>	0,2 cz.
<i>Aqua purificata</i>	8,0 cz.
<i>Adeps suillus</i>	82,0 cz.

Maść z jodkiem potasowym to preparat galenowy do użytku zewnętrznego, sporządzany według przepisu farmakopealnego w zakresie receptury aptecznej:

- maść typu emulsji (wemulgowany w podłoże roztwór substancji),
- wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwobrzękowe,
- stosowana w leczeniu tępych urazów, naciągnięciu mięśni i więzadeł, obrzęków zapalnych i limfatycznych, a także w terapii jodowej.



Sporządzanie:

- jodek potasu i tiosiarczany sodu rozpuścić w wodzie i dodać stopniowo do tłuszczu wieprzowego, mieszając do uzyskania jednolitej masy,

- jeżeli dodatkowo zapisano do maści z jodkiem potasowym wolny jod pierwiastkowy, to sporządza się ją bez dodatku tiosiarczanu sodu,
- przechowywać w miejscu chłodnym (2–8°C), chroniąc od światła.

Oleje utwardzone:

- płynne oleje roślinne znajdują zastosowania jako samodzielne podłoża maściowe dopiero po poddaniu ich procesowi utwardzania (przez uwodornienie w obecności katalizatora) w trakcie, którego następuje zmiana ich postaci z płynnej na stałą,
- w zależności od stopnia uwodornienia uzyskuje się produkty o różnej konsystencji i różnej temperaturze topnienia,
- proces uwodornienia pozbawia oleje ich zapachu,
- oleje utwardzone mają większą trwałość chemiczną niż oleje płynne,
- charakteryzują je duża trwałość, łatwa resorpcja substancji leczniczych z podłoża przez skórę, dobra tolerancja przez skórę, wykazują właściwości emulgujące,
- posiadają właściwości natłuszczające,
- najczęściej stosowany jest utwardzony olej arachidowy lub olej słonecznikowy, rzadziej - oliwa z oliwek, olej bawełniany, kokosowy, migdałowy, sojowy,
- są wprowadzone w farmakopeach europejskich, m.in. niemieckiej, szwajcarskiej, czeskiej czy słowackiej,
- zastosowanie: do podłoża maściowych zamiast smalcu, poprawiają konsystencję maści.

Półsyntetyczne trójglicerydy:

- to podłoża maściowe o charakterze lipofilowym, otrzymywane z naturalnych tłuszczów poddanych procesom zmydlenia, frakcjonowania kwasów tłuszczowych, a na końcu syntezy trójglicerydów o pożądanym składzie,
- charakteryzują się bardzo dobrą zgodnością z lipidami naskórka, dobrym wchłanianiem; dodatkowo zapewniają nawilżanie skóry,
- posiadają działanie zmiękczającym (tzw. emolienty),
- współcześnie stosowane podłoża maściowe o charakterze lipidów z trójglicerydów półsyntetycznych prawie całkowicie wyparły smalec z receptury aptecznej,
- *przykład: Softisan* - powstaje w procesie estryfikacji glicerolu i kwasu kaprylowego (zawiera 30% kwasu kaprylowego, 18% kw. kaprynowego, 12% kw. laurynowego i 40% kw. stearynowego):
 - ✓ charakteryzuje się odpornością chemiczną i dobrą resorpcją substancji leczniczych z podłoża przez skórę.

Oleje silikonowe (Silikony):

- mają silne właściwości hydrofobowe, słabo mieszają się z wodą,
- bardzo trwałe chemiczne, nie ulegają procesom utleniania ani hydrolizy, niewrażliwe na działanie enzymów,
- są nietoksyczne, bezbarwne i bezwonne,

- mogą tworzyć emulsje z parafiną z udziałem emulgatora,
- ułatwiają rozsmarowywanie na skórze,
- wykazują działanie ochronne na błony śluzowe i skórę utrzymujące się przez kilka godzin po aplikacji, a także posiadają właściwości okluzyjne,
- stosowane są głównie jako składnik maści ochronnych, zapobiegających wpływowi czynników zewnętrznych na skórę, a także zapobiegających oparzeniom czy odleżynom lub wykorzystywane do nasycania jałowych opatrunków stosowanych na powierzchnię skóry pozbawioną naskórka (przyspieszają regenerację naskórka),
- przykładem gotowego preparatu jest Silol (nazwa międzynarodowa - Dimeticone) stosowany w przypadku oparzeń i ryzyka wystąpienia maceracji oraz w profilaktyce dermatoz zawodowych.

10.4.1.2. Podłoża absorpcyjne bezwodne

Podłoża lipofilowe bezwodne nie zawierają wody, ale dzięki połączeniu z emulgatorami mają zdolność do związania większej ilości wody.

Podłoża absorpcyjne bezwodne składają się z podłoża lipofilowego zawierającego emulgator typu w/o (lanolina, alkohole tłuszczowe, estry sorbitanu, alkohol cetylowy i stearylowy, cholesterol czy monostearynian glicerolu) lub też emulgator o/w (siarczany alkoholi tłuszczowych, polisorbaty, eter cetostearylowy makrogolu). W celu utwardzenia podłoża czasami stosuje się dodatek wosku.

Do podłoży tego typu należą m.in.:

- mieszaniny lanoliny z wazeliną (np.: maść prosta, maść miękka),
- maść cholesterolowa (cholesterol jako emulgator),
- euceryna, wazelina hydrofilowa (emulgatory: głównie cholesterol, a także alkohole cetylowy i stearylowy),
- maść monostearynianowa (monostearynian glicerolu jako emulgator),
- maść parafinowa (stop parafiny ciekłej i stałej z lanoliną jako emulgatorem).

Lanolina (*Adeps lanae*, *Cera lanae*):

- właściwości:
 - ✓ lanolina jest wydzieliną skórną owiec, otrzymywaną przez wymycie substancji woskowych z wełny owczej i ich oczyszczenie,
 - ✓ pod względem chemicznym to mieszanina estrów wyższych kwasów tłuszczowych i alkoholi sterolowych, a także wolnych alkoholi sterolowych (głównie cholesterolu i izocholesterolu),
 - ✓ temperatura topienia lanoliny wg FP VI wynosi 36-42°C,
 - ✓ charakteryzuje się gęstą konsystencją, dużą lepkością i nieprzyjemnym zapachem,
 - ✓ nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w tłuszczach,
 - ✓ łatwo jełczeje, dlatego łączoną jest z przeciwutleniaczami (zwykle BHT);
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ Farmakopea wyróżnia **lanolinę bezwodną** (Lanolinum anhydricum), która znalazła szerokie zastosowanie m.in. w recepturze aptecznej i kosmetyce

- oraz **lanolinę uwodnioną** (*Lanolinum hydricum*) o zawartości od 25 do 28% wody, stosowaną m.in. do obróbki metali, drewna, produkcji smarów,
- ✓ lanolina ma dużą zdolność wiązania wody - miesza się z wodą w stosunku 1:2 – co oznacza, że jest w stanie przyjąć wodę w ilości równej dwukrotności swojej masy:
 - dzięki tej właściwości jest wykorzystywana jako emulgator w procesie produkcji leków recepturowych i kosmetyków,
 - ✓ nałożona na skórę działa dwutorowo: tworzy ochronny film na jej powierzchni oraz penetruje do warstwy ziarnistej naskórka,
 - ✓ ma właściwości alergizujące, odpowiadają za to wolne alkohole tłuszczowe,
 - ✓ posiada właściwości okluzyjne (silniejsze od wazeliny lub gliceryny), przez co skutecznie ogranicza parowanie wody ze skóry, czyniąc ją bardziej nawilżoną,
 - ✓ działa ochronnie na powierzchnię naskórka,
 - ✓ wykazuje właściwości zmiękczające, natłuszczające i wygładzające.

Lanolina bezwodna (*Lanolinum anhydricum*, *Adeps Lanae anhydricus*, *FP VI*,) - to wysoko oczyszczony produkt pozyskiwany podczas procesu osuszania lanoliny (stąd jej nazwa bezwodna):

- czysta, bezwodna lanolina jest substancją o konsystencji stałej, o barwie lekko żółtej, bez zapachu,
- stanowi składnik m.in. maści prostej (*Unguentum simplex*), maści miękkiej (*Unguentum molle*), farmakopealnej maści ichtiolowej (*Ammonii bituminosulfonatis unguentum*),
- praktycznie nie wykazuje reakcji uczuleniowych.

Zastosowanie lanoliny w recepturze w maściach:

- z powodu trudności w rozsmarowywaniu (duża lepkość) nie jest stosowana jako samodzielne podłoże maściowe, a tylko w połączeniu z innymi składnikami, najczęściej z wazeliną (ilość lanoliny – ok. 10%),
- ułatwia resorpcję substancji leczniczych z podłoża przez skórę, dlatego jest dodawana do maści endodermalnych,
- dodawana do składników hydrofobowych (wazelina, oleje roślinne) działa jako emulgator typu w/o,
- przy wprowadzeniu lanoliny do maści nie powinno się jej ogrzewać:
 - ✓ podwyższenie temperatury prowadzi do powstania przebarwienia i zjełczenia lanoliny oraz wydzielania nieprzyjemnego zapachu, unika się tego stosując np. przeciwutleniacze (zwykle BHT),
 - ✓ lanolinę powinno się wyjaławiać metodą sączenia wyjaławiającego lub promieniami gamma (maści do oczu).

Lanolina powoduje nieliczne niezgodności recepturowe m.in. z:

- balsamem peruwiańskim:
 - ✓ nie miesza się z lanoliną,
 - ✓ najpierw należy go zmieszać z równoważną ilością oleju rycynowego (w stosunku 1:1) i w takiej postaci wprowadzić go do podłoża,
- dziegciem sosnowym:
 - ✓ nie miesza się z lanoliną,

Wazelina hydrofilowa (*Vaselineum hydrophilicum, Hydrophilic Petrolatum*)

Skład:

<i>Cholesterolum</i>	3,0 cz.
<i>Alcohol stearylicus</i>	3,0 cz.
<i>Cera alba</i>	8,0 cz.
<i>Vaselineum album</i>	86,0 cz.

- to podłoże maściowe o charakterze absorpcyjnym,
- dzięki zawartości 3 emulgatorów (cholesterol, alkohol stearylowy i воск biały) może trwale związać znaczne ilości wody lub wodnych roztworów substancji leczniczych (posiada liczbę wodną powyżej 250):
 - ✓ dzięki temu nadaje się do przygotowywania maści uwodnionych, tworząc emulsje w/o,
- wemulgowywanie wody lub roztworów wodnych powoduje zmianę konsystencji na bardziej miękką i łatwiej rozsmarowywalną,
- dobrze uwalnia substancje lecznicze i ułatwia ich wchłanianie,
- dzięki zawartości **wosku białego**, który oprócz roli emulgatora pomocniczego typu w/o, utwardza konsystencję podłoża, może być stosowana w ciepłej porze roku,
- stosowana jako podłoże bezwodne do maści epidermalnych, na zmiany skórne sączące,
- jako podłoże jest zalecane dla wielu substancji czynnych, jak: Acidum boricum, Chloramphenicolum, Hydrocortisonum, Prednisolonum, Metronidazolum, Tanninum, Tetracaini hydrochloridum, Urea, Vitaminum A, Zinci oxidum.



Sporządzanie:

- cholesterol, alkohol stearylowy i воск biały stopić na łaźni wodnej,
- dodać wazeliny białej i mieszać do zastygnięcia.

Wosk pszczeli

W praktyce aptecznej jest stosowany воск żółty (*Cera flava*) i воск biały (*Cera alba*).

Wosk biały (*Cera alba*, Beesewax, Beesewax white, воск pszczeli biały):

- właściwości:
 - ✓ воск biały otrzymywany jest na drodze chemicznego wybielania wosku żółtego przez co ma mniej intensywny zapachu miodu,
 - ✓ białe ciało stałe o słabym charakterystycznym zapachu (wosk żółty: ciało stałe o barwie żółto brunatnej i charakterystycznym zapachu miodu),
 - ✓ nierozpuszczalny w wodzie, bardzo trudno rozpuszczalny w etanolu;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ w recepturze aptecznej stosowany: do utwardzenia konsystencji kremów i maści; jako słaby emulgator typu w/o; jako absorpcyjne uwodnione

- podłoże maściowe; wchodzi w skład farmakopealnych maści: maść biała (*Ung. album*), wazelina hydrofiliowa (*Vaselinum hydrophylicum*) i maść zmiękczająca (*Ung. leniens*); do regulacji temperatury topnienia czopków; też do polerowania drażetek,
- ✓ na powierzchni skóry tworzy cienką warstwę ochronną, która zapobiega utracie wody; zmiękcza, uelastycznia, wygładza i regeneruje skórę,
 - ✓ posiada dodatkowo działanie antybakteryjne, nie wykazuje właściwości alergizujących.

Tabela. 22. Wybrane podłoża - właściwości i zalecane połączenia.

Rodzaj podłoża	Właściwości	Zalecane połączenia
Wazelina biała	podłoże lipofilowe bezwodne - może wiązać nieznaczne ilości wody	surowce o działaniu przeciwbakteryjnym, np. chloramfenikol, erytromycyna, gentamycyny siarczan, metronidazol, neomycyny siarczan; surowce o działaniu przeciwgrzybiczym, np. klotrimazol, mykonazol, nystatyna; surowce o działaniu wysuszającym i ściągającym, np. tlenek cynku; surowce o działaniu znieczulającym i przeciwsładowym, np. lidokainy chlorowodorek, tetrakainy chlorowodorek; surowce o działaniu keratolitycznym, np. kwas salicylowy, kwas mlekowy, rezorcynol.
Wazelina żółta	podłoże lipofilowe bezwodne - oparte na węglowodorach	surowce barwne: ichtiol (dodać lanolinę), mleczan etakrydyny, cygnolina, balsam peruwiański (dodać oleju rycynowego), lanolina, siarka do użytku zewnętrznego.
Wazelina hydrofiliowa,	podłoże absorpcyjne zawierające mieszaninę emulgatorów w/o	surowce stosowane w lekach epidermalnych, w maściach bezwodnych i uwodnionych: chloramfenikol, tetrakainy chlorowodorek, hydrokortyzon, kwas borowy, metronidazol, mocznik, tanina, prednizolon, tlenek cynku, witamina A.
Euceryna	podłoże absorpcyjne - zawiera składnik hydrofobowy z dodatkiem emulgatorów	miejscowo działające antybiotyki, np. erytromycyna, chloramfenikol, nystatyna (preferowane podłoże), gentamycyny siarczan, neomycyny siarczan; surowce stosowane w leczeniu AZS, np.: mocznik, kwas mlekowy, hydrokortyzon, prednizolon, kwas salicylowy;

		inne surowce, np. lidokainy chlorowodorek, metronidazol, prokainy chlorowodorek, rezorcynol, siarka do użytku zewnętrznego, tetrakainy chlorowodorek.
Lanolina	podłoże lipofilowe bezwodne, posiada właściwości emulgujące	surowce stosowane w lekach o działaniu proktologicznym: nitrogliceryna.
Smalec	podłoże lipofilowe bezwodne, temp. top. 38 - 42 °C, liczba wodna (7 - 16)	glikokortykosteroidy: hydrokortyzon, prednizolon.
Prodermina	dziesięć z węgla kamiennego - ciemna, gęsta ciecz, bardzo dobrze miesza się z wodą, wazeliną, tłuszczami oraz olejami, nie miesza się z olejami mineralnymi ani z glicerolem.	surowce stosowane: kwas salicylowy, tlenek cynku; łączona z wazeliną żółtą, wazeliną białą i lanoliną; UWAGA: potencjalne działanie kancerogenne.

Maść monostearynianowa (*Ung. monostearini*), FP X

Skład:

<i>Glyceroli monostearas</i>	10,0 cz.
<i>Vaselinum album</i>	90,0 cz.
<i>Propylis gallas</i>	0,02 cz.

- podłoże farmakopealne (absorpcyjno bezwodne), w którym monostearynian glicerolu występuje jako słaby emulator, pozwalający na wytworzenie maści z zawartością do 20% wody w postaci emulsji w/o:
✓ niska liczba wodna ok. 20,
- galusan propylu występuje jako przeciwutleniacz.



Sporządzanie:

- stopić monostearynian glicerolu i wazelinę białą na łaźni wodnej i dodać galusan propylowy,
- całość mieszać do zastygnięcia.

Monostearynian glicerolu (Monostearynian gliceryny, GMSE):

- właściwości:
✓ organiczny związek chemiczny - ester gliceryny i kwasu stearynowego,
✓ jest bezbarwną, bezwoną i posiadającą słodkawy smak substancją o właściwościach higroskopijnych;
- działanie/zastosowanie:
✓ stosowany głównie jako emulgator typu o/w,
✓ dodatkowo wygładza i nawilża skórę,

- ✓ w przypadku kwaśnych składników siła emulgująca GMSE słabnie, pomocnym jest dodatek innego emulgatora.

Maść parafinowa (*Ung. Paraffini*), wg FP II

Skład:

<i>Lanolinum anhydricum</i>	10,0 cz.
<i>Paraffinum liq.</i>	50,0 cz.
<i>Paraffinum solidum</i>	40,0 cz.

Maść ichtiolowa (*Ammonii bituminosulfonatis ung.*), wg FP V

Skład:

<i>Ammonium bituminosulf.</i>	5,0 cz.
<i>Lanolinum anhydricum</i>	
<i>Vaselineum flavum</i>	aa 22,5 cz.



Sporządzanie:

- wazelinę zmieszać z lanoliną, dodać sulfobituminanu amonowego i całość dokładnie wymieszać,
- sulfobituminan amonowy źle miesza się z wazeliną, dlatego zaleca się najpierw wymieszanie go z lanoliną, a powstałą mieszaninę złączyć z wazeliną.

Euceryna (*Eucerinum*):

- tradycyjne podłoże kiedyś stanowiło połączenie 6% eucerytu i 94% wazeliny białej, obecnie otrzymuje się ją jako mieszaninę wazeliny białej i 2 alkoholi - cetylowego i cholesterolu:
 - ✓ zastosowanie dwóch emulgatorów pozwala na znaczne zwiększenie liczby wodnej, która wynosi ponad 300;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ w recepturze aptecznej wykorzystywana jako podstawowe podłoże absorpcyjne (farmakopea podaje 2 składy euceryny (Eucerynę typu I oraz Eucerynę typu II),
 - ✓ służy również do otrzymywania kremów w/o,
 - ✓ zwiększa uwalnianie substancji leczniczej z maści i jej wchłanianie przez naskórek (nie wnika głęboko w skórę),
 - ✓ stosowana jako składnik złożonych preparatów, albo też samodzielnie jako maść o działaniu ochronnym i zabezpieczającym przed czynnikami zewnętrznymi (wiatr, mróz),
 - ✓ szczególnie polecana do pielęgnacji skóry przesuszonej, podrażnionej i pękającej - wykazuje silne działanie natłuszczające, nawilżające i zmiękczające,

- ✓ chętnie stosowana w pediatrii, ponieważ nie wykazuje działania drażniącego ani alergizującego,
- ✓ ze względu na swoje właściwości kojące stosowana w preparatach przeznaczonych do leczenia atopowego zapalenia skóry.

Farmaceuta, sporządzając maść opartą na eucerynie, może użyć zarówno typu I jak i II, ważne jest jednak stosowanie podłoża spełniającego wymagania FP:

- w celu polepszenie właściwości tego podłoża maściowego poddawano je wielu modyfikacjom, wskutek czego obecnie praktycznie każda firma produkuje eucerynę o nieco innym składzie,
- w szczególnym przypadku może zdarzyć się sytuacja, że lekarz przepisze eucerynę konkretnego producenta - wtedy farmaceuta powinien użyć podłoża przepisanego przez lekarza, jednak z odnotowaniem jego dokładnego składu.

Praktyczne uwagi przy sporządzaniu maści z euceryną:

- w przypadku sporządzania maści emulsji warto wykorzystać rozpuszczalność składników stałych w wodzie lub oleju,
- eucerynę należy poddać ogrzewaniu, a po stopieniu dodawać do niej roztwór substancji czynnej (wodny lub olejowy) o temperaturze podobnej co podłoże:
 - ✓ rozpuszczenie substancji leczniczej bezpośrednio w stopionej eucerynie pozwala na otrzymanie homogennego preparatu o wysokiej jakości i trwałości,
 - ✓ temperatura roztworów wodnych wprowadzanych do euceryny nie powinna być niższa od temperatury euceryny – użycie zbyt niskiej temperatury roztworu niekorzystnie wpływa na trwałość preparatu,
- maści z antybiotykami lub inne aseptyczne (np. do oczu), należy sporządzać na eucerynie wyjałowionej w temp. 160°C przez 60 minut,
- czasami stosowane jest połączenie euceryny z wodą w stosunku 1:1, co pozwala na uzyskanie podłoża maściowego, które łatwo miesza się z innymi podłożami,

Uwaga:

- zdolność emulgowania wody przez niektóre typy euceryn (szczególnie te należące do typu II), może ulec zmniejszeniu z powodu:
 - ✓ zastosowanie unguatora,
 - ✓ wprowadzenia do maści niektórych substancji (np. roztwory witaminy A oraz A+D3, rezorcyny, hydrokortyzonu i mentolu) - wpływ tych substancji na zmniejszenie liczby wodnej euceryny jest proporcjonalny do ich zawartości w preparacie.

Maść eucerynowa I:

- masa barwy białej lub żółtawobiałej, przeświecająca, jednorodna,
- posiada bardzo dobre właściwości reologiczne: rozsmarowalność (lepszą niż maść eucerynowa II), szybkie odbudowywanie struktury wewnętrznej i wysoką liczbę wodną,
- w porównaniu z euceryną typu II charakteryzuje się bardziej miękką konsystencją oraz większą trwałością wewnętrznej struktury (dzięki obecności alkoholu cetostearylowego),

- skład euceryny I jest zgodny z DAB (farmakopea niemiecka).

Maść eucerynowa II:

- euceryna typu II ma podobnie właściwości do euceryny typu I (wygląd, temperatura topnienia czy zdolność wiązania wody),
- różnica pomiędzy typem I, a II polega na użytych emulgatorach.

Tabela 23. Skład maści eucerynowej wg FP XI.

Skład maści eucerynowej wg FP XI			
Maść eucerynowa I (<i>Ung. Eucerini I</i>)		Maść eucerynowa II (<i>Ung. Eucerini II</i>)	
I skład		II skład	
Alkohol cetostearylowy	0,5 cz.	Alkohol cetylowy	3,0 cz.
Alkohole sterolowe z lanoliny	6,0 cz.	Cholesterol	2,0 cz.
Wazelina biała	93,5 cz.	Wazelina biała	95,0 cz.

Maść biała (*Unguentum album*), FP X:

Skład:

<i>Cera alba</i>	5,0 cz.
<i>Vaselinum album</i>	95,0 cz.

- maść biała stanowi połączenie wosku pszczelego białego i wazeliny białej,
- dodatek wosku ma na celu utwardzenie lipofilowego podłoża, w mniejszym stopniu zwiększa jego zdolności absorpcyjne,
- posiada niską wartość liczby wodnej ok. 20.

Olbrót (*Cetaceum*):

- otrzymywany z półpłynnej substancji występującej w głowie kaszalota,
- składa się głównie z estrów palmityny i alkoholu cetylowego,
- w technologii farmaceutycznej praktycznie już nie stosowany,
- Olbrót wchodził w skład farmakopealnej maści zmiękczającej, a obecnie zastępowany jest półsyntetycznym palmitynianem cetylu.

10.4.1.3. Podłoża absorpcyjne uwodnione

Podłoża te charakteryzują się:

- zdolnością emulgowania dużej ilości wody,
- miękką konsystencją i łatwością rozsmarowywania na skórze,

- *przykładem jest:* oficynalna maść zmiękczaająca lub mieszanina wazeliny, lanoliny i wody w równych częściach.

Maści recepturowe w większości są emulsjami typu w/o, gdzie faza wodna jest rozproszona w fazie lipidowej:

- wprowadzenie do podłoża wody prowadzi do wytworzenia trwałej emulsji typu w/o, z której substancja lecznicza łatwiej się uwalnia do skóry niż z podłoża bezwodnego.

Lanolina uwodniona (*Lanolinum hydricum*)

Skład:

<i>Lanolinom anhydricum</i>	1,0 cz.
<i>Aqua</i>	3,0 cz.

- podłoże w postaci emulsji w/o,
- łatwo przenika w głąb skóry jednocześnie uwalniając substancje lecznicze,
- ma miękką konsystencję, lepiej rozsmarowuje się niż lanolina bezwodna,
- zastosowanie: do wyrobu maści resorpcyjnych – diadermalnych.

Maść zmiękczaająca (*Unguentum leniens*, Cold cream, FP V)

Skład:

<i>Cetaceum</i>	15,0 cz.
<i>Cera alba</i>	8,0 cz.
<i>Rapae oleum</i>	62,0 cz.
<i>Aqua</i>	15,0 cz.
<i>Lavandulae oleum</i>	2 krople /100g

- maść jest pseudoemulsją typu w/o, utrwaloną wskutek dużej lepkości fazy zewnętrznej,
- użyte w tej maści olbrot i воск biały są słabymi emulgatorami (w/o) i dlatego wemulgowana woda jest słabo związana,
- olbrot nadaje maści konsystencję i połysk, a воск zwiększa lepkość,
- po rozsmarowaniu na skórze, pod wpływem temperatury ciała, z maści wydziela się woda dając efekt chłodzący (stąd nazwa Maść chłodząca - Cold cream),
- zastosowanie: jako podłoże do sporządzania maści wybielających (np. z solami bizmutu), maści zmiękczaających (różne modyfikacje), a w kosmetyce do produkcji tłustych kremów.



Sporządzanie:

- składniki lipofilowe (olbrot, воск pszczeli biały i olej rzepakowy) należy stopić na łaźni wodnej i zmieszać z ogrzanym olejem rzepakowym,

- następnie do lekko ostudzonej masy (ale jeszcze ciepłej) dodawać porcjami ciepłej wody, mieszając,
- na koniec dodać olejek lawendowy i dokładnie zmieszać.

10.4.1.4. Podłoża zmywalne wodą o typie emulsji o/w

- wiążą wodę w postaci emulsji o/w, tworząc układy dwufazowe: faza lipofilowa (alkohole tłuszczowe, glicerydy, woski, wazelina, parafina) jest zemulgowana w fazie wodnej za pomocą emulgatorów:
 - ✓ układ emulsji tworzą: emulgator typu o/w (główny) oraz emulgator typu w/o (stabilizujący) - w ściśle określonych proporcjach,
 - ✓ często stosowanym emulgatorem jest laurylosiarczan sodu (związek anionowo czynny o HLB 40, czyli dobrze rozpuszczalny w wodzie); jako emulgatory pomocnicze występują: alkohol cetylowy i stearylowy,
 - ✓ najczęściej stosowane są też emulgatory kompleksowe (dwuskładnikowe), m.in. gotowe emulgatory Wosk Lanette N lub Empiwax (nazwy handlowe),
- zawierają duże ilości wody (do 80%) i niewielką część substancji tłustych,
- rozcieńczone wodą tworzą płynne emulsje (mleczka),
- cechuje je bardzo łatwa rozsmarowywalność na skórze, ulegają szybkiemu zanikowi, nie dają uczucia tłustości, mają działanie kojące i chłodzące na wskutek szybkiego parowania wody,
- z podłoży tych substancje czynne łatwo przenikają przez skórę,
- ze względu na dużą zawartość wody stosuje się dodatek środków konserwujących, co u pacjenta ze skórą wrażliwą czy skłoną do alergii może stanowić problem,
- niewłaściwie przechowywane szybko wysychają, dlatego aby ograniczyć to zjawisko stosuje się dodatek glicerolu lub glikolu propylenowego,
- obecnie recepturowe kremy hydrofilowe wykonuje się najczęściej stosując gotowe podłoża emulsyjne o/w, np. Lekobaza lub Hascobaza.

Maść hydrofilowa (*Unguentum hydrophylicum*), FP XI

Skład:

<i>Alcohol stearyliscus</i>	25,0 cz.
<i>Vaselinum album</i>	25,0 cz.
<i>Natrii laurilsulfas</i>	1,0 cz.
<i>Propylenglycolum</i>	12,0 cz.
<i>Methylis parahydroxybenzoas</i>	0,025 cz.
<i>Propylis parahydroxybenzoas</i>	0,015 cz.
<i>Aqua purificata</i>	37,0 cz.



Sporządzanie:

- alkohol stearynowy i wazelinę białą stopić na łaźni wodnej, dodać pozostałe składniki rozpuszczone w gorącej mieszaninie wody z glikolem propylenowym i mieszać do zastygnięcia.

Maść niejonowa (*Unguentum Emulsificans nonionicum*)

Skład:

<i>Polysorbatum 60</i>	<i>10,0 cz.</i>
<i>Alcohol cetylicus et stearylicus</i>	<i>30,0 cz.</i>
<i>Vaselineum album</i>	<i>50,0 cz.</i>
<i>Paraffinum liquidum</i>	<i>10,0 cz.</i>

Maść jest przykładem farmakopealnego podłoża z zastosowaniem emulgatora niejonowego Tween 60.



Sporządzanie:

- składniki: Tween 60, alkohol cetylostearylowy i wazelinę białą należy stopić na łaźni wodnej, po czym dodawać parafinę ciekłą mieszać do uzyskania jednorodnej masy,
- **Uwaga:** Tween 60 może absorbować niektóre substancje konserwujące.

Polisorbat 60 (Tween 60, etoksylogowany monostearynian sorbitanu):

- właściwości:
 - ✓ produkt otrzymywany przez etoksylację sorbitanu,
 - ✓ żółty lub nawet brązowy lepki płyn, o charakterystycznym słabym zapachu i nieco gorzkim posmaku,
 - ✓ dobrze rozpuszczalny w wodzie, octanie etylu i toluenie, nie rozpuszcza się w olejach mineralnych i roślinnych;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ polisorbat 60 jest niejonowym związkiem powierzchniowo czynnym o właściwościach hydrofilowych,
 - ✓ stosowany jako emulgator o/w, pełni rolę solubilizatora umożliwiającego wprowadzenie do roztworu wodnego substancji nierozpuszczalnych lub trudno rozpuszczalnych w wodzie (np. wyciągi roślinne, substancje tłuszczowe, kompozycje zapachowe),
 - ✓ także jako substancja pianotwórcza - stabilizuje i poprawia jakość piany.

10.4.1.5. Podłoża hydrofilowe

Podłoża hydrofilowe ulegają rozpuszczeniu w wodzie i nie zawierają fazy lipofilowej. Wyróżniamy dwa podstawowe typy podłoży: podłoża makrogolowe i koloidy hydrofilowe (hydrożele).

10.4.1.5.1. Podłoża makrołowe (polioksyetylenowe)

Podłoża te zazwyczaj są podłożami bezwodnymi, ale mogą też zawierać wodę:

- stanowią mieszaninę polimerów (makrogoli) o różnej masie cząsteczkowej i zmieszanych w różnych proporcjach, tak aby mieszanina charakteryzowała się odpowiednią, półstałą konsystencją i dobrą rozsmarowywalnością,
- podłoża te są niezgodne z wieloma substancjami, np. ze związkami o budowie fenolowej,
- w FP XI znajduje się monografia maści makrołowej.

Maść makrołowa (*Unguentum macrogoli*), FP XI

Skład:

<i>Macrogolum 1500</i>	50,0 cz.
<i>Macrogolum 400</i>	50,0 cz.

- masa prawie biała, przeświecająca, podobna do wazeliny, lecz nie tak tłusta,
- maść ma właściwości silnie higroskopijne, co powoduje odciąganie wody z błony śluzowej (może powodować uczucie bolesności), by temu zapobiec wskazane jest dodanie do podłoża wody w ilości do 10%,
- maść makrołowa najczęściej wykorzystywana jest jako podłoże dla leków z antybiotykami.



Sporządzanie:

- makrogol 1500 stopić na łaźni wodnej, dodać makrogolu 400 (w stosunku 1:1) i mieszać do zastygnięcia.

10.4.1.5.2. Hydrożele (Żele hydrofilowe)

Żele hydrofilowe są preparatami, których podłoża zwykle składają się z wody z dodatkiem glicerolu lub glikolu propylenowego oraz organicznymi lub nieorganicznymi substancjami żelującymi:

- substancje żelotwórcze pochodzenia organicznego:
 - ✓ naturalne – agar, tragakanta, alginiany, pektyny, dekstran,
 - ✓ polimery półsyntetyczne – pochodne celulozy: metyloceluloza, karmeloza sodowa, hydroksyetyloceluloza, hydroksypropyloceluloza, hypromeloza,
 - ✓ polimery syntetyczne – karbomer (usieciowany polimer kwasu akrylowego), poliawidon, polisiloksan, polifosfazen,
- substancje pochodzenia nieorganicznego:
 - ✓ hydrożele nieorganiczne, posiadają zdolność sieciowania i tworzenia struktury żelowej. Są zbliżone wyglądem i właściwościami do żeli organicznych, jednak w przeciwieństwie do nich, nie pozostawiają, po wyschnięciu błonki (filmu) na posmarowanym miejscu:

- stosowany jest m.in. bentonit zwany gliną kopalnianą (do 5%) lub krzemionka koloidalna bezwodna.

Podłoże hydrożelowe najczęściej jest nośnikiem substancji leczniczej, chociaż samo może również wywierać działanie nawilżające lub ochronne na skórę.

Hydrożele, w preparatyce farmaceutycznej nazywane też kleikami. Umożliwiają nanoszenie leku na skórę, dłużej pozostawiając w miejscu aplikacji, a jednocześnie mając wpływ na wchłanianie substancji:

- są przezroczyste, niebrudzące i łatwo zmywalne wodą,
- częstym składnikiem hydrożeli jest etanol lub alkohol izopropylowy (do 30%) dodawany w celu ułatwienia rozpuszczania substancji leczniczych i ich wchłaniania,
- hydrożelowe podłoże można wyjąć nasyconą parą wodną (w przypadku przeznaczenia do aplikacji do oczu),
- po naniesieniu szybko wysychają:
 - ✓ organiczne hydrożele tworzą błonkę (oprócz karbomeru),
 - ✓ nieorganiczne hydrożele dają efekt „przypudrowania”,
- maści z hydrożelami mogą działać wysuszająco na skórę, aby temu zapobiec dodaje się glicerol lub glikol propylenowy,
- aby zapobiec rozwojowi mikroorganizmów stosuje się dodatek środków konserwujących,
- zastosowanie: wskazane są jako podłoża w maściach stosowanych na skórę, błony śluzowe jamy ustnej, nosa, do oka, doodbytniczo, a także w postaci opatrunków hydrożelowych oraz w nowoczesnych formach leków do wstrzykiwań.

Techniki rozpuszczania polimeru w wodzie:

- sposób wytwarzania podłoża hydrożelowego zależy od rodzaju substancji żelujących:
 - ✓ hydrożele sporządza się w wyniku rozproszenia (Aerosil, bentonit) lub rozproszenia i rozpuszczenia (koloidy hydrofilowe) substancji żelującej na zimno lub na gorąco w fazie wodnej, często z dodatkiem glikolu propylenowego lub glicerolu,
- polimer w postaci substancji stałej może:
 - ✓ być rozpuszczany bezpośrednio w wodzie przy intensywnym mieszaniu bagietką, mieszadłem magnetycznym lub szybkoobrotowym,
 - ✓ zostać poddany wstępnemu pęcznieniu w wodzie lub zwilżeniu etanolem, a następnie jest rozpuszczany w wodzie,
- woda do rozpuszczania może być o temperaturze pokojowej, ciepła lub wrząca,
- podczas procesu rozpuszczania substancji żelującej w wodzie lub roztworze wodnym (z glicerolem lub glikolem propylenowym) aby nie doszło do zbrylenia się substancji najlepiej polimer wsypywać na mieszający się roztwór cieczy,
 - ✓ ważne jest, aby podczas mieszania nie wprowadzić zbyt dużo powietrza, gdyż może to przyspieszać rozkład substancji leczniczej,
- w celu uzyskania odpowiedniej konsystencji hydrożelu sporządza się roztwory o różnym stężeniu polimeru, zależnym od jego rodzaju oraz lepkości:
 - ✓ zbyt twarda konsystencja hydrożelu utrudnia jego rozsmarowywanie,

- ✓ zbyt miękka konsystencja hydrożelu spowoduje spływanie preparatu ze skóry.

10.5. Gotowe podłoża

Podłoża maściowe mają istotny wpływ zarówno na działanie preparatu jak i na uwalnianie substancji leczniczej. W Polsce stosuje się również gotowe podłoża do receptury takie jak: Lekobaza, Hascobaza, Celugel, Pentravan®.

Unikalną właściwością gotowych podłoży recepturowych jest zapewnienie wchłaniania substancji aktywnych do głębszych warstw skóry, a nawet wywieranie działania ogólnoustrojowego, jak w przypadku Pentravanu®.

Podłoża – Lekobaza, Lekobaza Lux i Pentravan® zawierają w swoim składzie od 40 do 65% wody, co daje możliwość wprowadzenia substancji rozpuszczalnych w wodzie bez potrzeby ich wcześniejszego rozpuszczania. Substancje aktywne ulegają rozpuszczeniu w wodzie znajdującej się w podłożu, co ma korzystny wpływ na stabilność wykonanego preparatu. Ponadto podłoża te charakteryzuje pH zbliżone do fizjologicznego odczynu skóry (4,7 - 5,6).

Na polskim rynku występuje kilka podłoży maściowych wykorzystujące w swojej nazwie Lekobaza (np. Lekobaza, Lekobaza lux), różniące się składem ilościowym, jakościowym i obecnością konserwantu.

Przykładowe składy Lekobazy i Lekobazy lux:

- Skład Lekobazy:
wazelina biała, olej parafinowy, monostearynian glicerolu, alkohol cetostearylowy, Tween 40, Miglyol 812, glikol propylenowy, aerosol (jako stabilizator), kwas sorbowy (konserwant), woda,
- Skład Lekobazy lux - skład wg według niemieckiej monografii DAC (Cremor basalis hydrophobicus):
triglicerolu izostearynian, izopropylu palmitynian, hydrofobowy żel bazowy, potasu sorbinian, kwas cytrynowy bezwodny, magnezu siarczan siedmiowodny, glicerol 85%, woda.

Lekobaza:

- właściwości:
 - ✓ jest białą, miękką, gładką masą o słabo wyczuwalnym zapachu,
- jest to podłoże o właściwościach amfifilowych dzięki czemu bardzo dobrze absorbuje zarówno wodę, jak i roztwory olejowe,
- w swoim składzie zawiera emulgatory o/w i w/o, w związku z czym na jej bazie można otrzymać kremy o charakterze emulsji typu o/w lub w/o,

- ✓ ze względu na obecność emulgatorów w/o i o/w możemy jednocześnie mieszać roztwory wodne i olejowe – np. roztwór wodny mocznika i roztwór olejowy palmitynianu retinolu w oleju rzepakowym lub lnianym,
- ✓ jest podłożem polecanym do sporządzania maści wielofazowych,
- jest podłożem dobrze wchłanialnym i łatwo zmywalnym, o dobrej rozsmarowywalności,
- ma odczyn zbliżony do odczynu fizjologicznego skóry (pH 5,5),
- jej liczba wodna wynosi ponad 300 – posiada praktycznie nieograniczoną zdolność wiązania wody (aż do utworzenia konsystencji mleczka),
- znaczna zawartość wody (35-42%) pozwala na wprowadzanie niewielkich ilości substancji rozpuszczalnych w wodzie w postaci zmikronizowanej bez potrzeby ich wcześniejszego rozpuszczania, co korzystnie wpływa na stabilność preparatu,
- nie działa okluzyjnie, stąd może być źle tolerowana u pacjentów z przesuszoną skórą,
- na jej bazie można sporządzać maści z zastosowaniem moździerza, unguatora lub mieszadła szybkoobrotowego,
- zastosowanie:
 - ✓ podłoże polecane jest do sporządzania maści z kwasem salicylowym, tlenkiem cynku, hydrokortyzonem, witaminami (np. z witaminą A), mocznikiem i cignoliną,
- niezgodności z udziałem Lekobazy:
 - ✓ w połączeniu z niektórymi substancjami leczniczymi, np. z siarczanem cynku, chlorowodorkiem lignokainy, następuje złamanie emulsji i rozrzedzenie podłoża,
 - ✓ podczas sporządzania maści z Lekobazą w unguatorze, przy zbyt szybkich obrotach, może nastąpić znaczne zwiększenie objętości maści, a jego konsystencja może ulegać upłynnieniu, co jest zjawiskiem niekorzystnym.

Lekobaza lux:

- właściwości:
 - ✓ biała, miękka masa o charakterystycznym połysku,
 - ✓ stanowi krem hydrofobowy o charakterze lipofilowym tzw. oleożel,
- dzięki zawartości izostearnianu triglicerolu zalecana jest do tworzenia emulsji typu w/o, jednakże można uzyskać na jej bazie również emulsję typu o/w,
- wiąże wodę powoli, ale trwale; optymalna ilość wody, jaka może być dodawana to 20% – 30%,
- posiada wartość pH zbliżoną do fizjologicznego odczynu skóry 3,5 – 5,0,
- palmitynianu izopropylu sprawia, że posiada właściwości nawilżające i pobudzające wzrost zdrowych komórek naskórka,
- dobrze natłuszcza powierzchnię skóry, co zapewnia ochronę przed wysychaniem, ale także ułatwia zawartym w nim substancjom leczniczym przenikanie w głąb skóry,
- daje tzw. „efekt chłodzenia”,
- w porównaniu do Lekobazy:

- ✓ podłoże zawiera 65% wody oczyszczonej i glicerol 85%, co zapewnia lepsze właściwości nawilżające (w klasycznej Lekobazie zawartość wody wynosi ok. 40%),
- ✓ dodatek roztworów wodnych skraca trwałość leków wykonanych na tym podłożu ze względu na niskie stężenie środka konserwującego - potasu sorbinian (0,14%),
- ✓ jest trudniej zmywalna wodą,
- ✓ w trakcie przygotowywania leku można zastosować dowolne obroty miksera recepturowego, gdyż podłoże nie zmienia swojej objętości ani konsystencji (w przeciwieństwie do klasycznej Lekobazy).

Tabela 24. Cechy różniące Lekobazę i Lekobazę lux.

Lekobaza	Lekobaza lux
Podłoże amfifilowe (zawiera emulgatory o/w i w/o)	Podłoże lipofilowe (zawiera emulgatory w/o)
Zawartość wody w podłożu ok. 45 %	Zawartość wody w podłożu ok. 65 %
pH ok. 5,5	pH ok. 3 – 5,5
Podłoże łatwo zmywalne wodą	Podłoże trudno zmywalne wodą
Bardzo wysoka zdolność absorbowania wody, l.w. > 300	Ograniczona zdolność absorbowania wody, l.w. = 10
Przy zbyt wysokich obrotach podłoże zwiększa swoją objętość i zmienia konsystencję na bardziej płynną	Przy mieszaniu (moździerz, unguator, mieszadło szybkoobrotowe) podłoże nie zmienia objętości i konsystencji
Dodatek roztworu wodnego nie zaburza układu konserwującego	Dodatek roztworu wodnego obniża stężenie konserwantu – zmniejszenie trwałości produktu leczniczego
Wchodzi w skład leków recepturowych stosowanych w leczeniu ostrych i przewlekłych stanów zapalnych skóry przebiegających z wysiękiem oraz jako podłoże preparatów diadermalnych i transdermalnych	Stosowane jako podłoże kremowe dla preparatów w odwodnieniu skóry w przebiegu stanu zapalnego, m. in. w wyprysku kontaktowym i innych chorobach skóry z odczynem zapalnym

Hascobaza:

- jest amfifilowym podłożem emulsyjnym o zdolności wiązania wody ok. 38 % - analogicznym do lekobazy,
- zawiera emulgatory typu o/w i w/o, tworząc zależnie od ilości i rodzaju substancji leczniczych oraz roztworów wodnych, emulsje typu o/w lub w/o,
- stosowana w maściach typu o/w o działaniu nawilżającym do leczenia wysiękowych zmian dermatologicznych lub stanów zapalnych (typu w/o),
- Hascobaza to nazwa handlowa podłoża produkowanego przez firmę Hasco-Lek. Takie samo podłoże ma w swojej ofercie firma Amara pod nazwą Lekobaza. Inne firmy oferują Lekobazę o nieco odmiennym składzie ilościowym i jakościowym (np. firma Fagron Pharma Cosmetic).

Pentravan®:

- właściwości:
 - ✓ jest podłożem emulsyjnym typu o/w, wg producenta zawiera 62% wody,
 - ✓ pomimo stosunkowo dużej zawartości wody ma wygląd gęstego, żółtawego kremu, o pH 4,0–5,5;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ według producenta może stanowić nośnik leków dostarczanych przez skórę do krążenia ogólnego,
 - ✓ zależnie od miejsca aplikacji transportuje substancje:
 - do skóry właściwej i łożyska naczyniowego (możliwość uzyskania działania ogólnoustrojowego, gdy smarowana jest skóra cienka i dobrze ukrwiona, np. w pobliżu pach, pachwin lub błony śluzowe),
 - przez skórę do mięśni czy stawów,
 - w przypadku stosowania punktowego lub na obszarach grubszej skóry można otrzymać działanie miejscowe na skórę,
 - ✓ wykazuje działanie nawilżające, ochronne i łagodzące,
 - ✓ wykorzystywany w preparatach będących alternatywą dla plastrów hormonalnych (np. w hormonalnej terapii zastępczej),
 - ✓ popularny w głównie w Stanach Zjednoczonych, dostępny także w Polsce jako podłoże do leków recepturowych.

Skład jakościowy Pentravanu®:

- kompleks o nazwie LIPOIL, butylohydroksytoluen (BHT), symetykon, mocznik, sorbinian potasu (SORB), stearynian polioksyetylenu (40), alkohol cetylowy, alkohol stearynowy, kwas stearynowy, monostearynian glicerolu, kwas benzoesowy, karbomer, kwas solny, woda.

Celugel (żel celulozowy, żel bazowy hydrofilowy):

- skład jakościowy: hydroksyetyloceluloza (HEC), glicerol, kwas sorbinowy, sorbinian potasu, woda oczyszczona:
 - ✓ hydroksyetyloceluloza (HEC) jest substancją żelującą,
 - ✓ glicerol - zapewnia nawilżenie skóry oraz zapobiega wysychaniu podłoża,
 - ✓ kwas sorbinowy i sorbinian potasu - środki konserwujące, które wykazują zminimalizowane właściwości alergizujące,
 - ✓ zawartość wody w podłożu wynosi ok.80%,
- podłoże typu hydrofilowego - jest przezroczyste, o prawie niewyczuwalnym zapachu i pH wynoszącym 4,5- 6,0,
- podłoże może być sterylizowane w temperaturze 120°C przez 20 minut, co daje możliwość wykorzystania go w preparatach jałowych, z antybiotykami lub przy rozległych oparzeniach,
- podłoże nie zawiera etanolu, chociaż możliwe jest jego wprowadzenie nawet do 30%,
- przy otrzymywaniu preparatu należy unikać intensywnego mieszania ze względu na możliwość dużego napowietrzenia preparatu, co powoduje niekorzystny wpływ na trwałość i wygląd,
- preparaty na bazie Celugelu należy przechowywać w temperaturze 2-8°C,

- podłoże jest lekkie, nietłuste, łatwo zmywa się ze skóry, zapewnia uczucie chłodzenia podczas aplikacji.

Zastosowanie podłoża Celugel:

- aby nie spowodować upłynięcia podłoża, dodatek substancji leczniczych postaci roztworów wodnych nie powinien przekraczać 5-10%,
- żel celulozowy stosowany jest w preparatach do użytku zewnętrznego w chorobach skóry z ostrymi stanami zapalnymi oraz wysiękiem; znajduje zastosowanie jako podłoże dla preparatów otorynolaryngologicznych i periodontologicznych:
 - ✓ jest alternatywą przy nietolerancji podłoża lipofilowych lub w przypadku wysiękowego charakteru zmian skórnych,
 - ✓ podłoże posiada silne właściwości bioadhezyjne, dzięki czemu sprawdza się także podczas aplikacji na błony śluzowe jamy ustnej i nosa,
- polecany do sporządzania hydrożeli przeciwbólowych, miejscowo znieczulających oraz stosowanych przy zmianach nowotworowych z morfiną czy lidokainą,
- ze względu na łatwość zmywania może być stosowany na owłosioną skórę głowy.

Oleogel (żel lipofilowy, żel bazowy hydrofobowy):

- właściwości:
 - ✓ w swoim składzie zawiera parafinę ciekłą oraz wysokociśnieniowy polietylen,
 - ✓ bezbarwne, jednorodne podłoże hydrofobowe o słabym zapachu parafiny,
 - ✓ występuje w postaci miękkiej, opalizującej masy, która jest niezmywalna wodą po aplikacji na skórę,
 - ✓ podłoże stabilne o niskiej liczbie wodnej (l.w. 5-10), nie zmienia lepkości, nie ulega rozwarstwieniu,
 - ✓ łatwo poddaje się obróbce w temperaturze do 70°C,
 - ✓ w porównaniu z hydrożelami jest bardziej odporny na skażenie mikrobiologiczne i nie wymaga stosowania konserwantów;
- zastosowanie w praktyce farmaceutycznej:
 - ✓ podłoże nadaje się do wykonywania leków jałowych - sterylizację można przeprowadzić w sterylizatorze powietrznym,
 - ✓ wykorzystywane jako podłoże do otrzymywania maści takich jak:
 - „oleogelee roztwory”, np. z kamforą, mentolem, tymolem,
 - „oleożele zawiesiny”, np. z hydrokortyzonem, prednizolonem, kwasem salicylowym, cygnoliną,
 - układy emulsyjne, np. roztwory mocznika (do 5%),
 - układy wielofazowe, np. z witaminami lub olejami,
 - ✓ jest podłożem obojętnym chemicznie i nie wchodzi w interakcje z większością substancji leczniczych,
 - ✓ technika sporządzania jest taka sama jak w przypadku innych podłoży maściowych (rozpuszczanie substancji w podłożu, zawieszanie czy emulgowanie),

- ✓ w trakcie przygotowywania leku można zastosować zarówno metodę tradycyjną (moździerz) jak i mikser recepturowy lub mieszadło szybkoobrotowe;
- zastosowanie w leczeniu:
 - ✓ dzięki zdolnościom do penetracji przez warstwę rogową skóry, poprawia efektywność terapii z zastosowaniem substancji aktywnych o charakterze hydrofobowym,
 - ✓ podłoże dobrze sprawdza się w preparatach stosowanych do skóry alergicznej, zniszczonej długotrwałym stosowaniem środków dezynfekujących;
 - ✓ jest dobrym podłożem w leczeniu stanów zapalnych skóry, świądu i zakażeń, poprawia nawilżenie i elastyczność naskórka (zmiękcza go), przeznaczony do stosowania na skórę szorstką i przesuszoną - nie podrażnia skóry.

10.6. Maści dziegciowe i maści zawierające sulfobituminiany

Dziegiecie i sulfobituminiany:

- produkty smołowe otrzymywane na drodze suchej destylacji surowców pochodzenia naturalnego jak: węgiel kamienny, łupki bitumiczne, różne gatunki drzew (z których otrzymany surowiec wykazuje nieco odmienne właściwości),
- mają postać gęstych, lepkich płynów lub masy barwy brązowo-czarnej o charakterystycznym zapachu.

10.6.1. Dziegiecie (*Pix*)

Dziegiecie otrzymuje się w procesie suchej destylacji surowców pochodzenia naturalnego: węgla kamiennego lub drewna:

- właściwości:
 - ✓ ciecze niepolarne (lepka maź), praktycznie nierozpuszczalne w wodzie, różnie rozpuszczalne w etanolu, dobrze w benzenie i eterze,
 - ✓ mają bardzo złożony skład - niekiedy zawierają ponad 10 000 różnych organicznych składników, spośród których można wyróżnić szereg związków biologicznie czynnych taki jak: antraceny, betulina, fenole, gwajakol, kumaryna, kwasy organiczne, naftaleny, seskwiterpeny, żywice;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ przeciwświądowe, przeciwzapalne, antymitotyczne, keratoplastyczne, przeciwinfekcyjne,
 - ✓ preparaty stosowane w leczeniu wyprysków skórnych, łojotoku, łuszczycy, egzemach, liszajach (często razem z kortykosteroidami i kwasem salicylowym); a także w leczeniu chorób pasożytniczych: grzybicy, nużycy czy wszawicy,
 - ✓ preparaty zawierające smołę węglową powodują podwyższenie wrażliwości na promienie UV,

- ✓ dodatek kwasu salicylowego podnosi drażniące działanie smoły, zarówno węglowej jak i sosnowej,
- ✓ preparaty zawierające surowce intensywnie działające tj. smołę węglową, sosnową oraz cygnolinę, powinny być stosowane tylko w określonym czasie, a następnie usuwane ze skóry; jednocześnie równolegle podczas kuracji należy stosować preparaty nawilżające i natłuszczające skórę;
- wady:
 - ✓ preparatów nie należy stosować na otwarte rany,
 - ✓ nie mogą być stosowane w okresie ciąży (mogą uszkodzić rozwijający się płód) i w okresie karmienia piersią (przenikają do mleka matki, stanowiąc potencjalne zagrożenie dla dziecka),
 - ✓ wykazują właściwości fotouczulające, dlatego do 24 godzin po zastosowaniu tych preparatów nie należy wystawiać skóry na ekspozycję słoneczną. Grozi to powstaniem trudnych do usunięcia przebarwień, w postaci ciemnych plam na skórze (niekoniecznie w miejscach zastosowania preparatu).

Nowoczesne preparaty dziegciowe są otrzymywane na drodze wybiórczej destylacji, co pozbawia je nieprzyjemnego zapachu i ciemnego koloru:

- do najpopularniejszych należą:
 - ✓ dziegieć brzozy (*Pix betula*), - wykazuje działanie przeciwzapalne, bakteriobójcze, grzybobójcze, antyseptyczne oraz dezynfekujące; stosowany w leczeniu łuszczycy i atopowego zapalenia skóry AZS,
 - ✓ dziegieć jałowcowy (*Pix Juniperi*) - wykazuje działanie przeciwtrądzikowe i złuszczone; stosowany też doustnie w przypadku niestrawności i zapalenia układu moczowego,
 - ✓ dziegieć sosnowy (*Pix liquida Pini*) - stosowany w przypadku trudno gojących się ran i przy zwalczaniu świateł,
 - ✓ dziegieć z węgla kamiennego (*Pix lithantracis – Prodermina*) - stosowany w łuszczycy,
 - ✓ dziegieć bukowy (*Pix fagi*) - wykorzystywany do pielęgnacji i leczenia kopyt koni, racic bydła lub trzody chlewnej.

Można wyróżnić dwa sposoby terapii ze względu na czas stosowania dziegciu:

- krótkotrwałe stosowanie: sprzyja poprawie stanu skóry w chorobach dermatologicznych jak łuszczycy i łojotokowe zapalenie skóry,
- długotrwałe leczenie: preparaty o wysokim stężeniu wykorzystuje się przy atopowym zapaleniu skóry (AZS) oraz trudno gojących się ranach, takich jak odleżyny bądź liszaje. Przy długotrwałym leczeniu zaleca się ograniczenie ich stosowania - tylko do 30% powierzchni ciała.

Prodermina (*Pix Carbonis, Pix Lithanthracis*), dziegieć mineralny (węglowy):

- jest ciemną, gęstą cieczą (smołą pogazową) otrzymywaną na drodze suchej destylacji z węgla kamiennego;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ w praktyce aptecznej to głównie preparaty w postaci maści, past, mazideł olejowych lub roztworów chloroformowych, zawierające niskie stężenie proderminy (1-5%),

- ✓ zastosowanie lecznicze w stanach chorobowych skóry:
 - w niskim stężeniu (1-5 %) działa keratoplastyczne, złuszczająco, odkażająco, przeciwświądowo, przeciwzapalnie, przeciwwysiękowo i złuszczająco,
 - w wyższych stężeniach (10-20%) wykazuje działanie keratolityczne i redukujące (odbiera tlen z tkanek zmienionych chorobowo, co ma właściwości hamujące czynności mitotyczne naskórka); szczególne zastosowanie w łuszczycy, grzybicy i drożdżycy.

Uwaga: w piśmiennictwie pojawiają się informacje o możliwym działaniu kancerogennym Proderminy przy długotrwałej ekspozycji.

Pasta z proderminą (USP)

Skład:

<i>Prodermina</i>	<i>1,0 cz.</i>
<i>Polysorbat 80</i>	<i>0,5 cz.</i>
<i>Pasta cynkowa</i>	<i>98,5 cz.</i>



Sporządzanie:

- Proderminę rozetrzeć z polisorbatem i wymieszać z pastą cynkową.

10.6.2. Sulfobituminiany

Sulfobituminiany występują w postaci czarno-brunatnych cieczy o zapachu amoniaku:

- właściwości: substancje polarne, rozpuszczalne w wodzie, wykazują pewne właściwości powierzchniowo czynne,
- w lecznictwie znalazł zastosowanie Ichтамol.

Ichтамol (*Ichthammolum, Ichtyolum, Ichtyol, Ammonii bituminosulfonas, ichtiol, sulfobituminian amonowy, FP XI*):

- aktualnie w recepturze stosowany jest **ichtiol sztuczny** (nazywany **sulfobituminianem amonowym**) otrzymywany w wyniku reakcji sulfonowania np. oleju rycynowego,
 - ✓ dawniej produkt pochodzenia naturalnego uzyskiwany w wyniku suchej destylacji łupków bitumicznych,
- według Farmakopei Polskiej Ichтамol (Ichtyol) to gęsta, czarnawobrunatna ciecz o charakterystycznym zapachu, która dobrze miesza się z wodą oraz glicerolem, ale trudno z etanolem (96%), olejami tłustymi i ciekłą parafiną,
- ciecz o charakterze hydrofilowym,
- sporządzanie preparatów z ichtamolem:
 - ✓ dla ułatwienia wymieszania z podłożem można rozetrzeć go z olejem rycynowym lub glicerolem, a przy żelach – z gliceryną,

- ✓ tworzy jednorodne mieszaniny z parafiną miękką oraz lanoliną,
- ✓ składnik maści farmakopealnych:
 - *Ichthammolo – camphoratum unguentum, unguentum contra congelationem wg FP XI* (maść kamforowo- ichtiolowa przeciw odmrożeniom),
 - *Ichthammoli unguentum wg FP IX* (maść ichtiolowa),
 - *Zinci oxidi et Ichthammoli pasta wg FP XI*,
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ działa przeciwzapalne, bakteriostatyczne, przeciwłojotokowo, znosi obrzęki i opuchnięcia, stymuluje miejscowo mikrokrążenie (przez to wykazuje efekt rozgrzewający),
 - ✓ stosowany jest tylko zewnętrznie:
 - w dermatologii: w postaci roztworów (1-5%) i maści (10-15%) - w leczeniu powierzchniowych dermatoz zapalnych takich jak: trądzik, owrzodzenia, czyraki oraz atopowe zapalenie skóry i łuszczyca; w otologii stosuje się mieszaninę ichtiolu z glicerolem w miejscowym leczeniu infekcji ucha,
 - może miejscowo podrażniać skórę;
- ze względu złożony charakter chemiczny daje liczne niezgodności z wieloma substancjami leczniczymi stosowanymi w recepturze:
 - ✓ z kwasami: benzoesowym i cynamonowym wchodzącymi w skład balsamu peruwiańskiego oraz z Rivanolem (wytrącenie czarnego żywicznego osadu),
 - ✓ ze związkami o odczynie silnie zasadowym (np. wodą wapienną), co prowadzi do reakcji rozkładu ichtamolu i wydzielenia amoniaku oraz wytrącenia osadu soli wapniowej ichtamolu,
 - ✓ wskazuje także niezgodności m.in. z azotanem srebra, anestetyną, atropiną, bromkami, kwasem salicylowym, papaweryną, rezorcyną i taniną.

Ichthammolo – camphoratum unguentum, unguentum contra congelationem wg FP XI (maść kamforowo- ichtiolowa przeciw odmrożeniom)

Skład:

<i>Camphora</i>	5,0
<i>Ichthammolum</i>	15,0
<i>Adeps lanae</i>	40,0
<i>Vaselinum flavum</i>	40,0

- maść przeciw odmrożeniom.



Sporządzanie:

- podłoże połączyć i stopić, a następnie ochłodzić do temperatury około 40°C i rozpuścić w nim kamforę, następnie dodać ichtiol i całość wymieszać.

10.7. Pasty lecznicze (*Pastae*)

Pasty to półstałe preparaty, które zawierają zwykle duże ilości cząstek stałych rozproszonych w podłożu.

Pasty lecznicze to szczególny rodzaj maści-zawiesin:

- stężenie rozproszonych substancji stałych w pastach jest wysokie i wynosi nie mniej niż 40% (większość źródeł podaje stężeniach 30-70%),
- substancje lecznicze stałe wprowadzone są w postaci mialko lub bardzo mialko sproszkowanych proszków (nie większe niż 0,16 mm) zawieszonych w płynach lub podstawach maściowych,
- najczęściej do past używa się podłoży lipofilowych (głównie wazelina), stosowane są też podłoża hydrofilowe, rzadziej w podłoża absorpcyjne,
- są dobrze tolerowane przez skórę, mogą być stosowane na ogniska zapalne, mają zdolność adsorbowania i wysuszania wydzieliny.

Ze względu na wysokie stężenie substancji stałych pasty farmakopealne odróżniają się od innych maści:

- twardszą konsystencją,
- większą spoistością,
- dużą plastycznością,
- gorszą rozsmarowywalnością na skórze,
- należą do układów plastycznych z granicą płynięcia, co znaczy, że płynięcie następuje dopiero pod wpływem pewnego określonego naprężenia ścinającego; niektóre z past mogą wykazywać tzw. dylatację (*).

(*) Dylatacja - podczas mieszania niektórych substancji stałych z podłożem może nastąpić zjawisko dylatacji, polegającej na zwiększeniu lepkości strukturalnej układu (twardnienia) pod wpływem mieszania – przemiana ta jest odwracalna.

Substancje lecznicze zawarte w pastach mają najczęściej działanie:

- adsorbujące i ściągające (glinka biała, garbniki, krzemionka koloidalna, węgiel wapnia, skrobia, tlenek cynku),
- przeciwbakteryjne i przeciwzapalne (cygnolina, ichtamol, kwas salicylowy, prodermina, rezorcyna, siarka),
- kojące i łagodzące (alantoina, wyciągi roślinne np. z rumianku lekarskiego, olejki eteryczne),
- ochronnie – na skórze/błonie śluzowej tworzą warstwę pokrywającą, osłaniając ją przed wpływem niekorzystnych czynników zewnętrznych,
- wysuszające – stosowane przy egzemach oraz liszajach.

Pasty przeznaczone są do użytku:

- wewnętrznego:
 - ✓ jako produkty gotowe, stosowane m.in. w profilaktyce kamicy nerkowej i pomocniczo w leczeniu kamicy dróg moczowych, np.: *Fitolizyna*, *Debelizyna*),
- zewnętrznego:

- ✓ jako produkty gotowe lub leki recepturowe:
 - do rozsmarowywania na skórze - stosowane głównie w dermatologii w leczeniu trądziku świądu, liszai, oparzeń i stanów zapalnych,
 - ochronnie lub zapobiegawczo, np. do blokowania promieniowania UV,
 - w stomatologii jako tymczasowe wypełnienie kanału w zębach z zapaleniem tkanek okołowierzchołkowych, resorpcją korzenia, perforacją (*Tepasta, Vitapeks*) lub w celu wywołania martwicy miazgi zębowej w leczeniu nieodwracalnych zapaleń miazgi (*Parapasta*).

10.7.1. Pasty w praktyce aptecznej

Pasty w recepturze aptecznej to leki do stosowania zewnętrznego, będące mieszaniną bardzo mało sproszkowanych substancji stałych oraz podłoża maściowego. Preparaty sporządzane są według recepty lekarskiej, najczęściej w ilości 20 – 100g.

Jako podłoża, do past używa się przede wszystkim podłoża lipofilowych, jak również hydrofilowych, rzadziej emulsyjnych.

Pasty przygotowuje się dwuetapowo, podobnie maści-zawiesiny:

- w I etapie otrzymuje się tzw. koncentrat:
 - ✓ substancje stałe należy wymieszać stopniowo z podłożem w stosunku 1:1,
 - ✓ jeśli zachodzi potrzeba substancje stałe można ucierać z wcześniej ogrzanym lub stopionym podłożem na łaźni wodnej,
- w II etapie do koncentratu dodaje się stopniowo resztę podłoża, cały czas mieszając:
 - ✓ aby nie spowodować zmniejszenia konsystencji past, nie należy stosować do ucierania dodatkowych substancji płynnych, tak jak jest to zalecane w przypadku maści typu zawiesin,
 - ✓ wskazane jest zastosowanie homogenizacji za pomocą ugniataczy lub trójwalcówki:
 - proces homogenizacji powtarza się co najmniej 3 razy, aby uzyskać równomierną dyspersję składników stałych w preparacie,
 - w trójwalcówkach jest możliwość regulacji szczeliny między walcami, co pozwala uzyskać ujednoczenie cząstek do wymaganej wielkości,
- pasty miękkie należy przechowywać w chłodnym miejscu.

W aptekach oferuje się zarówno pasty recepturowe (do użytku zewnętrznego) jak i gotowe do użytku wewnętrznego i zewnętrznego.

Przykłady past recepturowych wykonywanych w aptece:

- pasta proderminowa - zawiera proderminę i tlenek cynku; wykazuje działanie złuszczące, przeciwzapalne, antyseptyczne, przeciwwysiękowe oraz przeciwświądowe,
- pasta cynkowa - popularny składnik do przyrządzania maści i past w recepturze aptecznej, szerokie zastosowanie w dermatologii,

- pasty z cygnoliną – cygnolina wykazuje działanie keratolityczne i keratoplastyczne, a także działanie bakteriobójcze i grzybobójcze; często jest łączona z kwasem salicylowym.

Tlenek cynku (*Zinci oxidum, Zincum oxydatum*):

- właściwości:
 - ✓ miękki, biały lub jasnożółty, bezpostaciowy proszek, nie tworzy gruboziarnistych cząstek,
 - ✓ praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie i etanolu, rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach nieorganicznych;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ ma działanie antybakteryjne, osuszające, rozjaśniające, ściągające, ochronne i złuszczone,
 - ✓ przywraca naturalne pH skóry,
 - ✓ wykorzystywany jako naturalny filtr UV - odbija i rozprasza światło, a także blokuje promieniowanie UV w całym jego spektrum,
 - ✓ stosowany w leczeniu trądziku, świądu, liszai, oparzeń i stanów zapalnych, wspomaga regenerację i gojenie się ran,
 - ✓ składnik zasypek - do pielęgnacji okolic intymnych, przy pieluszkowym zapaleniu skóry czy przy poceniu się stóp,
 - ✓ nie powodują uczuleń czy podrażnień.

Cygnolina (*Ditranol*):

- właściwości:
 - ✓ żółty lub brunatnawo-żółty, krystaliczny lub mączki proszek,
 - ✓ praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie, trudno rozpuszcza się w etanolu 96% (v/v), rozpuszcza się w collodium,
 - ✓ pod względem fizykochemicznym jest mało stabilna; pod wpływem światła i podwyższonej temperatury szybko ulega rozkładowi (pomarańczowo-brązowa barwa);
- działanie /zastosowanie:
 - ✓ ma właściwości silnie keratolityczne i keratoplastyczne (zależnie od zastosowanego stężenia) oraz bakteriobójcze, grzybobójcze i przeciwłojotokowe,
 - ✓ wykazuje dużą skuteczność w leczeniu łuszczycy, a możliwość dostosowania odpowiedniego stężenia do pacjenta ogranicza ryzyko wystąpienia uciążliwych działań niepożądanych (podrażnienie, pieczenie i zaczerwienienie skóry, a nawet poparzenia),
 - ✓ występuje w postaci maści lub past (0,03–2%):
 - w przypadku łączenia z pastą cynkową powstaje niezgodność, co jest spowodowane zasadowym charakterem tlenku cynku, w wyniku którego cygnolina ulega utlenieniu do brunatnych pochodnych; aby temu zapobiec stosuje się dodatek kwasu salicylowego (1–2%), który minimalizuje rozkład cygnoliny, a jednocześnie wzmacnia działanie lecznicze keratoplastyczne preparatu (wymaga konsultacji z lekarzem).

Pasta cynkowa (*Zinci oxidi pasta, Pasta Zinci, FP V*)

Skład:

<i>Zinci oxydatum</i>	25,0 cz.
<i>Tritici amyllum</i>	25,0 cz.
<i>Vaselinum album</i>	50,0 cz.

Działanie: wysuszające, ściągające i aseptyczne.



Sporządzanie:

- miątko sproszkowane i przesiane proszki tlenku cynku i skrobi pszenicznej ucierać stopniowo z dodawanymi porcjami stopionej wazeliny białej,
- całość mieszać do zastygnięcia i uzyskania jednorodnej masy, po czym należy ją zhomogenizować (masę przepuścić 3- krotnie przez trójwalcówkę).

Pasta cynkowa z kwasem salicylowym (*Zinci salicylatis pasta, Syn.: Pasta Zinci salicylata Lassari, Pasta Lassari, FP V Supl.*)

Skład:

<i>Acidum salicylicum</i>	2,0 cz.
<i>Zinci oxydatum</i>	25,0 cz.
<i>Tritici amyllum</i>	25,0 cz.
<i>Vaselinum album</i>	48,0 cz.

Działanie: przeciw egzemom.



Sporządzanie:

- bardzo miątko sproszkowany kwas salicylowy i skrobię pszeniczną zmieszać z miątko sproszkowanym tlenkiem cynku,
- odważyć wazelinę białą, część jej stopić, dodać do proszków i mieszać do utworzenia jednorodnej mieszaniny,
- następnie dodawać porcjami resztę stopionej wazeliny białej, mieszać do zastygnięcia i zhomogenizować (masę przepuścić 3- krotnie przez trójwalcówkę),
- **Uwaga:** przy dłuższym przechowywaniu może wytworzyć się salicylan cynku i wtedy pasta stanie się ziarnista.

10.7.2. Charakterystyka gotowych past leczniczych:

Pasta cynkowa:

- przeznaczona do stosowania na skórę,
- zawiera tlenek cynku, który wykazuje działanie wysuszające, ściągające oraz ochronne na skórę,

- działanie/zastosowanie:
 - ✓ działa przeciwzapalnie i przeciwbakteryjnie - stosowana w zwalczaniu trądzika, łagodzi stany zapalne skóry oraz otarcia naskórka,
 - ✓ działa osuszająco - skuteczna w leczeniu odparzeń, w pieluszkowym zapaleniu skóry,
 - ✓ składnik recepturowych maści stosowanych w łuszczycy,
- niezgodności:
 - ✓ w recepturze z wykorzystaniem pasty cynkowej i ichtamolu dochodzi do reakcji podwójnej wymiany między jonami cynku a ichtamolem (powstaje sulfobutaminian cynku), co może wpływać na skuteczność oraz stabilność preparatu. Przeciwdziałaniem jest oddzielenie od siebie obu składników; zaleca się dodać jeden z nich na początku, a drugi na końcu procesu wykonawczego.

Pasta cynkowa z kwasem salicylowym (Pasta Lassara):

- wykazuje łagodne działanie przeciwbakteryjne oraz wysuszające na skórę,
- stosowana jako środek pomocniczy w leczeniu trądziku młodzieńczego (pacjenci w wieku powyżej 12 lat),
- głównymi przeciwwskazaniami do jej stosowania są: nadwrażliwość na kwas salicylowy oraz ostre stany zapalne skóry.

Pasta z tlenkiem cynku, mentolem oraz benzokainą:

- działa wspomagająco w leczeniu wysypki skórnej, oparzeń słonecznych oraz swędzenia skóry:
 - ✓ benzokaina i mentol działają miejscowo znieczulająco, łagodząc dolegliwości bólowe i świądowe skóry,
 - ✓ tlenek cynku działa ściągająco i przeciwzapalnie,
 - ✓ talk działa wysuszająco,
- przeciwwskazania:
 - ✓ uczulenie na składniki pasty,
 - ✓ pasty nie należy stosować na skórę uszkodzoną oraz na otwarte rany.

Pasta borowinowa:

- stosowana na stany zapalne stawów i mięśni, stany bólowe związane ze stłuczeniami oraz chorobami reumatycznymi:
 - ✓ w składzie pasty występuje borowina wykazująca działanie łagodzące bóle stawów i mięśni,
 - ✓ preparat przed podaniem należy podgrzać do 38-39°C, następnie nałożyć pastę na skórę, po czym pokrytą część ciała zawinąć w folię i ręcznik na 30-60 minut,
- przeciwwskazaniem do stosowania pasty borowinowej jest nadwrażliwość na borowinę, silne stany zapalne, niewydolność krążenia,
- nie należy nakładać pasty borowinowej na uszkodzoną (zranioną lub oparzoną) skórę.

Pasta hydrokoloidowa:

- stosowana w celu wypełnienia ubytków przy suchych ranach:

- ✓ pasta stwarza dogodne środowisko dla gojenia się rany, ponadto obniża poziom pH powodując zwiększoną aktywność układu odpornościowego, co zmniejsza ryzyko powstania zakażenia,
- ✓ w kontakcie z wydzieliną ma właściwości pęczniące - powstały miękki żel dopasowuje się do rany, działając zabezpieczająco; ochrania zakończenia nerwowe, przez co ból jest mniej nasilony,
- nie przywiera do rany (łatwo ją usunąć).

Pasta złożona o działaniu moczopędnym i przeciwzapalnym:

- do stosowania doustnego (wewnętrznego) - tradycyjny lek roślinny stosowany w zakażeniach, kamicy oraz w stanach zapalnych dróg moczowych,
- zawiera wyciągi roślinne z ziela rdestu ptasiego, korzenia lubczyku, ziela skrzypu, ziela nawłoci, korzenia pietruszki, nasienia kozieradki, liści brzozy, łuski cebuli oraz kłącza perzu,
- przeciwwskazania: uczulenie na którykolwiek ze składników preparatu.

10.7.3. Pasty do zębów (*Pastae dentifriciae*)

Podstawowe działanie past do zębów polega na utrzymaniu właściwej higieny w jamie ustnej i zapobieganiu chorobom zębów i dziąseł:

- ułatwiają mechaniczne usuwanie zanieczyszczeń z powierzchni zębów i dziąseł,
- wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne i przeciwpróchnicze.

Substancje pomocnicze stosowane w technologii past do zębów:

- substancje ścierające i polerujące:
 - ✓ stopień twardości nie powinien być większych niż szkliwa zębów,
 - ✓ średnia wielkość cząsteczek nie większa niż 10 µm (kształt cząstek zbliżony do kulistego),
 - ✓ zawierają nierozpuszczalne, nieorganiczne substancje (15–60%), jak: wodorofosforany wapnia, strącony węgiel wapnia, uwodnioną krzemionkę, krzemian glinowo sodowy, hydroksyapatyt, organiczny drobnoziarnisty polimetylometakrylan (rzadko stosowany), węgiel lub tlenek magnezu (rzadko stosowane),
 - ✓ rozpuszczalny w wodzie wodorowęglan sodu (podczas szczotkowania powoli rozpuszcza się w ślinie),
- substancje o silnych właściwościach higroskopijnych, jak glicerol, sorbitol, ksylolit, glikol propylenowy i polietylenoglikol:
 - ✓ wpływają na utrzymanie właściwej konsystencji pasty,
- substancje wiążące:
 - ✓ substancje pęczniące w wodzie wiążą składniki pasty, zgęszczając i nadając jej odpowiednią strukturę,
 - ✓ najczęściej stosowane: hydrofilowe koloidy pochodzenia naturalnego i syntetycznego, jak: agar, alginiany, tragakanta, guma ksantynowa, karagen, metyloceluloza, sól sodowa karboksymetylocelulozy, hydroksyetyloceluloza, hydroksypropyloceluloza, bentonit, dwutlenek krzemu, krzemian glinowo – magnezowy,

- substancje pieniące:
 - ✓ fizjologiczne nieszkodliwe i bezsmakowe substancje powierzchniowo czynne obniżające napięcie powierzchniowe, ułatwiające działanie czyszczące pasty,
 - ✓ najczęściej stosowane: laurylosiarczan sodu, laurylosarkozynian sodu, laurylosulfooctan sodu, mydło lecznicze, betainy,
- substancje konserwujące:
 - ✓ konieczne do ochrony past przed rozwojem drobnoustrojów,
 - ✓ najczęściej stosowane: estry kwasu p-hydroksybenzoesowego, kwas benzoesowy i jego sól sodowa, kwas sorbowy i jego sól potasowa,
 - ✓ niekiedy, aby zwiększyć moc działania konserwującego dodaje się bromochlorofen lub glukonian chloroheksydyny,
- substancje słodzące:
 - ✓ służą do korekty smaku,
 - ✓ najczęściej stosowane: glutaminian sodu, sacharyna czasem w połączeniu z cykloaminianem sodu,
- substancje aromatyczne:
 - ✓ służą do korekty smaku i zapachu, równocześnie działając dezynfekująco,
 - ✓ najczęściej stosowane: olejki eteryczne otrzymywane z surowców naturalnych, stosowane pojedynczo lub w połączeniu z syntetycznymi substancjami zapachowymi, np.: olejek miętowy, olejek eukaliptusowy, olejek anyżowy, olejek cytrynowy, mentol,
 - ✓ **Uwaga:** przy ich zastosowaniu należy uwzględnić właściwości substancji pochłaniających zapach używanych w technologii produkcji past,
- substancje biologicznie aktywne:
 - ✓ zapobiegają próchnicy, chorobom przyzębia, przeciwdziałają powstaniu kamienia nazębnego,
 - ✓ obecnie większość past zawiera związki fluoru (monofluorofosforan sodu, fluorek sodu albo mieszaniny obu tych związków lub aminofluorki), które przyspieszają odbudowę powierzchniowej warstwy zębów (remineralizacja),
 - ✓ stosuje się też dodatek związków wapnia – celem wzmocnienia działania remineralizacyjnego,
 - ✓ **Uwaga:** w przypadku występowania w paście związków fluoru w postaci zjonizowanej, np.: NaF, pod wpływem wapnia dochodzi do wytrącenia nierozpuszczalnego fluorku wapnia,
- ponadto:
 - ✓ w celu zachowania dobrego stanu dziąseł stosuje się: wyciągi roślinne allantoinę, azulen, mocznik, D-pantenol,
 - ✓ w celu zapobiegania powstania kamienia nazębnego stosuje się: pirofosforan sodu, chloran potasu, asparginian cynku, triclosan (związek fenylowy), glukonian chlorheksydyny, enzymy rozpuszczające białka,
 - ✓ pasty przeznaczone do zębów wrażliwych mogą zawierać substancje aktywne, jak: chlorek strontu, chlorek potasu, kwas cytrynowy i jego sól sodowa,
 - ✓ pasty nie powinny zawierać większych ilości wody i alkoholu, ponieważ wtedy szybciej wysychają i twardnieją.

Proszki do zębów:

- w proszkach do zębów zawartość substancji ściernych dochodzi do 90%,
- większość substancji pomocniczych wchodzących w skład past może być stosowana przy sporządzaniu proszków do zębów,
- proszki nie zawierają substancji nawilżających (glicerol, sorbitol, woda).

10.8. Maści ochronne

Maści ochronne to preparaty profilaktyczne przeznaczone na skórę, których zadaniem jest jej ochrona przed działaniem czynników zewnętrznych poprzez:

- utworzenie izolującej mechanicznej bariery utrudniającej kontakt skóry z substancją drażniącą,
- zneutralizowanie lub osłabienie działania czynnika szkodliwego.

Czynniki wpływające szkodliwie na skórę możemy podzielić na:

- czynniki hydrofilowe, jak: woda, roztwory wodne, kwasy, zasady, sole żrące,
- czynniki lipofilowe, jak: rozpuszczalniki organiczne (aceton, benzyna, chloroform, trichloroetylen, oleje mineralne, związki aromatyczne),
- czynniki zewnętrzne, jak: temperatura, wiatr czy promieniowanie słoneczne.

Długotrwałe działanie czynnika drażniącego osłabia właściwości obronne skóry, a nawet może zniszczyć jej mechanizm obronny. Dlatego maści ochronne znajdują zastosowanie w zapobieganiu zawodowym chorobom skóry:

- preparaty ochronne mogą występować w postaci: maści, kremów, past lub aerozoli,
- pokrycie preparatem skóry nie hamuje naturalnych funkcji skóry jak: oddychanie, pocenie, wymianę ciepłą,
- stosowane preparaty nie krępują ruchów, nie przeszkadzają w wykonywaniu czynności związanych z pracą zawodową.

Wymagania stawiane maściom ochronnym:

- skuteczna ochrona skóry przed czynnikami drażniącymi,
- odpowiednie cechy reologiczne (właściwa konsystencja, rozsmarowalność, przyczepność),
- brak wpływu hamującego na naturalne funkcje skóry,
- brak działania drażniącego i uczulającego,
- łatwość zmywania z powierzchni skóry wraz z substancjami szkodliwymi.

10.8.1. Maści hydrofobowe (wodoodporne):

- chronią skórę przed substancjami drażniącymi rozpuszczalnymi w wodzie:
 - ✓ stanowią mechaniczną barierę lipidową przed wodnymi roztworami kwasów, wodorotlenków, soli żrących, jak i przed samą wodą,
- sporządzane są na podłożach lipofilowych (wazelina, kwas stearynowy, woski, oleje silikonowe), do których wprowadza się m.in.:

- ✓ obojętne substancje stałe, np. tlenek cynku, dwutlenek tytanu - substancje działające adsorbująco na substancje szkodliwe,
- ✓ substancje zobojętniające, tzw. neutralizatory, np. tlenek magnezu lub mydła alkaliczne przeciwko kwasom czy kwas borowy przeciwko wodorotlenkom,
- ✓ substancje rozkładające szkodliwy związek chemiczny - utleniają go, redukują lub się z nim wiążą w nieszkodliwy, trudno rozpuszczalny kompleks (np. tiosiarczan lub wersenian sodu wiążące jony chromu),
- ✓ silikony mające charakter silnie hydrofobowy (silnie odpychają wodę), odporne i fizjologicznie obojętne.

10.8.2. Maści lipofobowych (olejoodporne):

- chronią skórę przed substancjami drażniącymi rozpuszczalnymi w tłuszczach,
- najczęściej stosowane są łatwo zmywalne podłoża hydrożelowych dobrze rozpuszczalne i pęczniejące w wodzie, w celu:
 - ✓ uzyskania odpowiedniej konsystencji stosuje się m.in. metylocelulozę, sól sodową karboksymetylocelulozy, pektyny, agar, skrobię z dodatkiem glicerolu i żelatyny, gumy, alginiany, betonit,
 - ✓ zmniejszenia tendencji do wysychania kremów stosuje się dodatek substancji higroskopowych - glicerol, sorbitol lub glikol propylenowy,
 - ✓ zwiększenia właściwości adsorpcyjnych stosuje się dodatek substancji obojętnych, jak bentonit czy kaolin (*glinka porcelanowa*),
 - ✓ zwiększenia właściwości lekko natłuszczających stosuje się niewielki dodatek substancji lipofilowych,
 - ✓ zapobieżenia rozwojowi mikroorganizmów, ze względu na dużą zawartość wody, dodaje się środki konserwujące (np. ester metylowy i propylowy kwasu p-hydroksybenzoesowego).

Maści lipofobowe mogą zawierać substancje błonotwórcze, przez co wytwarzają na powierzchni skóry cienką, elastyczną błonkę (tzw. niewidzialne rękawiczki), odporną na działanie m.in. olejów, smarów i rozpuszczalników lub wody i wodnych roztworów substancji drażniących.

10.8.3. Maści promieniochronne (filtry słoneczne):

- ochronią skórę przed promieniowaniem słonecznym:
 - ✓ promienie podczerwone - przenikając do skóry wywołują szybkie rozszerzenie naczyń krwionośnych i efekt ciepły,
 - ✓ promieniowanie nadfioletowe - najbardziej niebezpieczne; powoduje opalenie, rumienie, wpływa na proces starzenia i powstawania raka skóry,
- sporządzane są zarówno na podłożach hydrofobowych jak i na lipofilowych, do których wprowadza się m.in.:
 - ✓ substancje pochodzenia naturalnego: np. wyciągi roślinne, oleje, prowitaminy, witaminy, aminokwasy, barwniki,
 - ✓ substancje nieorganiczne o dużym stopniu rozdrobnienia, np. dwutlenek tytanu czy tlenek cynku,

- ✓ substancje syntetyczne z różnych grup chemicznych występujące pod różnymi nazwami handlowymi i dopuszczone przez Państwowy Zakład Higieny, jak np. estry kwasu p-aminobenzoowego (Escalol), estry kwasu p-dimetyloaminobenzoowego (Salisolina), salicylany benzylu i fenyloetylu, estry kwasu p-metoksycynamonowego (Neo Heliopan, Parsol), pochodne benzofenonu (Eusolex, Benzofenone),
- stosowane są preparaty w postaci maści, kremów, a także pianek i sztyftów.

10.9. Inne półstałe preparaty do stosowania zewnętrznego

10.9.1. Kataplazmy

Kataplazmy charakteryzuje definicja, zawarta w FE 10 i FP XII, w monografii ogólnej „Półstałe preparaty do stosowania na skórę”.

Kataplazmy (z gr. katáplasma - plaster) są półstałymi preparatami do stosowania na skórę, składającymi się z hydrofilowego, utrzymującego ciepło podłoża, w którym rozproszone są stałe lub ciekłe substancje czynne. Są zwykle rozprowadzane grubą warstwą na odpowiedni opatrunek i ogrzane przed przyłożeniem na skórę.

Europejska Agencja Leków (EMA) określa kataplazmy jako „tradycyjne roślinne produkty lecznicze” o działaniu osłaniającym, stosowane do łagodzenia objawów dolegliwości żołądkowo-jelitowych.

W dawnych czasach kataplazmy nakładano na zapalenia skórne, szczególnie ropne, a także w przypadku kolki żółciowej lub nerkowej. Stosowano je jako rodzaj gorącego i wilgotnego okładu w postaci woreczka wypełnionego otrębami, owsem, siemieniem lnianym, solą, kaszą lub rozgniecionymi ziemniakami.

Obecnie kataplazmy to rodzaj okładu, sporządzany ze sproszkowanych i odtłuszczonych nasion (często z surowców śluzowych lub z dodatkiem surowców olejkowych):

- mają działanie kojące i zmiękczające,
- stosowane w celu wspomagania leczenia stanów zapalnych, a szczególnie w stanach ropnych skóry (czyraki, ropnie, zapalenia tkanki podskórnej); przy opuchliznach, stłuczeniach oraz w przypadku kolki żółciowej lub nerkowej.

Kataplazma z nasienia kozieradki (*Trigonellae foenugraeci semen*)



Sporządzanie:

- nasiona rozdrobnić, wymieszać z wodą na pastę (zachować stosunek: 25 g nasion na pół szklanki wody),

- gotować przez 5 minut i nanieść na opatrunek/płótno,
- ostudzić do odpowiedniej temperatury,
- tak przygotowane ciepłe okłady (kataplazmy) przykładać na chore miejsca 2-3 razy dziennie,
- zastosowanie: zewnętrznie w miejscowym zapaleniu skóry.

10.9.2. Plastry lecznicze

Składają się z substancji leczniczej, rozprowadzonej jednolitą warstwą na odpowiednim naturalnym lub syntetycznym materiale nośnym.

Służą do utrzymania substancji leczniczej w bliskim kontakcie ze skórą, tak by następowało powolne ich wchłanianie. Stosowane są w celu przedłużonego kontaktu substancji leczniczej ze skórą. Plastry powinny mocno przylegać do skóry i być odlepione bez zauważalnego uszkodzenia skóry. Nie mogą być aplikowane na błony śluzowe.

Mają wielorakie zastosowanie o działaniu miejscowym:

- w stanach zapalnych skóry (np. owrzodzenia, ropnie, zapalenia tkanki podskórnej),
- do zmiękczenia zrogowaciałego naskórka (np. plastry na odciski zawierające kwas salicylowy),
- antyreumatyczne,
- kojące ból,
- poprawiające ukrwienie, rozgrzewające bóle okolic krzyżowo-lędźwiowych, pleców, stawów czy mięśni (np. z oleożywicy z papryki),
- plastry znieczulające.

10.10. Metody sporządzania maści w warunkach aptecznych

W aptece do sporządzenia maści używa się:

- moździerz lub unguatory (*),
- parownice porcelanowe lub metalowe - służą do stapiania podłoża oraz do odważania składników podłoża,
- zlewki - sporządza się w nich maści emulsyjne typu o/w i hydrożele,
- łaźnie wodną lub płytę grzejącą – do stapiania podłoża (temperatura 60-80°C),
- mieszadła mechaniczne – stosuje się do wykonywania dużych ilości maści (w aptekach szpitalnych, laboratoriach technicznych),
- homogenizatory.

W skali przemysłowej stosowane są duże urządzenia jak:

- mieszadła mechaniczne mieszalniki z płaszczem grzejno-chłodzącym, homogenizatory lub trójwalcówki.

(*) Unguator (mikser apteczny)

Urządzenie służące do dokładnego mieszania składników leku recepturowego. Z jego pomocą można w łatwiejszy sposób przygotować wiele postaci leku, w tym m.in. maści, kremy, globulki oraz czopki. Urządzenie posiada możliwość dostosowania intensywności i czasu mieszania do potrzeb przygotowywanego leku.

Po ustawieniu odpowiednich parametrów mieszanie odbywa się bez konieczności ingerencji operatora. Postacie leku mogą być wykonywane od razu w pojemnikach (tubach), w których następnie są wydawane pacjentom.

Mikser apteczny nie posiada możliwości mikronizowania substancji krystalicznej, dlatego sporządzając lek zawierający tego typu związki, należy je uprzednio zmikronizować.



Gako unguator PRO II (PPH Galfarm sp. z o.o.)

Dane techniczne unguatora:

- urządzenie stanowi kompletny system miksujący w wersji automatycznej, z możliwością podłączenia do komputera,
- elementem stałym unguatora jest podstawa z urządzeniem miksującym, elektrycznym panelem sterującym i wyświetlaczem LCD,
- preparaty sporządza się w pojemnikach cylindrycznych (do 2000 ml),
- substancje odważa się bezpośrednio do pojemników, które dla maści, kremów, emulsji, żeli stanowią opakowanie końcowe,
- kompaktowa konfiguracja o zwiększonej wydajności z szybkołączem,
- wymienne ramię do podnoszenia,
- intuicyjna obsługa, w tym zatwierdzone programy mieszania,
- interfejs do wag laboratoryjnych, drukarki, urządzeń peryferyjnych.

Proces przygotowywania maści składa się z kilku etapów następujących po sobie:

1. Przygotowanie podłoża (wymieszanie składników bez stopienia lub po ich uprzednim stopieniu),

- jeśli składniki różnią się znacznie temperaturą topnienia, to w pierwszej kolejności zazwyczaj topi się składniki trudno topliwe, kolejno dodaje te o niższej temperaturze topnienia, a dopiero na końcu składniki ciekłe,
- jeśli temperatura topnienia składników nie przekracza 30°C i składniki są trwałe, wtedy można ogrzać je wszystkie jednocześnie.

2. Przygotowanie substancji leczniczej (poprzez rozdrobnienie lub rozpuszczenie) i wprowadzenie jej do podłoża:

- rozdrobnienie wykonuje się w procesie rozcierania w moździerz,
- właściwe zastosowanie niektórych rozpuszczalników czy surowców zwilżających (etanol, parafina, oleje roślinne, a także glicerol) znacznie ułatwia roztarcie substancji, niweluje obecności grudek lub wyczuwalnych kryształków w przygotowanych maściach,
- do surowców, które powinniśmy zmikronizować przed dodaniem do pozostałych składników leku recepturowego, należą:
 - ✓ mentol, tymol, kamfora – ze względu na wielkość kryształów, przed sporządzaniem maści lub zawiesin należy je zawsze rozdrobnić przez rozcieranie w moździerz:
 - dla ułatwienia można dodać niewielką ilość stężonego etanolu i ucierać do jego całkowitego odparowania,
 - mentol łatwo rozpuszcza się w ogrzanym podłożu węglowodorowym, dlatego w przypadku wykonywania tego typu maści nie ma konieczności rozcierania go z etanolem,
 - ✓ benzokaina (w postaci kryształów), kwas borowy (w postaci białego lub prawie białego krystalicznego proszku bądź kryształów), rezorcynol (bezbarwny lub jasnoróżowoszary, krystaliczny proszek lub kryształy) można rozetrzeć z parafiną, co dodatkowo pozwala na właściwe zawieszenie surowca w podłożu,
 - ✓ kwas salicylowy (w postaci białych, cienkich kryształów) można rozetrzeć z parafiną, olejem rycynowym lub etanolem,
 - ✓ oprócz surowców występujących w postaci kryształów, zwilżyć należy też te substancje, które tworzą grudki odczuwalne na skórze, np. hydrokortyzon, siarkę czy tlenek cynku - można je rozetrzeć z parafiną przed dodaniem do podłoża,
- niektóre substancje wymagają innych, specjalnych środków ułatwiających wprowadzenie do podłoża, np.:
 - ✓ balsam peruwiański wymaga dodatku oleju rycynowego,
 - ✓ ichtamol wymaga dodatku miękkiej euceryny, olejów roślinnych lub glicerolu,
 - ✓ prodermina wymaga dodatku Polisorbatu 80.

3. Rozpuszczenie:

- substancje lecznicze płynne lub rozpuszczalne w wodzie lub w innym rozpuszczalniku zapisanym na receptce należy najpierw rozpuścić, a następnie dodając je małymi porcjami wprowadzić do podłoża,
- ✓ jeśli nie zapisano wody w recepturze, a substancja się w niej rozpuszcza to powinno się ją dodać odejmując jej ilość od podłoża,

- substancje lecznicze, które są rozpuszczalne w podłożu należy dodać do stopionego wcześniej na łaźni wodnej podłoża, po czym mieszać do rozpuszczenia i do zastygnięcia, uzyskując jednolitą masę (metoda otrzymywania maści-roztworów),
- substancje lecznicze słabo rozpuszczalne lub nierozpuszczalne w podłożu, po rozdrobnieniu wielkość cząstek do 80 μm , należy wymieszać z małą ilością podłoża lub jednego z jej składników, po czym z pozostałą ilością podłoża dodawanego porcjami (metoda otrzymywania maści-zawiesin),
- maści-emulsje typu o/w uzyskuje się tylko na ciepło, po stopieniu podłoża w temperaturze 70°C i wymieszaniu z fazą wodną, uprzednio ogrzaną do tej samej temperatury (metoda otrzymywania maści-emulsji),
- hydrożele – sporządza się je przez mieszanie roztworu substancji leczniczej z przygotowanym podłożem hydrożelowym lub rozpuszczając substancję leczniczą w fazie wodnej użytej do tworzenia hydrożelu,
- jeżeli wszystkie składniki lipidowe maści są półstałe lub ciekłe, nie wymagają topienia - można je mieszać bez ogrzewania,
- łączenie fazy wodnej z podłożami emulgującymi wodę nie wymaga ogrzewania.

4. Chłodzenie i mieszanie:

- podczas chłodzenia odtwarza się struktura sieciowa, dlatego maści lub podłoża należy zawsze mieszać,
- gwałtowne chłodzenie bez mieszania maści powoduje wytworzenie niejednolitej struktury.

5. Homogenizacja:

- substancje lecznicze wchodzące w skład maści powinny być równomiernie rozdrobnione i rozproszone w całym podłożu. Wygląd maści powinien być jednorodny i nie wykazywać skupień cząstek ani kropelek płynu. Efekt ten uzyskuje się przez homogenizację maści:
 - ✓ w przypadku maści-zawiesin, do homogenizacji można użyć trójwalcówki (stanowią wyposażenie niektórych aptek). Maść zostaje wprowadzona między 3 walce, obracające się z różnymi prędkościami i względem siebie dośrodkowo, ulega dodatkowemu rozdrobnieniu i rozproszeniu, co w efekcie wpływa poprawę wyglądu maści,
 - ✓ zabieg homogenizacji powinien być wykonany co najmniej 3-5 razy,
- w trójwalcówkach nie należy homogenizować maści-emulsji, gdyż może dojść do rozdzielenia faz:
 - ✓ natomiast można je homogenizować np. w homogenizatorach dyszowych lub pracujących na zasadzie młynów koloidalnych.

W przemyśle farmaceutycznym maści-zawiesiny i pasty zawsze się homogenizuje stosując, w zależności od przeznaczenia, różnego rodzaju duże przemysłowe mieszalniki homogenizujące:

- mechaniczne (wirnikowe, statorowo-rotorowe, nożowe, kulkowe, łopatkowe) – homogenizacja przeprowadzana jest na skutek intensywnego mieszania i ewentualnie rozdrabniania substancji za pomocą wirujących ostrzy, łopatek lub kulek,

- ultradźwiękowe – powstawanie mieszaniny poprzez działanie ultradźwięków,
- ciśnieniowe – homogenizacja przeprowadzana jest na zasadzie przepuszczania substancji przez wąskie szczeliny mające od kilku do kilkunastu μm , pod wysokim ciśnieniem 100-400 MPa, (w tradycyjnej homogenizacji używa się znacznie niższego ciśnienia 20-50 MPa).

6. Wyjaławianie:

- maści do oczu, na rany i oparzenia (np. z antybiotykiem) sporządza się w warunkach aseptycznych korzystając z wyjałowionego podłoża,
- składniki lipidowe wyjaławia się w sterylizatorze powietrznym (temp. 160°C/60 minut),
- fazę wodną maści wyjaławia się w autoklawie lub metodą sączenia.

7. Przełożenie do opakowania:

- opakowanie powinno chronić maść przed czynnikami zewnętrznymi takimi jak: światło, powietrze, wilgoć, temperatura, zanieczyszczenia mechaniczne i zanieczyszczenia drobnoustrojami; powinno być szczelne, obojętne wobec składników maści,
- jako opakowania stosuje się tuby aluminiowe, pudełka z tworzyw sztucznych lub szklane słoiki.

10.11. Opakowania

Farmaceuta dokonuje wyboru odpowiedniego opakowania na podstawie analizy recepturowego zapisu leku oraz oceny zgodności leku z materiałem z jakiego opakowanie jest wykonane.

Stosowane są opakowania jednodawkowe i wielodawkowe:

- pojemniki jednodawkowe:
 - ✓ wykonane są z elastycznego tworzywa sztucznego, mają kształt małego zbiorniczka z wyciągniętą końcówką, które się obcina przed użyciem,
 - ✓ zawierają dawkę maści do jednokrotnego użycia (pozostałą po otwarciu nieużytą maść należy wyrzucić z opakowaniem),
 - ✓ przeznaczone głównie do maści do oczu, nosa, uszu, na hemoroidy oraz do celów diagnostycznych;
- opakowania wielodawkowe:
 - ✓ zalecanymi opakowaniami do maści recepturowych lub gotowych są tuby aluminiowe (czasami z tworzyw sztucznych), pokryte wewnątrz lakierem ochronnym umożliwiające łatwe i precyzyjne dozowanie; rzadziej w pudełka winidurowe czy słoiki szklane,
 - ✓ tuby pod nakrętką, mają zamknięcie membranowe, które pacjent przed aplikacją przekłewa lub usuwa,
 - ✓ pobranie maści następuje poprzez nacisk na opakowanie,
 - ✓ tuby aluminiowe skutecznie chronią preparat przed światłem, tlenem i zanieczyszczeniami mechanicznymi i drobnoustrojami,

- ✓ pudełka winidurowe i słoiki szklane nie zapewniają całkowitej ochrony maści przed czynnikami zewnętrznymi; mogą być stosowane jako opakowania dla maści recepturowych, o krótkim terminie ważności. Jednak nie powinny być jednak stosowane do maści recepturowych na rany i do oczu,
- ✓ opakowania powinny być szczelnie zamknięte,
- ✓ opakowania zawierające maści do oczu, nosa, ucha, dopochwowe i doodbytnicze powinny zawierać aplikator umożliwiający prawidłowe i wygodne zastosowanie preparatu;
- opakowania z tworzyw sztucznych:
 - ✓ opakowania z polistyrenu nie nadają się do przechowywania maści zawierających jod, jodki, rtęć, olejki lotne, kamforę, mentol, salicylan metylu,
 - ✓ polietylen jest podatny na działanie olejków eterycznych, niektórych emulgatorów i podłoży węglowodorowych,
 - ✓ polietylen i poliamid mają zdolność absorbowania środków konserwujących,
 - ✓ nie powinny być stosowane do przechowywania maści na podłożach polioksyetylenowych z powodu możliwości przebarwienia lub nawet rozpuszczenia tworzyw.

10.12. Warunki przechowywania i trwałość maści

Określenie terminu przydatności maści jest trudne ze względu na wykorzystywanie do ich sporządzenia różnych podłoży oraz wody.

Najdłuższy okres przydatności do użycia wykazują maści wytworzone na podłożach węglowodorowych (wazelina biała, wazelina żółta) oraz te, które nie posiadają w swoim składzie wody. Farmakopealny okres przydatności tego typu leków recepturowych określany jest na 30 dni bądź na wyznaczony przez lekarza okres terapii (w zależności od tego, który upłynie szybciej).

Warunki przechowywania:

- maści przechowuje się w temperaturze pokojowej, nie przekraczającej 25°C,
- wyjątek stanowią:
 - ✓ maści zawierające nietrwałe substancje lecznicze, np. maści z antybiotykami, należy przechowywać w chłodnym miejscu, w temperaturze do 15 °C,
 - ✓ maści jałowe po ich pierwszym użyciu oraz maści recepturowe o ograniczonej trwałości należy przechowywać w chłodnym miejscu, w temperaturze do 15 °C,
 - ✓ maści, które zawierają wodę nie należy zamrażać.

10.13. Metody badania maści

10.13.1. Kryteria oceny podłoży maściowych

Kontrola jakości leków recepturowych i leków gotowych służy do sprawdzania określonych parametrów sporządzonych preparatów. Farmakopea Polska zawiera wskazówki i określa metody badania jak i wymagania dotyczące jałowości i czystości mikrobiologicznej pozwalające na określenie jakości i trwałości sporządzanych maści.

Oprócz dokładnego opisu badań/testów mających na celu określenie trwałości i bezpieczeństwa sporządzonego leku, przedstawione są tam również wytyczne pozwalające na określenie dopuszczalnych odchyłeń. Wydanie leku niespełniającego założonych wymagań może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych u pacjenta poddanego terapii.

Ocena maści farmakopealnych najczęściej przewiduje badania:

- wyglądu (ocena organoleptyczna: barwa, zapach, jednorodność, konsystencja),
- masy preparatu zawartej w opakowaniu,
- pomiaru wielkości cząstek substancji leczniczych rozproszonych (maści zawiesiny),
- zawartości substancji leczniczych i produktów rozkładu (ocena jakościowa i ilościowa),
- zawartości środków konserwujących,
- pH,
- oznaczenia liczby wodnej,
- jałowości i czystości mikrobiologicznej.

Jeśli maść ma wywierać określone działanie farmakologiczne, substancja czynna musi się z niej najpierw uwolnić. O skuteczności maści decydują w głównej mierze dwa parametry: **dostępność biologiczna** i **dostępność farmaceutyczna**.

Dostępność biologiczna - określa szybkość i stopień wchłaniania substancji leczniczej z aplikowanej dawki leku jaka dostaje się do krążenia ogólnego organizmu po jego podaniu, a także szybkość z jaką ten proces zachodzi (*in vivo*).

Dostępność farmaceutyczna - określa ilość substancji czynnej uwalnianej z preparatu farmaceutycznego i rozpuszczającej się w otaczającym go płynie ustrojowym; parametr ten określa również szybkość procesu uwalniania:

- badania dostępności farmaceutycznej maści, przeprowadzane są w warunkach laboratoryjnych *in vitro* i polegają na ocenie zdolności dyfuzji substancji leczniczej z podłoża, przez membranę, do ośrodka zewnętrznego - wody lub odpowiedniego roztworu (tzw. płyn akceptorowy),
- na dostępność farmaceutyczną maści wpływa m.in.:
 - ✓ rodzaj podłoża: w warunkach badania (*in vitro*) substancje czynne uwalniają się lepiej z podłoży hydrofilowych, natomiast w warunkach

- naturalnych (*in vivo*) często bardziej dostępne farmaceutycznie i biologicznie okazują się maści na podłożach lipofilowych,
- ✓ rozpuszczalność substancji leczniczej w podłożu i w płynie akceptorowym,
 - ✓ współczynnik podziału podłoże - płyn akceptorowy substancji leczniczej,
 - ✓ stopień rozdrobnienia substancji leczniczej - im większy, tym szybsze uwalnianie,
 - ✓ lepkość podłoża,
 - ✓ zastosowanie substancji pomocniczych – np. związki powierzchniowo czynne (przyspieszają uwalnianie substancji aktywnych).

Przy ocenie podłoży maściowych należy uwzględnić:

- cechy reologiczne wynikające ze struktury wewnętrznej maści,
- homogenność,
- trwałość chemiczną,
- zdolność wiązania wody,
- zdolność uwalniania substancji leczniczej,
- reakcja skóry na podłoże maściowe (tolerancja przez skórę).

10.13.2. Właściwości reologiczne maści

Reologia to nauka badająca odkształcenie ciał pod wpływem naprężeń.

Maści, podobnie jak wszystkie ciała płynne i półpłynne, odkształcają się w charakterystyczny sposób pod wpływem przyłożonej siły. Siłę taką nazywa się **naprężeniem ścinającym**, natomiast opór jaki stawia badana substancja nazywany jest **lepkością dynamiczną** (lub tarcie wewnętrzne).

Maści pod wpływem naprężenia ścinającego, przy określonej tzw. szybkości ścinania, zaczynają płynąć, ponieważ ulega zniszczeniu ich struktura wewnętrzna, która po usunięciu naprężenia ponownie ulega odbudowaniu. Maści zaczynają płynąć dopiero po przekroczeniu pewnej krytycznej wartości przyłożonej siły. Taka graniczna wartość naprężenia ścinającego jest nazywana **granica płynięcia**.

Lepkość maści (w przeciwieństwie do lepkości cieczy) nie jest stała w danej temperaturze, ale zmniejsza się, w miarę wzrostu naprężenia ścinającego.

Cechy reologiczne maści:

- lepkość strukturalna,
- plastyczność,
- granica płynięcia,
- tiksotropia.

Znajomość cech reologicznych maści pozwala na prawidłowej ich sporządzanie, pakowanie i rozsmarowywanie:

- podczas mieszania następuje zaburzenie uporządkowanej struktury wewnętrznej; powrót do stanu początkowego jest możliwy dzięki odbudowaniu struktury maści, co pozwala zachować trwałość fizyczną układu,

- nacisk na tubę z maścią powoduje wystąpienie okresowego naprężenia ścinającego, które z kolei powoduje płynięcie układu, co pozwala na wyciśnięcie maści z tuby,
 - ✓ granica płynięcia jaką wykazują maści jest cechą, która pozwala określić czy maść nie wyleje się z tuby,
- na tej samej zasadzie następuje rozsmarowywanie maści na skórze (żel), a powrót do stanu początkowego (żelu) zapobiega spłynięciu maści ze skóry (tak więc zmiana lepkości pod wpływem naprężenia ścinającego umożliwia rozsmarowywanie maści na skórze).

Badania reologiczne umożliwiają:

- ocenę jakości podłoża maściowego i jego identyfikację,
- wykrywanie zafałszowań, np. zastąpienie wazeliny naturalnej wazeliną sztuczną; o zafałszowaniu będą wskazywały wartości lepkości strukturalnej, tiksotropii oraz liczba potliwości.

Konsystencja maści

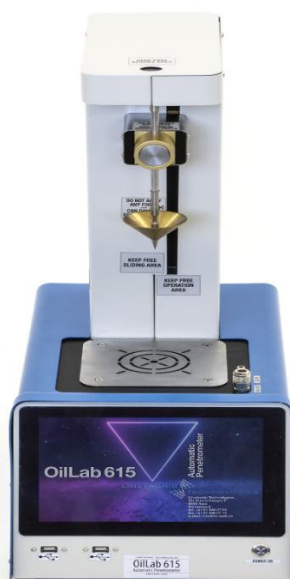
Maści powinny charakteryzować się odpowiednio miękką konsystencją, umożliwiającą wyciskanie z tuby, rozsmarowywanie na skórze i jednocześnie dobrym przyleganiem do skóry:

- pod pojęciem konsystencji należy rozumieć kompleks cech/parametrów reologicznych wzajemnie się uzupełniających, to m. in.:
 - ✓ spoistość,
 - ✓ rozsmarowywalność,
 - ✓ twardość,
 - ✓ ciągliwość,
 - ✓ sprężystość i plastyczność,
 - ✓ przyczepność do skóry,
 - ✓ lepkość,
 - ✓ gęstość.

Metody badania konsystencji maści:

- **test wyciskania z tuby:**
 - ✓ polega na określeniu długości wałeczka wyciśniętej maści, wydostającej się z tuby pod wpływem znanego, znormalizowanego obciążenia w określonym czasie lub można też zastosować takie obciążenia, które wycisną wałeczek maści o długości 0,5 cm w ciągu 10 s;
- **przy użyciu penetrometru:**
 - ✓ to powszechnie stosowany przyrząd do badania konsystencji maści zawierający stożek metalowy (czasami to igła zanurzeniowa) o określonej masie i znormalizowanych wymiarach,
 - ✓ za pomocą penetrometru oznacza się opór, jaki stawia maść stożkowi o określonej masie:
 - stożek opuszcza się z określonej wysokości na podłoże/maść i mierzy się głębokość jej zanurzenia,

- głębokość zanurzenia stożka odczytana na skali penetrometru (opór jaki stawia substancja zanurzającemu się stożkowi) określa konsystencję.



Penetrometr automatyczny OilLab 615 (INKOM INSTRUMENTS sp. z o.o. sp.k.)

Dane techniczne penetrometru:

- element penetrujący (najczęściej stożek metalowy lub igła),
- statyw zapewniający pionowe i centryczne ustawienie elementu penetrującego względem próbki, z poziomnicą oczkową,
- automatyczne zwalnianie wgłębnika pomiarowego,
- łaźnia wodna do termostatowania próbki z regulowaną temperaturą łaźni,
- automatyczny odczyt penetracji po zaprogramowanym czasie (najczęściej 5 sekund).

Rozsmarowywalność maści

Rozsmarowywalność maści powiązana jest ściśle z konsystencją:

- wg FP IV i FP V maść ma być dobrze rozsmarowywalna w temperaturze ciała ludzkiego, a jej dobra przyczepność do skóry warunkuje działanie farmakologiczne.

Rozsmarowywalność maści bada się za pomocą:

- **ekstensometru** - mierzy powierzchnię, jaką zajmie podłoże, pod naciskiem odważnika o znormalizowanej masie,
 - ✓ wykonanie badania:
 - określoną ilość podłoża/maści umieszcza się pomiędzy dwoma szklanymi płytami i obciąża się coraz większymi odważnikami o znormalizowanej masie,

- mierząc zależność rozciągniętej powierzchni podłoża, od nacisku obciążenia można otrzymać wyniki przedstawić graficznie otrzymując tzw. **krzywe rozciągliwości**, które obrazują rozsmarowywalność podłoża;
- **konsystomierza wahadłowego lub konsystomierza z płytkami równoległymi:**
 - ✓ wykonanie badania przy użyciu konsystomierza wahadłowego:
 - urządzenie wyposażone jest w wahadło o określonej długości, na końcu którego umocowany jest cylinder,
 - na płytce nakłada się określoną ilość podłoża maściowego,
 - po wprowadzeniu wahadła w ruch z określonej wysokości cylinder rozciera maść na płytce,
 - liczba półwchylenń wahadła puszczanego w ruch jest uzależniona od lepkości podłoża i pozwala na ocenę porównawczą zdolności rozsmarowania badanej substancji;
 - ✓ wykonanie badania przy użyciu konsystomierza z płytkami równoległymi:
 - określoną ilość podłoża maści umieszcza się pomiędzy dwoma płytkami,
 - badanie opiera się na sile, którą należy przyłożyć, aby pokonać tarcie przy ślizganiu się dwóch powierzchni oddzielonych od siebie maścią,
 - urządzenie pozwala określić 2 wielkości: siłę, którą należy przyłożyć do rozdzielenia płytek i potrzebny do tego czas. Wielkości te charakteryzują poślizg i zdolność rozsmarowywania.

Lepkość strukturalna, plastyczność, tiksotropia

Do określenia lepkości strukturalnej, plastyczności i tiksotropii (cechy reologiczne) stosuje się lepkościomierze zwane **wiskozymetrami lub reometrami**:

- najczęściej stosowane są **wiskozymetry rotacyjne**:
 - ✓ czujniki pomiarowe najczęściej mają kształt dwóch współosiowych cylindrów (walców) lub dwóch równoległych płytek,
 - ✓ zasada działania wiskozymetru polega na obrocie współśrodkowo ustawionych cylindrów (walców), pomiędzy którymi znajduje się badana próbka podłoża:
 - wewnętrzny cylinder pomiarowy (mieszadło) jest ruchomy i może obracać się z różną prędkością,
 - zmiana prędkości jego obrotów powoduje zmianę prędkości przepływu badanej substancji,
 - ścinanie badanej próbki następuje w szczelinie pomiędzy dwoma powierzchniami, z których jedna wykonuje ruch obrotowy (element pomiarowy), podczas gdy druga pozostaje nieruchoma,
 - poprzez zmianę częstości obrotów, zbierane są dane doświadczalne, na podstawie których można wyznaczyć tzw. **krzywą płynięcia**,
 - reometr rotacyjny umożliwia wykonywanie pomiarów w sposób ciągły przy zastosowaniu określonych procedur pomiarowych,
 - ze względu na różne wartości lepkości dobierany jest odpowiedni zestaw cylindrów,

- ✓ przy pomocy odpowiednich tabel i wzoru można określić wartość lepkości dynamicznej dla badanej substancji, a z wykresów (tzw. reogramy w postaci krzywych płynięcia) jej lepkość strukturalną, plastyczność układu i miarę tiksotropii,
- ✓ analizując reogramy zachowania podłoża w różnych warunkach temperatur można ustalić warunki przechowywania oraz możliwości zastosowania odpowiedniego podłoża do terapii.



Wiskozymetr rotacyjny AMETEK Brookfield DVPlus (Labo Plus Sp. z o.o.)

Dane techniczne wiskozymetru rotacyjnego AMETEK Brookfield DVPlus:

- możliwość pomiaru granicy płynięcia, rejestracji prędkości ścinania, naprężeń stycznych, lepkości, a przy znanej gęstości substancji – lepkości kinematycznej substancji badanej,
- możliwość skorzystania z porównawczych modeli reologicznych charakteryzujących płynięcie substancji,
- przyjazny interfejs w języku polskim oraz angielskim,
- głowica wyposażona w uniwersalne złącza pozwala na łatwe i szybkie podłączenie do akcesoriów.

Tiksotropia

Termin tiksotropia (dosłownie: zmiana przez dotknięcie) oznacza odwracalne izotermiczne przejście żelu w zol. Do zniszczenia struktury tiksotropowej substancji wymagane jest dostarczenie energii.

Tiksotropia określa właściwość upłynniania się masy pod wpływem naprężenia ścinającego i utwardzania (usztyniania) po usunięciu nacisku:

- parametr ten charakteryzuje masę i niektóre rodzaje płynów, w których występuje zależność lepkości od czasu działania sił ścinających (które na te preparaty działają),
- tiksotropia jest procesem odwracalnym - układy tiksotropowe to układy plastyczne, w których struktura wewnętrzna wraca do stanu pierwotnego dopiero po pewnym czasie od momentu usunięcia działającej siły (naprężenia ścinającego),
- w praktyce oznacza to, że „preparaty tiksotropowe”, gdy podda się je intensywnemu mieszaniu mogą stać się przez pewien czas mniej lepkie. Po pewnym czasie (spoczynku) od momentu mieszania ponownie zastygają, tzn. zwiększają swoją lepkość do normalnej wartości. Możliwe jest jednak także odwrotne zjawisko, tzn. na skutek mieszania preparat czasowo zwiększa swoją lepkość.

Homogenność (jednorodność)

Na homogenność ma wpływ sposób chłodzenia stopionych podłoży. Podwyższenie temperatury towarzyszy wielu procesom technologicznym, np. przy otrzymywaniu podłoża (stapiania) lub podczas wyjaławiania. Stosując szybkie wychłodzenie z równoczesnym mieszaniem otrzymujemy podłoże o jednolitej strukturze, natomiast wolne wychłodzenie wpływa niekorzystnie na homogenność.

Homogenność podłoży określa się przez:

- **oznaczenie różnicy pomiędzy temperaturą topnienia** (temperatura, w której masa przechodzi w ciecz), **a temperaturą krzepnięcia** (temperatura, w której podłoże się zestala) - im jest ona mniejsza tym jednorodność podłoża jest większa, np.:
 - ✓ w przypadku wazeliny naturalnej to różnica wynosząca 1°C, a wazeliny sztucznej różnica wynosi 10°C,
 - ✓ oznaczenie temperatury topnienia wykonuje się przy użyciu kapilary lub w aparacie Ubbelohde'a;
- **obserwację mikrostruktury podłoża w mikroskopie polaryzacyjnym:**
 - ✓ oglądany obraz wskazuje na jakość podłoża:
 - jeśli obraz wykazuje trójwymiarową uporządkowaną strukturę fazy stałej (siatkę) wiążącą fazę ciekłą, to podłoże jest jednorodne, twarde i gładkie,
 - jeśli obraz nie wykazuje trójwymiarowej uporządkowanej siatki wiążącej fazę ciekłą (olejowej) i obserwuje się duże skupiska fazy stałej to

podłoże jest niejednorodne, o konsystencji miękkiej i papkowatej (wykazuje tendencje do wydzielenia fazy olejowej).

10.13.3. Trwałość chemiczna

Podczas przechowywania podłoża maściowe mogą ulegać wielu niekorzystnym zmianom fizyko-chemicznym. Zmiany te obniżają jakość samego podłoża, a także wpływają na zawarte w nim substancje lecznicze:

- najbardziej destrukcyjnym procesem jest jełczenie – zwłaszcza podłoża maściowych o charakterze tłuszczów lub wosków,
- proces ten zachodzi m.in. pod wpływem reakcji hydrolizy, utleniania czy polimeryzacji, na co wpływ mogą mieć różne czynniki, jak: tlen, światło, temperatura, wilgoć, obecność enzymów i/lub mikroorganizmów.

10.13.4. Badanie zdolności wiązania (absorbowania) wody wg FP IX

Zdolność wiązania wody to ważna cecha podłoży maściowych – im jest ona większa tym większe jest znaczenie danego podłoża:

- maści z zawartością wody są skuteczniejsze od maści bezwodnych,
- maści emulsje lepiej przenikają w głąb skóry niż węglowodory czy tłuszcze.

Badanie zdolności absorbowanej wody można wyznaczyć w dwojaki sposób - obie metody mają status farmakopealnych:

- **wyznaczenie liczby wodnej (l.w.):**
 - ✓ liczba wodna to wyrażona w gramach ilość wody, jaką zdoła trwale związać 100 g bezwodnej podstawy w temperaturze 20°C,
 - ✓ liczba wodna jest odwrotnie proporcjonalna do **HLB** (Równowaga Hydrofilowo – Lipofilowa); im wyższe wartości HLB, tym niższa l.w.,
 - ✓ wykonanie oznaczenia: do zważonej parownicy porcelanowej z pistlem należy dodać 100 gramów podłoża oraz wody odpowiadającej 110% ilości wynikającej z literaturowej liczby wodnej. Po dokładnym wymieszaniu układ należy zostawić na 24 godziny. Wydzieloną po tym czasie wodę należy usunąć bibułą, a parownicę z preparatem zważyć;
- **wyznaczenie zdolności absorbowania wody wg FP:**
 - ✓ określa zdolność absorbowania wody tylko przez podłoża absorpcyjne (nie dotyczy więc wazeliny czy smalcu),
 - ✓ wykonanie oznaczenia: 10 gramów stopionego podłoża należy pozostawić do ochłodzenia w temperaturze pokojowej. Mieszając energicznie, należy dodać wodę z biurety (porcjami po 0,2-0,5 ml). Punkt końcowy osiąga się, kiedy pozostaną widoczne krople, które nie mogą być już wemulgowane w podłożu.

Do dokładnego określenia zawartości wody związanej przez podłoże służą też inne metody, w tym metoda suszarkowa, miareczkowa lub destylacji.

10.13.5. Zdolność uwalniania substancji leczniczej z podłoża maściowego

Aby substancja lecznicza zadziałała terapeutycznie musi być najpierw uwolniona z podłoża maściowego. Metody *in vitro* pozwalają na ocenę przydatności podłoża maściowego, określając zarówno zdolność uwalniania substancji czynnej z podłoża jak również stopień przenikania jej przez skórę. Wyniki przeprowadzanych badań pozwalają określić tzw. **dostępność farmaceutyczną**.

Metody uwalniania substancji leczniczej rozpuszczonej w podłożu lub jego frakcji (np. w fazie wodnej emulsji) oparte są głównie na szybkości dyfuzji substancji leczniczej z maści do środowiska zewnętrznego, którym najczęściej jest woda, roztwory wodne lub podłoże agarowe.

Do metod *in vitro* badających to zjawisko należą m.in.:

- **metoda płytkowo- agarowa** (z zastosowaniem płytki Petriego):
 - ✓ substancja lecznicza dyfunduje do żelu agarowego,
 - ✓ służy głównie do badania substancji bakteriobójczych, bakteriostatycznych, radioaktywnych oraz barwników,
 - ✓ przykład: wykonanie oznaczenia uwalniania antybiotyku:
 - na płytkę Petriego wylewa się pożywkę agarową z posiewem drobnoustrojów testowych,
 - po zestaleniu, w stężonym agarze wycina się otwory lub ustawia się na powierzchni agaru cylinderki, w których umieszcza się badane maści,
 - płytki wstawia się do termostatu o temp. 37°C na określony czas,
 - po inkubacji mierzy się strefy zahamowania wzrostu drobnoustrojów - z wielkości tych stref wynika zdolność uwalniania substancji leczniczej przez podłoże;
- **metoda membranowa:**
 - ✓ substancji lecznicza dyfunduje z maści poprzez błonę półprzepuszczalną (naturalną lub sztuczną) do roztworu (wody, roztworu buforowego lub izotonicznego roztworu chlorku sodowego),
 - ✓ badanie przeprowadza się w aparacie według Mutimer'a;
- **metoda ekstrakcyjna:**
 - ✓ polega na ilościowym oznaczaniu *in vitro* wyizolowanej bezpośrednio z maści substancji czynnej.

10.13.6. Badanie wielkości cząstek fazy rozproszonej

Zgodnie z Farmakopeą Polską, substancje stałe zawarte w maściach powinny być bardzo miękko sproszkowane lub zmikronizowane.

Farmakopea zaleca się określenie jednolitego rozproszenia cząstek stałych mikroskopowo, stosując mikroskop z podziałką mikrometryczną:

- na płytce szklanej należy rozprowadzić cienką warstwę maści i obserwować wielkości cząstek pod mikroskopem, stosując powiększenie 50 razy, a gdy jest to wskazane 200 lub 500 razy,
- żadna cząstka nie powinna mieć średnicy większej niż ustalony limit (zwykle do 90 µm).

10.13.7. Badanie wyglądu maści po stopieniu

W niektórych farmakopeach, w ich monografiach szczegółowych podaje badanie maści po stopieniu:

- należy stopić określoną ilość maści na łaźni wodnej i ocenić wizualnie przejrzystość i barwę powstałej cieczy.

10.13.8. Badanie czystości mikrobiologicznej produktów leczniczych

Do głównych założeń określenia jakości mikrobiologicznej produktów leczniczych należy między innymi:

- wykrycie obecności drobnoustrojów w badanej próbce (identyfikacja i charakterystyka),
- scharakteryzowanie drobnoustrojów pod względem ilościowym,
- oznaczenie aktywności przeciwdrobnoustrojowej substancji czynnych obecnych w badanej próbce (np. antybiotyków, środków konserwujących, antyseptycznych) w stosunku do testowych, referencyjnych szczepów bakterii lub grzybów.

Preparaty jałowe, to substancje, które zgodnie z wymaganiami farmakopealnymi w badaniu jałowości powinny charakteryzować się brakiem drobnoustrojów oraz ich przetrwalników. Badanie jałowości wykonuje się w warunkach aseptycznych, odpowiednio dostosowanych do użytej metody.

Dla maści do oczu, maści z antybiotykami, na rany i rozległe oparzenia wymagana jest jałowość, dlatego preparaty te podlegają badaniu jałowości.

10.13.9. Tolerancja skóry

Podłoża maściowe powinny charakteryzować się dużą czystością chemiczną i mikrobiologiczną, a także nie powinny powodować podrażnień lub odczynów alergicznych. Chora skóra wykazuje szczególną wrażliwość, nawet na substancje, które w normalnych warunkach takich reakcji nie wykazują, np.: wazelina (wazelinodermia – uogólnione stany zapalne powstałe przy długotrwałym używaniu podłoża).

Najczęściej stosowaną metodą wykrywania czynników uczulających są **testy naskórkowe** polegające na bezpośrednim kontakcie badanej substancji/produktu ze skórą. Przeprowadza się je w specjalistycznych laboratoriach.

Badania danego podłoża wykazują czy nie powoduje ono stanu zapalnego lub nasilenia stanu zapalnego oraz czy jest dobrze tolerowane przez chorego. W przypadku stwierdzenia takiego działania najczęściej dokonuje się zmiany podłoża.

11. Czopki (*Suppositoria*) i inne postaci leków do jam ciała

Farmakopea Polska wyróżnia kilka rodzajów leków recepturowych z przeznaczeniem do jam ciała:

- podawanych doodbytniczo:
 - ✓ czopki,
 - ✓ roztwory, emulsje, zawiesiny,
 - ✓ półstałe preparaty (maści, kremy, żele),
 - ✓ piany i tampony doodbytnicze,
 - ✓ proszki i tabletki do sporządzania roztworów i zawiesin doodbytniczych;
- podawanych dopochwowo:
 - ✓ globulki,
 - ✓ pręciki dopochwowe,
 - ✓ tabletki,
 - ✓ roztwory, emulsje, zawiesiny,
 - ✓ półstałe preparaty (kremy, żele),
 - ✓ piany i tampony dopochwowe,
- podawanych docewkowo:
 - ✓ pręciki.

Terminu „czopki” używa się głównie w odniesieniu do leków doodbytniczych. Leki dopochwowe częściej są nazywane **globulkami**, a docewkowe **pręcikami**.

Czopki to stała postać jednodawkowego leku gotowego lub recepturowego, stosowana zwykle doodbytniczo lub podawana do innych jam ciała (dopochwowo, docewkowo), o działaniu ogólnym lub miejscowym; mogą być również przeznaczone do celów diagnostycznych.

Zawierają jedną lub kilka substancji czynnych rozproszonych lub rozpuszczonych w odpowiednim podłożu, które może być rozpuszczalne lub rozpraszające się w płynie ustrojowym lub może ulegać topnieniu w temperaturze ciała.

Zapisy historyczne wskazują, że czopki znane były już w starożytnym Egipcie i Mezopotamii, a także w starożytnej Grecji i Rzymie. Do ich wykonania stosowano naturalne substancje: wosk, tłuszcze zwierzęce, miód, które w celach leczniczych łączono ze środkami roślinnymi. Stosowano je jako leki, ale również jak i środki antykoncepcyjne.

Wraz z postępem technologicznym (od XIX wieku) wprowadzono wiele innowacji w tej postaci leku, m.in. opracowano nowe podłoża, co umożliwiło wykorzystanie większej gamy substancji leczniczych, a także kontrolowanie ich uwalniania.

Doodbytnicza droga podania leków nie jest akceptowana przez wszystkich pacjentów. Ze względu na tradycję czy też kulturę pewne regiony nie aprobuje tej formy leczniczej, np. w krajach anglosaskich czy też północnoeuropejskich bardzo często pacjenci odmawiają aplikowania leku w tej postaci.

Czopki są popularnym sposobem podawania leków, zwłaszcza w przypadku schorzeń jelitowych i odbytniczych. Ich charakterystyczne cechy sprawiają, że są skutecznym i bezpiecznym sposobem dostarczania substancji czynnej do organizmu. Ta forma leku jest polecana zwłaszcza w przypadku trudności z połykaniem lub niemożliwością podawania leków doustnie (dzieci, osoby leżące, nieprzytomne lub wymiotujące, osoby starsze).

W zależności od miejsca podania czopki charakteryzują się:

- odpowiednim kształtem i masą,
- określoną dawkę substancji leczniczych,
- określonym działaniem farmakologicznym.

Cechy odróżniające czopki od innych postaci leków:

- wygląd - zazwyczaj mają kształt małego cylindra lub stożka, który ułatwia ich aplikację,
- miejsce podania - np. czopki doodbytnicze są wprowadzane do organizmu przez odbyt, gdzie substancje lecznicze są wchłaniane przez błonę śluzową odbytnicy i dostają się do krwiobiegu,
- podłoże - odpowiednie podłoże umożliwia stabilność, łatwą aplikację i zakładane uwalnianie substancji czynnej,
- rozpuszczalność - podłoża mają właściwości rozpuszczalne lub też substancje czynne uwalniają się z nich w kontakcie z błoną śluzową odbytnicy lub wewnątrz jelit, co pozwala na wchłanianie leku przez tkanki i dostarczenie go do krwiobiegu,
- skoncentrowane działanie - substancje lecznicze są dostarczane bezpośrednio do wyznaczonego miejsca, np. w przypadku chorób jelitowych dostarczają lek bezpośrednio do obszarów objętych stanem zapalnym,
- szybkie i skuteczne działanie - ich podanie umożliwia szybkie wchłanianie substancji czynnej przez błonę śluzową,
- działanie miejscowe i ogólnoustrojowe - mogą mieć zastosowanie zarówno lokalne, działając na określony obszar ciała, jak i ogólnoustrojowe, dostarczając substancję czynną do krwiobiegu.

W zależności od zastosowanych kryteriów czopki najczęściej dzieli się od:

- przeznaczenia:
 - ✓ **czopki doodbytnicze** - *Suppositoria analia*,
 - ✓ **czopki dopochwowe**, gałki dopochwowe, globulki - *Suppositoria vaginalia* (syn. *Globuli vaginales*, *Ovula vaginalia*),
 - ✓ **pręciki** - *Suppositoria urethralia* (syn. *Bacilli medicati*, *Styli*);
- wprowadzenia substancji leczniczej do podłoża czopkowego - substancja lecznicza może być:
 - ✓ rozpuszczona,
 - ✓ zawieszona,

- ✓ zemulgowana w podłożu czopkowym;
- zastosowanego podłoża czopkowego:
 - ✓ czopki na podłożu lipofilowym nierozpuszczalnym w wodzie,
 - ✓ czopki na podłożu hydrofilowym rozpuszczalnym w wodzie.

11.1. Preparaty lecznicze podawane doodbytniczo

11.1.1. Czopki doodbytnicze - *Suppositoria analia* (monografia FP „Rectalia”)

Charakterystyka czopków doodbytniczych:

- posiadają kształt stożkowaty, walcowaty z zaokrąglonym jednym końcem lub torped (dwustronnie zaokrąglony walec), o długości 1 – 3 cm, o średnicy w najszerszym miejscu 1 – 1,5 cm;
- masa czopków różni się w zależności od wieku osoby, dla której są one przeznaczone i zwykle wynosi dla dorosłych od 2 do 3 g, a dla dzieci ok. 1 g (jeśli nie jest to sprecyzowane przez lekarza, wykonuje się czopki o masie 1 g dla dzieci i 2 g dla dorosłych);
- zalety podania czopków:
 - ✓ postać leku przeznaczona do umieszczenia w odbytnicy, gdzie substancje lecznicze są wchłaniane przez błonę śluzową odbytnicy i dostają się do krwiobiegu,
 - ✓ pominięcie podania doustnego lub pozajelitowego:
 - możliwość aplikowania substancji leczniczych drażniących przewód pokarmowy, rozkładających się w kwaśnym środowisku soku żołądkowego lub ulegających enzymatycznej degradacji w jelitach,
 - substancje lecznicze nie ulegają efektowi pierwszego przejścia w wątrobie, dlatego po podaniu doodbytniczym możliwe jest wchłonięcie 50-70% leku bezpośrednio do krążenia ogólnego,
 - zastąpienie wstrzyknięć eliminuje możliwości wystąpienia przypadku wszczepiennego zapalenia wątroby,
 - działanie miejscowe - wywołujące lepszy efekt leczniczy niż podanie per os (choroba Leśniewskiego-Crohna),
 - ✓ możliwość podania leku pacjentom leżącym, nieprzytomnym, cierpiącym na uporczywe wymioty lub z niemożnością połykania (dysfagia),
 - ✓ możliwość podania leku pacjentom geriatrycznym i pediatrycznym;
- wady podania czopków:
 - ✓ różna szybkość wchłaniania leku (częściowo zależna od formy podania),
 - ✓ wrażliwość na wysoką temperaturę - czopki w cieple ulegają deformacji, która uniemożliwia ich aplikację,
 - ✓ nierównomierne rozmieszczenie substancji czynnej w czopku - w trakcie procesu produkcyjnego może nastąpić sedymentacja substancji leczniczej, co prowadzi do nierównomiernego rozłożenia jej w czopku (tylko w czopkach wadliwie wykonanych),

- ✓ aplikacja trudna do wykonania dla niektórych pacjentów, np. z niesprawnymi palcami rąk,
- ✓ droga podania doodbytniczego przez część pacjentów jest uważana za nieestetyczną.

Czopki stosuje się w celu uzyskania działania miejscowego lub ogólnego:

- działanie miejscowe:
 - ✓ czopki mogą działać miejscowo uwalniając substancję leczniczą w miejscu podania:
 - substancje lecznicze działające w miejscu aplikacji to zwykle substancje: o działaniu przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybiczym, niwelujący świąd i podrażnienia, przeciwzapalnym czy ściągającym, (np.: chemioterapeutyki, antybiotyki, hormony, środki zakwaszające, tanina, wyciągi garbnikowe, zasadowe sole bizmutu, tlenek cynku, rezorcynol, balsam peruwiański, wyciągi roślinne o działaniu uszczelniającym naczynia krwionośne),
 - można je łączyć z lekami miejscowo znieczulającymi i antyseptycznymi - zastosowanie głównie stanach zapalnych błon śluzowych odbytnicy i przy hemoroidach,
 - działanie przeczyszczające - polega na pobudzeniu wydzielania śluzu przez jelito grube, co powoduje rozcieńczenie treści jelita i pobudzenie perystaltyki. Działanie takie wywierają m.in.: bisakodyl, glicerol, stężone roztwory sorbitolu, mydło, a także tzw. czopki musujące z wodorowęglanem sodu;
- działanie ogólne:
 - ✓ występuje, gdy substancja lecznicza po uwolnieniu z czopka i resorpcji poprzez błonę śluzową odbytnicy, dostanie się do układu krwionośnego,
 - ✓ dogodna forma leku dla substancji leczniczych powodujących podrażnienie żołądka lub rozkładających się w soku żołądkowym czy też ulegających w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia powodującego unieczynnienie substancji aktywnej,
 - ✓ substancje lecznicze o działaniu ogólnym wykazują najczęściej właściwości:
 - przeciwwymiotne (np. chlorpromazyna),
 - przeciwgorączkowe (np. paracetamol),
 - przeciwbólowe (np. paracetamol, ibuprofen, naproksen, diklofenak, ketoprofen, meloksykam),
 - przeciwbakteryjne (np. metronidazol),
 - przeciwhistaminowe (np. prometazyna),
 - uspokajające np. (fenobarbital),
 - przeciwzapalne (np. ibuprofen, naproksen, ketoprofen, meloksykam, diklofenak).

Biorąc pod uwagę miejsce podania, ta postać leku farmaceutycznego powinna spełniać szczególne warunki dotyczące czystości mikrobiologicznej:

- czopki zawierające w swoim składzie antybiotyki muszą cechować się jałowością.

Wchłanianie substancji leczniczych drogą doodbytniczą

Po podaniu czopka doodbytniczego substancja lecznicza ulega rozpuczeniu i uwalnia się w płynie odbytniczym. Na proces uwalniania leku wpływ mają:

- czynniki fizykochemiczne substancji leczniczej, takie jak:
 - ✓ wielkość cząsteczek substancji leczniczej zawieszonej w czopku,
 - ✓ rozpuszczalność i stężenie substancji leczniczej w płynie odbytniczym,
 - ✓ współczynniki podziału lipid/woda,
 - ✓ temperatura topnienia lipofilowego podłoża czopkowego,
 - ✓ zdolność rozprzestrzeniania się w odbytnicy stopionej masy,
 - ✓ lepkość podłoża,
 - ✓ obecność tenzydów;
- warunki anatomiczne – fizjologiczne:
 - ✓ mała powierzchnia,
 - ✓ bogate ukrwienie,
 - ✓ powierzchnia nabłonka pokryta śluzem i wypełniona płynem odbytniczym.

Krew z odbytnicy odprowadzana jest trzema żyłami: z części dolnej i środkowej - żyłą odbytniczą dolną i środkową do krążenia ogólnego, a z części górnej - żyłą odbytniczą górną do krążenia wrotnego i po przejściu przez wątrobę do krążenia ogólnego:

- dzięki takiemu układowi żył substancja lecznicza może w znacznej mierze omijać wątrobę (50-70%), w której ulegałaby efektowi pierwszego przejścia, tj. zmetabolizowaniu znacznej jej części w wątrobie, a przez to obniżenie jej stężenia w organizmie,
- substancja czynna uwolniona z czopka wchłania się przez błonę śluzową odbytnicy (na drodze dyfuzji biernej przez lipofilowy nabłonek błony śluzowej) i drogą żyły brzusznej środkowej i dolnej trafia od razu do krążenia ogólnego – zwiększa to jej biodostępność w przypadku wolniejszego metabolizmu,
- stężenie leku we krwi po podaniu doodbytniczym utrzymuje się na jednakowym poziomie przez kilka godzin,
- dzięki układowi naczyń krwionośnych i limfatycznych wokół odbytnicy resorpcja substancji leczniczych podawanych doodbytniczo jest szybka,
- resorpcja ta jest szybsza niż podanie tabletki, ale wolniejsza w porównaniu do wstrzyknięcia lub podania leku doustnie w formie roztworu.

Czopek składa się z substancji leczniczej rozpuszczonej lub zawieszonej w podłożu czopkowym oraz z substancji pomocniczych:

- substancje czynne powinny być równomiernie rozproszone w podłożu lipidowym topiącym się w temperaturze ciała ludzkiego lub w podłożu hydrofilowym łatwo rozpuszczającym się w wydzielinach z błon śluzowych:
 - ✓ substancje hydrofilowe zawieszone w lipofilowym podłożu czopkowym są z niego łatwiej uwalniane niż rozpuszczone lub zemulgowane w nim substancje lipofilowe,
 - ✓ podłoże hydrofilowe powinno rozpuszczać się w cieczy odbytnicy, proces przebiega powoli ze względu na małą objętość płynu śluzowego (1-3 ml),
 - ✓ zmniejszenie cząstek substancji leczniczej na ogół przyspiesza jej uwalnianie;

- podłoże czopkowe:
 - ✓ typ podłoża decyduje o kierunku wchłaniania:
 - masło kakaowe i podłoża rozpuszczalne w wodzie rozprzestrzeniają się po całej odbytnicy, tak że wchłanianie zachodzi przez wszystkie żyły odbytnicze,
 - podłoża triglicerydowe, zwłaszcza z dodatkiem emulgatorów, pozostają w dolnej części odbytnicy – wchłanianie odbywa się wyłącznie przez żyłę główną dolną, z pominięciem wątroby;
- substancje pomocnicze:
 - ✓ jeżeli to konieczne mogą być dodane substancje pomocnicze, takie jak substancje rozcieńczające, adsorbujące, powierzchniowo czynne, poślizgowe, środki konserwujące oraz barwniki:
 - np. dodatek substancji powierzchniowo czynnych (tenzydu) może wpływać na rozprzestrzenianie się podłoża i ułatwiać kontakt substancji leczniczej z błoną odbytnicy, a tym samym przyspieszać resorpcję,
 - ilość tenzydu musi być dokładnie określona, użyty w zbyt dużym stężeniu może utrudniać wchłanianie przez zamknięcie substancji w miceli lub przez utworzenie niewchłanianego kompleksu.

Dla niektórych substancji leczniczych maksymalne dawki doodbytnicze są podane w tabeli farmakopealnej. Jeżeli w monografii nie ma doodbytniczych dawek maksymalnych, to przyjmuje się maksymalne dawki doustne. Uzasadnia się to w ten sposób, że szybkość wchłaniania substancji leczniczej po podaniu doodbytniczym jest podobna jak po podaniu doustnym.

11.1.2. Kapsułki doodbytnicze:

- to żelatynowe kapsułki o podłużnym lub wrzecionowatym kształcie i wymiarach: 20-45 mm długości i 8-12 mm szerokości,
- skład:
 - ✓ płynny lek lub roztwór substancji leczniczej (rozpuszczonej lub zawieszonej), z których trudno jest wykonać czopki,
 - odpowiednio rozdrobniona lub zmikronizowana substancja czynna jest rozpuszczana lub zawieszana w oleju roślinnym (np. sojowym, słonecznikowym, rzepakowym) lub parafinie ciekłej,
 - ✓ celem ułatwienia aplikacji żelatynowa powierzchnia kapsułek powlekana jest odpowiednią mieszaniną makrogoli z dodatkiem octanu poliwinylu i mono- i dioleinianu glicerolu,
- zastosowanie: działanie ogólne – przeciwreumatyczne, przeciwgorączkowe, uspokajające lub przeciwwymiotne.

11.1.3. SUPPO-KAPS:

- forma pośrednia między kapsułkami a czopkami doodbytniczymi,
- kapsułka jest bowiem zamknięta w czopku, co umożliwia łączenie w jednym preparacie substancji leczniczych wykazujących wzajemną interakcję,

- rzadko stosowana postać leku ze względu na skomplikowaną technologię wytwarzania.

11.1.4. Roztwory, emulsje i zawiesiny doodbytnicze

Roztwory, emulsje i zawiesiny doodbytnicze to preparaty płynne, najczęściej jednodawkowe o działaniu miejscowym, ogólnym lub diagnostycznym:

- zawierają jedną lub kilka substancji leczniczych rozpuszczonych albo zawieszonych najczęściej w wodzie, glicerolu makrogolu lub olejach,
- mogą zawierać substancje pomocnicze, np. regulatory lepkości i pH, współrozpuszczalniki, solubilizatory, stabilizatory zawiesin i emulsji,
- opakowania: miękkie, cienkościennie pojemniki (butelki) z tworzywa sztucznego (polietylen), zaopatrzone w kaniule z kapturkiem,
- w zależności od ilości podawanego preparatu i zawartych w nim substancji leczniczych dzielone są na:
 - ✓ wlewy doodbytnicze,
 - ✓ mikrowlewki.

Wlewy doodbytnicze mają postaci roztworów wodnych lub zawiesin substancji leczniczych, rzadko roztworów olejowych:

- wprowadzany wlew powinien być ogrzany do temperatury ciała,
- wykorzystywane są głównie w celu wywołania działania miejscowego, przeważnie przeczyszczającego lub przeciwzapalnego:
- **wlewy o działaniu przeciwzapalnym (retencyjne):**
 - ✓ mają postać wodnych zawiesin lub roztworów,
 - ✓ substancjami czynnymi są m.in.: mesalazyna, betametazon, budesonid lub octan hydrokortyzonu,
 - ✓ wlewy-zawiesiny zawierają substancje stabilizujące (np. karbomer, guma ksantynowa),
 - ✓ zasięg rozprzestrzeniania się wlewu zależy od objętości podanego roztworu i obecności substancji ułatwiających rozprzestrzenianie preparatu,
 - ✓ aplikowane są w ilości ok. 100-150 ml i powinny utrzymywać się w świetle jelita grubego przez 30-60 minut,
 - ✓ zastosowanie: w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego - dzięki dużej objętości stosowanego płynu, dochodzi do kontaktu substancji leczniczej z dużą powierzchnią, zarówno błony śluzowej odbytnicy jak i jelita grubego,
 - ✓ opakowane: butelki o objętości 100-250 ml;
- **wlewy o działaniu przeczyszczającym (wlewy ewakuacyjne, lewatywy):**
 - ✓ zawierają substancje mające ułatwić wypróżnianie w przypadku zaparc lub do oczyszczenia odbytnicy, przed niektórymi badaniami diagnostycznymi lub w stanach okołoperacyjnych, w celu oczyszczenia jelita grubego z zalegających w nim mas kałowych,
 - ✓ na ogół w ich skład wchodzi substancje rozmiękczające masy kałowe, takie jak:

- środki osmotycznie czynne: chlorek sodu, wodorowęglan sodu, mono- i difosforan, gliceryna, sorbitol,
 - środki osmotycznie czynne na skutek odciągania wody z tkanek zapobiegają wchłanianiu wody w jelicie grubym, powodując zmiękczenie i zwiększenie mas kałowych, co w efekcie prowadzi do wypróżnienia,
 - środki powierzchniowo czynne: dokusan potasu, parafina ciekła, mydło, oleje roślinne:
 - środki powierzchniowo czynne ułatwiają penetrację wody do mas kałowych, jednakże mogą działać drażniąco,
 - oleje - zmiękczą masę kałową oraz pokrywają powierzchnię błony śluzowej śliską warstwą, ułatwiając wypróżnienie;
- **mikrowlewki doodbytnicze:**
 - ✓ stosowane objętości 1-15 ml, najczęściej dla dziecka 2 – 3 ml, a dla dorosłych 5 – 7 ml,
 - ✓ wykorzystywane są głównie w celu wywołania działania ogólnego:
 - substancje lecznicze są najczęściej rozpuszczalne w wodzie (kwas walproinowy, indometacyna, wodzian chloralu, diazepam),
 - substancje pomocnicze:
 - roztwory wodne substancji trudno rozpuszczalnych (np. diazepam) zawierają dodatkowo współrozpuszczalniki (etanol, glikol propylenowy) lub solubilizatory (te działają dodatkowo jako promotory wchłaniania ułatwiając adsorpcję leku do krążenia ogólnego),
 - substancje zwiększające lepkość mają dodatkowo właściwości mukoadhezyjne, co przyczynia się do przedłużenia działania leku w odbytnicy,
 - ✓ mogą zawierać też substancje o działaniu miejscowym:
 - przeciwzapalnym - z mesalazyną, np., zawiesina doodbytnicza *Salofalk* zawierająca 4 g mesalazyny na 60 ml płynu czy zawiesina doodbytnicza *Pentasa* zawierająca 1 g mesalazyny na 100 ml płynu - stosowane w leczeniu chorób zapalnych jelit,
 - przeczyszczającym - substancje podobne jak w przypadków wlewów,
 - ✓ mogą zawierać dodatek środków konserwujących, np.: kwas askorbowy, parabeny, benzoesan sodu - zapewniają trwałość biologiczną wodnych preparatów.

11.1.5. Inne półstałe preparaty doodbytnicze

11.1.5.1. Maści lipofilowe, kremy i żele

Zastosowanie maści lipofilowych, kremów i żeli zwykle ograniczone jest do działania miejscowego:

- stosowane są maści m.in. z eskuliną, tribenozydem, solami bizmutu lub wyciągami roślinnymi,

- do maści stosowane jest podłoże lipofilowe; do kremów – podłoża hydrofilowe,
- zastosowanie: działanie miejscowe, np. w stanach zapalnych błony śluzowej odbytnicy, na hemoroidy - zmniejszają stan zapalny i obrzęk,
- opakowania: jednodawkowe lub wielodawkowe (tuby).

11.1.5.2. Tabletki (*Compressi rectales*):

- nie są wymienione w monografii farmakopealnej „Rectalia”,
- rozpadają się bardzo wolno, co jest związane z niską ilością płynu odbytniczego,
- przykład: tabletki musujące o działaniu przeczyszczającym – tabletki pod wpływem płynu odbytniczego wydzielają dwutlenek węgla, co stymuluje defekację.

11.1.5.3. Piany doodbytnicze:

- preparaty występują w pojemnikach pod ciśnieniem, zaopatrzonych w odpowiedni aplikator,
- w postaci piany w Polsce podaje się *Budezonid (Budenofalk)*, przy leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, ograniczonego do odbytnicy i esicy. W innych krajach stosuje się również pianki z prednizolonem, a także z mesalazyną,
- stosowane są też pianki posiadające fizjologiczne pH skóry pozbawione drażniących detergentów i mydła:
 - ✓ zawierają składniki roślinne (np. wyciągi z aloesu),
 - ✓ działanie/zastosowanie:
 - działają antybakteryjnie, nawilżająco, kojąco, wspomagają regenerację podrażnień; stosowane do oczyszczania odbytu i jego okolic, bez wywoływania podrażnień,
 - piany nie wyciekają, a pacjent nie musi pozostawać nieruchomo po ich zastosowaniu; po zaniku piany na błonie śluzowej pozostaje tzw. film lipofilowy,
- jako propelenty używane są skroplone gazy (propan, butan, izobutan),
- rzadko stosowana postać leku.

11.1.5.4. Tampony doodbytnicze:

- są to preparaty, które sporządza się poprzez nasączenie substancją leczniczą nośnika, jak: celulozę, kolagen, silikon; *przykładowo*: tampony doodbytnicze z borowiną,
- nietoksyczne i dermatologicznie nieszkodliwe, wytwarzane są w różnych kształtach i rozmiarach,
- zastosowanie: w okresie pooperacyjnym (hemoroidy, rekonstrukcja plastyczna kanału odbytu itp.), w przypadkach nietrzymania stolca.

11.2. Preparaty lecznicze podawane dopochwowo

11.2.1. Czopki dopochwowe, gałki dopochwowe, globulki - *Suppositoria vaginalia* (syn. *Globuli vaginales*, *Ovula vaginalia*); monografia FP „*Vaginalia*”:

- nazywane też gałkami dopochwowymi lub globulkami;
- mają kształt kulisty lub owalny (jajowaty);
- masa jednej globulki różni się w zależności od wieku osoby, dla której są one przeznaczone i wynosi dla dorosłych od 2 do 5 g, a dla dzieci ok. 1 g (zwykle, jeśli nie jest to sprecyzowane przez lekarza, wykonuje się globulki o masie 1 g dla dzieci i 3 g dla dorosłych);
- działają głównie miejscowo:
 - ✓ przeciwbakteryjnie, przeciwgrzybiczo, przeciwbólowo, przeciwzapalnie, ściągająco, nawilżająco i antykoncepcyjnie,
 - ✓ z powodu dobrego unaczynienia pochwy istnieje możliwość przedostania się substancji leczniczej do krążenia ogólnego (mogą wystąpić powikłania);
- działanie ogólne:
 - ✓ niekiedy substancje czynne podawane dopochwowo wywierają działanie ogólne, np. progesteron, estrogen, analogi prostoglandyn;
- poza substancjami leczniczymi globulki mogą zawierać substancje zakwaszające (kwas mlekowy, kwas borowy), które przywracają prawidłowe pH pochwy:
 - ✓ dodatek niektórych substancji (np. kwas mlekowy, glukoza, laktoza, sorbitol) stanowi pożywkę dla bakterii *Lactobacillus acidophilus*, odpowiedzialnych za przemianę glikogenu w kwas mlekowy. Obecność kwasu mlekowego warunkuje kwaśny odczyn środowiska pochwy, co zapewnia właściwą barierę przed zakażeniami bakteryjnymi;
- globulki zawierające w swoim składzie antybiotyki muszą cechować się jałowością.

11.2.2. Pręciki dopochwowe - *Bacilli vaginales* (syn. *Styli vaginales*):

- są zmodyfikowaną postacią globulek o kształcie pręcików,
- są najmniejszą grupą czopków, przeznaczoną dla dziewczynek,
- wymiary: 2 - 3 cm długości, 3 - 5 mm średnicy i o masie 0,5 - 1g,
- podłoże: masa żelatynowo-glicerolowa (jak w globulkach),
- działanie wyłącznie miejscowe, głównie: przeciwbakteryjnie, przeciwzapalnie (np. chemioterapeutyki, antybiotyki, sulfonamidy, kwas borowy i substancje antyseptyczne),
- nie są produkowane przemysłowo, a jedynie wykonywane w ramach receptury aptecznej.

11.2.3. Tabletki dopochwowe:

- otrzymywane w procesie tabletkowania, płaskie, o kształcie owalny lub o zbliżonym do migdału oraz o gładkiej powierzchni i brzegach,
- jako substancję wypełniającą stosuje się głównie laktozę będącą substratem dla bakterii z rodziny Lactobacillus,
- masa jednej tabletki wynosi ok. 3,0 g (są większe od tabletek doustnych),
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ podobnie jak globulki, stosowane są głównie w stanach zapalnych pochwy, infekcjach oraz w celach antykoncepcyjnych,
 - ✓ w płynie w pochwie ulegają powolnemu rozpadowi uwalniając substancje leczniczą,
 - ✓ zarówno w rdzeniu jak i w otoczce mogą zawierać polimery bioadhezyjne (np. karbomer, hydroksypropyloceluloza, karmeloza sodowa), które wydłużają czas przebywania substancji leczniczej w pochwie,
 - ✓ tabletki ze środkami antykoncepcyjnymi zawierają substancje plemnikobójcze i/lub substancje wytwarzające pianę, która dodatkowo stanowi barierę mechaniczną dla plemników:
 - w celu wytwarzania piany stosuje się węglany lub wodorowęglany oraz kwasy organiczne (alginowy, cytrynowy, winowy), dzięki czemu w połączeniu z wodą następuje wydzielenie dwutlenku węgla,
 - stosowany kwas borowy ma na celu utrzymanie kwaśnego pH w pochwie,
- tabletki zapewniają większą stabilność postaci i większy komfort stosowania (nie brudzą bielizny).

11.2.4. Kapsułki dopochwowe:

- twarde lub miękkie żelatynowe kapsułki podobne do doustnych, o różnym kształcie (najczęściej jajowaty),
- przypominają kapsułki doodbytnicze, a główna różnica dotyczy zawartych w nich substancji czynnych - najczęściej stosowane są kapsułki zawierające pałeczki kwasu mlekowego, w celu przywracania flory bakteryjnej pochwy.

11.2.5. Półstałe preparaty dopochwowe:

- zaliczamy do nich kremy hydrofilowe i żele, rzadziej maści hydrofilowe, o odpowiednich właściwościach reologicznych (szybkie rozprzestrzenienie się na powierzchni),
- nie mogą zawierać substancji emulgujących, które mogłyby podrażniać błonę śluzową pochwy,
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ w celu wywołania działania miejscowego lub ogólnego,
 - ✓ zastosowane w żelach polimery (np. karbomer, karmeloza sodowa), mogą mieć właściwości mukoadhezyjne, co powoduje wydłużenie czasu kontaktu substancji leczniczej z błoną śluzową,

- ✓ do nawilżenia pochwy stosowane są też żele bez substancji czynnych,
- ✓ kremy i żele ze względu na zawartość wody powinny zawierać środki konserwujące,
- ✓ jako podłoża często stosowane są makrogole, które dobrze mieszają się z wydzieliną w pochwie i dodatkowo wykazują działanie solubilizujące substancję czynną,
- opakowania: tuby wielodawkowe o pojemności 15-30 g lub jednodawkowe o pojemności 3 - 5 g, z aplikatorami lub diafragmą antykoncepcyjną.

11.2.6. Tampony dopochwowe:

- lecznicze tampony dopochwowe, podobnie jak tampony doodbytnicze są preparatami stałymi, jednodawkowymi, przeznaczonymi do stosowania tylko w określonym czasie, po którym powinny być usunięte (okres aplikacji do kilku godzin),
- tampon składa się z odpowiedniego materiału (np. celuloza, kolagen, silikon) nasączonego roztworem substancji leczniczej (np. w celu utrzymania prawidłowego pH albo tampony probiotyczne stosowane w okresie menstruacyjnym),
- tampony do higieny intymnej wykonane są z organicznej bawełny o dużej chłonności; nie zawierają perfum, które mogą powodować stany zapalne i alergię; czasami stosowane jest bielenie nadtlenkiem wodoru.

11.2.7. Roztwory, emulsje i zawiesiny dopochwowe:

- przeznaczone do działania miejscowego, do irygacji lub do celów diagnostycznych,
- preparaty jednodawkowe wyposażone w aplikator,
- często sporządzane *ex tempore* z tabletek do sporządzania roztworów.

11.2.8. Płyny do irygacji:

- są wodnymi roztworami lub są to roztwory przygotowywane *ex tempore* z tabletek, proszków lub koncentratów,
- zastosowanie:
 - ✓ w celach leczniczych lub profilaktycznych; wykazują działanie przeciwzapalne, rzęsistkobójcze, przeciwgrzybicze, ściągające, miejscowo znieczulające; dzięki substancjom zakwaszającym przywracają fizjologiczne pH pochwy,
 - ✓ stosuje się m.in. benzydaminę, chlorek benzalkoniowy, parabeny, chlorotymol, klotrimazol, kwas mlekowy,
- płynny do irygacji stosowane po zabiegach chirurgicznych muszą być jałowe.

11.2.9. Inne preparaty dopochwowe (antykoniecznyjny)

Wśród preparatów antykoniecznyjnych stosowane są też m.in. piany, filmy polimerowe, gąbki dopochwowe i systemy o przedłużonym uwalnianiu:

- **piany dopochwowe:**
 - ✓ tworzone są z emulsji o/w,
 - ✓ najczęściej to preparaty antykoniecznyjne zawierające środki plemnikobójcze, ale również jako nośniki środków miejscowo znieczulających lub przeciwbakteryjnych,
 - ✓ postać leku rzadko stosowana;
- **filmy polimerowe dopochwowe:**
 - ✓ preparaty jednodawkowe w postaci cienkich bezbarwnych, miękkich błon polimerowych, zazwyczaj w kształcie kwadratu,
 - ✓ matrycę tworzą polimery mukoadhezyjne, rozpuszczalne w płynie pochwy (np. poliakrylany, alkohol poliwinylowy, pochodne celulozy),
 - ✓ wytwarza się je metodą wylewania roztworu polimeru ze składnikiem aktywnym rozpuszczonym lub zawieszonym, a następnie odparowaniu rozpuszczalnika,
 - ✓ zawierają substancje lecznicze lub plemnikobójcze, które uwalniają się po rozpuszczeniu polimeru oraz dodatkowo substancje pomocnicze, jak np. współrozpuszczalniki, plastyfikatory czy substancje barwiące;
- **gąbki dopochwowe:**
 - ✓ zbudowane są z pianki poliuretanowej (kształt okrągły, lekko wklęsły),
 - ✓ zawierają środki plemnikobójcze (m.in. chlorek benzalkoniowy, nonoksynol-9), pełnią też rolę bariery mechanicznej przeciwko plemnikom,
 - ✓ mniej brudzące od kremów, żeli czy pian, ale też od nich mniej skuteczne;
- **hormonalne systemy antykoniecznyjne o przedłużonym uwalnianiu:**
 - ✓ mają postać elastycznych, przezroczystych pierścieni o różnych kształtach, najczęściej o grubości 4 mm i średnicy zewnętrznej ok. 50 mm; zbudowanych z 2 polimerów: poliuretanu (wewnętrzny rdzeń) oraz kopolimeru etylenu i octanu winylu (tworzą membranę zewnętrzną). W rdzeniu znajdują się rozpuszczone hormony (np. etynyloestradiol i etonogestrel),
 - ✓ uwalnianie następuje na skutek powolnej dyfuzji substancji aktywnej z matrycy, a wpływ na kontrolę szybkości uwalniania uzyskuje się dzięki zastosowaniu różnej grubości warstwy polimerowej,
 - ✓ zastosowanie: zazwyczaj w celu antykoniecznyjny.

11.3. Preparaty lecznicze podawane docewkowo

Pręciki - *Suppositoria urethralia* (syn. *Baccili urethrales*, *Styli urethrales*, *Cereoli*); monografia FP „*Styli*”:

- zwane też czopkami docewkowymi,
- mają kształt pręcików, pałeczek o zaokrąglonym końcu, o długość: 4 - 8 cm, średnicy: ok. 2 mm i masie 1 - 3 g,
- podłoże hydrofilowe (np. makrogolowe), olej kakaowy – ulega powolnemu rozpuszczaniu po aplikacji;
- działanie wyłącznie miejscowe, głównie: przeciwbakteryjnie, przeciwzapalnie, ściągające, miejscowo znieczulające, hormonalne,
- nie są produkowane przemysłowo, a jedynie wykonywane w ramach receptury aptecznej.

11.4. Podłoża czopkowe

Podłoża czopkowe są substancjami lub mieszaninami substancji, stanowiącymi środowisko, w którym umieszcza się substancję leczniczą. Ich zadaniem jest nadawanie czopkom odpowiedniego kształtu i właściwości. Właściwy dobór podłoża wpływa na jakość sporządzonego preparatu, jego cechy aplikacyjne oraz na uwalnianie i skuteczność działania podawanych substancji czynnych.

Wymagania stawiane podłożom czopkowym

Podłoże czopkowe powinno:

- umożliwiać formowanie czopków metodą wytłaczania bez ogrzewania lub metodą wylewania stopionej masy,
- topić się w temperaturze ludzkiego ciała lub ulegać rozpuszczeniu w wydzielinach błon śluzowych,
- łatwo uwalniać substancję leczniczą,
- charakteryzować się małą rozpiętością między temperaturą topnienia (t_t) a temperaturą krzepnięcia (t_k), ponieważ umożliwia to szybkie zastyganie stopionego podłoża,
- podczas krzepnięcia zmniejszać swoją objętość (tzw. zjawisko kontrakcji), co ułatwia wyjmowanie czopków z formy,
- powinno posiadać odpowiednie właściwości reologiczne - zachowywać odpowiednią konsystencję w temperaturze pokojowej, nie ulegać deformacji,
- w stanie stopionym wykazywać odpowiednią lepkość, zapewniającą równomierne rozmieszczenie substancji leczniczej w określonych dawkach i zapobiegającą sedymentacji zawieszonej w niej substancji leczniczej (substancje lecznicze powinny być rozpuszczone lub równomiernie rozproszone w podłożu),
- dobrze emulgować ciecze hydro- i lipofilowe,
- wykazywać trwałość chemiczną:
 - ✓ *przykładowo:* produkty utleniania mogą działać drażniaco na błonę śluzową oraz wpływać na rozkład substancji czynnych,
- być dobrze tolerowane,
- nie wykazywać własnego działania.

11.4.1. PODZIAŁ PODŁOŻY

Wśród stosowanych podłoży czopkowych wyróżnić można dwie grupy:

- podłoża lipofilowe, nierozpuszczalne w wodzie:
 - ✓ naturalne glicerydy (olej kakaowy),
 - ✓ półsyntetyczne glicerydy kwasów tłuszczowych,
 - ✓ mieszaniny różnych estrów i alkoholi;
- podłoża hydrofilowe, rozpuszczalne w wodzie i płynach ustrojowych (wydzielinach błon śluzowych).

11.4.1.1. Podłoża lipofilowe

Podłoża lipofilowe to mieszaniny lipidów topiących się w temperaturze ciała, stosowane głównie do produkcji czopków, rzadziej globulek. Istotne są właściwości emulgujące i zdolność absorbowania wody, co jest niezbędne przy wykonywaniu czopków z płynną substancją lub roztworem, a także do emulgowania podłoża z płynem śluzowym. Substancja lecznicza uwalnia się z masy czopkowej upłynnionej w wyniku stopienia w jamie ciała.

Stosowanie podłoży tłuszczowych wskazane jest w przy wzmożonym wydzielaniu błon śluzowych, gdyż w takim przypadku podłoże hydrofilowe spowodowałoby nasilenie i tak zwiększonego wydzielania.

11.4.1.1.1 Naturalne glicerydy

Olej kakaowy (*Oleum cacao*, *Butyrum cacao*, Masło kakaowe):

- właściwości:
 - ✓ stanowi naturalny tłuszcz otrzymywany z nasion kakaowca (*Theobroma cacao*) przez wytłoczenie na ciepło,
 - ✓ pod względem chemicznym jest mieszaniną triglicerydów zawierających nasycone i nienasycone kwasy tłuszczowe, głównie: kwas stearynowy, palmitynowy, oleinowy oraz laurynowy i linolenowy - skład ten gwarantuje odpowiednią konsystencję podłoża w temperaturze pokojowej,
 - ✓ nie zawiera wolnych kwasów tłuszczowych, dlatego nie jest charakteryzowane liczbą hydroksylową,
 - ✓ występuje w postaci żółtobiałych brył lub w postaci zmielonej (wiórki),
 - ✓ charakteryzuje się odpowiednią plastycznością, dzięki czemu nadaje się do formowania czopków wszystkimi metodami,
 - ✓ temperatura topnienia (30 – 35 °C), mięknie w temperaturze 30 °C, a topi się w temperaturze ciała,
 - ✓ olej kakaowy może występować w czterech odmianach polimorficznych (co jest jego wadą) samorzutnie przechodzących jedna w drugą i różniących się temperaturą topnienia; odmiana polimorficzna β ma najwyższą

- temperaturę topnienia i jest jednocześnie najtrwalsza, pozostałe są nietrwałe i wolno stygnące;
- działanie/zastosowanie: w recepturze aptecznej olej kakaowy jest najczęściej stosowanym w Polsce podłożem lipidowym do sporządzania czopków:
 - ✓ łatwo uwalnia zawieszone w nim substancje lecznicze w temperaturze ciała,
 - ✓ nie zawiera lipidów amfifilnych i nie ma właściwości emulgujących, w związku z tym nie miesza się z płynem odbytniczym, co ogranicza dyfuzję leku do błony śluzowej odbytnicy,
 - ✓ charakteryzuje go mała liczba wodna (l.w. 20-30), stąd w celu zwiększenia absorpcji wody dodaje się polisorbaty albo niejonowe surfaktanty (5-10%),
 - ✓ niektóre substancje lecznicze (wodzian chloralu, mentol, tymol, olejki eteryczne) obniżają temperaturę masła kakaowego, wówczas stosuje się niewielki dodatek składnika utwardzającego, np. białego wosku lub olbrotu,
 - ✓ nie wykazuje działania alergizującego i drażniącego.

Tabela 25. Odmiany polimorficzne oleju kakaowego.

Odmiana polimorficzna	Temperatura topnienia (°C)
γ	18
α	21-22
β'	28-31
β	34,5

Wady oleju kakaowego jako podłoża czopkowego:

- w czasie ogrzewania oleju kakaowego powstają wolno zastygające metastabilne odmiany polimorficzne:
 - ✓ ich niskie wartości temperatur topnienia utrudniają zestalenie podłoża po wylaniu go do form - dlatego podczas przygotowania czopków nie należy ogrzewać oleju kakaowego przez dłuższy czas,
 - ✓ przy sporządzaniu większych ilości czopków można zapobiec temu zjawisku wykonując tzw. „zaszczepienie” masy: należy stopić tylko 90% podłoża i dodać pozostałe 10% oleju kakaowego w stanie stałym,
- ma małą zdolność wiązania wody lub roztworu wodnego - celem zwiększenia zdolności wchłaniania wody stosuje się dodatek emulgatora (lanolina),
- nie miesza się z płynem w odbytnicy (brak właściwości hydrofilowych), dlatego dyfuzja substancji hydrofilowych z podłoża do śluzu jest utrudniona,
- jest niestabilny chemicznie ze względu na dużą zawartość nienasyconych kwasów tłuszczowych (ok. 30%),
- przechowywany w nieodpowiednich warunkach szybko jełczeje - powinien być przechowywany w chłodnym miejscu, chronionym przed światłem,

- nie ulega kontrakcji - olej kakaowy po zakrzepnięciu nie zmniejsza objętości, dlatego przed wylaniem masy czopkowej do formy należy je przesmarować parafiną ciekłą, co ułatwia oddzielanie czopków.

Pomimo wielu wad olej kakaowy jest podłożem dobrze tolerowanym przez organizm ludzki i chętnie stosowanym w praktyce aptecznej w Polsce. W innych krajach UE jest już praktycznie niestosowany.

11.4.1.1.2. Półsyntetyczne glicerydy kwasów tłuszczowych

- podłoża te otrzymuje się przez hydrolizę naturalnych glicerydów zawartych w olejach roślinnych (kokosowym lub palmowym),
- pod względem chemicznym to mieszaniny triglicerydów zawierających nasycone kwasy tłuszczowe (laurynowy, mirystynowy, palmitynowy i stearynowy), z domieszką mono- i diglicerydów,
- zawartość mono- i diglicerydów w podłożach półsyntetycznych umożliwia wprowadzenie do nich znacznych ilości wody z utworzeniem emulsji typu o/w,
- podłoża te charakteryzują się:
 - ✓ łatwym uwalnianiem substancji leczniczych,
 - ✓ łatwym zestalaniem w temperaturze pokojowej,
 - ✓ małą rozpiętością między temperaturą topnienia i krzepnięcia,
 - ✓ odpornością na jęłczenie (nie zawierają reszt kwasów nienasyconych),
 - ✓ łatwością wyjmowania czopków od form (zmniejszając objętość podczas krzepnięcia), jednak ich wadą jest kruchość i łamliwość,
- z reguły mają wyższą temperaturę topnienia niż olej kakaowy, około 37 °,
- producenci wytwarzają produkty o różnej temperaturze topnienia:
 - ✓ różnorodność odmian pozwala na dobór podłoża o pożądanych właściwościach, zwłaszcza że można je łączyć z wieloma substancjami pomocniczymi pozwalającymi modyfikować właściwości podłoża:
 - odmiany o temperaturze topnienia wyżej od 37° C są wykorzystywane do sporządzania czopków z substancjami leczniczymi obniżającymi temperaturę topnienia (mentol, tymol, kamfora, olejki eteryczne, ichtiol, wodzian chloralu),
- występują pod różnymi nazwami handlowymi, jak: Adeps solidus, Adeps neutralis, Lasupol, Massa Estarinum, Massupol, Novata, Witepsol.

Charakterystyka podłoży o nazwie handlowej Witepsol (Adeps solidus):

- są produkowane przez uwodornienie, estryfikację lub transestryfikację tłuszczów pochodzenia roślinnego (oleju palmowego lub kokosowego),
- występują w postaci białej lub prawie białej woskowatej, łamliwej masy, praktycznie nierozpuszczalnej w wodzie,
- Witepsol oferowany jest w około 20 odmianach różniących się temperaturą topnienia oraz krzepnięcia, zdolnością absorbowania wody, zawartością monoglicerydów czy liczbą hydroksylową; wyróżniamy:
 - ✓ Witepsole H – charakteryzuje je niska liczba hydroksylowa,

- ✓ Witepsole W – charakteryzuje je wyższa liczba hydroksylowa,
- ✓ Witepsole E – charakteryzuje je temperatura topnienia wyższa od temperatury ciała,
- ✓ Witepsole S – charakteryzuje je zawartość niejonowych emulgatorów;
- w Polsce refundowanym surowcem farmaceutycznym przeznaczonym do sporządzania leków recepturowych i aptecznych jest **Witepsol H15** stosowany jako alternatywa masła kakaowego:
 - ✓ nie wykazuje skłonności do jełczenia, ulega kontrakcji, jest stabilny fizykochemicznie, nie wymaga przechowywania w lodówce, a wykonane z niego preparaty (czopki oraz globulki dopochwowe) są trwalsze,
 - ✓ jest zgodny z surowcami wykorzystywanymi do produkcji doodbytniczych i dopochwowych postaci preparatów sporządzanych w polskiej recepturze,
 - ✓ stwarza możliwość wykonania zarówno prostych, jak i złożonych leków recepturowych,
 - ✓ dzięki zawartości monoglicerydów posiada właściwości tworzenia trwałych emulsji w/o, jego liczba wodna wynosi 100,
 - ✓ łatwo uwalnia substancję leczniczą, która jest równomiernie rozproszona lub zemulgowana w masie czopkowej,
 - ✓ może być łączony m.in. z: witaminami A oraz E, roztworami wodnymi, które łatwo emulgują w podłoże, roztworami olejowymi, substancjami pomocniczymi (np. parafiną ciekłą),
 - ✓ stanowi podłoże szczególnie przydatne do substancji obniżających jak i podnoszących temperaturę topnienia,
 - ✓ czopki z tego podłoża charakteryzują się dużą estetyką, jak również korzystnymi właściwościami aplikacyjnymi (łatwość wyjmowania z form, czopki nie zmieniają swojej konsystencji w trakcie aplikacji),
 - ✓ podłoże szczególnie wskazane w przypadku wzmożonego wydzielania błon śluzowych pochwy.

11.4.1.2. Podłoża hydrofilowe

Podłoża hydrofilowe są rozpuszczalne w wodzie oraz w wydzielinach błon śluzowych. Uwalnianie z nich substancji czynnych nie jest poprzedzone stopieniem podłoża, ale jego rozpuszczeniem i wymieszaniem w wydzielinie organizmu, obecnej w miejscu stosowania.

Podłoża hydrofilowe:

- stosuje się do czopków i gałek o działaniu dezynfekującym, ponieważ zapewniają lepsze działanie miejscowe,
- są rzadziej stosowane niż podłoża lipofilowe,
- mają wyższą temperaturę topnienia niż masło kakaowe,
- niektóre z nich są **higroskopijne** (adsorbują wodę na swojej powierzchni), co może wywoływać objawy podrażnienia lub bolesność stosowania – stąd przed zastosowaniem zaleca się zwilżenie czopków hydrofilowych małą ilością wody, co pozwala uniknąć tego zjawiska.

Do podłoży hydrofilowych zalicza się:

- podłoża żelatynowo-glicerolowe,
- podłoża makrogolowe,
- podłoża hydrożelowe.

11.4.1.2.1. Podłoża żelatynowo-glicerolowe

- są to roztwory wodno-glicerolowe żelowane żelatyną,
- otrzymuje się je przez rozpuszczenie na gorąco żelatyny w roztworze wodno-glicerolowym. Po ochłodzeniu powstaje przezroczysta, elastyczna galareta:
 - ✓ najczęściej stanowią mieszaninę żelatyny, wody i glicerolu 85 % w proporcji wynoszącej 15:15:70,
 - ✓ skład wg Farmakopei Amerykańskiej: 20% żelatyny, 10% wody oraz 70% glicerolu,
 - ✓ skład wg Farmakopei Brytyjskiej: 20% żelatyny, 10% wody oraz 70% glicerolu,
 - ✓ podłoże dla pręcików uwzględnia skład: 20% żelatyny, 20% wody oraz 60% glicerolu,
- zawartość żelatyny wpływa na twardość podłoża i jego czas rozpuszczania,
- żele hydrofilowe są stałe w temperaturze pokojowej, natomiast po aplikacji, w temperaturze ciała ludzkiego, ulegają łatwemu upłynnieniu i rozpuszczeniu,
- w składzie masy znajduje się woda, stąd w tym nośniku możliwe jest rozpuszczenie niektórych substancji leczniczych; możliwe jest też zawieszenie lub zemulgowanie substancji leczniczych w podłożu,
- z powodu obecności wody podłoże jest nietrwałe i wymaga dodatku środków konserwujących,
- formowania czopków sporządza się metodą wylewania na gorąco;
- działanie/zastosowanie:
 - ✓ podłoża żelatynowo-glicerolowe są stosowane przede wszystkim do globulek dopochwowych (głównie leki przeciwbakteryjne i hormony) i pręcików docewkowych,
 - ✓ podłoży tych nie należy stosować jako nośników leków o działaniu ogólnym,
 - ✓ podłoża te nie nadają się do czopków doodbytniczych ze względu na obecność glicerolu – powoduje on odciąganie wody z otaczających tkanek (efekt osmotyczny) i pobudza perystaltykę jelit, co w efekcie powoduje działanie przeczyszczające,
 - przy sporządzaniu czopków przeznaczonych do leczenia np.: hemoroidów, można zmniejszyć działanie przeczyszczające, zastępując część glicerolu innym rozpuszczalnikiem o mniejszym ciśnieniu osmotycznym,
 - ✓ globulki zawierające większe ilości żelatyny rozpuszczają się powoli w małej ilości płynu w pochwie, z czym wiąże się przedłużenie działania,
 - ✓ tworzą niezgodności m.in. z: metenaminą (urotropiną), kwasem salicylowym, solami glinu i wapnia, taniną, wodianem chloralu.



Sporządzanie:

- po odważeniu składników niezbędnych do przygotowania masy, przygotowaną ilość żelatyny zalewa się wodą o temperaturze pokojowej i pozostawia na ok. 20 minut, aby żelatyna napęczniała,
- następnie do żelatyny dodaje się ciepły roztwór wodno-glicerolowy i całość ogrzewa na łaźni wodnej do rozpuszczenia żelatyny - najwygodniej jest użyć parowniczkii lub małej zlewki,
- dopiero po całkowitym rozpuszczeniu żelatyny do podłoża dodaje się substancję leczniczą, mieszając do rozpuszczenia lub jej równomiernego zawieszenia,
- powstałą masę wylewa się do przygotowanych wcześniej form i schładza w lodówce do zastygnięcia.

11.4.1.2.2. Podłoża makrołowe

- są to podłoża składające się z polioksyetylenoglikoli (PEG) o różnej masie cząsteczkowej (najczęściej od 1000 do 6000), które różnią się temperaturą topnienia,
- PEG o mniejszej masie tj. 200-400 charakteryzują się temperaturą topnienia w granicach 4-8 °C, natomiast PEG 4000 i 8000 temperaturą topnienia 58-63°C,
- w miarę wzrostu masy cząsteczkowej makrogoli maleje ich rozpuszczalność w wodzie,
- wykazują zdolność mieszania się lub rozpuszczania w wodzie, natomiast nie mieszają się z olejami tłustymi i mineralnymi,
- uwalnianie substancji leczniczych z tych podłoży nie zależy od temperatury topnienia, ale od szybkości ich rozpuszczania w płynach ustrojowych,
- ich konsystencja zależy od proporcji składników: im więcej cząsteczek o dużej masie cząsteczkowej, tym podłoże staje się mniej płynne i bardziej kruche, a uwalnianie substancji leczniczej z takiego podłoża wolniejsze:
 - ✓ w celu uzyskania podłoża o dobrych właściwościach zaleca się stosowanie mieszanin polimerów stałych o masie 5000-6000 (70%) i polimerów ciekłych o masie 300-600 (30%); dodatek polimerów ciekłych wpływa na szybsze rozpuszczanie masy czopkowej,
- wszystkie mieszaniny używane jako podłoża topią się temperaturze ok. 40 °C,
- nie jelczą, ale wykazują silne właściwości higroskopijne, co powoduje, że stosowane są raczej w globulkach, a nie w czopkach doodbytniczych,
 - ✓ po ich aplikacji następuje silne odciąganie wody z błony śluzowej, co może powodować bolesność i utrudniać wchłanianie substancji leczniczej,
 - temu zjawisku zapobiega dodatek do podłoża wody (20-30%),
 - ✓ w przypadku podłoży bezwodnych przed wprowadzeniem do odbytnicy czopki zaleca się zwilżać wodą,
- są trwałymi podłożami, odpornymi na działanie temperatury, nie ulegają deformacji w podwyższonej temperaturze, dlatego można je stosować w krajach tropikalnych,

- w praktyce stanowią dobre podłoże do indometacyny i diazepamu oraz substancji nierozpuszczalnych, które pod wpływem PEG mogą zwiększać swoją rozpuszczalność w wodzie,
- niezgodności:
 - ✓ ze względu na dużą liczbę grup hydroksylowych makrogole dają interakcje farmaceutyczne m.in. z: bacytracyną, detromycyną, penicyliną, chloramfenikolem, ichtamolem, kwasem acetylosalicylowym i salicylowy, parabenami, solami bizmutu, rtęci i srebra, taniną; ponadto obniżają aktywność substancji przeciwdrobnoustrojowych,
- nie nadają się do formowania ręcznego,
- czopki z podłoża makrogolowego sporządza się metodą wylewania lub prasowania.



Sporządzanie metodą wylewania:

- czopki przygotowuje się po stopieniu PEG w temperaturze 55-60°C (mogą być ogrzewane bez rozkładu do 100°C),
- masę chłodzi się do temperatury nieznacznie wyższej od temperatury topnienia i wylewa do przygotowanych form,
- wylanie masy o zbyt wysokiej temperaturze może spowodować pękanie czopków przy zastyganiu.

11.4.1.3. Podłoża hydrożelowe

Podłoża hydrożelowe w roztworze wodnym zawierają wysokie stężenie polimeru żelującego (np. alkohol poliwinylowy, karbomer, polikarbofil):

- wygląd podobny jak podłoża żelatynowo-glicerolowe,
- stosowane polimery mają zdolność pęcznienia w wodzie i właściwości adhezyjne,
- dobrze tolerowane przez błony śluzowe.

11.5. Substancje pomocnicze stosowane w czopkach

Substancje pomocnicze umożliwiają nadanie czopkom określonej postaci, poprawiają właściwości fizyczne podłoża czopkowych, modyfikują wchłanianie substancji leczniczej, tak aby uzyskać preparaty o zakładanych właściwościach fizykochemicznych i biofarmaceutycznych. Dodawane są też w celu uzyskania optymalizacji procesu produkcji.

Substancje pomocnicze stosowane w czopkach to m.in.:

- współrozpuszczalniki:
 - ✓ np.: woda, glicerol, glikol propylenowy;
- substancje wpływające na temperaturę topnienia:

- ✓ do substancji podwyższających temperaturę topnienia zalicza się m.in.: alkohole tłuszczowe (cetylowy, stearylowy, cetylostearylowy), parafinę stałą, kwasy tłuszczowe i pochodne (kwas stearynowy, stearynian magnezu), воск pszczele, olbrót, bentonit,
- ✓ do substancji obniżających temperaturę topnienia zalicza się m.in.: alkohol mirystylowy, polisorбаты, glikol propylenowy;
- substancje zwiększające lepkość:
 - ✓ zapobiegają sedymentacji zawieszonej substancji leczniczej w stopionym podłożu, a tym samym zwiększają dokładność jej dawkowania wskutek równomiernego rozproszenia w masie czopkowej,
 - ✓ stosuje się: monostearynian glicerolu, kwas stearynowy, alkohole tłuszczowe (cetylowy, stearynowy), krzemionkę koloidalną (Aerosil), bentonit;
- substancje zmniejszające lepkość:
 - ✓ np.: lecytyna sojowa, oleje (np. Miglyol);
- substancje wypełniające, adsorpcyjne i poślizgowe:
 - ✓ np.: laktoza, skrobia, węglan magnezu;
- zwiększające hydrofilowość:
 - ✓ np.: surfaktanty niejonowe, anionowe i amfoteryczne;
- zwiększające wytrzymałość mechaniczną:
 - ✓ np.: polisorбаты, olej rycynowy, glicerol;
- środki konserwujące:
 - ✓ np.: kwas sorbowy i jego sól potasowa, parabeny;
- przeciwutleniacze:
 - ✓ np.: kwas askorbowy, tokoferole;
- barwniki:
 - ✓ hydrofilowe i lipofilowe substancje barwiące.

11.6. Sporządzanie czopków

Przed przystąpieniem do sporządzenia czopków farmaceuta ocenia właściwości fizykochemiczne substancji leczniczej, drogę podania preparatu, analizuje czy nie wystąpi interakcja pomiędzy składnikami leku, po czym dobiera:

- odpowiednie podłoże i substancje pomocnicze,
- metodę wykonania - uprzednio oceniając stabilność substancji leczniczej, a zwłaszcza wpływ na nią temperatury.

Farmakopea Polska zaleca dwie metody sporządzania czopków:

- przez wylanie stopionej masy do odpowiednich form,
- przez wytłaczanie w prasie (tzw. czopkarce).

Obie metody są stosowane w aptece jak i w przemyśle.

W recepturze aptecznej może być wykorzystana jeszcze metoda formowania ręcznego. Sporządzanie czopków tą metodą powinno odbywać się w warunkach najwyższej czystości. Obecnie metoda ta jest rzadko stosowana.

11.6.1. Formowanie ręczne

- dotyczy to sytuacji, kiedy nie są dostępne formy do wykonania czopków o odpowiednim kształcie i masie, np. pręciki,
- formowanie wykonuje się poprzez ręczne wytaczanie odpowiednich kształtów, przy użyciu jałowej deseczki oraz jałowej stolniczki,
- czopki, należy wykonywać w warunkach jałowych (łóża z laminarnym przepływem powietrza),
- w metodzie tej stosuje się jako podłoże olej kakaowy,
- metoda wymaga szczególnej staranności wykonania i zachowania czystości (dezynfekcja / wyjaławianie sprzętu, dezynfekcja dłoni).



Sporządzanie:

- sporządzanie należy rozpocząć od odpowiedniego przygotowania substancji stałych, np. przez ich zmikronizowanie i dokładne roztarcie,
- w moździerzu zmieszać sproszkowaną substancję leczniczą z rozdrobnionym masłem kakaowym, następnie ugniatać za pomocą pistla do powstania plastycznej masy:
 - ✓ w przypadku trudności z formowaniem jednolitej masy, poprawę jej plastyczności można uzyskać przez niewielki dodatek lanoliny, parafiny ciekłej lub wazeliny,
- przygotowaną masę przenieść na jałowy blat, uformować niej długi walec i podzielić go na równe części odpowiadające liczbie przepisanych czopków,
- z każdej części osobno uformować ręcznie czopek, przy użyciu jałowej deseczki oraz jałowej stolniczki,
- osobno każdy czopek owinąć folią aluminiową /celofanową/papierem pergaminowym, aby się z sobą nie stykały i umieścić w opakowaniu zbiorczym (np. torebka, kartonik),
- metoda obecnie jest sporadycznie stosowana.

Przy podłożu z oleju kakaowego, czopki, globulki i pręciki można sporządzać metodą wylewania lub wytłaczania, wyjątkowo metodą ręczną. W przypadku pozostałych podłoży czopki wykonuje się metodą wylewania.

11.6.2. Sporządzanie czopków przez wylewanie w recepturze aptecznej

Metoda wylewania pozwala na wykorzystania każdego rodzaju podłoża czopkowego, jednakże służy głównie do otrzymania czopków na podłożu lipofilowym, rzadziej na podłożu hydrofilowym.

Proces sporządzania czopków przez wylewanie:

- opis wykonania:
 - ✓ odważyć substancje lecznicze - jeżeli tego wymagają, należy je mialko rozetrzeć w moździerzu,

- ✓ stopić w parownicze odważone podłoże (w przypadku podłoży lipofilowych) lub rozpuścić substancje żelujące w wodzie, z utworzeniem roztworu (w przypadku podłoży hydrofilowych),
- ✓ połączyć podłoże z substancjami leczniczymi,
- ✓ wylać powstałą masę czopkową do gotowych form i pozostawić do zastygnięcia masy:
 - masę czopkową po zdjęciu naczynia z łaźni wodnej należy najpierw lekko ochłodzić i dopiero po tym wylewać powoli w otwory form,
 - formy powinny mieć temperaturę pokojową,
 - czopki zostawia się do zastygnięcia w temperaturze pokojowej, a następnie wstawia do chłodnego miejsca; nie należy bezpośrednio po wylaniu masy do form wstawiać ich do lodówki, ponieważ będą kruche i łamliwe,
 - czopki należy przechowywać w chłodnym miejscu,
- w metodzie tej ważne jest zastosowanie jako podłoża substancji o wysokiej lepkości lub dodanie substancji zwiększających lepkość, aby substancja czynna nie opadała na dno (sedymentacja),
- przy zastosowaniu dużej ilości sproszkowanych substancji leczniczych należy dobrać odpowiednią ilość podłoża (obliczoną przy uwzględnieniu współczynnika wyparcia dla poszczególnych substancji),
- w praktyce należy przygotować ok. 10 % więcej masy niż wymagana liczba czopków - z powodu trudności z przeniesieniem ilościowo całej masy do form
- wewnętrzną powierzchnię metalowych form należy je przetrzeć spirytusem mydlanym, gliceryną lub parafiną ciekłą, aby ułatwić wyjęcie czopków.

W celu ogrzania podłoża stosuje się:

- łaźnię wodną lub mieszalnik z płaszczem wodnym.

Formy do czopków sporządzanych metodą wylewania mogą być wielkokrotnego użytku:

- formy metalowe wykonane ze stali nierdzewnej, aluminium lub mosiądzu - wymagają smarowania, np. parafina ciekłą,
- formy plastikowe pełniące jednocześnie funkcję opakowania bezpośredniego dla czopków nie wymagają smarowania,
- najczęściej przeznaczone do sporządzania 6 lub 12 czopków.

Zalety zastosowania metody wylewania:

- estetyczny i jednolity kształt, gładka powierzchnia dla wszystkich czopków,
- zachowanie homogenności układu, bez pęcherzyków powietrza,
- możliwość stosowania pełnej gamy podłoży zarówno lipofilowych jak i hydrofilowych,
- otrzymywanie czopków o wysokiej czystości mikrobiologicznej i trwałości chemicznej,
- formy z tworzywa sztucznego mogą stanowić końcowe opakowanie,
- podstawowa metoda przemysłowa otrzymywania czopków.

Wady zastosowania metody wylewania:

- możliwość sedymentacji niektórych substancji czynnych przed zestaleniem masy czopkowej w formach:
 - ✓ aby zapobiec sedymentacji podczas wylewania stopionego podłoża z zawieszoną w nim substancją leczniczą należy:
 - stale mieszać podłoże,
 - schłodzić formy do temperatury zastygania podłoża; jednakże w przypadku oleju kakaowego nie zaleca się stosować silnie ochłodzonych form, gdyż może to być powodem otrzymania nieforemnych czopków,
- niekorzystny wpływ temperatury na termolabilne substancje czynne,
- w przypadku podgrzewania oleju kakaowego możliwość tworzenia niepożądanych, wolno zastygających form polimorficznych (w temperaturze powyżej 36°C).

11.6.3. Sporządzanie czopków metodą wytłaczania

Metoda ta nadaje się wyłącznie do produkcji czopków na podłożach lipofilowych i jest stosowana do wykonania czopków z substancji termolabilnych.

Zalety i wady metody wytłaczania:

- wyeliminowanie zjawiska sedymentacji substancji zawieszanych w podłożu,
- uniknięcie wpływu podwyższonej temperatury zarówno na substancje lecznicze jak i na masło kakaowe,
- metody tej nie można stosować do wszystkich podłoży,
- w czopkach mogą powstać pęcherzyki powietrza (napowietrzenie), co może spowodować zmianę masy czopka, a także sprzyjać procesowi utlenianiu podłoża lub substancji leczniczej,
- metoda jest rzadko wykorzystywana.

Stosowana prasa w aptece nazywana jest **czopkarką** i służy do otrzymywania czopków z masła kakaowego:

- produkcja czopków w czopkarce polega na wymieszaniu wszystkich składników (z odpowiednim nadmiarem podłoża) i umieszczeniu mieszaniny w komorze czopkarki. Następnie za pomocą tłoka wyciska się czopki do form:
 - ✓ wytłaczanie czopków w prasie wykonuje się w temperaturze pokojowej,
 - ✓ masa czopkowa tłoczona jest przez wąskie kanaliki do form o określonym kształcie,
 - ✓ masa czopkowa pod wpływem wywieranego nacisku ulega powierzchniowemu nadtopieniu i staje się plastyczna,
- formy muszą być standaryzowane – stosowane są formy o różnej ilości otworów i różnym kształcie.



Sporządzanie:

- odważyć substancje lecznicze - jeżeli tego wymagają, należy je mialko rozetrzeć w moździerzu,

- do innego moździerza odważyć obliczoną ilość masła kakaowego i rozdrobnić je kartą celuloidową,
- połączyć odważone substancje lecznicze z rozdrobnionym podłożem, mieszając masę kartą celuloidową,
- masę czopkową umieścić w czopkarce, a następnie wyciskać ją do form za pomocą tłoka – z komory czopkarki masa czopkowa przemieszcza się do form w matrycy przez wąskie kanaliki i ulega sprasowaniu,
- po odblokowaniu matrycy czopki wypycha się z form za pomocą tłoka.

11.6.4. Standaryzacja form i współczynnik wyparcia

Podłoża wykorzystywane do wykonania czopków i globulek cechuje różna gęstość. Również substancje stosowane w czopkach mają najczęściej większą gęstość niż podłoże, a więc zajmują mniejszą objętość w formie niż podłoże czopkowe.

Ze względu na różnice w gęstości podłoża i substancji leczniczych niezbędne jest obliczenie właściwej ilości podłoża potrzebnego do wypełnienia formy użytej do otrzymania czopka. W praktyce oznacza to, że w zależności od tego, jaki surowiec wykorzystujemy jako bazę, inna masa powinna być odważona do uzyskania postaci leku o konkretnej objętości.

Czopki, globulki i pręciki z olejem kakaowym sporządza się metodą wylewania lub wytłaczania. W przypadku pozostałych podłoży czopki wykonuje się metodą wylewania. Przed sporządzeniem czopków tymi metodami należy dokonać standaryzacji form tj. ustalenia rzeczywistej pojemności formy (w gramach) dla określonego podłoża czopkowego (średnia masa czopka sporządzonego z samego podłoża). Pozwala to na obliczenie ilości podłoża potrzebnego do wykonania określonej ilości czopków.

Standaryzacja form jest to ustalenie rzeczywistej pojemności formy w gramach.

Formy do czopków mają określoną objętość, którą podaje się w przeliczeniu na masę podłoża (np. oleju kakaowego). Standaryzacja pozwala na dokładne obliczenie właściwej ilości podłoża potrzebnego do wypełnienia formy, użytej do ukształtowania czopka, z uwzględnieniem współczynników wyparcia dla poszczególnych substancji leczniczych.

Najczęściej formy standaryzowane są na olej kakaowy. Mają one określoną objętość i czopek otrzymany z danej formy, z samego oleju kakaowego, waży zgodnie z deklaracją 1,0 g lub 2,0 g. Jeżeli czopki sporządza się z innym podłożem (np.: podłoże glicerolowo-żelatynowe, polioksyetylenoglikole), ze względu na różnicę gęstości tych podłoży i oleju kakaowego, należy ustalić, ile gramów danego podłoża mieści się w objętości formy.

Standaryzację można wykonać samodzielnie lub skorzystać z dostępnych w piśmiennictwie tabel zawierających współczynniki wyparcia dla poszczególnych substancji leczniczych.

Jeżeli czopki otrzymuje się przez wylewanie to można zastosować następujące postępowanie:

- należy wymieszać tylko z częścią stopionego podłoża wszystkie substancje lecznicze przewidziane na określoną w receptce ilość czopków (np. 5 szt.),
- wlać stopioną masę czopkową do 5 form w równych ilościach,
 - ✓ formy nie będą całkowicie wypełnione, ponieważ użyto tylko części podłoża,
- następnie dopełnia się formy stopionym podłożem bez substancji leczniczej,
- po zestaleniu ważymy czopek,
- z różnicy całkowitej masy czopka i masy użytej substancji leczniczej oblicza się jaką ilość podłoża należy użyć do wypełnienia danej formy.

Współczynnik wyparcia jest to eksperymentalnie wyznaczona wartość wyrażająca, ile gramów podłoża odpowiada objętościowo jednemu gramowi substancji leczniczej.

Współczynnik wyparcia pozwala na przeprowadzenie dokładnego obliczenia właściwej ilości podłoża potrzebnego do wypełnienia formy, której użyje się do ukształtowania czopka.

Przykładowo:

- gdy współczynnik wyparcia wynosi 0,8 oznacza to, że 1,0 g substancji zajmuje taką samą objętość jak 0,8 g podłoża.

Współczynnik wyparcia jest inny dla każdej substancji. Jeśli dana substancja nie posiada wyznaczonego współczynnika, przyjmuje się, że wynosi on 0,7.

Aby w każdym czopku / globulce znajdowała się deklarowana ilość substancji leczniczej, należy zmniejszyć ilość podłoża. Znając współczynnik wyparcia korzystamy wówczas ze wzoru:

$$M = F - (f \times s)$$

gdzie:

M – całkowita ilość podłoża,

F – masa podłoża w gramach wypełniająca formę łącznie dla ogólnej liczby czopków; tzn. średnia masa czopka (uzyskanego podczas standaryzacji) pomnożona przez liczbę czopków,

f – współczynnik wyparcia (określa stosunek gęstości podłoża do gęstości substancji leczniczej) - można wyznaczyć go doświadczalnie lub skorzystać z danych zawartych w ogólnodostępnym piśmiennictwie,
 s – masa substancji leczniczej w gramach, łącznie dla wszystkich czopków.

Różnice gęstości podłoża i substancji leczniczych mają znaczenie, zwłaszcza gdy czopki zawierają większe ilości proszków. W przypadku czopków wieloskładnikowych równanie przybiera bardziej skomplikowaną postać:

$$M = F - (f_1 s_1 + f_2 s_2 + \dots f_n s_n)$$

W tym przypadku od F należy odjąć sumę iloczynów mas poszczególnych składników przypadających na wszystkie czopki i właściwych współczynników wyparcia. Wartości współczynnika wyparcia są podane w ogólnodostępnych tabelach - są one inne dla każdego podłoża (ze względu na ich różną gęstość).

Uwaga:

- przy sporządzaniu czopków z substancjami leczniczymi, dla których nie wyznaczono współczynnika wyparcia, dopuszcza się stosowanie tzw. średniego współczynnika wyparcia $f_{sr} = 0,7$,
- współczynnika wyparcia można nie uwzględniać, jeżeli zawartość substancji zawieszonych w podłożu nie przekracza 5 % masy czopka.

Tabela 26. Współczynniki wyparcia wybranych substancji leczniczych przy zastosowaniu jako podłoża oleju kakaowego.

Substancja lecznicza	f
<i>Acidum boricum</i>	0,67
<i>Aminophyllum dihydricum</i>	0,88
<i>Bismuthi subgallas</i>	0,37
<i>Codeini phosphas</i>	0,80
<i>Diazepamum</i>	0,70
<i>Ibuprofenum</i>	0,90
<i>Ichthamolum</i>	0,91
<i>Metronidazolum</i>	0,67
<i>Natrii bromidum</i>	0,44
<i>Paracetamolum</i>	0,72
<i>Zinci oxidum</i>	0,15-0,25

11.6.5. Opakowanie i przechowywanie czopków

Pakowanie czopków:

- ręcznie (receptura apteczna):
 - ✓ każdy czopek owija się folią aluminiową /celofanową/ papierem pergaminowym, aby się ze sobą nie stykały i umieszcza w opakowaniu zbiorczym (np. torebka, kartonik);
- formy do czopków i globulek w formie blistrów:
 - ✓ wykonane są z tworzywa sztucznego,
 - ✓ dobór wielkości foremki zależy od przeznaczenia: czopki dla dzieci powinny mieć masę 1 g, czopki dla dorosłych powinny mieć masę 2 g, globulki dopochwowe powinny mieć masę 3 g,
 - ✓ jakość blistrów musi być potwierdzona Świadectwem Jakości wydanym przez Narodowy Instytut Leków,
 - ✓ dopuszcza się stosowanie jałowych, jednorazowych opakowań dla tej postaci leku, w przypadku sporządzania leku, zawierającego w swoim składzie antybiotyki;
- za pomocą urządzeń automatycznych (przemysł):
 - ✓ stosuje się gotowe opakowania z tworzywa sztucznego, aluminium lub opakowania są wytłaczane z folii w tej samej linii produkcyjnej,
 - ✓ stosuje się też dwu- lub trójwarstwowe folie, składające się z tworzyw o różnych właściwościach – dzięki temu uzyskuje się opakowania o dobrej wytrzymałości mechanicznej, nieprzepuszczalne dla gazów i wody, a także umożliwiające łatwe formowanie;
- czopki powinny być przechowywane w oryginalnym opakowaniu, zabezpieczającymi je przed czynnikami wpływającymi na trwałość (powietrze, światło, wilgoć) i czystość mikrobiologiczną (skażenie drobnoustrojami);
- większość czopków powinna być przechowywana w miejscu suchym, w temperaturze pokojowej (15-20°C);
- niektóre czopki, zawierające składniki wrażliwe na wysoką temperaturę, mogą wymagać przechowywania w chłodniejszym miejscu, np. w lodówce,
- czopki wykazujące dużą higroskopijność i wrażliwość na wysychanie (np. na podłożu glicerolowo-żelatynowym) powinny być przechowywane w szczelnych opakowaniach zbiorczych.

11.6.6. Metody badania czopków

Lek recepturowy sporządzony w aptece musi spełniać wymagania jakościowe przez cały okres ważności. Badania przeprowadzone są zgodnie z wytycznymi zawartymi w farmakopei i są istotnym elementem pozwalającym na ocenę jakości wytworzonej postaci leku, powtarzalności procesu produkcyjnego różnych serii oraz zachodzących zmian w trakcie przechowywania produktu leczniczego, które mogą wpłynąć na dostępność farmaceutyczną leku.

Mechanizm uwalniania substancji leczniczej z czopka składa się zazwyczaj z dwóch etapów:

- w pierwszym etapie następuje uwalnianie substancji leczniczej (deformacja lub rozpad czopka),
- w drugim etapie następuje rozpuszczanie substancji czynnej.

Dzięki takim badaniom można określić czas, którego substancja lecznicza potrzebuje na rozpoczęcie działania farmaceutycznego od momentu jej podania. Duże znaczenia ma podłoże, z którego czopek został wykonany:

- jeśli jest ono lipofilowe, to deformacja polega na stopieniu się czopka pod wpływem temperatury własnej ciała, czas ten nie powinien przekraczać 15 minut,
- jeśli podłoże jest hydrofilowe to czopek rozpuszcza się otaczającym go płynie ustrojowym - w tym przypadku maksymalny czas deformacji to 60 minut (dopiero wówczas substancja czynna jest uwalniana i następuje jej wchłanianie).

Badania czasu deformacji i rozpadu czopków wykazują także jak rodzaj stosowanego podłoża wpływa na rozmieszczenie leku w poszczególnych partiach odbytnicy oraz szybkość jego wchłaniania:

- podłoża lipofilne rozpuszczają się w obrębie całej odbytnicy,
- podłoża hydrofilne jedynie w jej dolnej części.

W monografiach (*Rectalia i Vaginalia*) wśród badań wymienia się m.in.:

- wygląd (m.in. kształt i barwa, powierzchnia bez mechanicznych uszkodzeń czy pęknięć);
- rozmiar i jednolitość masy,
- tożsamość i jednolitość zawartości substancji leczniczej,
- zawartość zanieczyszczeń chemicznych (produkty rozkładu),
- jednolitości jednostek preparatów dawkowanych,
- czas rozpadu lub czas całkowitej deformacji,
- badanie czystości mikrobiologicznej.

12. WYKAZ ŹRÓDEŁ

1. Adamski R., Biegańska J.: Badania substancji chemicznych zawartych w liściach pokrzywy zwyczajnej (*Urtica Dioica* L.). Cz. I. Pierwiastki śladowe, *Herba Polonica*, 1980.
2. Biegańska J., Barańczyk A.: Farmacja homeopatyczna, Zakład technologii Postaci leku AM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydawnictwo Uczelniane AM w Poznaniu, 1987.
3. Biegańska J.: Oznaczenie zawartości alantoiny w nagietku lekarskim (*Calendula Officinalis* L.), *Herba Polonica*, 1988.
4. Biegańska J., Barańczyk A.: Samuel Hahnemann – twórca homeopatii, Farmacja Polska, 1988.
5. Bilek M.: O przyrządzaniu leków i ich dawnych postaciach. Oleje lecznicze, Aptekarski.com., 2021.
6. Bielicki M.: Zapomniany świat Sumerów, PIW, Warszawa, 1966.
7. Bodek K.H. (red.): Przewodnik po recepturze aptecznej, Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 2012.
8. Bodek K. H., Redliński A. (red.): Przewodnik po Recepturze Aptecznej, Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 2018.
9. Biofarmaceutyczne aspekty produktów leczniczych i kosmetycznych przeznaczonych do stosowania zewnętrznego (Droga transepidermalna i transfolikularną przenikania substancji leczniczych przez skórę), Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej UMB, kierunek Kosmetologia, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 2023.
10. Brus R., Danysz A., Kleinrok Z.: Podstawy farmakologii dla lekarzy, farmaceutów i studentów medycyny; Wydawnictwo Volumed, Wrocław 1996.
11. Chałasińska B., Rostek A., Miodek D., Krajewska-Brzywczy G., Sieradzki E.: Technologia postaci leku recepturowego. Półstałe postacie leku", Skrypt do ćwiczeń dla studentów III r., Oficyna Wydawnicza WUM, Warszawa 2006.
12. Czech A.: Środki konserwujące w recepturowych kroplach do oczu, *Farm. Pol.*, 2016; 72(8): 546-549.
13. Dubiago G., Nowak A., Klimowicz A.: Wybrane właściwości miodu szczególnie przydatne w kosmetologii, *Postępy Fitoterapii* 2018; 19(1): 58-64.
14. Dzierżanowska D.: Antybiotykoterapia Praktyczna. 2001. 100-101.
15. Encyklopedia Brytanica.
16. Encyklopedia PWN.
17. Farmakopea Polska (FP IV, FP V, VI, FP IX, FP X, FP XI, FP XII, FP XIII).
18. Gajewska M., Sznitowska M. (red.): Podstawy receptury aptecznej. Materiały do ćwiczeń dla studentów farmacji. Warszawa, Polska: Fundacja Pro Pharmacia Futura; 2019.
19. Graedon J., Gradeon T.: Niebezpieczne interakcje leków, Wydawnictwo ANTA.
20. Hermann T.: Chemia fizyczna. Podręcznik dla studentów farmacji i analityki medycznej, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa 2008.
21. Internetowe platformy po polsku i angielsku na temat mitów sumeryjskich, greckich, egipskich, historii farmacji.
22. Internetowe platformy po polsku i angielsku na temat wybranych leków i substancji leczniczych.
23. Jachowicz R. (red.): Farmacja Praktyczna, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa, 2016.

24. Jachowicz, R. (red.): Receptura apteczna. Sporządzanie leków jałowych i niejaołowych. PZWL, Warszawa, 2021.
25. Janicki S., Fiebig A.: Sznitowska M.: Farmacja Stosowana, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa, 2006.
26. Jelińska A., Muszalska I. (red.): Kierunki rozwoju chemii leków, Księga Jubileuszowa Profesor Marianny Zajac, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2017.
27. Kluczykowska B., Krasowska H., Stożek T.: Wybrane zagadnienia z technologii postaci leku i biofarmacji", skrypt do ćwiczeń dla studentów V roku kierunku aptecznego", Akademia Medyczna im. M. Kopernika, Kraków 1986.
28. Kluk A., Małgorzata Sznitowska Mg.: Substancje pomocnicze w lekach do oczu, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, (ptfarm.pl), 2010.
29. Klunder M.: Nowa domyślna postać leku z PAKLITAKSELEM, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, 2007.
30. Kostowski W., Herman Z.: Farmakologia. Podstawy farmakoterapii, PZWL, Warszawa, 2004.
31. Krówczyński L., Jachowicz R.: Ćwiczenia z receptury, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, 2000.
32. Kruk K., Winnicka K.: „Termin ważności” versus „termin przydatności do użycia” produktów leczniczych – wskazówki praktyczne Zakład Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line), 2024.
33. Łyczkowska K., Szarzyńska K.: Mitologia Mezopotamii, Wydawnictwa Artystyczne i Filmowe, 1981.
34. Manual aptekarski, Technologia Postaci leku, Emulsje, Aptekarz Polski, 112(90e), grudzień 2015.
35. Marszał L.: Receptura apteczna pólstałych postaci leków w teorii i praktyce, Wyd. FARMAPRESS, Warszawa 2015.
36. McGing C. Brian: The Foreign Policy of Mithridates VI Eupator. King of Pontus, Brill Academic Publishers, Leiden, 1986.
37. Mészáros J., Sylwia Gajewska-Mészáros S.: Podstawy farmakologii, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa, 1999.
38. Meyers, C., Kass, R., Goldenberg, D., Milici, J., Alam, S., & Robison, R.: Ethanol and isopropanol inactivation of human coronavirus on hard surfaces. Journal of Hospital Infection, 107, 45-49, 2021.
39. Modrzejewski F.: Niezgodności recepturowe. PZWL Warszawa, 1964.
40. Mundzik-Janczarska E.: Problemy gospodarki i utylizacji produktów leczniczych przeterminowanych i nieprzeterminowanych oraz analiza wybranych preparatów oddanych przez pacjentów w wybranych aptekach ogólnodostępnych, Rozprawa na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Farmacji Aptecznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 2023.
41. Müller R.H., Hildebrand G.E. (red.): Technologia nowoczesnych postaci leków, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa, 2003.
42. Narkiewicz O., Moryś J.: Anatomia człowieka, t. 1-2, Wyd. 1, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, ISBN 978-83-200-3247-5.
43. Nieweś N.: Nowoczesne podłoża stosowane w recepturze pólstałych postaci leków (praca poglądowa), Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu Wydział Farmaceutyczny, Wrocław, 2002.
44. Olszewski Z.: Technika przyrządzania leków – podręcznik dla słuchaczy medycznych studiów zawodowych wydziałów techniki farmaceutycznej, PZWL, 1989.

45. Pawełczyk E., Zając M., Śmiłowski B., Barańczyk A.: Analiza produktów rozkładu leków, *Acta Polon. Pharm.*, XLI, Nr 2, 1984.
46. Piechota-Urbańska, Zawadzka M., E.: Preparatyka Galenowa, Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 2018 oraz 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.
47. Prawo farmaceutyczne, Ustawa z dnia 6 września 2001.
48. Protokół nr 3/2015/9 z posiedzenia Grupy Ekspertskiej ds. Postaci leków i leków aptecznych Komisji Farmakopei w dniu 8 października 2015 r.
49. Rembieliński R., Kuźnicka B.: Historia farmacji, Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, 1987.
50. Roeske W.: Polskie apteki. Ossolineum, Wrocław-Warszawa-Kraków, 1991.
51. Samczewska G.: Ćwiczenia z Receptury Aseptycznej, Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 2012.
52. Samczewska G.: Receptura Aseptyczna skrypt dla studentów Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytet Medyczny Łodzi, Katedra Farmacji Stosowanej, Łódź 2012.
53. Siedlecka E., Zdzieborsa M., Karpińska J., Chałasińska B., Sieradzki E.: Technologia postaci leku recepturowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2019.
54. Sierpniowska O.: Technologia postaci leku, Emulsje, *Aptekarz Polski* No 112 (90e), 2015.
55. Słodownik T.: Postęp w technologii kapsulek, *Gazeta farmaceutyczna* 2, 38-40, 2008.
56. Styp-Rekowska E., Biegańska J.: Badania nad zwiększeniem wydajności ekstrakcji białka z liści pokrzywy zwyczajnej (*Urtica Dioica* L.), *Herba Polonica*, 1980.
57. Supniewski J.: Receptura, PZWL Warszawa, 1957.
58. Szarzyńska K.: Mity sumeryjskie, Wydawnictwo Agade, Warszawa, 2000.
59. Sznitowska M. (red.): Farmacja stosowana, Technologia postaci leku. Warszawa, Polska: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2017.
60. Tal-Figiel B., Figiel W.: Porównanie efektywności ekstrakcji surowców roślinnych za pomocą niekonwencjonalnych technik ekstrakcyjnych, *Inż. Ap. Chem.* 2010, 49, 3, 115-116.
61. Telejko E., Winnicka K., Rutkowska E., Sosnowska K., Mazurek-Wądołkowska E., Słodownik T.: Technologia postaci leku, Akademia Medyczna w Białymstoku, 2005.
62. Wielosz M.: Receptura dla studentów medycyny i stomatologii, Katedra i Zakład Farmakologii Akademii Medycznej w Lublinie, wydanie 3, LTN, Wydawnictwo Politechniki Lubelskiej, 1998.
63. Wolniak L., Sznitowska M.: Monografia euceryny w Farmakopei Polskiej, *Aptekarz Polski*, 2017.
64. Wolska E., Gajewska M., Sznitowska Mg.: Trudności w sporządzaniu recepturowych kropli do oczu z cyklosporyną A, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska, 2019.
65. 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.
66. Zając M., Barańczyk A.: Kinetyka rozkładu leków, *Acta Polon. Pharm.*, XLV, Nr 6, 1988.
67. Zając M., Jelińska A., Barańczyk A.: Zastosowanie metod spektroskopowych UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR i MS w analizie farmaceutycznej, Wydawnictwo Uczelniane AM w Poznaniu, 1990.
68. Zając M., Pawełczyk E., Jelińska A.: Chemia leków dla studentów farmacji i farmaceutów, Wydawnictwo Naukowe AM w Poznaniu, 2006.

69. Zawadzka, E.: Ćwiczenia z preparatyki galenowej dla studentów Wydziału Farmaceutycznego. Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Farmacji Aptecznej, Łódź, 2011.
70. Żurek S.: Charakterystyka podłoży maściowych, Farmacja Praktyczna, 2018.
71. Żyro D.: Synteza, charakterystyka spektroskopowa i rentgenostrukturalna kompleksów srebra(I) z metronidazolem wykazujących aktywność przeciwbakteryjną i cytotoksyczną (Rozprawa na stopień doktora nauk farmaceutycznych), Zakład Chemii Bionieorganicznej Katedra Chemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, 2021.

Internetowe platformy w j. polskim i angielskim wybranych leków i substancji leczniczych

72. amara.pl
73. Aptekarz Polski. Pismo Naczelnej Izby Aptekarskiej:
74. aReceptura.edu.pl
75. docplayer.pl
76. Drugster Encyklopedia
77. farmacja.pl
78. farmacjamolekularna.wum.edu.pl
79. farmakognozaonline.pl
80. leksykon.com.pl
81. naturalpoland.pl
82. nfz-warszawa.pl
83. phavi.umcs.pl/at/attachments/2022/1004/121232-cw-15.pdf
84. pl.wikipedia.org/wiki/
85. Portal Twój Farmaceuta
86. ptfarm.pl
87. Receptura.edu.pl
88. slideshare.net/JakubDuda2
89. studocu.com/pl/
90. umb.edu.pl

Zdjęcie na stronie tytułowej

Wielkopolskie Samorządowe Centrum Kształcenia Zawodowego i Ustawicznego nr 1 w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 99 - Pracownia Technologii Postaci Leku.

Wykaz firm, od których uzyskano zgodę na publikację rycin

Firma/ Instytucja	Strona
Skrypt cz. I	
Muzeum Farmacji Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Kraków ul. Floriańska 25 - Izba ekspedycyjna apteki	1

INDUSTRY 2.0 Wrona Paweł, Jaworzno ul. Zacisze 5/3 lok. 3 - Piece suszarnicze komorowe nastołowe LSN LSP	225
Global Service Group Paweł Kapustka, Zielona Góra ul. Urszuli 17 - Suszarka próżniowa laboratoryjna Goldbrunn 450W	227
WITKO Sp. z o.o., Łódź al. Piłsudskiego 143 - Suszarki próżniowe typu serii VD/VDL	228
CONVECO Sp. z o.o., Glinianka ul. Napoleońska 82 - Suszarnia tunelowa konwekcyjna wózkowa	229
MERAZET Spółka Akcyjna, Poznań 60-203, ul. Krauthofera 36 - Suszarka rozpyłowa laboratoryjna SR-5L	232
Skrypt cz. II	
Wielkopolskie Samorządowe Centrum Kształcenia Zawodowego i Ustawicznego nr 1 w Poznaniu, Poznań ul. Szamarzewskiego 99 - Pracownia Technologii Postaci Leku	1
Przedsiębiorstwo Produkcyjno - Handlowe Galfarm Sp. z o.o., Kraków ul. Przemysłowa 12 - Gako unguator PRO II	261
INKOM INSTRUMENTS sp. z o.o. sp. k., Warszawa ul. Dzielna 21 - Penetrometr automatyczny OilLab 615	269
Labo Plus Sp. z o.o., Warszawa ul. Obornicka 5 - Wiskozymetr rotacyjny AMETEK Brookfield DVPlus	271