

# Repetytorium do specjalizacji. Substancje pomocnicze stosowane w płynnych postaciach leku.



## REPETYTORIUM DO SPECJALIZACJI

**Roztwory lecznicze** są płynną postacią leku, przeznaczoną do stosowania wewnętrznego lub zewnętrznego, otrzymaną przez rozpuszczenie jednej lub kilku substancji leczniczych w odpowiednich rozpuszczalnikach. Roztwory ze względu na rodzaj użytego rozpuszczalnika dzieli się na roztwory wodne, etanolowe, glicerolowe i olejowe. Z tego już oczywistym jest, że jako rozpuszczalniki stosuje się: wodę, etanol, glicerol, glikol propylenowy i ich mieszaniny, a także glikole polioksyetylenowe, oleje roślinne i parafinę płynną. Roztwory mogą zawierać dodatek substancji konserwujących, przeciwutleniaczy, stabilizatorów, poprawiających smak i zapach, które nie mogą – w zastosowanych ilościach – wywierać własnego działania farmakologicznego ani też wchodzić w nie

**Krople** są postacią leku otrzymaną przez rozpuszczenie środka leczniczego w rozpuszczalniku lub w leku płynnym, bądź też przez zmieszanie kilku leków płynnych. Krople są przeznaczone do użytku wewnętrznego i zewnętrznego. Rozpuszczalnikami stosowanymi do przygotowania kropli są woda, etanol, glicerol lub ich mieszaniny oraz oleje roślinne i parafina ciekła. Do kropli stosowanych wewnątrznie nie dodaje się środków poprawiających smak.

**Mieszanki** to płynna postać leku przeznaczona do użytku wewnętrznego. W skład mieszanek wchodzi: substancja lecznicza, rozpuszczalnik, środki wspomagające oraz poprawiające smak, zapach lub wygląd leku, występujące w różnych układach fizykochemicznych jak substancje stałe, roztwory, napary, odwary, maceracje, nalewki, wyciągi, wody aromatyczne, syropy.

**Emulsje** są układami składającymi się z dwóch ciekłych, niemieszających się faz, z których jedna jest rozproszona w drugiej, a układ stabilizuje emulgator. W zależności od rodzaju fazy rozproszonej i rozpraszającej rozróżnia się emulsje olej w wodzie, woda w oleju i emulsje wielokrotne. Fazę wodną w emulsji stanowi woda lub wodne roztwory substancji leczniczych oraz pomocniczych. Fazę olejową mogą być olej lub inne ciecz lipofilowe i rozpuszczone w nich substancje lecznicze lub pomocnicze.

**Zawiesiny** są płynną postacią leku przeznaczoną do stosowania wewnętrznego lub zewnętrznego, stanowiącą układ równomiernie rozproszonych faz: sproszkowanej stałej substancji leczniczej jako fazy rozproszonej i cieczy jako fazy rozpraszającej zawierającej substancje pomocnicze. Zawiesiny powinny wykazywać jednolite rozproszenie fazy stałej. Można to uzyskać przez stosowanie kleików, czyli roztworów substancji wielkocząsteczkowych rozproszonych w wodzie. Kleiki mają za zadanie zwiększać lepkość roztworu i w związku z tym zapobiegać sedymentacji fazy rozproszonej zwłaszcza w zawiesinach do użytku wewnętrznego. Zawiesiny do użytku zewnętrznego są to mieszaniny zawierające nawet do 50% części stałych zawieszonych w roztworach wodnych, glicerolu, glicerolu z wodą lub oleju.

## Rozpuszczalniki

Podstawowym rozpuszczalnikiem stosowanym w technologii postaci leku jest woda. Z innych najczęściej stosowanych należy wymienić etanol, glicerol, glikole, oleje, makrogole, alkohol izopropylowy. Jeżeli w receptce nie podano nazwy rozpuszczalnika, określenie „*roztwór*” oznacza *roztwór wodny*, natomiast określenie „*woda destylowana*” oznacza *wodę oczyszczoną* otrzymaną przez destylację. Monografia farmakopealna zawiera podział i wymagania dla wody używanej do sporządzania różnych preparatów farmaceutycznych, który dla usystematyzowania został podany poniżej.

**Woda oczyszczona (*Aqua purificata*)** stosowana do wytwarzania produktów leczniczych, którym nie stawia się jednocześnie wymagań jałowości i apirogenności.

- **Woda oczyszczona produkcyjna** – otrzymywana metodą destylacji, wymiany jonowej, odwróconej osmozy lub inną metodą z wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi. Jest przechowywana i rozprowadzana do produkcji w warunkach zabezpieczających przed wzrostem drobnoustrojów i wprowadzeniem innych zanieczyszczeń.
- **Woda oczyszczona w pojemnikach** – woda oczyszczona produkcyjna, która została rozdozowana do odpowiednich pojemników i jest przechowywana w warunkach zapewniających jej wymaganą czystość mikrobiologiczną. Nie zawiera dodatkowych substancji.

**Woda wysokooczyszczona (*Aqua valde purificata*)** do wytwarzania produktów leczniczych, dla których wymagane jest użycie wody o wysokiej jakości biologicznej, z wyjątkiem przypadków, gdy wymagana jest *Woda do wstrzykiwań*. Otrzymuje się ją z wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi. Wytwarzana jest np. metodą podwójnej odwróconej osmozy w połączeniu z innymi metodami jak ultrafiltracja i dejonizacja. Przechowywana i rozprowadzana do produkcji w warunkach zabezpieczających przed wzrostem drobnoustrojów i wprowadzeniem innych zanieczyszczeń.

**Woda do wstrzykiwań (*Aqua ad iniectabile*)** stosowana w procesie wytwarzania leków do podania pozajelitowego jako rozpuszczalnik (*woda do wstrzykiwań produkcyjna*) oraz do rozpuszczania lub rozcieńczania substancji lub preparatów do podania pozajelitowego (*woda do wstrzykiwań wyjałowiona*).

- **Woda do wstrzykiwań produkcyjna** – otrzymuje się ją z wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi metodą destylacji. Pierwszą porcję destylatu po rozpoczęciu pracy aparatu należy odrzucić, a destylat zebrać. Przechowywana i rozprowadzana jest do produkcji w warunkach zabezpieczających przed wzrostem drobnoustrojów i wprowadzeniem innych zanieczyszczeń.
- **Woda do wstrzykiwań wyjałowiona** – woda do wstrzykiwań produkcyjna, która została rozdozowana do odpowiednich pojemników i wyjałowiona termicznie po zamknięciu, w warunkach zapewniających, że produkt będzie odpowiadał wymaganiu dotyczącemu endotoksyn bakteryjnych. Nie zawiera dodatkowych substancji.

**Woda do receptury aptecznej (*Aqua pro usu officinale*)** używana jako rozpuszczalnik w procesie przygotowywania leków recepturowych i leków aptecznych. Do receptury aptecznej może być używana woda wytwarzana w aptece (woda do bezpośredniego użycia) i/lub woda w pojemnikach.

- **Woda do bezpośredniego użycia** – otrzymywana w aptece metodą destylacji, wymiany jonowej, odwróconej osmozy lub inną z wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi.

Do sporządzania leków niejałowych spełnia wymagania monografii *Aqua purificata* część *Woda oczyszczona produkcyjna*. Do bezpośredniego użycia do sporządzania leków pozajelitowych

poddawanych wyjaławianiu spełnia wymagania monografii *Aqua ad inieciabile* część *Woda do wstrzykiwań produkcyjna*. Otrzymywana jest metodą destylacji.

Do bezpośredniego użycia do sporządzania innych leków jałowych, w tym leków do oczu, spełnia wymagania monografii *Aqua ad inieciabile* część *Woda do wstrzykiwań produkcyjna* lub monografii *Aqua valde purificata*. Nie jest wymagane badanie endotoksyn bakteryjnych. Do sporządzania leków jałowych niepoddawanych końcowemu wyjaławianiu należy użyć *wody wyjałowionej*.

**Kontrola jakości** wody wytwarzanej w aptece powinna być przeprowadzana z częstotliwością zależną od objętości wody wytwarzanej przez dane urządzenie:

- do 25 litrów dziennie – nie rzadziej niż co 90 dni;
- od 25 do 150 litrów dziennie – nie rzadziej niż co 30 dni;
- ponad 150 litrów dziennie – zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania GMP.

Kontrolę jakości wody należy także wykonywać po likwidacji każdej awarii urządzenia.

- *Woda w pojemnikach* – do sporządzania leków niejałowych spełnia wymagania monografii *Aqua purificata* część *Woda oczyszczona w pojemnikach* i wymagania dodatkowe. Do sporządzania leków pozajelitowych spełnia wymagania monografii *Aqua ad inieciabile* część *Woda do wstrzykiwań wyjałowiona*. Do sporządzania innych leków jałowych, w tym leków do oczu, należy użyć jeden z tych rodzajów wody.
- *Woda oczyszczona w pojemnikach* używana jako rozpuszczalnik do sporządzania leków niejałowych i jałowych spełnia wymagania dodatkowe: jałowość i przechowywanie nie dłużej niż 16 h po otwarciu pojemnika.

**Woda do przygotowania wyciągów (*Aqua ad extracta praeparanda*)** – powinna spełniać wymagania monografii *Woda oczyszczona*, czyli części *Woda oczyszczona produkcyjna* lub *Woda oczyszczona w pojemnikach*. Wywarzenie: jeżeli jako wody do przygotowania wyciągów używa się wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi, stanowi ona przezroczystą bezbarwną ciecz. Jest przechowywana (jeśli to konieczne) i rozprowadzana w warunkach zabezpieczających przed wzrostem drobnoustrojów i wprowadzeniem innych zanieczyszczeń.

**Woda do rozcieńczania koncentratów do hemodializy (*Aqua ad dilutionem solutionum concentratarum ad haemodialysim*)** otrzymywana jest z wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi metodą destylacji, odwróconej osmozy, wymiany jonowej lub inną odpowiednią metodą. Do hemodializy w warunkach ambulatoryjnych, gdy nie jest dostępna woda otrzymana powyższą metodą, *dopuszcza się użycie wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi*. Należy skorygować stężenie jonów (skład chemiczny wody może się różnić) i wziąć pod uwagę obecność substancji stosowanych do uzdatniania wody.

---

## **Etanol 96% – *Ethanolum* (96 per centum)**

*Ethanol 760 g/l, Ethanol 96<sup>o</sup>, Aethanolum 96<sup>o</sup>, Spiritus Vini rectificatus, alkohol etylowy* – zawartość etanolu 95,1 – 96,9% V/V (92,6 – 95,2% m/m) w temp. 20°C, obliczona z gęstości względnej używając tabel alkoholometrycznych.

W preparatyce farmaceutycznej stosuje się etanol o stężeniu 96% V/V – tzn. 96% – z niego przygotowuje się odpowiednie rozcieńczenia. Określenie w receptce „alkohol” czy „etanol” oznacza etanol 96%. Dla rozcieńczeń etanolu (alkoholu) należy podać procentową objętościową zawartość etanolu.

Etanol 96% jest bezbarwną, przezroczystą, higroskopijną, łatwopalną cieczą o swoistym zapachu. Temperatura wrzenia wynosi około 78°C. Ważną informacją dla przygotowania roztworów, w skład których wchodzi różne rozpuszczalniki jest mieszalność rozpuszczalników ze sobą. Etanol 96% miesza się z wodą, acetonem, chloroformem, eterem i glicerolem. Jednak należy pamiętać, że przy mieszaniu z wodą następuje zmniejszenie objętości mieszaniny, czyli zjawisko kontrakcji, połączone z wydzielaniem ciepła. W recepturze aptecznej stężenie etanolu w wodzie może być wyrażone w jednostkach wagowo-objętościowych, procentach wagowych lub objętościowych. W celu sporządzeniażądanego rozcieńczenia należy przeliczyć stężenia objętościowe na wagowe i odważyć odpowiednią ilość wody i etanolu 96%. Główne zastosowanie etanolu to funkcja rozpuszczalnika w preparatach farmaceutycznych do użytku wewnętrznego i zewnętrznego. Zastosowany na skórę powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych i początkowy efekt chłodzący, ma też słabe działanie odkażające, zwłaszcza w stężeniu 70%. Działa drażniąco na błony śluzowe.

W recepturze stosuje się etanol 96%, ale w tym miejscu należy zaznaczyć, że w farmakopei znajduje się też monografia **Etanol bezwodny (*Ethanolum anhydricum*)** o zawartości etanolu nie mniej niż 99,5% (V/V) (99,2% m/m) w temp. 20°C, który stosuje się tylko do sporządzania preparatów bezwodnych.

---

### **Alkohol izopropylowy (*Alcohol isopropylicus*)**

Izopropanol jest cieczą bezbarwną, przezroczystą, łatwopalną o charakterystycznym zapachu i gorzkawym smaku. Alkohol izopropylowy miesza się z wodą, etanolem, glicerolem, ale nie jest mieszalny z olejami roślinnymi i mineralnymi. Temperatura wrzenia alkoholu izopropylowego wynosi 81-83°C. Powinien być przechowywany w małych, zamkniętych opakowaniach w temperaturze nie wyższej niż 15°C. Stosowany jako rozpuszczalnik do przygotowania postaci leku tylko do użytku zewnętrznego, zwłaszcza do rozpuszczania trudno rozpuszczalnych w wodzie substancji leczniczych do preparatów na skórę. W stężeniu 30% (V/V) wykazuje właściwości odkażające, a w porównaniu z etanolem ma silniejsze właściwości przeciwbakteryjne. Może być stosowany jako środek konserwujący.

---

### **Glicerol 85% – *Glycerolum (85 per centum)***

*Glycerol 85%* jest to wodny roztwór propan-1,2,3-triolu o zawartości od 83,5% (m/m) do 88,5% (m/m) propan-1,2,3-triolu. Syropowata ciecz, tłusta w dotyku, prawie bezbarwna lub bezbarwna, przezroczysta, o słodkawym smaku. Zawiera ok. 14% wody (12-16%). Glicerol miesza się z wodą, etanolem i glikolem propylenowym. Praktycznie nie rozpuszcza się w olejach tłustych i olejkach eterycznych. Ma zastosowanie jako rozpuszczalnik do przygotowania postaci leku do użytku wewnętrznego i zewnętrznego, często w mieszaninie z wodą, a także jako środek utrzymujący wilgoć. Pełni też rolę substancji słodzącej, może zwiększać lepkość. Jest składnikiem miękkich kapsułek żelatynowych, otoczek tabletek i wchodzi w skład glicerolowo-żelatynowego podłoża czopkowego. Po podaniu doustnym ma działanie łagodnie przeczyszczające. W monografii farmakopealnej jest też **Glicerol (*Glycerolum*)** o zawartości od 98,0% (m/m) do 101,0% propan-1,2,3-triolu w przeliczeniu na bezwodną substancję. Jest to ciecz bardzo higroskopijna, dlatego w recepturze stosowany jest glicerol 85%.

---

### **Glikol propylenowy (*Propylenglycolum*)**

Chemicznie jest to (*RS*)-propan-1,2-diol. Lepka, przezroczysta, bezbarwna, higroskopijna ciecz, mieszająca się z wodą, etanolem, glicerolem i z olejkami eterycznymi. Nie miesza się z olejami roślinnymi i mineralnymi. Temperatura wrzenia glikolu propylenowego wynosi 184-189°C. Stosowany jako rozpuszczalnik do przygotowania postaci leku do użytku wewnętrznego i

zewnątrznego, jako środek utrzymujący wilgoć, pośrednik rozpuszczania, środek konserwujący. Występuje w preparatach do podawania doustnego, pozajelitowego i miejscowego.

---

## **Makrosole (Macrosola)**

*Glikole polioksyetylenowe (Polyethylenglycola, Polyoxyethylenglycola, PEG)* są mieszaninami polimerów o wzorze ogólnym  $H-[OCH_2-CH_2]_n-OH$ , gdzie  $n$  oznacza średnią liczbę grup oksyetylenowych. Typ makrosoli jest określany liczbą, która wskazuje średnią względną masę cząsteczkową. Substancja może zawierać dodatek odpowiedniego stabilizatora. Otrzymywane są w reakcji tlenku etylenu i wody pod zwiększonym ciśnieniem, w obecności katalizatora. Makrosole mają różne masy cząsteczkowe i w zależności od tego mogą występować w formie ciekłej lub stałej. Makrosole o masie cząsteczkowej od 300 do 600 są przezroczystymi, lepкими, bezbarwnymi lub prawie bezbarwnymi higroskopijnymi cieczami, natomiast od 1000 do 35 000 mają wygląd białej lub prawie białej substancji stałej o wyglądzie wosku lub parafiny. Wszystkie typy makrosoli mieszają się z wodą lub rozpuszczają się w wodzie. Makrosole 1500 mieszają się lub łatwo rozpuszczają w etanolu, glikolach, glicerolu. Makrosole od 3000 są praktycznie nierozpuszczalne w etanolu. Wszystkie typy makrosoli nie mieszają się lub nie rozpuszczają w olejach tłustych i mineralnych. Stosowane są jako rozpuszczalniki, a także jako solubilizatory substancji trudno rozpuszczalnych w wodzie. Roztwory makrosoli o wysokiej masie cząsteczkowej stosuje się również jako preparaty doustne o działaniu przeczyszczającym.

---

**Olej rycynowy pierwszego tłoczenia (*Ricini oleum virginale*).** Jest to olej tłusty otrzymany przez tłoczenie na zimno z nasion *Ricinus communis* L. Substancja może zawierać dodatek przeciwutleniacza. Jest przezroczystą w temp. 40°C, jasnożółtą, lepką, higroskopijną cieczą. Miesza się z etanolem i lodowatym kwasem octowym.

**Olej rycynowy oczyszczony (*Ricini oleum raffinatum*)** jest bardzo gęstą, przezroczystą, cieczą o dużej lepkości i charakterystycznym smaku, o barwie słomkowożółtej. Otrzymywany jest przez wytłaczanie na zimno wyłuskanych nasion rącznika *Ricinus communis* i oczyszczenie przez wygotowanie z wodą. Olej oczyszczony w porównaniu do oleju pierwszego tłoczenia ma mniejszą liczbę kwasową ( $\leq 0,8$ ) i mniejszą liczbę nadtlenną ( $\leq 5,0$ ) oraz może być stosowany do preparatów pozajelitowych. Lepkość oleju rycynowego wynosi około 1000 mPa·s. Olej rycynowy należy do olejów nieschnących. W odróżnieniu od innych olejów tłustych, olej rycynowy miesza się z etanolem i lodowatym kwasem octowym. Stosowany jako rozpuszczalnik, składnik podłoży maściowych oraz do sporządzania mazideł i emulsji. Wykazuje także swoiste działanie przeczyszczające.

**Olej rycynowy uwodorniony (*Ricini oleum hydrogenatum*)** – jest to olej tłusty otrzymany przez uwodornienie *Oleju rycynowego pierwszego tłoczenia*. Składa się głównie z triglicerydu kwasu 12-hydroksystearynowego. Jest to miazka, prawie biały lub jasnożółty proszek, masa lub płatki. Znajduje zastosowanie w technologii wytwarzania granulatów, tabletek i kapsułek.

**Olej rzepakowy oczyszczony (*Rapae oleum raffinatum*)** jest żółtą, przezroczystą cieczą o swoistym zapachu i smaku. Olej rzepakowy otrzymuje się z nasion dwóch gatunków roślin: rzepaku i rzepiku, przez tłoczenie na zimno i rafinowanie. Miesza się z chloroformem, bardzo trudno rozpuszcza się w etanolu. Stosowany do sporządzania roztworów olejowych, emulsji, mazideł, maści i mydeł.

**Olej z oliwek oczyszczony (*Olivae oleum raffinatum*)** jest przezroczystą, bezbarwną lub zielonawożółtą cieczą. Jest to olej tłusty otrzymany przez rafinację surowego oleju z oliwek, otrzymanego przez tłoczenie na zimno dojrzałych pestkowców *Olea europaea* L. lub inną odpowiednią metodą mechaniczną. Może zawierać dodatek przeciwutleniacza. Substancja praktycznie nierozpuszczalna w etanolu, miesza się z eterem naftowym. Po ochłodzeniu zaczyna

mętnieć, a w temp. około 10°C ma konsystencję masła. Znajduje zastosowanie jako składnik niektórych preparatów farmaceutycznych w tym leków do podawania pozajelitowego.

**Olej z oliwek z pierwszego tłoczenia (*Olivae oleum virginale*)** jest przezroczystą cieczą, bezbarwną lub zielonawożółtą. Olej tłusty otrzymywany z dojrzałych pestkowców rośliny *Olea europaea* L. przez tłoczenie na zimno lub inną metodą. Praktycznie nierozpuszczalna w etanolu, miesza się z eterem naftowym. W temperaturze 10°C zaczyna mętnieć, a w temp. około 0°C ma konsystencję stałą. Jest składnikiem niektórych preparatów farmaceutycznych jak emulsje i maści.

W recepturze aptecznej najczęściej stosowane są powyżej omówione oleje, które zostały zestawione i podzielone zgodnie z monografią farmakopealną na typy z pierwszego tłoczenia, oczyszczone i uwodornione. Należy jednak zaznaczyć, że w monografiach farmakopei X i XI są umieszczone jeszcze takie monografie jak olej: **arachidowy** (*Arachidis*), **bawełniany** (*Gossypii*), **kokosowy** (*Cocois*),  **krokoszowy** (*Carthami*), **kukurydziany** (*Maydis*), **lniany** (*Lini*), **migdałowy** (*Amygdalae*), **sezamowy** (*Sesami*), **słonecznikowy** (*Helianthi*), **sojowy** (*Soiae*), **wiesiołkowy** (*Oenotherae*), **z kielków pszenicy** (*Tritici aestivi*), **z ogórecznika lekarskiego** (*Boragonis officinalis*).

---

### **Parafina ciekła (*Paraffinum liquidum*)**

*Olej parafinowy* jest bezbarwną, oleistą i przezroczystą cieczą. Parafina ciekła jest oczyszczoną mieszaniną ciekłych nasyconych węglowodorów uzyskanych z ropy naftowej. Miesza się z chloroformem, olejkami i olejami, z wyjątkiem oleju rycynowego. Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie i etanolu. Ma zastosowanie jako składnik preparatów farmaceutycznych takich jak emulsje, zawiesiny czy maści. W monografii farmakopealnej wymieniona jest też **Parafina ciekła lekka (*Paraffinum perliquidum*)**, która charakteryzuje się niższą lepkością (25-80 mPa·s) i gęstością względną (0,810-0,875). Natomiast występuje też **Parafina stała (*Paraffinum solidum*)**, która jest stosowana jako lipofilowy składnik kremów i maści.

---

### **Substancje zwiększające lepkość**

Substancje te są zwykle dodawane do zawiesin zarówno do użytku wewnętrznego, jak i zewnętrznego w celu zapobiegania sedymentacji substancji stałych. Substancje zwiększające lepkość są wielkocząsteczkowymi hydrofilowymi koloidami albo koloidami asocjacyjnymi. Lepkość jest definiowana jako tarcie wewnętrzne, pojawiające się podczas ruchu cieczy, powodowane przesuwaniami się warstewek cieczy względem siebie. W doustnych płynnych postaciach leku lepkość wpływa na poprawę odczuwania smaku i zapachu przez zmniejszenie kontaktu np. gorzkiej substancji leczniczej z kubkami smakowymi. W preparatach do użytku zewnętrznego lepkość jest czynnikiem decydującym o uzyskaniu konsystencji zapewniającej łatwe nanoszenie na powierzchnię, np. skóry, rozsmarowywalność i odpowiedni czas kontaktu. Zbyt duża lepkość może utrudniać rozpuszczanie substancji leczniczej, dlatego można substancję czynną rozpuścić w wodzie, a następnie taki roztwór połączyć z roztworem substancji zwiększającej lepkość. W celu zwiększenia lepkości już gotowego roztworu można dodać glicerol, wodne roztwory sacharozy lub sorbitolu.

Wielkocząsteczkowe hydrofilowe koloidy stosowane jako substancje zwiększające lepkość można podzielić na półsyntetyczne pochodne celulozy, polimery naturalne i syntetyczne. Koloidy asocjacyjne są nierozpuszczalne w wodzie, ale ich cząsteczki mają zdolność silnego uwadniania. W ich skład zaliczane są nieorganiczne krzemiany, krzemionka koloidalna i mikrokrystaliczna celuloza.

### **Półsyntetyczne pochodne celulozy**

## **Metyloceluloza (*Methylcellulosum*)**

Metyloceluloza (MC) jest proszkiem nierozpuszczalnym w etanolu, glikolach, gorącej wodzie i stężonych roztworach soli. MC jest metylowym eterem celulozy, w którym zawartość grup metoksyowych wynosi 27-32%. Stopień podstawienia wpływa na rozpuszczalność polimeru i lepkość roztworów wodnych. Lepkość 2% roztworu wynosi od 5 do 75 000 mPa·s. MC w wodzie pęcznieje i tworzy dyspersję o odczynie obojętnym. Roztwory wodne metylocelulozy mogą być sporządzane następującymi sposobami:

- MC wsypać do ok. 1/3 przepisanej ilości wody o temp. ok. 90°C i wymieszać, dokładnie zwilżając cały proszek. Następnie dodać pozostałą ilość oziębionej wody lub w formie lodu i wymieszać, po czym pozostawić do wyklarowania.
- Całą ilość przepisanej wody podgrzać do wrzenia, rozproszyć w niej MC i wstawić do lodówki do wyklarowania roztworu na około 4 h. W tym czasie można czasami zamieszać.
- MC zwilżyć niewielką ilością etanolu lub glicerolu, a następnie dodać oziębną wodę. Uzyskuje się roztwór, który nie jest przezroczysty.

MC ulega koagulacji w kontakcie z fenolami i taninami, ale można temu zapobiec przez dodatek etanolu.

W roztworach i zawiesinach dodatek 1-2% roztworów metylocelulozy służy zwiększeniu lepkości. MC jest także dodawana do masy tabletkowej jako substancja wiążąca, wypełniająca i rozsadzająca. W żelach i kremach pełni funkcję pseudoemulgatora w roztworach 1-5%.

## **Karmeloza sodowa (*Carmellosum natricum*)**

*Karboksymetyloceluloza sodowa, CMC-Na* jest to sól sodowa częściowo O-karboksymetylowanej celulozy (eteru karboksymetylowego celulozy). Występuje w postaci proszku, który jest nierozpuszczalny w etanolu, glikolach i większości organicznych rozpuszczalników. Wodne roztwory CMC-Na można mieszać z etanolem lub glikolem nawet w dużych stężeniach. Dostępne są odmiany CMC-Na tworzące roztwory o różnym stopniu lepkości. Można uzyskać 1% wodne roztwory o lepkości w zakresie 5-2000 mPa·s. Po wyjałowieniu w autoklawie wodnych roztworów CMC-Na ich lepkość spada o około 25%. Roztwory karmelozy sodowej w stężeniach 0,1-1% są dodawane do preparatów stosowanych doustnie, do oka, pozajelitowo i miejscowo. W emulsjach CMC-Na pełni funkcję pseudoemulgatora.

Roztwory wodne CMC-Na wykonuje się podobnie jak z metylocelulozą, przy czym szybkość ich klarowania wynosi 1-2 h i nie zależy od temperatury wody.

CMC-Na powoduje niezgodności z czwartorzędowymi zasadami amoniowymi i solami niektórych słabych zasad. Roztworów z CMC-Na nie należy konserwować kwasem benzoesowym lub sorbowym i ich solami sodowymi, gdyż nie będą skuteczne ze względu na wysokie pH roztworów CMC-Na. Ma zastosowanie w wytwarzaniu tabletek oraz opatrunków hydrokoloidowych.

W farmakopei występują też monografie: **karmeloza (*Carmellosum*)**, **karmeloza sodowa niskopodstawiona (*Carmellosum natricum substitutum humile*)** i **karmeloza wapniowa (*Carmellosum calcicum*)**. Substancje te mają zastosowanie w otrzymywaniu tabletek.

## **Hydroksypropyloceluloza (*Hydroxypropylcellulosum*)**

Jest to częściowo podstawiona pochodna celulozy w postaci polihydroksypropyloeteru. Występuje w postaci białego lub żółtawego proszku bez smaku i zapachu. Dostępne są odmiany polimeru różniące się lepkością (lepkość 2% roztworów wodnych wynosi od 2 do 6500 mPa·s).

Roztwory wodne sporządza się przez rozsypywanie proszku porcjami na powierzchni wody lub roztworu wodnoalkoholowego i pozostawienie do całkowitego zwilżenia. Po całkowitym zwilżeniu

proszku całość należy wymieszać i pozostawić na 24 h w lodówce. Po tym czasie, w celu uzyskania przezroczystego roztworu uzupełnić wodą i wymieszać.

Stosowana jako substancja zwiększająca lepkość w zawiesinach, ale także jako substancja pomocnicza w produkcji granulatów, tabletek, peletek, plastrów transdermalnych, insertów, preparatów mukoadhezyjnych.

### **Hypromeloza (*Hypromellose*)**

*Hydroksypropylometyloceluloza* występuje w postaci proszku lub granulatu. Hypromeloza jest pochodną celulozy posiadającą eterowo związane grupy metylowe i hydroksypropylowe. Poszczególne odmiany różnią się masą cząsteczkową oraz ilością podstawników. Lepkość 2% roztworów wodnych różnych odmian hypromelozy mieści się w zakresie od 3 do 200 000 mPa·s. Hypromeloza rozpuszcza się w zimnej wodzie, ale nie rozpuszcza się w etanolu.

Podczas podgrzewania żeluje, ale po obniżeniu temperatury upływnia się, podobnie jak metyloceluloza.

Roztwory hypromelozy sporządza się podobnie jak metylocelulozy. Proszek dodaje się do gorącej wody przy ciągłym mieszaniu do całkowitego zwilżenia, a następnie dodaje wodę oziębioną i pozostawia do rozpuszczenia.

Hypromeloza jest stosowana jako substancja zwiększająca lepkość w roztworach i zawiesinach, ale też w kroplach do oczu i do nosa. Ma szerokie zastosowanie w wytwarzaniu tabletek, granulatów i kapsułek.

---

## ***Polimery naturalne***

### **Guma arabska (*Acaciae gummi*)**

Jest to stwardniała na powietrzu, gumowata wydzielina wyciekająca naturalnie lub otrzymana przez nacięcia pędów *Acacia senegal*. Jako produkt naturalny jest mieszaniną składników, z których głównym jest polisacharyd – kwas arabinowy, występujący w formie soli wapnia, magnezu i potasu.

Roztwory wodne gumy arabskiej są najczęściej stosowane w stężeniu 33,3%. Sporządza się je przez dodanie równej ilości wody oraz wody wapiennej i ogrzewanie na łaźni wodnej, a po oziębieniu uzupełnia się wodą do odpowiedniej masy. Unieczynnienie obecnej w gumie arabskiej peroksydazy – enzymu następuje przez kilkuminutowe ogrzanie roztworu w temp. 100°C. Ma zastosowanie głównie jako substancja zwiększająca lepkość w doustnych postaciach leku, ale też w preparatach do podawania miejscowego, pełniąc funkcję pseudoemulgatora.

W farmakopei znajduje się monografia proszku uzyskanego przez suszenie roztworu gumy arabskiej pod nazwą **gumy arabskiej suszonej rozpyłowo (*Acaciae gummi dispersione desiccatum*)**.

### **Tragakanta**

Jest to naturalnie otrzymana wysuszona żywica zbierana po nacięciu pędów gatunku *Astragalus*. Zawiera mieszaninę nierozpuszczalnych i rozpuszczalnych w wodzie polisacharydów: basoryny i tragakantyny. Tragakanta żeluje w wodzie, a używana jest jako pseudoemulgator i środek dyspergujący w kremach, żelach i emulsjach. Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie, etanolu i innych rozpuszczalnikach organicznych. Ma dużą zdolność pęcznienia w wodzie zimnej i gorącej.

W celu uzyskania roztworu należy sproszkowaną tragakantę zwilżyć w moździerzu glicerolem lub



glikolem propylenowym i rozetrzeć, a następnie dodawać porcjami wodę do uzyskania gęstego roztworu lub żelu.

### **Alginian sodu (*Natrium alginas*)**

Zawiera głównie sole sodowe poliuronowego kwasu alginowego. Jest nierozpuszczalny w etanolu i roztworach wodno-etanolowych o zawartości powyżej 30% etanolu.

Do przyrządzenia roztworu wodnego alginian sodu należy wsypywać powoli małymi porcjami do wody, jednocześnie mieszając do uzyskania roztworu. Roztwór można podgrzewać do temp. 45°C.

Stosowany jako środek zagęszczający i zawieszający w pastach, kremach i żelach oraz jako substancja stabilizująca w emulsjach o/w. W stężeniu 1-5% stosowany jest też w technologii stałych postaci leku i w preparatach o działaniu miejscowym.

### **Skrobia ziemniaczana (*Solani amyllum*)**

Jest naturalnym polimerem zbudowanym z polisacharydów, w którym cząsteczki glukozy są połączone wiązaniami glikozydowymi. Substancja praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie zimnej i etanolu, ale rozpuszcza się w gorącej wodzie.

Roztwory skrobi sporządza się na gorąco przez wlewanie wodnej zawiesiny skrobi do wrzącej wody, mieszanie do uzyskania klarownego roztworu i oziębienie. Często stosowane są 2% roztwory wodne do sporządzania zawiesin. Skrobia ma szerokie zastosowanie w wytwarzaniu granulatów, tabletek, kapsułek. W monografii farmakopealnej znajdują się również inne rodzaje skrobi: **skrobia pszeniczna (*Tritici amyllum*)**, **skrobia kukurydziana (*Maydis amyllum*)**, **ryżowa (*Oryzae amyllum*)**, **skrobia żelowana (*Amyllum pregelificatum*)**, **skrobia hydroksypropylowa (*Amyllum hydroxypropylum*)**.

### **Żelatyna (*Gelatina*)**

Jest produktem częściowej hydrolizy kolagenu. Praktycznie nierozpuszczalna w etanolu. Rozpuszcza się w glicerolu oraz roztworach kwasów i zasad, natomiast w wodzie pęcznieje i mięknie. Roztwory żelatyny sporządza się zawsze po uprzednim napęcznieniu substancji w zimnej wodzie, a następnie rozpuszczeniu na gorąco.

Do zwiększania lepkości w preparatach płynnych najczęściej stosuje się 4% roztwory. Ma też zastosowanie do sporządzania kapsułek, past, pastylek, czopków oraz do wytwarzania granulatów, tabletek, opatrunków.

---

## **Polimery syntetyczne**

### **Karbomery (*Carbomera*)**

Są to syntetyczne polimery kwasu akrylowego o wysokiej masie cząsteczkowej (do 3-4 mln), poprzecznie usieciowane alkenyłowymi eterami cukrów lub polialkoholi. Popularne w użyciu występują pod nazwą handlową *Carbopole*, a oznaczone dodatkowo literą *P* są dopuszczone do stosowania doustnego i kontaktu z błoną śluzową. Karbomery pęcznieją w wodzie, ale się nie rozpuszczają. Karbomer dodany do wody tworzy kwaśną koloidalną dyspersję o niskiej lepkości, ale po neutralizacji środowiska tworzy żel o dużej lepkości. Do zubożniania dyspersji używa się wodorotlenek sodu lub potasu, wodorowęglan sodu lub trietanolaminy. Lepkość dyspersji karbomeru maleje w obecności elektrolitów. Żele karbomerowe powinny być konserwowane niejonowymi środkami konserwującymi. Karbomery mają zastosowanie jako substancje żelujące w płynnych i półstałych postaciach leku w stężeniach 0,5-2% lub jako emulgatory w emulsjach w

stężeniach 0,1-0,5%. Stosowane też w technologii tabletek.

### **Poloksamery (*Poloxamera*)**

Są to syntetyczne kopolimery blokowe tlenku etylenu i tlenku propylenu. Mogą zawierać dodatek odpowiedniego przeciwutleniacza. W zależności od masy cząsteczkowej (m.cz.) mogą być bezbarwną lub prawie bezbarwną cieczą (m.cz. 2000-15 000) lub białym bądź prawie białym proszkiem lub płatkami (m.cz. do 17 000). Poloksamery są bardzo łatwo rozpuszczalne w wodzie i etanolu. Polimery te zastosowane w stężeniu około 20% mają właściwość tworzenia przezroczystych termoodwracalnych żeli, co oznacza, że są cieczami w niskich temperaturach, a po ogrzaniu do temperatury ciała żelują. Żele z poloksameru mogą powodować niezgodności z solami nieorganicznymi. Poloksamery mają zastosowanie jako emulgatory w stężeniu 0,3%, solubilizatory i substancje stabilizujące w stężeniach 1-5% dodawane dla utrzymania klarowności w syropach i eliksirach. Stosowane są także w technologii otrzymywania tabletek, czopków i kropli do oczu.

---

## **Koloidy asocjacyjne**

### **Bentonit (*Bentonitum*)**

Jest naturalną gliną, składającą się głównie z uwodnionego krzemianu glinu. Ma postać miałkiego, szarawobiałego proszku, który jest higroskopijny. Bentonit absorbuje wodę i pęcznieje, ale nie jest rozpuszczalny w wodzie, a także etanolu, olejach, glicerolu. Jest stosowany jako substancja stabilizująca, zwiększająca lepkość w zawiesinach, żelach, kremach w stężeniach 2-10% .

W celu sporządzenia 5% zawiesiny należy bentonit dodawać porcjami do 80 g gorącej wody, aż do całkowitego zwilżenia. Pozostawić do odstania na 24 h, po czym wymieszać do utworzenia jednolitego żelu i mieszając dodać pozostałą ilość wody. Bentonit jest stosowany też w tabletkach, kapsułkach i preparatach na skórę.

---

## **Substancje poprawiające smak postaci leku**

Dodawane są w celu zamaskowania przykrego smaku leku, zwykle gorzkiego lub nadawania smaku w doustnych preparatach płynnych. Do substancji poprawiających smak zalicza się substancje słodzące oraz substancje aromatyzujące takie jak olejki eteryczne czy olejkocukry. Z substancji słodzących najczęściej jest stosowana sacharoza (cukier) oraz wykonany na jej bazie syrop prosty (64% roztwór wodny sacharozy), a także syropy owocowe. Jednak należy pamiętać, że syropy owocowe takie jak malinowy czy wiśniowy zakwaszają środowisko i mogą powodować niezgodności. W porównaniu do intensywności smaku sacharozy pozostałe substancje słodzące można podzielić na mniej słodkie od sacharozy jak: laktoza, mannitol, glicerol, sorbitol, maltoza, glukoza, cukier zinwertowany oraz porównywalne do sacharozy lub bardziej słodkie: ksylit, fruktoza, cyklaminian sodowy, sacharyna, sól sodowa sacharyny, aspartam. W tym miejscu należy dodać, że aspartam jest niewskazany u dzieci poniżej 3 roku i u chorych na fenyloketonurię, a sacharyna i jej sól sodowa, pozostawiają gorzki posmak. Właściwości poprawy smaku mają też glicerol, sorbitol i mannitol, jednak stosowane w większych ilościach mogą mieć działanie przeczyszczające. Sorbitol może być stosowany zamiast sacharozy u chorych na cukrzycę.

Pewne czynności technologiczne podczas przygotowania postaci leku, bądź sama jego forma powoduje zamaskowanie smaku. W związku z tym maskowaniu smaku będzie sprzyjało zastosowanie nierozpuszczalnej formy substancji leczniczej, sporządzenie roztworu o dużej lepkości, co spowoduje zmniejszenie kontaktu leku z kubkami smakowymi, wykonanie emulsji, dodanie niewielkich ilości substancji znieczulających zakończenia nerwów smakowych, dodanie substancji musujących czy też stosowanie schłodzonego preparatu.

---

## Substancje poprawiające zapach

Stosowane są w celu nadania odpowiedniego zapachu postaci leku lub zamaskowanie przykrych woni substancji leczniczej, ale również mogą poprawiać smak. Do poprawienia zapachu leku stosuje się najczęściej olejki eteryczne (które mogą być dodawane w postaci wód aromatycznych), nalewki z surowców olejkowych, syropy owocowe i syntetyczne substancje zapachowe. Ogólnie substancje zapachowe dzieli się na: owocowe (zapach pomarańczowy, malinowy, poziomkowy), korzenne (anyżkowy, cynamonowy) i specyficzne (mięta pieprzowa, kakao). Należy podkreślić, że doznania zapachowe wiążą się ściśle z wrażeniami smakowymi, dlatego w zależności od smaku korygowanej substancji leczniczej stosuje się odpowiednie substancje zapachowe, np.

– smak słodki – zapachy owocowe, kakao, wanilina, mięta pieprzowa, z dodatkiem 1% kwasu cytrynowego;

– smak słony – zapach pomarańczowy, mięta pieprzowa lub anyżek;

– smak gorzki – karmel, kakao, mięta pieprzowa.

---

## Środki konserwujące

Płynne postaci leku zwłaszcza zawierające wodę są dobrym środowiskiem do rozwoju drobnoustrojów, dlatego często stosowane są środki konserwujące. Najlepiej, aby taki środek dodawany był w niskim stężeniu, wykazywał aktywność przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą, był aktywny w szerokim zakresie temperatur, poza tym łatwo rozpuszczalny w wodzie i niedrażniący. Przykładowo w preparatach do podawania doustnego jako substancje konserwujące stosuje się dodatek: 1,25 g/l pirosiarczynu sodu i 50 g/l etanolu 95° (760 g/l) lub 1,0 g/l hydroksybenzoesu etylu z 2,0 g/l benzoesu sodu i 50 g/l etanolu 95° (760 g/l), kwas sorbowy w stężeniu 0,05-0,2%. Z wyżej wymienionych pirosiarczyn sodu należy do grupy przeciwutleniających. W tym miejscu należy dodać, że jest też szeroka grupa środków stosowanych do konserwowania kropli ocznych oraz innych preparatów do użytku zewnętrznego.

**dr n. farm. Regina Kasperek-Nowakiewicz**

Specjalista Farmacji Aptecznej

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

email: regina.kasperek@umlub.pl

## Literatura

[1] Farmakopea Polska X. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych PTF, Warszawa 2014.

[2] Jachowicz R. (red.). Receptura apteczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015.

[3] Sznitowska M. (red.). Farmacja stosowana technologia postaci leku. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017.