

Rozdział 8

Płynne formy leków

1. Informacje ogólne, definicje

Do płynnych form leków zaliczamy roztwory, zawiesiny i emulsje do stosowania zewnętrznego i wewnętrznego (rozdz. 4, podrozdz. 5.6 i 5.7).

Oprócz niżej wymienionych docelowych form podania opisano inne płynne postaci leków – parenteralia (rozdz. 9), docelowe formy podania do stosowania w oku (rozdz. 10), inhalacje i aerozole (rozdz. 11) oraz roślinne preparaty lecznicze (rozdz. 18).

Wody aromatyczne (*Aquae aromaticae*)

Roztwory lub drobnocząsteczkowe zawiesiny olejków eterycznych w wodzie.

Olejki lecznicze (*Olea medicata*)

Olejowe roztwory lipofilowych substancji leczniczych, olejowe wyciągi roślinne lub zawiesiny olejowe, np.: olejowy roztwór z witaminą A (Ph. Eur.).

Wina lecznicze (*Vina medicata*)

Na przykład likier, wina lecznicze do wytwarzania preparatów leczniczych.

Spirytusy lecznicze (*Spirituosa medicata*)

Roztwory substancji czynnych w etanolu lub mieszkankach etanol/woda, spirytus kamforowy.

Eliksiry (*Elixiria medicinalia*)

Wodno-alkoholowe roztwory słodzone.

Roztwory (*Solutiones*)

Nadrzędne pojęcie dla roztworów stosowanych w lecznictwie, ale także roztwór sorbitu 70% (Ph.

Eur.), roztwory do hemodializy (Ph. Eur.). *Liquores* to płyny, przy których powstawaniu zachodzi reakcja chemiczna, np. wodny roztwór amoniaku.

Mikstury (*Mixturae*)

Roztwory przeznaczone do stosowania wewnętrznego, dozowane łyżkami, rzadziej zawiesiny. Mikstury przeznaczone do stosowania zewnętrznego są określane mianem mieszanin wstrząsanych lub **mleczek** (*Lotiones*).

Syropy (*Sirupi*)

Według kodeksu aptecznego to płynne preparaty mono- i disacharydów o słodkim smaku mogące zawierać dodatki lecznicze lub wyciągi roślinne.

Kodeks apteczny zawiera monografie „Płynne preparaty do zażywania” i „Płynne preparaty do stosowania zewnętrznego”.

2. Kryteria rozwoju

Ciekłe formy leków mogą być aplikowane z wykorzystaniem większości dróg podania.

Oprócz zazwyczaj bardzo szybkiej resorpcji zaletą płynnych form leków jest możliwość indywidualnego dozowania. Wadą natomiast jest, w porównaniu do stałych form podania, większe niebezpieczeństwo chemicznej nietrwałości i niekompatybilności rozpuszczonej substancji czynnej lub pomocniczej oraz niedokładność w dawkowaniu po napełnieniu do opakowań wielokrotnego użytku. W przypadku płynnych zawiesin należy liczyć się z tworzeniem się osadów, które trudno wstrząsnąć (zob. tworzenie się placków, rozdz. 4, podrozdz. 5.3, 5.6.2 i 5.7), a w przypadku płynnych emulsji z ko-

alescencją i kremowaniem lub złamaniem (rozdz. 4, podrozdz. 5.6.2).

Oprócz substancji czynnej i rozpuszczalnika bądź środka dyspersyjnego płynne formy leków zawierają zazwyczaj jeszcze dodatkowe substancje pomocnicze, takie jak substancje smakowe, wspomagające rozpuszczanie (rozdz. 4, podrozdz. 2.3.9, rozdz. 6, podrozdz. 3.3.), środki konserwujące (rozdz. 5, podrozdz. 7.2), substancje buforowe, barwniki, peptyzatory lub koagulatory (rozdz. 4, podrozdz. 5.4, 5.5 i 5.7), substancje zwiększające lepkość (rozdz. 4, podrozdz. 2.1 i 5.2) oraz antyoksydanty (rozdz. 22, podrozdz. 6.2.2) itd.

Rozpuszczalniki – współrozpuszczalniki – substancje wspomagające rozpuszczanie

Wybór odpowiedniego rozpuszczalnika ma duże znaczenie, przy czym – jeśli to możliwe – należy stosować wodę ze względu na jej dobre zdolności mieszania się. Szczególnie wysokie wymagania w odniesieniu do czystości mikrobiologicznej stawia się produkcji preparatów do podania drogą parenteralną (rozdz. 9), form do stosowania ocznego (rozdz. 10) i roztworów przeznaczonych do leczenia otwartych ran. W tych preparatach stosuje się, zgodnie z kodeksem aptecznym, „wodę do celów iniekcyjnych”.

Woda często stanowi, zwłaszcza z innymi rozpuszczonymi substancjami, dobrą odżywkę dla mikroorganizmów (rozdz. 5, podrozdz. 4.).

Niewystarczająca rozpuszczalność substancji leczniczej leku w wodzie wymaga zastosowania środków wspomagających rozpuszczanie (solubilizacja, rozdz. 4, podrozdz. 2.3.9 i rozdz. 9, podrozdz. 2). Możliwe jest również dodanie rozpuszczalników mieszalnych z wodą, tak zwanych współrozpuszczalników, takich jak etanol, glikol propylenowy, ciekłe makrosole. Dodatek tych współrozpuszczalników należy krytycznie rozpatrywać w przypadku podawania pozajelitowego, zwłaszcza *i.v.*, w aspekcie wymaganej tolerancji żyłnej i tkankowej. Także w przypadku błon śluzowych używanych jako miejsca aplikowania należy uwzględnić izotonię, możliwe usuwanie składników błony lub inne działania niekorzystne, takie jak zaburzenia działania rzęsek w przypadku błony śluzowej nosa. Według prawa niemieckiego, zgodnie z rozporządzeniem o ostrzeżeniach na lekach, środki zawierające etanol do stosowania wewnętrznego oraz leki do iniekcji i infuzji w przypadku przekroczenia określonych stężeń etanolu muszą zawierać stosowne ostrzeżenie.

Dodatek substancji ułatwiających rozpuszczanie umożliwia poprawę rozpuszczalności wodnej substancji czynnych (rozdz. 4, podrozdz. 2.3.9). Możliwe jest tu działanie różnych mechanizmów. Przykładami mogą być substancje z pozytywnym efektem hydrotropowym, czynniki kompleksotwórcze lub substancje powierzchniowo czynne.

W produkcji olejowych roztworów substancji czynnych wymagane jest zastosowanie możliwie najczystszych olejów, aby wykluczyć procesy utleniania podczas magazynowania. Szczególnie wymagania w tym aspekcie są stawiane wobec produkcji olejowych preparatów iniekcyjnych i olejowych kropli do oczu.

Substancje smakowe

W celu korekty smakowej – nie tylko płynnych preparatów podawanych doustnie – dodawane są substancje aromatyczne oraz cukier, substancje zastępcze lub wymienne cukru. Receptory smakowe języka odróżniają kierunki smaków:

słodki – kwaśny – gorzki – słony.

Aromatyzowanie może smak podstawowy:

- zharmonizować przez dodatek substancji takiego samego lub podobnego kierunku smakowego, np. smak gorzki wermutem, smak kwaśny cytryną,
- przykryć przeciwnym kierunkiem smakowym, np. smak gorzki wanilią, smak kwaśny truskawką.

Ze względu na swoją nietrwałość, hydrolizę w obecności kwaśnych substancji czynnych oraz ze względu na działanie wzmagające próchnicę i dużą ilość kalorii cukier (sacharoza) coraz częściej jest wypierany przez substancje wymienne, takie jak fruktoza, sorbitol, mannitol albo ksylitol, i substancje słodzące, np. cyklamata, sacharyna lub aspartany. Substancje wymienne cukru są również dostarczycielami kalorii.

Substancje zwiększające lepkość

Dodanie substancji zwiększających lepkość do płynnych postaci leku może prowadzić do:

- przedłużenia działania w kroplach do oczu,
- poprawy płynności,
- zwiększenia dokładności dawkowania,
- zmniejszenia osadzania się zawiesin lub kremowania emulsji,
- poprawy smaku.

Poprawa smaku wskutek zwiększonej lepkości w przypadku płynnych preparatów doustnych jest uwarunkowana zmniejszeniem szybkości dyfuzji, tak że na daną jednostkę czasową do receptorów smakowych dociera mniej molekuł substancji czynnej.

Dodatki **kwasów**, **zasad** lub **substancji buforowych** mogą być konieczne do zwiększenia chemicznej stabilności substancji czynnej (rozdz. 22), lepszej rozpuszczalności substancji czynnych lub pomocniczych, wpływu na resorpcję, skuteczności albo tolerancji (rozdz. 7) bądź do poprawy działania środka konserwującego.

Innymi substancjami pomocniczymi mogą być **barwniki** lub **antyoksydanty**.

Stosowanie barwników w lekach reguluje rozporządzenie o barwnikach w lekach z 1982 roku. Zgodnie z nim wolno stosować tylko substancje lub preparaty wymienione w odpowiednim załączniku. Przykładami są tartrazyna, żółcień pomarańczowa, amarant, antocyjanidy, dwutlenek tytanu, tlenek żelazowy.

3. Metody produkcyjne

Produkcja roztworów w przeciwieństwie do produkcji zawiesin i emulsji z reguły stwarza mniejsze problemy, jeśli substancje czynne i pomocnicze wystarczająco dobrze rozpuszczają się w wodzie. Urządzenia wymagane w produkcji przemysłowej są zazwyczaj prostej konstrukcji. Istotnymi elementami są ogrzewane i schładzane pojemniki mieszalnikowe. Ich zasilanie często jeszcze jest wykonywane manualnie, podczas gdy dodawanie rozpuszczalnika lub innych płynnych substancji w przypadku dużych wkładów następuje przez instalacje rurowe. Produkcja zawiesin lub emulsji wymaga z reguły prac polegających na rozdrobnieniu bądź homogenizacji w odpowiednich do tego celu homogenizatorach albo młynach koloidalnych.

Szczególną uwagę należy poświęcić zapobieganiu zanieczyszczeń mikrobiologicznych, zwłaszcza w preparatach do podawania pozajelitowego i kroplach do oczu.

W przypadku zawiesin zazwyczaj nie da się uniknąć osadzania się, które występuje podczas magazynowania. Prawidłowe wytworzenie, np. z dodatkiem peptyzatorów lub koagulatorów oraz substancji zwiększających lepkość, musi jednak wykluczać tak zwane tworzenie się placków. W przeciwnym wypadku zawiesina nie nadawałaby się do użycia.

W celu uniknięcia koalescencji lub złamania płynnych emulsji przeprowadza się działania wymienione w rozdz. 4, podrozdz. 5.6.2.

Opakowania zawierające większą liczbę dawek koniecznie powinny posiadać dozowniki. Wyróżnia się tu kroplomierze brzegowe i centralne. Zaletą kroplomierza centralnego jest lepsza dokładność w określaniu dawki. Zbyt szybkie wypływanie kropli można zmniejszyć, dodając substancje makromolekularne, takie jak poliwidon.

4. Preparaty donosowe (*Nasalia*)

Kodeks apteczny przyporządkowuje krople nosowe, ciekłe spraye do nosa i roztwory do płukania nosa – obok proszków i maści do nosa – monografię „Preparaty do stosowania donosowego”.

Krople do nosa to wodne lub olejowe formy podania, które jako roztwory, zawiesiny albo emulsje, zazwyczaj są stosowane miejscowo, a czasem także systemowo. Spraye do nosa odróżniają się od kropli jedynie sposobem stosowania i opakowaniem. Napełniane są nimi dające się zgnieść plastikowe butelki lub pojemniki z zaworem pompy dozującej.

W celu uniknięcia podrażnień błony śluzowej nosa wodne krople, spraye i roztwory do płukania nosa powinny mieć zbliżone właściwości izotoniczne i poziom pH zgodny z osoczem. W przeciwieństwie do kropli do oczu nie jest konieczne zachowanie sterylności. W przypadku wydawania leku w opakowaniach zawierających większą liczbę dawek należy zapobiegać zakażeniom mikrobiologicznym, co z reguły odbywa się przez dodanie środka konserwującego. Ze względów higienicznych w zależności od rodzaju dozownika dopuszcza się okres otwarcia dwu- do czterotygodniowy (rozdz. 10, podrozdz. 3).

Aerozole nowego typu z Pump Spray System zapobiegają dostępowi powietrza zewnętrznego, a tym samym zakażeniu, dzięki specjalnym konstrukcjom, takim jak elastyczne worki wewnętrzne lub dzięki filtrom powietrznym oraz zastosowaniu posrebrzanych elementów przy otworze wylotowym. Napełniane sterylnie nie wymagają stosowania środków konserwujących (rozdz. 10, podrozdz. 3).

Podczas opracowywania receptury wszystkie substancje należy zbadać pod kątem ich wpływu na ruchy rzęsek i utrzymania równowagi żołądka-żel śluzu nosowego.

Preparaty wodne przewyższają preparaty olejowe z powodu mniejszego oddziaływania na funkcję rzęsek.

Należy unikać ciekłej parafiny w kroplach do nosa ze względu na niebezpieczeństwo wykształcenia się parafiny, zwłaszcza po przedostaniu się do płuc; spraye tego typu są całkowicie zakazane.

5. Preparaty do stosowania do uszu (*Auricularia*)

Kodeks apteczny przyporządkowuje krople, spraye i płukanki do uszu – obok półstałych preparatów, pudrów i tamponów do uszu – monografii „Preparaty do stosowania do uszu”. Krople do uszu to roztwory, zawiesiny lub emulsje do terapii miejscowej w przewodzie słuchowym ucha zewnętrznego. Jako rozpuszczalniki stosuje się zazwyczaj glicerol lub glikol propylenowy w mieszance z wodą oraz niekiedy wodę lub mieszanki wodno-etanolowe. Ze względu na brak efektu osmotycznego rzadziej stosuje się tłuste oleje lub ciekłą parafinę.

Zazwyczaj nie jest wymagane daleko idące zbliżenie do warunków fizjologicznych, ponieważ nabłonek ucha zewnętrznego w porównaniu do nabłonka nosa jest bardziej wytrzymały. Wyjątkiem jest sytuacja, kiedy wodne krople do uszu są przewidziane do leczenia zranionej błony bębenkowej lub w zabiegach chirurgicznych; wtedy wymagana jest izotonia. Także roztwory do płukania ucha środkowego powinny być wyrównane pod względem izotonicznym. Wszystkie roztwory stosowane po drugiej stronie błony bębenkowej muszą być sterylne i nie mogą zawierać środków konserwujących, aby wykluczyć reakcje ototoksyczne. Roztwory hipotoniczne mogą przenikać błonę bębenkową.

6. Roztwory do hemodializy Roztwory do hemofiltracji

Roztwory do hemodializy i roztwory do hemofiltracji (Ph. Eur.) są potrzebne do pozaustrojowego oczyszczania krwi w odpowiednich do tego celu dializatorach. W urządzeniach tych oczyszczana krew i roztwór do hemodializy bądź roztwór do hemofiltracji są oddzielone sztuczną membraną. Przepuszcza ona wodę, jony i mniejsze substancje organiczne, takie jak kreatynina i mocznik.

Skład roztworów gotowych do użycia odpowiada mniej więcej składowi pozakomórkowego płynu ustrojowego. Produkuje się zazwyczaj stężone roztwory do hemodializy, które w takiej postaci

są magazynowane, a bezpośrednio przed użyciem odpowiednio rozcieńczane wodą (do rozcieńczenia stężonych roztworów do hemodializy, Ph. Eur.). Otrzymuje się ją jak „wodę oczyszczoną” z wody pitnej, musi jednak dodatkowo przejść pozytywnie kontrolę czystości.

7. Syropy

Syrop cukrowy według księgi aptecznej to roztwór 64% sacharozy w wodzie. Tego rodzaju wysoko stężone roztwory cukrowe ze względu na ich silne działanie osmotyczne nie podlegają zakażeniom mikrobiologicznym. W procesie tworzenia się kondensatu wskutek parowania wody na wewnętrznej ścianie naczynia mogą jednak powstać obszary rozcieńczonych roztworów, które stanowią pożywkę dla zarodków mikrobiologicznych. Napelnianie jeszcze gorącymi syropami powinno zatem odbywać się w warunkach aseptycznych.

8. Problemy biofarmaceutyczne

Warunki resorpcji z roztworów, zawiesin i emulsji są różne. Rozpuszczona substancja czynna ma najlepsze warunki do szybkiej resorpcji, przy czym szybkość resorpcji z roztworu wodnego z reguły jest większa niż z roztworów olejowych. W tym ostatnim przypadku przenikanie przez membranę poprzedza jeszcze etap przemieszczenia z fazy olejowej do wodnej. Poza tym dyfuzja w oleju jest wolniejsza niż w wodzie.

W zawiesinie wodnej substancja czynna jest drobno dyspergowana i dobrze nawilżona. Przy daleko idącej redukcji wielkości cząstek do planowanego szybkiego przejścia do płynu żołądkowo-jelitowego lub tkankowego dostępna jest jej duża powierzchnia. Poza tym możliwe jest szybkie rozmieszczenie wielu stałych cząsteczek substancji czynnej na większych obszarach przewodu żołądkowo-jelitowego.

Badania nad emulsjami przyniosły korzystne wyniki dotyczące przede wszystkim resorpcji trudno rozpuszczalnych, lipofilowych substancji czynnych, takich jak np. witaminy A po podaniu doustnym. Częściowo rozpatruje się wtedy także transport przez naczynia limfatyczne (rozdz. 7, podrozdz. 2).

9. Kontrola jakości

Do oceny jakości bądź do opisu stanu i właściwości płynnych preparatów oprócz standardowych metod

chemicznych nadają się przede wszystkim metody fizyczno-chemiczne i fizyczne. W zależności od rodzaju płynnej postaci leku pod uwagę bierze się poniższe metody kontroli jakości.

Określenia i wskaźniki według kodeksu aptecznego:

- względna gęstość,
- wskaźnik złamania,
- wartość pH,
- jednorodność masy i zawartości (rozdz. 2, podrozdz. 3 i 6),
- zawartość wody,
- zawartość etanolu,
- lepkość (rozdz. 4, podrozdz. 2.1.3, 2.1.5 i 5.2),
- w przypadku wymogów czystości mikrobiologicznej i/lub sterylności (rozdz. 9, podrozdz. 5).

Dyspersja i wielkość cząstek:

- mikroskopia (rozdz. 14, podrozdz. 2.1.2),
- mikroskopia ze światłem spolaryzowanym,
- transmisyjna lub obrazująca mikroskopia elektronowa,
- metoda *coulter-counter* (rozdz. 14, podrozdz. 2.1.2), metody rozproszenia i dyfrakcji światła.

Inne wartości:

- napięcie powierzchniowe (rozdz. 4, podrozdz. 3.2.2),
- zdolność przewodzenia (rozdz. 4, podrozdz. 2.3.7).

Szczególnym problemem jest **dokładność dozowania** płynnych form leków. Zgodnie z kodeksem aptecznym każda dawka z preparatu zawierającego większą liczbę dawek powinna być możliwa do pobrania za pomocą odpowiedniego dozownika. Łyżeczki z miarką – zazwyczaj 5 ml – uważa się za systemy dozowania o małej dokładności. Indywidualne dozowanie preparatów kroplowych zakłada, że waga spadającej kropli lub jej objętość jest zawsze taka sama, a szybkość opadania kropli umożliwia pacjentowi ich przeliczenie. Monografia „Ciekłe preparaty do przyjmowania” (Ph. Eur.) podaje normy dla dozowania płynów w kroplach. Określa ona górną wartość graniczną na poziomie maksymalnie dwóch kropli na sekundę dla szybkości kroplomierzy samoczynnych oraz akceptowalny limit dla rozproszenia pojedynczo wydzielanych dawek z kroplomierza. W kodeksie aptecznym jako dozownik opisany jest standardowy kroplomierz.

Podczas przechowywania roztwory obserwuje się pod kątem ewentualnego tworzenia się strączeń, takich jak zmętnienia, osady lub wykrystalizowania. Zazwyczaj chodzi tu o następstwa związane z wytworzeniem lub przechowywaniem preparatów. Lekkie zmętnienia w podwyższonej temperaturze są zazwyczaj odwracalne. Zmętnienia mogą mieć też podłoże mikrobiologiczne.

W przypadku zawiesin kontrola jakości musi zagwarantować, że wskutek procesów rozpuszczania i powtórnego wytrącania, zachodzących podczas przechowywania, nie nastąpi wzrost wielkości cząsteczek. Wytworzony osad powinien być możliwy do zdyspergowania przez wstrząsanie. W przypadku określonego aplikowania emulsji, np. w odżywianiu pozajelitowym, powinien zostać osiągnięty określony stopień dyspersji (rozdz. 9, podrozdz. 5). Stale zwiększająca się podczas przechowywania wielkość cząsteczek fazy wewnętrznej prowadzi w końcu do złamania się emulsji.

Literatura

- Arzneimittelfarbstoffverordnung (AMFarbV). Vom 25. August 1982, (1982), Pharm. Ind. 44, 884.
- Bagel, S., Wiedemann, B. (1999), Nasensprays ohne Konservierungsmittel, Deutsch. Apotheker Ztg. 139, 4438.
- Bremeker, K.-D. (1988), Neuere Entwicklungen bei Darreichungsformen zur transdermalen und transnasalen Medikation, Pharm. Ztg. 133, 611.
- Deitmer, T., Scheffler, R. (1992), Nasentropfen, Wirkung von Arzneipräparaten auf die Schlagfrequenz nasaler Flimmerzellen, Dtsch. Apoth. Ztg. 132, 751.
- Fickweiler, E. (1983), Biopharmazie der Oto-RhinoLaryngologica, Pharmazie 38, 274.
- Klement, A. (1986), Schnupfen und die Nasenschleimhaut, Österr. Apoth. Ztg. 40, 113.
- Merkus, F., Lehr, C.-M. (2004), Intranasale Applikation von Arzneistoffen mit systemischer Wirkung, Dtsch. Apoth. Ztg. 144, 317.
- Reimann, H., Blume, H. (1993), Dosierung von oralen Liquida, Pharm. Ztg. 138, 594.