

Znaczenie zjawiska solwatacji w farmacji

The role of solvation effects in pharmacy

Ewa Jurczak ¹, dr n. farm. Łukasz Szeleszczuk ², dr n. farm. Dariusz Maciej Pisklak ²,
dr n. farm. Monika Zielińska-Pisklak ³

¹ Studenckie Koło Naukowe „FREE RADICALS” przy Zakładzie Chemii Fizycznej
Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

PDF www.lekwpolsce.pl

Słowa kluczowe: solwatacja, hydratacja, biodostępność, substancja lecznicza.

Streszczenie: Solwatacja, czyli proces otaczania cząsteczek rozpuszczonego związku chemicznego przez cząsteczki rozpuszczalnika, to jeden z licznych procesów fizykochemicznych wpływających na właściwości substancji leczniczych stosowanych w farmakoterapii. Zjawisko solwatacji jest często pomijaną przyczyną zmiany dostępności biologicznej leku, czego przykładami mogą być nawet monografie poszczególnych substancji leczniczych zawarte w Farmakopeach. W artykule przedstawiono przebieg procesu solwatacji, jego wpływ na właściwości substancji stosowanych w lecznictwie, a także sklasyfikowano solwatomorfy występujące w Farmakopei Polskiej X.

Keywords: solvation, hydration, bioavailability, drug substance.

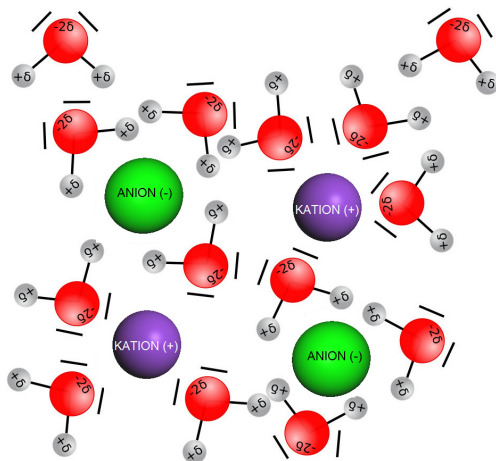
Abstract: Solvation, described as an interaction between the solvent and dissolved substance molecules is one of the physicochemical processes that affects the properties of the drugs. The phenomenon of solvation, though having an impact on the drug bioavailability, is often underappreciated and is not well described, even in the newest editions of Polish and European Pharmacopeia. The article presents the mechanism of the solvation process, its influence on the properties of the substances used as APIs and present the information on solvated substances from Polish Pharmacopeia X.

Wprowadzenie

Nazwą *solwatacja* określamy proces otaczania cząsteczek lub jonów substancji chemicznej przez cząsteczki rozpuszczalnika. Proces ten zachodzi dla substancji o budowie jonowej, które rozpuszczają się dobrze jedynie w cieczach polarnych, czyli posiadających elektryczny moment dipolowy. Elektryczny moment dipolowy mają cząsteczki, w których atomy o różnych elektroujemnościach są nierównomiernie rozłożone, np. woda, alkohole czy aldehydy [1].

Szczególną odmianą tego procesu jest *hydratacja*, w której rozpuszczalnikiem są cząsteczki wody. Cząsteczki lub jony substancji chemicznej są tym silniej otaczane przez cząsteczki rozpuszczalnika, im większy jest ładunek jonu oraz im mniejsze są jego rozmiary, a także im większy jest moment dipolowy rozpuszczalnika (ryc.1).

Ze względu właśnie na moment dipolowy, a dokładnie jego brak, w cieczach niepolarnych nie dochodzi do zjawiska solwa-



Ryc. 1. Schemat położenia cząsteczek wody wokół jonów różnoimiennych

tacji, co stanowi wytłumaczenie niewielkiej rozpuszczalności związków jonowych w niepolarnych rozpuszczalnikach.

Rozpuszczanie substancji (w tym – leczniczych) to nie jedyny proces, w którym znaczenie ma zjawisko solwatacji. Reakcje syntezy (np. reakcja wody z tlenkiem prowadząca do powstania wodorotlenku), powstawanie zoli, powstawanie wiązań koordynacyjnych w sieciach krystalicznych niektórych związków, czy tworzenie kationów kompleksowych to przykłady uświadamiające nam wagę oraz powszechność tego procesu.

W wyniku solwatacji może również dochodzić do powstawania trwałych połączeń między jonem lub cząsteczką rozpuszczoną a rozpuszczalnikiem (najczęściej wodą). Efektem takich oddziaływań są *solwatomorfy*, czyli szczególne odmiany związków w stałym stanie skupienia, różniące się ilością przyłączonych cząsteczek rozpuszczalnika. Takie wbudowanie cząsteczek rozpuszczalnika w sieć krystaliczną prowadzi do wytworzenia nowej komórki elementar-

nej, innej niż ta powstająca w przypadku związku bezwodnego, natomiast wytworzenie nowej komórki elementarnej prowadzi do zmiany właściwości fizycznych związku [2]. Efekt ten jest analogiczny do *polimorfizmu*, gdyż dla jednej substancji chemicznej występują co najmniej dwie struktury krystaliczne, jednak solваты są w rzeczywistości adduktami chemicznymi, natomiast pojęcie polimorfizmu odnosi się jedynie do substancji charakteryzujących się jednakową stechiometrią [3].

Solваты w farmacji

Przejaw zainteresowania znaczeniem solwatów w farmacji możemy znaleźć w wydaniach Farmakopei Polskiej dopiero po roku 2007. Jeszcze w VII wydaniu (rok 2006) na próżno możemy poszukiwać monografii odmian solwatomorficznych [4]. Monografie takie pojawiają się dopiero w FP VIII (rok wydania – 2008) [5].

Pomimo że Farmakopea Polska tworzona jest przez wybitnych specjalistów z dziedziny farmacji, nawet w przypadku X wydania możemy znaleźć pewne nieścisłości dotyczące solwatomorfów. Przykładem może być diosmina stosowana w leczeniu chorób naczyń krwionośnych. Przedstawiona w aktualnie obowiązującym wydaniu FP monografia dla tego glikozydu flawonoidowego opisuje bezwodną formę substancji [6]. W lecznictwie jednak stosowany jest monohydrat diosminy, co potwierdzono licznymi badaniami fizykochemicznymi.

Najnowsze wydanie Farmakopei Polskiej (X) zawiera monografie dla 22 substancji leczniczych, które posiadają odmiany solwatomorficzne (tab.1). Porównując z wydaniem wcześniejszymi, można do-

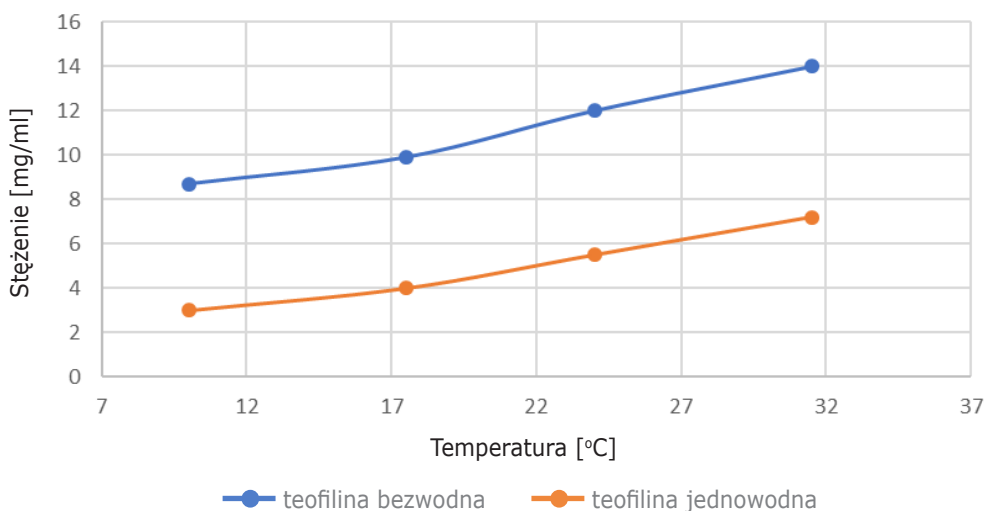
strzec tendencję wzrostową, jednak nadal wiele otrzymanych już solwatów ważnych klinicznie leków, takich jak karbamazepina [7] czy nitrofurantoina [8], nie zostało uwzględnionych nawet w najnowszym wydaniu Farmakopei [9]. Nie byłoby to istotne z punktu widzenia farmakoterapii, gdyby nie fakt, że włączenie cząsteczek wody do sieci krystalicznej powoduje zmianę właściwości substancji. Badaniem wpływu stopnia uwodnienia na właściwości substancji w 1995 r. zajęli się pracownicy Uniwersytetu w Minnesocie – Rajendra Khankari oraz David Grant [2]. Wyniki ich badań sugerują, że w wyniku włączenia cząsteczki wody w sieć krystaliczną substancji bezwodnej lub o niskim stopniu uwodnienia następuje zmiana współczynnika załamania światła, zmiana przewodności cieplnej oraz zmiana przewodności elektrycznej. Poza powyższymi, zmiana stopnia solwatacji cząsteczki wpływa na stabilność oraz rozpuszczalność, a przez to również na szybkość rozpuszcza-

nia substancji leczniczej i w konsekwencji na jej biodostępność (ryc. 2).

Hydrat to połączenie jednego lub kilku związków chemicznych (np. formy bezwodnej leku) i wody. Woda może być połączona wiązaniami wodorowymi lub zaokludowana w sieć krystaliczną związku. Obecność molekuł wody w strukturze krystalicznej wpływa na interakcje międzycząsteczkowe, a wprowadzenie dodatkowej cząsteczki, jaką jest woda, zmienia wartości funkcji stanu (w tym entalpii, entropii i entalpii swobodnej). Stąd hydraty mają inną aktywność termodynamiczną, rozpuszczalność, szybkość rozpuszczania, stabilność i biodostępność niż formy bezwodne tych samych substancji.

Forma bezwodna substancji zawsze jest lepiej rozpuszczalna w wodzie niż ta sama substancja w formie hydratu.

Wynika to z tego, iż hydrat to układ cząsteczek, w którym związek hydratowany wszedł już w interakcję z wodą, stąd energia uwolniona w procesie rozpuszczania



Ryc. 2. Rozpuszczalność solwatów teofiliny w buforze o pH = 6 w zależności od temperatury [2]

kryształu jest mniejsza dla hydratu niż dla substancji bezwodnej [9].

Analizując dane na temat rozpuszczalności poszczególnych odmian solwatomorficznych zawarte w Farmakopei [tab.1] można odnieść wrażenie, że wniosek dotyczący zwiększonej rozpuszczalności odmian bezwodnych jest błędny. Należy jednak pamiętać, że Farmakopea podaje rozpuszczalność poprzez określenie przybliżonej objętości rozpuszczalnika przypadającej na gram substancji, a pomiary dokonano w zakresie temperatur od 15°C do 25°C. Nie określa natomiast ilości moli związku, jaka ulega rozpuszczeniu w danej jednostce objętości. Również szeroki zakres temperatur, w jakim dokonuje się pomiarów, oraz brak jednolitości warunków dla poszczególnych odmian solwatomorficznych może być przyczyną problemów w porównywaniu rozpuszczalności.

Zmiany stabilności i rozpuszczalności substancji leczniczej prowadzić będą do zmiany dostępności biologicznej leku, a zatem będą wpływać na skuteczność terapii. Zwiększenie biodostępności substancji leczniczych jest niezwykle istotne dla pacjenta ze względów zarówno fizjologicznych (obciążenie organizmu mniejszą dawką substancji czynnej przy takim samym działaniu terapeutycznym), jak i ekonomicznych (zmniejszenie cen leków ze względu na użycie mniejszych ilości substancji leczniczej).

Wspomniane korzyści zostały zauważone również przez firmy farmaceutyczne. Przy wprowadzaniu na rynek nowej substancji leczniczej zwykle zastrzeżone zostają wszystkie odmiany polimorficzne, kokryształy, czy sole związku. Działania te nie są związane jedynie z chęcią poprawy terapii, ale także z obowiązującym prawem

patentowym. Jakakolwiek nieuwaga, czy niedokładność ze strony firmy farmaceutycznej w tym zakresie, polegająca na nieobjęciu ochroną patentową jednej z form nowej substancji leczniczej, może wiązać się z ogromnymi stratami finansowymi, gdyż umożliwi konkurencyjnej firmie farmaceutycznej produkcję innowacyjnej substancji leczniczej w innej postaci krystalicznej/amorficznej. Dane udostępnione przez firmę Roche określają, że prowadzenie programu badawczo-rozwojowego dla jednego leku wymaga średnio 700 874 godz. pracy, natomiast nakłady finansowe firmy to ok. 1-1,5 mld dolarów [10].

Poza wymienionymi powyżej przypadkami leków komercyjnych należy pamiętać, iż z solwatami mamy do czynienia również w recepturze aptecznej, gdzie przy sporządzaniu leku recepturowego używany jest m.in. siarczan magnezu, glukoza czy difosforan sodu. W zależności od tego, jaka forma substancji leczniczej (bezwodna czy uwodniona) została przepisana przez lekarza na receptę, oraz od tego, jaką formą wspomnianej substancji dysponuje apteka, należy dokonać odpowiednich obliczeń, aby pacjent dostał odpowiednią dawkę substancji czynnej. Konieczność dokonania przeliczeń związana jest z różnicą masy cząsteczkowej związku bezwodnego i uwodnionego [11].

Ogólna zasada mówi, że jeżeli zastąpimy substancję o niższym stopniu uwodnienia substancją bardziej uwodnioną, to należy zastosować przelicznik:

$$\frac{\text{masa cząsteczkowa substancji o wyższym stopniu uwodnienia}}{\text{masa cząsteczkowa substancji o niższym stopniu uwodnienia}} = X$$

gdzie: X = współczynnik zamiany

Mnożąc masę substancji przepisaną na receptę przez współczynnik zamiany, otrzymuje się masę odmiany solwatomorficznej, która powinna zostać użyta do sporządzenia leku recepturowego [12]. Masę tę można również obliczyć, stosując odpowiednią proporcję, jednak niezależnie od tego, jaka metoda zostanie wybrana, różnica jest wyraźna i istotna terapeutycznie.

Metody badania solwatomorfów

W przypadku rozpuszczenia solwatomorfu tracimy większość istotnych informacji na temat budowy omawianego związku, dlatego też metody wymagające wprowadzenia próbki do roztworu w tym przypadku stają się bezużyteczne. W celu potwierdzenia otrzymania nowego solwatomorfu oraz dokładnego ustalenia jego struktury należy przeprowadzić analizę w fazie stałej.

Podstawowymi metodami badawczymi, wykorzystywanymi do charakterystyki nowych odmian solwatów orficznych, są m.in.:

- skaningowa kalorymetria różnicowa (DSC, ang. *Differential Scanning Calorimetry*) [13];
- spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego w ciele stałym (SSNMR, ang. *Solid State Nuclear Magnetic Resonance*) [14];
- dyfraktometria proszkowa promieniami Roentgena (PXRD, ang. *Powder X-Ray Diffraction*) [15,16];
- spektroskopia w podczerwieni (FTIR, ang. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*) [17].

Dzięki zastosowaniu tych metod możliwe jest scharakteryzowanie przejścia fazowego oraz stabilności substancji leczniczej, uzyskanie informacji na temat struk-

tury przestrzennej badanej próbki oraz jej czystości. Poza wymienionymi metodami w charakteryzowaniu nowych odmian solwatomorficznych wykorzystuje się również metody obliczeniowe, pozwalające m.in. na uzyskanie struktury krystalicznej badanego związku, mimo braku kryształu o odpowiedniej wielkości do pomiarów rentgenograficznych dla monokryształów (SC-XRD, ang. *Single Crystal X-Ray Diffraction*) [18].

Nowe doniesienia

W ostatnich latach temat solwatomorfizmu substancji leczniczych stał się bardzo „modny” w środowisku naukowym, dzięki czemu znanych jest już co najmniej kilkanaście solwatomorfów nieopisanych dotychczas w FP.

Jako przykłady mogą posłużyć: dihydrat erytromycyny, który wykazuje znacznie szybszą szybkość rozpuszczania niż monohydrat omawianej substancji [19] i jej postaci bezwodne, oraz glibenklamid, który wyodrębniono w postaci pentanolowych i toluenowych solwatów [20].

Warto również wspomnieć, iż w związku z konkurencją na rynku farmaceutycznym sama atorwastatyna posiada ok. 60 opatentowanych odmian solwatomorficznych i polimorficznych [21,22].

Podsumowanie

W powyższym artykule przedstawiono charakterystykę zjawiska solwatacji – głównego czynnika wpływającego na proces rozpuszczania substancji, omawiając jego znaczenie w farmacji oraz prezentując wpływ wspomnianego zjawiska na właściwości farmakokinetyczne substancji leczniczych na podstawie doniesień literaturowych.

Tabela. 1 Przykłady solwatomorfów na podstawie monografii zawartych w Farmakopei Polskiej X [6]

Nazwa substancji	Stopień uwodnienia	Działanie i/lub zastosowanie w lecznictwie	Zwykle stosowane dawki dobowe	Rozpuszczalność w zakresie od 15°C do 25°C	Inne
Kwas cytrynowy	bezwodny	do wytwarzania roztworów do dializy		bardzo łatwo rozp. w H ₂ O, łatwo rozp. w etanolu (96%)	na powietrzu wietrzeje
	jednowodny	do wytwarzania roztworów do dializy		bardzo łatwo rozp. w H ₂ O, łatwo rozp. w etanolu (96%)	na powietrzu wietrzeje
Beklometazonu dipropionian	bezwodny	glikokortykosteroid kontaktowy, zapobiega napadom astmy	0,4 mg	praktycznie nierozp. w H ₂ O, dość trudno rozpuszczalna w etanolu (96%)	biały lub prawie biały krystaliczny proszek
	jednowodny			praktycznie nierozp. w H ₂ O, dość trudno rozpuszczalna w etanolu (96%)	biały lub prawie biały proszek
Wapnia chlorek	dwuwodny	do wytwarzania roztworów do dializy w niedoborach wapnia	0,6 g (doustnie)	łatwo rozp. w H ₂ O, rozp. w etanolu (96%)	biały lub prawie biały krystaliczny proszek
	sześciowodny	do wytwarzania roztworów do dializy w niedoborach wapnia, w tężyczce	1,0 g (dożylnie)	bardzo łatwo rozp. w H ₂ O, łatwo rozpuszczalna w etanolu (96%)	biała lub prawie biała krystaliczna masa lub bezbarwne kryształy
Wapnia wodorofosforan	Bezwodny	w niedoborach wapnia		praktycznie nierozp. w H ₂ O i etanolu (96%)	
	dwuwodny	w niedoborach wapnia	1,0-5,0 g	praktycznie nierozp. w H ₂ O i etanolu (96%)	
Wapnia mleczan	bezwodny	w niedoborach wapnia	5,0 g	rozp. w H ₂ O, łatwo rozp. we wrzącej wodzie, bardzo trudno rozp. w etanolu (96%)	
	jednowodny	w niedoborach wapnia		rozp. w H ₂ O, łatwo rozp. we wrzącej wodzie, bardzo trudno rozp. w etanolu (96%)	
	trójwodny	w niedoborach wapnia	5,0 g	rozp. w H ₂ O, łatwo rozp. we wrzącej wodzie, bardzo trudno rozp. w etanolu (96%)	
	pięciowodny	w niedoborach wapnia	3,0-5,0 g	rozp. w H ₂ O, łatwo rozp. we wrzącej wodzie, bardzo trudno rozp. w etanolu (96%)	nieznacznie wietrzeje

Kalcytriol	bezwodny	w niedoborach witaminy D	0,005% (zewnątrznie)	praktycznie nierozp. w H ₂ O, łatwo rozp. w etanolu (96%)	
	jednowodny	w niedoborach witaminy D	0,005% (zewnątrznie)	praktycznie nierozp. w H ₂ O, łatwo rozp. w etanolu (96%)	
Chlorbutanol	bezwodny			trudno rozp. w H ₂ O, łatwo rozp. w etanolu (96%)	
	półwodny			trudno rozp. w H ₂ O, łatwo rozp. w etanolu (96%)	
Kodeiny fosforan	półwodny	przeciwkaszlowe, przeciwbólowe	0,06 g	łatwo rozp. w H ₂ O, trudno lub bardzo trudno rozp. w etanolu (96%)	dotatkowo stosowany doodbytniczo
	półtorawodny	przeciwkaszlowe, przeciwbólowe	0,06 g	łatwo rozp. w H ₂ O, trudno lub bardzo trudno rozp. w etanolu (96%)	
Kofeina	bezwodna	popudzające	0,3-0,5 g	dość trudno rozp. w H ₂ O, łatwo rozp. we wrzącej wodzie, trudno rozp. w etanolu (96%)	
	jednowodna	popudzające	0,3-0,5 g	dość trudno rozp. w H ₂ O, łatwo rozp. we wrzącej wodzie, trudno rozp. w etanolu (96%)	
Miedzi siarczan	bezwodny	w leczeniu jaglicy, w niedoborach miedzi	1,5 mg	łatwo rozp. w H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	zielonkawy proszek, bardzo higroskopijny
	pięciowodny	w leczeniu jaglicy, w niedoborach miedzi	1,5mg	łatwo rozp. w H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	niebieski kryształiczny proszek lub przezroczyste niebieskie kryształy
Disodu fosforan	bezwodny	przeczyszczający składnik preparatów złożonych		rozp. w H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	
	dwuwodny	przeczyszczający składnik preparatów złożonych		rozp. w H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	
	dwunastowodny	przeczyszczający składnik preparatów złożonych		bardzo łatwo rozp. w H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	łatwo wietrzeje

Efedryna	bezwodna	stosowany ze- wnętrznie: sym- patykomimetyk zwiążący na- czynia krwiono- śne, stosowany doustnie: działa- nie rozszerzające oskrzela	15 mg (doustnie) 0,5% (krople do nosa)	rozp. w H ₂ O, bardzo łatwo rozp. w etanolu (96%)	
	półwodna	stosowany ze- wnętrznie: sym- patykomimetyk zwiążący na- czynia krwiono- śne, stosowany doustnie: działa- nie rozszerzające oskrzela	15 mg (doustnie) 0,5% (krople do nosa)	rozp. w H ₂ O, bardzo łatwo rozp. w etanolu (96%)	
Żelaza siarczan	wysuszony (bezwodny)	w niedoborach żelaza	0,6 g	wolno, ale łatwo rozp. w H ₂ O, bardzo łatwo we wrzącej H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	szarobia- ławy pro- szek
	siedmio- wodny	w niedoborach żelaza	0,6 g	łatwo rozp. w H ₂ O, bardzo łatwo we wrzącej H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	jasnozielony krystaliczny pro- szek lub niebieska- wozielone kryształy
Glukoza	bezwodna	płyn infuzyjny; hipoglikemia *do obliteracji naczyń żylnych	roztwory 5,0%, 10,0%, 20,0%, 40,0%, 66,0% (dożylnie)	łatwo rozp. w H ₂ O, dość trudno rozp. w etanolu (96%)	
	jednowodna	płyn infuzyjny; hipoglikemia *do obliteracji naczyń żylnych	roztwory 5,0%, 10,0%, 20,0%, 40,0%, 66,0% (dożylnie)	łatwo rozp. w H ₂ O, dość trudno rozp. w etanolu (96%)	
Laktoza	bezwodna			wolno, ale łatwo rozp. w H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	
	jednowodna			wolno, ale łatwo rozp. w H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	

Sodu węglan	bezwodny			łatwo rozp. w H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	biały lub prawie bia- ły drobno- ziarnisty proszek, higrosko- pijny
	jednowodny			łatwo rozp. w H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	biały lub prawie biały krystaliczny proszek lub bezbarwne kryształy
	dziesięcio- wodny			łatwo rozp. w H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	biały lub prawie bia- ły krysta- liczny pro- szek lub bezbarwne przezroczy- ste krysz- tały, wie- trzące
Sodu siarczan	bezwodny	przeczyszczające	3,0 g	łatwo rozp. w H ₂ O	biały lub prawie bia- ły proszek, higrosko- pijny
	dziesięcio- wodny	przeczyszczające	5,0 g	łatwo rozp. w H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%), częściowo rozp. we własnej wodzie krystalizacyjnej	biały lub prawie kry- staliczny proszek lub bezbarwne przezroczy- ste krysz- tały
Sodu siarczyn	bezwodny			łatwo rozp. w H ₂ O, bardzo trudno rozp. w etanolu (96%)	biały lub prawie biały proszek
	siedmio- wodny			łatwo rozp. w H ₂ O, bardzo trudno rozp. w etanolu (96%)	bezbarwne kryształy
Niklozamid	bezwodny	w tasiemczycach	2,0 g	praktycznie nierozp. w H ₂ O, trudno rozp. w bezwodnym etanolu	żółtawobia- łe lub żółta- we, drobne kryształy
	jednowodny	w tasiemczycach	2,0 g	praktycznie nierozp. w H ₂ O, trudno rozp. w bezwodnym etanolu	żółtawe drobne kryształy

Paroksetyny chlorowodorek	bezwodny	przeciwdepresyjne	50 mg	trudno rozp. w H ₂ O, dość trudno rozp. w bezwodnym etanolu	higroskopijny proszek
	półwodny	przeciwdepresyjne	50 mg	trudno rozp. w H ₂ O, dość trudno rozp. w bezwodnym etanolu	
Cynku siarczan	jednowodny	ściąające, w niedoborach cynku	0,6 g (doustnie) krople do oczu 0,1%-0,5%, roztwór 0,5%-1,0%, maść 2,0%-10,0% (zewnątrznie)	bardzo łatwo rozp. w H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	
	sześciowodny	ściąające, w niedoborach cynku	0,6 g (doustnie) krople do oczu 0,1%-0,5%, roztwór 0,5%-1,0%, maść 2,0%-10,0% (zewnątrznie)	bardzo łatwo rozp. w H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	wietrzejący
	siedmiowodny	ściąające, w niedoborach cynku	0,6 g (doustnie) krople do oczu 0,1%-0,5%, roztwór 0,5%-1,0%, maść 2,0%-10,0% (zewnątrznie)	bardzo łatwo rozp. w H ₂ O, praktycznie nierozp. w etanolu (96%)	wietrzejący

Szczególną uwagę skupiono na wykozystaniu solwatów w farmakoterapii oraz na zebraniu danych farmakopealnych dotyczących solwatów. Wśród podstawowych celów poszukiwania solwatów należy wymienić przede wszystkim chęć poprawy biodostępności substancji leczniczych, czego skutkiem jest zmniejszenie dawek stosowanych leków i związane z tym zmniejszenie obciążenia organizmu przy uzyskaniu tego samego efektu terapeutycznego.

Dodatkowo w artykule przedstawiono szczegółowo wszystkie substancje lecznicze występujące w różnych odmianach solwatomorficznych, wymienione w wydaniu X Farmakopei Polskiej. © P

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.
Oddano do publikacji: 21.04.2017 Copyright® Medyk Sp. z o.o.

Corresponding author:
Ewa Jurczak
ewa.jurczak.93@gmail.com