

Repetytorium do specjalizacji. Tabletki jako stała postać leku przyjazna dla pacjenta.



REPETYTORIUM DO SPECJALIZACJI

Tabletki (*Compressi*) jest to stała postać leku zawierająca pojedynczą dawkę jednej lub kilku substancji czynnych. Sporządzane są przez prasowanie (tabletkowanie) jednolitej objętości cząstek lub przez zastosowanie innej technologii, takiej jak ekstruzja, wylewanie (wytłaczanie) lub suszenie sublimacyjne (liofilizacja). Tabletki przeznaczone są do podania doustnego, połyka się je w całości lub po uprzednim rozgryzieniu bądź żuciu, ewentualnie po rozpuszczeniu lub rozproszeniu w wodzie przed podaniem. Mogą też być przeznaczone do pozostawiania w jamie ustnej, gdzie następuje uwalnianie substancji czynnej. Tabletki mogą być dzielone na części, aby ułatwić ich przyjmowanie lub zapewnić właściwe dawkowanie, ale wtedy prawidłowość dzielenia musi być potwierdzona podczas badań.

Tabletki do podania doustnego monografia farmakopealna dzieli na:

- tabletki niepowlekane
- tabletki powlekane
- tabletki dojelitowe
- tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
- tabletki musujące
- tabletki do sporządzania roztworu doustnego
- tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
- tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
- tabletki do rozgryzania i żucia
- tabletki do stosowania w jamie ustnej
- liofilizaty doustne.

Należy zwrócić uwagę, że tabletki występują też w monografiach: *Rectalia*, *Vaginalia*, *Praeparationes buccales*.

Tabletki niepowlekane – są to jednowarstwowe tabletki sporządzane przez jednorazowe prasowanie cząstek lub wielowarstwowe tabletki, składające się z koncentrycznie lub równolegle ułożonych warstw, uzyskanych przez kolejne prasowanie mieszaniny cząstek o różnym składzie. Tabletki niepowlekane są to tabletki o niemodyfikowanej szybkości uwalniania.

Tabletki powlekane – to tabletki pokryte jedną lub kilkoma warstwami mieszaniny różnych substancji takich jak: naturalne lub syntetyczne żywice, gumy, żelatyna, nieaktywne i nierozpuszczalne substancje wypełniające, cukry, plastyfikatory, alkohole wielowodorotlenowe, woski, barwniki, substancje poprawiające smak i zapach. Substancje do powlekania nanoszone są w formie roztworu lub zawiesiny w warunkach, w których następuje odparowanie

rozpuszczalnika. Jeśli otoczkę stanowi bardzo cienka warstwa polimeru to określa się je jako tabletki powlekane filmem. Tabletki powlekane mają gładką powierzchnię, która często jest barwiona i polerowana.

Tabletki dojelitowe – to tabletki o opóźnionym uwalnianiu, które są odporne na działanie soku żołądkowego i uwalniają substancję czynną w soku jelitowym. Są to tabletki sporządzone z granulatów lub cząstek uprzednio powlekanych otoczkami odpornymi na działanie soku żołądkowego lub mogą to być tabletki z otoczką odporną na działanie soku żołądkowego (z otoczką dojelitową). Na etykiecie opakowania preparatów handlowych takie tabletki są oznakowane jako „tabletki dojelitowe”.

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu – są powlekanymi lub niepowlekanymi tabletkami zawierającymi specjalne substancje pomocnicze i/lub sporządzane w specjalny sposób tak, aby modyfikować szybkość, miejsce lub czas uwalniania substancji czynnej. Należy pamiętać, że termin „tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu” obejmuje:

- tabletki o przedłużonym uwalnianiu;
- opóźnionym uwalnianiu;
- pulsacyjnym uwalnianiu substancji czynnej.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu to takie, których czas działania można przedłużyć zapewniając uwalnianie nie tylko w żołądku, ale także na całej długości jelita cienkiego. Uzyskanie takich tabletek można potwierdzić badaniem uwalniania, w którym należy pobierać próbki w co najmniej trzech punktach czasowych, dla wykazania uwalniania 20%, 50% i 80% substancji czynnej. Takie postępowanie pozwala wykazać efekt wyrzutu, czyli szybkiego uwolnienia części substancji, następnie przedstawić profil uwalniania i sprawdzić całkowite uwolnienie leku. Ten rodzaj tabletek jest oznaczony na opakowaniu preparatu jako „tabletki o przedłużonym uwalnianiu”.

Tabletki o pulsacyjnym uwalnianiu to tabletki, z których uwalnianie rozpoczyna się po ściśle założonym czasie, niezależnie od pH płynu, w jakim znajduje się tabletki, jednak obecnie nie są dostępne w lecznictwie.

Na opakowaniu preparatów umieszczany jest termin „tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu”, jeżeli jest to inny rodzaj modyfikacji niż przedłużone uwalnianie lub uwalnianie opóźnione w jelitach.

Tabletki musujące – są to niepowlekane tabletki zawierające zazwyczaj substancje o charakterze kwasów oraz węglany lub wodorowęglany, które reagują szybko w obecności wody z wydzieleniem dwutlenku węgla. Przeznaczone są do rozpuszczania lub rozpraszania w wodzie przez podaniem.

Tabletki do sporządzania roztworu doustnego – mają postać tabletek niepowlekanych lub powlekanych polimerem (filmem) i są przeznaczone do rozpuszczania w wodzie przed podaniem.

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej – to tabletki niepowlekane lub powlekane polimerem (filmem) przeznaczone do rozpraszania w wodzie przed podaniem z utworzeniem homogennej zawiesiny. Stopień rozproszenia bada się w ten sposób, że umieszcza się 2 tabletki w 100 ml wody, miesza do całkowitego rozproszenia i utworzenia jednorodnej zawiesiny, która przechodzi przez sito 710 μm .

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej – są niepowlekanymi tabletkami przeznaczonymi do umieszczania w jamie ustnej, gdzie ulegają szybkiemu rozproszeniu przed połyknięciem.

Tabletki do rozgryzania i żucia – są przeznaczone do żucia przed połyknięciem. Są sporządzane w taki sposób, aby zapewniać łatwe kruszenie przez żucie.

Tabletki do stosowania w jamie ustnej – są zazwyczaj tabletkami niepowlekanymi. Sporządzane są w celu

uzyskania spowolnionego uwalniania oraz działania miejscowego substancji czynnej albo uwalniania i wchłaniania w określonym miejscu jamy ustnej.

Liofilizaty doustne – są stałą postacią leku przeznaczoną albo do umieszczania w jamie ustnej albo do zawieszania (lub rozpuszczania) w wodzie przez podaniem. Są sporządzane przez suszenie sublimacyjne (liofilizację), obejmujące rozdział na pojedyncze dawki, zamrażanie, sublimację i suszenie zwykle wodnych, płynnych lub półstałych preparatów.

Rectalia

Proszki i tabletki do sporządzania roztworów i zawiesin doodbytniczych są preparatami jednodawkowymi i rozpuszczane są lub rozpraszane w wodzie lub innych odpowiednich rozpuszczalnikach bezpośrednio przed podaniem. Mogą zawierać substancje pomocnicze ułatwiające rozpuszczanie, rozpraszanie lub zapobiegające agregacji cząstek.

Vaginalia

Tabletki dopochwowe są preparatami stałymi jednodawkowymi. Odpowiadają zasadniczo definicjom tabletek niepowlekanych lub powlekanych filmem, które są zawarte w monografii *Compressi*. Dla tabletek dopochwowych o przedłużonym działaniu miejscowym należy wykonać odpowiednie badanie w celu wykazania właściwego uwalniania substancji czynnej.

Praeparationes buccales (Preparaty do stosowania w jamie ustnej)

Pastyłki twarde i pastylki miękkie są stałymi, dawkowanymi postaciami leku przeznaczonymi do ssania, stosowanymi zwykle w celu wywołania miejscowego działania leczniczego, w obrębie jamy ustnej i gardła. Zawierają jedną lub kilka substancji czynnych w podłożu, w skład którego wchodzi zwykle substancje słodzące i smakowe. Podczas ssania pastylki ulegają powolnemu rozpuszczaniu lub rozpadowi. Pastyłki twarde przygotowuje się przez formowanie przestudzonej plastycznej masy, w skład której oprócz substancji leczniczej wchodzi substancje smakowe, cukry (sacharoza, glukoza), syrop kukurydziany (powoduje zestalanie się cukrów w postaci szklistej), izomalt, maltitol, sorbitol, substancje zakwaszające (kwas cytrynowy), barwniki, a także substancje antyadhezyjne (oleje, tłuszcze roślinne).

Pastyłki miękkie są preparatami miękkimi i plastycznymi, sporządzanymi przez formowanie mieszanin zawierających polimery pochodzenia naturalnego bądź syntetycznego lub gumy (arabską, guar, ksantanową i substancje słodzące – sacharozę, glukozę, sorbitol, maltitol). Pastyłki miękkie są plastyczne ze względu na obecność gum, makrogoli lub alkoholi cukrowych. Sporządzane są metodą wylewania do form lub formowania przestudzonej masy, mogą też być wytwarzane przez wytłaczanie (ekstruzję).

Tabletki do ssania są stałą dawkowaną postacią leku przeznaczoną do ssania, stosowaną w celu wywołania miejscowego lub ogólnego działania leczniczego. Sporządzane są przez prasowanie i mają często kształt romboidalny.

Tabletki podjęzykowe i tabletki podpoliczkowe są stałymi dawkowanymi postaciami leku przeznaczonymi do aplikacji odpowiednio pod językiem lub w przedsionku podpoliczkowym,

w celu wywołania ogólnego działania leczniczego. Sporządzane są przez prasowanie mieszaniny proszków lub granulatu.

Tabletki mukoadhezyjne to tabletki, z których substancja lecznicza wchłania się do krwiobiegu przez błonę śluzową policzka w celu wywołania działania ogólnego. Taka postać ma zapewnić przedłużone działanie dzięki powolnemu wchłanianiu substancji leczniczej uwalnianej z tabletki umieszczonej na błonie śluzowej policzka (rzadziej na dziąsło). Zawierają zazwyczaj polimery hydrofilowe, które w kontakcie ze śliną tworzą plastyczny hydrożel wykazujący adhezję do błony śluzowej policzka. Aby uniknąć uwalniania leku do śliny i połknięcia, jedną powierzchnię tabletki pokrywa się polimerem nierozpuszczalnym w wodzie, a uwalnianie następuje z drugiej powierzchni, przylegającej do błony śluzowej. Podobną formę stanowią lamelki bioadhezyjne, ale do ich wytworzenia stosuje się polimery nierozpuszczalne w wodzie, dlatego pozostają w kontakcie z błoną śluzową przez kilka godzin.

Tabletki produkowane przez przemysł farmaceutyczny są zwykle dostępne w postaci tabletek powlekanych cienkim polimerowym filmem lub otoczką cukrową (drażetki), które są nakładane w celu polepszenia walorów organoleptycznych takich jak maskowanie smaku, zapachu, nadanie korzystnego wyglądu, jak też w celu ułatwienia połknięcia. Jednak wiele tabletek posiada otoczkę w celu modyfikacji uwalniania. Z tego względu ważne jest dokładne rozeznanie farmaceuty odnośnie otoczek, jakimi są powleczone tabletki, w celu poinformowania pacjenta o właściwym przyjmowaniu preparatów.

Zalecenia powinny uwzględniać pouczenie o tym, aby nie dzielić tabletek z otoczką jelitową, nie popijać leku gorącymi płynami ze względu na możliwość stopienia hydrofobowego nośnika lub płynami zawierającymi alkohol (możliwość rozpuszczenia otoczki) oraz należy zwrócić uwagę na mniejszą częstotliwość dawkowania. Warto też poinformować o możliwości wpływu pokarmu na działanie przyjętych preparatów. Farmakokinetyka leku może być zaburzona po podaniu leku z pożywieniem w porównaniu z podaniem na czczo. Mogą wystąpić interakcje na etapie wchłaniania, transportu, metabolizmu i wydalania.

Większość leków wchłania się poprzez dyfuzję bierną, która zależy od pH treści pokarmowej i stopnia jonizacji leku. Z błony śluzowej żołądka wchłaniają się substancje będące słabymi kwasami. Większość substancji wchłania się głównie w jelicie cienkim. Posiłek może zmieniać odczyn środowiska przewodu pokarmowego, co prowadzi do zmiany rozpuszczalności substancji leczniczej i stopnia dysocjacji leku. Pokarmy zakwaszające – napoje gazowane, soki owocowe, mięso, jaja, ryby, chleb, makarony, inne produkty zbożowe – powodują zwiększenie wchłaniania w żołądku leków o charakterze kwasowym lub unieczynniają leki nietrwałe w kwasowym środowisku. Do pokarmów alkalinizujących należą warzywa i owoce, mleko i jego przetwory.

Hamowanie wchłaniania substancji leczniczych może być spowodowane opóźnieniem opróżniania żołądka np. przez dużą zawartość tłuszczów w pokarmie czy wypełnieniem żołądka masą pokarmową, co jest związane z adsorpcją leków na powierzchni pokarmu. Wielkość wchłaniania substancji leczniczej zależy od rodzaju i ilości płynu jakim popija się lek. Im większe rozcieńczenie leku, tym większa jego biodostępność. Leki dobrze rozpuszczalne nie wymagają zwiększonej ilości wody, a ich stężenie we krwi jest takie samo po popiciu leku 25 ml czy 250 ml wody. W praktyce nie zawsze wiadomo czy lek jest dobrze rozpuszczalny, dlatego z zasady tabletki i kapsułki popija się 200-250 ml wody.

Z tego względu warto przypomnieć, jakie substancje wchodzi w skład polimerowych otoczek tabletkowych, które w zależności od rozpuszczalności mają pełnić swoje funkcje w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego. Polimery, które są zasadniczymi składnikami otoczek dzieli się na:

– rozpuszczalne w wodzie – alkohol poliwinylowy, metyloceluloza, hypromeloza, karmeloza sodu, makrogol 6000, poliwinylpirolidon;

- rozpuszczalne w środowisku kwasowym – polimery z grupami zasadowymi, np. dimetyloaminometakrylan (Eudragit E);
 - rozpuszczalne w środowisku zasadowym – octanoftalan celulozy, bursztynian acetylocelulozy, ftalan metylocelulozy, poliftalan acetylowinyłu, poliestry kwasu metakrylowego (Eudragit L i S);
 - nierozpuszczalne w wodzie, w środowisku kwasowym i zasadowym – etyloceluloza, octan celulozy, polichlorek winyłu, poliamidy, żywice silikonowe.
-

W skład otoczek wchodzi też substancje pomocnicze takie jak:

- substancje hydrofilizujące – makrogol 6000, kopolimery kwasu metakrylowego (Eudragit E, L, S), które są dodawane do dyspersji polimerów nierozpuszczalnych i ich obecność w otoczce ułatwia wnikanie wody w głąb tabletki;
 - barwniki – naturalne (antocyjany, betanina, chlorofil i jego kompleks miedziowy, karmel, kakao, kurkuma, karoten, karotenoidy, koszenila, ksantofile), syntetyczne (żółcień chinolinowa, żółcień pomarańczowa, czerwień koszenilowa, amarant, azorubina, indygotyna, błękit patentowy, czern brylantowa, kwaśna zieleń brylantowa), związki nieorganiczne (węglan wapnia, węglan i tlenek magnezu, dwutlenek tytanu, węgiel w postaci sadzy lub grafitu, które jako zmikronizowane pigmenty nierozpuszczalne w wodzie stosowane są często w mieszaninie z lakami), laki (są to nierozpuszczalne w wodzie sole glinowe, wapniowe lub magnezowe dopuszczonych barwników organicznych; funkcję nośnika dla laków pełni dwutlenek tytanu; laki stosuje się w stężeniu około 1% w przeliczeniu na masę tabletki lub otoczki; powinny być zmikronizowane);
 - środki nadające połysk – wosk pszczeli, wosk Carnauba, utwardzone tłuszcze;
 - plastyfikatory – nadają elastyczność kruchym i łamliwym filmom tworzonym przez substancje błonotwórcze; są to: cytrynian trietylu, ftalan dietylu, sebacynian dibutyłu, alkohol cetylowy i stearylowy, kwas olejowy, glikol propylenowy i olej rycynowy;
 - substancje powierzchniowo czynne – polisorbaty – pozwalają uzyskać lepszą przyczepność błon.
-

Najczęściej modyfikację uwalniania można uzyskać przez stosowanie otoczek o różnej rozpuszczalności lub/i stosowanie matryc pęczniejących bądź nierozpuszczalnych jako nośników leku.

Zadaniem doustnych postaci leku o przedłużonym działaniu jest zapewnienie stałego stężenia terapeutycznego substancji leczniczej w organizmie przez dłuższy czas (8-12 h, a nawet 24 h). Właściwe stężenie leku przez dłuższy czas można uzyskać, jeśli zawarta będzie większa dawka substancji leczniczej w tabletkce o przedłużonym uwalnianiu niż w formie szybko uwalniającej, stąd przypadkowe szybkie uwolnienie całej dawki może być niebezpieczne dla chorego.

Postaci leku o przedłużonym uwalnianiu wykonuje się dla substancji o krótkim okresie półtrwania (1-6 h), stosowanych w schorzeniach przewlekłych takich jak: choroby serca, naczyń wieńcowych, cukrzyca, choroby psychiczne. Jednak taka forma jest niewskazana dla substancji wykazujących małą rozpiętość między dawką leczniczą a toksyczną, czyli o niskim indeksie terapeutycznym.

Przedłużone uwalnianie substancji leczniczej można uzyskać przez spowolnienie wchłaniania, zahamowanie wydalania czy przez zahamowanie biotransformacji. Spowolnienie uwalniania i wchłaniania można uzyskać przez:

- powlekanie i inkorporowanie cząstek czy rdzeni;
- modyfikując proces krystalizacji (substancje lecznicze o dużych kryształach rozpuszczają się wolniej niż te w postaci amorficznej);
- modyfikację chemiczną substancji leczniczej (estryfikacja, tworzenie soli).

Powlekanie stosuje się nie tylko do gotowych tabletek, ale też do kryształów substancji leczniczej, granulatów i peletek, które są następnie tabletkowane bądź umieszczane w kapsułce. Różną szybkość uwalniania można też uzyskać przez powlekanie części kryształów, granulatów lub peletek i otrzymać szybkie uwalnianie z części niepowlekanych cząstek, a dawkę podtrzymującą z form powlekanych.

Modyfikację uwalniania można uzyskać także nanosząc otoczki o różnej grubości na kryształy, granulaty lub peletki, albo otrzymując tabletki powlekane zawierające w otoczkach dodatkowe substancje o różnej rozpuszczalności w przewodzie pokarmowym, tzw. porofory. Podczas przejścia tabletki przez przewód pokarmowy zwiększa się stopniowo przepuszczalność otoczki, gdyż porofory ulegają rozpuczeniu lub pęcznieniu. Uwalnianie przez otoczkę nierozpuszczalną następuje pod wpływem dyfuzji. Szybkość dyfuzji zależy od grubości i przepuszczalności powłoczki.

Do uzyskania form o modyfikowanym uwalnianiu stosuje się też metodę inkorporowania. Ogólnie polega ona na zawieszeniu substancji leczniczej w nośniku opóźniającym uwalnianie. Substancję można zawiesić w nośniku hydrofilowym, lipofilowym lub nierozpuszczalnym w przewodzie pokarmowym.

- Często stosowaną metodą uzyskiwania tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest inkorporowanie w matrycy hydrofilowej. Metoda ta jest przydatna, gdy substancja lecznicza nie jest dobrze rozpuszczalna w wodzie. Jako nośniki hydrofilowe stosuje się rozpuszczalne w wodzie polimery takie jak: pochodne celulozy (metyloceluloza, hydroksypropylceluloza, hypromeloz), alginiany, polimetakrylany. Polimery te tworzą w środowisku wodnym żele o dużej lepkości, które stanowią środowisko utrudniające dyfuzję substancji leczniczej. W miarę przemieszczania się tabletki w przewodzie pokarmowym ulega powolnemu rozpuczeniu i erozji. Tabletki wytwarza się zwykle po uprzedniej granulacji. Otrzymane tabletki mogą być powlekane, ale otoczka pełni jedynie funkcje polepszenia wyglądu, smaku lub ochronne.
- Jeśli nośnik jest lipofilowy, to zawieszona substancja lecznicza uwalnia się stopniowo, w miarę enzymatycznego trawienia nośnika w zależności od pH przewodu pokarmowego. Jako nośniki lipofilowe stosuje się lipidy: mono-, di- i triglicerydy kwasu stearynowego i palmitynowego, kwas stearynowy lub behenian glicerolu, pojedynczo lub w mieszaninach. Otrzymywane są metodą tabletkowania bezpośredniego lub po uprzedniej granulacji (np. techniką zestalania rozpyłowego lub topliwej granulacji), jak też przez wytłaczanie na gorąco w procesie ekstruzji. Szybkość uwalniania leku zależy od rodzaju użytego lipidu, a mechanizm uwalniania polega na enzymatycznym trawieniu nośnika. Matryca lipidowa jest korzystna, gdy substancje lecznicze są bardzo dobrze rozpuszczalne w wodzie.
- Nośniki nierozpuszczalne w przewodzie pokarmowym z zawieszoną w nich substancją leczniczą są określane jako tabletki matrycowe (szkieletowe). Tabletki te składają się z nierozpuszczalnego w przewodzie pokarmowym szkieletu i rozpuszczalnej substancji leczniczej. Otrzymuje się je metodą tabletkowania bezpośredniego lub po uprzedniej granulacji. Tabletki matrycowe nie rozpadają się w całym przewodzie pokarmowym, a substancja lecznicza uwalnia się wskutek spowolnienia uwalniania uzyskuje się przez powolne wnikanie wody i rozpuczenie leku. Szybkość uwalniania uzależniona jest też od właściwości tworzywa matrycy. Jako matryce są stosowane związki nieorganiczne (wysuszony siarczan wapnia, di- i trifosforan wapnia) i najczęściej polimery pojedyncze (octan celulozy, etyloceluloza, hydroksypropylometyloceluloza,

hydroksypropylceluloza, guma ksantanowa) lub w połączeniach kilkuskładnikowych (Kollidon® SR). Po uwolnieniu substancji czynnej matryca tabletki nie ulega degradacji i w pozornie niezmienionej formie jest wydalana z kałem, o czym należy poinformować pacjenta.

Do innych sposobów otrzymywania tabletek o przedłużonym uwalnianiu zalicza się metodę kompleksowania i metodę wiązania na jonitach. Metoda kompleksowania polega na tworzeniu trudno rozpuszczalnego kompleksu substancji leczniczej ze związkami wielkocząsteczkowymi. Otrzymane produkty umieszcza się w kapsułkach lub tabletkuje, a uwalnianie leku zachodzi w miarę rozkładu kompleksu. Metoda wiązania substancji leczniczej na jonitach ma zastosowanie dla substancji o charakterze kwasowym lub zasadowym. Na kationitach osadza się leki o charakterze zasadowym, a na anionitach o charakterze kwasowym. Uwalnianie leku odbywa się na zasadzie wymiany jonowej w środowisku przewodności pokarmowej.

Do preparatów o spowolnionym uwalnianiu zalicza się też preparaty flotacyjne, z których uwalnianie i wchłanianie następuje w żołądku lub w górnych odcinkach jelita cienkiego. Substancja lecznicza jest uwalniana w miejscu działania w sposób spowolniony i równomierny. Zależnie od czynników decydujących o uzyskaniu efektu flotacji wyróżnia się:

- systemy zrównoważone hydrodynamicznie (*hydrodynamically balanced systems* – HBS);
 - preparaty matrycowe lub membranowe, które w kontakcie z treścią żołądkową wydzielają dwutlenek węgla;
 - postaci leku zawierające substancje pomocnicze o niskiej gęstości;
 - preparaty o porowatej strukturze.
-

HBS mają postać kapsułek żelatynowych. W ich skład wchodzi substancja lecznicza rozproszona w hydrofilowym polimerze mającym zdolność pęcznienia i tworzenia hydrożelu w środowisku soku żołądkowego. Po zwilżeniu preparatu warstwa hydrożelowa powstająca na powierzchni pozwala zachować kształt i spójność postaci leku, a zatrzymane wewnątrz powietrze umożliwia jej flotację. Do sporządzenia HBS stosowane są polimery takie jak: pochodne celulozy – hydroksypropylometyloceluloza, hydroksyetyloceluloza, karboksymetyloceluloza i polisacharydy – chitozan, alginian sodu, karageniany. Dla spowolnienia penetracji wody do wnętrza preparatu matryca polimerowa może być modyfikowana przez dodanie substancji hydrofobowych.

Przykładem preparatu jest kapsułka pływająca z lewodopą i benserazydem stosowana w chorobie Parkinsona. Uwalnianie substancji leczniczej z preparatu jest znacząco spowolnione, co zapewnia jej równomierne stężenie dobowe. Przedłużenie okresu przebywania w żołądku uzyskuje się dzięki temu, że wolno rozpuszczalny lek wykazuje mniejszą gęstość od gęstości treści pokarmowej, preparat może unosić się po powierzchni treści pokarmowej po całkowitym rozpuszczeniu substancji leczniczej i opuszcza żołądek wraz z treścią pokarmową.

W kapsułce składniki znajdują się w postaci proszków. Kapsułka rozpuszcza się w kwasowym środowisku soku żołądkowego. Hypromeloza w zetknięciu z sokiem żołądkowym tworzy żel, który utrudnia dyfuzję wody do wnętrza pęczniejącej masy, zamykając część powietrza zawartą w proszku. Uwodorniony olej roślinny zapobiega wypieraniu pęcherzyków powietrza przez wodę i utrudnia wnikanie wody do wnętrza. Powstaje w ten sposób półstała masa z suchym rdzeniem proszkowym, której gęstość jest znacznie mniejsza niż gęstość treści żołądkowej.

Pacjent powinien wiedzieć, że farmakokinetyka takiego preparatu jest złożona i zależy od okresu przebywania preparatu w żołądku i górnych odcinkach jelita cienkiego, czyli od rodzaju i ilości

spożytego pokarmu, składu soków trawiennych, perystaltyki, pozycji, w jakiej znajduje się pacjent (stojąca, leżąca).

Inne preparaty flotacyjne to:

- kapsułki HBS zawierające diazepam; Diazepam jest wchłaniany głównie z żołądka, dlatego korzystny jest preparat o przedłużonym przebywaniu w żołądku;
 - dwuwarstwowa kapsułka flotacyjna zawierająca mizoprostol;
 - powlekana tabletką flotacyjną z cyprofloksacyną;
 - preparat w formie zawiesiny lub tabletek do żucia zawierający kwas alginowy, koloidalny wodorotlenek glinu, krzemionkę koloidalną oraz węgiel magnezu. W kontakcie z sokiem żołądkowym węgiel magnezu ulega rozkładowi, a wydzielany dwutlenek węgla jest zatrzymywany w warstwie kwasu alginowego, umożliwiając flotację preparatu;
 - zawiesina zawierająca substancje lecznicze z grupy zobojętniających *antacida*. Pozwala uzyskać większą skuteczność działania soli glinu i magnezu jako substancji chroniących błonę śluzową żołądka i zobojętniających nadmiar kwasu solnego;
 - zawiesina o działaniu antyrefluksowym. W jej skład wchodzi alginian sodu, który w żołądku tworzy warstwę flotacyjną na powierzchni treści pokarmowej, ograniczając działanie drażniące kwasu solnego;
 - flotacyjna zawiesina koloidalna zawierająca siarczan żelaza.
-

Jeśli dłuższe leczenie wymaga utrzymania stałego stężenia substancji, to należy ustalić pod względem farmakokinetycznym równowagę między uwalnianiem substancji leczniczej a jej eliminacją. Eliminacja przebiega z reguły zgodnie z kinetyką I rzędu, czyli z szybkością proporcjonalną do stężenia substancji w osoczu. Aby uzyskać stałe stężenie leku w osoczu, substancja musi być uwalniana z postaci leku z szybkością, odpowiadającą szybkości jej eliminacji i wtedy stężenie leku w osoczu utrzymywać się będzie w pobliżu stanu równowagi.

Tabletki o modyfikowanym uwalnianiu zwykle są wyraźnie oznakowane na opakowaniu, w związku z tym przy wydawaniu takiego preparatu należy poinformować pacjenta na co powinien zwrócić uwagę, aby tabletki prawidłowo przyjmować.

dr n. farm. Regina Kasperek-Nowakiewicz

Specjalista Farmacji Aptecznej

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

email: regina.kasperek@umlub.pl

Piśmiennictwo:

[1] European Pharmacopeia 8.0. Strasbourg: Council of Europe 2014.

- [2] Farmakopea Polska X. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych PTF, Warszawa 2014.
- [3] Jachowicz R. (red.). Farmacja praktyczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016.
- [4] Jachowicz R. (red.). Postać leku. Optymalizacja leków doustnych i do oczu w nowoczesnej technologii farmaceutycznej. Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 2013.
- [5] Marzec A. (red.). Badania dostępności i równoważności biologicznej. Organizacja. Metodyka. Jakość. Dokumentacja. Ośrodek Informacji Naukowej Oinpharma, Warszawa 2007.
- [6] Muller R.H., Hildebrand G.E. (tłum. Jachowicz J., Kubis A.A., Klawe J.). Technologia nowoczesnych postaci leków. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003.
- [7] Sznitowska M. (red.). Farmacja stosowana technologia postaci leku. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017.