

Technologia postaci leku i biofarmacja w kilku łatwych krokach.



REPETYTORIUM DO SPECJALIZACJI

1. Do emulgatorów amfoterycznych należą:

- a. cholesterol, Tween, żelatyna
- b. lecytyny, alkohol stearylowy, cholesterol
- c. Span, żelatyna, guma arabska
- d. lecytyny, żelatyna, kazeina

Aby prawidłowo odpowiedzieć na to pytanie należy przypomnieć sobie wiadomości z zakresu podziału emulgatorów i ich budowy chemicznej. Występują emulgatory:

- jonotwórcze, tj. anionowo-czynne i kationowo-czynne
- niejonowe
- amfoteryczne

Emulgatory anionowo-czynne: w tych związkach część aktywną powierzchniowo stanowi ujemnie naładowana grupa hydrofilowa, do tej grupy należą mydła, siarczany i sulfoniany alkilowe oraz saponiny. Natomiast w emulgatorach kationowo-czynnych część hydrofobowa jest związana z grupą hydrofilową zawierającą ładunek dodatni, a można wśród nich wymienić czwartorzędowe zasady amoniowe.

Grupę emulgatorów niejonowych stanowią alkohole alifatyczne, estry i eter.

- cholesterol, alkohol cetylowy i stearylowy tworzą emulsję wody w oleju;
- estry wyższych kwasów tłuszczowych z polioksyetylenosorbitanem (Tween) tworzą emulsje o/w;
- estry wyższych kwasów tłuszczowych z sorbitanem (Span) tworzą emulsje w/o.

Do emulgatorów amfoterycznych należą:

- lecytyny tworzące emulsje o/w lub w/o;
- proteiny: żelatyna i kazeina, dające emulsje o/w.

Do sporządzania emulsji używane są także tzw. emulgatory rzekome, do których zalicza się roztwory pęczniejących w wodzie substancji pochodzenia roślinnego, takich jak guma arabska, tragakanta, agar, pektyna, pochodzenia półsyntetycznego: metylocelulozy, karboksymetylocelulozy i pochodzenia mineralnego: bentonitu. W związku z powyższym do grupy emulgatorów amfoterycznych należą lecytyny, żelatyna, kazeina (prawidłowa jest odpowiedź „d”).

2. Czasu rozpadu tabletek nie badamy dla:

- a. tabletek do rozgryzania, do implantacji, tabletek dojelitowych
- b. tabletek do żucia, implantacji, tabletek o przedłużonym uwalnianiu
- c. tabletek o przedłużonym uwalnianiu, tabletek powlekanych, liofilizatów doustnych
- d. tabletek do ssania, tabletek do rozgryzania i żucia, tabletek musujących

Nie bada się czasu rozpadu dla tabletek: o przedłużonym uwalnianiu, do implantacji oraz tabletek do rozgryzania i żucia. Prawidłowa jest odpowiedź „b”.

Badanie czasu rozpadu tabletki ma na celu sprawdzenie fizycznego procesu rozpadu formy tabletki lub jej rozpuszczenia w odpowiednim środowisku. Czas rozpadu określa zarówno jakość wytworzonych tabletek jak i warunkuje rozpoczęcie procesu uwalniania substancji leczniczej w organizmie, czyli procesu rozpuszczania leku i przechodzenia do płynu ustrojowego. Wymagania odnośnie sposobu prowadzenia badań i wyników czasu rozpadu dla poszczególnych rodzajów tabletek znajdują się w monografii farmakopealnej. Przykładowo, tabletki niepowlekane po połknięciu przez pacjenta ma się rozpaść w żołądku, w związku z tym badanie przeprowadza się w wodzie o temp. 37⁰C stosując aparat do badania czasu rozpadu, zapewniający odpowiedni ruch tabletek oraz nacisk przez obciążenie krążkami z tworzywa sztucznego. Jak podaje monografia farmakopealna w takich warunkach tabletki niepowlekane powinny ulec rozpadowi lub rozpuszczeniu do 15 minut, a na siatce o średnicy oczek 2,0 mm nie powinny pozostać cząstki niezwiłzonego rdzenia tabletki. W zależności od rodzaju tabletek badanie prowadzi się w różnych środowiskach (woda, kwas solny 0,1 mol/L, bufor fosforanowy o pH 6,8, kwas mlekowy 1g/L) i różnych temperaturach (15-25⁰C, 37⁰C). Do badania stosowany jest wspomniany aparat do badania czasu rozpadu (dla tabletek niepowlekanych, powlekanych, dojelitowych) lub zlewki (dla tabletek musujących, tabletek do sporządzania roztworu doustnego, tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, liofilizatów doustnych, tabletek dopochwowych).

Dla niektórych tabletek nie jest wymagane badanie czasu rozpadu ze względu na to, że uwalnianie substancji leczniczej nie jest warunkowane fizycznym rozpadem tabletki, jak w przypadku tabletek o przedłużonym uwalnianiu. W zależności od substancji pomocniczych z jakich są utworzone, matryce stosowane w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu mogą pęcznieć w miarę ich uwadniania w kolejnych odcinkach przewodu pokarmowego, poza tym matryce mogą ulegać powolnej erozji, albo matryce mogą być w ogóle nierozpuszczalne i w stanie niezmiennym przejść przez przewód pokarmowy i zostać wydalone. Przeznaczeniem tabletek do żucia lub rozgryzania jest ich degradacja w jamie ustnej przez pacjenta, czyli wykonywanie badania czasu rozpadu w aparacie lub zlewce nie ma uzasadnienia. Tabletki do implantacji, jak ich nazwa wskazuje, są przeznaczone do wszczepiania pod skórę i mogą być wykonane zarówno z biodegradowalnych lub nie biodegradowalnych nośników, dlatego nie bada się dla nich czasu rozpadu.

3. Substancja rozpuszczalna według monografii farmakopealnej to taka, której 1 część rozpuszcza się:

- a. w mniej niż 1 cz. rozpuszczalnika
- b. w 1-10 cz. rozpuszczalnika
- c. w 10-30 cz. rozpuszczalnika
- d. w powyżej 30 cz. rozpuszczalnika

Monografia farmakopealna określa rozpuszczalność substancji leczniczej w odniesieniu do temperatury 15-25⁰C następująco:

- bardzo łatwo rozpuszczalny – 1g substancji rozpuszcza się w mniej niż 1mL rozpuszczalnika
- łatwo rozpuszczalny – 1 g substancji rozpuszcza się w 1-10 mL rozpuszczalnika

- rozpuszczalny – 1g substancji rozpuszcza się w od 10 mL do 30 mL rozpuszczalnika
- dość trudno rozpuszczalny – 1 g substancji rozpuszcza się w od 30mL do 100 mL rozpuszczalnika
- trudno rozpuszczalny – 1 g substancji rozpuszcza się w od 100 mL do 1000 mL rozpuszczalnika
- bardzo trudno rozpuszczalny – 1 g substancji rozpuszcza się w od 1000 mL do 10000 mL rozpuszczalnika
- praktycznie nierozpuszczalny – 1 g substancji rozpuszcza się w więcej niż 10000 mL rozpuszczalnika.

Zatem prawidłowa odpowiedź to „c”. Znajomość rozpuszczalności substancji stałych jest kluczowa w przypadku przygotowywania leków recepturowych, w szczególności płynnych postaci. Rozpuszczalnikiem jest najczęściej woda, ale popularne są także roztwory etanolowe, rzadziej olejowe. Wiedza o rozpuszczalności pozwala ocenić, czy ilość rozpuszczalnika podana w receptce jest wystarczająca, aby powstał roztwór rzeczywisty. Jeśli z dostępnych danych wynika, że nie jest to możliwe – należy zastanowić się nad możliwymi rozwiązaniami wtedy już niezgodności recepturowej.

4. Wskaż zdanie charakteryzujące pastylki miękkie:

- a. to preparaty przeznaczone do aplikacji pod językiem lub w przedsionku podpoliczkowym w celu wywołania ogólnego działania leczniczego
- b. są preparatami plastycznymi ze względu na obecność gum, makrogoli lub alkoholi cukrowych, stosowanymi zwykle w celu wywołania miejscowego działania leczniczego w obrębie jamy ustnej i gardła
- c. są to tabletki przeznaczone do ssania, stosowane w celu wywołania miejscowego lub ogólnego działania leczniczego
- d. są to filmy z nierozpuszczalnych w wodzie polimerów pozostające w kontakcie z błoną śluzową przez kilka godzin

W monografii farmakopealnej preparatów do stosowania w jamie ustnej są wymienione między innymi pastylki twarde i pastylki miękkie, tabletki do ssania, tabletki podjęzykowe i tabletki podpoliczkowe oraz preparaty mukoadhezyjne. Pastylki 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. Pastylki miękkie różnią się od pastylek twardych konsystencją, gdyż są bardziej miękkie i plastyczne, a zawierają w składzie polimery naturalne lub syntetyczne, gumi (arabską, guar), cukry (sacharozę, glukozę), alkohole cukrowe (sorbitol, maltitol), makrosole (PEG1000-1500), skrobię hydrolizowaną czy żelatynę.

Tabletki do ssania są stałą dawkowaną postacią leku przeznaczoną do ssania, stosowaną w celu wywołania **miejscowego lub ogólnego** działania leczniczego. 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. Lamelki bioadhezyjne są to cienkie polimerowe filmy, wytworzone z polimerów nierozpuszczalnych w wodzie, dlatego pozostają w kontakcie z błoną śluzową przez kilka godzin.

Z powyższego wynika, że pastylki miękkie są preparatami plastycznymi ze względu na obecność gum, makrogoli lub alkoholi cukrowych, stosowanymi zwykle w celu wywołania miejscowego działania leczniczego w obrębie jamy ustnej i gardła. Pozostałe zdania charakteryzują inne postacie leku (prawidłowa odpowiedź: „b”).

5. Do promotorów wchłaniania stosowanych w transdermalnych systemach terapeutycznych należą:

- a. parafina ciekła, hypromeloza, laurylosiarczan sodu
- b. etanol, glikol propylenowy, oleinian etylu
- c. monooleinian glicerolu, poliuretan, guma guar
- d. glicerol, powidon, karbomer

W celu zwiększenia przenikania przez skórę substancji leczniczych wprowadza się do transdermalnych systemów terapeutycznych (TTS) substancje pomocnicze, tzw. promotory wchłaniania, które w sposób odwracalny zmieniają strukturę warstwy rogowej naskórka, a podawane łącznie z substancją leczniczą ułatwiają jej penetrację i przenikanie. Do najczęściej stosowanych promotorów wchłaniania w matrycowych TTS należą: oleinian etylu, oleinian oleilu, monolaurynian glicerolu, palmitynian izopropylu i mlecza laurylu. Natomiast w membranowych TTS jako promotory wchłaniania stosowane są etanol, glicerol, glikol propylenowy, monooleinian glicerolu i laurynian metylu.

Z zestawów substancji wymienionych w pytaniu należy wybrać odpowiedź „b” i jako promotory wchłaniania stosowane w TTS wybrać: etanol, glikol propylenowy, oleinian etylu.

6. Powidony rozpuszczalne w wodzie mają zastosowanie jako:

- a. substancje rozsadzające i wypełniające
- b. substancje wiążące i superdezintegranty
- c. substancje poślizgowe, powlekające
- d. substancje wiążące, powlekające i solubilizujące.

Powidon (PVP) składa się z liniowych polimerów 1-etenylpiperolidyn-2-onu. Różne rodzaje powidonu charakteryzowane są lepkością w roztworze, wyrażoną jako wartość K. Im większa masa cząsteczkowa PVP, tym jego rozpuszczalność maleje, a zwiększa się lepkość roztworów.

Powidon stosowany jest głównie w postaciach stałych jako lepiszcze (substancja wiążąca) w granulacji na mokro. Ponadto wykazuje działanie solubilizujące w stosunku do niektórych substancji leczniczych. W zawiesinach doustnych używany jest do zwiększania lepkości fazy rozpraszającej. Dodawany jest także do składów roztworów stosowanych do powlekania tabletek i granulatów.

Nierozpuszczalną formą jest krospowidon, czyli poprzecznie sieciowany powidon. Krospowidon jest stosowany jako substancja rozsadzająca w tabletkach w ilości 2-5%, a nawet określany jest jako superdezintegrant, ze względu na bardzo dobre właściwości rozsadzające. Do substancji poślizgowych należą: stearynian magnezu, kwas stearynowy, talk, krzemionka koloidalna bezwodna, stearylofumaran sodu, dibehenian glicerolu.

W związku z powyższym prawidłowe będzie stwierdzenie (odpowiedź „d”), że powidony rozpuszczalne mają zastosowanie jako substancje wiążące, powlekające i solubilizujące.

7. Kryteria akceptacji badania uwalniania substancji czynnych z postaci leków o przedłużonym uwalnianiu dotyczą:

- a. jednej czasowej wartości granicznej
- b. dwóch punktów czasowych
- c. trzech lub więcej punktów czasowych
- d. jednej czasowej wartości granicznej i drugiej dowolnie wybranej.

Kryteria akceptacji badania uwalniania substancji czynnej z postaci leku o przedłużonym uwalnianiu dotyczą trzech lub więcej punktów czasowych. Pierwszy punkt pomiaru ma na celu wykazanie szybkiego uwolnienia substancji czynnej („efekt wyrzutu”). Ustalony jest na okres

odpowiadający uwolnieniu 20-30% substancji czynnej. Drugi punkt czasowy charakteryzuje profil uwalniania i odpowiada uwolnieniu około 50% substancji. Końcowy punkt czasowy ma na celu wykazanie prawie całkowitego uwolnienia, co zwykle odpowiada uwolnieniu więcej niż 80% substancji. Odpowiedź „c” jest prawidłowa.

Przyjrzyjmy się jednak pozostałym odpowiedziom. Dojelitowe postaci leku wymagają przynajmniej dwóch punktów czasowych. Pierwszy punkt badania określa górny limit i jest ustalony po 1 lub 2 godzinach w środowisku kwasowym, a drugi – w odpowiednim roztworze buforowym.

Wymaganiem dla stałych postaci leku o niemodyfikowanym uwalnianiu jest uwolnienie z każdej z sześciu badanych jednostek nie mniej niż 80% ilości substancji w jednym punkcie czasowym (zwykle 45 minut, ale może być też czas krótszy).

8. Wskaż zdanie prawdziwe:

- a. w aparacie łopatkowym nie bada się tabletek ulegających flotacji
- b. woda jest zalecanym przez FP X płynem do uwalniania tabletek
- c. w aparacie koszyczkowym tabletkę umieszcza się w suchym koszyczku przed badaniem, po czym wkłada się koszyczek do zlewki z płynem i wprowadza go w ruch obrotowy
- d. podczas badania uwalniania temperatura płynu do uwalniania powinna wynosić $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

W aparacie koszyczkowym tabletkę umieszcza się najpierw w suchym koszyczku, zamyka go i dopiero wkłada koszyczek do zlewki z płynem. Jest to prawidłowa odpowiedź „c”.

Płynami do uwalniania są roztwory wodne na przykład kwas solny pH 1, bufony fosforanowe pH 6,8; 7,2; 7,5, ale sama woda nie jest polecana ze względu na różną jakość wody i niemożność utrzymania stałego pH. W aparacie łopatkowym można badać formy ulegające flotacji, z zastosowaniem odpowiedniego elementu obciążającego, np. drucianej spirali. Temperatura płynu do badania uwalniania zależy od badanej postaci leku, zwykle jest to $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, ale dla systemów terapeutycznych $32^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

9. Do badania biodostępności leku wykorzystuje się badania:

- 1. kliniczne
- 2. farmakokinetyczne
- 3. farmakodynamiczne
- 4. farmakoeconomiczne
- 5. farmakoepidemiologiczne

a. A, B, C b. C, D, E c. A, D d. B, C

Do badania dostępności biologicznej w pierwszej kolejności najczęściej wybiera się badanie farmakokinetyczne, które przeprowadza się u ludzi na podstawie pomiaru stężenia leku we krwi lub ilości leku wydalonego z moczem. Gdy badanie farmakokinetyczne nie jest możliwe do przeprowadzenia, to wykonuje się badanie farmakodynamiczne lub/i badanie kliniczne. W związku z tym do badania biodostępności wykorzystuje się badania kliniczne, farmakokinetyczne i farmakodynamiczne – prawidłowa jest odpowiedź „a”.

10. Produkt referencyjny to produkt:

- a. generyczny

- b. nowa substancja chemiczna dotychczas nieistniejąca w lecznictwie
- c. produkt dotychczas obecny w praktyce klinicznej
- d. analogiczny względem produktu dotychczas obecnego w praktyce klinicznej

Produkt referencyjny (*ang. reference product*) jest to produkt dotychczas obecny w praktyce klinicznej. Lek odtwórczy – generyczny (*ang. generic product*) jest to nowa wersja produktu, analogiczna względem produktu dotychczas obecnego w praktyce klinicznej. Jest to odpowiednik produktu już obecnego w terapii. Terminem „nowy lek” jest określana nowa substancja chemiczna dotychczas nieistniejąca w lecznictwie. Jako prawidłową należy wybrać odpowiedź „c”.

11. Które z poniższych stwierdzeń nie jest prawdziwe? Uwalnianie substancji leczniczej z postaci leku o przedłużonym uwalnianiu może zachodzić w wyniku:

- a. dyfuzji w hydrożelu
- b. dyfuzji z jednoczesną erozją matrycy
- c. uwalniania przez otwór dozujący
- d. rozpuszczania substancji po rozpadzie tabletki

Przedłużone uwalnianie można uzyskać przez zastosowanie w matrycach tabletek odpowiednich polimerów bądź też przez zastosowanie doustnych systemów terapeutycznych. W zależności od substancji pomocniczych – zwykle polimerów tworzących matrycę – uwalnianie leku może zachodzić w wyniku dyfuzji lub stopniowej erozji, a nawet obu procesów. Tabletki w przewodzie pokarmowym albo pęcznieją, tworząc hydrożel opóźniający dyfuzję substancji leczniczej, albo matryca tabletki przechodząc przez pasaż pokarmowy ulega stopniowej erozji i w związku z tym uwalniania jest substancja lecznicza.

Uwalnianie leku z doustnego systemu terapeutycznego zachodzi przez otwór dozujący lub błonę o odpowiedniej wielkości porów i zależy od czynników takich jak: rozpuszczalność substancji leczniczej, wielkość ciśnienia osmotycznego, wielkość otworu i właściwości membrany.

Uwalnianie leku z tabletek o niemodyfikowanym bądź opóźnionym uwalnianiu następuje po rozpadzie tabletki. Dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie bada się czasu rozpadu.

Zdaniem fałszywym („d”) będzie to, że uwalnianie substancji leczniczej z postaci leku o przedłużonym uwalnianiu może zachodzić w wyniku rozpuszczania substancji po rozpadzie tabletki.

12. Substancje słodzące stosowane w tabletkach szybko rozpadających się w jamie ustnej to:

- a. mannitol, fruktoza, krospowidon
- b. ksylitol, maltoza, glukoza
- c. glukoza, kroskarmeloza sodu, sorbitol
- d. celuloza mikrokryształiczna, sacharoza, mannitol

Ważnym dodatkiem służącym maskowaniu smaku tabletek szybko rozpadających się lub rozpuszczających się w jamie ustnej (ODT) są substancje słodzące: sacharoza, glukoza, fruktoza, mannitol, sorbitol, maltitol, ksylitol, erytrytol, maltoza, sacharyna, aspartam.

Opracowano różne sposoby maskowania smaku lub zapachu w tabletkach ODT. Można stosować substancje poprawiające lub nadające smak z grupy naturalnych, np.: kardamon, aromat anyżkowy, miętowy, cytrynowy, różany, z pomarańczy gorzkiej/słodkiej lub syntetyczne, np.: wanilina, etylwanilina, propionian metylu, walerianian izopropylu. W zależności od smaku dobierane są odpowiednie aromaty zapachowe. Maskowanie smaku można uzyskać też przez

stosowanie mieszaniny musującej, zmniejszenie rozpuszczalności substancji leczniczej, zmianę pH w miejscu rozpuszczania tabletki, powlekanie, mikrokapsułkowanie czy kompleksowanie.

Właściwą odpowiedzią („b”) jest ta, że substancje słodzące stosowane w tabletkach szybko rozpadających się w jamie ustnej to ksylitol, maltoza, glukoza. Z innych wymienionych to krospowidon i kroskarmeloza sodu są stosowane jako substancje rozsadzające, a celuloza mikrokryształiczna stosowana jako substancja wypełniająca, wiążąca, antyadhezyjna, rozsadzająca.

13. Olej kamforowy jest to:

- 10% roztwór kamfory w oleju rzepakowym
- 3% roztwór kamfory w oleju rycynowym
- 10% roztwór kamfory w oleju rycynowym
- 3% roztwór kamfory w oleju rzepakowym

Według monografii farmakopealnej olej kamforowy jest to 10% roztwór kamfory w oleju rzepakowym. Kamforę należy rozpuszczać w ciepłym oleju rzepakowym ogrzanym na łaźni wodnej o temperaturze 40°C. Podczas ogrzewania i rozpuszczania naczynie powinno być zamknięte, aby nie dopuścić do ulatniania się kamfory. Olej kamforowy ma działanie rozgrzewające i wywołuje miejscowe przekrwienie skóry. Prawidłową odpowiedzią jest odpowiedź „a”.

14. Wskaż twierdzenie nieprawdziwe. Stosowanie cyklodekstryn i kompleksów inkluzyjnych cyklodekstryn w farmacji ma na celu:

- zapobieganie rozdziałowi analitycznemu związków
- zwiększenie trwałości substancji leczniczych
- maskowanie nieprzyjemnego zapachu i smaku
- zwiększenie rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania bardzo trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych

Zastosowania cyklodekstryn i kompleksów inkluzyjnych są następujące:

- zwiększenie trwałości substancji leczniczych
- zwiększenie rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania bardzo trudno rozpuszczalnych w wodzie substancji leczniczych
- pełnienie funkcji pośredników rozpuszczania
- zapobieganie ulatnianiu substancji zapachowych i aromatycznych
- maskowanie nieprzyjemnego zapachu i smaku
- uniknięcie wzajemnego oddziaływania substancji leczniczej i związanych z cyklodekstryną składników formulacji
- rozdział analityczny związków w metodach chromatograficznych.

W związku z powyższym nieprawdziwym twierdzeniem jest to, że stosowanie cyklodekstryn i kompleksów inkluzyjnych w farmacji ma na celu zapobieganie rozdziałowi analitycznemu związków. Zadaniem ich jest spowodowanie rozdziału związków chemicznych w celu ich oznaczenia. W zadaniu należy wybrać odpowiedź: „a”.

15. W skład otoczki liposomów wchodzi:

- glikolipidy, fosfolipidy
- fosfolipidy, cholesterol, glikolipidy

- c. seryna, kwas fosforowy, glikopilidy
- d. cholesterol, kwas fosfatydowy, seryna

Liposomy są to pęcherzyki zbudowane z podwójnej warstwy fosfolipidów otaczającej mikrokropelkę wody. W skład otoczki liposomów wchodzi głównie fosfolipidy lecytyny sojowej, ale także cholesterol, który stabilizuje i uszczelnia otoczkę fosfolipidową oraz glikolipidy. Fosfolipidy są to estry glicerolu, kwasów tłuszczowych, kwasu fosforowego oraz związków azotowych: seryny, etanolaminy lub choliny.

Odpowiedzią właściwą („b”) będzie twierdzenie, że w skład otoczki liposomów wchodzi fosfolipidy, cholesterol, glikolipidy.

16. Wskaż zdanie fałszywe odnoszące się do wypełnienia twardych kapsułek żelatynowych:

- a. hydrofilowe płynne substancje pomocnicze mogą w ograniczonych ilościach wchodzić w skład wypełnienia twardych kapsułek żelatynowych
- b. glicerol zawarty w ściance kapsułki może przenikać do wypełnienia kapsułki o znacznej hydrofilowości
- c. w wypełnieniach kapsułek może być używany laurylosiarczan sodu lub Polisorbat 80
- d. jako rozpuszczalników nie można stosować olejów rafinowanych

W skład wypełnienia twardych kapsułek żelatynowych mogą wchodzić substancje pomocnicze w zależności od wypełnienia kapsułki. Jeśli jest to wypełnienie stałe to można dodawać substancje wypełniające, poślizgowe, smarujące, rozsadzające, zwilżające takie jak laurylosiarczan sodu czy Polisorbat 80. Do wypełnienia płynnego lub półstałego dodawać można rozpuszczalniki takie jak oleje rafinowane (arachidowy, rycynowy, bawełniany, kukurydziany, sezamowy, sojowy, słonecznikowy, oliwa z oliwek), średniołańcuchowe trógllicerydy i ich estry, a także solubilizatory, tenzydy.

Jednak hydrofilowe płynne substancje pomocnicze mogą w ograniczonych ilościach wchodzić w skład wypełnienia twardych kapsułek żelatynowych. Zawartość wody i alkoholi o małej masie cząsteczkowej nie powinna przekraczać 10%. Zawartość glicerolu i innych plastyfikatorów powinna być ograniczona do minimum lub obliczona dla danej formułacji w taki sposób, aby zapobiec ich dyfuzji z wnętrza kapsułki do jej osłonki, co objawia się mięknieniem otoczek. Glicerol zawarty w ściance kapsułki może przenikać do wypełnienia kapsułki o znacznej hydrofilowości.

Zdaniem fałszywym („d”) będzie to, że w składzie wypełnienia twardych kapsułek żelatynowych nie mogą być zastosowane jako rozpuszczalniki oleje rafinowane. Pozostałe twierdzenia są prawdziwe.

17. Maść cholesterolowa jest podłożem:

- a. lipofilowym
- b. absorpcyjnym bezwodnym
- c. absorpcyjnym uwodnionym
- d. hydrofilowym

Podłoża maściowe dzieli się na pięć grup:

- Lipofilowe bezwodne, do których należą węglowodory (wazelina żółta i biała, parafina ciekła i stała), glicerydy (tłuszcze roślinne, zwierzęce jak smalec wieprzowy), woski (lanolina bezwodna, wosk biały i żółty) oraz oleje silikonowe.
- Absorpcyjne są to podłoża lipofilowe bezwodne zawierające emulgator, pozwalający na

emulgowanie znacznej ilości wody. Należą tu mieszaniny lanoliny z wazeliną (maść zwykła, miękka) lub wosku z wazeliną (maść biała), mieszaniny węglowodorów z emulgatorami w/o: cholesterolem, alkoholem cetylowym, stearylowym lub monostearynianem glicerolu (maść cholesterolowa, wazelina hydrofilowa, maść eucerynowa I i II), mieszaniny węglowodorów z emulgatorami o/w: Polisorbat 60, Cetomakrogol (maść emulgująca niejonowa, cetomakrogolowa maść emulgująca).

- Absorpcyjne uwodnione, które sporządza się przez uwodnienie podłoży absorpcyjnych zawierających emulgatory w/o, np. cholesterol, alkohol cetylowy i stearylowy, wosk, olbrot, monostearynian glicerolu (maść zmiękczająca, maść absorpcyjna uwodniona).
- Hydrofilowe są to emulsje o/w, czyli emulsje zawierające emulgator rozpuszczalny w wodzie lub mieszający się z wodą, np. laurylosiarczan sodu czy Tween 80 (maść hydrofilowa).
- Rozpuszczalne w wodzie, do których zalicza się hydrożele (maść z metylocelulozą, maść glicerolowa, żel z karbomeru, żel z bentonitem) oraz żele makrogolowe (maść makrogolowa).

Z powyższego wynika, że maść cholesterolowa jest podłożem absorpcyjnym bezwodnym (prawidłowa odpowiedź: „b”).

18. Wielkości rozpylanych cząstek aerozoli inhalacyjnych powinny mieścić się w zakresie:

- a. 0,1-10 μm
- b. 1-20 μm
- c. 1-5 μm
- d. 1-10 μm

Aerozole do użytku wewnętrznego (wziewne, inhalacyjne) są przeznaczone do wprowadzania określonej dawki substancji leczniczej do górnych dróg oddechowych i pęcherzyków płucnych. Powinny być rozpylone na cząstki o średniej wielkości od 1 μm do 3-5 μm . Nie powinno być cząstek mniejszych od 1 μm , ponieważ są one usuwane z powietrzem wydychanym. Podany zakres wielkości cząstek wdychanego aerozolu pozwala na ich dotarcie do oskrzelików i pęcherzyków płucnych, natomiast większe cząstki mają tendencję do zatrzymywania się w gardle i tchawicy.

Właściwą odpowiedzią („c”) jest ta, że wielkości rozpylanych cząstek aerozoli inhalacyjnych powinny mieścić się w zakresie 1-5 μm .

19. Wskaż prawdziwe twierdzenia. Krople do oczu zawierające alkohol poliwinylowy:

- a. nie wymagają dodatku środków izotonizujących
- b. określane są jako krople w postaci zawiesin
- c. mogą zawierać środki konserwujące
- d. nie powinny być wyjaławiane
- e. wydłużają czas działania substancji leczniczych ze względu na wydłużenie czasu kontaktu kropli z powierzchnią gałki ocznej

a. A, E b. B, C, D c. B, D, E d. C, E

Krople do oczu zawierające alkohol poliwinylowy są to krople o zwiększonej lepkości. Zwiększenie lepkości kropli do oczu ma na celu wydłużenie czasu działania substancji leczniczych przez wydłużenie czasu kontaktu płynnej postaci leku z powierzchnią gałki ocznej. W tym celu zalecany jest dodatek roztworów substancji zwiększających lepkość takich jak pochodne celulozy (metylocelulozy, hydroksyetylocelulozy, hydroksypropylometylocelulozy) czy alkoholu poliwinylowego. Krople o zwiększonej lepkości sporządza się w warunkach aseptycznych w ten

sposób, że substancję leczniczą, środki izotonizujące i konserwujące należy rozpuścić w przepisanej ilości wody, uzyskując roztwór o dwukrotnie większym stężeniu leku (można korzystać z gotowych roztworów pomocniczych). Roztwór ten należy następnie wyjałowić zgodnie z zalecaną metodą dla danej substancji leczniczej, po czym należy uzupełnić go do wymaganej ilości jałowym roztworem substancji zwiększającej lepkość, o stężeniu dwukrotnie większym niż przepisano w kroplach.

Z powyższego wynika, że krople do oczu zawierające alkohol poliwinylowy mogą zawierać środki konserwujące i wydłużają czas działania substancji leczniczych ze względu na wydłużenie czasu kontaktu kropli z powierzchnią gałki ocznej. Pozostałe twierdzenia są nieprawdziwe. Należy zatem jako właściwą wybrać odpowiedź „d”.

20. Wskaż zdanie fałszywe określające systemy zrównoważone hydrodynamicznie (HBS):

- a. w skład HBS wchodzi substancja lecznicza jednolicie rozproszona w hydrofilowym polimerze mającym zdolność pęcznienia i tworzenia hydrożelu w środowisku soku żołądkowego
- b. do sporządzenia HBS stosowane są pochodne celulozy i polisacharydy
- c. dla spowolnienia penetracji wody do wnętrza preparatu matryca polimerowa może być modyfikowana przez dodanie substancji hydrofilowych
- d. systemy te są zaliczane do preparatów flotacyjnych

Systemy zrównoważone hydrodynamicznie (ang. *hydrodynamically balanced systems* – HBS) należą do grupy preparatów flotacyjnych. Mają postać kapsułek żelatynowych. W ich skład wchodzi substancja lecznicza jednolicie rozproszona w hydrofilowym polimerze mającym zdolność pęcznienia i tworzenia hydrożelu w środowisku soku żołądkowego. Warstwa hydrożelowa powstająca na powierzchni pozwala po zwilżeniu preparatu zachować kształt i spistość postaci leku, a zatrzymane wewnątrz powietrze umożliwia jej flotację. Do sporządzenia HBS stosowane są polimery: pochodne celulozy, polisacharydy, chitozan, alginian sodu, karageniany. Dla spowolnienia penetracji wody do wnętrza preparatu matryca polimerowa może być modyfikowana przez dodanie substancji hydrofobowych.

Zdaniem nieprawdziwym jest to, że dla spowolnienia penetracji wody do wnętrza preparatu matryca polimerowa może być modyfikowana przez dodanie substancji hydrofilowych (odpowiedź „c”). Wręcz odwrotnie – bo dodanie do matrycy polimerowej substancji hydrofilowych nie spowoduje spowolnienia penetracji wody do wnętrza preparatu, ale nawet ją przyspieszy.

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

[2] Jachowicz R. (red.). Postać leku. Optymalizacja leków doustnych i do oczu w nowoczesnej technologii farmaceutycznej. Wydawnictwo lekarskie. PZWL Warszawa 2013.

- [3] Jachowicz R. (red.). Receptura apteczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015.
- [4] Marzec A. (red.). Badania dostępności i równoważności biologicznej. Organizacja. Metodyka. Jakość. Dokumentacja. Ośrodek Informacji Naukowej Oinpharma, Warszawa 2007.
- [5] Müller R.H., Hildebrand G.E. (tłum. Jachowicz J., Kubis A.A., Klawe J.). Technologia nowoczesnych postaci leków. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2003.
- [6] Sznitowska M. (red.). Farmacja stosowana technologia postaci leku. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2017.