

FARMACJA STOSOWANA

PODRĘCZNIK DLA STUDENTÓW FARMACJI

pod redakcją

STANISŁAWA JANICKIEGO

ADOLFA FIEBIGA

MAŁGORZATY SZNITOWSKIEJ



Wydawnictwo
Lekarskie
PZWL

FARMACJA STOSOWANA

PODREČZNIK DLA STUDENTÓW FARMACJI

Autorzy

dr chemii *Teresa Achmatowicz*

dr farm. *Izabela Barteczko*

prof. dr hab. farm. *Adolf Fiebig*

dr farm. *Halina Gabiga*

prof. dr hab. farm. *Stanisław Janicki*

mgr chemii *Andrzej Karczewicz*

mgr farm. *Beata Koziołemska*

dr farm. *Janina Kozłowska*

mgr farm. *Iwona Lasocka*

doc. dr biol. *Iwona Licińska*

dr farm. *Kazimiera Ludwikowska*

prof. dr hab. farm. *Aleksander Paweł Mazurek*

dr farm. *Danuta Partyka*

mgr farm. *Anna Pyszek*

inż. chemii *Marek Ruzikowski*

dr hab. farm. *Wiesław Sawicki*

dr farm. *Irena Stechnij*

prof. dr hab. farm. *Małgorzata Sznitowska*

mgr farm. *Danuta Szwojnica*

prof. dr hab. farm. *Witold Wieniawski*

dr farm. *Brunon Woyczkowski*

doc. dr farm. *Piotr Wójcik*

dr farm. *Weronika Żebrowska*

FARMACJA STOSOWANA

PODRĘCZNIK DLA STUDENTÓW FARMACJI

pod redakcją

prof. dra hab. farm. STANISŁAWA JANICKIEGO

prof. dra hab. farm. ADOLFA FIEBIGA

prof. dra hab. farm. MAŁGORZATY SZNITOWSKIEJ

Wydanie IV poprawione i uzupełnione



Wydawnictwo
Lekarskie
P Z W L

[Kup książkę](#)

© Copyright by Wydawnictwo Lekarskie PZWL

Warszawa 1996, 1998, 2000, 2001, 2002, 2003, 2006, 2008

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Przedruk i reprodukcja w jakiegokolwiek postaci

całości lub części książki bez pisemnej zgody wydawcy są zabronione.



Redaktor: *mgr farm. Krystyna Chajęcka*

Redaktor techniczny: *Franciszka Wyszomirska*

Korekta: *Zespół*

Projekt okładki i stron tytułowych: *Lidia Michalak*

Zdjęcie na okładce: Agencja Fotograficzna Flash Press Media

ISBN 978-83-200-4546-8

Wydanie IV (dodruk)

Wydawnictwo Lekarskie PZWL

tel. 22 695-40-33

Księgarnia wysyłkowa:

tel. 22 831-42-83

infolinia: 801-142-080

www.pzwl.pl

e-mail: promocja@pzwl.pl

Skład i łamanie: KaMeL-WOMIK, Warszawa

Drukarnia i oprawa: OSDW Azymut Sp. z o. o., Łódź, ul. Senatorska 31

[Kup książkę](#)

Przedmowa do wydania IV

Obowiązkiem nauczyciela akademickiego jest nieustające uaktualnianie wiedzy przekazywanej w procesie nauczania. Dlatego z dużą radością zespół Autorów przyjął propozycję Wydawnictwa Lekarskiego PZWL przygotowania kolejnego wydania podręcznika „Farmacja stosowana”.

Niestety zabrakło wśród nas prof. Stanisława Janickiego, redaktora dwóch ostatnich wydań. Podjęłam się redakcji aktualnego wydania, pragnąc kontynuować także ważne dzieło dydaktyczne profesorów A. Fiebiga i S. Janickiego, jednocześnie ufając, że z pomocą Autorów rozdziałów podołam zadaniu, tak jakby tego sobie życzył mój wieloletni nauczyciel Pan Profesor S. Janicki.

Konieczność aktualizacji treści podręcznika wynikała przede wszystkim z faktu przygotowania VI wydania Farmakopei Polskiej, która w możliwie największym stopniu przystosowuje definicje, metody badań oraz wymagania do obowiązujących w Unii Europejskiej, a przedstawionych w Farmakopei Europejskiej. Wydanie podręcznika miało nastąpić krótko po wydaniu FP VI, planowanym na połowę bieżącego roku. Opóźnienie przyjęcia nowego Prawa Farmaceutycznego sprawia, że termin publikacji FP VI przesuwają się jednak na rok 2003. Wyjaśnienie to winni jesteśmy Czytelnikom, którzy mogą dziwić się licznym odniesieniom do FP VI, mimo że dotychczas obowiązują nadal wymagania według FP V. Ponieważ tekst FP VI jest już zatwierdzony przez Komisję Farmakopei Polskiej, wprowadzone według niego zmiany w tekście podręcznika są jak najbardziej uzasadnione, zwłaszcza że w większości przypadków stają się w ten sposób zgodne z wymaganiami europejskimi.

Do podręcznika wprowadzono również inne uaktualnienia, poza farmakopealnymi, wynikające z postępu technologicznego nie tylko w przemyśle, lecz również w recepturze aptecznej. Naniesiono również poprawki, które mają ułatwić zrozumienie niektórych zagadnień. Rozdziały: „Maści” i „Czopki” napisane zostały w nowej wersji, a obszerniejsze zmiany dotyczą rozdziałów: „Wyjaławianie”, „Tabletki”, „Kapsułki”, „Aerole lecznicze”, „Leki do oczu”, „Leki pozajelitowe”.

Mamy nadzieję, że nasi najważniejsi Czytelnicy, studenci wydziałów farmaceutycznych, chętnie będą korzystać z podręcznika. Liczymy również na życzliwe przyjęcie przez farmaceutów pracujących zawodowo i wszystkich, którzy w poszukiwaniu wiedzy farmaceutycznej sięgną po tę pozycję.

Gdańsk, lipiec 2002 r.

Małgorzata Sznitowska

Spis treści

CZĘŚĆ I

Podstawowe procesy jednostkowe	17
1. Rozdrabnianie (proszkowanie) ciał stałych – Adolf Fiebig, Małgorzata Sznitowska	18
1.1. Urządzenia służące do rozdrabniania ciał stałych	21
1.2. Rozdział rozdrobnionej substancji według wielkości cząstek	26
1.3. Mikronizacja proszków	28
1.3.1. Urządzenia do mikronizacji proszków	28
1.4. Pomiar wielkości cząstek w proszkach	30
2. Oddzielanie ciał stałych od cieczy – Adolf Fiebig, Małgorzata Sznitowska ..	35
2.1. Sączenie	35
2.1.1. Rodzaje przegród sączących	38
2.2. Klarowanie	46
2.3. Dekantacja	46
2.4. Wirowanie	47
2.5. Wyciskanie	47
3. Suszenie – Adolf Fiebig, Piotr Wójcik	50
3.1. Suszarki	51
4. Rozpuszczanie – Adolf Fiebig, Małgorzata Sznitowska	59
4.1. Roztwory ciał stałych w cieczy	60
4.1.1. Rozpuszczalniki polarne i niepolarne	60
4.1.2. Rozpuszczalność	63
4.1.3. Wpływ temperatury na rozpuszczalność	64
4.1.4. Szybkość rozpuszczania	65
4.1.5. Właściwości fizyczne roztworów rzeczywistych	66
4.1.6. Wartość pH roztworów wodnych i roztwory buforowe	69
4.2. Rozpuszczalność cieczy w cieczy	71

4.3. Roztwory koloidalne	72
4.3.1. Koloidy hydrofilowe (wielkocząsteczkowe)	73
4.3.2. Koloidy amfifilowe	74
4.3.3. Żele	78
4.4. Sposoby zwiększania rozpuszczalności substancji leczniczych w wodzie	79
4.5. Rozpuszczalniki	84
4.5.1. Woda	84
4.5.2. Etanol	92
4.5.3. Oleje	92
4.5.4. Inne rozpuszczalniki	93
5. Dyspersowanie w cieczy – Adolf Fiebig, Małgorzata Sznitowska	95
5.1. Zawiesiny	97
5.1.1. Czynniki wpływające na trwałość zawiesin	98
5.1.2. Struktura osadu	102
5.1.3. Sporządzanie zawiesin	104
5.1.4. Metody badania trwałości układów zawiesinowych	105
5.2. Emulsje	105
5.2.1. Typy emulsji	106
5.2.2. Emulgatory	107
5.2.2.1. Związki powierzchniowo czynne	107
5.2.2.2. Emulgatory koloidalne	113
5.2.2.3. Pyły nierozpuszczalnych ciał stałych	114
5.2.3. Sporządzanie emulsji	114
5.2.4. Oznaczanie typu emulsji	115
5.2.5. Trwałość emulsji	116
6. Wytrawianie surowców roślinnych – Adolf Fiebig, Piotr Wójcik	118
6.1. Maceracja i jej modyfikacje	119
6.2. Perkolacja i jej modyfikacje	123
7. Wyjaławianie – Izabela Barteczko	131
7.1. Wyżarzanie i spalanie	131
7.2. Wyjaławianie suchym gorącym powietrzem	132
7.3. Wyjaławianie nasyconą parą wodną pod ciśnieniem	133
7.4. Wyjaławianie przez sączenie	140
7.4.1. Wyjaławianie płynów	140
7.4.2. Wyjaławianie powietrza	141
7.5. Wyjaławianie za pomocą promieniowania	142
7.5.1. Promieniowanie nadfioletowe	142
7.5.2. Promieniowanie jonizujące	143
7.6. Wyjaławianie za pomocą gazów	144
7.6.1. Tlenek etylenu (C_2H_4O)	144
7.6.2. Formaldehyd	145
7.7. Wyjaławianie za pomocą roztworów środków chemicznych	146
7.7.1. Aldehyd glutarowy	146
7.7.2. Kwas nadoctowy	146
7.8. Kontrola skuteczności procesów wyjaławiania	147
7.9. Dokumentacja procesów wyjaławiania	150
7.10. Warunki przechowywania wyjaławionych materiałów	151

Część II

Postacie leku	153
8. Proszki – Stanisław Janicki	154
9. Granulaty – Stanisław Janicki	157
9.1. Substancje pomocnicze stosowane w procesie granulowania	158
9.2. Metody granulowania	160
9.2.1. Granulowanie na mokro	160
9.2.2. Granulacja fluidyzacyjna	163
9.2.3. Granulacja za pomocą rozpryskiwania	164
9.2.4. Granulacja przez aglomerację w granulatorach szybkoobrotowych	165
9.2.5. Sporządzanie granulatów w postaci mikrokulek – peletyzacja ...	165
9.2.6. Granulowanie na sucho	168
9.3. Metody kontroli granulatów	168
10. Tabletki – Stanisław Janicki	172
10.1. Podział tabletek	173
10.1.1. Tabletki do podawania doustnego	173
10.1.1.1. Tabletki uwalniające substancję leczniczą w jamie ustnej	173
10.1.1.2. Tabletki do połykania (<i>Tabulettae perorales</i>)	173
10.1.1.3. Tabletki do celów diagnostycznych	174
10.1.2. Tabletki do sporządzania płynów	174
10.1.3. Tabletki do wprowadzania do jam ciała	174
10.1.4. Tabletki do stosowania pozajelitowego	174
10.2. Tabletkarki	175
10.2.1. Tabletkarki uderzeniowe	175
10.2.2. Tabletkarki rotacyjne	177
10.2.3. Rodzaje tabletek	178
10.2.4. Urządzenia kontrolne tabletek	179
10.2.5. Urządzenia ułatwiające prasowanie	179
10.3. Teoretyczne podstawy procesu tabletkowania	180
10.3.1. Skład i sposób przygotowania masy tabletkowej	181
10.3.2. Właściwości fizyczne masy tabletkowej	185
10.4. Powlekanie tabletek	186
10.4.1. Cele powlekania	186
10.4.2. Metody powlekania	187
10.4.3. Otrzymywanie drażetek	190
10.4.4. Otrzymywanie tabletek powlekanych wielkocząsteczkowymi substancjami błonotwórczymi	191
10.4.5. Barwniki	192
10.5. Postacie leków zbliżone do tabletek – pastylki	193
10.6. Sporządzanie tabletek i innych stałych doustnych postaci leku o przedłużonym działaniu	194
10.6.1. Metody otrzymywania	196
10.6.2. Uwagi na temat przyjmowania stałych doustnych postaci leku o przedłużonym działaniu	202

10.7. Metody badania jakości tabletek	202
10.7.1. Ocena wyglądu tabletek i pomiar ich wielkości	203
10.7.2. Określanie jednolitości masy pojedynczych tabletek	204
10.7.3. Określanie jednolitości zawartości substancji leczniczej	204
10.7.4. Oznaczanie czasu rozpadu lub rozpuszczania	204
10.7.5. Oznaczanie szybkości uwalniania substancji leczniczej	206
10.7.6. Oznaczanie dostępności biologicznej	208
10.7.7. Oznaczanie wytrzymałości mechanicznej	210
10.7.8. Oznaczanie zawartości substancji leczniczej i ewentualnych produktów rozkładu	212
10.7.9. Określanie czystości mikrobiologicznej	212
10.8. Przykłady tabletek	212
10.8.1. Tabletki otrzymywane z zastosowaniem granulacji na mokro ..	212
10.8.2. Tabletki otrzymywane z zastosowaniem granulacji na sucho ..	213
10.8.3. Tabletki otrzymywane z pominięciem granulacji	214
11. Kapsułki – Stanisław Janicki	215
11.1. Kapsułki skrobiowe. Oplátky	215
11.2. Kapsułki żelatynowe	216
11.2.1. Metody otrzymywania	218
11.2.2. Kapsułki żelatynowe dojelitowe	221
11.2.3. Kapsułki żelatynowe powlekane	221
11.2.4. Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu	221
11.2.5. Metody kontroli kapsułek	222
11.3. Mikro kapsułki	222
11.3.1. Metody otrzymywania	223
11.3.2. Zastosowanie	225
11.4. Nanokapsułki	228
11.5. Liposomy	228
11.6. Mikrosfery	231
12. Systemy terapeutyczne - Stanisław Janicki, Małgorzata Sznitowska	233
12.1. Transdermalny system terapeutyczny	234
12.2. Doustny system terapeutyczny	238
12.3. Oczny system terapeutyczny	240
12.4. Domaciczny system terapeutyczny	240
12.5. Implantacyjny system terapeutyczny	241
12.6. Infuzyjny system terapeutyczny	241
13. Aerozole lecznicze – Brunon Woyczkowski, Marek Ruzikowski, Małgorzata Sznitowska	245
13.1. Preparaty w ciśnieniowych pojemnikach aerozolowych	248
13.1.1. Opakowania	248
13.1.2. Gazy wytłaczające (propelenty)	249
13.1.3. Napełnianie opakowań aerozolowych	251
13.1.4. Zalety i wady	253
13.2. Inhalacyjne aerozole proszkowe	254
13.3. Badania preparatów aerozolowych	255
13.4. Właściwości i zastosowanie preparatów aerozolowych w lecznictwie ..	258

14. Maści – Danuta Partyka, Małgorzata Sznitowska	260
14.1. Rodzaje maści	260
14.2. Podłoża maściowe	263
14.2.1. Podłoża maści lipofilowych	263
14.2.1.1. Podłoża węglowodorowe	263
14.2.1.2. Oleożel polietylenowy	266
14.2.1.3. Smalec wieprzowy	267
14.2.1.4. Lipofilowe składniki podłoży maściowych	267
14.2.2. Podłoża absorpcyjne i ich składniki	268
14.2.2.1. Lanolina (<i>Adeps lanae</i> , <i>Cera lanae</i>)	269
14.2.2.2. Euceryna i alkohole tłuszczowe	272
14.2.2.3. Woski	272
14.2.2.4. Inne emulgatory w maściach absorpcyjnych	273
14.2.3. Kremy	274
14.2.3.1. Kremy hydrofobowe	274
14.2.3.2. Kremy hydrofilowe	274
14.2.4. Podłoża hydrofilowe	275
14.2.4.1. Podłoża makrogolowe	276
14.2.4.2. Hydrożele	276
14.3. Struktura wewnętrzna podłoży maściowych i maści	279
14.4. Metody sporządzania maści	281
14.4.1. Sporządzanie maści w warunkach aptecznych	281
14.4.1.1. Maści roztwory	283
14.4.1.2. Maści zawiesiny	284
14.4.1.3. Maści emulsje (kremy)	287
14.4.1.4. Żele hydrofilowe	289
14.4.2. Produkcja maści na skalę przemysłową	290
14.4.3. Technologia maści z niektórymi substancjami leczniczymi	292
14.4.3.1. Maści z antybiotykami	292
14.4.3.2. Maści z kortykosteroidami	294
14.4.3.3. Maści dziegiowe i zawierające sulfobituminiany	294
14.5. Pasty	297
14.6. Maści ochronne	299
14.6.1. Rola i skład maści ochronnych	299
14.6.2. Przykłady maści ochronnych	300
14.6.3. Badanie działania ochronnego	301
14.7. Kremy kosmetyczne i promieniochronne	301
14.7.1. Kremy kosmetyczne (pielęgnacyjne)	301
14.7.2. Przykłady kremów kosmetycznych	305
14.7.3. Kremy promieniochronne	306
14.8. Metody badania maści	308
14.8.1. Konsystencja maści	308
14.8.2. Właściwości reologiczne	310
14.8.2.1. Zjawiska reologiczne	310
14.8.2.2. Badania reologiczne	313
14.8.3. Ocena dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej z maści	314
14.8.4. Badanie pH	317
14.8.5. Wielkość cząstek fazy rozproszonej	317
14.8.6. Badania mikrobiologiczne	317

14.9.	Przechowywanie i trwałość maści	317
14.9.1.	Opakowania	317
14.9.2.	Warunki przechowywania	319
14.9.3.	Trwałość maści	319
14.9.4.	Substancje pomocnicze zwiększające trwałość maści	320
14.9.4.1.	Środki konserwujące	320
14.9.4.2.	Przeciwutleniacze	321
14.10.	Mechanizm wchłaniania substancji przez skórę	321
14.10.1.	Budowa skóry i drogi wchłaniania	321
14.10.2.	Czynniki wpływające na szybkość wchłaniania	323
14.11.	Inne postacie leku dermatologicznego	325
14.12.	Pasty do zębów	328
15.	Czopki oraz inne postacie leków doosdbytniczych i dopochwowych –	
	<i>Halina Gabiga</i>	331
15.1.	Odbytnica	331
15.2.	Podanie doodbytnicze leków	333
15.3.	Wchłanianie substancji leczniczych z doodbytniczych postaci leku ...	334
15.4.	Podział czopków	336
15.5.	Podłoża czopkowe	337
15.5.1.	Olej kakaowy	337
15.5.2.	Pólsyntetyczne glicerydy kwasów tłuszczowych	338
15.5.3.	Makrogle	340
15.5.4.	Masy żelatynowo-glicerolowe	341
15.6.	Substancje pomocnicze stosowane w czopkach	342
15.7.	Metody otrzymywania czopków	343
15.7.1.	Współczynnik wyparcia	347
15.8.	Metody badania czopków	348
15.9.	Przykłady czopków	352
15.9.1.	Czopki doodbytnicze według FP VI	352
15.9.2.	Pręciki docewkowe	353
15.10.	Wlewy i mikrowlewy doodbytnicze	353
15.11.	Inne postacie leków doodbytniczych	355
15.12.	Podanie dopochwowe leków	356
15.12.1.	Postacie leków dopochwowych	357
16.	Mydła – Adolf Fiebig, Małgorzata Sznitowska	359
16.1.	Mydła alkaliczne	359
16.2.	Mydła metaliczne (mydła metali wielowartościowych)	361
16.3.	Mydła trietanolamoniowe	361
17.	Mazidla – Adolf Fiebig, Małgorzata Sznitowska	362
18.	Postacie leków roślinnych – Janina Kozłowska, Piotr Wójcik	364
18.1.	Surowce	364
18.2.	Preparaty z roślin świeżych	365
18.2.1.	Soki	365
18.2.2.	Alkoholatury	368

18.3. Preparaty z roślin suchych	369
18.3.1. Zioła	369
18.3.2. Maceraty, napary, odwary	370
18.3.3. Nalewki	372
18.3.3.1. Przykłady nalewek	374
18.3.4. Wyciągi	375
18.3.4.1. Wyciągi płynne	376
18.3.4.2. Wyciągi gęste	379
18.3.4.3. Wyciągi suche	380
18.4. Metody kontroli preparatów roślinnych	385
18.5. Wody aromatyczne	388
18.6. Oleje tłuste	389
19. Syropy, eliksiry, miody – Kazimiera Ludwikowska, Małgorzata Sznitowska ..	391
19.1. Syropy	391
19.2. Elikirsy	396
19.3. Miody	397
20. Roztwory lecznicze – Małgorzata Sznitowska	399
20.1. Roztwory wodne	399
20.2. Roztwory etanolowe	401
20.3. Roztwory olejowe	402
21. Leki do oczu – Brunon Woyczkowski	403
21.1. Wymagania stawiane lekom do oczu	405
21.1.1. Jałowość	405
21.1.2. Środki konserwujące	407
21.1.3. Izotonia	408
21.1.4. Zanieczyszczenia nierozpuszczalne	413
21.1.5. Izohydria. Euhydria	413
21.1.6. Lepkość	414
21.1.7. Napięcie powierzchniowe	415
21.1.8. Substancje stabilizujące	415
21.2. Postacie leków do oczu	416
21.2.1. Leki płynne	416
21.2.2. Leki półstałe i stałe	418
21.3. Sporządzanie leków do oczu	421
21.3.1. Roztwory	421
21.3.2. Zawiesiny	422
21.3.3. Maści	422
21.4. Trwałość leków do oczu	422
21.5. Opakowania	423
22. Leki pozajelitowe – Irena Stechnij, Izabela Barteczko	425
22.1. Leki do wstrzykiwań	426
22.1.1. Wymagania	426
22.1.2. Postacie leków do wstrzykiwań	427
22.1.3. Drogi podawania	431
22.1.4. Sposób podawania	433

22.1.5.	Substancje pomocnicze	433
22.1.5.1.	Rozpuszczalniki	433
22.1.5.2.	Solubilizatory	434
22.1.5.3.	Przeciwutleniacze	435
22.1.5.4.	Bufory	436
22.1.5.5.	Substancje przeciwbakteryjne	437
22.1.5.6.	Substancje stosowane do doprowadzenia do izo- osmotyczności	437
22.1.6.	Pojemniki	439
22.1.6.1.	Mycie i wyjaławianie ampulek i fiolek	441
22.1.7.	Napełnianie i zatapianie ampulek	442
22.1.8.	Dozowanie zawiesin i substancji stałych	444
22.1.9.	Oznakowanie pojemników jednostkowych	446
22.1.10.	Opakowania	447
22.1.11.	Sposób wyrażania stężeń substancji leczniczej	447
22.1.12.	Skład i sposób sporządzania wybranych leków do wstrzykiwań	448
22.2.	Płyny infuzyjne	452
22.2.1.	Drogi podawania	453
22.2.2.	Sposób podawania	454
22.2.3.	Wymagania	456
22.2.4.	Substancje pomocnicze	457
22.2.5.	Pojemniki	457
22.2.6.	Oznakowanie pojemników z roztworami	459
22.2.7.	Skład elektrolitowy, pH i ciśnienie osmotyczne płynów ustro- jowych	460
22.2.8.	Sposób wyrażania stężenia substancji leczniczych w roztwo- rach do wlewu kroplowego	466
22.2.9.	Sposób określania ciśnienia osmotycznego roztworów do wle- wu kroplowego	472
22.2.10.	Podział płynów infuzyjnych	474
22.2.10.1.	Płyny uzupełniające objętość utraconej krwi	475
22.2.10.2.	Płyny stosowane w żywieniu pozajelitowym	480
22.2.10.3.	Całkowite żywienie pozajelitowe	486
22.2.10.4.	Płyny stosowane w odwodnieniu	490
22.2.10.5.	Płyny stosowane w przewodnieniu (osmoterapeu- tyki)	495
22.2.10.6.	Płyny wyrównawcze stosowane w zaburzeniach równowagi kwasowo-zasadowej	498
22.2.10.7.	Płyny stosowane w niedoborze K^+	499
22.2.10.8.	Płyny do specjalnego stosowania – płyny do dializ	499
22.2.11.	Sporządzanie roztworów infuzyjnych z zastosowaniem kon- centratów	504
22.2.12.	Skład i sposób sporządzania wybranych roztworów do wle- wów kroplowych	506
22.3.	Niektóre problemy technologiczne w preparatyce leków pozajelito- wych	511
22.4.	Wymagania dotyczące sporządzania leków pozajelitowych	515
22.5.	Niektóre problemy związane z łączeniem płynów do podawania poza- jelitowego	521
22.6.	Substancje gorączkotwórcze (pirogeny)	529

22.7. Kontrola leków pozajelitowych	533
22.7.1. Badanie jałowości	533
22.7.2. Badanie obecności substancji gorączkotwórczych (pirogenów)	538
22.7.3. Wykrywanie zanieczyszczeń nierozpuszczalnych	544
22.7.4. Oznaczanie ciśnienia osmotycznego oraz pH	546
22.7.5. Oznaczanie zawartości substancji leczniczej i jednolitości zawartości	547
22.7.6. Objętość płynu uzyskiwana z pojemnika	547
22.7.7. Oznaczanie aktywności hemolitycznej	548
23. Postacie leków homeopatycznych – Danuta Partyka, Stanisław Janicki ...	550
23.1. Podstawowe pojęcia i zasady homeopatii	550
23.2. Sporządzanie leków homeopatycznych	551
23.2.1. Surowce homeopatyczne	552
23.2.2. Substancje pomocnicze	552
23.2.3. Potencje homeopatyczne, zasady potencjonowania	553
23.2.4. Sposoby sporządzania homeopatycznych rozcieńczeń	553
23.2.5. Postacie leków homeopatycznych	555
23.2.5.1. Płynne postacie	555
23.2.5.2. Stałe postacie	557
23.2.5.3. Maści, czopki, mieszanki	558
23.2.5.4. Potencje LM (potencje Q)	558
23.3. Nomenklatura homeopatyczna	559
23.4. Zasady stosowania leków homeopatycznych	559
23.5. Przykłady przepisów sporządzania preparatów homeopatycznych	560
24. Radiofarmaceutyki – Iwona Licińska, Kazimiera Ludwikowska, Aleksander P. Mazurek	567
24.1. Wstęp	567
24.2. Wymagania odnośnie do postępowania z materiałem aktywnym	569
24.3. Izotopy promieniotwórcze – otrzymywanie i zastosowanie	572
24.4. Metody otrzymywania radiofarmaceutyków	574
24.5. Postacie radiofarmaceutyków	575
24.6. Kontrola jakości radiofarmaceutyków	576
24.7. Radiofarmaceutyki stosowane w diagnostyce i leczeniu	579
24.8. Pojęcia ogólne	582
25. Materiały medyczne – Teresa Achmatowicz, Andrzej Karczewicz, Beata Koziółowska, Iwona Lasocka, Aleksander P. Mazurek, Anna Pyszek, Danuta Szwojnicka	585
25.1. Surowce	586
25.2. Materiały opatrunkowe	591
25.2.1. Włókiennicze wyroby opatrunkowe	591
25.2.2. Wata	594
25.2.3. Opaski gipsowe	596
25.2.4. Polimerowe opaski usztywniające	598
25.3. Materiały higieniczne	599
25.4. Nici chirurgiczne	604
25.4.1. Wchłanianalne nici chirurgiczne	605

25.4.2.	Nici ulegające biodegradacji	606
25.4.3.	Nici nie ulegające biodegradacji	607
25.4.4.	Igły chirurgiczne	608
25.5.	Plastry	609
25.6.	Sprzęt medyczny jednorazowego użytku	611
25.6.1.	Igły iniekcyjne	614
25.6.2.	Strzykawki	616
25.6.3.	Cewniki	617
25.7.	Sprzęt medyczny do oczyszczania krwi	619
25.7.1.	Hemodializatory	619
25.7.2.	Zestaw do dializy otrzewnowej	621
25.7.3.	Oksygenatory	622
25.8.	Przyrządy do przetoczeń	623
25.9.	Wszechy	627
25.9.1.	Endoprotezy stawu biodrowego i stawu kolanowego	628
25.9.2.	Stabilizatory kręgosłupa, systemy do łączenia kości	634
25.9.3.	Endoprotezy naczyniowe	634
25.9.4.	Protezy zastawek serca	637
25.9.5.	Soczewki wewnątrzgałkowe	638
25.10.	Mechaniczne środki antykoncepcyjne	639
26.	Nazewnictwo postaci leków – Witold Wieniawski, Stanisław Janicki	640
26.1.	Postacie leków doustnych	641
26.2.	Postacie leków do stosowania w jamie ustnej	642
26.3.	Postacie leków do użytku dentystycznego	643
26.4.	Postacie leków do inhalacji	643
26.5.	Postacie leków do tchawicy i płuc	644
26.6.	Postacie leków do stosowania na skórę i przezskórnice	644
26.7.	Postacie leków do oczu	645
26.8.	Postacie leków do uszu	646
26.9.	Postacie leków do nosa	646
26.10.	Postacie leków dopochwowych	646
26.11.	Postacie leków wprowadzane do szyjki macicy	647
26.12.	Postacie leków doodbytniczych	647
26.13.	Postacie leków do pęcherza i cewki moczowej	648
26.14.	Postacie leków pozajelitowych	648
26.15.	Postacie różne	649
CZĘŚĆ III		
	Przegląd substancji pomocniczych	651
27.	Substancje pomocnicze – Weronika Żebrowska, Wiesław Sawicki	652
	Piśmiennictwo uzupełniające	694
	Skorowidz	697

Część I

Podstawowe procesy jednostkowe

Rozdrabnianie (proszkowanie) ciał stałych

Adolf Fiebig, Małgorzata Sznitowska

Rozdrabnianie ciała stałego do postaci proszku jest jedną z najczęściej stosowanych czynności wstępnych przy sporządzaniu licznych preparatów leczniczych. W zależności od wielkości cząstek FP VI dzieli substancje na: rozdrobnione (0,5–5,6 mm), sproszkowane (0,01–0,5 mm) i zmikronizowane ($< 10 \mu\text{m}$). W tabeli 1.1 przedstawiono ten podział dokładniej.

Duży stopień rozdrobnienia proszków jest związany z dużą powierzchnią w stosunku do masy. Wpływa to na szybkość rozpuszczania i w konsekwencji na dostępność biologiczną (p. str. 208). Ma to decydujące znaczenie zwłaszcza w przypadku substancji trudno rozpuszczalnych.

Tabela 1.1. Określenie stopnia rozdrobnienia substancji (wg FP VI)

Wymiary oczek sita [mm]	Stopień rozdrobnienia substancji	Wymagania
5,6	Grubo rozdrobniona	Wszystkie cząstki przechodzą przez sito 5,6 i nie więcej niż 20% przez sito 3,15
3,15	Średnio rozdrobniona	Wszystkie cząstki przechodzą przez sito 3,15 i nie więcej niż 20% przez sito 1,6
1,6	Miało rozdrobniona	Wszystkie cząstki przechodzą przez sito 1,6 i nie więcej niż 20% przez sito 1,0
1,0	Bardzo miało rozdrobniona	Wszystkie cząstki przechodzą przez sito 1,0 i nie więcej niż 20% przez sito 0,5
0,5	Grubo sproszkowana	Wszystkie cząstki przechodzą przez sito 0,5 i nie więcej niż 40% przez sito 0,315
0,315	Średnio sproszkowana	Wszystkie cząstki przechodzą przez sito 0,315 i nie więcej niż 40% przez sito 0,16
0,16	Miało sproszkowana	Wszystkie cząstki przechodzą przez sito 0,16
0,08	Bardzo miało sproszkowana	Wszystkie cząstki przechodzą przez sito 0,08
	Zmikronizowana	80% cząstek nie większych niż $10 \mu\text{m}$, pozostałe nie większe niż $50 \mu\text{m}$

Sproszkowana substancja może sama stanowić postać leku; postacią leku może być również mieszanina sproszkowanych substancji (tzw. proszki złożone). Proszki znacznie częściej są jednak wykorzystywane do sporządzania takich preparatów farmaceutycznych, jak: granulaty, tabletki, drażetki, zawiesiny, maści i pasty.

Z fizycznego punktu widzenia substancja sproszkowana stanowi układ dyspersyjny ciała stałego/gaz. Wielkość wolnych przestrzeni między cząstkami proszku oraz zawartość w nich powietrza zależy od kształtu poszczególnych fragmentów. W przypadku cząstek kształtu kulistego lub elipsoidalnego wolne przestrzenie są małe i upakowanie proszku jest duże. Fragmenty proszku kształtu igieł lub płytek stykają się i nakładają na siebie w sposób mniej uporządkowany. W tym przypadku wolne przestrzenie między cząstkami są większe i upakowanie proszku jest luźniejsze.

Ważna jest znajomość oddziaływań i zjawisk fizycznych, które występują w materiale sproszkowanym, ponieważ mogą one być przyczyną trudności technologicznych przy produkcji leków. Należy przede wszystkim uwzględnić skłonność cząstek proszku do łączenia się w większe skupiska (agregaty), adsorpcję gazów i pary wodnej, obecność na powierzchni cząstek ładunku elektrycznego i możliwość zmiany sypkości proszku.

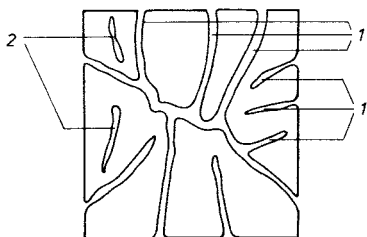
Agregacja cząstek. Im większy jest stopień rozdrobnienia ciała stałego, tym większe jest dążenie poszczególnych cząstek do łączenia siłami kohezji (Van der Waalsa) w skupiska zwane agregatami lub aglomeratami. Ciało stałe ulegając rozdrobnieniu, zwiększa swoją powierzchnię, z czym wiąże się zwiększenie energii powierzchniowej. Układ staje się więc bogatszy w energię, a tym samym niestrawny. Poszczególne cząstki proszku, dążąc do uboższego stanu energetycznego, przyciągają się wzajemnie i tworząc agregaty kompensują znaczną część energii powierzchniowej. W praktyce można zapobiec temu zjawisku, dodając do sproszkowanej substancji drugą, o znacznie większym stopniu rozdrobnienia. Najczęściej korzysta się w tym celu z koloidalnego dwutlenku krzemu (koloidalna krzemionka, Aerosil), który zaadsorbowany na powierzchni cząstek proszku, uniemożliwia ich wzajemne przyciąganie, tworząc warstwę ochronną. Konieczna do tego celu ilość koloidalnej krzemionki jest uzależniona od wielkości powierzchni cząstek proszku. Jeżeli ta substancja pomocnicza użyta jest w nadmiarze, sama może tworzyć agregaty.

Można też zlikwidować powstałe agregaty, przesiewając proszek lub umiarkowanie go rozcierając. Pomocne jest czasami zwilżenie proszku cieczą, która w stosunku do substancji sproszkowanej ma bardzo małe napięcie powierzchniowe.

Wymienione powyżej możliwości likwidowania zjawiska agregacji nie zapobiegają ponownemu powstawaniu agregatów cząstek przy dłuższym przechowywaniu proszku.

Adsorpcja powierzchniowa. Rozwinięcie powierzchni ciała stałego przyczynia się również do wzmożonej sorpcji z otoczenia gazów, pary wodnej (wilgoci) oraz adsorpcji cząsteczek z roztworu. Duża skłonność sorpcyjna niektórych sproszkowanych substancji stałych jest wykorzystywana praktycznie, np. węgiel leczniczy (*Carbo medicinalis*) jest stosowany w lecznictwie jako adsorbent substancji toksycznych. Szczególnie dużą sorpcją gazów oraz cząsteczek z roztworu charakteryzują się proszki, których cząstki mają porowatą strukturę. Dzięki systemowi kapilar (ryc. 1.1) cząstki takie mają silnie rozwiniętą powierzchnię wewnętrzną. Na przykład wielkość powierzchni ogólnej 1 g węgla leczniczego wynosi ok. 700 m², natomiast 1 g nieporowatej krzemionki – 200 m².

Biorąc pod uwagę trwałość leku, za czynnik bardzo niekorzystny należy uważać sorpcję pary wodnej z powietrza przez wiele sproszkowanych substancji leczniczych. Obecność zaadsorbowanej wody ogranicza trwałość podatnych na hydrolizę składników preparatu leczniczego, może dojść ponadto do reakcji chemicznej między poszczególnymi składnikami preparatu. Nadmierna zawartość wilgoci stanowi również przyczynę zbrylania proszków. Powstałe grudki znacznie utrudniają przesiewanie proszku. Można temu zapobiec przez uprzednie jego wysuszenie. W szczególnych przypadkach ogranicza się higroskopijność przez dodatek substancji pomocniczych (p. str. 384).



Ryc. 1.1. Schemat kapilar w porowatej strukturze ciała stałego: 1 – kapilary połączone, 2 – kapilary nie połączone.

Ładunek elektryczny. Ładunek elektryczny może być przyczyną wielu trudności technologicznych. Najczęściej silnie obdarzone ładunkiem elektrycznym są cząstki sproszkowanych substancji krystalicznych. Do powstania ładunku elektrycznego przyczynia się energia styku. Zetknięcie się proszku z innym materiałem powoduje przeciwstawne naładowanie się cząstek i przyciąganie. Jest to przyczyną przyczepności proszków do ścian urządzeń rozdrabniających i powierzchni sit podczas przesiewania. Powstanie ładunku elektrycznego na powierzchni cząstek proszku może również nastąpić podczas mieszania. W tym przypadku proszki mają tendencję do rozpraszania się wskutek wzajemnego odpychania jednoimiennie naładowanych cząstek.

Można skutecznie zapobiec powstawaniu ładunku elektrostatycznego na powierzchni cząstek przez dodanie do proszków składnika o tym samym stopniu rozdrobnienia, elektrycznie obojętnego lub o przeciwnym ładunku elektrycznym (antystatyku). Ten sam wynik można uzyskać, stosując rozdrabnianie na mokro.

Sypkość. Ta ważna cecha substancji rozdrobnionych ma szczególne znaczenie wówczas, gdy zachodzi konieczność dokładnego objętościowego dawkowania sproszkowanego środka leczniczego (napełnianie kapsulek, tabletkowanie). Na ograniczenie sypkości proszku może wpływać wiele czynników, jak: wielkość i kształt cząstek, tarcie między cząstkami, siły kohezji, adsorpcja wilgoci oraz siły elektrostatyczne. Często wystarcza dokładne wysuszenie, aby sypkość proszku uległa poprawie. W niektórych przypadkach konieczne jest częściowe usunięcie z proszku cząstek o zbyt dużym rozdrobnieniu (poniżej 10 μm). Najczęściej stosuje się dodatek substancji pomocniczych (poślizgowych), które regulują właściwości zsypane proszków (p. str. 181).

Urządzenia służące do rozdrabniania ciał stałych

Proces rozdrabniania jest to operacja pozwalająca na zwiększenie powierzchni substancji stałej w stosunku do jej masy. Rozdrabnianie przeprowadza się najczęściej w młynach przystosowanych do rozdrabniania substancji twardych, półtwardych, włóknistych, kruchych i miękkich.

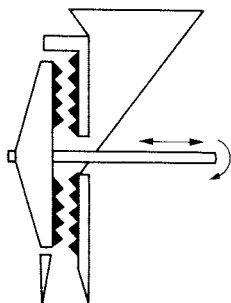
W zależności od typu użytego młyna, rozdrobnienie materiału następuje na skutek rozcierania, rozgniatania lub uderzania. Operację rozdrabniania w młynach nazywa się **mieleniem**.

Całkowite rozdrobnienie z reguły osiąga się dopiero po kilkakrotnym mieleniu. Zwykle mielenie jest poprzedzone odsiewaniem fragmentów mniejszych, które mogą znacznie przedłużyć czas mielenia. Z tego też powodu większe młyny mają w obudowie wymienne sita, co umożliwia usuwanie mniejszych fragmentów w sposób ciągły. W przypadku niektórych surowców (np. roślinnych) może zachodzić konieczność użycia dwóch typów młynów. W pierwszym młynie uzyskuje się maksymalne rozdrobnienie i przenosi się materiał do drugiego młyna, który pozwala na jeszcze większe rozdrobnienie.

Podczas mielenia dochodzi do wzrostu temperatury, ponieważ ok. 99% włożonej w ten proces pracy przekształca się w energię cieplną, a tylko 1% w energię powierzchniową.

Podwyższona temperatura może niekorzystnie wpływać na właściwości mielonego materiału – powodować mięknienie, topnienie, spiekanie lub przyklejanie się substancji do ścian młyna. Należy tak dobierać parametry procesu, aby nie doprowadzać do tego typu zmian.

Najłatwiej ulegają rozdrabnianiu ciała stałe kruche, do których należy większość substancji o budowie krystalicznej. Łatwość ich rozdrabniania wynika najczęściej z błędów w strukturze przestrzennej, rzadko bowiem spotyka się kryształy o idealnej siatce krystalicznej. Miejsca, w których nastąpiło rozluźnienie ciągłości siatki krystalicznej, wykazują małą wytrzymałość mechaniczną na przyłożoną siłę. Jeszcze słabsze siły spójności występują w miejscu styku dwóch lub więcej kryształów. Większość substancji krystalicznych może ulec dużemu rozdrobnieniu już w moździerzu, przy rozdrabnianiu ręcznym.



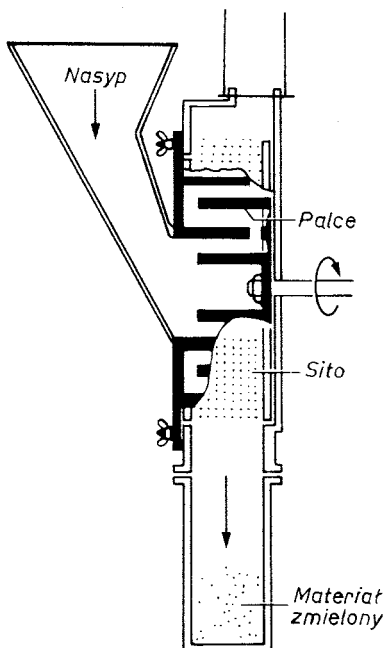
Ryc. 1.2. Młyn tarczowy.

Moździerz (str. 25) służy do rozdrabniania niewielkich ilości substancji. Natomiast przy rozdrabnianiu większych ilości stosuje się młyny, które pracują w sposób ciągły lub okresowy.

Młyn tarczowy. Ten typ młyna (ryc. 1.2) jest wykorzystywany do rozdrabniania materiałów niezbyt twardych, elastycznych, do których zalicza się liczne surowce roślinne. Rozdrabnianie następuje pomiędzy dwiema stalowymi tarczami o nierównej powierzchni (karbowana, ząbkowana), z których jedna jest najczęściej stała (stator), natomiast druga obraca się (rotor). Stopień rozdrobnienia reguluje się, zmieniając odległości pomiędzy tarczami. Porywane szybkimi obrotami rotora powietrze chłodzi rozdrabniany materiał. Niekorzystne jest to, że powietrze, opuszczając młyn, unosi ze sobą subtelnie rozdrobnione cząstki, zapyłając otoczenie. Można temu zapobiec, umieszczając u wylotu młyna odpowiedni filtr.

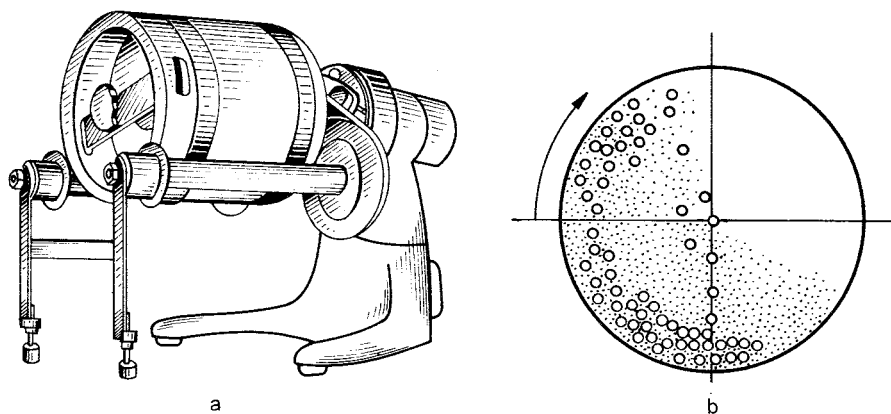
Młyny tarczowe mogą być wykorzystywane również do mielenia na mokro oraz do homogenizowania zawiesin i emulsji.

Młyn uderzeniowy (młyn palcowy). Służy do rozdrabniania materiałów twardszych i grubszych. Elementem mielącym są dwie tarcze osadzone na dwóch odrębnych wałach i poruszające się w przeciwnych kierunkach. Tarcze są wyposażone w kilka rzędów promieniście ustawionych stalowych prętów (palce, kołki), tak że pręty jednej tarczy wchodzi między pręty drugiej tarczy. Wprowadzony do młyna materiał jest porywany przez wirujące pręty, uderzany i rozbijany. Istnieją również młyny uderzeniowe, w których tylko jedna tarcza jest ruchoma (ryc. 1.3).



Ryc. 1.3. Młyn uderzeniowy.

Młyn kulowy. Młyn kulowy służy do drobnego i bardzo drobnego mielenia twardych i półtwardych surowców w stanie suchym lub mokrym. Rozdrabnianie odbywa się w zamkniętych cylindrycznych bębnach, wykonanych zwykle z porcelany lub kamionki (ryc. 1.4). W czasie mielenia bębny wypełnia odpowiednia liczba kul, wykonanych również z porcelany lub kamionki. Wypełnienie młyna surowcem rozdrabnianym i kulami wynosi zwykle 15–35% pojemności komory. Podczas obrotu bębna kule oraz materiał rozdrabniany podnoszą się, a następnie opadają z pewnej wysokości. Wysokość ta zależy od szybkości obrotu bębna. Opadające kule powodują rozbijanie oraz rozcinanie cząstek mielonej substancji. Najlepszy rezultat uzyskuje się wówczas, gdy kule opadają z najwyższego położenia. Ma to miejsce wtedy, kiedy działająca na nie siła odśrodkowa jest prawie równa sile ciężkości. Siła odśrodkowa nie powinna być większa, ponieważ wtedy kule wirują wraz z bębniem lub przylegają do jego ścian.



Ryc. 1.4. Młyn kulowy: a – widok ogólny, b – schemat ruchu kul podczas mielenia.

O prawidłowym przebiegu procesu mielenia decyduje dobór właściwej szybkości obrotów bębna, odpowiednia zawartość w nim kul oraz ich wielkość. Przy mieleniu zgrubnym korzysta się z kul większych, natomiast przy mieleniu bardzo drobnym – z mniejszych. Przy prowadzeniu procesu dostatecznie długo można uzyskać proszki zmikronizowane.

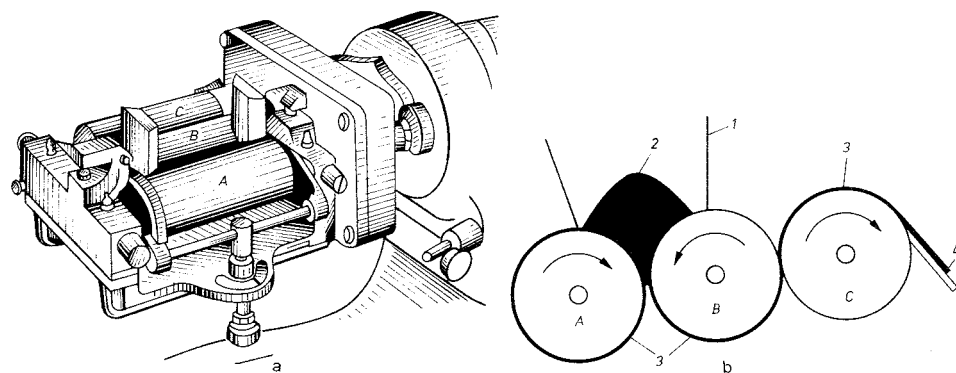
Młyny kulowe zużywają stosunkowo mało energii. Ponadto pracują bezpyłowo, co ma duże znaczenie przy rozdrabnianiu substancji silnie działających lub drażniących skórę i błony śluzowe. Mogą być też wykorzystane jako mieszalniki przy produkcji proszków złożonych oraz proszków homeopatycznych.

Młyn walcowy. W młynie tym rozdrabnianie materiału następuje między dwoma lub trzema gładkimi walcami obracającymi się w odwrotnych kierunkach. Walce są wykonane ze stali lub innego twardego tworzywa, np. porcelany lub kamionki. Poszczególne walce obracają się z różną szybkością, wskutek czego rozdrabniany materiał ulega nie tylko zgniataniu, lecz także rozcieraniu. W technologii farmaceutycznej ten typ młyna, tzw. **trójwalcówka**, znajduje zastosowanie przede wszystkim przy sporządzaniu zawiesin i maści typu zawiesin.

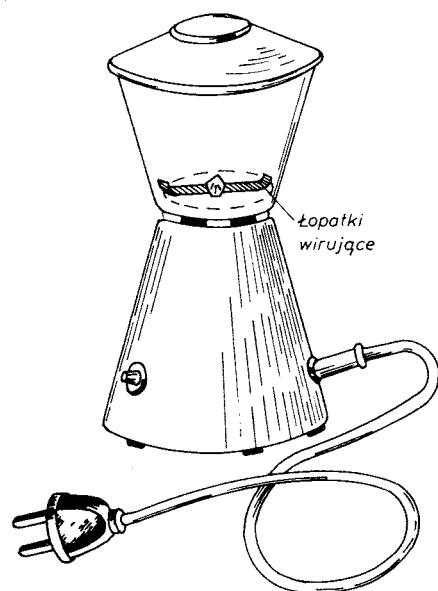
Korzystając z trójwalcówki można uzyskać nie tylko większe rozdrobnienie cząstek substancji, lecz także równomierne ich rozproszenie w zawiesinie. Proces

ten zwany jest **homogenizacją**. W tym celu należy sproszkowaną substancję leczniczą wymieszać z niewielką ilością ośrodka rozpraszającego, np. w przypadku maści – podłoża maściowego. Mieszaninę o konsystencji pasty przepuszcza się kilkakrotnie przez trójwalcówkę.

Mechanizm działania trójwalcówki schematycznie przedstawiono na ryc. 1.5. Sporządzoną pastę wprowadza się między wałek A i wałek B, który obraca się z większą szybkością i w odwrotnym kierunku. Szczelinę między poszczególnymi wałcami należy tak zawęzić, aby pasta przesuwała się po powierzchni wałców bardzo cienką warstwą. Wynik rozdrabniania potęguje praca walca C, który w stosunku do walca B obraca się z jeszcze większą szybkością, w kierunku od-



Ryc. 1.5. Trójwalcówka: a – widok ogólny, b – zasada działania: 1 – zbiornik, 2 – pasta, 3 – walce, 4 – zhomogenizowany produkt.



Ryc. 1.6. Szybkoobrotowy młynek łopatkowy.