

Spis treści

Skróty	XV
Rozdział 1	
Wstęp do zagadnień rozwoju leków, produktów medycznych i zapewnienia jakości	1
1. Definicje, dyrektywy i rozwój	1
2. Zapewnienie jakości	4
Rozdział 2	
Metody statystyczne w planowaniu i analizie	7
1. Rachunek błędów	7
2. Rozkład normalny zwany rozkładem Gaussa	8
2.1. Podział klas i wykres	8
2.2. Wartości pomiaru podlegające rozkładowi normalnemu	9
2.3. Populacja ogólna, próba losowa, wartości szacunkowe	10
2.4. Sprawdzanie rozkładu normalnego	10
2.5. Przedział ufności próby losowej i porównanie z wartością zadaną	11
2.6. Regresja liniowa i korelacja	12
2.7. Statystyczne planowanie badań	12
3. Statystyczne procedury kontroli	14
3.1. Jakościowa ocena za pomocą papieru ze skalą prawdopodobieństwa	14
3.2. Stawianie hipotez	15
3.3. Błąd pierwszego i drugiego rodzaju	16
3.4. Kontrola pod kątem znaczących różnic wariancji (test F)	16
3.5. Badanie znaczących różnic między wartościami średnimi (test t-Studenta)	17
4. Badanie równoważności biologicznej	19
5. Kontrola wewnątrzprocesowa	20
6. Kontrola końcowa	21
6.1. Kontrola po zmiennych	21
6.2. Kontrola alternatywna	21
6.3. Ryzyko producenta i konsumenta	22
6.4. Charakterystyka operacyjna alternatywnego planu kontroli	22
Rozdział 3	
Szybkości zmian właściwości układu	25
1. Kinetyka – zagadnienia ogólne	25
1.1. Kinetyka liniowa	25
1.2. Kinetyka nieliniowa	31

1.3. Reakcje heterogeniczne	32
2. Wielkości wpływające na kinetykę reakcji	33

Rozdział 4

Fizykochemiczne podstawy form leków **37**

1. Część ogólna, definicje	37
2. Układy jednofazowe	38
2.1. Ciecze	38
2.2. Ciała stałe	46
2.3. Roztwory	53
3. Przemiany fazowe między układami dwu- i wielofazowymi	64
3.1. Diagramy fazowe prostych mieszanin materii	64
3.2. Zjawiska na granicy faz	69
4. Koloidy	75
4.1. Zagadnienia ogólne, definicje	75
4.2. Koloidy cząsteczkowe	76
4.3. Koloidy asocjacyjne	77
4.4. Mieszanki trójskładnikowe, trójskładnikowe diagramy fazowe	84
5. Dyspersyjne układy wielofazowe	87
5.1. Część ogólna, definicje	87
5.2. Lepkość wielofazowych układów dyspersyjnych	88
5.3. Sedymentacja i „śmietankowanie” cząstek	91
5.4. Zjawiska elektrostatyczne	92
5.5. Koagulacja	93
5.6. Emulsje	96
5.7. Zawiesiny	100

Rozdział 5

Podstawowe procesy i operacje z uwzględnieniem sterowania i regulacji **105**

1. Informacje ogólne, definicje	105
2. Rozdzielanie substancji	106
2.1. Rozdrabnianie	106
2.2. Rozpylanie i rozpryskiwanie	110
2.3. Przesiewanie	111
2.4. Klasyfikacja pneumatyczna	112
2.5. Filtracja (sączenie)	113
2.6. Suszenie	124
3. Łączenie substancji	135
3.1. Mieszanie	136
3.2. Mieszanie (mechaniczne)	142
4. Uzdatnianie wody	143
4.1. Woda pitna	143
4.2. Woda do celów farmaceutycznych	143
4.3. Instalacje do uzdatniania wody pitnej	144
5. Sterylność i sterylizacja	150
5.1. Metody sterylizacji	151
5.2. Aseptyczne metody wytwarzania	157
6. Dezynfekcja	158

7.	Konserwacja i czystość mikrobiologiczna	162
7.1.	Czystość mikrobiologiczna	162
7.2.	Środki konserwujące	162
7.3.	Kontrola jakości	163
8.	Techniki sterowania i regulacji	164
8.1.	Podstawy, pojęcia ogólne	164
8.2.	Sterowanie	164
8.3.	Regulacja	166

Rozdział 6

Substancje pomocnicze **171**

1.	Wiadomości ogólne	171
2.	Wymagania stawiane substancjom pomocniczym	172
3.	Opis ważniejszych substancji pomocniczych	172
3.1.	Cukry i alkohole będące pochodnymi cukrów	172
3.2.	Wielkocząsteczkowe i oligomeryczne substancje pomocnicze	175
3.3.	Substancje pomocnicze o charakterze amfifilowym, czyli wykazujące aktywność powierzchniową	189
3.4.	Rozpuszczalniki, organiczne kwasy, zasady i sole	196
3.5.	Nieorganiczne substancje pomocnicze	196

Rozdział 7

Biofarmacja **201**

1.	Podstawy farmakokinetyczne	201
1.1.	Model LADME	201
1.2.	Kompartenty	202
1.3.	Podstawowe pojęcia farmakokinetyczne	205
2.	Anatomia i fizjologia miejsc aplikowania	207
2.1.	Przewód pokarmowy	207
2.2.	Pochwa i macica	210
2.3.	Oko	210
2.4.	Nos	212
2.5.	Płuco	212
2.6.	Ucho	213
2.7.	Skóra	213
2.8.	Podanie pozajelitowe	215
3.	Proces resorpcji	216
4.	Dostępność oraz równoważność biologiczna substancji czynnej	216
4.1.	Definicje	216
4.2.	Określenie dostępności biologicznej	217
5.	Formy leków i oddziaływania niepożądane	234
6.	Metody badania uwalniania substancji czynnych <i>in vitro</i> – korelacje <i>in vitro/in vivo</i>	234
6.1.	Cele i zadania	234
6.2.	Określanie szybkości rozpuszczania	235
6.3.	Analiza wyników	237
6.4.	Korelacje <i>in vitro/in vivo</i>	238
6.5.	Krytyczna analiza wyników badań nad rozpuszczaniem <i>in vitro</i> umożliwiająca przewidywanie zachowania <i>in vivo</i>	241

Rozdział 8

Płynne formy leków 245

1. Informacje ogólne, definicje 245
2. Kryteria rozwoju 245
3. Metody produkcyjne 247
4. Preparaty donosowe (*Nasalia*) 247
5. Preparaty do stosowania do uszu (*Auricularia*) 248
6. Roztwory do hemodializy
Roztwory do hemofiltracji 248
7. Syropy 248
8. Problemy biofarmaceutyczne 248
9. Kontrola jakości 248

Rozdział 9

Parenteralia, łącznie z preparatami krwi, surowice i szczepionki 251

1. Informacje ogólne, definicje 251
2. Wytwarzanie preparatów parenteralnych 251
3. Pojemniki 258
4. Problemy biofarmaceutyczne 259
5. Kontrola jakości 259
6. Leki radioaktywne, diagnostyka rentgenowska oraz diagnostyka rezonansu magnetycznego 262
7. Preparaty krwi, preparaty zastępcze osocza 262
8. Surowice i szczepionki 265

Rozdział 10

Docelowe formy podania do stosowania w oku 269

1. Informacje ogólne, definicje 269
2. Problemy biofarmaceutyczne 269
3. Wymogi stawiane lekom stosowanym do oczu 270
4. Ogólne przepisy dotyczące produkcji 272
5. Specjalne docelowe formy podania leków 274
6. Pojemniki 276
7. Kontrola jakości 277

Rozdział 11

Inhalacje, aerozole 279

1. Informacje ogólne, definicje 279
2. Preparaty w inhalatorach podających i dawkujących sprężony gaz
- 2.1. Gazy nośne 281
- 2.2. Napędzanie preparatów w aerozolu 283
3. Inhalatory podające substancje sproszkowane 285
4. Inhalatory z rozpylaczem 286
5. Problemy biofarmaceutyczne 286
6. Badanie aerozoli na sprężony gaz, inhalatorów substancji sproszkowanych oraz nebulizatorów 287

Rozdział 12

Półstałe formy leków **289**

1. Informacje ogólne, definicje	289
2. Maści hydrofobowe	291
2.1. Podstawy maści na bazie węglowodorów	291
2.2. Trójglicerydowe podstawy maści	294
3. Maści hydrofilowe (maści na bazie makrogoli i PEG)	295
4. Podstawy maści pochłaniających wodę (podstawy maści absorbujących)	296
4.1. Podstawy maści absorbujących typu W/O	296
4.2. Podstawy maści absorbujących typu O/W	298
5. Kremy, maści zawierające wodę	300
6. Żele	302
7. Pasty	303
8. Wytwarzanie maści, kremów i past	303
9. Problemy biofarmaceutyczne	304
10. Kontrola jakości półstałych form leków	307

Rozdział 13

Czopki, preparaty dopochwowe i wewnątrzmaciczne **309**

1. Informacje ogólne, definicje	309
2. Wytwarzanie czopków i globulek dopochwowych	311
3. Specjalne systemy uwalniania w preparatach do stosowania dopochwowego i domacicznego	311
4. Problemy biofarmaceutyczne	312
5. Kontrole jakości	313

Rozdział 14

Stable formy leków **317**

1. Informacje ogólne, definicje, stałe formy leków jako układy dyspersyjne	317
2. Substancje sproszkowane	317
2.1. Techniki pomiarowe właściwości technologicznych substancji sproszkowanych	319
2.2. Preparaty lecznicze w postaci sproszkowanej	329
3. Granulaty	330
3.1. Techniki granulowania i produkcja granulatu	330
3.2. Wiązanie w granulatach	336
4. Tabletki	338
4.1. Substancje pomocnicze do produkcji tabletek i granulatów	339
4.2. Receptury bazowe dla tabletek	339
4.3. Wielkości i masy tabletek	341
4.4. Maszyny tabletkujące	342
4.5. Wytwarzanie tabletek	346
5. Powlekane stałe formy leków	353
5.1. Powlekanie cukrem	354
5.2. Powlekanie polimerami	357
5.3. Urządzenia wykorzystywane do powlekania	363
6. Kapsułki	366
6.1. Kapsułki wykonane z twardej żelatyny	366
6.2. Kapsułki wykonane z miękkiej żelatyny	371
6.3. Obróbka końcowa kapsułek żelatynowych	377

7. Problemy biofarmaceutyczne	378
8. Kontrola jakości stałych form leków	379
Rozdział 15	
Mikrocząstki, nanocząstki i liposomy jako układy cząstek będących nośnikami substancji czynnych	385
1. Informacje ogólne, definicje	385
2. Mikrokapsułki, mikrosfery, nanokapsułki, nanosfery	386
2.1. Metody wytwarzania	386
2.2. Zastosowania praktyczne	388
3. Liposomy	389
3.1. Wytwarzanie liposomów	389
3.2. Wbudowywanie substancji czynnej	390
3.3. Stabilność preparatów liposomalnych	390
3.4. Zastosowania praktyczne	391
4. Aspekty biofarmaceutyczne	391
5. Kontrola jakości	393
Rozdział 16	
Docelowe formy podania z kontrolowanym uwalnianiem substancji czynnej – formy leków o opóźnionym działaniu oraz typu depot	395
1. Informacje ogólne, definicje	395
2. Cele terapeutyczne, wady i zalety	396
3. Podstawy biofarmaceutyczne	396
4. Kryteria wobec substancji czynnych	397
5. Przedłużenie czasu działania substancji czynnych	398
5.1. Wpływ miejsca i rodzaju aplikacji	398
5.2. Ingerencja we właściwości farmakokinetyczne	399
5.3. Chemiczne zmiany substancji czynnej	399
5.4. Środki galeniczne	399
6. Docelowe postacie leków lub formy podania i ich wytwarzanie	405
6.1. Leki pozajelitowe typu depot	405
6.2. Postacie leków o przedłużonym uwalnianiu do podawania doustnego	407
6.3. Układy osmotyczne	411
6.4. Implantowane pompy infuzyjne	413
6.5. Zewnętrzne, przenośne pompy infuzyjne	413
6.6. Docelowe formy leków z pulsacyjnym uwalnianiem substancji czynnej	413
7. Kontrola jakości	415
Rozdział 17	
Plastry zawierające substancje czynne	417
1. Informacje ogólne, definicje	417
2. Plastry zawierające substancje czynne przeznaczone do leczenia miejscowego	417
3. Systemy terapeutyczne	418
3.1. Systemy terapeutyczne stosowane w leczeniu miejscowym skóry	419
3.2. Przechłonne systemy terapeutyczne (TTS)	420

Rozdział 18		
Preparaty lecznicze pochodzenia roślinnego		425
1. Informacje ogólne, definicje		425
2. Preparaty lecznicze wytwarzane ze świeżych roślin		427
3. Preparaty lecznicze wytwarzane z surowców naturalnych i ich części		428
3.1. Całe surowce naturalne		428
3.2. Rozdrobnione surowce naturalne		429
3.3. Ciekłe formy leków wytwarzane z surowców naturalnych i ich części		432
4. Kontrola jakości		440
Rozdział 19		
Homeopatyczne preparaty i docelowe formy leków		443
1. Czym są leki homeopatyczne?		443
2. Homeopatyczne substancje podstawowe, nośniki i substancje pomocnicze		444
3. Preparaty i docelowe formy leków		444
4. Przepisy dotyczące wytwarzania preparatów		445
5. Przechowywanie, trwałość, stosowanie		450
Rozdział 20		
Materiały opatrunkowe jako produkty medyczne		451
1. Informacje ogólne, definicje		451
2. Surowce		451
2.1. Celuloza		451
2.2. Polimery		452
2.3. Półprodukty		453
3. Opatrunki na rany		455
3.1. Materiały wyjściowe		455
3.2. Ważne typy opatrunków		455
4. Opatrunki mocujące		457
4.1. Bandaże		457
4.2. Podwiązki, opaski i opatrunki typu siatkowego		458
4.3. Plastry		458
4.4. Uciskowe, wspierające i usztywniające materiały opatrunkowe		459
5. Materiały szwów chirurgicznych		462
6. Kontrola jakości		463
Rozdział 21		
Opakowania		465
1. Informacje ogólne, definicje		465
2. Opis podstawowych materiałów do produkcji opakowań oraz materiałów do produkcji pojemników		466
2.1. Szkło		466
2.2. Tworzywa sztuczne, polimery		470
2.3. Metale		474
2.4. Porcelana i zeszlony fajans		474
3. Specjalne opakowania właściwe		474

4. Zalety i wady opakowań właściwych	475
5. Zapewnienie jakości opakowań	475
Rozdział 22	
Kompatybilność i stabilność	477
1. Informacje ogólne, definicje	477
1.1. Kompatybilność i niekompatybilność	477
1.2. Stabilność i niestabilność	478
2. Przyczyny niekompatybilności	479
2.1. Przyczyny chemiczne	479
2.2. Przyczyny fizyczne	481
3. Przyczyny niestabilności	482
3.1. Przyczyny chemiczne	482
3.2. Przyczyny fizyczne	483
3.3. Przyczyny mikrobiologiczne	485
4. Czas przydatności leku, określone warunki przechowywania	485
4.1. Strefy klimatyczne	485
4.2. Kinetyczna temperatura przeciętna	485
4.3. Wilgotności względne	486
5. Określanie czasu przydatności	486
5.1. Alternatywy wobec przewidywania trwałości	486
5.2. Praktyczna strona badań stabilnościowych	488
5.3. Stabilność następcza	490
6. Środki zaradcze	491
6.1. Unikanie niekompatybilności	491
6.2. Stabilizacja	491
Rozdział 23	
Formy leków przyszłości	495
1. Tendencje rozwojowe	495
2. Organospecyficzny transport substancji czynnych – <i>drug-targeting</i>	495
3. Docelowe formy peptydów i białek	498
4. Dalszy rozwój docelowych form leków z kontrolowanym uwalnianiem substancji czynnej	499
5. Optymalizacja istniejących form podania lub postaci docelowych leków – nowe drogi aplikacji leków	500
Indeks	503