

Spis treści

Autorzy	iii
Przedmowa	v
1. Wprowadzenie. Historia i idea biofarmacji	1
<i>Małgorzata Sznitowska, Roman Kaliszan</i>	
2. Losy leku w ustroju – LADME	7
<i>Michał J. Markuszewski, Roman Kaliszan</i>	
1. Wstęp	8
2. Uwalnianie substancji leczniczej z postaci leku	10
3. Wchłanianie	11
4. Dystrybucja	16
5. Metabolizm	19
6. Wydalanie	20
Pytania	21
3. Podstawowe terminy farmakokinetyczne	23
<i>Tomasz Bączek, Roman Kaliszan</i>	
1. Wprowadzenie	24
2. Farmakokinetyka podania dożylnego leku	25
2.1 Jednorazowe podanie dożylnie (otwarty model jednokompartmentowy)	25
2.2 Jednorazowe podanie dożylnie (otwarty model dwukompartmentowy)	26
2.3 Ciągła infuzja dożylna	27
3. Parametry dystrybucji leków	27
3.1 Objętość dystrybucji	27
3.2 Wiązanie z białkami	29
4. Charakterystyka procesów eliminacji leków	29
4.1 Stała szybkości eliminacji, biologiczny okres półtrwania, MRT	29
4.2 Klirens leku	30
Pytania	31
4. Właściwości fizykochemiczne substancji leczniczych o znaczeniu biofarmaceutycznym: rozpuszczalność, lipofilność i współczynnik dyfuzji	33
<i>Adam Buciński, Roman Kaliszan</i>	
1. Wstęp	35
2. Ciała stałe	35
2.1 Ciała krystaliczne	35
2.2 Ciała bezpostaciowe	36
2.3 Alotropia	36
2.4 Polimorfizm	36
2.5 Pseudopolimorfizm	38
2.6 Izomorfizm	39
2.7 Metody analizy form polimorficznych substancji leczniczych	39
3. Rozpuszczalność substancji leczniczych w cieczach	39
3.1 Rozpuszczalniki	40

3.2. Woda	41
3.3. Rozpuszczanie stałych substancji leczniczych w cieczach	42
3.4. Modele rozpuszczania	46
3.5. Równanie Boguskiego	48
4. Rozpuszczalność w lipidach i dyfuzja	50
4.1. Współczynnik podziału olej/woda	50
4.2. Metody wyznaczania współczynnika podziału olej/woda	51
4.3. Dyfuzja leków przez błony biologiczne	52
4.4. Wpływ stopnia dysocjacji substancji leczniczej na proces dyfuzji przez błony lipidowe	54
5. System klasyfikacji biofarmaceutycznej	59
Pytania	61
5. Przechodzenie leków do krwi przez błony komórkowe i bariery wewnątrzustrojowe	63
<i>Małgorzata Waszczuk-Jankowska, Michał Markuszewski, Roman Kaliszan</i>	
1. Krew i rola układu krążenia we wchłanianiu i dystrybucji leku	64
2. Bariery w organizmie	67
3. Błona komórkowa	73
4. Sposób i szybkość przenikania przez błony komórkowe	75
5. Modelowanie transportu leków przez komórki w warunkach <i>in vitro</i>	79
Pytania	82
6. Podanie doustne leków – czynniki modyfikujące farmakokinetykę	83
<i>Andrzej Jankowski</i>	
1. Wstęp	84
2. Anatomia i fizjologia przewodu pokarmowego	85
3. Motoryka przewodu pokarmowego	91
4. Wchłanianie składników odżywczych	92
5. Wchłanianie leków z przewodu pokarmowego	94
5.1. Wpływ czynników fizjologicznych	94
5.2. Wpływ pokarmu	97
5.3. Wpływ właściwości fizykochemicznych substancji leczniczej	99
5.4. Wpływ postaci leku i polimorfizmu substancji leczniczej	101
6. Elementy farmakokinetyki podania doustnego	102
6.1. Podanie jednorazowe	102
6.2. Podanie wielokrotne	104
Pytania	106
7. Wpływ postaci leku na wchłanianie substancji leczniczych po podaniu doustnym	109
<i>Małgorzata Sznitowska</i>	
1. Znaczenie postaci leku dla farmakokinetyki podania doustnego	110
2. Roztwory, emulsje i zawiesiny	111
3. Tabletki i kapsułki o niemodyfikowanym uwalnianiu	112
4. Postacie leku o modyfikowanym uwalnianiu	114
4.1. Formy o bardzo szybkim uwalnianiu	114
4.2. Dojelitowe tabletki i kapsułki	115
4.3. Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu	117
4.4. Postacie leku o szybkim i przedłużonym uwalnianiu	121
4.5. Systemy terapeutyczne – tabletki o kontrolowanym uwalnianiu	122

5. Pasaż leku w przewodzie pokarmowym	124
6. Technologiczne sposoby zwiększania dostępności biologicznej leków doustnych	125
Pytania	128

8. Badanie uwalniania z doustnych stałych postaci leku 129

Małgorzata Sznitowska, Krzysztof Cał

1. Dostępność farmaceutyczna i uwalnianie	130
2. Zjawisko uwalniania	130
3. Znaczenie badania uwalniania	131
4. Metodyka badania uwalniania substancji leczniczej z tabletek i kapsułek	132
4.1. Aparaty	132
4.2. Płyny do uwalniania	135
4.3. Warunki badania uwalniania i interpretacja wyników	136
5. Badanie uwalniania z różnych postaci leku doustnego	139
6. Korelacja warunków badania <i>in vitro</i> z warunkami <i>in vivo</i>	140
Pytania	141

9. Badanie dostępności biologicznej i biorównoważności leków 143

Waldemar Zieliński

1. Lek generyczny	144
1.1. Podstawy prawne dopuszczania do obrotu leków generycznych	144
1.2. Znaczenie badania biorównoważności	146
2. Dostępność biologiczna	148
2.1. Podanie jednorazowe	149
2.2. Podanie wielokrotne	151
2.3. Podstawy teoretyczne badania dostępności biologicznej	152
2.4. Metody badania dostępności biologicznej	153
2.5. Znaczenie badań dostępności biologicznej	155
3. Badania równoważności biologicznej	155
3.1. Metodyka badań równoważności biologicznej	155
3.2. Badania równoważności biologicznej a postać farmaceutyczna leku	161
3.3. Zwolnienie z badań równoważności biologicznej	162
3.4. Równoważność biologiczna i zamiennność terapeutyczna	163
Pytania	165

10. Podanie doodbytnicze 167

Danuta Partyka

1. Budowa odbytnicy	169
1.1. Cechy anatomiczne	169
1.2. Błona śluzowa odbytnicy	169
1.3. Unaczynienie odbytnicy	171
2. Mechanizm wchłaniania i farmakokinetyka podania doodbytniczego	172
2.1. Śluz odbytniczy	172
2.2. Przenikanie przez nabłonek	173
2.3. Transport substancji leczniczej do krążenia	173
3. Czynniki wpływające na wchłanianie z odbytnicy	175
3.1. Czynniki fizjologiczne	175
3.2. Czynniki patologiczne	175

3.3. Właściwości fizykochemiczne substancji leczniczej	177
3.4. Postać leku	177
4. Proces uwalniania i wchłaniania z czopków	180
4.1. Podłoża lipidowe	183
4.2. Podłoża hydrofilowe	184
4.3. Wielkość cząstek	185
4.4. Masa czopka i stężenie substancji leczniczej	185
4.5. Surfaktanty	187
5. Badania <i>in vitro</i> właściwości biofarmaceutycznych czopków	187
5.1. Badanie uwalniania	187
5.2. Badanie czasu rozpadu, czasu całkowitej deformacji lub rozpuszczenia	189
6. Inne postacie leku do podania doodbytniczego	190
6.1. Postacie płynne	190
6.2. Postacie półstałe i stałe	190
7. Sposoby zwiększania przenikania przez nabłonek odbytnicy i przedłużania działania leku	192
7.1. Sposoby modyfikacji postaci leku w celu wywołania przedłużonego działania	192
7.2. Promotory wchłaniania	192
8. Zalety i wady podania doodbytniczego	194
Pytania	196

11. Leki do oczu 197

Renata Jachowicz

Wprowadzenie	198
1. Biofarmaceutyczne aspekty podawania leków do oczu	198
1.1. Elementy anatomii i fizjologii narządu wzroku	198
1.2. Czynniki wpływające na szybkość przenikania substancji leczniczej	201
2. Postacie leków do oczu	205
2.1. Klasyfikacja postaci leku	205
2.2. Optymalizacja składu postaci leku	208
Pytania	218

12. Leki na skórę i podanie przezskórne 219

Krzysztof Cal, Małgorzata Sznitowska

1. Cele podawania leków na skórę	221
2. Budowa i funkcja skóry	221
3. Drogi i mechanizm przenikania substancji przez skórę	223
4. Praktyczne aspekty wchłaniania leków przez skórę	225
4.1. Okluzja	225
4.2. Proces starzenia, rasa, płeć	228
4.3. Miejsce aplikacji	228
4.4. Temperatura skóry, masaż	229
4.5. Choroby i uszkodzenia skóry	229
5. Promotory przezskórnej penetracji leków	230
6. Jonoforeza, elektroporacja i inne fizyczne metody zwiększania przezskórnej penetracji	232
7. Wchłanianie leków z maści, kremów i żeli	235
8. Kontrolowane wchłanianie substancji leczniczych z transdermalnych systemów terapeutycznych	237
9. Badania kinetyki przenikania przez skórę oraz biorównoważności leków stosowanych na skórę	240
9.1. Badania <i>in vitro</i>	240

9.2. Badania <i>in vivo</i>	241
9.3. Badania biorównoważności	243
10. Badanie uwalniania substancji leczniczych z preparatów dermatologicznych i transdermalnych systemów terapeutycznych	244
Pytania	247

13. Podanie na błony śluzowe 249

Edmund Grześkowiak, Małgorzata Sznitowska

1. Podanie do jamy ustnej	250
1.1. Anatomia i fizjologia górnego odcinka przewodu pokarmowego	250
1.2. Budowa błony śluzowej jamy ustnej	251
1.3. Wydzielanie śliny	252
1.4. Wchłanianie leków przez błonę śluzową jamy ustnej	253
1.5. Wpływ miejsca podania na szybkość wchłaniania leku w jamie ustnej	255
1.6. Postacie leków podawanych do jamy ustnej	255
1.7. Przykłady leków do podania w jamie ustnej	259
2. Podanie donosowe	260
2.1. Anatomia i fizjologia nosa	261
2.2. Donosowe podawanie leków	264
2.3. Postacie leków do nosa	267
2.4. Wpływ pH jamy nosa na procesy wchłaniania leków	269
2.5. Wpływ leków i substancji pomocniczych na mechanizmy ochronne nosa	269
3. Podanie dopochwowe	271
3.1. Anatomia i fizjologia pochwy oraz budowa błony śluzowej pochwy	271
3.2. Czynniki fizjologiczne i patologiczne wpływające na błonę śluzową pochwy	272
3.3. Wchłanianie leków podanych dopochwowo	274
3.4. Postacie leków dopochwowych	274
Pytania	277

14. Podanie inhalacyjne 279

Edmund Grześkowiak

1. Układ oddechowy	280
1.1. Budowa dróg oddechowych i funkcja oddychania	280
1.2. Wymiana gazów oddechowych w płucach i krążenie płucne	282
1.3. Obronne odruchy oddechowe	283
2. Błona śluzowa, nabłonek i wydzielina w drogach oddechowych	283
3. Zaburzenia oddychania o charakterze obturacyjnym	284
4. Postacie leku i urządzenia do wziewnego podawania leków	285
4.1. Nebulizatory	285
4.2. Inhalatory ciśnieniowe	286
4.3. Inhalatory proszkowe	288
5. Czynniki wpływające na depozycję leku w płucach	288
5.1. Czynniki technologiczne	288
5.2. Czynniki fizjologiczne	289
5.3. Czynniki patologiczne	289
6. Wchłanianie leków podawanych drogą wziewną	289
6.1. Mechanizm wchłaniania	289
6.2. Farmakokinetyka i biodostępność leków podawanych wziewnie	291

6.3. Leki podawane inhalacyjnie	292
7. Podsumowanie	293
Pytania	294
15. Podanie pozajelitowe	295
<i>Małgorzata Sznitowska</i>	
1. Wstęp	296
2. Czynniki wpływające na farmakokinetykę leku podanego pozajelitowo	296
3. Różne drogi podania	299
3.1. Podanie dożylnie	299
3.2. Podanie domięśniowe	301
3.3. Podanie podskórne	305
4. Charakterystyka biofarmaceutyczna różnych postaci leku pozajelitowego	306
4.1. Roztwory olejowe	306
4.2. Zawiesiny	306
4.3. Preparaty insuliny	309
4.4. Mikrosfery	313
4.5. Implanty	315
4.6. Hydrożele	316
4.7. Liposomy, nanozawiesiny i nanocząstki	316
5. Badanie szybkości uwalniania	318
Pytania	319
16. Elementy farmakogenetyki i farmakoterapia personalizowana	321
<i>Danuta Siluk, Roman Kaliszan</i>	
1. Wstęp	322
2. Rys historyczny	322
3. Podstawowe pojęcia	323
4. Różnice w indywidualnej odpowiedzi na podany lek	324
4.1. Różnice w farmakokinetyce	324
4.2. Różnice w farmakodynamice	328
5. Podsumowanie	328
Pytania	329
Piśmiennictwo	331
Skorowidz	333