

Technologia postaci leku to podstawowa dyscyplina nauk farmaceutycznych odnosząca się do leku jako produktu leczniczego, wytwarzanego przez przemysł farmaceutyczny lub przez farmaceutę w aptece. Wiedza w tym obszarze nie tylko pozwala stworzyć i produkować lek, ale także prowadzić skuteczną i bezpieczną farmakoterapię oraz doradzać pacjentowi właściwe użycie leku. Nauczanie w zakresie technologii postaci leku prowadzone jest przede wszystkim na wydziałach farmaceutycznych na kierunku farmacja i to farmaceuta jest największym specjalistą od postaci leku. W dużo węższym zakresie nauczanie prowadzone jest dla pracowników przemysłu farmaceutycznego w ramach studiów podyplomowych i w innych formach kształcenia. Nowy kierunek studiów „Przemysł farmaceutyczny i kosmetyczny”, inicjowany aktualnie na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (2017 rok), mający na celu przygotowanie praktyczne do wytwarzania produktów leczniczych, będzie również w dużej mierze koncentrował się na technologii farmaceutycznej.

Książka stanowi kontynuację wydanego po raz pierwszy w 1987 roku podręcznika *Farmacja stosowana* opracowanego przez Pana Profesora Adolfa Fiebiega i współpracowników z Katedry Farmacji Stosowanej gdańskiego Wydziału Farmaceutycznego. Następne wydania podręcznika przygotowywał kolejny kierownik tej Katedry Pan Profesor Stanisław Janicki, po którym przejęłam zadanie uaktualnienia treści w wydaniu z 2002 roku.

Podręcznik *Farmacja stosowana. Technologia postaci leku* jest to pozycja wydawnicza bardzo zmieniona w porównaniu z poprzednią książką, tylko w niewielkiej części wykorzystująca materiał z wcześniejszej *Farmacji stosowanej*. Zachowany został podobny układ rozdziałów i w sposób zbliżony zostały opisane podstawy procesów technologicznych (szczególnie rozdrabnianie, rozpuszczanie i dyspergowanie w cieczy). Także w rozdziałach poświęconych tradycyjnym postaciom leku („Mydła i mazidla”, „Sropy”, „Roztwory lecznicze”) zostały powtórzone w dużym zakresie treści zawarte w odpowiednich rozdziałach podręcznika redagowanego przez prof. Fiebiga lub prof. Janickiego. Postęp w technologii farmaceutycznej wymagał zamieszczenia w podręczniku nowych tekstów, w tym nowych rozdziałów: „Opakowania”, „Trwałość produktów leczniczych”, „GMP – Dobra Praktyka Wytwarzania”. Do pisania podręcznika zaproszeni zostali autorzy z innych, poza gdańską Katedrą Farmacji Stosowanej, ośrodków.

Tradycyjnie „farmacja stosowana” to termin, który obejmował nauczanie i badania nie tylko w zakresie technologii form farmaceutycznych (technologia postaci leku), ale także związane z formą farmaceutyczną doradzanie pacjentowi w aptece oraz inne aspekty codziennej praktyki farmaceutycznej. W 2004 roku, po wprowadzeniu nowego programu studiów farmaceutycznych, wydzielono z przedmiotu „Farmacja stosowana”

przedmiot „Technologia postaci leku” oraz przedmioty „Farmacja praktyczna w aptece”, „Opieka farmaceutyczna” i „Biofarmacja”. Konsekwencją tego podziału jest nowy podtytuł naszego podręcznika, podkreślający ograniczenie treści przede wszystkim do zagadnień technologicznych.

Lek może być stosowany w praktyce klinicznej, jeżeli jest dopuszczony do obrotu jako tzw. produkt leczniczy. Wyjątkiem od tej reguły są leki recepturowe oraz tzw. leki apteczne, które mogą być przygotowywane w aptekach, a nie w przemyśle, zwykle na indywidualne zapotrzebowanie pacjenta. Każdy produkt leczniczy czy lek sporządzany w aptece ma określoną formę farmaceutyczną, tzw. postać leku. Postać leku jest przede wszystkim dobierana w zależności od drogi podania leku (np. doustnie czy inhalacyjnie). Dobór właściwej postaci leku to ważny, a czasami podstawowy warunek skutecznej farmakoterapii. Postać leku ma m.in. ułatwiać pacjentowi dostosowanie się do wskazówek lekarza dotyczących dawkowania i częstości stosowania preparatu.

Nazwa postaci leku musi być podana na etykiecie produktu leczniczego, obok nazwy handlowej, nazwy substancji leczniczej i jej dawki. Nazewnictwo postaci leku regulowane jest przez Europejski Dyrektoriat ds. Jakości Leków (EDQM – *European Directorate for the Quality of Medicines*) i dopuszczone nazwy publikowane są w wydawnictwie *Standard Terms*, co zostało opisane w rozdziale 28 podręcznika.

Droga podania i ostatecznie postać leku zależą w dużej mierze od tego, czy substancja lecznicza ma działać miejscowo czy ogólnie. Podstawowe drogi podania leku działającego ogólnie to doustna (tabletki, kapsułki) i pozajelitowa (wstrzyknięcia, infuzje). Natomiast na skórę lub do oka tradycyjnie stosowane są leki mające działać w schorzeniach skóry lub oczu. Aktualnie jednak postęp technologii skutkuje tym, że można w celu wywołania efektu ogólnego stosować postać leku miejscowo – na skórę i błony śluzowe. Są to wtedy tzw. alternatywne drogi podania leków, wykorzystywane w celu zwiększenia wchłaniania, eliminacji działań niepożądanych lub dla wygody pacjenta.

Obok substancji leczniczej postać leku tworzą tzw. substancje pomocnicze. To dzięki nim można sporządzić z tą samą substancją leczniczą różne postaci leku, o różnych właściwościach biofarmaceutycznych i aplikacyjnych. Zasadą jest, że te substancje powinny być „obojętne”, tzn. w zastosowanych ilościach nie powinny wywierać własnego działania farmakologicznego. Nie wyklucza to jednak modyfikacji przez nie działania leku i jego farmakokinetyki, przede wszystkim poprzez zmianę szybkości uwalniania lub zwiększanie wchłaniania z miejsca aplikacji. W ten sposób odpowiednio zmienia się czas i miejsce działania substancji leczniczej. Nauka zajmująca się szczegółowo tymi zagadnieniami to biofarmacja. Ponieważ właściwości biofarmaceutyczne leku związane są nie tylko z właściwościami samej substancji czynnej, lecz także z rodzajem, składem, budową postaci leku i sposobem podania, w niniejszym podręczniku zaprezentowano również podstawowe zagadnienia biofarmaceutyczne dotyczące poszczególnych postaci leku.

W Polsce podstawowym aktem prawnym odnoszącym się do produktów leczniczych, ich wytwarzania, dystrybucji i kontroli, jest *Ustawa Prawo farmaceutyczne*. Zapisy muszą być zgodne z prawem europejskim, przede wszystkim z wytycznymi stworzonymi przez EDQM. Produkt leczniczy z nową substancją leczniczą, niestosowaną do tej pory

w lecznictwie, lub ze znaną substancją leczniczą, lecz z nowymi wskazaniami terapeutycznymi, to produkt leczniczy innowacyjny (oryginalny). Producent poprzedza jego wprowadzenie do lecznictwa wieloletnimi (nawet 20-letnimi) badaniami obejmującymi fazę badań rozwojowych (m.in. wybiera drogę podania i postać leku) i badań klinicznych. Jest to proces kosztowny i obwarowany zastrzeżeniami patentowymi. Niezwykle obszerna dokumentacja przeprowadzonych badań farmaceutycznych (rozwój postaci leku, metody badań, trwałość, sposób wytwarzania), przedklinicznych (na zwierzętach) i klinicznych (na ludziach) rozpatrywana jest przez Europejską Agencję Leków (EMA – *European Medicines Agency*) i pozytywna opinia wydawana jest jako pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (*marketing authorization*). Przez 10–12 lat producent ma tzw. wyłączność na produkcję nowego leku, ale po tym czasie inni producenci mogą wytwarzać podobny produkt leczniczy jako tzw. produkt leczniczy generyczny.

Lek generyczny musi być zgodny z produktem innowacyjnym pod względem dawki substancji leczniczej oraz rodzaju i właściwości postaci leku, co potwierdza się w badaniach biorównoważności na ludziach zdrowych, porównując profil stężeń we krwi substancji leczniczej po podaniu leku oryginalnego (nazywanego referencyjnym) i kandydata na lek generyczny. Podstawowa różnica pomiędzy produktem leczniczym oryginalnym i produktami generycznymi może polegać na składzie substancji pomocniczych, lecz właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne nie mogą ulegać zmianie. W Polsce przemysł farmaceutyczny wytwarza produkty generyczne. Opracowanie leku generycznego (odtwórczego), w porównaniu z lekiem innowacyjnym, jest o wiele łatwiejsze, ponieważ nie trzeba powtarzać badań toksykologicznych i szerokich badań klinicznych. Dopuszczaniem do obrotu produktów generycznych w Polsce zajmuje się Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB). Poza produktami generycznymi procedura rejestracji może dotyczyć tzw. produktu leczniczego o ugruntowanym zastosowaniu medycznym (*well established use*), a odpowiednie procedury są również przeznaczone dla leków roślinnych lub homeopatycznych.

W dokumentacji rejestracyjnej producent (tzw. podmiot odpowiedzialny) musi opisać sposób wytwarzania produktu leczniczego i przedstawić zezwolenia wydane dla zakładu produkcyjnego na prowadzenie danego typu produkcji (np. na wytwarzanie form suchych lub form sterylnych). Takie zezwolenie wydawane jest przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego (GIF), drugą ważną instytucję nadzorującą jakość leków w Polsce. Wytwórców leków obowiązują aktualne światowe standardy warunków produkcji farmaceutycznej określane jako zasady Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP – *Good Manufacturing Practice*). Warunkiem bezpieczeństwa produktów leczniczych jest stosowanie się do tych zasad i prowadzenie wytwarzania oraz analizy procesu i serii produkcyjnych zgodnie z dokumentacją rejestracyjną, na podstawie której wydane zostało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Odpowiednie kontrole prowadzi GIF.

Ustawa Prawo farmaceutyczne reguluje zagadnienia związane z dopuszczeniem do obrotu, wytwarzaniem, a także z dystrybucją, którą prowadzą hurtownie i apteki. Farmaceuta w aptece odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu jakości produktu leczniczego, jego skuteczności i bezpieczeństwa, wykorzystując m.in. swoją szeroką wiedzę

o postaci leku. Farmaceuta jest doradcą pacjenta, nie tylko przy wyborze leku, ale także instruując go jak postępować z lekiem. Sposób postępowania z lekiem nie zawsze jest oczywisty, nawet gdy jest pozornie prosty, a wszelkie cenne rozwiązania technologiczne nie mają wartości, jeżeli pacjent nie przestrzega instrukcji. Niezbędna jest więc intensywna edukacja pacjenta przez farmaceutów wydających leki w aptece. Także firmy farmaceutyczne powinny dbać o właściwy opis stosowania leku – w ulotce dla pacjenta i w informacji dla personelu medycznego (tzw. charakterystyka produktu leczniczego). Dokładne informacje w tym zakresie zawsze wymagają wiedzy o właściwościach danej postaci leku.

Niniejszy podręcznik składa się z IV części. W pierwszej omówione są wybrane podstawowe procesy występujące przy wytwarzaniu różnych produktów leczniczych: rozdrabnianie, suszenie, rozpuszczanie, sączenie, dyspergowanie, wytrawianie, sterylizacja. Druga część przedstawia charakterystykę, metody wytwarzania i analizy różnych postaci leku: podawanych doustnie, na skórę, doodbytniczo, inhalacyjnie, pozajelitowo, do oka. Zagadnienia dotyczące trwałości, opakowań, zasad GMP opisane są w części III. Ta część zawiera również rozdział poświęcony wyrobom medycznym. Wyroby medyczne to niezwykle szeroka grupa produktów stosowanych w lecznictwie. Niektóre z nich mają postać taką jak produkty lecznicze (np. maści, krople do oczu, kapsułki) i wtedy dotyczą ich praktycznie wszystkie aspekty technologiczne przewidziane dla leku i opisane w tym podręczniku. Natomiast w rozdziale „Wyroby medyczne” zostały przedstawione materiały opatrunkowe oraz wybrane wyroby najczęściej spotykane w aptekach szpitalnych.

Ostatnia część zawiera rozdział podsumowujący oficjalne nazewnictwo postaci leków oraz przegląd właściwości podstawowych substancji pomocniczych. W podręczniku bardzo często przywoływane są wymagania farmakopealne. Farmakopea to oficjalny zbiór standardowych wymagań dotyczących jakości produktów leczniczych i substancji do celów farmaceutycznych. Opisane są w niej metody badań i wymagania ogólne, a także wymagania szczegółowe i analizy dotyczące poszczególnych surowców: substancji leczniczych i pomocniczych (w tzw. monografiach). W krajach Unii Europejskiej obowiązuje *Farmakopea Europejska* (Ph. Eur. – *European Pharmacopoeia*). Nowe wydanie ukazuje się co 3 lata i obecnie obowiązujące jest wydanie 9 (Ph. Eur. 9). Zgodnie z podpisaną międzynarodową konwencją na terenie Unii Europejskiej jakość produktów leczniczych i użytych surowców musi odpowiadać wymogom zawartym w Ph. Eur. i do jej zapisów musi odnosić się dokumentacja rejestracyjna leku. *Farmakopea Europejska* (oryginalnie w języku angielskim i francuskim) tłumaczona jest na język polski i wydawana jest przez Urząd Rejestracji jako *Farmakopea Polska* (FP). W *Farmakopei Polskiej* zamieszczane są również monografie narodowe, niewystępujące w *Farmakopei Europejskiej*. Do nich również często odwołujemy się w podręczniku, z zaznaczeniem, że chodzi o monografie narodowe. Od 2018 roku aktualne będzie wydanie XI *Farmakopei Polskiej* (FP XI) i zapisy tej farmakopei, zgodnej z Ph. Eur. 9, cytowane są w niniejszym podręczniku. Również tych wydań dotyczy termin ogólny „farmakopea”, jeżeli nie wskazano wydania wcześniejszego.

Poza *Farmakopeą Europejską* duże znaczenie na skalę światową ma *Farmakopea Amerykańska* (USP – *United States Pharmacopoeia*), do której również nawiązujemy, przedstawiając niektóre zagadnienia. W USP wymagania dotyczące substancji pomocniczych zamieszczone są w części zwanej *National Formulary* (USP/NF). Przemysł farmaceutyczny korzysta też nierzadko z *Farmakopei Brytyjskiej* (BP – *British Pharmacopoeia*), w której, podobnie jak w USP, zamieszczane są monografie szczegółowe produktów leczniczych, np. z opisem metodyki badania uwalniania.

Mamy nadzieję, że nasi najważniejsi Czytelnicy, studenci wydziałów farmaceutycznych, chętnie będą korzystać z podręcznika. Liczymy również na życzliwe przyjęcie przez farmaceutów pracujących zawodowo. Osoby przygotowujące do pracy w przemyśle farmaceutycznym lub już w nim pracujące powinny znaleźć w podręczniku podstawowe informacje na temat technologii farmaceutycznych. Mamy nadzieję, że zasób zgromadzonej wiedzy przydatny będzie Osobom Wykwalifikowanym, które nie miały okazji kształcenia w zakresie postaci leku, a które w wytwórniach farmaceutycznych odpowiadają za jakość produkowanych serii produktów leczniczych.

Małgorzata Sznitowska

Gdańsk, lipiec 2017 rok



Prof. dr hab. Adolf Fiebig
(1909–1993)



Prof. dr hab. Stanisław Janicki
(1938–2001)

Podręcznik stanowi kontynuację Farmacji stosowanej, podręcznika wydawanego początkowo pod redakcją Pana Profesora Adolfa Fiebiga, a potem pod redakcją Pana Profesora Stanisława Janickiego.