

Ουρανία-Αναστασία Μπελτέ

Φαρμακευτική Τεχνολογία I & II

ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΒΟΗΘΟΥΣ ΦΑΡΜΑΚΕΙΟΥ



Β' ΕΠΑ.Λ.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ Ι & ΙΙ

Φαρμακευτική Τεχνολογία I & II

ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΒΟΗΘΟΥΣ ΦΑΡΜΑΚΕΙΟΥ

Τομέας Υγείας & Πρόνοιας
Β' ΕΠΑΛ

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ

Πρόεδρος: *Σωτήριος Γκλαβάς*

ΓΡΑΦΕΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ Β΄

Προϊστάμενος: *Παύλος Μάραντος*

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ: *Ουρανία-Αναστασία Μπελτέ*

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΟΥ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ

Παύλος Μάραντος

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται ρητά η οποιαδήποτε χρήση, αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, φόρτωση, μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά του περιεχομένου του συγγράμματος, χωρίς την άδεια του συγγραφέα. Ωστόσο επιτρέπεται η συνολική ή μερική χρήση του συγγράμματος για προσωπικούς και εκπαιδευτικούς σκοπούς.

Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση του βιβλίου για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς το συγγραφέα.

© ΟΥΡΑΝΙΑ-ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΜΠΕΛΤΕ, Αθήνα 2015

Τηλ.: 210-9339194

E-mail: ranaibel@gmail.com

ISBN 978-960-93-7019-6

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ, ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ

Ουρανία-Αναστασία Μπελτέ
ΔΡ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ - ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΣ

Φαρμακευτική Τεχνολογία I & II

ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΒΟΗΘΟΥΣ ΦΑΡΜΑΚΕΙΟΥ



Τομέας Υγείας & Πρόνοιας
Β' ΕΠΑΛ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	13
ΕΝΟΤΗΤΑ ΠΡΩΤΗ	
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ Ι.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ	
Φαρμακευτικές μορφές	17
Γενικά – Βασικές έννοιες	17
Φαρμακοτεχνικές μορφές χορήγησης φαρμάκων	18
Ταξινόμηση φαρμακοτεχνικών μορφών	19
Ταξινόμηση φαρμακοτεχνικών μορφών σύμφωνα με τον τρόπο εφαρμογής	19
Ταξινόμηση φαρμακοτεχνικών μορφών σύμφωνα με την φυσική κατάσταση	20
Ταξινόμηση φαρμακοτεχνικών μορφών σύμφωνα με την οδό χορήγησης	20
Σύμβολα που χρησιμοποιούνται κατά την Συνταγογραφία.....	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ	
Α. Νερό φαρμακευτικών προδιαγραφών – Β. Ισότονα διαλύματα	24
Α. Νερό φαρμακευτικών προδιαγραφών – Γενικά.....	24
Πόσιμο νερό (ή κοινό νερό, ή νερό κεντρικής παροχής)	24
Καθαρό νερό (Purified Water)	25
Νερό για ενέσεις (Water for injections)	26
Βακτηριοστατικό νερό για ενέσεις (Bacteriostatic Water for injections).....	27
Β. Ισότονα διαλύματα – Ωσμωτική πίεση και τονικότητα	27
Τονικότητα και ενέσιμα διαλύματα	29
Μέθοδοι παρασκευής ισότονων διαλυμάτων.....	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ	
Αποστείρωση – Μέθοδοι Αποστείρωσης – Άσηπτη Τεχνική.....	33
Αποστείρωση – Γενικά	33
Παράγοντες που επηρεάζουν την αντίσταση των μικροοργανισμών	33
Μέθοδοι αποστείρωσης	34
Φυσικές μέθοδοι – θερμικές μέθοδοι – Ξηρή θερμότητα.....	35

Θερμικές μέθοδοι – Υγρή θερμότητα.....	36
Φυσικές μέθοδοι – μη θερμικές μέθοδοι – αποστείρωση με διήθηση	38
Αποστείρωση με ακτινοβολίες – Υπεριώδης ακτινοβολία.....	39
Αποστείρωση με ακτινοβολίες – Ιονίζουσες ακτινοβολίες.....	40
Χημικές μέθοδοι- Αποστείρωση με αέρια	41
Άσηπτη τεχνική	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ	
Ελιξίρια – Βάμματα – Εκχυλίσματα	45
Ελιξίρια – Γενικά	45
Παρασκευή ελιξιρίων.....	46
Εκχυλίσματα.....	47
Βάμματα.....	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ	
Σιρόπια.....	48
Γενικά	48
Παρασκευή σιροπιών	50
Έλεγχος και φύλαξη σιροπιών	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ	
Εναιωρήματα.....	52
Γενικά	52
Παρασκευή εναιωρημάτων	54
Έλεγχοι εναιωρημάτων	55
Φύλαξη και χορήγηση εναιωρημάτων	55
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ	
Γαλακτώματα.....	57
Γενικά	57
Γαλακτωματοποιοί παράγοντες.....	58
Παρασκευή γαλακτωμάτων	60
Μέθοδοι παρασκευής γαλακτωμάτων	61
Εύρεση του τύπου ενός γαλακτώματος	62
Σταθερότητα γαλακτωμάτων.....	62
Συντήρηση γαλακτωμάτων	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΟΟ	
Παρεντερικά (ή ενέσιμα) σκευάσματα.....	65
Γενικά	65
Μορφές και τρόποι χορήγησης παρεντερικών σκευασμάτων.....	66
Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα παρεντερικών σκευασμάτων	67
Παρασκευή παρεντερικών σκευασμάτων	68

Εκλογή και συγκέντρωση των συστατικών.....	68
Στάδια παραγωγής παρεντερικών σκευασμάτων	71
Έλεγχος ποιότητας παρεντερικών σκευασμάτων.....	72
Οροί.....	74
Λυοφιλοποίηση.....	

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΑΤΟ

Κολλύρια - Οφθαλμικά παρασκευάσματα.....	77
Γενικά	77
Κολλύρια	77
Οφθαλμός – ανατομικά και λειτουργικά στοιχεία	78
Τονικότητα οφθαλμικών διαλυμάτων.....	79
Ρύθμιση του pH οφθαλμικών διαλυμάτων	79
Στεριρότητα οφθαλμικών διαλυμάτων.....	80
Συντήρηση οφθαλμικών διαλυμάτων	81
Βιοδιαθεσιμότητα οφθαλμικών σκευασμάτων	81
Οφθαλμικές αλοιφές	83
Έλεγχοι κολλυρίων και οφθαλμικών σκευασμάτων	83
Περιέκτες και χορήγηση οφθαλμικών διαλυμάτων	83

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ

Αλοιφές και Κρέμες.....	86
Γενικά	86
Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση από το δέρμα	87
Συστατικά αλοιφών.....	88
Επιλογή της βάσης της αλοιφής.....	89
Είδη αλοιφών βάσεων – ταξινόμηση	89
Βάσεις μη γαλακτώματα.....	90
Βάσεις γαλακτώματα	93
Παρασκευή αλοιφών	94
Παρασκευή αλοιφών – γαλακτωμάτων	95
Κρέμες.....	95
Πάστες ή Φυράματα.....	96
Έλεγχος και φύλαξη ημιστερεών σκευασμάτων	96

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΔΕΚΑΤΟ

Υπόθετα	98
Γενικά	98
Η απορρόφηση των υποθέτων	99
Κολπικά Υπόθετα.....	100
Βάσεις υποθέτων – Λιπαρές βάσεις – Υδατοδιαλυτές βάσεις	100
Παρασκευή υποθέτων	102
Έλεγχος και φύλαξη υποθέτων.....	104

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΩΔΕΚΑΤΟ**Σταθερότητα και γήρανση φαρμάκων 105**

Σταθερότητα φαρμάκου – Γενικά 105

Φύλαξη των σκευασμάτων – Οδηγίες 106

Γήρανση του φαρμάκου – Ημερομηνία Λήξης..... 107

ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΝΟΤΗΤΑ**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΙΙ 109****ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΤΡΙΤΟ****Φαρμακευτικές Σκόνες (κόνεις) 111**

Γενικά 111

Ιδιότητες Σκόνης..... 112

Ιδιότητες σκόνης σαν στερεή κατάσταση..... 112

Ιδιότητες στερεών τεμαχιδίων ή θεμελιώδεις ιδιότητες σκόνης..... 114

Ιδιότητες σκόνης σαν ενιαίο σώμα – ρεολογικές ιδιότητες..... 115

Παρασκευή σκονών 116

Λειοτρίβηση σκονών 116

Κοσκίνιση σκονών 117

Ανάμειξη σκονών 117

Ξήρανση φαρμακευτικών ουσιών 119

Έλεγχος σκόνης 120

Χορήγηση – Κατηγορίες σκονών..... 121

Επιταστικές σκόνες (Pulveres adspergenti)..... 123

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΤΕΤΑΡΤΟ**Κοκκοποιημένα..... 124**

Γενικά – Ιδιότητες κοκκοποιημένων 124

Πλεονεκτήματα των κοκκίων για φαρμακευτικές διεργασίες 124

Σύνθεση κοκκοποιημένων 125

Παρασκευή κοκκοποιημένων..... 125

Έλεγχος κοκκοποιημένων 126

Φύλαξη και χορήγηση των κοκκοποιημένων 127

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΠΕΜΠΤΟ**Δισκία..... 128**

Δισκία – Γενικά..... 128

Τύποι Δισκίων – Κατηγορίες..... 128

Μορφές συμπιεσμένων (πεπιεσμένων) δισκίων 129

Συστατικά – Έκδοχα δισκίων..... 131

Μέθοδοι παρασκευής δισκίων 134

Ξηρές μέθοδοι παρασκευής δισκίων 134

Υγρές μέθοδοι παρασκευής δισκίων 135

Ειδικές μέθοδοι παρασκευής δισκίων.....	136
Δισκιοποιητική μηχανή για συμπίεση δισκίων	137
Σακχαρόπηκτα.....	138
Έλεγχος δισκίων	138

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΕΚΤΟ

Επικαλυμμένα δισκία	140
Μορφές – Ιδιότητες επικαλυμμένων δισκίων.....	140
Δισκία επικαλυμμένα με ζάχαρη	140
Δισκία επικαλυμμένα με πλαστική μεμβράνη.....	141
Δισκία εντεροδιαλυτά.....	141
Δισκία πολλαπλής συμπίεσης –πολλαπλών στιβάδων– με νέα συμπίεση ...	141
Είδη επικάλυψης – Όργανα που χρησιμοποιούνται για την επικάλυψη	143
Παρασκευή επικαλυμμένων δισκίων	143
Επικάλυψη με ζάχαρη.....	143
Επικάλυψη με πλαστική μεμβράνη.....	144
Επικάλυψη με πολλαπλή και με νέα συμπίεση	146
Μορφές βραδείας απορρόφησης και παρατεταμένης δράσης χορηγούμενες από το στόμα	147
Έλεγχος – Φύλαξη επικαλυμμένων δισκίων.....	147

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΕΒΔΟΜΟ

Καψάκια	148
Γενικά	148
Η φύση του ζελατινούχου περιβλήματος.....	149
Παρασκευή καψακίων (καψουλών).....	150
Ένθετα καψάκια (κάψουλες) από σκληρή ζελατίνη.....	150
Πλήρωση (γέμισμα) σκληρών καψακίων	150
Σφαιροειδή ή ωσειδή καψάκια (κάψουλες) από μαλακή ζελατίνη.....	151
Περιεχόμενο σε καψάκια από μαλακή ζελατίνη.....	151
Πλήρωση (γέμισμα) μαλακών καψακίων	152
Έλεγχοι καψακίων.....	152
Φύλαξη καψακίων	153

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΟΓΔΩΟ

Α. Εμβόλια – Β. Άνοσοι οροί	154
Α. Εμβόλια – Γενικά	154
Ταξινόμηση εμβολίων	154
Παρασκευή εμβολίων.....	155
Σύνθεση των εμβολίων.....	157
Έλεγχος και διατήρηση εμβολίων	158
Β. Άνοσοι οροί.....	158
Παρασκευή των άνοσων ορών.....	159

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΕΝΑΤΟ

Ραδιοφάρμακα	160
Γενικά	160
Μέθοδοι επισήμανσης ραδιοφαρμάκων	160
Ταξινόμηση των ραδιοφαρμάκων – Διαγνωστικά – Θεραπευτικά	162
Χρήση ραδιοφαρμάκων	163
Κατανομή ραδιοφαρμάκων στον οργανισμό	163
Έλεγχος και Φύλαξη ραδιοσκευασμάτων	165

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΙΚΟΣΤΟ

Αερολύματα	167
Γενικά	167
Πρωωθητές	168
Υγροποιημένα αέρια	169
Πεπιεσμένα αέρια	170
Περιέκτες	170
Φαρμακευτικές εφαρμογές αερολυμάτων	172
Αερολύματα εξωτερικής χρήσης	172
Αερολύματα τοπικής χρήσης	172
Έλεγχοι αερολυμάτων	173

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΙΚΟΣΤΟ ΠΡΩΤΟ

Φαρμακευτική νανοτεχνολογία	174
Φαρμακευτική νανοτεχνολογία – Γενικά	174
Νανοσφαιρίδια και νανοκάψουλες	176
Λιποσώματα	177

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΙΚΟΣΤΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

Συσκευασία και αποθήκευση φαρμακευτικών ουσιών	181
Συσκευασία και επιγραφή στον περιέκτη	181
Είδη άμεσων υποδοχέων (άμεσοι περιέκτες)	182
Γυάλινοι περιέκτες	183
Πλαστικοί περιέκτες	184
Τύποι κλεισίματος των περιεκτών – πώματα	185
Περιέκτες παρεντερικών σκευασμάτων	186
Ελαστικά πώματα	187

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	189
---------------------------	-----

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Λίγα λόγια για το βιβλίο

Το βιβλίο αυτό απευθύνεται κυρίως σε μαθητές και μαθήτριες της Επαγγελματικής Εκπαίδευσης, στην Ειδικότητα Βοηθών Φαρμακείου του Τομέα Υγείας – Πρόνοιας στο Επαγγελματικό Λύκειο. Καλύπτει τις απαιτήσεις του μαθήματος και ακολουθεί τα αντίστοιχα κεφάλαια του Αναλυτικού Προγράμματος του Υπουργείου Παιδείας.

Έχει σκοπό να γνωρίσει στους μαθητές / μαθήτριες το αντικείμενο της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας και να τους εφοδιάσει με τις απαραίτητες γνώσεις και δεξιότητες για την εκτέλεση του έργου τους στην μετέπειτα επαγγελματική τους δραστηριότητα.

Η ύλη του εγχειριδίου περιλαμβάνει δύο βασικές ενότητες:

⇒ Φαρμακευτική Τεχνολογία Ι

⇒ Φαρμακευτική Τεχνολογία ΙΙ

Στην πρώτη ενότητα καταβάλλεται προσπάθεια να δοθούν με απλό και κατανοητό τρόπο εισαγωγικές έννοιες, θέματα και τεχνικές της Φαρμακευτικής Τεχνολογίας. Περιλαμβάνονται επίσης βασικές γνώσεις, έννοιες και δεξιότητες που αποτελούν την βάση για την μορφοποίηση των φαρμακευτικών ουσιών σε Υγρές και Ημιστερεές Φαρμακοτεχνικές μορφές, καθώς και τις βασικές αρχές που διέπουν την σταθερότητα, την φύλαξη και την γήρανση των φαρμάκων.

Στην δεύτερη ενότητα αναφέρονται βασικές έννοιες, γνώσεις και δεξιότητες που αφορούν την μορφοποίηση των φαρμακευτικών ουσιών σε Στερεές Φαρμακοτεχνικές μορφές, σε Ραδιοφάρμακα, σε Αερολύματα αλλά και σε Βιοτεχνολογικά προϊόντα όπως εμβόλια και οροί. Περιλαμβάνονται επίσης βασικές γνώσεις στην φαρμακευτική Νανοτεχνολογία, τομέα αιχμής στην ανάπτυξη νέων καινοτόμων φαρμακοτεχνικών προϊόντων καθώς και θέματα η συσκευασίας και η αποθήκευσης των φαρμακευτικών ουσιών.

Κατά την συγγραφή του βιβλίου έγινε προσπάθεια να αποδοθούν τα θέματα με πληρότητα, σαφήνεια, απλότητα, αλλά και την απαιτούμενη επιστημονική ακριβολογία και συνέπεια.

Ελπίζοντας ότι το παρόν βιβλίο θα φανεί χρήσιμο και θα βοηθήσει τους μαθητές στην άσκηση του επαγγέλματός τους, η συγγραφέας θα ήθελε να ευχαριστήσει όλους όσους συνέβαλαν με οποιονδήποτε τρόπο στην προσπάθεια αυτή.

Τα σχόλια και οι παρατηρήσεις για το βιβλίο είναι ευπρόσδεκτα.

ΠΡΩΤΗ ΕΝΟΤΗΤΑ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ Ι

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

1. Γενικά - βασικές έννοιες

Σήμερα οι απλές φαρμακευτικές ουσίες σε πολύ λίγες περιπτώσεις χορηγούνται όπως είναι στον ασθενή. Το παραφινέλαιο για παράδειγμα λαμβάνεται από το στόμα όπως είναι, με ένα κουτάλι της σούπας κατά της δυσκοιλιότητας και η βαζελίνη αλείφεται στο δέρμα για προστασία χωρίς ιδιαίτερη μορφοποίηση.

Στις περισσότερες περιπτώσεις όμως, η απλή φαρμακευτική ουσία συνήθως υγρή ή στερεή, μετατρέπεται με άλλες βοηθητικές ουσίες σε μορφή κατάλληλη για να χρησιμοποιηθεί από τον ασθενή. Η μορφοποίηση αυτή γίνεται για διάφορους λόγους όπως:

- μια πικρή στερεή ουσία λαμβάνεται εύκολα από το στόμα αν μετατραπεί σε σιρόπι
- μια σκόνη δύσκολα λαμβάνεται όπως είναι από το στόμα, αλλά εύκολα αν μετατραπεί σε δισκίο
- μια σκόνη δεν μπορεί να ενεθεί όπως είναι, αλλά μπορεί αν διαλυθεί στον κατάλληλο διαλύτη

Τα μορφοποιημένα φάρμακα αποτελούν τις φαρμακοτεχνικές μορφές.

Φαρμακευτική τεχνολογία είναι η επιστήμη που σχεδιάζει, αναπτύσσει και παράγει τις διάφορες μορφές του φαρμάκου, τις φαρμακοτεχνικές μορφές.

Η **Φαρμακευτική τεχνολογία** βασίζεται σε άλλες βασικές και ιατρικές επιστήμες όπως Χημεία, Φυσική, Φαρμακολογία, Φαρμακογνωσία, Βιοχημεία, Φυσιολογία κ.α. Μερικοί όροι της φαρμακευτικής τεχνολογίας χρησιμοποιούνται καθημερινά στο φαρμακευτικό επάγγελμα και είναι:

- **το Φαρμακευτικό προϊόν**
- **το Φαρμακευτικό ή Φαρμακοτεχνικό σκεύασμα ή Γαληνικό σκεύασμα και**
- **το Φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα**

Φαρμακευτικό προϊόν:

Είναι κάθε σκεύασμα, ιδιοσκεύασμα ή υλικό που παράγεται από ένα φαρμακευτικό εργαστήριο και προορίζεται για φαρμακευτική χρήση. Στην έννοια του υλικού περιλαμβάνονται χειρουργικό υλικό ραφής, επιδεσμικό υλικό, σύριγγες μιας χρήσεως, συσκευές εγχύσεως ορών, κλπ.

Φαρμακευτικό ή Φαρμακοτεχνικό σκεύασμα ή Γαληνικό σκεύασμα:

Είναι η έτοιμη φαρμακοτεχνική μορφή μιας θεραπευτικής ουσίας για να χρησιμοποιηθεί από τον ασθενή όπως υπόθετο, αλοιφή, σιρόπι κ.λ.π., η οποία παρασκευάζεται από τον φαρμακοποιό στο Φαρμακείο, στα πλαίσια μιας συνταγής, συνήθως σε μικρή ποσότητα, χωρίς προστατευμένο εμπορικό όνομα και όχι σε πρωτότυπη συσκευασία.

Φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα:

Είναι τυποποιημένο παρασκεύασμα μαζικής παραγωγής (σε παρτίδα) από φαρμακευτικό εργαστήριο ή βιομηχανία έτοιμο να χρησιμοποιηθεί από τον ασθενή όπως υπόθετα, δισκία κ.α. Το φαρμακοτεχνικό ιδιοσκεύασμα έχει ορισμένη σύνθεση, εμπορική ονομασία και φέρεται σε ειδική συσκευασία η οποία καθορίζεται από τον παρασκευαστή και προστατεύεται από το νόμο. Το φαρμακοτεχνικό ιδιοσκεύασμα κυκλοφορεί μετά από την έγκριση του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ).

2. Φαρμακοτεχνικές μορφές χορήγησης φαρμάκων

Οι μορφές χορήγησης φαρμάκων ή φαρμακοτεχνικές μορφές αποτελούνται από:

- το φάρμακο ή τα φάρμακα
- τις βοηθητικές ουσίες ή έκδοχα.

Τα έκδοχα είναι φαρμακολογικώς αδρανή υλικά τα οποία βοηθούν στην παρασκευή των φαρμακοτεχνικών μορφών και παρέχουν συγκεκριμένες επιθυμητές ιδιότητες. Τα έκδοχα χρησιμεύουν για την:

- Διαλυτοποίηση
- Εναιώρηση
- Γαλακτωματοποίηση
- Αραίωση
- Σταθεροποίηση
- Αύξηση του ιξώδους
- Διατήρηση
- Χρώση και καλή γεύση του φαρμάκου

Μια **φαρμακοτεχνική μορφή** διαμορφώνεται με **σκοπό**:

- 1) να εξασφαλίσει τη χορήγηση της επιθυμητής δόσης του δραστικού συστατικού με γρήγορο, απλό, ασφαλή και ακριβή τρόπο.
- 2) την προστασία του δραστικού συστατικού από την επίδραση του ατμοσφαιρικού οξυγόνου και της υγρασίας (επικαλυμμένα δισκία ή σφραγισμένες φύσιγγες) ή από την επίδραση του γαστρικού υγρού (εντερικά επικαλυμμένα δισκία).
- 3) να καλύψει δυσάρεστη οσμή ή γεύση του δραστικού συστατικού (κάψουλες, επικαλυμμένα δισκία).
- 4) την χορήγηση με τοπική μόνο δράση του δραστικού συστατικού (κολλύρια, ρινικά παρασκευάσματα) χωρίς είσοδο στη γενική κυκλοφορία, ή αντίθετα με γενική δράση με είσοδο στη γενική κυκλοφορία (υπόθετα, δισκία).
- 5) την παρασκευή εύληπτων μορφών χορήγησης (διαλύματα, εναιωρήματα).
- 6) να εξασφαλίσει απλή και ταχεία είσοδο του δραστικού συστατικού στις κοιλότητες του σώματος (αερολύματα, υπόθετα, κλπ), στους ιστούς ή στο αίμα (ενέσιμες μορφές).
- 7) την ύπαρξη πολλαπλών δυνατοτήτων για επιλογή φαρμάκου, ανάλογα με τη συγκεκριμένη περίπτωση του ασθενή.
- 8) την αποφυγή αναποτελεσματικών οδών χορήγησης, όπως η ινσουλίνη πρέπει να χορηγείται σαν ενέσιμη και τα αντιελμινθικά να χορηγούνται από το στόμα.

3. Ταξινόμηση φαρμακοτεχνικών μορφών

Οι φαρμακοτεχνικές μορφές μπορούν να ταξινομηθούν με πολλά συστήματα, με-ταξύ των οποίων είναι και τα παρακάτω:

- I. σύμφωνα με τον τρόπο εφαρμογής τους
- II. σύμφωνα με τη φυσική τους κατάσταση
- III. σύμφωνα με την οδό χορήγησής τους

Ι. Ταξινόμηση φαρμακοτεχνικών μορφών σύμφωνα με τον τρόπο εφαρμογής

- 1) **Μιας δόσης φαρμακοτεχνικές μορφές** όπως φύσιγγες, υπόθετα, δισκία.
- 2) **Πολλαπλών δόσεων φαρμακοτεχνικές μορφές**. Αυτές περιέχουν περισσότερες της μιας θεραπευτικές δόσεις από όπου λαμβάνεται κάθε φορά μία δόση, όπως αλοιφές, σιρόπια, εισπνοές.
- 3) **Βραδείας αποδέσμευσης φαρμακοτεχνικές μορφές**. Αυτές περιέχουν περισσότερες από μια θεραπευτικές δόσεις, που αποδεσμεύονται στον οργανισμό η μία έπειτα από την άλλη, έτσι ώστε η ενέργεια της αποδεσμευόμενης δόσης να εμφανίζεται όταν παύει ή είναι στο τέλος της η ενέργεια της προηγούμενης.

II. Ταξινόμηση φαρμακοτεχνικών μορφών σύμφωνα με την φυσική τους κατάσταση

Στερεές	Δισκία Καψάκια
Ημιστερεές	Αλοιφές Υπόθετα Πάστες Κρέμες Πηκτές
Υγρές	Διαλύματα Σιρόπια Ελιξίρια Γαλακτώματα Εναιωρήματα
Αέριες	Αέρια Αερολύματα

III. Ταξινόμηση Φαρμακοτεχνικών μορφών σύμφωνα με την οδό χορήγησης

Οδός χορήγησης	Φαρμακοτεχνικές μορφές
Από το στόμα	Διαλύματα (Solutions, Solutiones) Σιρόπια (Sirupi) Ελιξίρια (Elixiria) Εναιωρήματα (Suspensions) Γαλακτώματα, (Emulsions) Βάμματα (Tinturae) Πηκτές (Gels) Σκόνες (Powders, Pulveres) Καψάκια, Κάψουλες (Capsules) Δισκία (Tablets), Σακχαρόπηκτα (Dragees) Εντεροδιαλυτά δισκία (Spansules) Υπογλώσσια δισκία (Sublingual tablets)
Από το ορθό	Υπόθετα (Suppositoria) Αλοιφές (Ointments, Unguentae) Κρέμες Σκόνες Διαλύματα

Οδός χορήγησης	Φαρμακοτεχνικές μορφές
Τοπικά (δέρμα)	Αλοιφές Κρέμες Πάστες (Pastae) Πηκτές (Gels) Διαλύματα, Πλύματα (Lotions) Αραιά εναιωρήματα ή γαλακτώματα Αερολύματα (Sprays)
Διαδερμικά	Διαδερμικά συστήματα (Patches)
Παρεντερικά	Ενέσιμα διαλύματα (Injectiones) Εναιωρήματα ή γαλακτώματα Εμφυτεύματα
Κολπική	Αλοιφές Υπόθετα Δισκία Αφρίζοντα γαλακτώματα
Πνευμονική	Αερολύματα, Εισπνοές Αέρια
Ρινική	Διαλύματα Εισπνεόμενες μορφές Εισπνοές (Inhalationes) Αλοιφές
Οφθαλμική	Διαλύματα Αλοιφές
Ωτική	Διαλύματα Εναιωρήματα Αλοιφές

4. Σύμβολα που χρησιμοποιούνται κατά την Συνταγογραφία

Συνηθισμένες συντμήσεις στη συνταγογραφία,
η Λατινική και η Ελληνική λέξη

Σύντμηση	Λατινική Ονομασία	Ελληνική Ονομασία
ampul.	Ampulla	Φύσιγγα, αμπούλα
Aq. dem.	aqua demineralisata	Νερό απιονισμένο
Aq. des	aqua destillata	Νερό αποσταγμένο

Σύντμηση	Λατινική Ονομασία	Ελληνική Ονομασία
caps.	Capsula	Κάψουλα, καψάκιο
collyr.	Collyrium	Κολλύριο
eff.	Effervescens	Αναβράζον
Empl.	Emplastrum	Έμπλαστρο
Emuls.	Emulsion	Γαλάκτωμα
excip.	Excipiens	Έκδοχο
extr.	Extractum	Εκχύλισμα
glob.vag	globuli vaginales	Κολπικά σφαιρίδια
gran.	Granulum	Κοκκίο, κόκκος
granul.	Granulatus	Κοκκοποιημένος
ggt., ggtm., ggtts	gutta, guttam, guttas	σταγόνα, σταγόνες
i.m.	inta muscolum	Ενδομυϊκά
inf.	Infusum	Έγχυμα
inj.	Injection	Ένεση
i.v.	inta venam	Ενδοφλέβια
lin.	Linimentum	Έντριμμα
mass.supp.	massa suppositorium	μάζα υποθέτων
p.o.	per os	από το στόμα
pro inf.	pro infantibus	για παιδιά
pro us. ext.	pro usu externo	για εξωτερική χρήση
pro us. int.	pro usu interno	για εσωτερική χρήση
p., pulv.	Pulvis	Κόνις, σκόνη
Rem.	Remedium	Φάρμακο
s.c.	sub cutem	Υποδόρια
Supp.	Suppositorium	Υπόθετο
Tabl., tab.	Tableta	Δισκίο
ung.ungt.	Unguentum	Αλοιφή

**Χρόνος έναρξης δράσης φαρμακοτεχνικών μορφών
σύμφωνα με την οδό χορήγησης**

Χρόνος έναρξης	Φαρμακοτεχνική μορφή
Δευτερόλεπτα	Ενδοφλέβιες ενέσεις Αερολύματα
Λεπτά	Ενδομυϊκές και Υποδόριες ενέσεις Δισκία στοματικής κοιλότητας Αέρια
Λεπτά έως ώρες	Από το στόμα: διαλύματα, εναιωρήματα, σκόνες, καψάκια, δισκία και δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Παρεντερικά: ενέσεις παρατεταμένης δράσης (short term depot injections)
Ώρες	Δισκία με εντερική επικάλυψη
Ημέρες	Ενέσεις μακράς διάρκειας δράσης (depot injections) Εμφυτεύματα
Ποικίλει	Τοπικές μορφές

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

A. ΝΕΡΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΩΝ - B. ΙΣΟΤΟΝΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ

A. ΝΕΡΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΩΝ

1. Γενικά

Ο κυριότερος διαλύτης για την παρασκευή φαρμάκων είναι **το νερό**. Το νερό είναι απαραίτητο για την παρασκευή όλων γενικά των φαρμακευτικών σκευασμάτων και ειδικότερα των υγρών και στείων όπως οι οροί, οι ενέσεις και τα κολλύρια.

Το νερό ανάλογα με τον σκοπό για τον οποίο θα χρησιμοποιηθεί είναι διαφορετικής καθαρότητας και διακρίνεται σε διάφορες κατηγορίες. Οι φαρμακοποιίες διακρίνουν τα παρακάτω είδη νερού:

- **Πόσιμο νερό** (ή κοινό νερό, ή νερό κεντρικής παροχής)
- **Καθαρό νερό** (Purified water) το οποίο λαμβάνεται με απιονισμό ή με απόσταξη
- **Νερό για ενέσεις** (Water for injections) το οποίο λαμβάνεται με απόσταξη ή αντίστροφη ώσμωση
- **Νερό για ενέσεις στείρο** με / ή χωρίς βακτηριοστατικά

2. Πόσιμο νερό

(ή κοινό νερό, ή νερό κεντρικής παροχής)

Το πόσιμο νερό πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο, άοσμο, με pH περίπου ουδέτερο. Μετά την εξάτμισή του δεν πρέπει να αφήνει στερεό υπόλειμμα μεγαλύτερο από 0.1% (100mg σε 100ml). Το νερό της κεντρικής παροχής δεν είναι κατάλληλο για την παρασκευή υδατικών φαρμακευτικών παρασκευασμάτων, λόγω των διαλυμένων ουσιών που περιέχει και οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν ασυμβασίες με τα συστατικά των σκευασμάτων.

3. Καθαρό νερό (Purified Water)

Το **καθαρό νερό** λαμβάνεται μετά από καθαρισμό του νερού της κεντρικής παροχής με απιονισμό, με απόσταξη και με αντίστροφη ώσμωση. Το καθαρό νερό **χρησιμοποιείται** για την παρασκευή **μη στείρων φαρμακοτεχνικών μορφών**. Μετά την εξάτμισή του πρέπει να αφήνει στερεό υπόλειμμα μικρότερο από 0.001%.

➤ **Απιονισμένο νερό.** Ο απιονισμός του νερού, δηλαδή η απομάκρυνση των ιόντων που περιέχει γίνεται με τη διέλευση του νερού από στήλες που περιέχουν κατιονικές και ανιονικές ρητίνες. Η απομάκρυνση των ανθρακικών ανιόντων που πιθανόν παραμένουν γίνεται με νέο απιονισμό, με βρασμό, ή εκτόπιση του CO₂ με διοχέτευση αζώτου ή αέρα χωρίς CO₂. Ο απιονισμός δεν απομακρύνει τα μικρόβια και επομένως το απιονισμένο νερό περιέχει όσα μικρόβια περιέχει και το κοινό νερό.

Για να θεωρηθεί **κατάλληλο** για φαρμακευτική χρήση το **απιονισμένο νερό** πρέπει:

- να είναι άχρωμο, άοσμο, άγευστο
- να έχει ανόργανες ουσίες με περιεκτικότητα στα μέγιστα επιτρεπόμενα όρια που προβλέπει η Φαρμακοποιία
- να περιέχει οργανικές ουσίες σε ποσοστό μικρότερο από 0.15% και να μην περιέχει κατά το δυνατόν μικρόβια

➤ **Αποσταγμένο νερό.** Το αποσταγμένο νερό λαμβάνεται μετά από απόσταξη κοινού ή απιονισμένου νερού. Κατά την απόσταξη τα πρώτα κλάσματα απορρίπτονται επειδή περιέχουν πτητικές ουσίες. Το τελευταίο 10% του νερού επίσης απορρίπτεται, επειδή υπάρχει ο φόβος πιθανής αποσύνθεσης μερικών προσμείξεων και παραγωγής πτητικών ουσιών. Το αποσταγμένο νερό συλλέγεται σε αποστειρωμένους υποδοχείς από ουδέτερο γυαλί.

Για να θεωρηθεί **κατάλληλο** για φαρμακευτική χρήση το **αποσταγμένο νερό** πρέπει:

- να μην περιέχει παράγωγα αμμωνίας
- να μην περιέχει νιτρώδη άλατα
- να μην περιέχει μικροοργανισμούς

Το **αποσταγμένο νερό για φαρμακευτική χρήση (με pH έως 7) μπορεί:**

- να παραμείνει <4 ώρες σε 20-22° C
- να παραμείνει <10 ώρες σε 4° C
- να παραμείνει <4 εβδομάδες σε δεξαμενές από ανοξείδωτο χάλυβα με λάμπες υπεριώδους, εάν αποστειρωθεί αμέσως και η θερμοκρασία φύλαξης είναι 60-80°C
- να παραμείνει σε ερμητικά κλειστούς υποδοχείς για αρκετό διάστημα

Τα δοχεία **διαφύλαξης του καθαρού νερού** πρέπει να διαθέτουν σύστημα εξαερισμού με φίλτρο και αποστειρωτήρα για να είναι σίγουρο ότι δεν εισέρχονται

βακτήρια κατά την αντικατάσταση του αέρα καθώς το δοχείο αδειάζει. Επιπλέον τα τοιχώματα του δοχείου πάνω από την επιφάνεια του φυλασσόμενου νερού, πρέπει να πλένονται συχνά με καθαρό νερό.

Όσον αφορά τα συστήματα μεταφοράς του καθαρού νερού τοποθετούνται αποστειρωτήρες με ακτινοβολία UV στους σωλήνες μεταφοράς, ρυθμίζεται η ταχύτητα ροής του νερού και αποφεύγονται τα τμήματα με νεκρά άκρα.

Ο καθαρισμός (εξυγίανση) όλων των συστημάτων παραγωγής-μεταφοράς του καθαρού νερού και η καταστροφή των βακτηριδίων γίνεται είτε με φυσικές μεθόδους (θέρμανση), είτε με χημικές ουσίες. Οι ουσίες οι οποίες συνήθως χρησιμοποιούνται είναι το υποχλωριώδες νάτριο (NaOCl), το υπεροξείδιο του υδρογόνου και το όζον.

4. Νερό για ενέσεις (Water for injections)

Το ενέσιμο νερό πρέπει να είναι **είτε αποστειρωμένο**, όταν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για να διαλύσει ένα φάρμακο λίγο πριν την ένεση, **είτε μη αποστειρωμένο** όταν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή διαλυμάτων τα οποία θα αποστειρωθούν μετά την παρασκευή τους. Τόσο το αποστειρωμένο όσο και το μη αποστειρωμένο νερό πρέπει να εκπληρώνουν τις εξής προϋποθέσεις που απαιτεί η Φαρμακοποιία:

- α) απουσία πυρετογόνων
- β) συγκεκριμένα όρια περιεκτικότητας ορισμένων ανιόντων και κατιόντων
- γ) συγκεκριμένο όριο για το τελικό ποσό στερεών ουσιών
- δ) τις απαιτήσεις του ελέγχου στείρας

Το νερό για ενέσεις παρασκευάζεται είτε με **απόσταξη** είτε με **αντίστροφη ώσμωση**.

Οι **τεχνικές απόσταξης** που χρησιμοποιούνται για την παραλαβή νερού για ενέσεις συνήθως διακρίνονται σε:

- α) αποστακτήρες ενός σταδίου (χαμηλής και υψηλής ταχύτητας ατμού)
- β) αποστακτήρες με θερμοσυμπίεση και αποστακτήρες με ατμο-συμπίεση
- γ) αποστακτήρες πολλαπλών σταδίων
- δ) αποστακτήρες με δύο κύκλους ατμο-συμπίεσης

Ο καθαρισμός του νερού με την μέθοδο της **αντίστροφης ώσμωσης** μπορεί να περιγραφεί σαν μια διαδικασία που είναι αντίθετη στην φυσική διαδικασία της ώσμωσης.

Όσμωση είναι η αυτόματη ροή καθαρού νερού από ένα λιγότερο πυκνό διάλυμα προς ένα πυκνότερο διάλυμα διαμέσου μιας ημιπερατής μεμβράνης η οποία χωρίζει τα δύο διαλύματα. Η μετακίνηση αυτή προκαλείται λόγω της **ωσμωτικής πίεσης**.

Εάν η πίεση αντιστραφεί, όπως συμβαίνει στην **αντίστροφη ώσμωση** λόγω εφαρμογής εξωτερικής δύναμης, εξαναγκάζουμε τη μεμβράνη να λειτουργήσει

στην αντίθετη κατεύθυνση. Δηλαδή η εξωτερική πίεση που εφαρμόζεται είναι μεγαλύτερη από την ωσμωτική πίεση και έτσι το νερό μεταφέρεται μέσω της μεμβράνης από το περισσότερο πυκνό διάλυμα (ακάθαρτο) στο λιγότερο πυκνό (καθαρό νερό).

Από τους πόρους της μεμβράνης δεν διέρχονται ιόντα αλάτων, ιόντα με μεγάλο φορτίο, βακτηρίδια, ιοί, κλπ. Το νερό που χρησιμοποιείται στη συσκευή μπορεί να είναι απιονισμένο για παρασκευή καλύτερης ποιότητας νερού. Με τη μέθοδο αυτή μπορούμε να λάβουμε καθαρό νερό για ενέσεις καλής ποιότητας.

Το αποστειρωμένο νερό για ενέσεις συσκευάζεται σε περιέκτες μιας δόσης, οι οποίοι σε μέγεθος δεν πρέπει να είναι περισσότερο από 1lt. Προορίζεται να χρησιμοποιηθεί σαν διαλύτης ή μέσο εναιώρησης ενέσιμων φαρμακοτεχνικών μορφών και προστίθεται με άσηπτες συνθήκες. Πρέπει να είναι ελεύθερο πυρετογόνων και να μην περιέχει συντηρητικά ή άλλες προσθετικές ουσίες.

5. Βακτηριοστατικό νερό για ενέσεις (Bacteriostatic Water for injections)

Είναι στείρο ενέσιμο νερό που περιέχει μία ή περισσότερες αντιμικροβιακές ουσίες, που δεν πρέπει να είναι με κανένα τρόπο ασύμβατες με τα δραστικά συστατικά για τα οποία το νερό θα χρησιμοποιηθεί σαν έκδοχο. Διατηρείται σε δοχεία για μια ή περισσότερες χρήσεις από ουδέτερο γυαλί, σε όγκο που να μην υπερβαίνει τα 30ml. Χρησιμοποιείται σαν στείρο έκδοχο για την παρασκευή ενέσιμων σκευασμάτων, μέχρι όγκου διαλύτη 5ml. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σαν έκδοχο σε ενέσιμα με μεγάλο όγκο, λόγω της τοξικότητας που μπορεί να προκαλέσουν τα συστατικά του, όταν δίνονται σε μεγάλες δόσεις.

B. ΙΣΟΤΟΝΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ

1. Ωσμωτική πίεση και τονικότητα

Ωσμωση είναι η διακίνηση μορίων του **διαλύτη** διαμέσου μιας μεμβράνης σε μια περιοχή όπου υπάρχει μια υψηλότερη συγκέντρωση μιας διαλυμένης ουσίας, για την οποία η μεμβράνη είναι αδιάβατη. Αποτελεί ένα παράγοντα πολύ μεγάλης σημασίας στις φυσιολογικές διαδικασίες. Η τάση για διακίνηση των μορίων διαλύτη σε περιοχή μεγαλύτερης συγκέντρωσης διαλυμένης ουσίας μπορεί να εμποδιστεί εφαρμόζοντας πίεση στο πυκνότερο διάλυμα. Η πίεση που είναι αναγκαία να ασκηθεί για να εμποδιστεί η διακίνηση του διαλύτη ονομάζεται **αποτελεσματική ωσμωτική πίεση (P)** του διαλύματος.

Η **ωσμωτική πίεση (P)** ενός διαλύματος εξαρτάται από τον αριθμό των διαλυ-

μένων σωματιδίων, τον όγκο, την απόλυτη θερμοκρασία και την παγκόσμια σταθερά των αερίων.

Όταν δύο διαλύματα που καταλαμβάνουν ίσους όγκους και περιέχουν ίσο αριθμό σωματιδίων, ασκούν την ίδια ωσμωτική πίεση ονομάζονται **ισότονα**.

Υπέρτονο είναι κάποιο διάλυμα όταν συγκρινόμενο προς κάποιο άλλο ασκεί μεγαλύτερη ωσμωτική πίεση.

Υπότονο είναι κάποιο διάλυμα όταν συγκρινόμενο με κάποιο άλλο ασκεί μικρότερη ωσμωτική πίεση.

Για τον υπολογισμό της ωσμωτικής πίεσης (**P**) ενός διαλύματος χρησιμοποιείται η παρακάτω εξίσωση

$$P = i \cdot C \cdot R \cdot T$$

όπου: **C** είναι η μοριακή συγκέντρωση της ουσίας

R είναι η παγκόσμια σταθερά αερίων

T είναι η απόλυτη θερμοκρασία

i είναι ο συντελεστής διάστασης ηλεκτρολύτη

Ο συντελεστής διάστασης ηλεκτρολύτη παίζει ρόλο όταν η διαλυμένη ουσία είναι ηλεκτρολύτης, ο οποίος διίσταται σε **z** ιόντα. Σε αραιά διαλύματα η διάσταση είναι πλήρης και επομένως **i = z**. Στην περίπτωση μη ηλεκτρολυτών το **i = 1**.

Για παράδειγμα **διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9%** (9gr/1000 ml, και M.B. = 58.5) σε θερμοκρασία 20° C (293° K), το οποίο διίσταται πλήρως, θα έχει αριθμό ιόντων **z = 2** και θα παρουσιάσει ωσμωτική πίεση (**P**):

$$P = 2 \times \frac{9}{58.5} \times 0.0821 \times 293 = 7.35 \text{ at}$$

Άλλοι απλούστεροι τρόποι προσδιορισμού της ωσμωτικής πίεσης γίνονται με πιο εύκολους προσδιορισμούς άλλων μεγεθών που βρίσκονται σε απλή σχέση με την ωσμωτική πίεση. Τέτοια μεγέθη είναι:

- Η ελάττωση της τάσης των ατμών
- Η ανύψωση του σημείου ζέσης
- Η ταπείνωση του σημείου πήξης των διαλυτών.

Η ταπείνωση του σημείου πήξης των διαλυτών είναι εύκολη μέθοδος και βασίζεται στο γεγονός ότι **το σημείο πήξης του καθαρού διαλύτη (tg) είναι μεγαλύτερο του σημείου πήξης του διαλύματος (t'g)**.

Η διαφορά **Δt = tg – t'g** είναι για ορισμένο διαλύτη και για δεδομένο όγκο, ανάλογη με τον αριθμό των μορίων της διαλυμένης ουσίας.

$$\Delta t = i \cdot K \frac{G \cdot 1000}{L \cdot MB}$$

όπου

i : είναι ο συντελεστής διάστασης

MB : το μοριακό βάρος της ουσίας

K : η κρυσκοπική σταθερά (K για το νερό =1,858° C)

G : τα γραμμάρια της ουσίας

L : γραμμάρια του νερού που είναι διαλυμένη η ουσία

Ο πλέον χρησιμοποιούμενος τρόπος για να επιτευχθεί η ισοτονικότητα ενός διαλύματος, βασίζεται στον προσδιορισμό της ταπείνωσης του σημείου πήξης. Τα **ισότονα** διαλύματα έχουν την **ίδια ταπείνωση του σημείου πήξης**.

2. Τονικότητα και ενέσιμα

Τα τοιχώματα των κυττάρων του ανθρώπινου οργανισμού αν και δεν μπορούν να θεωρηθούν ιδανική ημιδιαπερατή μεμβράνη, εντούτοις η κατασκευή τους επιτρέπει στο νερό να διέρχεται μέσα από αυτές ταχύτατα. Επομένως η θεραπευτική χορήγηση ενός παρεντερικού διαλύματος το οποίο είναι πολύ υπέρτονο ή υπότονο σε σχέση με τα υγρά του οργανισμού, μπορεί να αποβεί επιβλαβής και να προκαλέσει πόνο, ερεθισμό και βλάβη των ιστών.

Κατά τη χορήγηση μικρού όγκου διαλυμάτων π.χ. 1ml ενδοφλέβια το οποίο αραιώνεται ταχύτατα ή κατά τη χορήγηση μικρής ποσότητας ενδομυϊκά, μπορεί να μη δημιουργηθούν ιδιαίτερα προβλήματα. Κατά την χορήγηση όμως μεγάλων όγκων η **ισοτονικότητα του χορηγούμενου διαλύματος με τα υγρά του οργανισμού είναι απαραίτητη και αναγκαία**.

Για την εξήγηση της επίδρασης της τονικότητας στα κύτταρα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η συμπεριφορά του ερυθρού αιμοσφαίριου. Όταν το ερυθρό αιμοσφαίριο βρεθεί σε περιβάλλον υπότονου διαλύματος, εισέρχεται νερό στο εσωτερικό του διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης του και αραιώνει το πυκνότερο κυτταρικό υγρό. Τότε το κύτταρο διογκώνεται (**σπάργωση**) και μπορεί να συμβεί αιμόλυση, δηλαδή να σπάσει η κυτταρική του μεμβράνη και να καταστραφεί το κύτταρο. Αντίθετα, όταν το ερυθρό αιμοσφαίριο βρεθεί σε περιβάλλον υπέρτονου διαλύματος, εξέρχεται νερό από το εσωτερικό του κυττάρου προς τα έξω και το ερυθρό αιμοσφαίριο χάνοντας νερό συρρικνώνεται (**πλασμόλυση**).

Όμως μέσα σε ισότονο με το αίμα διάλυμα, το ερυθρό αιμοσφαίριο δεν παθαίνει αλλοιώσεις, αν αυτή η διαλυμένη ουσία δεν δρα αιμολυτικά.

Τα ενέσιμα διαλύματα χορηγούνται στις περισσότερες περιπτώσεις ενδοφλέβια, υποδόρια ή ενδομυϊκά και αποτελούν μια περισσότερο ή λιγότερο ισχυρή επέμβαση στον οργανισμό. Η ανεκτικότητα του οργανισμού θα είναι τόσο καλύτερη όσο περισσότερο είναι προσαρμοσμένα αυτά με τις φυσιολογικές συνθήκες του αίματος και των σωματικών υγρών, τα οποία χαρακτηρίζονται κυρίως από την ωσμωτική πίεση και την συγκέντρωση των κατιόντων υδρογόνου, δηλαδή του pH.

Με την ενδοφλέβια ένεση το υγρό περνάει κατευθείαν στην κυκλοφορία του αίματος και αναμειγνύεται με τον **ορό του αίματος** ο οποίος είναι υδατικό διάλυμα διαφόρων ανόργανων και οργανικών ουσιών και **παρουσιάζει τις παρακάτω σταθερές:**

pH = 7.36 έως **7.42** και

$\Delta t = 0.51^{\circ}\text{C}$ έως 0.63°C ταπείνωση του σημείου πήξης.

Η ταπείνωση του σημείου πήξης του αίματος θεωρείται κατά μέσο όρο ότι είναι 0.56°C .

Επομένως είναι πολύ σημαντικό τα ενέσιμα διαλύματα να είναι ισότονα και με την ίδια τιμή pH που έχουν το αίμα και οι ιστοί. Υπάρχουν διάφορες **μέθοδοι** για την **παρασκευή ισότονων διαλυμάτων** προς το αίμα, αλλά όλες βασίζονται στην ισότητα των ωσμωτικών πιέσεων, δηλαδή στην **ισότητα της ταπείνωσης του σημείου πήξης ισότονων διαλυμάτων**.

3. Μέθοδοι παρασκευής ισότονων διαλυμάτων

➤ Υπολογισμός της ποσότητας της ουσίας που πρέπει να προστεθεί για την επίτευξη ισότονου διαλύματος

Ο προσδιορισμός της απαιτούμενης ποσότητας μιας ουσίας για την παρασκευή ενός διαλύματος ισότονου με το αίμα γίνεται είτε πειραματικά είτε με υπολογισμό. Ο υπολογισμός βασίζεται στο γεγονός που προαναφέρθηκε ότι τα ισότονα διαλύματα έχουν την ίδια ταπείνωση του σημείου πήξης. Η ταπείνωση του σημείου πήξης των χρησιμοποιούμενων δραστικών φαρμακευτικών ουσιών καθώς και των βοηθητικών ουσιών μπορεί είτε να ληφθεί από πίνακες στη βιβλιογραφία είτε να υπολογισθεί σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

όπου :

$$\Delta t = K \cdot C$$

K : κρυοσκοπική σταθερά , **$\Delta t = 0.56^{\circ}\text{C}$**

C : μοριακή συγκέντρωση της ουσίας

Παράδειγμα:

1) Προκειμένου για την **παρασκευή ισότονου διαλύματος** με τον ορό του αίματος μιας **ουσίας που δεν δίσταται**, πρέπει να διαλυθούν:

$$C = \frac{\Delta t}{K} = \frac{0.56}{1.86} = 0.303 \text{ mol}$$

Επομένως πρέπει να διαλυθούν 0.303 mol ουσίας σε 1000g νερού.

Εάν η ουσία αυτή είναι η γλυκόζη, τότε απαιτούνται $0.303 \times 180 = 54\text{g}$ **γλυκόζης**.

2) Στην περίπτωση ηλεκτρολυτών για την παρασκευή ισότονου διαλύματος με τον ορό του αίματος, λαμβάνεται υπόψη και ο ιονισμός και το μοριακό βάρος

της ουσίας διαιρείται με τον αριθμό των ιόντων.

Εάν η ουσία αυτή είναι το χλωριούχο νάτριο τότε απαιτούνται:

$$0.303 \times 58.5$$

$$\frac{\quad}{2} = 9 \text{ g NaCl σε } 1000 \text{ g νερού.}$$

2

Στις περισσότερες περιπτώσεις στην πράξη ρυθμίζεται το υπότονο διάλυμα μιας φαρμακευτικής ουσίας με την προσθήκη μιας αδρανούς ουσίας προκειμένου το διάλυμα να γίνει ισότονο με το αίμα. Η αδρανής ουσία επί το πλείστον είναι το χλωριούχο νάτριο και σπανιότερα η γλυκόζη.

Στην **πρακτική εφαρμογή** διακρίνουμε τις παρακάτω μεθόδους:

➤ **Μέθοδος με υπολογισμό της ταπείνωση του σημείου πήξης και της ποσότητας του χλωριούχου νατρίου.**

Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή υπολογίζεται αρχικά η ταπείνωση του σημείου πήξης η οποία προκύπτει από το επιθυμητό διάλυμα της δραστικής ουσίας. Η τιμή της υπολογισθείσας ταπείνωσης του σημείου πήξης αφαιρείται από την ταπείνωση του σημείου πήξης του αίματος 0.56°C. Κατόπιν με βάση τη διαφορά υπολογίζεται η ποσότητα της αδρανούς ουσίας που πρέπει να προστεθεί μέχρι να επιτευχθεί η τιμή 0.56°C, ώστε είναι ισότονο με το αίμα.

➤ **Μέθοδος με την χρήση πινάκων που περιλαμβάνουν τις τιμές ταπείνωσης του σημείου πήξης που έχουν ληφθεί πειραματικά**

Η εφαρμογή της μεθόδου αυτής **προϋποθέτει την ύπαρξη πινάκων** για την εύρεση των τιμών ταπείνωσης του σημείου πήξης, έτσι ώστε να γίνει ο υπολογισμός της ποσότητας της ουσίας που πρέπει να προστεθεί για να επιτευχθεί η ισοτονικότητα. Όταν το ενέσιμο διάλυμα περιέχει περισσότερες από μια ουσίες, υπολογίζεται το άθροισμα των τιμών του ταπείνωσης σημείου των επί μέρους συστατικών όπως αυτές προκύπτουν από τους πίνακες.

➤ **Μέθοδος ισοδύναμου χλωριούχου νατρίου.**

Αποτελεί την πιο εύχρηστη μέθοδο από όλες για τον υπολογισμό της ουσίας που πρέπει να προστεθεί σε ένα διάλυμα για να γίνει ισότονο. Η μέθοδος χρησιμοποιεί δεδομένα ισοδύναμων χλωριούχου νατρίου που λαμβάνονται με πολλούς τρόπους.

Το **ισοδύναμο χλωριούχου νατρίου E**, μπορεί να χαρακτηριστεί σαν συντελεστής που μετατρέπει ορισμένη ποσότητα διαλυμένης ουσίας σε ποσότητα χλωριούχου νατρίου η οποία **δίνει την ίδια ωσμωτική πίεση**.

Έτσι για παράδειγμα το ισοδύναμο χλωριούχου νατρίου του βορικού οξέος είναι 0.55. Αυτό σημαίνει ότι 1g βορικού οξέος σε διάλυμα έχει τον ίδιο αριθμό σωματιδίων με αυτόν 0.55 g χλωριούχου νατρίου, ή ότι 1% διάλυμα βορικού οξέ-

ος ασκεί την ίδια ωσμωτική πίεση όση ασκεί και διάλυμα 0.55% χλωριούχου νατρίου.

Το ισοδύναμο χλωριούχου νατρίου δίνει σε g εκείνη την ποσότητα χλωριούχου νατρίου η οποία προξενεί ωσμωτική πίεση τόση, όση και 1g δραστηκής ουσίας, όταν τόσο το χλωριούχο νάτριο όσο και η δραστηκή ουσία είναι διαλυμένα σε ίσο όγκο νερού. Άρα **1g δραστηκής ουσίας** είναι ισοδύναμο ως προς την ωσμωτική πίεση με **E g χλωριούχου νατρίου**.

Για να υπολογισθεί εύκολα η ποσότητα της ουσίας που πρέπει να προστεθεί σε ένα διάλυμα ώστε να γίνει ισότονο:

- 1) Η ποσότητα κάθε συστατικού του διαλύματος πολλαπλασιάζεται με το αντίστοιχο ισοδύναμο χλωριούχου νατρίου
- 2) Τα ισοδύναμα των ουσιών που λαμβάνονται με αυτό τον τρόπο προστίθενται
- 3) Το άθροισμα των ισοδυνάμων αυτών αφαιρείται από την ποσότητα χλωριούχου νατρίου η οποία θα ήταν αναγκαία για την παρασκευή του ίδιου όγκου ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Η διαφορά αποτελεί την ποσότητα του χλωριούχου νατρίου η οποία πρέπει να προστεθεί για να γίνει ισότονο το διάλυμα.
- 4) Προκειμένου να χρησιμοποιηθεί άλλη ουσία για να γίνει ισότονο το διάλυμα η διαφορά που βρίσκεται διαιρείται με το ισοδύναμο χλωριούχου νατρίου της ουσίας αυτής. Το πηλίκο παριστάνει την ποσότητα της ουσίας που πρέπει να προστεθεί.

Παράδειγμα μεθόδου ισοδύναμου χλωριούχου νατρίου:

Παράδειγμα σύμφωνα με την μέθοδο ισοδύναμου χλωριούχου νατρίου, υπολογισμού της ουσίας της ουσίας που πρέπει να προστεθεί σε ένα διάλυμα για να γίνει ισότονο:

Υδροχλωρική μορφίνη 0.3 g

Υδροβρωμική σκοπολαμίνη 0.006 g

Εφεδρική υδροχλωρική 0.45 g

Νερό μέχρι 30 ml

1) Υδροχλωρική μορφίνη $0.15 \times 0.3 = 0.045$ g

Υδροβρωμική σκοπολαμίνη $0.13 \times 0.006 = 0.0008$ g

Εφεδρική υδροχλωρική $0.28 \times 0.45 = 0.125$ g

2) **0.1718 g**

3) ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου περιέχει στα 100ml 0.9 g χλωριούχου νατρίου, άρα $0.9 \times 0.3 = 0.27$ g

$0.27 - 0.17 = 0.10$ g χλωριούχου νατρίου

Η ποσότητα του **χλωριούχου νατρίου** που απαιτείται να προστεθεί είναι **0.10g**.

4) Εάν στη θέση του χλωριούχου νατρίου χρησιμοποιείτο γλυκόζη, η ποσότητα που πρέπει να προστεθεί υπολογίζεται με τον παρακάτω τρόπο:

$1\text{g γλυκόζης} / 0.16 \text{ χλωριούχου νατρίου} = x / 0.10$

Δηλαδή $0.1 / 0.16 = 0.625$ g γλυκόζης

Η ποσότητα της **γλυκόζης** που απαιτείται να προστεθεί είναι **0.625g**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΣΗ – ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΣΗΣ – ΑΣΗΠΤΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

1. ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΣΗ

Γενικά

Με τον όρο **αποστείρωση** εννοούμε την πλήρη απομάκρυνση ή καταστροφή κάθε μικροβιακής ζωής, όπως είναι τα βακτήρια και οι σπόροι τους, οι μύκητες, οι ιοί, οι ρικέτσιες και τα μυκοπλάσματα. Η αποστείρωση και η πιστοποίηση της στεριότητας έχει μεγάλη σημασία για την παρασκευή φαρμακευτικώνσκευασμάτων και υλικών και αποτελεί αντικείμενο φαρμακευτικής πρακτικής. Η αποστείρωση είναι υποχρεωτική στα οφθαλμικά και παρεντερικά σκευάσματα, κλύσματα, σύριγγες, βελόνες, χειρουργικά εργαλεία και γενικά σε οποιοδήποτε προϊόν ή αντικείμενο πρόκειται να έρθει σε άμεση επαφή με το κυκλοφορικό σύστημα.

Αντισηψία είναι η εφαρμογή αντιμικροβιακών ουσιών, **των αντισηπτικών**, τοπικά σε ζωντανούς ιστούς με σκοπό την πρόληψη της λοίμωξης.

Απολύμανση είναι η εφαρμογή αντιμικροβιακών ουσιών, **των απολυμαντικών**, σε χώρους και αντικείμενα με σκοπό την καταστροφή ή αναστολή της ανάπτυξης μικροοργανισμών, ώστε αυτοί να μην μπορούν να προκαλέσουν μόλυνση.

Η δυσκολία της αποστείρωσης οφείλεται στο γεγονός ότι τα μικρόβια είναι παρόντα παντού στο περιβάλλον και οι απαιτήσεις των διαφόρων μικροβίων ποικίλουν λόγω των ιδιομορφιών στην ανάπτυξη και την αντοχή τους. Άλλα μικρόβια αναπτύσσονται σε χαμηλές θερμοκρασίες (0-10°C), άλλα απαιτούν ψηλότερες θερμοκρασίες (50-60°C), άλλα αναπτύσσονται παρουσία αέρα (αερόβια) και άλλα απουσία αέρα (αναερόβια). Επίσης στην αποστείρωση ιδιαίτερες δυσκολίες προκαλεί ο σχηματισμός ανθεκτικών σπόρων των μικροβίων και η μεταβολή της ανθεκτικότητάς τους λόγω μετάλλαξης. Για τον λόγο αυτό, οι σημερινές μέθοδοι αποστείρωσης μπορεί να μην επαρκούν στο μέλλον.

Παράγοντες που επηρεάζουν την αντίσταση των μικροοργανισμών

Οι παράγοντες αυτοί είναι:

1. Το pH υδατικών διαλυμάτων ή εναιωρημάτων. Ουδέτερο pH αυξάνει την αντίσταση των μικροβίων, ενώ αντίθετα υψηλή οξύτητα ή αλκαλικότητα έχουν βακτηριοκτόνο δράση.

2. Η παρουσία ενώσεων, όπως πρωτεϊνών, σακχάρων, λιπών, ελαίων κλπ. στο σκεύασμα για αποστείρωση δυσκολεύει την καταστροφή των μικροβίων, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται θερμικές μέθοδοι. Αυτό συμβαίνει γιατί υπολείμματα των ενώσεων αυτών μπορεί να παγιδεύσουν μέσα στη μάζα τους κατά την αποξήρανσή τους αριθμό μικροβίων και έτσι η αποστείρωση γίνεται δυσκολότερη.

3. Ο σχηματισμός βακτηριδιακών σπόρων από τα βακτηρίδια αποτελεί τον σπουδαιότερο παράγοντα που επηρεάζει την αντίσταση των μικροοργανισμών. Ο σχηματισμός των σπόρων θεωρείται φάση του κύκλου της ζωής του βακτηριδίου. Οι βακτηριδιακοί σπόροι έχουν πολύ μεγαλύτερη αντίσταση από το μητρικό κύτταρο, αφού προέρχονται από τη διαφοροποίηση του μητρικού κυττάρου και κάνουν την αποστείρωση δυσκολότερη. Η αποτελεσματικότητα μιας μεθόδου αποστείρωσης κρίνεται από την επίδρασή της στους σπόρους των βακτηριδίων και αυτό διότι τα γένη *Clostridium* και *Bacillus* που σχηματίζουν σπόρους, υπάρχουν στα σωματίδια της σκόνης που αιωρούνται στην ατμόσφαιρα, έτοιμα να μολύνουν το φαρμακευτικό παρασκεύασμα.

Για την **αποστείρωση απαιτείται κάποιος χρόνος ο οποίος εξαρτάται από τον αρχικό αριθμό των μικροβίων και το ρυθμό θανάτωσής τους**. Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των μικροβίων σε ένα σκεύασμα, τόσο μεγαλύτερος χρόνος απαιτείται για την αποστείρωσή του. Ειδικές μελέτες έχουν καθορίσει ορισμένες σταθερές, οι οποίες δείχνουν την ευαισθησία των μικροοργανισμών. Με βάση αυτές, μπορεί να προσδιοριστεί ο απαιτούμενος χρόνος και να προγραμματισθούν οι συνθήκες για την αποτελεσματικότητα της αποστείρωσης.

Ο έλεγχος της επιτυχίας της αποστείρωσης γίνεται μετά το τέλος της διαδικασίας και περιλαμβάνει:

- Έλεγχος εάν οι συνθήκες που είχαν προγραμματισθεί, επικρατούσαν πράγματι σε καθόλη την διάρκεια της αποστείρωσης. Ο έλεγχος γίνεται με την βοήθεια βακτηριολογικών και χημικών δεικτών.
- Έλεγχος στεριότητας για διαπίστωση της επιτυχίας της αποστείρωσης. Αυτός έχει ιδιαίτερη σημασία για τα προϊόντα που παράγονται με την άσηπτη τεχνική.

2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΣΗΣ

Οι διάφορες μέθοδοι αποστείρωσης που εφαρμόζονται σήμερα περιλαμβάνουν **θερμότητα, ακτινοβολίες, χημικά μέσα ή διήθηση**. Οι μέθοδοι αποστείρωσης διακρίνονται σε:

A. Φυσικές μεθόδους και

B. Χημικές μεθόδους

A. Οι φυσικές μέθοδοι διακρίνονται ως εξής:

A. Φυσικές μέθοδοι	
Θερμικές	Μη θερμικές
α) Ξηρή θερμότητα	α) Διήθηση
β) Υγρή θερμότητα	β) Ακτινοβολίες

B. Οι χημικές μέθοδοι διακρίνονται ως εξής:

B. Χημικές μέθοδοι
Αποστείρωση με αέρια
α) Αιθυλενοξείδιο
β) Φορμαλδεΰδη
γ) Προπυλενοξείδιο
δ) β-Προπιολακτόνη

A. Φυσικές μέθοδοι

1. Θερμικές μέθοδοι

α) Ξηρή θερμότητα

Όλοι οι μικροοργανισμοί καταστρέφονται με την επίδραση θερμότητας όταν επιλέγεται η σωστή θερμοκρασία και ο κατάλληλος χρόνος έκθεσης για τον καθένα.

Η αιτία της μικροβιακής καταστροφής με την ξηρή θερμότητα θεωρείται η οξειδωση βασικών κυτταρικών συστατικών των μικροβίων μετά από αφυδάτωση. Σημαντικές παράμετροι στην αποστείρωση με ξηρή θερμότητα είναι η εκλογή του χρόνου έκθεσης και της θερμοκρασίας η οποία θα απαιτηθεί. Γενικά η θερμοκρασία αυξάνει, όσο ελαττώνεται ο απαιτούμενος χρόνος αποστείρωσης και αντίστροφα. Υψηλές θερμοκρασίες μπορούν να αλλοιώσουν ή να καταστρέψουν το προϊόν, ενώ χαμηλές θερμοκρασίες αυξάνουν το κόστος και μειώνουν την ταχύτητα της όλης παραγωγής. Επομένως η τελική εκλογή του ζεύγους τιμών θερμοκρασίας και χρόνου αποβλέπει σε στείρο παρασκεύασμα, χωρίς καμία αλλοίωση από τη θερμοκρασία, με την ταχύτερη και οικονομικότερη μέθοδο.

Η αποστείρωση με ξηρή θερμότητα γίνεται σε κλιβάνους θερμού αέρα, οι οποίοι θερμαίνονται ηλεκτρικά και η σταθεροποίηση της θερμοκρασίας επιτυγχάνεται με ανεμιστήρα. Τα αποστειρωμένα υλικά πρέπει να βρίσκονται σε κάποια απόσταση μεταξύ τους για να ρέει ανεμπόδιστα ο θερμός αέρας. Η θερμοκρασία επιλέγεται ανάλογα με την αντοχή του υλικού. Μετά το κλείσιμο του κλι-

βάνου η θερμοκρασία παρακολουθείται από ενσωματωμένο θερμόμετρο και ο χρόνος έκθεσης αρχίζει να μετράει μόλις επιτευχθεί η επιθυμητή θερμοκρασία. Μετά το τέλος χρόνου έκθεσης ο κλίβανος αφήνεται να ψυχθεί και στη συνέχεια το περιεχόμενο μεταφέρεται γρήγορα σε χώρο αποθήκευσης του οποίου η ατμόσφαιρα είναι επαρκώς καθαρή. Ο συνολικός κύκλος της ξηρής αποστείρωσης περιλαμβάνει τους χρόνους προθέρμανσης, αποστείρωσης και επαναφοράς του υλικού στην θερμοκρασία περιβάλλοντος 20-22°C.

Η αποστείρωση με ξηρή θερμότητα χρησιμοποιείται για την αποστείρωση ουσιών και υλικών σταθερών σε θερμοκρασίες μεγαλύτερες των 120°C. Η μέθοδος περιλαμβάνει την αποστείρωση γυάλινων και μεταλλικών αντικειμένων, εργαλείων και υλικών χειρουργείου, σκονών, ελαίων, άνυδρων υλικών καθώς και υλικών τα οποία δεν μπορούν να αποστειρωθούν με υγρή θερμότητα, επειδή προσβάλλονται από την υγρασία.

Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί ο μεγάλος χρόνος έκθεσης και η υψηλότερη θερμοκρασία η οποία απαιτείται σε σχέση με την θερμοκρασία που απαιτείται για την αποστείρωση με υγρή θερμότητα.

β) Υγρή Θερμότητα

Ο συνδυασμός υγρασίας και θέρμανσης διευκολύνει σημαντικά την καταστροφή των μικροοργανισμών. Η καταστροφή των μικροοργανισμών με όλες τις μορφές υγρής θερμότητας οφείλεται στη μετουσίωση και την υδρόλυση των πρωτεϊνών και νουκλεϊνικών οξέων του μικροβιακού κυττάρου. Η επίδραση αυτή στα μικρόβια έχει μεγαλύτερη καταστρεπτική ικανότητα από την οξειδωτική δράση της ξηρής θερμότητας και οι συνθήκες της αποστείρωσης είναι ηπιότερες. Οι διάφορες Φαρμακοποιίες ορίζουν τις συνθήκες αποστείρωσης κατά περίπτωση.

Η αποστείρωση με υγρή θερμότητα γίνεται με νερό και με τις ακόλουθες μορφές:

α) Θερμό νερό θερμοκρασίας (80-90°C)

β) Νερό σε θερμοκρασία βρασμού (98-100°C)

γ) Ατμός σε ατμοσφαιρική πίεση

δ) Ατμός υπό πίεση

α) Η αποστείρωση με νερό σε θερμοκρασία 80-90°C. Περιλαμβάνει την εμβάπτιση θερμοευαίσθητων υλικών σε νερό θερμοκρασίας 80-90°C το οποίο περιέχει βακτηριοκτόνα, όπως η χλωροκρεσόλη και ο νιτρικός φαινυλνυδράργυρος. Η μέθοδος χρησιμοποιείται σπάνια και δεν εξασφαλίζει στείριότητα 100%.

β) Η αποστείρωση με νερό σε θερμοκρασία βρασμού (98-100°C) απαιτεί και **προσθήκη βακτηριοκτόνου**. Η μέθοδος περιλαμβάνει θέρμανση του διαλύματος της ουσίας που θα αποστειρωθεί στους 100°C για 30 λεπτά, με προσθήκη βακτηριοκτόνου. Τα βακτηριοκτόνα που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η χλωροκρεσόλη και ο νιτρικός φαινυλνυδράργυρος, χλωριούχο βενζαλκόνιο, κλπ.

Η μέθοδος πλεονεκτεί λόγω της χαμηλής θερμοκρασίας που χρησιμοποιείται

και της απλής και οικονομικής συσκευής που μπορεί να είναι οποιοσδήποτε κατάλληλος βραστήρας. Είναι πολύ χρήσιμη για εργαλεία και διαλύματα φαρμάκων που είναι ευαίσθητα σε θερμοκρασίες άνω από 100°C. Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η ασυμβατότητα των βακτηριοκτόνων με ορισμένα φάρμακα και η μείωση της δραστηριότητας των βακτηριοκτόνων στα ελαιώδη διαλύματα.

γ-δ) Αποστείρωση με ατμό. Στην πράξη για την αποστείρωση χρησιμοποιείται κυρίως ο **κορεσμένος ατμός**. Και σε αυτήν την μέθοδο απαιτείται εκλογή του κατάλληλου ζεύγους τιμών θερμοκρασίας και χρόνου έκθεσης. Η αποστείρωση με κορεσμένο ατμό γίνεται σε ειδικές συσκευές που ονομάζονται **αυτόκλειστα (autoclave)** και υπάρχουν σε διάφορους τύπους. Τα αυτόκλειστα εξασφαλίζουν ότι το υλικό για αποστείρωση διαπερνάται από ξηρό, κορεσμένο υδρατμό, ελαχιστοποιείται ο σχηματισμός υπέρθερμου υδρατμού και ο αέρας απομακρύνεται αποτελεσματικά.

Οι πιο συνηθισμένοι τύποι αυτοκλείστων είναι:

- Εργαστηριακό αυτόκλειστο (Laboratory autoclave). Νερό που έχει τοποθετηθεί στον πυθμένα της συσκευής βράζει και ο υδρατμός που παράγεται εκτοπίζει τον αέρα από τον θάλαμο αποστείρωσης μέσα από στρόφιγγα διαφυγής αέρα. Μετά την ολοκλήρωση του καθορισμένου χρόνου αποστείρωσης στη επιθυμητή θερμοκρασία, ο θάλαμος αφήνεται να ψυχθεί και να μηδενιστεί η διαφορά εξωτερικής και εσωτερικής πίεσης. Τότε ανοίγεται η στρόφιγγα διαφυγής αέρα, ώστε να αποφευχθεί η δημιουργία εσωτερικής υποπίεσης και συνεχίζεται η ψύξη.
- Αυτόκλειστο καθοδικής εκτόπισης ή κατακόρυφης αντικατάστασης του αέρα (Downward displacement autoclave). Ο υδρατμός παράγεται εξωτερικά υπό υψηλή πίεση, εισάγεται από το άνω μέρος στον θάλαμο αποστείρωσης και ο αέρας εκτοπίζεται προς τα κάτω και απομακρύνεται μέσα από βαλβίδα.
- Αυτόκλειστο υψηλού κενού (High vacuum autoclave). Σε αυτήν την συσκευή επιτυγχάνεται ταχύτατη αποστείρωση των υλικών. Ο αέρας απομακρύνεται από τον θάλαμο με αντλία κενού, εισάγεται υδρατμός συνήθως 135°C με πίεση 32 psi για 3-3,5 λεπτά και επιτυγχάνεται η αποστείρωση. Στο τέλος της διαδικασίας, διαβιβάζεται αποστειρωμένος αέρας ώστε να αποκατασταθεί η ατμοσφαιρική πίεση.

Παράγοντες που επηρεάζουν την αποστείρωση με υγρή θερμότητα

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την αποστείρωση με υγρή θερμότητα είναι:

- Η σύσταση του ατμού. Καταλληλότερος είναι ο κορεσμένος ατμός. Ο υπέρθερμος ατμός έχει αποστειρωτικές ιδιότητες όταν υπερβαίνει κατά 5°-100°C την θερμοκρασία του κορεσμένου ατμού. Ο υγρός κορεσμένος ατμός μπορεί να βλάψει το υλικό που αποστειρώνεται λόγω των σταγονιδίων που περιέχει.
- Η παρουσία αέρα κατά την αποστείρωση μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την πτώση της θερμοκρασίας του κορεσμένου ατμού. Όταν χρησιμοποιείται αέρας

για την αποκατάσταση της πίεσης ή την ξήρανση, αυτός θα πρέπει να έχει περάσει από ειδικά φίλτρα ώστε να είναι αποστειρωμένος.

- Η διαδικασία ψύξης μετά το τέλος της αποστείρωσης

2. Μη Θερμικές μέθοδοι

α) Αποστείρωση με διήθηση

Με τη μέθοδο αυτή οι μικροοργανισμοί δεν θανατώνονται αλλά **απομακρύνονται φυσικά** από το προς αποστείρωση διάλυμα ή αέριο με **διήθηση** μέσα από ειδικά φίλτρα, μικροβιοκρατείς ηθμούς. Το μέγεθος των πόρων των φίλτρων αυτών είναι μικρότερο από το μέγεθος των μικροοργανισμών και έτσι τους απομακρύνουν από το διάλυμα με κατακράτηση στην επιφάνειά του (σαν κόσκινο). Ο ηθμός δεν πρέπει να προσροφά συστατικά του διαλύματος ή του αερίου, ούτε να αποδίδει σε αυτό δικά του συστατικά.

Η μέθοδος είναι χρήσιμη για αέρια ή για υδατικά ενέσιμα διαλύματα που περιέχουν θερμοευαίσθητα φάρμακα. Απαραίτητη προϋπόθεση τα φάρμακα αυτά να είναι σταθερά σε κατάσταση διαλύματος. Η μέθοδος προσφέρεται για γρήγορη και οικονομική εφαρμογή στο φαρμακείο, για παράδειγμα στην παρασκευή οφθαλμικών διαλυμάτων.

Για την επιτυχία της μεθόδου είναι σκόπιμη η εφαρμογή άσηπτης τεχνικής στο περιβάλλον μέσα στο οποίο γίνεται η διήθηση. Επίσης όταν επιτρέπεται από την φύση τουσκευάσματος, συνιστάται η προσθήκη κάποιου βακτηριοστατικού παράγοντα στο διάλυμα. Για το σκοπό αυτό πρέπει:

- Ο ατμοσφαιρικός αέρας να έχει υποστεί κατεργασία για την απομάκρυνση της αιωρούμενης σκόνης και να έχει αποστειρωθεί.
- Όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην εργασία πρέπει να έχουν αποστειρωθεί επιμελώς
- Το προσωπικό πρέπει να λαμβάνει ανάλογες προφυλάξεις εφαρμόζοντας τις απαιτήσεις της άσηπτης τεχνικής.

Για αποτελεσματική αποστείρωση συνιστάται η διήθηση να γίνεται με φίλτρα- μικροβιοκρατείς ηθμούς με μέγεθος πόρων $<0.22\mu\text{m}$, αφού τα βακτηρίδια έχουν μέγεθος μικρότερο από $0.2\mu\text{m}$ και οι σπόροι τους $0.5\mu\text{m}$. Φίλτρα διήθησης μιας ή πολλαπλών χρήσεων, υπάρχουν από διάφορα υλικά σε πολλούς τύπους, όπως

- Φίλτρα από πορώδη πορσελάνη με διάφορα μεγέθη πόρων (πάχους /διαμέτρου)
- Φίλτρα από γη διατόμων
- Φίλτρα από αμύγδαλο συμπιεσμένο με κυτταρίνη
- Φίλτρα από συντηγμένο γυαλί
- Φίλτρα από μεμβράνες με υλικό νιτρικούς ή οξικούς εστέρες της κυτταρίνης, πλαστικά πολυμερή, Teflon, κλπ, με μορφή δίσκων ή κυλίνδρων μιας χρήσης

Πλεονεκτήματα της αποστείρωσης με διήθηση αποτελούν:

- Η ταχύτητα της μεθόδου ιδιαίτερα για μικρές ποσότητες
- Η δυνατότητα αποστείρωσης θερμοευαίσθητων διαλυμάτων
- Η απομάκρυνση οποιουδήποτε μικροοργανισμού ζωντανού ή νεκρού και κάθε άλλου σωματιδίου στο διάλυμα
- Η σχετική απλότητα των συσκευών που χρησιμοποιούνται

Μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν:

- Η παρουσία ρωγμής στο φίλτρο που δύσκολα ελέγχεται οπτικά
- Διαλύματα με υψηλό ιξώδες εμποδίζονται να διέλθουν από τα φίλτρα
- Μερικά φίλτρα μπορεί να απορροφούν συστατικά από το διάλυμα όπως η γη διατόμων
- Μερικά φίλτρα μπορεί να αλκαλοποιούν το υδατικό διάλυμα όπως τα φίλτρα αμιάντου

β) Αποστείρωση με ακτινοβολίες.

Στην αποστείρωση με ακτινοβολία χρησιμοποιούνται αφενός ακτινοβολίες ηλεκτρομαγνητικής φύσης υπεριώδεις και ακτινοβολία γ, και αφετέρου ακτινοβολίες σωματιδιακής φύσης με ηλεκτρόνια υψηλών ταχυτήτων όπως η ακτινοβολία β. Οι ακτινοβολίες β και γ είναι υψηλής ενέργειας και ανήκουν στις ιονίζουσες ακτινοβολίες. Η αποστείρωση με ακτινοβολία γίνεται σε χαμηλές θερμοκρασίες και εφαρμόζεται στην αποστείρωση θερμοευαίσθητων υλικών και αντικειμένων.

➤ Υπεριώδης ακτινοβολία

Η υπεριώδης ακτινοβολία (UV ακτινοβολία) εκτείνεται στην περιοχή του φάσματος από 15 – 330 nm, αλλά αντιμικροβιακή δραστηριότητα εμφανίζει η περιοχή από 220-280 nm. Η καταστροφή των μικροβίων από υπεριώδη ακτινοβολία οφείλεται στην εκλεκτική απορρόφησή της από συστατικά του πυρήνα του μικροβιακού κυττάρου. Εκεί παρεμποδίζει την αντιγραφή των χρωμοσωμάτων και οδηγεί σε διαταραχή βασικών χημικών ενδοκυττάριων αντιδράσεων, προκαλώντας τον θάνατο του μικροβίου. Η μικροβιοκτόνος αποτελεσματικότητα της υπεριώδους ακτινοβολίας εξαρτάται από το είδος του μικροοργανισμού και επιπλέον είναι συνάρτηση της έντασης και του χρόνου έκθεσης σε αυτή. Οι σπόροι είναι πιο ανθεκτικοί από τους μικροοργανισμούς και οι μύκητες από τα βακτηρίδια.

Η υπεριώδης ακτινοβολία για την αποστείρωση παράγεται από ειδικές λυχνίες ατμών υδραργύρου που εκπέμπουν ακτινοβολία στα 253,7 nm και χρησιμοποιούν ειδικό γυαλί για να διέρχεται η ακτινοβολία.

Κυριότερη **εφαρμογή της υπεριώδους ακτινοβολίας** είναι η ακτινοβόληση χώρων για την δημιουργία άσηπτων συνθηκών. Η αποστείρωση των επιφανειών αυτών των χώρων περιορίζεται σε αυτές που έρχονται σε άμεση επαφή και η αποστείρωση του αέρα γίνεται με ακτινοβόληση του αέρα, είτε πριν την είσοδό του στο χώρο της άσηπτης εργασίας, είτε μετά. Επίσης η υπεριώδης ακτινοβολία

έχει εφαρμοσθεί για την αποστείρωση του νερού που θα χρησιμοποιηθεί στην παρασκευή στείρων φαρμακευτικών προϊόντων, με την προϋπόθεση ότι το πάχος της μάζας του νερού είναι αυστηρά καθορισμένο.

Εκτός από τα παραπάνω οι υπεριώδεις ακτίνες έχουν χρησιμοποιηθεί για την ασηψία χώρων σε νοσοκομεία, σχολεία κλπ., για την **αποφυγή μετάδοσης μολυσματικών ασθενειών**. Έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης για την **αδρανοποίηση ιών και βακτηριδίων** κατά την παρασκευή των εμβολίων.

Βασικό μειονέκτημα της υπεριώδους ακτινοβολίας είναι ότι έχει μικρή διεισδυτική ικανότητα και δεν είναι αποτελεσματική σε ορισμένες περιπτώσεις. Έτσι για παράδειγμα η αιωρούμενη σκόνη δημιουργεί προστατευτικό κάλυμμα επάνω στα αιωρούμενα μικροβία, τα οποία υπάρχουν σε πολλά σημεία του χώρου και δεν βρίσκονται σε άμεση επίδραση της ακτινοβολίας. Γι' αυτό πρέπει ο αέρας του χώρου που πρόκειται να αποστειρωθεί να έχει υποστεί διήθηση με φίλτρα για την κατακράτηση των σωματιδίων της σκόνης. Επίσης μεγάλη υγρασία απορροφά την ακτινοβολία με αποτέλεσμα αυτή να μην είναι αποτελεσματική, για αυτό η υγρασία του χώρου δεν πρέπει να ξεπερνά το 50%. Η υπεριώδης ακτινοβολία δεν χρησιμοποιείται για αποστείρωση ιατρικών αντικειμένων ή φαρμακευτικώνσκευασμάτων.

Τα προσωπικό που εργάζεται σε χώρους με UV ακτινοβολία πρέπει να προφυλάσσεται, διότι οι ακτίνες UV προκαλούν ερυθρήματα στο δέρμα και ισχυρό ερεθισμό των οφθαλμών.

➤ **Ιονίζουσες ακτινοβολίες**

Όλοι οι τύποι ακτινοβολιών διαθέτουν το απαραίτητο ποσό ενέργειας για να προκαλέσουν ιονισμό. Για τους σκοπούς όμως της αποστείρωσης μόνο οι ακτίνες γ και τα ηλεκτρόνια υψηλών ταχυτήτων δηλαδή η ακτινοβολία β, εκπληρώνουν τους όρους που είναι απαραίτητοι:

- Έχουν αρκετή διαπερατότητα
- Δεν προκαλούν μεγάλες αλλοιώσεις στα ακτινοβολούμενα υλικά
- Έχουν υψηλή αποστειρωτική ικανότητα
- Είναι δυνατόν να παραχθούν σε μεγάλη κλίμακα για την αποστείρωση

Η ακτινοβολία γ λαμβάνεται από ραδιενεργά ισότοπα κοβαλτίου και καυσίου. Τα ηλεκτρόνια υψηλών ταχυτήτων παράγονται από μία συνήθη πηγή ηλεκτρονίων και στην συνέχεια επιταχύνονται με κατάλληλα συστήματα.

Η καταστρεπτική επίδραση των ιονιζουσών ακτινοβολιών οφείλεται στον ιονισμό των κυτταρικών συστατικών των μικροβίων τον οποίο προκαλούν όταν απορροφηθούν από αυτά. Ο ιονισμός αυτός οδηγεί σε πλήρη αποδιοργάνωση του ενζυματικού μηχανισμού του μικροβίου και στην πρόκληση μεταλλάξεων που οδηγούν στον θάνατο του μικροοργανισμού. Η ευαισθησία του μικροοργανισμού στην ιονίζουσα ακτινοβολία ποικίλει. Την μεγαλύτερη ευαισθησία παρουσιάζουν τα Gram αρνητικά βακτηρίδια και μικρότερη οι ιοί και οι σπόροι. Οι μύκητες και

τα Gram θετικά βακτηρίδια παρουσιάζουν ενδιάμεση ευαισθησία.

Η αντίσταση των μικροοργανισμών με αυτή τη μέθοδο αποστείρωσης είναι μεγαλύτερη σε υψηλή ξηρότητα και σε ατμόσφαιρα αζώτου ή από κενό, δηλαδή σε απουσία οξυγόνου. Η αντίσταση είναι μικρότερη με παρουσία οξυγόνου και σε υψηλές θερμοκρασίες. Τα αποτελέσματα της ακτινοβολίας είναι αθροιστικά και η δόση μπορεί να χορηγηθεί τμηματικά

Οι ιονίζουσες ακτινοβολίες χρησιμοποιούνται κυρίως βιομηχανικά για την αποστείρωση πολλών θερμοευαίσθητων από πλαστικό ή καουτσούκ προϊόντων, ιατρικών αντικειμένων και εξοπλισμού, όπως είναι σύριγγες, καθετήρες, γάντια ράμματα, αυτοκόλλητοι επίδεσμοι, τρυβλία petri, χειρουργικά εξαρτήματα, κλπ.. Η μέθοδος βρίσκει εφαρμογή σε αποστείρωσεις ιστών όπως μετά από χειρουργική αφαίρεση κακοήθων όγκων και πλάσματος αίματος. Επίσης βιταμίνες, ορμόνες και αντιβιοτικά έχουν αποστειρωθεί με ακτινοβολία. Δεν μπορούν να αποστειρωθούν φαρμακευτικά σκευάσματα και κυρίως υδατικά διαλύματα φαρμάκων λόγω της εκτεταμένης διάσπασης ή αδρανοποίησης του φαρμάκου που προκαλείται από την ραδιόλυση του νερού.

Για να ελαττωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναπτυχθεί ποικίλες τεχνικές, οι οποίες εφαρμόζονται κυρίως στην αποστείρωση τροφίμων και έχουν σκοπό την ελάττωση του προκαλούμενου βαθμού ιονισμού.

B. Χημικές μέθοδοι

Αποστείρωση με αέρια

Πολλά στερεά υλικά, αλλά και **φαρμακευτικές ουσίες** ευρισκόμενες **σε στερεά κατάσταση** αποστειρώνονται όταν εκτίθενται στην επίδραση ενός χημικού αερίου τοξικού για τα μικρόβια. Η αποστείρωση με αέρια έχει πρακτική εφαρμογή κυρίως σε απολυμάνσεις χώρων, εργαλείων και άλλων υλικών και λιγότερο σε αποστείρωση φαρμακευτικών προϊόντων. Με την μέθοδο αυτή αποστειρώνονται στερεές μορφές δραστικών συστατικών, ενζύμων, αντιβιοτικών, εάν εξασφαλίζεται ότι αυτές δεν αντιδρούν χημικά με το αέριο που χρησιμοποιείται. Δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν αέρια για να αποστειρωθούν διαλύματα, αλοιφές και άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές στις οποίες δεν μπορεί να εισέλθει το αέριο.

Σε αντίθεση με τη θερμότητα οι σπόροι των βακτηρίων παρουσιάζουν σχετικά μικρή ανθεκτικότητα περίπου 5 φορές σε σχέση με τις μορφές των βακτηρίων.

Η εφαρμογή της μεθόδου απαιτεί ειδικούς θαλάμους στους οποίους ελέγχεται η θερμοκρασία, η υγρασία, η συγκέντρωση του αερίου και ο χρόνος έκθεσης της ουσίας που αποστειρώνεται. Οι ιδιότητες που πρέπει να έχει το αέριο είναι:

- Να διαχέεται εύκολα, να διεισδύει σε βάθος και να απομακρύνεται γρήγορα και πλήρως στο τέλος της αποστείρωσης
- Να είναι άκαυστο

- Να μην είναι εκρηκτικό
- Να είναι αβλαβές
- Να είναι οικονομικό
- Να αποθηκεύεται εύκολα

Τα σημαντικότερα αέρια που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αποστείρωση χώρων ή υλικών είναι το **αιθυλενοξειδίο (ΕΤΟ)**, η **φορμαλδεΐδη**, το **προπυλενοξειδίο** και η **προπιολακτόνη**.

α) Αιθυλενοξειδίο (ΕΤΟ)

Το αέριο που χρησιμοποιείται κυρίως είναι το αιθυλενοξειδίο (ΕΤΟ). Το ΕΤΟ ασκεί ισχυρή **αντιμικροβιακή δράση**, δεσμεύοντας βασικές ομάδες των κυριότερων συστατικών του μικροβιακού κυττάρου. Η **αντίσταση** των μικροβίων στο ΕΤΟ επηρεάζεται από την θερμοκρασία, το χρόνο έκθεσης και τη συγκέντρωση του αερίου, την σχετική υγρασία, το είδος του υποστρώματος και το είδος του μικροβίου. Σε χαμηλή υγρασία 10%, η μικροβιοκτόνος δράση του ΕΤΟ είναι πολύ μικρή, ενώ για υγρασία 30-50% εμφανίζει το μέγιστο της δράσης του.

Βασικό **μειονέκτημα** του αερίου αιθυλενοξειδίου είναι ο σχηματισμός εκρηκτικών μιγμάτων με το οξυγόνο του αέρα όταν βρίσκεται σε αναλογία μεγαλύτερη από 3% στον αέρα. Για το λόγο αυτό το αιθυλενοξειδίο χρησιμοποιείται σε μίγμα με αδρανή αέρια και κυρίως αλογονωμένους υδρογονάνθρακες όπως CCl_3F . Για να αποφεύγονται τα εκρηκτικά μίγματα με τον αέρα στο θάλαμο αποστείρωσης δημιουργείται κενό πριν την εισαγωγή του μίγματος των αερίων.

Άλλο **μειονέκτημα** του ΕΤΟ είναι η τάση του να προσροφάται από τα διάφορα υλικά και γι' αυτό πρέπει να απομακρύνεται μετά το τέλος της αποστείρωσης. Τα πλαστικά και ιδιαίτερα το πολυβινυλοχλωρίδιο προσροφούν μεγάλα ποσά ΕΤΟ μέσα στη μάζα τους και λόγω της μεγάλης τοξικότητας του αερίου δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αν δεν απομακρυνθεί αυτό. Η απομάκρυνση επιτυγχάνεται με διατήρηση των υλικών σε ατμόσφαιρα κενού επί 2ώρες αμέσως μετά την αποστείρωση. Η πλήρης απομάκρυνση του αερίου από τα υλικά με καλό αερισμό επιβάλλεται, γιατί μπορεί να προκαλέσει δερματίτιδες και αιμολυτικά φαινόμενα με την εξωτερική και εσωτερική χρήση των υλικών αντίστοιχα.

β) Φορμαλδεΐδη

Η φορμαλδεΐδη υστερεί απέναντι στο ΕΤΟ ως προς τη διαπερατότητα. Σε επαφή με οργανικές ενώσεις είναι πολύ ερεθιστική και απομακρύνεται δύσκολα από τα υλικά λόγω της προσροφητικότητάς της. Για αυτό η χρήση της περιορίζεται στην απολύμανση χώρων που είναι ύποπτοι φορείς μολυσματικών ασθενειών. Χρησιμοποιείται είτε με τη μορφή δισκίων παραφορμαλδεΐδης, τα οποία θερμαίνονται και αναδίδουν τους ατμούς της, είτε με τη μορφή διαλύματος το οποίο αναδίδει ατμούς με προσθήκη KMnO_4 .

γ) Προπυλενοξειδίο

Είναι περισσότερο εύχρηστο από το αιθυλενοξειδίο και λιγότερο εκρηκτικό, αλλά απαιτούνται μεγαλύτερες συγκεντρώσεις για αποστείρωση.

δ) Προπιολακτόνη

Οι ατμοί της έχουν υψηλή βακτηριοκτόνο επίδραση, αλλά καταστρέφουν και τα πλαστικά. Η χρήση της έχει ανασταλεί διότι υπάρχουν υποψίες ότι προκαλεί καρκίνο στο δέρμα πειραματόζων.

3. ΑΣΗΠΤΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

Η **άσηπτη τεχνική** αποτελεί μία τεχνική και **όχι μέθοδο αποστείρωσης**. Με την άσηπτη τεχνική παρασκευάζεται ένα φαρμακευτικό σκεύασμα κάτω από συνθήκες που είναι προσεκτικά οργανωμένες και ελεγχόμενες, έτσι ώστε να προλαμβάνεται η είσοδος μικροοργανισμών και αδρανών σωματιδίων στο σκεύασμα αυτό. Η παρασκευή αυτών των σκευασμάτων είναι δύσκολη και ακριβή διαδικασία η οποία απαιτεί κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό, ειδικά σχεδιασμένο εξοπλισμό και ελεγχόμενο περιβάλλον εργασίας. Η άσηπτη τεχνική επιβάλλεται όταν λόγω της φύσης της φαρμακευτικής ουσίας δεν είναι δυνατόν αυτή να αποστειρωθεί στον τελικό περιέκτη με θέρμανση, όπως για παράδειγμα η άσηπτη τεχνική ακολουθείται κατά την αποστείρωση με διήθηση.

Τα προϊόντα που παράγονται με αυτή την τεχνική αναφέρονται σαν «**ασηπτικώς παρασκευαζόμενα**» και παράγονται σε «**ασηπτικούς χώρους**». Ο ασηπτικός χώρος είναι ένας καθαρός χώρος ο οποίος έχει σχεδιαστεί, κατασκευασθεί και χρησιμοποιείται έτσι, ώστε να παρεμποδίζεται η μικροβιακή μόλυνση του προϊόντος. Οι μικροοργανισμοί και τα αδρανή σωματίδια λαμβάνονται υπόψη κατά την σχεδίαση αυτών των καθαρών χώρων. Οι πιθανές **πηγές επιμόλυνσης των ασηπτικών (καθαρών) χώρων είναι:**

- **Η ατμόσφαιρα.** Η ατμόσφαιρα περιέχει τεμαχίδια σκόνης τα οποία μεταφέρουν μικροοργανισμούς. Επιπλέον σε κλειστούς χώρους περιέχει και μικρόβια ανθρώπινης προέλευσης στον αέρα από το δέρμα και τα ρούχα, αλλά και που εκσφενδονίζονται με την ομιλία, τον βήχα και το φτάρνισμα. Για να αποφευχθεί η αύξηση του αριθμού των μικροβίων ο αερισμός των ασηπτικών χώρων γίνεται με κατάλληλο σύστημα, έτσι ώστε ο αέρας να απαλλάσσεται από μικροοργανισμούς περνώντας μέσα από μικροβιοκρατείς ηθμούς. Η πίεση στους άσηπτους χώρους είναι λίγο μεγαλύτερη της ατμοσφαιρικής. Το καλύτερο σύστημα αερισμού για τους χώρους αυτούς αποτελεί το «Laminar-air flow», δηλαδή ρεύμα αέρος που εισέρχεται στον άσηπτο χώρο με ομοιόμορφη ταχύτητα και μορφή παράλληλων στρωμάτων, μέσω ενός ηθμού HEPA, ο οποίος έχει μεγάλη ικανότητα κατακράτησης των αιωρούμενων σωματιδίων. Λαμπτήρες υπεριώδους ακτινοβολίας τοποθετημένοι κατάλληλα σαρώνουν τον χώρο και εξασφαλίζουν την απολύμανσή του.
- **Το προσωπικό.** Το δέρμα, τα μαλλιά και τα ρούχα των εργαζομένων στους καθαρούς χώρους αποτελούν πηγή σωματιδιακής ή μικροβιακής επιμόλυνσης. Για αυτό και τα πρόσωπα που εργάζονται στο χώρο φορούν αποστειρωμένη

ενδυμασία η οποία περιλαμβάνει και κάλυμμα της κεφαλής, μάσκα προσώπου, καλύμματα ποδιών και γάντια μιας χρήσης. Η όλη στάση του προσωπικού, η εμπειρία, η προσοχή και η κατανόηση των προβλημάτων της τεχνικής, καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την παρουσία ή όχι μικροοργανισμών στα τελικά προϊόντα.

- **Οι πρώτες ύλες.** Όλα τα υλικά που εισάγονται στον χώρο πρέπει να είναι στείρα. Το νερό μπορεί να γίνει πηγή επιμόλυνσης εάν έχει δεν επεξεργαστεί και αποθηκευτεί σωστά. Η φύση και η προέλευση των συστατικών, ιδιαίτερα στα φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορεί να αποτελέσουν πηγή μικροβιακής μόλυνσης, σε αντίθεση με τα συνθετικά παραγόμενα φάρμακα που είναι ελεύθερα μικροοργανισμών. Όλες οι ουσίες, οι διαλύτες και τα αντικείμενα όπως περιέκτες, βαλβίδες, πώματα, αποστειρώνονται είτε με θέρμανση είτε με μικροβιοκρατείς ηθμούς πριν εισέλθουν στον χώρο.
- **Ο εξοπλισμός.** Όλα τα χρησιμοποιούμενα σκεύη είναι αποστειρωμένα. Οι επιφάνειες των δαπέδων, των εργαστηριακών τραπεζών και των συσκευών μπορεί να αποτελέσουν πηγή επιμόλυνσης λόγω επικαθήσεως σε αυτές τις επιφάνειες σωματιδίων και σταγονιδίων από την ατμόσφαιρα. Για αυτό το λόγο απολυμαίνονται μετά από κάθε χρήση.

Η επιμόλυνση των σκευασμάτων με μικροοργανισμούς έχει διπλή συνέπεια.

Αφενός εγκυμονεί κινδύνους για την υγεία του ασθενή που θα χρησιμοποιήσει το σκεύασμα και αφετέρου επηρεάζεται η σταθερότητα και η αποτελεσματικότητά των ίδιων των σκευασμάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΕΛΙΞΙΡΙΑ – ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΑ – ΒΑΜΜΑΤΑ

1. ΕΛΙΞΙΡΙΑ

Γενικά

Τα **ελιξίρια** είναι **διαλύματα** κατά κανόνα **αλκοολικά ή υδατοαλκοολικά, διαυγή, με γλυκιά γεύση και ευχάριστη οσμή, χορηγούμενα από το στόμα.**

Συνήθως περιέχουν 20-35% αιθυλικής αλκοόλης και 30-40% ζάχαρης και το κύριο χαρακτηριστικό τους είναι ότι έχουν ευχάριστη γεύση και οσμή. Συχνά περιέχουν μεγάλες ή μικρές ποσότητες πολυαλκοολών όπως η γλυκερίνη, η προπυλενογλυκόλη, η σορβιτόλη, κλπ.

Τα δραστικά συστατικά τους μπορεί να είναι ισχυρά με δραστικές ουσίες όπως αντιβιοτικά, αντιισταμινικά, καταπραϋντικά, αλκαλοειδή, γλυκοζίτες, κλπ.

Η **σύνθεση των ελιξiriών εξασφαλίζει:**

- την απόκρυψη δυσάρεστων γεύσεων και οσμών
- τη διαύγειά τους με την επιλογή του κατάλληλου διαλύτη και της μεθόδου παρασκευής.

Η διαύγεια των ελιξiriών έρχεται σε αντίθεση με τα μίγματα και τα εναιωρήματα στα οποία αιωρούνται έλαια και αδιάλυτα φυτικά συστατικά. Το θόλωμα δεν είναι αποδεκτό στα ελιξίρια είτε αυτό μπορεί να προέρχεται από τα βελτιωτικά γεύσης και οσμής όπως τα αιθέρια έλαια, είτε από τα ελαφρά καθιζάνοντα συστατικά από φυσικά εκχυλίσματα. Ποσοστό 10-20% αιθυλικής αλκοόλης αρκεί για να διαλύονται τα έλαια, ενώ η προσθήκη γλυκερίνης αποτελεί ένα καλό διαλύτη για φυσικά εκχυλίσματα και για πρόσθετες ουσίες όπως η τανίνη.

Εάν χρησιμοποιείται η αλκοόλη καταβάλλεται προσπάθεια η συγκέντρωσή της να διατηρείται χαμηλή αφενός λόγω της φυσιολογικής της ενέργειας, αλλά και επειδή εμφανίζει μια καυστική δράση σε μεγάλες συγκεντρώσεις. Βέβαια η παρουσία της αλκοόλης περιορίζει την άσχημη γεύση των βρωμιούχων και ιωδιούχων ουσιών. Στα παιδικά ελιξίρια η ποσότητα της αλκοόλης είναι είτε πολύ μικρή ή αποφεύγεται τελείως η προσθήκη της.

Σε όλα σχεδόν τα ελιξίρια σαν βελτιωτικά γεύσης χρησιμοποιούνται σιρόπια με φρούτα ή τα αντίστοιχα αιθέρια έλαια όπως του αιθέριο έλαιο του λεμονιού

στο ελιξίριο της υδροχλωρικής εφεδρίνης. Μπορούν επίσης να συνδυάζονται δύο ή περισσότερα βελτιωτικά γεύσης προκειμένου να αυξηθεί η γευστικότητα του ελιξιρίου. Επίσης τα περισσότερα ελιξίρια περιέχουν χρωστικές για την βελτίωση της εμφάνισής τους.

Ο υδροαλκοολικός φορέας των ελιξιρίων υποβοηθά πρόσθετα στην πιο άμεση και έντονη απορρόφηση ορισμένων δραστικών συστατικών σε σχέση με άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές χορηγούμενες επίσης από το στόμα. Σε σχέση με τα εναιωρήματα εξασφαλίζουν πολύ πιο σίγουρη και ακριβή δοσολογία εάν τα τελευταία δεν ανακινηθούν σωστά πριν από τη χρήση τους. Σε σχέση με τα σιρόπια περιέχουν λιγότερη ζάχαρη, είναι πιο λεπτόρρευστα, λιγότερο αποτελεσματικά στην κάλυψη της δυσάρεστης γεύσης των φαρμάκων, αλλά πάλι προτιμώνται από αυτά λόγω της ευκολότερης παρασκευής και της αυξημένης σταθερότητας που προσφέρουν στη διάλυση ουσιών με μειωμένη διαλυτότητα στο νερό.

Τα ελιξίρια θεωρούνται σαν μια φαρμακοτεχνική μορφή ιδιαίτερα εύληπτη και εύκολα αποδεκτή από τα παιδιά, αλλά και όσους έχουν προβλήματα με τη λήψη δισκίων, καψακίων, κλπ.

Παρασκευή ελιξιρίων

Η παρασκευή ελιξιρίων εξαρτάται άμεσα από την σύνθεση του σκευάσματος και από τη φύση του καθενός συστατικού. Κατά την παρασκευή των ελιξιρίων το υδατικό μέρος προστίθεται στην αλκοόλη και όχι το αντίθετο. Αυτό γίνεται για να διατηρηθεί κατά το δυνατό μεγαλύτερη επαφή με την αλκοόλη των διάφορων ευδιάλυτων σε αυτή συστατικών, και να αποφευχθεί η καταβύθιση των μη υδατοδιαλυτών συστατικών.

Γενικά ακολουθούνται τα παρακάτω στάδια:

- Επιλέγεται ο κατάλληλος διαλύτης για κάθε συστατικό προσδιορίζοντας τα διαλυόμενα στο νερό, την αλκοόλη ή τις πολυαλκοόλες, όπου και διαλύονται.
- Ανάμειξη των επιμέρους διαλυμάτων που σχηματίσθηκαν.
- Όταν αναγράφεται η προσθήκη ζάχαρης, αυτή διαλύεται στο νερό αποφεύγοντας την προσθήκη στον υδρο-αλκοολικό φορέα, όπου διαλύεται δύσκολα.
- Τα βάμματα που συνήθως χρησιμοποιούνται στα ελιξίρια αραιώνονται προληπτικά με αλκοόλη, ενώ τα υγρά εκχυλίσματα με γλυκερίνη.

Εάν μετά την ανάμειξη των διαλυτών το ελιξίριο είναι θολό, τότε αφήνεται μερικές ώρες σε ηρεμία και μετά διηθείται με τη βοήθεια υπολογισμένης ποσότητας talc που απορροφά ελαιώδη σωματίδια βελτιωτικά γεύσης και οσμής που διαχωρίστηκαν κατά την προσθήκη του νερού.

2. ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΑ

Εκχύλισμα είναι τα προϊόντα που παραλαμβάνονται από μια δρόγη η οποία αναμειγνύεται με διαλύτη κρύο, θερμό μέχρι και βράζοντα. Αφού παραμένει το μίγμα μετά διηθείται και λαμβάνεται το εκχύλισμα.

Μέσα στις τεχνικές εκχύλισης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν περιλαμβάνεται εξίκμαση με χρήση κρύου διαλύτη, ή η συσκευή Soxhlet με χρήση θερμού οργανικού διαλύτη. Το εκχύλισμα τη συνέχεια μπορεί να συμπυκνωθεί ή να λυοφιλοποιηθεί και τελικά να ληφθεί ένα παχύρρευστο υγρό ή στερεό υπόλειμμα.

Αλκοολικά διαλύματα που περιέχουν μέχρι και 20% νερό παραλαμβάνουν όλες τις δραστικές ουσίες της δρόγης. Τα πιο συνηθισμένα αλκοολούχα εκχυλίσματα είναι τα βάμματα. Αυτά έχουν το πλεονέκτημα να διατηρούνται αρκετούς μήνες σε αντίθεση με τα υδατικά εκχυλίσματα τα οποία ακόμη και στο ψυγείο μουχλιάζουν μετά από λίγες ημέρες.

3. ΒΑΜΜΑΤΑ

Τα **βάμματα** είναι υγρά σκευάσματα, **αλκοολικά ή υδατοαλκοολικά διαλύματα** και σπανιότερα **αιθεροαλκοολικά** διαλύματα, τα οποία παρασκευάζονται από φυτικές ή χημικές ουσίες. Τα συστατικά τους λαμβάνονται σε συνηθισμένη θερμοκρασία με κατάλληλους διαλύτες από δρόγες συνήθως φυτικές και σπανιότερα ζωικές. Χαρακτηριστικό των βαμμάτων είναι ότι έχουν μικρή περιεκτικότητα σε δραστικά συστατικά και το διάλυμα είναι αραιό, <10% κατά βάρος ή όγκο. Τα πυκνότερα βάμματα χαρακτηρίζονται σαν ρώδη εκχυλίσματα.

Παραδείγματα βαμμάτων αποτελούν το βάμμα ευθαλείας (tincture belladonna), το βάμμα δακτυλίτιδας (tincture digitalis) και το βάμμα οπίου (λάβδανο, tincture opium).

Η διεθνής Φαρμακοποιία διευκρινίζει ότι **τα απλά διαλύματα χημικών ουσιών** φυσικής ή συνθετικής προέλευσης **δεν ονομάζονται βάμματα**. Επομένως το βάμμα ιωδίου ένα από τα γνωστότερα σκευάσματα, με τοπική εξωτερική χρήση, κακώς ονομάζεται βάμμα διότι είναι υδαταλκοολικό διάλυμα χημικών ουσιών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

ΣΙΡΟΠΙΑ

1. Γενικά

Τα σιρόπια αποτελούν πυκνά, παχύρρευστα πόσιμα διαλύματα σακχάρου στα οποία το φάρμακο είτε προστίθεται από την αρχή, είτε αργότερα. Τα σιρόπια έχουν ευχάριστη γεύση και επειδή περιέχουν μικρή ποσότητα ή καθόλου αλκοόλη, είναι χρήσιμα για τα παιδιά. Περιέχουν συνήθως κοινή ζάχαρη (σουκρόζη, σάκχαρη), ή υποκατάστατά της όπως δεξτρόζη, σορβιτόλη, ή ακόμη τεχνητές γλυκαντικές ύλες όπως η σακχαρίνη, διαλυμένες μέσα σε νερό ή άλλο υδατικό διάλυμα, αφέψημα, έγχυμα κ.λ.π.

Οι περισσότεροι γνωστοί τύποι φαρμάκων που χορηγούνται με μορφή σιροπιών είναι τα αντιβηχικά και τα αντισταμινικά. Άλλα φάρμακα τα οποία επίσης διαμορφώνονται σε σιρόπια είναι τα αναλγητικά, τα αντιβακτηριακά, τα αντιχολινεργικά και τα αντιελμινθικά.

Τα σιρόπια εκτός από τα διαλυμένα **δραστικά συστατικά** και τα **γλυκαντικά** όπως τη **ζάχαρη** μπορεί να περιέχουν και διάφορα **άλλα πρόσθετα** όπως:

- **Συντηρητικά**
- **Σταθεροποιητές, ειδικούς διαλύτες**
- **Παράγοντες αύξησης του ιξώδους**
- **Βελτιωτικά οσμής και γεύσης**
- **Χρωστικές ουσίες**

Σαν **γλυκαντικό** χρησιμοποιείται συνήθως η **σακχαρόζη** διότι παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα:

- α) είναι ευδιάλυτη στο νερό και τα υδατικά υγρά**
- β) μπορεί να ληφθεί σε καθαρή μορφή**
- γ) έχει χαμηλό κόστος**
- δ) είναι σταθερή σε ΡΗ μεταξύ 4 και 8.**

Εκτός της ζάχαρης (σουκρόζης, σακχαρόζης) στα σιρόπια προστίθεται πολλές φορές γλυκερίνη και σορβιτόλη. Αυτό έχει σκοπό είτε να εμποδίσει την κρυστάλλωση της ζάχαρης, είτε να αυξηθεί η διαλυτότητα των συστατικών του σιροπιού. Η περιεκτικότητα σε ζάχαρη είναι πολύ σημαντικός παράγοντας για τη σταθερότητα του σιροπιού και αυτή θα πρέπει να πλησιάζει, αλλά να μην φθάνει ακρι-

βώς το σημείο κορεσμού. Αυτό επιδιώκεται διότι στα κεκορεσμένα διαλύματα, εάν μεταβληθεί η θερμοκρασία ένα μέρος του σακχάρου μπορεί να κρυσταλλωθεί.

Αντίθετα τα αραιά υδατικά διαλύματα της ζάχαρης αποτελούν άριστο υπόστρωμα για την ανάπτυξη μικροοργανισμών, ενώ σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες του 65% κατά βάρος επιβραδύνεται η ανάπτυξη τους. Τα περισσότερα από τα επίσημα σιρόπια έχουν μεγάλη περιεκτικότητα σε ζάχαρη, γι' αυτό είναι αρκετά γλυκά, σταθερά και έχουν μεγάλο ιξώδες. Συνήθως περιέχουν 60-80% σακχαρόζης.

Ιδιοσκευάσματα σιροπιών που προορίζονται για ασθενείς που πρέπει να αποφεύγουν την ζάχαρη ή άλλες ουσίες που διασπώνται σε γλυκόζη in vino, διαμορφώνονται με κατάλληλα συνθετικά γλυκαντικά υποκατάστατα τα οποία δεν υδrolύονται, ενώ ταυτόχρονα δίνουν στο παρασκεύασμα γλυκύτητα και ιξώδες παρόμοιο με εκείνο των σιροπιών της σακχαρόζης.

Αν χρησιμοποιηθεί θέρμανση για την παρασκευή των σιροπιών, είναι σχεδόν βέβαιο ότι μικρή ποσότητα ζάχαρης θα μετατραπεί σε γλυκόζη και φρουκτόζη. Η φρουκτόζη είναι γλυκύτερη από τη ζάχαρη, αλλά είναι ευαίσθητη στη θέρμανση και τα διαλύματά της σκουραίνουν εύκολα. Η σχέση γλυκύτητας φρουκτόζης-ζάχαρης-γλυκόζης είναι 173:100:74

Βελτιωτικά γεύσης. Σαν βελτιωτικά γεύσης στα σιρόπια χρησιμοποιούνται φυτικά ή συνθετικά προϊόντα όπως πτητικά έλαια, βανίλια, κακάο, χυμός κερασιών, και άλλα. Επειδή πολλά από τα προϊόντα αυτά είναι δυσδιάλυτα στο νερό, συνήθως προστίθεται μια μικρή ποσότητα αιθανόλης, η οποία σταθεροποιεί το διάλυμα.

Συντηρητικά στα σιρόπια. Γενικά τα σιρόπια μπορούν να συντηρηθούν:

- α) με φύλαξη σε χαμηλή θερμοκρασία
- β) με προσθήκη συντηρητικών
- γ) διατηρώντας στη συνταγή την ζάχαρη στην μεγαλύτερη κατά το δυνατόν περιεκτικότητα

Η προσθήκη των συντηρητικών πρέπει να αναγράφεται στην ετικέτα του περιέκτη, και τα επιτρεπόμενα συντηρητικά στα σιρόπια περιλαμβάνουν:

- Αιθανόλη 15- 20%
- Γλυκερίνη μέχρι 45%
- Βενζοϊκό οξύ 0.1-0.2%
- Βενζοϊκό νάτριο 0.1-0.2%
- Συνδυασμός methyl-, propyl-, butyl- parabens μέχρι 0.1%

Η ποσότητα του συντηρητικού που απαιτείται να προστεθεί σε ένα σιρόπι, εξαρτάται από το νερό που είναι διαθέσιμο για την ανάπτυξη μικροοργανισμών, την αντιμικροβιακή ικανότητα του συντηρητικού και την ικανότητα συντήρησης άλλων πρόσθετων στο σιρόπι, όπως για παράδειγμα ορισμένα ελαιώδη βελτιωτικά γεύσης που έχουν και κάποια αντιμικροβιακή ικανότητα. Εμπειρικά έχει διαπιστωθεί ότι η αιθανόλη ακόμη και σε μικρές ποσότητες συντελεί στην συντήρηση

των σιροπιών με τους ατμούς της, που γεμίζουν τον υπερκείμενο αέριο χώρο του περιέκτη.

Τα σιρόπια δεν αποστειρώνονται σε αυτόκλειστο επειδή υπάρχει φόβος αποσύνθεσης με την θερμότητα.

2. Παρασκευή σιροπιών

Τα σιρόπια παρασκευάζονται κυρίως με τέσσερις γενικούς τρόπους, οι οποίοι μπορούν και να συνδυάζονται μεταξύ τους για την παρασκευή ενός συγκεκριμένου προϊόντος:

- i. Με διάλυση υπό θέρμανση
- ii. Με διάλυση σε θερμοκρασία δωματίου
- iii. Προσθήκη ζάχαρης σε έτοιμο φαρμακευτικό διάλυμα
- iv. Εξίκμαση

i. Με διάλυση υπό θέρμανση

Αν τα συστατικά του σιροπιού δεν είναι πτητικά και δεν καταστρέφονται με την θέρμανση, η ζάχαρη προστίθενται στο νερό, το μίγμα θερμαίνεται μέχρι διάλυσης, διηθείται και αν χρειάζεται συμπληρώνεται ο όγκος με νερό.

Παραδείγματα σιροπιών που παρασκευάζονται με τη μέθοδο αυτή, είναι το *Acacia syrup NF*, *cocoa syrup USP*, *syrup USP*.

ii. Με διάλυση σε θερμοκρασία δωματίου

Αν τα συστατικά του σιροπιού είναι πτητικά ή θερμοευαίσθητα δεν χρησιμοποιείται θέρμανση. Αν το φάρμακο είναι ευδιάλυτο στο νερό, διαλύεται σε καθαρό νερό με ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου και προστίθεται απ' ευθείας στο σιρόπι αυτούσιο ή σαν πυκνό υδατικό διάλυμα. Αυτός ο τρόπος παρασκευής είναι περισσότερο χρονοβόρος από την θέρμανση, αλλά οδηγεί σε σταθερότερα προϊόντα όταν χρησιμοποιούνται θερμοευαίσθητες ουσίες.

Παράδειγμα σιροπιού που παρασκευάζεται με τη μέθοδο αυτή, είναι το αιματικό *ferrus sulfate syrup*.

iii. Προσθήκη ζάχαρης σε έτοιμο φαρμακευτικό διάλυμα

Αν το φάρμακο δεν διαλύεται στο νερό όπως βάμματα και εκχυλίσματα, το διαλύουμε σε αλκοόλη, το αναμιγνύουμε με το νερό του σιροπιού και αφού το αφήσουμε λίγο για να καθιζάνουν τα αδιάλυτα στο νερό συστατικά, το διηθούμε και προσθέτουμε τη ζάχαρη στο διήθημα.

Παράδειγμα σιροπιού που παρασκευάζεται με τη μέθοδο αυτή, είναι το καθαρτικό *senna syrup*.

iv. Με εξίκμαση

Στη μέθοδο αυτή, είτε παρασκευάζεται αρχικά με εξίκμαση εκχύλισμα στο οποίο προστίθεται κατόπιν η ζάχαρη, ή παρασκευάζεται το εκχύλισμα και προστίθεται και η ζάχαρη με εξίκμαση. Η μέθοδος περιλαμβάνει την τοποθέτηση τμημάτων υλικού ή κόκκων ζάχαρης σε κυλινδρική ή κωνική στήλη από την οποία διέρχεται καθορισμένη ποσότητα διαλύτη ή διαλύματος δραστικού συστατικού. Το υγρό που εκλούεται από το άκρο της στήλης επιστρέφει και ο κύκλος επαναλαμβάνεται όσες φορές χρειάζεται προκειμένου να διαλυθεί η ποσότητα της πρώτης ύλης ή του σακχάρου. Ο ρυθμός με τον οποίο εκλούεται η στήλη ρυθμίζεται έτσι ώστε να μην είναι ούτε πολύ αργός (κίνδυνος κρυστάλλωσης), ούτε πολύ γρήγορος (ανεπαρκής διάλυση). Το διήθημα πρέπει να είναι διαυγές. Αν χρειάζεται συμπληρώνεται ο όγκος με νερό.

Ένα σιρόπι που παρασκευάζεται με εξίκμαση είναι άχρωμο, ενώ όταν παρασκευάζεται με θέρμανση έχει κιτρινωπή απόχρωση επειδή καραμελοποιείται ένα τμήμα της ζάχαρης.

Παραδείγματα σιροπιών που παρασκευάζονται με τη μέθοδο αυτή, είναι το απλό σιρόπι φαρμακοποιίας (syrup) και το Tolu Balsam syrup, βελτιωτικό γεύσης και αποχρεμπτικό.

Απλό σιρόπι φαρμακοποιίας

Το απλό σιρόπι της φαρμακοποιίας περιέχει 85% w/v σακχάρου και παρασκευάζεται με διάλυση 8,5gr ζάχαρης σε 46,3 ml νερό. Ένα 1gr ζάχαρης διαλύεται σε 0,5ml νερό. Επομένως από τα 46,3ml νερού τα 42,5ml χρησιμοποιούνται για την διάλυση του σακχάρου και 3,8 ml είναι «ελεύθερα». Έτσι το σιρόπι είναι ακόρεστο διάλυμα ώστε να αποφεύγεται η κρυστάλλωση του σακχάρου με την μεταβολή της θερμοκρασίας.

3. Έλεγχος και φύλαξη των σιροπιών

Τα σιρόπια πρέπει να είναι τελείως διαυγή. Αυτό επιτυγχάνεται με διήθηση ή φυγοκέντρηση. Η Ελληνική Φαρμακοποιία στον έλεγχο καθαρότητας των σιροπιών περιγράφει τους ελέγχους την αναζήτηση των ουσιών στα σιρόπια.

Τα σιρόπια δεν αποστειρώνονται σε αυτόκλειστο επειδή υπάρχει φόβος αποσύνθεσης με την θερμότητα.

Όλα τα σιρόπια πρέπει να φυλάσσονται σε καθαρά και καλά κλειστά δοχεία, για να μην εξατμίζεται το νερό, όσο το δυνατόν γεμάτα, σε δροσερό μέρος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

ΕΝΑΙΩΡΗΜΑΤΑ

1. Γενικά

Τα **εναιωρήματα** είναι **φαρμακοτεχνικά σκευάσματα** που περιέχουν μια ή περισσότερες στερεές φαρμακευτικές ουσίες, αδιάλυτες, αλλά διεσπαρμένες με τη μορφή μικρών σωματιδίων μέσα σε ένα υγρό έκδοχο. Το μέγεθος των σωματιδίων είναι 1-200μ. Τα εναιωρήματα είναι **ετερογενή συστήματα** που αποτελούνται από δύο φάσεις:

- την **συνεχή ή εξωτερική** η οποία είναι υγρή, και
- την **διεσπαρμένη ή εσωτερική** η οποία αποτελείται από αδιάλυτα σωματίδια διεσπαρμένα στη συνεχή φάση.

Τα αδιάλυτα σωματίδια που αποτελούν και το δραστικό συστατικό, προορίζονται να δράσουν είτε εξωτερικά, όπως για δερματολογική χρήση, ή εσωτερικά μετά από εντερική απορρόφηση ή παρεντερικά.

Από ένα φαρμακευτικό εναιώρημα απαιτείται:

- Η καθίζηση του στερεής φάσης να γίνεται αργά, ώστε να μπορεί να ληφθεί εύκολα η προβλεπόμενη δόση.
- Το ίζημα που σχηματίζεται όταν αποθηκεύεται το σκεύασμα να διασπείρεται πάλι εύκολα με απλή ανατάραξη και να γίνει ομοιογενές μίγμα.
- Το εναιώρημα να ρέει εύκολα από τον υποδοχέα του για να είναι εύκολη η χρήση του

Όλα σχεδόν τα εναιωρήματα όταν αφεθούν διαχωρίζονται στις δύο φάσεις τους. Οι μέθοδοι παρασκευής των εναιωρημάτων δεν αποσκοπούν στην παρασκευή εναιωρήματος που δεν διαχωρίζεται, αλλά στην παρασκευή εναιωρήματος στο οποίο ο ρυθμός καθίζησης θα είναι όσο γίνεται βραδύτερος και η επαναπαιώρηση των σωματιδίων που έχουν καθιζάνει, όσο το δυνατόν ευκολότερη. Για παράδειγμα ένα εναιώρημα το οποίο προορίζεται για χορήγηση από το στόμα είναι αποδεκτό αν έχει αποβάλλει ίζημα, αρκεί με μέτρια ανατάραξη του περιέκτη του να επαναπαιωρείται, και να διατηρείται ομοιογενές τουλάχιστον για όσο χρονικό διάστημα απαιτείται ώστε να λάβει ο ασθενής μια δόση φαρμάκου.

Η εύκολη επαναπαιώρηση του εναιωρήματος επιτυγχάνεται εάν τα σωματίδια του εναιωρήματος βρίσκονται με τη μορφή χαλαρών συσσωματωμάτων, κροκί-

δων, οι οποίες αιωρούνται στην υγρή φάση και καταλαμβάνουν μεγάλο όγκο σε σχέση με το συνολικό όγκο του εναιωρήματος, και όχι όταν κάθε σωματίδιο αιωρείται μέσα στον υγρό φορέα ανεξάρτητο μόνο του.

Μεταξύ των σωματιδίων που βρίσκονται μέσα σε ένα υγρό μέσο ασκούνται ελκτικές και απωθητικές δυνάμεις. Η ισορροπία που θα αποκατασταθεί μεταξύ των δυνάμεων αυτών, καθορίζει αν τα σωματίδια αυτά τελικά θα συνενωθούν ή θα απωθηθούν. Εάν η απώθηση μεταξύ τους είναι αρκετά ισχυρή τότε τα σωματίδια παραμένουν αιωρούμενα μεμονωμένα, ενώ αντίθετα κροκιδώνονται. Σωματίδια που δεν κροκιδώνονται, καθιζάνουν αργά εξαιτίας του μεγέθους τους, αλλά το ίζημα που προκύπτει είναι συμπαγές και είναι δύσκολο να γίνει η επανασπορά του με ανακίνηση. Έτσι όταν γίνεται η καθίζηση της στερεής φάσης στην πρώτη περίπτωση το ίζημα των κροκίδων είναι χαλαρό και επαναπαιρνείται εύκολα, ενώ στην δεύτερη περίπτωση προκύπτει συνήθως συμπαγές ίζημα (cake), το οποίο επαναπαιρνείται πολύ δύσκολα ή καθόλου.

Η κροκίδωση μπορεί να ελεγχθεί με προσθήκη κάποιου παράγοντα κροκίδωσης στο εναιώρημα στην κατάλληλη συγκέντρωση. Στα εναιωρήματα προστίθενται **παράγοντες** για να **βοηθήσουν την κροκίδωση και διασπορά της στερεής φάσης**. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να είναι:

I. Ηλεκτρολύτες

II. Παράγοντες διαβροχής ή διυγρυντικά μέσα, επιφανειοδραστικοί παράγοντες ανιονικοί-κατιονικοί, μη ιονικοί

III. Παράγοντες απαιώρησης

IV. Πολυμερή με μακρές αλυσίδες

I. Το πλέον συνηθισμένο μέσο κροκίδωσης εναιωρήματος είναι οι **ηλεκτρολύτες**. Προσθέτοντας ένα ιόν ηλεκτρολύτη, το οποίο προσροφάται εκλεκτικά και έχει αντίθετο ιόν από το φορτίο του σωματιδίου, οδηγεί στο σχηματισμό κροκίδων. Αυτό συμβαίνει γιατί σε κάποια συγκέντρωση, οι απωθητικές δυνάμεις μεταξύ των σωματιδίων ελαττώνονται τόσο, ώστε να υπερισχύσουν οι ελκτικές δυνάμεις με αποτέλεσμα τα σωματίδια να πλησιάσουν το ένα το άλλο και να σχηματίσουν κροκίδες. Η απαιτούμενη συγκέντρωση του ηλεκτρολύτη με την οποία λαμβάνεται ικανοποιητικό εναιώρημα προσδιορίζεται με πειραματικές μεθόδους.

II. Στα εναιωρήματα επίσης προστίθενται ουσίες, οι οποίες βοηθούν τα σωματίδια να διυγρυνθούν πλήρως από την υγρή φάση, ώστε να έχουμε ικανοποιητική διασπορά των σωματιδίων. Οι ουσίες αυτές καλούνται **παράγοντες διαβροχής ή διυγρυντικά μέσα** και είναι διάφορες επιφανειοδραστικές ουσίες, ανιονικές όπως λαουρυλοθειικό νάτριο και μη ιονικές τα Tweens και Spans, καθώς και οι πολυαιθυλενογλυκόλες μεγάλου μοριακού βάρους (Carbowaxes).

III. Κατά την παρασκευή των εναιωρημάτων προστίθενται ουσίες οι οποίες συντελούν στην αύξηση του ιξώδους της συνεχούς φάσης, ώστε να αυξηθεί ο όγκος καθίζησης και να επιβραδυνθεί η καθίζηση των κροκίδων. Οι ουσίες αυτές ονομάζονται **παράγοντες απαιώρησης** και είναι διάφορα κολλοειδή όπως η καρ-

βοξυμεθυλοκυτταρίνη (CMC), η μεθυλοκυτταρίνη (Methocel), η τραγάκανθα, ο μπεντονίτης, η ζελατίνη και άλλα πυριτικά άλατα του αργιλίου και μαγνησίου.

IV. Τέλος η κροκίδωση ευνοείται με την χρήση πολυμερών με μακρές αλυσίδες, που σχηματίζουν γέφυρες μεταξύ των στερεών σωματιδίων με προσκόλλησή του ενός άκρου τους στο ένα σωματίδιο και του άλλου άκρου τους στο άλλο σωματίδιο, ή σχηματίζουν λεπτό υμένιο με όλη την αλυσίδα τους γύρω από το ίδιο σωματίδιο όπως το πολυακρυλικό οξύ (Carbopol).

Άλλες ουσίες που προστίθενται στα εναιωρήματα είναι τα

- ⇒ συντηρητικά, όπως βενζοϊκό οξύ, βενζυλική αλκοόλη, εστέρες του παραυδροξυ βενζοϊκού οξέος (parabens),
- ⇒ βελτιωτικά γεύσης όπως σουκρόζη, σορβιτόλη, μαννιτόλη, σακχαρίνη
- ⇒ αρωματικές ουσίες
- ⇒ χρωστικές ουσίες

2. Παρασκευή Εναιωρημάτων

Η παρασκευής εναιωρημάτων περιλαμβάνει δύο μεθόδους σχηματισμού της απαιωρημένης στερεάς φάσης:

A. την μέθοδο με καθίζηση και

B. την μέθοδο με διασπορά.

Όποια από τις δύο μεθόδους και να χρησιμοποιηθεί, η ομοιογενής ανάμειξη της στερεάς με την υγρή φάση γίνεται είτε σε κοινούς ομογενοποιητές, είτε σε λουτρά υπερήχων.

A. Στην μέθοδο παρασκευής εναιωρημάτων με καθίζηση, οι συνηθισμένοι τρόποι είναι δύο.

Κατά τον πρώτο τρόπο το στερεό που πρόκειται να απαιωρηθεί διαλύεται σε οργανικό διαλύτη που αναμειγνύεται με το νερό, όπως αλκοόλη, ακετόνη, πολυαιθυλενογλυκόλη και στη συνέχεια το διάλυμα προστίθεται στο νερό με πρότυπες συνθήκες. Το αδιάλυτο στο νερό στερεό αποβάλλεται αργά με την μορφή σκόνης περισσότερο ή λιγότερο λεπτής μέσα στο υδατοοργανικό περιβάλλον. Ο οργανικός διαλύτης απομακρύνεται στη συνέχεια με θέρμανση σε χαμηλή θερμοκρασία και με ελαττωμένη πίεση.

Με τον δεύτερο τρόπο η στερεά ουσία που πρόκειται να απαιωρηθεί, καθιζάνει από το υδατικό της διάλυμα με αλλαγή του pH του διαλύματος. Η μέθοδος είναι απλή, αλλά για να χρησιμοποιηθεί θα πρέπει η διαλυτότητα της ουσίας να εξαρτάται από το pH του διαλύματός της.

B. Στην μέθοδο παρασκευής εναιωρημάτων με διασπορά, απλά διασπείρεται η σκόνη μέσα σε υγρό μέσο, το οποίο περιέχει τον κατάλληλο παράγοντα που εξασφαλίζει την διαβροχή του στερεού από το υγρό.

3. Έλεγχος εναιωρημάτων

Το εναιώρημα μετά από κάθε ανατάραξη πρέπει να εμφανίζεται μακροσκοπικά ομογενές. Αν υπάρχει ίζημα πρέπει να διαμοιράζεται με λίγες μόνο κινήσεις έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ομοιογένεια και ευκολία στη λήψη των δόσεων. Τα επιδερμικά εναιωρήματα πρέπει να επαλείφονται εύκολα.

Ο έλεγχος σχηματισμού ιζήματος ή φάσης επίπλευσης σε συνάρτηση με το χρόνο, ελέγχεται στα εναιωρήματα με μέτρηση του όγκου των φάσεων που σχηματίζονται μέσα σε κατάλληλους ογκομετρικούς κυλίνδρους.

Ο έλεγχος των εναιωρημάτων επίσης περιλαμβάνει μέτρηση του ιξώδους τους σε διάφορα επίπεδα. Η μέτρηση γίνεται όταν έχει αφεθεί σε ηρεμία το σκεύασμα μετά από ορισμένο χρονικό διάστημα, οπότε έχει αρχίσει η καθίζηση και με ειδικό ιξωδόμετρο το οποίο διαθέτει κατάλληλο εξάρτημα που κατέρχεται αργά σε διαδοχικά αυξανόμενο βάθος χωρίς να αναταράσσει το εναιώρημα, λαμβάνονται πληροφορίες για το στάδιο καθίζησής του.

Άλλη παράμετρος που ελέγχεται στα εναιωρήματα είναι το μέγεθος των σωματιδίων του εναιωρήματος που γίνεται μικροσκοπικά με φωτογράφιση δείγματος του εναιωρήματος και μέτρηση του μεγέθους των σωματιδίων.

4. Φύλαξη και χορήγηση εναιωρημάτων

Οι περιέκτες των εναιωρημάτων μπορεί να είναι γυάλινοι ή πλαστικοί. Στην περίπτωση γυάλινων πρέπει να εκπληρώνουν τις προδιαγραφές που προβλέπει για το γυαλί η Ελληνική Φαρμακοποιία. Στην περίπτωση πλαστικών περιεκτών, πρέπει αυτοί να ελεγχθούν για αρκετό χρόνο μήπως κάποιο δραστικό συστατικό, συντηρητικό, άρωμα, χρώμα κλπ., διαχέεται στο πλαστικό ή αντίθετα συστατικά του πλαστικού διαχέονται στο σκεύασμα. Στον περιέκτη των εναιωρημάτων πρέπει να αναγράφεται η φράση **«να ανακινούνται καλά πριν από την χρήση»**.

Τα εναιωρήματα παρέχουν την δυνατότητα χορήγησης σε υγρή μορφή ουσιών που είναι δυσδιάλυτες στο νερό, ουσιών που υδρολύονται από το νερό και ουσιών που έχουν δυσάρεστη γεύση. Τα υδατικά εναιωρήματα πρέπει να συντηρούνται όταν πρόκειται να αποθηκευτούν για μακρό χρόνο.

Τα χρησιμοποιούμενα εναιωρήματα μπορεί να είναι υδατικά ή ελαϊκά και η οδός χορήγησής τους ποικίλει. Μπορούν να χορηγηθούν:

- Από το στόμα
- Επιδερμικά
- Παρεντερικά

Παραδείγματα εναιωρημάτων που χορηγούνται από το στόμα είναι αυτά που περιέχουν διάφορα αντιβιοτικά ιδιαίτερα για παιδική χρήση. Εδώ τα στερεά συστατικά του εναιωρήματος φέρονται σε ξηρή μορφή στον περιέκτη και προστίθεται η κατάλληλη ποσότητα νερού λίγο πριν τη χρήση.

Επίσης είναι γνωστά τα εναιωρήματα αντιόξινων ουσιών με δραστικά συστατικά δυσδιάλυτες στο νερό ενώσεις αργιλίου, μαγνησίου και ασβεστίου, οι οποίες εξουδετερώνουν το οξύ της γαστρικής έκκρισης.

Παραδείγματα εναιωρημάτων αποτελούν ακόμη σκευάσματα αντιελμινθικών ουσιών που χορηγούνται από το στόμα, δεν απορροφώνται από τον οργανισμό και δρουν απευθείας σε παράσιτα του εντέρου όπως οξύουροι, αγκυλόστομα και ασκαρίδες.

Η **παρεντερική χορήγηση εναιωρημάτων** γίνεται συνήθως **ενδομυϊκά** και **ουδέποτε ενδοφλέβια ή ενδορραχιακά**. Για την παρασκευή των ενέσιμων εναιωρημάτων μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις το κατάλληλο φυτικό έλαιο σαν φορέας.

Στα εναιωρήματα μπορεί να θεωρηθούν ότι ανήκουν οι μικροκρυσταλλικές ενέσεις. Σε αυτές η δραστική ουσία με κατάλληλο μέγεθος σωματιδίων βρίσκεται μαζί με άλλες βοηθητικές σε ένα υποδοχέα. Σε άλλο υποδοχέα βρίσκεται ο υγρός φορέας, συνήθως ενέσιμο νερό, το οποίο προστίθεται στο μίγμα των στερεών ουσιών λίγο πριν τη χρήση, το εναιώρημα αναταράζεται ισχυρά και λαμβάνεται το φαρμακευτικό σκεύασμα έτοιμο να ενεθεί. Η Ελληνική Φαρμακοποιία αναφέρει δύο ενέσιμα εναιωρήματα: το εναιώρημα παλμιτικής χλωραμφαινικόλης και το εναιώρημα νιτροφουραντοΐνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΑ

1. Γενικά

Τα γαλακτώματα αποτελούν υγρά φαρμακοτεχνικά σκευάσματα λιγότερο ή περισσότερο παχύρρευστα. Είναι ετερογενή συστήματα που αποτελούνται από δύο υγρές φάσεις που δε αναμιγνύονται, από τις οποίες η μία βρίσκεται διεσπαρμένη με τη μορφή σταγονιδίων μεγέθους 0,1-100μ. μέσα στην άλλη. Η υγρή φάση που είναι διεσπαρμένη μέσα στην άλλη λέγεται ασυνεχής ή εσωτερική φάση και η άλλη εξωτερική ή συνεχή φάση. Αν το σύστημα αποτελείται από ελαιώδη σταγονίδια διεσπαρμένα σε νερό είναι γαλακτώματα τύπου ελαίου σε νερό (O/W), αν αποτελείται από υδατικά σταγονίδια διεσπαρμένα σε λάδι, είναι γαλακτώματα τύπου νερού σε έλαιο (W/O).

Τα γαλακτώματα εμφανίσθηκαν στην φαρμακευτική ήδη από τον 2^ομ.Χ.αιώνα όταν ο Γαληνός ανέγραφε συνταγή για κρέμα-γαλάκτωμα. Σήμερα η χρήση των γαλακτωμάτων είναι πολύ εκτεταμένη. Με τη μορφή υγρού γαλακτώματος μπορούν να χορηγηθούν σκευάσματα από το στόμα, τοπικά ή παρεντερικά. Με την μορφή ημιστερεού γαλακτώματος μπορούν να χορηγηθούν τοπικά σκευάσματα.

Για παράδειγμα από το στόμα με την μορφή υγρού γαλακτώματος μπορούν ευκολότερα να ληφθούν φάρμακα που έχουν δυσάρεστη οσμή και γεύση, όπως το μουруννόλαδο που λαμβάνεται με τη μορφή γαλακτώματος o/w, στο οποίο αυτό αποτελεί την εσωτερική φάση, ενώ η εξωτερική φάση περιέχει βελτιωτικά της οσμής.

Γαλακτώματα για παρεντερική χορήγηση μπορεί να περιέχουν λίπη, έλαια, υδατάνθρακες, βιταμίνες και άλλα θρεπτικά συστατικά, κατάλληλα για χορήγηση σε εξαντλημένους ασθενείς.

Ελαιώδη προϊόντα για τοπική χρήση δίνουν καλύτερο αποτέλεσμα όταν χρησιμοποιηθούν με την μορφή γαλακτώματος, γιατί απλώνονται ευκολότερα στο δέρμα και παρουσιάζουν αυξημένη διεισδυτικότητα. Γαλακτώματα για τοπική χρήση είναι και τα αερολύματα όπου ο προωθητής γαλακτωματοποιείται σε νερό ή άλλο σύστημα διαλυτών στο οποίο περιέχεται το δραστικό συστατικό. Εάν το γαλάκτωμα είναι τύπου ελαίου σε νερό (o/w), το προϊόν που ψεκάζεται είναι αφρός, ενώ εάν είναι τύπου νερού σε έλαιο (w/o) το προϊόν ψέκασμα είναι υγρό.

Στα γαλακτώματα:

- Γίνεται επικάλυψη γεύσης-οσμής
- Αυξάνεται ο αριθμός απορρόφησης δυσδιάλυτων ουσιών
- Αυξάνεται η αποτελεσματικότητα ενός φαρμακευτικού παρασκευάσματος.

2. Γαλακτωματοποιοί παράγοντες

Όλα τα γαλακτώματα τείνουν να διαχωριστούν στις επιμέρους φάσεις που τα αποτελούν. Σταθεροποιούνται με τη βοήθεια γαλακτωματοποιητικών παραγόντων. Αυτοί οι **γαλακτωματοποιοί** παράγοντες ή **γαλακτωματοποιητές**, είναι ουσίες οι οποίες έχουν την ιδιότητα να σχηματίζουν γύρω από κάθε διεσπαρμένο σταγονίδιο ένα προστατευτικό περίβλημα, το οποίο παρεμποδίζει τη συνένωση των διεσπαρμένων σταγονιδίων στην εξωτερική φάση. Ο γαλακτωματοποιητής χαρακτηρίζει τον τύπο του γαλακτώματος, αφού **«εξωτερική φάση ενός γαλακτώματος αποτελεί εκείνη στην οποία διαλύεται καλύτερα ο γαλακτωματοποιητής»**.

Οι γαλακτωματοποιητές λόγω της χημικής τους δομής διαλύονται και στην υδατική και στην ελαϊκή φάση, για αυτό αθροίζονται στη μεσεπιφάνεια των δύο υγρών φάσεων και εκεί ελαττώνουν την μεσεπιφανειακή τάση. Ανάλογα με το είδος της στιβάδας που σχηματίζουν στην μεσεπιφάνεια των δύο υγρών φάσεων οι γαλακτωματοποιητές, μπορούν να ταξινομηθούν στις παρακάτω τρεις κατηγορίες:

α) Επιφανειοδραστικές ουσίες

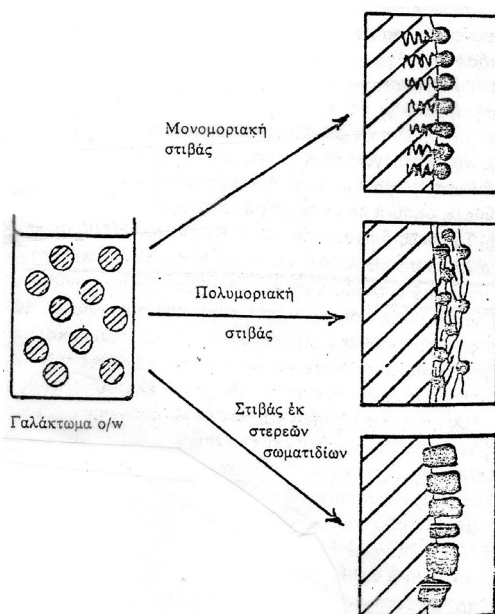
β) Υδρόφιλα κολλοειδή

γ) Στερεά σωματίδια σε λεπτό καταμερισμό

α) Επιφανειοδραστικές ουσίες. Είναι ουσίες οι οποίες προσροφώνται στην επιφάνεια των διεσπαρμένων σταγονιδίων σχηματίζοντας μονομοριακή στιβάδα και έτσι ελαττώνουν την επιφανειακή τάση μεταξύ δύο υγρών, όπως οι σάπωνες, τα spans και τα tweens.

β) Υδρόφιλα κολλοειδή. Αυτά είναι συνήθως μεγαλομοριακές ενώσεις φυσικής προέλευσης, όπως πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, ζελατίνη, αραβικό κόμμι, συνθετικά πολυμερή, οι οποίες σχηματίζουν πολυμοριακή στιβάδα γύρω από τα σταγονίδια του ελαίου στα γαλακτώματα τύπου o/w. Επίσης αυξάνουν το ιξώδες της υδατικής φάσης και επομένως αυξάνουν τη σταθερότητα.

γ) Στερεά σωματίδια σε λεπτό καταμερισμό, συγκεντρώνονται γύρω από την επιφάνεια των σταγονιδίων και σχηματίζουν μια στιβάδα, η οποία εμποδίζει την συνένωση των σταγονιδίων. Τα στερεά σωματίδια σε λεπτό καταμερισμό μπορούν να δράσουν σαν γαλακτωματοποιητές μόνα τους ή σε συνδυασμό με τα υδρόφιλα κολλοειδή ή τις επιφανειοδραστικές ουσίες. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν ο μπεντονίτης, ο άνθρακας, η τριστεατική γλυκερίνη.



Σχήμα 1. Τα είδη των στιβάδων που σχηματίζουν οι γαλακτωματοποιητές στην μεσεπιφάνεια σταγονιδίων ελαίου-νερού, σε ένα γαλάκτωμα τύπου ο/ω.

Ανάλογα με την προέλευση τους οι γαλακτωματοποιητές διακρίνονται σε **φυσικούς και συνθετικούς**:

Φυσικοί είναι:

- 1) Φυτικής προέλευσης. Αραβικό κόμμα, άγαρ, τραγάκανθα.
- 2) Ζωϊκής προέλευσης. Λεκιθίνη, ζελατίνη, λανονίνη, καζεΐνη.
- 3) Ανόργανης προέλευσης. Μπεντονίτης, γάλα Μαγνησίας, Veegum.

Συνθετικοί είναι:

- 1) Ανιονικοί π.χ. οι Σάπωνες
- 2) Κατιονικοί π.χ. χλωριούχο βενζαλκόνιο, χλωριούχο βενζενθώνιο, κλπ.
- 3) Μη ιονικοί π.χ. μονοστεατική γλυκερίνη, Spans, Tweens.

Οι μη ιονικοί διακρίνονται σε λιπόφιλους και υδρόφιλους. Λιπόφιλοι είναι η μονοστεατική γλυκερίνη και οι εστέρες της σορβιτάνης με λιπαρά οξέα (Spans).

Υδρόφιλοι είναι τα Tweens (πολυοξυαιθυλενοπαράγωγα των Spans) και οι εστέρες της πολυαιθυλενογλυκόλης με λιπαρά οξέα.

Υδρόφιλη- Λιπόφιλη Ισορροπία HLB (Hydrophil- Lipophil Balance)

Οι υδρόφιλοι παράγοντες ευνοούν τον σχηματισμό γαλακτωμάτων ο/ω, ενώ οι λιπόφιλοι (μη πολικοί) τον σχηματισμό γαλακτωμάτων w/o. Κάθε επιφανειοδραστική ουσία γαλακτωματοποιητής, είναι αμφίφιλη. Η σχέση που υπάρχει μεταξύ

υδρόφιλου και λιπόφιλου τμήματος ενός γαλακτωματοποιητή εκφράζεται με ένα αριθμό από το 1 έως το 20. Αυτή αποτελεί την τιμή **HLB**, η οποία είναι το % βάρος της λιπόφιλης ομάδας διαιρεμένο με το 5. Επομένως όσο μεγαλύτερη τιμή HLB έχει ένας γαλακτωματοποιητής, τόσο περισσότερο υπερτερεί ο υδρόφιλος χαρακτήρας του σε βάρος του λιπόφιλου χαρακτήρα του και αντίστροφα. Πειραματικά έχει αποδειχθεί ότι τα γαλακτώματα w/o παρασκευάζονται όταν ο γαλακτωματοποιητής έχει τιμές HLB από 3 έως 6 και τα γαλακτώματα o/w παρασκευάζονται όταν οι τιμές HLB είναι μεταξύ 8 και 18.

3. Παρασκευή γαλακτωμάτων

Κατά την παρασκευή ενός γαλακτώματος σημαντικά βήματα αποτελούν:

- ⇒ **Η εκλογή της ελαιώδους φάσης**
- ⇒ **Η αναλογία των φάσεων**
- ⇒ **Η εκλογή του γαλακτωματοποιού παράγοντα (γαλακτωματοποιητή)**

Για την **εκλογή της ελαιώδους φάσης** οι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη είναι η χρήση του προϊόντος, η τοξικότητα και η σύσταση του ελαίου, καθώς και η συμβατότητά του με τα άλλα συστατικά.

Για τα φαρμακευτικά και καλλυντικά σκευάσματα η ελαιώδης φάση μπορεί να αποτελείται από έλαια όπως παραφινέλαιο, σησαμέλαιο, ελαιόλαδο, αραβοσιτέλαιο, βαμβακέλαιο κλπ., αλλά και ημιστερεές ουσίες όπως κηρός μελισσών, κηρός παραφίνης, λανολίνη, βαζελίνη καθώς και οξέα και αλκοόλες με μακρές αλυσίδες. Για δερματικά και καλλυντικά σκευάσματα επίσης χρησιμοποιείται και ο μυριστικός ισοπροπυλεστέρας, διαυγές και παχύρρευστο υγρό.

Κατά τον υπολογισμό **της αναλογίας των φάσεων**, η αναλογία και ο όγκος της **εσωτερικής φάσης** καθορίζεται είτε από την επιθυμητή σύσταση του γαλακτώματος όταν πρόκειται για γαλακτώμα τοπικής εφαρμογής, είτε από την απαιτούμενη δόση όταν περιλαμβάνει και δραστικό συστατικό.

Για λεπτόρρευστα γαλακτώματα όταν η αναλογία της εσωτερικής φάσης είναι 40-60%, δεν παρουσιάζονται ιδιαίτερες δυσκολίες στην παρασκευή τους. Όταν όμως η εσωτερική φάση βρίσκεται σε μεγαλύτερη αναλογία τα γαλακτώματα που παρασκευάζονται έχουν υψηλά ιξώδη, είναι περισσότερο ευαίσθητα στην αναστροφή των φάσεων και απαιτούνται ειδικές μέθοδοι παρασκευής. Επίσης όταν η αναλογία της εσωτερικής φάσης είναι μικρότερη, λαμβάνονται γαλακτώματα στα οποία η καθίζηση και ο σχηματισμός κρέμας αποφεύγονται μόνο εάν το ιξώδες της εξωτερικής φάσης είναι υψηλό.

Η **εκλογή του κατάλληλου γαλακτωματοποιού παράγοντα** αποτελεί βασικό στάδιο για την παρασκευή και την σταθερότητα ενός γαλακτώματος. Κατά την εκλογή του γαλακτωματοποιητή σε φαρμακευτικά σκευάσματα πρέπει:

- Να είναι συμβατός με τα άλλα συστατικά
- Να συμβάλλει στην σταθερότητα του προϊόντος

- Να μην επηρεάζει την δραστικότητα ή την βιοδιαθεσιμότητα του δραστικού συστατικού
- Να είναι σταθερός και να μην αποικοδομείται στο σκεύασμα
- Να μην είναι τοξικός στην ποσότητα και για τον σκοπό που χρησιμοποιείται
- Να είναι άοσμος, άχρωμος και άγευστος
- Να έχει τις κατάλληλες ιδιότητες για τον τύπο του επιθυμητού γαλακτώματος
- Να έχει αποδεκτό κόστος

Οι συγκεντρώσεις που απαιτούνται εάν πρόκειται για γαλακτωματοποιητή επιφανειοδραστική ουσία είναι συνήθως γύρω στο 5%, ενώ για φυσικό γαλακτωματοποιητή ο οποίος αυξάνει το ιξώδες, όπως η ζελατίνη, η ακακία είναι χαμηλότερες. Ιδιαίτερα σταθερά γαλακτώματα λαμβάνονται όταν για την παρασκευή τους χρησιμοποιείται συνδυασμός του κατάλληλου λιπόφιλου και υδρόφιλου γαλακτωματοποιητή.

Εκτός όμως από τους γαλακτωματοποιητές στην παρασκευή των γαλακτωμάτων χρησιμοποιούνται και **άλλες βοηθητικές ουσίες**, όπως ουσίες για να αυξήσουν το ιξώδες της εξωτερικής φάσης, για να βελτιώσουν την οσμή και την γεύση κλπ. Οι ουσίες αυτές ανάλογα με την διαλυτότητα και την διαβρεκτικότητά τους ενσωματώνονται στην υδατική ή στην ελαϊκή φάση.

Μέθοδοι παρασκευής γαλακτωμάτων

Υπάρχουν δύο **κλασικές μέθοδοι παρασκευής γαλακτωμάτων σε μικρές ποσότητες στο φαρμακείο** με γαλακτωματοποιητή συνήθως την ακακία και σπανιότερα την τραγάκανθα. Οι μικροί όγκοι γαλακτωμάτων μπορούν να παρασκευασθούν στο φαρμακείο σε γουδί από πορσελάνη, ή αναμεικτήρα ηλεκτροκίνητο (μίξερ), ή χειροκίνητο.

α) Μέθοδος υγρού κόμμεως. Μέσα στο γουδί φέρεται η ακακία και διπλάσιου βάρους ποσότητα νερού. Με τη βοήθεια του υπέρου σχηματίζεται γλίσχρασμα στο οποίο προστίθεται η ελαιώδης φάση σε μικρά ποσά. Έτσι σχηματίζεται το αρχικό γαλάκτωμα στο οποίο προστίθεται κατόπιν το υπόλοιπο νερό. Το γλίσχρασμα προέρχεται από ανάμιξη στερεής και υγρής φάσης μέχρι ομογενοποίησης (η στερεά φάση δεν διαλύεται στο νερό).

β) Μέθοδος ξηρού κόμμεως, γνωστή και σαν μέθοδος 4:2:1, 4 μέρη ελαίου, 2 μέρη νερού και 1 μέρος ακακίας. Μέσα στο γουδί φέρεται η ακακία και η ελαιώδης φάση. Αφού διασπαρθεί η ακακία με τη βοήθεια του υπέρου, προστίθεται μονομιάς ποσότητα νερού διπλάσια της ακακίας και σχηματίζεται το «αρχικό γαλάκτωμα» ή «πυρήνας», στο οποίο προστίθεται κατόπιν το υπόλοιπο νερό.

Στη βιομηχανία η μαζική παρασκευή γαλακτωμάτων γίνεται σε αναμικτήρες (ομογενοποιητές) μεγάλου όγκου που κινούνται με μεγάλες ταχύτητες. Στα γαλακτώματα οι δύο φάσεις παρασκευάζονται χωριστά, στην υδατική φάση διαλύονται τα υδατοδιαλυτά συστατικά και στην ελαιώδη φάση διαλύονται τα ελαιοδιαλυτά συστατικά και θερμαίνονται σε θερμοκρασία 70-75°C. Κατόπιν οι φάσεις

αναμιγνύονται και αναδεύονται συνέχεια μέχρι ψύξης. Ακολουθεί ομογενοποίηση με ομογενοποιητή, ο οποίος χρησιμοποιείται επειδή παράγει πολύ λεπτά σταγονίδια περίπου του ίδιου μεγέθους, τα οποία συμβάλλουν στην σταθερότητα του γαλακτώματος. Οι ομογενοποιητές υπάρχουν σε πολλούς τύπους και πολλές φορές για ομογενοποίηση χρησιμοποιείται ο μύλος κολλοειδών και οι υπέρηχοι.

4. Εύρεση του τύπου ενός γαλακτώματος

Για να προσδιορίσουμε εμπειρικά τον τύπο ενός γαλακτώματος, δηλαδή αν **πρόκειται για γαλάκτωμα τύπου w/o ή για γαλάκτωμα τύπου o/w**, υπάρχουν οι παρακάτω μέθοδοι:

⇒ **Δοκιμασία (Test) αραιώσης.**

Γαλακτώματα τύπου o/w παραμένουν σταθερά, όσο και αν αραιωθούν με νερό, ενώ τα γαλακτώματα w/o με την προσθήκη νερού διαχωρίζονται σε δύο φάσεις, με αναστροφή και σπάσιμο του γαλακτώματος..

⇒ **Δοκιμασία (Test) χρωματισμού.**

Τα γαλακτώματα τύπου o/w χρωματίζονται ομοιόμορφα όταν σε αυτά προστεθεί μια υδατοδιαλυτή χρωστική, διότι το νερό είναι η εξωτερική φάση. Για παράδειγμα εάν χρησιμοποιηθεί μια υδατοδιαλυτή χρωστική ουσία όπως το κυανό του μεθυλενίου, αυτό διαχέεται ομοιόμορφα στην υδατική εξωτερική φάση του γαλακτώματος και το **γαλάκτωμα χρωματίζεται κυανό ομοιόμορφα**. Στα γαλακτώματα τύπου w/o τα σωματίδια της υδατοδιαλυτής χρωστικής σχηματίζουν συσσωματώματα πάνω στην επιφάνεια των σταγονιδίων του νερού. Επομένως στα γαλακτώματα τύπου w/o η ίδια χρωστική ουσία, το κυανό του μεθυλενίου, θα σχηματίσει συσσωματώματα στην επιφάνεια των σταγονιδίων του νερού και θα **χρωματίσει κυανά τα διεσπαρμένα σταγονίδια μέσα στην μάζα του γαλακτώματος**

⇒ **Δοκιμασία (Test) αγωγιμότητας.**

Το νερό είναι καλός αγωγός του ηλεκτρισμού, άρα ένα γαλάκτωμα o/w, στο οποίο το νερό είναι η εξωτερική φάση έχει μεγαλύτερη αγωγιμότητα από ένα άλλο w/o. Επομένως μπορούμε να βρούμε τον τύπο ενός γαλακτώματος, αν μέσα στο γαλάκτωμα βυθισθούν δύο ηλεκτρόδια συνδεδεμένα με λάμπα και ηλεκτρική πηγή.

5. Σταθερότητα γαλακτωμάτων

Για τα φαρμακευτικά και καλλυντικά γαλακτώματα ιδιαίτερα σημαντική είναι η **σταθερότητα του προϊόντος**, η οποία χαρακτηρίζεται από την διατήρηση της ποιότητας από άποψη εμφάνισης, οσμής, χρώματος και των άλλων φυσικών ιδιοτήτων του γαλακτώματος, αλλά και η μη συνένωση της εσωτερικής φάσης. Σαν

αστάθεια του γαλακτώματος θεωρούνται οι παρακάτω μεταβολές του:

- **Σχηματισμός κρέμας και καθίζηση**
- **Κροκίδωση και συνένωση ή θραύση**
- **Αναστροφή των φάσεων**
- **Διάφορες φυσικές και χημικές μεταβολές**

Με τον όρο «**σχηματισμός κρέμας**» εννοείται η μετακίνηση και η συγκέντρωση προς τα πάνω των σταγονιδίων της διεσπαρμένης (εσωτερικής) φάσης σε σχέση με την συνεχή φάση, ενώ με την «**καθίζηση**» εννοείται η μετακίνηση προς τα κάτω των σταγονιδίων. Η προς τα πάνω ή προς τα κάτω μετακίνηση των σταγονιδίων εξαρτάται από την πυκνότητα της ελαιώδους και της υδατικής φάσης. Ο σχηματισμός κρέμας και η καθίζηση αν και αποτελούν ανεπιθύμητες μεταβολές δεν οδηγούν οπωσδήποτε στην καταστροφή του γαλακτώματος, γιατί με ήπια ανακίνηση μπορεί το γαλάκτωμα να επανέλθει στην αρχική του κατάσταση

Κατά την **κροκίδωση και συσσωμάτωση** τα σωματίδια σχηματίζουν συσσωματώματα τα οποία συμπεριφέρονται σαν απλά σταγονίδια, αλλά δεν συνενώνονται σε σταγόνες μεταξύ τους. Η **κροκίδωση** δεν οδηγεί πάντα στο σπάσιμο του γαλακτώματος και μπορεί με ανακίνηση το γαλάκτωμα να επανέλθει στην αρχική του κατάσταση. Σε άλλες περιπτώσεις η κροκίδωση μπορεί να επιταχύνει τον σχηματισμό κρέμας και την καθίζηση. Στην **θραύση (σπάσιμο)** του γαλακτώματος μειώνεται συνέχεια ο αριθμός των σταγόνων του γαλακτώματος και τελικά συμβαίνει **διαχωρισμός των δύο φάσεων**.

Στην **αναστροφή των φάσεων** ένα γαλάκτωμα μετατρέπεται από **o/w** σε γαλάκτωμα **w/o**. Η αναστροφή των φάσεων μπορεί να γίνει με προσθήκη ηλεκτρολύτη ή με μεταβολή της αναλογίας των όγκων των δύο φάσεων. Για παράδειγμα εάν σε ένα γαλάκτωμα **o/w** με γαλακτωματοποιητή στεατικό νάτριο, προστεθεί χλωριούχο ασβέστιο CaCl_2 , αναστρέφονται οι φάσεις του γαλακτώματος, γιατί το σχηματιζόμενο στεατικό ασβέστιο είναι λιπόφιλος γαλακτωματοποιητής και ευνοεί τον σχηματισμό γαλακτώματος **w/o**.

Στην σταθεροποίηση του γαλακτώματος συμβάλλουν ουσίες που αυξάνουν το ιξώδες της εξωτερικής φάσης, όπως η μεθυλοκυτταρίνη, τα αλγινικά άλατα, το αραβικό κόμμι και άλλες.

6. Συντήρηση γαλακτωμάτων

Μέσα στην μάζα των γαλακτωμάτων είναι δυνατόν να αναπτυχθούν διάφοροι μικροοργανισμοί, επειδή τόσο τα ίδια τα συστατικά του γαλακτώματος όπως υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, φωσφατίδια ευνοούν τη ανάπτυξη των μικροοργανισμών, αλλά και η παρασκευή των γαλακτωμάτων δεν είναι απαραίτητο να γίνεται με άσηπτες συνθήκες. Ιδιαίτερα ευπαθή είναι τα γαλακτώματα που περιέχουν κόμματα ή ζελατίνη, τα οποία αποτελούν υπόστρωμα για την ανάπτυξη μικροοργανισμών και μπορούν να αλλοιωθούν. Η ανάπτυξη των βακτηριδίων γίνεται αντιλη-

πτή από διάφορες μεταβολές που παρουσιάζονται στις ιδιότητες του γαλακτώματος όπως αποχρωματισμός, σχηματισμός αερίων και οσμής και μεταβολές στις ρεολογικές ιδιότητες του γαλακτώματος. Για τους λόγους αυτούς **απαιτείται προσθήκη κατάλληλου συντηρητικού**. Το συντηρητικό είναι συνήθως υδατοδιαλυτό, διότι τα βακτηρίδια αναπτύσσονται κυρίως στην υδατική φάση. Το συντηρητικό δεν πρέπει να αντιδρά με τα συστατικά του γαλακτώματος ή τις βοηθητικές ουσίες. Σαν συντηρητικά χρησιμοποιούνται συνήθως το βενζοϊκό οξύ, το χλωριούχο βενζαλκόνιο και τα parabens.

Όταν χρησιμοποιούνται έλαια πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η πιθανότητα τάγγισης του ελαίου, για αυτό και χρησιμοποιούνται και **αντιοξειδωτικές ουσίες**, όπως οι τοκοφερόλες.

Τα γαλακτώματα φυλάγονται σε καθαρούς, καλά κλεισμένους περιέκτες, σε δροσερό μέρος και μακριά από το άμεσο ηλιακό φώς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΟΟ

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ (Ή ΕΝΕΣΙΜΑ) ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ

1. Γενικά

Τα ενέσιμα σκευάσματα αποτελούν στείρα φαρμακευτικά σκευάσματα που προορίζονται να εισαχθούν διά μέσου ή κάτω από μία ή περισσότερες στιβάδες του δέρματος ή των βλεννογόνων. Εισάγονται κατευθείαν στα υγρά του σώματος, στα ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια υγρά, στη λέμφο και στο αίμα, είτε όπως έχουν, είτε αφού διαλυθούν στον κατάλληλο φορέα.

Τα ενέσιμα σκευάσματα διακρίνονται σε βιολογικά και σε φαρμακευτικά. Τα βιολογικά ενέσιμα σκευάσματα περιλαμβάνουν τα εμβόλια, τους ορούς και ανάλογα προϊόντα, τα οποία χορηγούνται από την παρεντερική οδό. Τα φαρμακευτικά ενέσιμα σκευάσματα περιλαμβάνουν όλα τα υπόλοιπα.

Κατά τη χορήγηση των παρεντερικών σκευασμάτων επειδή παραβιάζεται η προστατευτική στιβάδα του δέρματος ή των βλεννογόνων, πρέπει τα σκευάσματα αυτά να είναι απολύτως καθαρά και στείρα. Γι' αυτό απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις κατά την παρασκευή τους.

Οι ιδιότητες που πρέπει να έχουν τα ενέσιμα σκευάσματα είναι:

- **Στείριότητα.** Δεν πρέπει να περιέχουν μικροοργανισμούς
- **Απουσία πυρετογόνων.** Δεν πρέπει να περιέχουν πυρετογόνα
- **Ισοτονικότητα.** Να έχουν την ίδια ωσμωτική πίεση με το αίμα. Το υδατικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0.9% είναι ισότονο με το αίμα. Υπέρτονα διαλύματα προκαλούν συρρίκνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ υπότονα προκαλούν διόγκωση και ρήξη των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμόλυση). Η ισοτονικότητα είναι ιδιαίτερα σημαντική στην ενδοραχιαία χορήγηση γιατί η διαταραχή της ωσμωτικής πίεσης προκαλεί πονοκέφαλο και πυρετό.
- **Ιξώδες.** Το μεγάλο ιξώδες του ενέσιμου διαλύματος προκαλεί δυσκολίες στην ένεση.
- **Ισοϋδρία.** Ο όρος σημαίνει pH όμοιο με το pH των υγρών του σώματος, το αίμα και την λέμφο και πρέπει να κυμαίνεται στα όρια 7,25 έως 7,43. Το αίμα βέβαια έχει ρυθμιστικά συστήματα που αραιώνουν γρήγορα το φάρμακο και ρυθμίζουν το pH στις φυσιολογικές τιμές.
- **Βαθμός διασποράς.** Έχει σημασία για τα ενέσιμα γαλακτώματα και εναιω-

ρήματα, διότι το μέγεθος των σωματιδίων των ενέσιμων καθορίζει και τον ρυθμό απορρόφησης.

- **Διαύγεια.** Τα ενέσιμα διαλύματα πρέπει να είναι απαλλαγμένα από σωματίδια ινών, γυαλιού, κλπ.

2. Μορφές και τρόποι χορήγησης παρεντερικών σκευασμάτων

Τα παρεντερικά σκευάσματα μπορούν να διακριθούν σε:

- **Ενέσεις και ενέσιμα υγρά** (Injectabilia)
- **Ορούς και εγχυόμενα υγρά** (Infundibilia)

Οι ενέσιμες φαρμακευτικές μορφές ανάλογα με την σύστασή τους μπορούν να ταξινομηθούν ως εξής:

1) Διαλύματα ή γαλακτώματα έτοιμα για ένεση, όπως ενέσιμη επινεφρίνη.

2) Στερεά φάρμακα ή συμπτυκνωμένα υγρά φάρμακα, τα οποία διαλύονται σε κατάλληλο διαλύτη λίγο πριν από την ένεση, όπως υδροχλωρική τετρακαΐνη.

3) Στερεά φάρμακα ή συμπτυκνωμένα υγρά φάρμακα που περιέχουν και ρυθμιστικά, αραιωτικά ή άλλες ουσίες και τα οποία διαλύονται σε κατάλληλο διαλύτη λίγο πριν την ένεση, όπως ενέσιμη νατριούχος μεθικιλίνη

4) Εναιωρήματα έτοιμα για ένεση, όπως στείρα εναιωρήματα οξικής υδροκορτιζόνης.

5) Στερεά φάρμακα που σχηματίζουν εναιώρημα με την προσθήκη κατάλληλου διαλύτη πριν από την ένεση όπως στείρα χλωραμφαινικόλη σε εναιώρημα.

Η απορρόφηση των δραστικών συστατικών είναι ταχύτερη με σειρά πρώτα τα υδατικά διαλύματα, κατόπιν τα ελαιώδη διαλύματα και τέλος τα εναιωρήματα.

Οι ενέσιμες φαρμακευτικές μορφές μπορούν να **ενεθούν** ανάλογα με τη φύση του προϊόντος μέσω μιας ή περισσότερων οδών χορήγησης δηλαδή:

- **ενδοφλέβια**
- **ενδομυϊκά**
- **υποδόρια**
- **ενδοδερμικά**
- **ενδοαρτηριακά**
- **ενδοαρθρικά**
- **ενδορραχιαία**
- **υποδόρια «depot»**
- **ενδοπεριτοναϊκά**

Στην **ενδοφλέβια χορήγηση** η ένεση γίνεται σε μια περιφερειακή φλέβα και η απορρόφηση είναι άμεση. Το δραστικό συστατικό πρέπει να παραμένει σε μορφή διαλύματος και να μην καθιζάνει γιατί μπορεί να προκληθεί εμβολή. Τα εναιωρήματα δεν χορηγούνται ενδοφλέβια, διότι υπάρχει κίνδυνος απόφραξης των τριχοειδών αγγείων από τα αδιάλυτα σωματίδια.

Στην **ενδομυϊκή χορήγηση** οι χορηγούμενοι όγκοι φαρμάκου δεν πρέπει να

ξεπερνάνε το 2-5 ml και χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στο σημείο της ένεσης για να μην τραυματισθεί κάποιο αγγείο ή νεύρο. Τα σημεία χορήγησης βρίσκονται βαθιά στους μυς του βραχίονα, του γλουτού και του μηρού.

Στα διαλύματα που χορηγούνται **υποδόρια** απαιτείται ρύθμιση της τονικότητας, διότι διαφορετικά ερεθίζονται οι νευρικές απολήξεις που υπάρχουν στην περιοχή της ένεσης και προκαλείται παρατεταμένος πόνος. Στην υποδόρια χορήγηση ο όγκος του φαρμάκου δεν υπερβαίνει τα 2 ml και η απορρόφηση του φαρμάκου γίνεται πιο αργά σε σχέση με την ενδομυϊκή χορήγηση. Η απορρόφηση επιταχύνεται με μάλαξη, αύξηση της θερμοκρασίας τοπικά και συνχορήγηση αγγειοδιασταλτικών. Το πλέον συνηθισμένο φάρμακο που χορηγείται υποδόρια είναι η ινσουλίνη.

Η **ενδοαρτηριακή** χορήγηση χρησιμοποιείται σε ειδικές περιπτώσεις όπως η θεραπεία του καρκίνου, όπου η ενδοαρτηριακή έγχυση του φαρμάκου οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση στην περιοχή που αιματώνεται άμεσα από την συγκεκριμένη αρτηρία, ενώ ελαττωμένη συγκέντρωση στην γενική κυκλοφορία.

Τα χορηγούμενα σκευάσματα που χορηγούνται **ενδορραχιαία** πρέπει να είναι απόλυτα καθαρά, λόγω της ιδιαίτερης ευαισθησίας του νευρικού ιστού σε ερεθιστικές και τοξικές ουσίες.

Η **υποδόρια χορήγηση «depot»** επιβραδύνει την απορρόφηση, διότι αποτελεί μια δεξαμενή δραστικού συστατικού από την οποία αυτό αποδεσμεύεται αργά και εισέρχεται στην γενική κυκλοφορία με σταθερό ρυθμό σε διάρκεια εβδομάδων ή μηνών.

3. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα παρεντερικών σκευασμάτων

➤ Πλεονεκτήματα:

Τα **ενέσιμα σκευάσματα** σε σύγκριση με άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές παρουσιάζουν ορισμένα **πλεονεκτήματα**:

1) Αν απαιτείται άμεση φαρμακολογική δράση μιας ουσίας, αυτή επιτυγχάνεται με ενδοφλέβια ένεση της ουσίας διότι έτσι παρακάμπτεται η εντερική απορρόφηση.

2) Η ανταπόκριση του ασθενούς στο θεραπευτικό αποτέλεσμα ελέγχεται εύκολα.

3) Η ταχύτητα δράσης του φαρμάκου, όταν αυτό χορηγείται παρεντερικά σε πολλές περιπτώσεις σώζει την ζωή ασθενών, όπως η ενδοκαρδιακή ένεση επινεφρίνης σε σοβαρές καρδιακές ανεπάρκειες, ή της λιδοκαΐνης για την αντιμετώπιση της καρδιακής αρρυθμίας. Επίσης η ενδοφλέβια χορήγηση αίματος, φυσιολογικού ορού, πλάσματος, θρεπτικών ουσιών, κλπ.

4) Η ακρίβεια της δόσης.

5) Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί έστω και αν ο ασθενής βρίσκεται σε αναι-

σθησία ή αποκλείεται η χορήγησή του μέσω άλλης οδού.

6) Η δυνατότητα χορήγησης δραστικών συστατικών τα οποία καταστρέφονται, απενεργοποιούνται ή δεν απορροφώνται από τον γαστρεντερικό σωλήνα, όπως η ινσουλίνη, η αδρεναλίνη, διάφορα ένζυμα, κλπ.

➤ **Μειονεκτήματα:**

Μειονεκτήματα των ενέσιμων σκευασμάτων:

1. Η ανάγκη χρησιμοποίησης άσηπτων τεχνικών τόσο κατά την παρασκευή, όσο και κατά τη χορήγηση των παρεντερικών σκευασμάτων.
2. Η χρήση ειδικών οργάνων και η χορήγηση από εξειδικευμένο προσωπικό.
3. Ο πραγματικός ή ο ψυχολογικός πόνος κατά τη χορήγηση.
4. Το υψηλό κόστος των σκευασμάτων.
5. Η ταχεία εμφάνιση και εξέλιξη τυχόν αλλεργικών αντιδράσεων.
6. Το λάθος στη δόση ή το είδος του φαρμάκου δεν επανορθώνεται, εκτός εάν υπάρχει αντίδοτο.
7. Κατά τη σύγχρονη χορήγηση περισσότερων του ενός φαρμάκων με την ίδια ένεση απαιτείται μεγάλη προσοχή ώστε να υπάρχει συμβατότητα μεταξύ των χορηγούμενων φαρμάκων.

4. Παραγωγή παρεντερικών σκευασμάτων

Η διαδικασία παραγωγής ενός παρεντερικού προϊόντος περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

- i. την εκλογή και συγκέντρωση των συστατικών
- ii. την παρασκευή των ενέσιμων σκευασμάτων
- iii. τον έλεγχο των ενέσιμων σκευασμάτων
- iv. την συσκευασία και την επιγραφή πάνω στον περιέκτη

i. Εκλογή και συγκέντρωση των συστατικών

Το πρώτο στάδιο στην παραγωγή παρεντερικών σκευασμάτων περιλαμβάνει την εκλογή και συγκέντρωση των δραστικών συστατικών, των εκδόχων, των περιεκτών, κλπ. Όλες οι ουσίες πριν χρησιμοποιηθούν πρέπει να έχουν ελεγχθεί χημικά, τοξικολογικά και μικροβιολογικά.

Τα **συστατικά ενέσιμων διαλυμάτων** αποτελούν:

- 1) Τα **έκδοχα**
- 2) Οι **διάφορες διαλυτές ουσίες** είναι οι **φαρμακολογικά δραστικές** και οι **βοηθητικές ή πρόσθετες ουσίες**.

1) Τα **έκδοχα** είναι ουσίες που βρίσκονται συνήθως σε μεγαλύτερη αναλογία σε ένα σκεύασμα. Αποτελούν αδρανείς ουσίες, μη τοξικές, οι οποίες δεν παρουν-

σιάζουν καμία φαρμακολογική δράση. Παρόλα αυτά η φύση του εκδόχου έχει μεγάλη σημασία, γιατί παρέχει στους ιστούς τη μορφή του φαρμάκου με την οποία αυτό απορροφάται από τον οργανισμό.

Το δραστικό συστατικό απορροφάται ταχύτερα και σε μεγαλύτερη αναλογία όταν είναι με τη μορφή υδατικού διαλύματος. Για αυτό το λόγο το καλύτερο έκδοχο για παρεντερικά σκευάσματα είναι το νερό. Το νερό το οποίο θα χρησιμοποιηθεί στην παρασκευή ενέσιμων σκευασμάτων πρέπει να είναι απόλυτα καθαρό και λαμβάνεται με απόσταξη, έτσι ώστε να απομακρύνονται όλες οι υγρές, στερεές και αέριες προσμίξεις που το μολύνουν.

Εκτός από το νερό είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν **υδατικά έκδοχα** και **μη υδατικά έκδοχα**.

Τα **υδατικά έκδοχα** είναι ισότονα διαλύματα μέσα στα οποία διαλύεται το φάρμακο λίγο πριν την ένεση. Τέτοια διαλύματα είναι το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, το διάλυμα δεξτρόζης και χλωριούχου νατρίου, το διάλυμα Ring-er's, κ.α.

Τα **μη υδατικά έκδοχα που αναμιγνύονται με το νερό**, είναι ορισμένοι διαλύτες που βοηθούν την διάλυση συγκεκριμένων φαρμάκων ή περιορίζουν την υδρόλυση και χρησιμοποιούνται σε μικρές ποσότητες. Τέτοια έκδοχα αποτελούν η αιθυλική αλκοόλη, η γλυκερίνη και η προπυλενογλυκόλη που χρησιμεύουν κυρίως στη διάλυση ορισμένων φαρμάκων. Τα διαλύματά τους χορηγούνται με ενδομυϊκή ένεση.

Υπάρχουν και **μη υδατικά έκδοχα που δεν αναμιγνύονται με το νερό**. Τέτοια είναι ελαιώδη υγρά, συνήθως φυτικής προέλευσης όπως το αραβοσιτέλαιο, βαμβάκελαιο, φοινικέλαιο και χρησιμοποιούνται συνήθως σε ορμονικά σκευάσματα. Η τάγγισή τους αποφεύγεται με προσθήκη αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως η τοκοφερόλη. Τα ελαιώδη έκδοχα χρησιμοποιούνται κυρίως σε ενέσιμα ορμονικά σκευάσματα. Για να περιορισθεί ο πόνος κατά την χορήγησή τους επειδή το έλαιο είναι πυκνό, μπορεί να προστεθεί μικρή ποσότητα τοπικού αναισθητικού.

2) Οι διαλυτές ουσίες είναι είτε φαρμακολογικά δραστικές ουσίες (δραστικά συστατικά), είτε βοηθητικές ουσίες.

Το **δραστικό συστατικό** όταν είναι ασταθές σε διάλυμα, διαμορφώνεται σε μορφή ξηρής σκόνης, η οποία διαλύεται πριν την χορήγηση. Ανάλογα, όταν πρόκειται για **δραστικό συστατικό** αδιάλυτο στο νερό, αυτό είτε διαμορφώνεται με την μορφή εναιωρήματος, είτε διαλύεται σε φυσικό έλαιο, είτε προστίθεται συνδιαλύτης για να βοηθήσει την διαλυτότητά του στο νερό.

Ο σκοπός των **βοηθητικών ουσιών** είναι να βελτιώσουν και να διαφυλάξουν την ποιότητα του προϊόντος. Πρέπει να παρουσιάζουν εξαιρετική καθαρότητα.

Οι **βοηθητικές ή πρόσθετες ουσίες** μπορεί να είναι:

- **αντιμικροβιακές ουσίες**
- **ρυθμιστικά διαλύματα**
- **αντιοξειδωτικές ουσίες**
- **ουσίες που ρυθμίζουν την τονικότητα**

- ουσίες που παρεμποδίζουν την υδρόλυση
- αντιαφριστικοί παράγοντες

α) αντιμικροβιακές ουσίες. Αυτές προστίθενται για να παρεμποδίσουν την ανάπτυξη μικροοργανισμών κυρίως σε φιαλίδια πολλών δόσεων, τα οποία είναι εύκολο να μολυνθούν. Επίσης χρησιμοποιούνται σε σκευάσματα που η φύση τους δεν επιτρέπει την αποστείρωση, η οποία τα εξασφαλίζει από την ανάπτυξη μικροοργανισμών. Οι αντιμικροβιακές ουσίες δεν επιτρέπεται να χρησιμοποιηθούν όταν το σκεύασμα προορίζεται για ενδορραχιαία ή επισκληρίδια χορήγηση.

β) ρυθμιστικά διαλύματα. Αυτά προφυλάσσουν το δραστικό συστατικό από τη χημική αλλοίωση που μπορεί να συμβεί αν αλλάξει το pH, διατηρούν δηλαδή σταθερό το pH του ενέσιμου διαλύματος. Η αλλαγή του pH του θα μπορούσε να οφείλεται στην επίδραση της νάπου του περιέκτη ή των ελαστικών πωμάτων ή άλλων πλαστικών στοιχείων που έρχονται σε επαφή με το ενέσιμο σκεύασμα.

γ) αντιοξειδωτικές ουσίες. Αυτές είναι ουσίες που οξειδώνονται εύκολα και έτσι προφυλάσσουν τα δραστικά συστατικά από την οξείδωση. Επειδή το ατμοσφαιρικό οξυγόνο προκαλεί μερικές φορές δυσάρεστες αντιδράσεις, δηλαδή οξειδώσεις, συχνά αντικαθίσταται κατά το κλείσιμο της φύσιγγας με αδρανές αέριο, όπως αέριο άζωτο ή διοξείδιο του άνθρακα (CO₂).

δ) ουσίες που παρεμποδίζουν την υδρόλυση. Αρκετές φορές μπορεί να γίνει μερική αντικατάσταση του νερού από άλλους διαλύτες, ώστε να περιοριστεί η υδρόλυση ή να αυξηθεί η διαλυτότητα. Τέτοιοι διαλύτες μπορεί να είναι η αλκοόλη μέχρι ποσοστού 20%, η προπυλενογλυκόλη και η πολυαιθυλενογλυκόλη 300 σε συγκέντρωση μέχρι 50%.

Οι διάφορες βοηθητικές ουσίες στα ενέσιμα σκευάσματα πρέπει να μην είναι τοξικές, να μην επηρεάζουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα του δραστικού συστατικού, να μην αλλοιώνονται και να είναι συμβατές με τα άλλα συστατικά.

ε) Ο τεχνητός χρωματισμός των ενέσιμων απαγορεύεται απόλυτα.

Πίνακας βοηθητικών ουσιών παρεντερικών σκευασμάτων

Αντιμικροβιακές	Αντιοξειδωτικές	Ρυθμιστικά διαλύματα Τονικότητα
Χλωριούχο βενζαλκόνιο	Ασκορβικό οξύ	Δεξτρόζη
Χλωριούχο βενζενθώνιο	Θειουρία	Χλωριούχο νάτριο
Χλωροβουτανόλη	Τοκοφερόλη	Θειϊκό νάτριο
Κρεσόλη	EDTA	
Χλωροκρεσόλη		
Φαινόλη		
Θειομεροσάλη		

ii. Στάδια παρασκευής ενέσιμων σκευασμάτων

Η παρασκευή ενέσιμων σκευασμάτων απαιτεί ειδικά εξοπλισμένους χώρους και ειδικές εγκαταστάσεις. Τα ενέσιμα προϊόντα κατά τη διάρκεια της παρασκευής τους εκτίθενται στο περιβάλλον, για αυτό οι χώροι στους οποίους γίνεται η παρασκευή τους και ιδίως οι χώροι μέσα στους οποίους γίνεται η πλήρωση και το κλείσιμο των φυσιγγων ή των φιαλιδίων πρέπει να είναι απαλλαγμένοι από μικροοργανισμούς και σκόνη. Η παρασκευή των ενέσιμων σκευασμάτων ακολουθεί τα παρακάτω στάδια:

α) Παρασκευή του διαλύματος

Κατά την παρασκευή του ενέσιμου διαλύματος τα συστατικά ζυγίζονται με ακρίβεια και αναμιγνύονται μέσα σε μεγάλα αποστειρωμένα γυάλινα δοχεία ή μέσα σε δεξαμενή από ανοξείδωτο χάλυβα. Αυτά αποστειρώνονται με θερμό ατμό, απολυμαντικά επιφάνειας ή με υπεριώδη ακτινοβολία.

Αν το ενέσιμο προϊόν είναι εναιώρημα θα πρέπει να διατηρείται ομοιογενές κατά τη στιγμή της πλήρωσης των φυσιγγων.

Στο στάδιο αυτό γίνεται ποιοτικός και ποσοτικός έλεγχος των συστατικών και ακολουθεί νέα διήθηση του διαλύματος.

β) Διήθηση

Η διήθηση αποσκοπεί είτε στην αποστείρωση είτε στην διάλυση του προϊόντος, ανάλογα με το μέγεθος των απομακρυνόμενων σωματιδίων. Υπάρχει ποικιλία ηθμών για παρεντερικά διαλύματα με τους οποίους επιτυγχάνεται ανάλογα δι-αύγαση ή αποστείρωση.

γ) Πλήρωση και κλείσιμο περιεκτών

Η διαδικασία αυτή γίνεται με άσηπτες συνθήκες για να αποφευχθεί η μόλυνση των προϊόντων και ιδίως εκείνων που έχουν ήδη αποστειρωθεί με διήθηση και δεν θα αποστειρωθούν πλέον στον τελικό περιέκτη. Το υγρό προϊόν μεταφέρεται από τον μεγάλο περιέκτη που ευρίσκεται μετά την διήθηση, στο τελικό περιέκτη (φύσιγγα), μέσα από ένα σωλήνα διανομής του οποίου το άκρο καταλήγει σε κοίλη βελόνα κατάλληλης διαμέτρου, ώστε αυτή να μπορεί να εισέρχεται μέσα στη φύσιγγα. Αμέσως μετά την πλήρωση με ορισμένη ποσότητα υγρού, διοχετεύεται στην φύσιγγα με δεύτερη βελόνα αδρανές αέριο, άζωτο ή διοξείδιο του άνθρακα και μετά από ελάχιστα δευτερόλεπτα η φύσιγγα κλείνει με σύντηξη του ανοικτού μέρους της. Το άχρηστο τμήμα της υάλου απομακρύνεται και το άκρο της φύσιγγας εξομαλύνεται με φλόγα.

Αν το ενέσιμο προϊόν είναι υδατικό διάλυμα η πλήρωση είναι εύκολη. Τα γαλακτώματα όμως και τα εναιωρήματα λόγω του μεγάλου ιξώδους τους απαιτούν

ειδικό εξοπλισμό πλήρωσης.

Όταν πρόκειται για αποστειρωμένα στερεά, όπως για παράδειγμα τα αντιβιοτικά, αυτά διανέμονται στους περιέκτες μετά από ζύγιση καθενός περιέκτου και ρύθμιση της επιθυμητής ποσότητας με νέα ζύγιση. Κατόπιν ο περιέκτης σφραγίζεται αεροστεγώς με ελαστικό πώμα το οποίο συγκρατείται με επικάλυμμα αλουμινίου (κυάθιο) και έτσι εξασφαλίζεται η ακεραιότητα και στεριότητα του περιεχομένου.

Οι φιάλες και τα φιαλίδια κλείνονται και σφραγίζονται με ελαστικά πώματα είτε με το χέρι, είτε με ειδικά μηχανήματα.

Όλα τα εξαρτήματα των μηχανημάτων πλήρωσης πρέπει να αποσυνδέονται εύκολα για να καθαρίζονται και να αποστειρώνονται. Τα υλικά κατασκευής τους πρέπει να είναι αδρανή, όπως η βιοπυριτική ύαλος, ο ανοξείδωτος χάλυβας και κατάλληλα πλαστικά.

δ) Αποστείρωση

Η αποστείρωση των παρεντερικών προϊόντων γίνεται συνήθως αφού αυτά κλειστούν στο τελικό περιέκτη με μια από τις μεθόδους αποστείρωσης. Συνήθως χρησιμοποιείται μια θερμική μέθοδος. Αν το φάρμακο είναι ευαίσθητο και δεν αντέχει σε σχετικά υψηλή θερμοκρασία, τότε αποστειρώνεται με μια μη θερμική μέθοδο, πριν κλειστεί στον περιέκτη. Στην περίπτωση αυτή η αποστείρωση γίνεται συνήθως με διήθηση με μικροβιοκρατείς ηθμούς. Κατόπιν όλη η εργασία της πλήρωσης των περιεκτών με το διάλυμα και το κλείσιμο γίνονται σε άσηπτο περιβάλλον ώστε να μην μολυνθεί το διήθημα.

Από τις μη θερμικές μεθόδους αποστείρωσης, η ιονίζουσα ακτινοβολία βρίσκει σήμερα ορισμένες εφαρμογές σε συστατικά ενέσιμων σκευασμάτων. Τα εξαρτήματα χορήγησης ενέσιμων σκευασμάτων από πλαστικό ή ανοξείδωτο χάλυβα όπως σύριγγες και βελόνες, αποστειρώνονται είτε με ιονίζουσα ακτινοβολία, είτε με αέριο αιθυλενοξειδίο.

Άλλες χρησιμοποιούμενες μέθοδοι αποστείρωσης είναι η ξηρή θερμότητα και ο κεκορεσμένος ατμός υπό πίεση. Η αποστείρωση με ξηρή θερμότητα χρησιμοποιείται για στερεά προϊόντα τα οποία δεν επηρεάζονται από την υψηλή θερμοκρασία καθώς και για αποστείρωση γυάλινων και μεταλλικών εξαρτημάτων. Η αποστείρωση με κεκορεσμένο ατμό υπό πίεση επιλέγεται για την αποστείρωση υδατικών διαλυμάτων.

Τέλος απαραίτητα πρέπει να ελέγχεται η αποτελεσματικότητα οποιασδήποτε τεχνικής αποστείρωσης που χρησιμοποιήθηκε.

iii. Έλεγχος ποιότητας ενέσιμων σκευασμάτων

Κάθε συστατικό των παρεντερικών σκευασμάτων εξετάζεται συνέχεια και λεπτομερώς. Δεν επιτρέπεται καμία παράλειψη, ούτε αντιμετώπιση των διαφόρων απαιτήσεων με ελαστικό πνεύμα.

Οι έλεγχοι που γίνονται στα παρεντερικά σκευάσματα είναι οι εξής:

α. Έλεγχος στεριότητας.

Οι μέθοδοι ελέγχου στεριότητας είναι μικροβιολογικές. Σαν **στείρα (Sterile)** χαρακτηρίζονται ουσίες και σκευάσματα μόνο αν προηγηθεί μικροβιολογικός έλεγχος. Αν δεν έχει γίνει μικροβιολογικός έλεγχος τότε τα προϊόντα χαρακτηρίζονται σαν **αποστειρωμένα (Sterilized)**.

β. Έλεγχος πυρετογόνων.

Πυρετογόνα είναι τα προϊόντα του μεταβολισμού των μικροοργανισμών. Όταν οι μικροοργανισμοί καταστρέφονται κατά την διάρκεια της αποστείρωσης των σκευασμάτων, τα προϊόντα της διάσπασής τους παραμένουν στο διάλυμα. Αυτά είναι λιπίδια που ενώνονται με πρωτεΐνες ή πολυσακχαρίτες, τα οποία όταν εισέρχονται στον οργανισμό με την ένεση, μπορούν να προκαλέσουν ρίγη, πυρετό, πονοκέφαλο, πόνους στο σώμα, κακουχία, εμέτους και άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι αρνητικοί κατά Gram βάκιλοι δίνουν τα πιο ισχυρά πυρετογόνα.

Επειδή τα κουνέλια δείχνουν την ίδια περίπου ευαισθησία με τον άνθρωπο στα πυρετογόνα, για αυτό χρησιμοποιούνται για το βιολογικό έλεγχο των πυρετογόνων. Ο έλεγχος γίνεται με ένεση του δείγματος στη φλέβα του αυτιού κουνελιού και κατά διαστήματα λαμβάνεται η θερμοκρασία του από το ορθό. Ο υψηλότερος πυρετός παρατηρείται 3 ώρες μετά την ένεση. Αν σε 3 ώρες η θερμοκρασία ανέλθει πάνω από 0.5°C, τότε το διάλυμα έχει πυρετογόνα.

γ. Έλεγχος διαύγειας.

Η ύπαρξη ξένων σωματιδίων μέσα στο ενέσιμο διάλυμα δεν επιτρέπεται. Μετά από έρευνες βρέθηκε ότι, η ύπαρξη υλικών ξένων προς τη φύση του φαρμάκου είναι δυνατόν να προκαλέσει εμβολή στα τριχοειδή ζωτικών οργάνων ή και σοβαρότερες διαταραχές. Τα διαλύματα πρέπει να είναι ελεύθερα από οποιοδήποτε είδος σωματιδίων ή αδιάλυτων υλικών, όπως σκόνη, υλικά από τον περιέκτη, κλπ. Η διήθηση του ενέσιμου διαλύματος λίγο πριν την εισαγωγή του στους περιέκτες, ελαττώνει την πιθανότητα ύπαρξης ξένων σωματιδίων στο τελικό προϊόν. Κάθε φύσιγγα ελέγχεται απαραίτητα από ειδικευμένο προσωπικό με οπτικό έλεγχο. Τοποθετείται διαδοχικά μεταξύ μιας μαύρης και άσπρης φωτιζόμενης επιφάνειας και φακού, όπου ανακινείται άνω και κάτω για τον εντοπισμό αιωρούμενων σωματιδίων με γυμνό οφθαλμό.

δ. Έλεγχος για τυχόν ελαττωματικά κλεισμένες φύσιγγες.

Οι φύσιγγες βυθίζονται σε υδατικό διάλυμα μιας χρωστικής, όπως το κυανού του μεθυλενίου και ελαττώνεται συγχρόνως η πίεση. Αν μία φύσιγγα δεν είναι ερμητικά κλεισμένη, η χρωστική μπαίνει μέσα σε αυτή και χρωματίζεται μπλε, οπότε η ελαττωματική φύσιγγα απορρίπτεται.

ε. Χημικός έλεγχος.

Ο χημικός έλεγχος περιλαμβάνει την ποιοτική και ποσοτική ανάλυση του σκευάσματος με την οποία διαπιστώνεται η αναγραφόμενη περιεκτικότητα σε δραστικό συστατικό και η καθαρότητα του. Ανάλογοι έλεγχοι γίνονται και για τα

έκδοχα του σκευάσματος.

Για ορισμένα βιολογικά προϊόντα η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας απαιτεί έλεγχο ασφαλείας σε πειραματόζωα, σαν πρόσθετη βεβαίωση της μη τοξικότητάς τους.

6. Οροί

Οι οροί είναι αποστειρωμένα διαλύματα απαλλαγμένα από πυρετογόνα, τα οποία εγχύονται αργά παρεντερικά και για μεγάλο χρονικό διάστημα, με ειδικές συσκευές εγχύσεως, σε ποσότητες μεγαλύτερες από 100cc. Έχουν τις ιδιότητες των ενέσιμων σκευασμάτων και η απουσία πυρετογόνων είναι απαραίτητη, διότι χορηγούνται σε μεγάλες ποσότητες.

Ο φορέας των ορών είναι το ενέσιμο νερό το οποίο μπορεί να περιέχει ηλεκτρολύτες, γλυκόζη, φρουκτόζη, φυσιολογικό διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ιόντα K, Na, Ca, Mg, Cl, HCO_3 , κλπ.

Οι οροί παρουσιάζουν ορισμένες ιδιαιτερότητες σε σχέση με τα ενέσιμα σκευάσματα:

- Ο προορισμός τους είναι η εισαγωγή αίματος, πλάσματος, ηλεκτρολυτών, θερμίδων και θρεπτικών συστατικών
- Η συσκευή έγχυσης διαφέρει από την σύριγγα
- Η ποσότητα του χορηγούμενου υγρού είναι μεγάλη
- Η χορήγηση έχει μακρά χρονική διάρκεια
- Η απουσία πυρετογόνων στο εγχυόμενο διάλυμα είναι απαραίτητη
- Ο περιέκτης τους αποτελεί ειδική πλαστική φιάλη ή ασκό

Οι μέθοδοι παρασκευής και οι έλεγχοι των ορών είναι οι ίδιοι με αυτούς των άλλων ενέσιμων σκευασμάτων.

7. Λυοφιλοποίηση

Η λυοφιλοποίηση θεωρείται η τελειότερη μέθοδος παρασκευής φαρμακευτικών προϊόντων σε ξηρά μορφή, κυρίως για τα παρεντερικά σκευάσματα αλλά και τα σκευάσματα από το στόμα. Αποτελεί μια τεχνική ξήρανσης στη οποία η υγρασία που περιέχεται σε ένα υλικό μετατρέπεται σε πάγο (στερεό), ο οποίος στην συνέχεια απομακρύνεται με εξάχνωση. Μεταβαίνει δηλαδή από τη στερεή κατάσταση (πάγος) κατευθείαν στην αέρια (υδρατμός), παρακάμπτοντας την υγρή κατάσταση. Το υλικό καταψύχεται πρώτα ώστε το νερό να μετατραπεί σε πάγο και κατόπιν θερμαίνεται ελεγχόμενα υπό υψηλό κενό για να εξαχνωθεί ο πάγος. Η μέθοδος έχει εφαρμογή στην ξήρανση και διατήρηση υλικών τα οποία αλλοιώνονται στην υγρή κατάσταση και καταστρέφονται εάν ξηρανθούν στον αέρα υπό κανονική πίεση.

Χρησιμοποιείται κυρίως για ευπαθή φάρμακα και υλικά όπως βιταμίνες, ορμόνες, εμβόλια, ένζυμα, αντιβιοτικά, πλάσμα, ορό αίματος, κλπ., τα οποία υφίστανται διάφορες αλλοιώσεις με αποτέλεσμα τη μείωση της φαρμακοδυναμικής τους ενέργειας.

Τα διαλύματα που προορίζονται για λυοφιλοποίηση πρέπει να είναι υδατικά, με ομοιόμορφο χρώμα και υφή, στα οποία ο διαλύτης απομακρύνεται πολύ γρήγορα με εξάχνωση, χωρίς να δημιουργούνται προβλήματα σταθερότητας στο δραστικό συστατικό. Η περιεκτικότητα σε στερεά στο διάλυμα που καταψύχεται μπορεί να είναι από 2-25%. Όταν η μάζα του δραστικού συστατικού δεν είναι αρκετή, τότε προστίθενται έκδοχα αδρανείς ουσίες που αυξάνουν την ποσότητα του στερεού υπολείμματος, επειδή είναι επιθυμητό το ξηρό προϊόν να καταλαμβάνει τον ίδιο όγκο με αυτό του αρχικού διαλύματος. Τέτοιες αδρανείς ουσίες αποτελούν τα φωσφορικά άλατα καλίου και νατρίου, το τρυγικό οξύ και υδατάνθρακες όπως η δεξτρώζη και η μαννιτόλη. Τα πτητικά έκδοχα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε διαλύματα που προορίζονται για ξήρανση, επομένως στην λυοφιλοποίηση δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται πτητικές αντιβακτηριακές ουσίες όπως φαινόλη, χλωροβουτανόλη και βενζυλική αλκοόλη.

Στα **πλεονεκτήματα της μεθόδου** της λυοφιλοποίησης περιλαμβάνονται:

- Η δυνατότητα ξήρανσης υλικών ευαίσθητων στην θερμοκρασία και το οξυγόνο
- Η ευκολία επαναδιάλυσης του λυοφιλοποιημένου προϊόντος
- Διατήρηση των πρωτεϊνών χωρίς να μετουσιώνονται

Μειονεκτήματα της μεθόδου της λυοφιλοποίησης αποτελούν:

- Ο μεγάλος χρόνος ξήρανσης
- Ο ακριβός εξοπλισμός
- Η υγροσκοπικότητα του λυοφιλοποιημένου προϊόντος
- Η δυσκολία εφαρμογής της μεθόδου για να απομακρυνθούν μη υδατικοί διαλύτες

Η μέθοδος της λυοφιλοποίησης απαιτεί **ειδικές εγκαταστάσεις** και **συσκευές** που ονομάζονται **λυοφιλοποιητές** και αποτελούνται από τα παρακάτω τμήματα:

- Θάλαμο ψύξης- εξάχνωσης
- Πηγή κενού
- Πηγή θερμότητας
- Σύστημα απομάκρυνσης υδρατμών, το οποίο μπορεί να περιλαμβάνει συμπυκνωτή υδρατμών, χημικά ξηραντικά ή αντλία

Η λυοφιλοποίηση **περιλαμβάνει τα εξής στάδια:**

1) Ταχεία κατάψυξη μέσα σε 10 λεπτά σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες από -10° έως -40°C του διαυγούς και στείρου υδατικού διαλύματος του φαρμάκου. Το υδατικό διάλυμα του ευπαθούς φαρμάκου είναι άσηπτα διαμοιρασμένο σε φιαλίδια. Στο στάδιο αυτό το νερό μεταβαίνει από την υγρή φάση στη στερεή φάση

του λεπτοκρυσταλλικού πάγου, που βρίσκεται σε διασπορά σε όλη τη μάζα του φαρμάκου. Η κατάψυξη του υλικού πρέπει να γίνεται γρήγορα για να αποφεύγεται ο σχηματισμός μεγάλων κρυστάλλων πάγου που μπορεί να καταστρέψουν κυτταρικούς ιστούς, αλλά και για την σταθεροποίηση βιολογικών υγρών, όπως την προστασία του πλάσματος από ανάπτυξη μικροοργανισμών.

2) Απομάκρυνση του πάγου με εξάχνωση με τη βοήθεια υψηλού κενού. Σε αυτό το στάδιο ο πάγος μεταβαίνει από τη στερεά μορφή στην αέρια, χωρίς να μεσολαβήσει η υγρή φάση. Έτσι λαμβάνεται μια ξηρή ουσία που έχει όγκο ίσο με τον όγκο του αρχικού διαλύματος, σπογγώδης και ομοιογενής. Η ουσία αυτή είναι απαλλαγμένη από ανεπιθύμητη ενζυματική δράση αφού έχει επεξεργασθεί σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες και επειδή λείπει τελείως το νερό.

3) Αποκατάσταση της κανονικής πίεσης στο ξηρό προϊόν, με χρήση είτε του κατάλληλου αδρανούς αερίου, είτε με ελαττωμένη πίεση μέσα στα φιαλίδια.

4) Αυτόματο και άσηπτο σφράγισμα των φιαλιδίων.

Το λυοφιλοποιημένο προϊόν είναι πορώδες στερεό που έχει τον ίδιο όγκο με το αρχικό. Οι πόροι δημιουργούνται από τα κενά που αφήνει ο πάγος κατά την εξάχνωση. Είναι εύθρυπτο, ευδιάλυτο στο νερό (αν ήταν υδατικό διάλυμα) και πολύ υγροσκοπικό. Το λυοφιλοποιημένο προϊόν με τη προσθήκη νερού ή άλλου διαλύτη εύκολα επαναδιαλύεται ή επαναιωρείται και αυτή η διαδικασία ονομάζεται **ανασύσταση**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΑΤΟ

ΚΟΛΛΥΡΙΑ – ΟΦΘΑΛΜΙΚΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ

1. Γενικά

Τα οφθαλμικά σκευάσματα είναι αποστειρωμένα προϊόντα τα οποία χρησιμοποιούνται στην οφθαλμολογία για θεραπευτικούς ή διαγνωστικούς σκοπούς, σε εξετάσεις και χειρουργικές επεμβάσεις, σαν υποκατάστατα δακρύων και άλλες εφαρμογές. Τα δραστικά συστατικά που χορηγούνται στον οφθαλμό έχουν στόχο να προκαλέσουν τοπικά φαινόμενα όπως μύση, μυδρίαση, αναισθησία, ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, αντιμετώπιση μόλυνσης, στειρότητα κλπ.

Στα οφθαλμικά σκευάσματα περιλαμβάνονται υδατικά ή ελαϊκά διαλύματα, εναιωρήματα, οφθαλμικές αλοιφές και στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές. Επίσης έχουν αναπτυχθεί μεμβρανικά υπόθετα τα οποία τοποθετούνται στον σάκο του επιπεφυκότα με σκοπό η συνεχή και παρατεταμένη χορήγηση του φαρμάκου για μεγάλο χρονικό διάστημα ημέρα και νύχτα.

Γενικά τα **οφθαλμικά σκευάσματα** πρέπει να έχουν **ορισμένες ιδιότητες**:

Α) να είναι ελεύθερα μικροβίων

Β) να είναι ισότονα και να έχουν το ίδιο pH με το δακρυϊκό υγρό

Γ) να είναι χημικά σταθερά

Δ) να μην περιέχουν ξένα σωματίδια

2. Κολλύρια

Τα κολλύρια είναι υδατικά ή ελαϊκά διαλύματα, τα οποία προορίζονται για τοπική εφαρμογή πάνω σε τραυματισμένο ή όχι οφθαλμό. Διακρίνονται σε οφθαλμικές σταγόνες, οι οποίες ενσταλάζονται στον κερατοειδή και στον κάτω θόλο του επιπεφυκότα και σε οφθαλμικά λουτρά που χρησιμεύουν για πλύση του οφθαλμού και εφαρμόζονται σε μεγάλες ποσότητες.

Τα κολλύρια περιέχουν ένα ή περισσότερα δραστικά συστατικά, τα οποία είναι διαλυμένα μέσα σε υδατικά ή ελαιώδη έκδοχα. Τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται είναι το αποστειρωμένο αποσταγμένο νερό, το αποστειρωμένο παραφι-

νέλαιο ή το αποστειρωμένο φυτικό έλαιο. Τα υδατικά κολλύρια είναι τα πλέον συνηθισμένα. Η **φαρμακολογική ενέργεια** και το **θεραπευτικό αποτέλεσμα** ενός κολλυρίου εξαρτώνται από:

- Την τοπική πυκνότητα του δραστικού συστατικού
- Την διαπερατότητα του κερατοειδή χιτώνα που λειτουργεί σαν φραγμός
- Την κίνηση των βλεφάρων
- Την κατάσταση της αποχετευτικής δακρυϊκής οδού
- Τις φυσικοχημικές και φαρμακολογικές ιδιότητες του δραστικού συστατικού
- Τον τρόπο διαμόρφωσης του σκευάσματος

3. Οφθαλμός – ανατομικά και λειτουργικά στοιχεία

Οι οφθαλμοί είναι περίπλοκα και εξειδικευμένα όργανα αίσθησης. Ο βολβός του οφθαλμού καλύπτεται από μία εξωτερική στιβάδα που έχει προστατευτικό ρόλο και ονομάζεται σκληρός χιτώνας. Ο σκληρός χιτώνας είναι αδιαφανής, έχει αγγεία και νεύρα και ρυθμίζει έμμεσα την ενδοφθάλμια πίεση. Η περιοχή του σκληρού χιτώνα που βρίσκεται στο μπροστά τμήμα του οφθαλμού είναι διαφανής για να μπορούν οι ακτίνες του φωτός να εισέρχονται στον οφθαλμό και ονομάζεται κερατοειδής χιτώνας. Ο κερατοειδής χιτώνας δεν επιτρέπει την είσοδο μικροοργανισμών και πρέπει να τραυματισθεί για να διεισδύσουν τα μικρόβια στον οφθαλμό. Ο κερατοειδής δεν έχει αγγεία, αλλά νεύρα και αποτελεί πρόσφορο υπόστρωμα για όλους τους μικροοργανισμούς λόγω έλλειψης αιμοφόρων αγγείων και επομένως απουσίας των αμυντικών ουσιών του οργανισμού. Πολλά φάρμακα για να δράσουν πρέπει να απορροφηθούν στο εσωτερικό του οφθαλμού, δηλαδή πρέπει να περάσουν τον κερατοειδή. Τέτοια φάρμακα είναι τα αντιγλαυκωματικά, τα αντιφλεγμονώδη, τα μειωτικά - μυδριατικά και τα αντιβιοτικά.

Στο εσωτερικό του σκληρού χιτώνα βρίσκεται ο χοριοειδής χιτώνας και στο εσωτερικό του χοριοειδούς ο αμφιβληστροειδής χιτώνας, νευρικός ιστός με πολύπλοκη κατασκευή, ο οποίος περιέχει τα κύτταρα των υποδοχέων.

Ο φακός του οφθαλμού είναι διαφανές όργανο, χωρίς αγγεία και νεύρα, συγκρατείται από το ακτινωτό σώμα και μπροστά του βρίσκεται η έγχρωμη και αδιαφανής ίριδα που συστέλλει και διαστέλλει την κόρη (μύση και μυδρίαση).

Ο χώρος μεταξύ κερατοειδούς και φακού, ο πρόσθιος θάλαμος, είναι γεμάτος με το υδατοειδές υγρό, το οποίο όταν δεν απομακρύνεται φυσιολογικά προκαλεί την αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, δηλαδή το γλαύκωμα. Ο χώρος μεταξύ του φακού και του αμφιβληστροειδή χιτώνα είναι γεμάτος με ένα ζελατινώδες υγρό το υαλοειδές σώμα.

Ο σκληρός χιτώνας στο εμπρόσθιο τμήμα του οφθαλμού καλύπτεται από λεπτό βλεννογόνο, πλούσιο σε αγγεία που λέγεται επιπεφυκότας. Ο επιπεφυκότας καλύπτει στη συνέχεια την οπίσθια επιφάνεια των βλεφάρων και σχηματίζει τον άνω και κάτω θόλο του επιπεφυκότα.

Το **δακρυϊκό υγρό** δηλαδή τα **δάκρυα** εκκρίνονται από τους δακρυϊκούς αδένες, χύνονται από λεπτούς πόρους στον άνω θόλο του επιπεφυκότα και τελικά μέσω των ρινοδακρυϊκών πόρων διοχετεύονται στη ρινική κοιλότητα. Τα δάκρυα περιέχουν διάφορες ουσίες όπως πρωτεΐνες, ηλεκτρολύτες, βιταμίνες, γλυκόζη, κλπ. Σημαντικό συστατικό τους αποτελεί και το βακτηριοστατικό ένζυμο **λυσοζύμη**, η οποία ασκεί προστατευτική δράση απέναντι σε πολλούς μικροοργανισμούς. Το pH των δακρύων κυμαίνεται από 7.4 έως 8. Τα δάκρυα ασκούν προστατευτικό ρόλο στον οφθαλμό, αφού χρησιμεύουν τόσο για την απόπλυση και ύγρανση του βολβού, όσο και για την απομάκρυνση ξένων σωματιδίων και οργανισμών. Παράγονται συνεχώς αν και οι δακρυϊκοί αδένες όταν διεγερθούν από το παρασυμπαθητικό νεύρο, παράγουν μεγαλύτερες ποσότητες δακρύων. Επίσης κάθε ερεθισμός του κερατοειδή χιτώνα ή του επιπεφυκότα προκαλεί αντανakλαστικά αύξηση της έκκρισης των δακρύων.

4. Τονικότητα

Η **οσμωτική πίεση του δακρυϊκού υγρού** αντιστοιχεί με εκείνη που παρουσιάζει διάλυμα NaCl 0,9%. Ισότονα με το δακρυϊκό υγρό είναι τα οφθαλμικά διαλύματα που έχουν την ίδια οσμωτική πίεση με διάλυμα NaCl 0,9%. Αντίθετα υπέρτονα ή υπότονα είναι εκείνα που έχουν αντίστοιχα μεγαλύτερη ή μικρότερη οσμωτική πίεση από αυτή των δακρύων.

Κατά την παρασκευή των οφθαλμικών διαλυμάτων καλό είναι να ρυθμίζεται η τονικότητά τους, διότι διαλύματα μη ισότονα και κυρίως υπότονα διαλύματα μπορεί να δημιουργήσουν προβλήματα. Επιπλέον τα ισότονα διαλύματα περιορίζουν την δυσφορία του ασθενή.

5. Ρύθμιση του pH

Όπως ήδη αναφέρθηκε, το **pH των δακρύων** κυμαίνεται από **7.4 – 8**. Ο οφθαλμός ανέχεται διαλύματα σε μια ευρεία περιοχή τιμών pH. Διαλύματα με pH<5.8 και >11.4 προκαλούν ερεθισμό στο 99% των περιπτώσεων, ενώ διαλύματα με pH από 7.4 έως 9.6 δεν προκαλούν κανένα ερεθισμό.

Τα οφθαλμικά διαλύματα πρέπει να έχουν pH το οποίο να μην απέχει πολύ από το pH των δακρύων, διότι αλλιώς δημιουργούνται προβλήματα. Η ρύθμιση του pH των οφθαλμικών διαλυμάτων επιτυγχάνεται με ρυθμιστικά διαλύματα στην περιοχή pH μεταξύ 6.8–8. Τα ρυθμιστικά διαλύματα που αναφέρονται στην μονογραφία της Ελληνικής φαρμακοποιίας III και χρησιμοποιούνται συνήθως είναι:

- ⇒ διαλύματα βορικού οξέος - οξικού νατρίου
- ⇒ διαλύματα βορικού οξέος - βόρακα
- ⇒ διαλύματα μονο - και δισόξινου - φωσφορικού νατρίου

Η ρύθμιση της τιμής του pH των οφθαλμικών διαλυμάτων είναι επιθυμητή όχι μόνο για να έχουμε ελαχιστοποίηση του ερεθισμού και του πόνου στον οφθαλμό, αλλά και για να εξασφαλίζεται χημική σταθερότητα στο φάρμακο καθώς και αύξηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Μεταβολές του pH είναι δυνατόν να καταστήσουν ανενεργό μέρος του φαρμάκου και να μειώσουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

6. Στεριρότητα οφθαλμικών διαλυμάτων

Η στεριρότητα των οφθαλμικών διαλυμάτων είναι περισσότερο σημαντική από τη τονικότητα και το pH, και αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα καλής παρασκευής οφθαλμικών διαλυμάτων. Κανένας ασθενής δεν έχει χάσει το μάτι του από τη χρήση ενός ερεθιστικού οφθαλμικού διαλύματος που έχει μερικά αποσυντεθεί, ενώ αντίθετα η ενστάλαξη ενός μη αποστειρωμένου διαλύματος σε τραυματισμένο οφθαλμό είναι σχεδόν πάντα καταστροφική.

Η προσβολή του κερατοειδούς από μικροοργανισμούς εμποδίζεται αν το επιθήλιό του είναι άθικτο. Αντίθετα πολλοί μικροοργανισμοί αναπτύσσονται πάνω στην επιφάνεια του επιπεφυκότα (μολυσματικές επιπεφυκίτιδες). Αν το επιθήλιο του κερατοειδούς διασπαστεί οι μικροοργανισμοί μπορούν να εισέλθουν στον κερατοειδή και να προκαλέσουν μόλυνση. Ο πιο επικίνδυνος μικροοργανισμός που αναπτύσσεται εύκολα στον κερατοειδή και τον καταστρέφει διότι αποδομεί το κολλαγόνο του με ένα ένζυμο που παράγει, είναι η *Pseudomonas aeruginosa*, η οποία είναι Gram αρνητικό παθογόνο βακτηρίδιο, ευρύτατα διαδεδομένη στο δέρμα, στον αέρα, στα φυσικά νερά κ.λπ. Άλλοι μικροοργανισμοί που εμφανίζονται συχνότερα σε μολυσμένα οφθαλμικά σκευάσματα είναι ο Πρωτέας ο κοινός, το κολοβακτηρίδιο, το κλωστηρίδιο το διαθλαστικό και ο ασπέργιλλος ο καπνόχρους.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι είναι απαραίτητο **τα οφθαλμικά διαλύματα να παρασκευάζονται με άσηπτη τεχνική ή να αποστειρώνονται μετά την παρασκευή τους**. Η αποστείρωση των οφθαλμικών διαλυμάτων γίνεται σε αυτόκλειστα στους 121°C για 15 λεπτά, ή με διήθηση με άσηπτες συνθήκες. Για αυτό συνιστάται:

- α) κολλύρια που προορίζονται για χρήση σε μη τραυματισμένο οφθαλμό να συσκευάζονται σε περιέκτες πολλαπλών δόσεων.
- β) κολλύρια που προορίζονται για χρήση σε τραυματισμένο ή χειρουργημένο οφθαλμό πρέπει να συσκευάζονται σε αποστειρωμένους περιέκτες μιας δόσης και να μην περιέχουν συντηρητικά διότι είναι δυνατόν να προξενήσουν προβλήματα στους ιστούς.

7. Συντήρηση οφθαλμικών διαλυμάτων

Κάθε οφθαλμικό σκεύασμα είναι ειδική περίπτωση και το συντηρητικό θα πρέπει να επιλέγεται μετά από συγκεκριμένες δοκιμασίες. Όλα τα κολλύρια εκτός από εκείνα των εφ' άπαξ δόσεων, πρέπει να περιέχουν συντηρητικό μέσο, διότι υπάρχει πάντα ο κίνδυνος μόλυνσής τους κατά τη χρήση τους από τον ασθενή. Κάθε συντηρητικό για να είναι κατάλληλο πρέπει να έχει τις παρακάτω ιδιότητες:

- 1) Να έχει ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα. Δηλαδή να έχει μικροβιοκτόνο δράση απέναντι σε όλους τους μικροοργανισμούς που πιθανόν να επιμολύνουν το σκεύασμα.
- 2) Διαρκή δράση, δηλαδή να είναι ουσία που δεν αλλοιώνεται στις συνθήκες αποστείρωσης και φύλαξης.
- 3) Να έχει ταχεία ενέργεια, δηλαδή να μπορεί να επαναποστειρώνει το διάλυμα σε χρόνο μικρότερο από μία ώρα.
- 4) Να μην είναι τοξικό ή ερεθιστικό. Να μην προκαλεί ευαισθητοποίηση ή αλλεργία όταν χρησιμοποιείται για μεγάλο χρονικό διάστημα.
- 5) Να είναι συμβατό με τα δραστικά συστατικά.
- 6) Να μην επηρεάζει σημαντικά το pH και την τονικότητα των διαλυμάτων.

Συνήθη Συντηρητικά οφθαλμικών διαλυμάτων

Δεν υπάρχει συντηρητικό το οποίο να παρέχει πλήρη προστασία στα οφθαλμικά σκεύασμα από τους μικροοργανισμούς, και οι διάφορες φαρμακοποιίες συνιστούν διαφορετικά συντηρητικά. Τα περισσότερο συνηθισμένα συντηρητικά οφθαλμικών διαλυμάτων είναι:

- 1) **Ενώσεις του τεταρτοταγούς αμμωνίου** όπως χλωριούχο βενζαλκόνιο, χλωριούχο βενζεθόνιο, αποτελεσματικά σε pH 7-8.
- 2) **Παράγωγα αλκοολών και φαινολών** όπως η χλωροβουτανόλη (όχι σε pH μεγαλύτερο του 6), η χλωροκρεσόλη, και τα parabens.
- 3) **Οργανικές ενώσεις του υδραργύρου** όπως θειομερσάλη (Thiomersal), άλατα του φαινυλδραργύρου, αποτελεσματικά σε pH ουδέτερο έως ελαφρά αλκαλικό.
- 4) **Διγουανίδια** όπως η χλωρεξιδίνη (Hibitane), αποτελεσματικά σε pH ουδέτερο έως ελαφρά αλκαλικό.
- 5) **Η θειϊκή πολυμυξίνη Β** η οποία αποτελεί το κατεξοχήν συντηρητικό κατά του μικροοργανισμού *Pseudomonas aeruginosa*.

8. Βιοδιαθεσιμότητα οφθαλμικών σκευασμάτων

Η βιοδιαθεσιμότητα στα οφθαλμικά σκεύασμα, ορίζεται σαν η επίτευξη μιας επιθυμητής συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας στην βιοφάση, δηλαδή στα

υγρά, στους ιστούς του οφθαλμού και στις θέσεις δράσης της, για την εξασφάλιση εντοπισμένης φαρμακολογικής ανταπόκρισης. Τα δραστικά συστατικά αναμιγνύονται με το δακρυϊκό υγρό και διαχέονται στην επιφάνεια του κερατοειδή και του επιπεφυκότα. Από τον κερατοειδή με παθητική διάχυση φθάνουν στο ακτινωτό σώμα και στην ίριδα και στην συνέχεια μπορεί να εισέλθουν στην γενική κυκλοφορία. Στην γενική κυκλοφορία τα δραστικά συστατικά μπορούν να εισέλθουν και όταν ο επιπεφυκότας φλεγμαίνει ή υπάρχει έντονη υπεραιμία.

Η βιοδιαθεσιμότητα των οφθαλμικών σκευασμάτων επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, που διακρίνονται σε:

- i. **Φυσιολογικούς παράγοντες**
- ii. **Φυσικοχημικούς παράγοντες**
- iii. **Φαρμακοτεχνικούς παράγοντες ή παράγοντες μορφοποίησης.**

Οι φυσιολογικοί παράγοντες σχετίζονται με την κατάσταση, την ανατομική δομή και την φυσιολογική λειτουργία του κερατοειδή χιτώνα και του επιπεφυκότα.

Οι φυσικοχημικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την διαλυτότητα και την συγκέντρωση του δραστικού συστατικού που επηρεάζουν την διεισδυτική ικανότητα του δραστικού συστατικού στον κερατοειδή χιτώνα.

Οι Φαρμακοτεχνικοί παράγοντες ή παράγοντες μορφοποίησης περιλαμβάνουν τις επιφανειοδραστικές ουσίες, τις ουσίες που αυξάνουν το ιξώδες, το μέγεθος των σωματιδίων του δραστικού συστατικού και η ρεολογική συμπεριφορά.

- ⇒ **Οι επιφανειοδραστικές ουσίες** εκτός από την αντιβακτηριδιακή δράση που έχουν στο σκεύασμα, συντελούν και στην αύξηση της διεισδυτικότητας διαφόρων δραστικών συστατικών.
- ⇒ Στα οφθαλμικά διαλύματα το **ιξώδες** είναι ένας παράγοντας που θα πρέπει να ληφθεί υπόψη. Για την αύξηση του ιξώδους χρησιμοποιείται η μεθυλοκυτταρίνη, η προπυλο-κυτταρίνη και η πολυβινυλική αλκοόλη. Οι ουσίες αυτές επιφέρουν μικρή ελάττωση της επιφανειακής τάσης και αύξηση του ιξώδους των κολλυρίων. Με την ελάττωση της επιφανειακής τάσης διευκολύνεται η ανάμειξη με την δακρυϊκή στιβάδα ενώ παράλληλα το αυξημένο ιξώδες οδηγεί σε αύξηση του χρόνου επαφής με τον οφθαλμό και ενίσχυση του φαρμακολογικού αποτελέσματος. Μειονέκτημα της μεθυλοκυτταρίνης, αποτελεί ότι το γεγονός ότι κατά την αποστείρωση πήζει με τη θέρμανση, ενώ αντίθετα το μειονέκτημα αυτό δεν παρουσιάζει η πολυβινυλική αλκοόλη, η οποία αποστειρώνεται με θέρμανση ή διήθηση. Όταν πρόκειται να γίνει η χρήση σε τραυματισμένο οφθαλμό, οι ουσίες αυτές αποφεύγονται.
- ⇒ Το **μέγεθος των σωματιδίων του δραστικού συστατικού** συνδέεται με τον ρυθμό διάλυσής τους. Για βέλτιστη διαθεσιμότητα η διάλυση πρέπει να ολοκληρώνεται μέσα σε 15 λεπτά, αλλιώς τα σωματίδια με τις κινήσεις των βλεφάρων εξωθούνται έξω από τον οφθαλμό.
- ⇒ Η **ρεολογική συμπεριφορά**. Τα οφθαλμικά διαλύματα και οι οφθαλμικές

αλοιφές πρέπει να εξαπλώνονται ομοιόμορφα επάνω στον κερατοειδή χιτώνα και τον επιπεφυκότα μετά από μερικές συσπάσεις των βλεφάρων.

9. Οφθαλμικές αλοιφές

Οι οφθαλμικές αλοιφές αποτελούν στείρα ημιστερεά παρασκευάσματα τα οποία τοποθετούνται στον επιπεφυκότα ή στην παρυφή του βλεφάρου. Οι αλοιφές πρέπει να εξαπλώνονται ομοιόμορφα στον κερατοειδή και στον χώρο του επιπεφυκότα μετά από μερικές κινήσεις των βλεφάρων. Η θεραπευτική τους δράση εξαρτάται από το πάχος της στιβάδας και την προσκόλλησή της στους ιστούς.

Το δραστικό συστατικό προστίθεται στην αλοιφή με την μορφή διαλύματος ή σκόνης σε λεπτότατα σωματίδια. Χρησιμοποιούνται περιέκτες πολλαπλών δόσεων και περιέχουν συντηρητικά όπως χλωροβουτανόλη, Parabens και οργανουδραργυρικά συντηρητικά. Σαν βάσεις των αλοιφών χρησιμοποιούνται λευκή παραφίνη και ορυκτέλαια, στα οποία προστίθεται άνυδρη λανολίνη που αναμειγνύεται με το νερό όταν η αλοιφή περιέχει υδατοδιαλυτά δραστικά συστατικά. Επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν βάσεις οφθαλμικών αλοιφών γέλες από παραφινέλαιο και πολυαιθυλένιο. Η βάση της αλοιφής δεν πρέπει να ερεθίζει τον επιπεφυκότα.

Σημαντικό μειονέκτημα των οφθαλμικών αλοιφών είναι ότι προκαλούν την αίσθηση ότι υπάρχει ξένο σώμα στο μάτι και επιπλέον θολώνουν την όραση.

Η αποστείρωση των οφθαλμικών αλοιφών γίνεται με γ-ακτινοβολία και εάν αυτή δεν είναι δυνατή, τότε οι αλοιφές παρασκευάζονται με άσηπτες συνθήκες.

10. Έλεγχοι κολλυρίων και οφθαλμικών σκευασμάτων

Οι έλεγχοι των κολλυρίων και οφθαλμικών σκευασμάτων προβλέπονται από την Ελληνική Φαρμακοποιία και σύμφωνα με αυτούς ελέγχονται:

- η στεριότητα και
- το μέγεθος των σωματιδίων. Οι οφθαλμικές σταγόνες σε μορφή διαλυμάτων πρέπει να είναι διαυγείς και ελεύθερες σωματιδίων. Οι οφθαλμικές σταγόνες σε μορφή εναιωρημάτων μπορεί να εμφανίζουν ίζημα, το οποίο όπως πρέπει να διασπείρεται και να παραμένει σταθερό για αρκετό χρονικό διάστημα, ώστε να λαμβάνεται η σωστή δόση φαρμάκου από τον περιέκτη.

11. Περιέκτες και χορήγηση οφθαλμικών σκευασμάτων

Κατάλληλοι περιέκτες των οφθαλμικών διαλυμάτων είναι είτε εκείνα της μιας δόσης, είτε σταγονομετρικά φιαλίδια πολλαπλών δόσεων περιεκτικότητας 4-60ml.

Τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων είναι είτε γυάλινοι περιέκτες με ελαστικό πώμα και ενσωματωμένο σταγονόμετρο είτε πλαστικοί περιέκτες από πολυαιθυλένιο υψηλού σημείου τήξης, ώστε να μην τήκονται στη θερμοκρασία της αποστείρωσης. Το σταγονόμετρο είναι ενσωματωμένο και στάζει όταν αναστραφεί ο περιέκτης.

Το σύστημα των εφάπαξ δόσεων ή σύστημα μιας δόσης, αποτελείται από ένα πλαστικό σωλήνα μικρής διαμέτρου, θερμοσυγκλλούμενο και αποστειρωμένο στους 120°C οποίος γεμίζεται με το διάλυμα. Κατόπιν κατά σταθερά διαστήματα θερμοσυγκλλείται απομονώνοντας την μία από την άλλη μικρές συσκευασίες, οι οποίες περιέχουν μια δόση 3-4 ή και περισσότερων σταγόνων η κάθε μία.

Όταν χορηγείται το κολλύριο με φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, το ακροφύσιο του σταγονόμετρου δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με τον οφθαλμό ή με άλλη ξένη επιφάνεια, έτσι ώστε να προστατεύεται από πιθανή μόλυνση.

Οι οφθαλμικές αλοιφές συσκευάζονται σε μικρά στείρα συμπιεζόμενα σωληνάρια με προσαρμοσμένο ρύγχος. Το περιεχόμενό τους δεν πρέπει να είναι πάνω από 5 gr σκευάσματος. Τα σωληνάρια πρέπει να είναι καλά κλεισμένα για να αποφεύγεται η μικροβιακή επιμόλυνση. Οι οφθαλμικές αλοιφές μπορούν να συσκευασθούν και σε κατάλληλους περιέκτες μιας δόσης.

Η Ελληνική Φαρμακοποιία ορίζει ότι η επιγραφή στον περιέκτη πρέπει να αναγράφει το όνομα και την συγκέντρωση κάθε αντιμικροβιακού συντηρητικού ή άλλης ουσίας που προστίθεται σε κάθε οφθαλμικό σκεύασμα.

Για την ασφαλέστερη χορήγηση των οφθαλμικών διαλυμάτων σε φιαλίδια πολλαπλών δόσεων υπάρχουν χρονικοί περιορισμοί οι οποίοι αναγράφονται με επισήμανση στον περιέκτη. Αυτοί ορίζονται σε 7 ημέρες για άνοιγμα του φιαλιδίου στα Νοσοκομεία και 1 μήνα για άνοιγμα στα σπίτια. Για νοσοκομειακή χρήση αναφέρεται η χρήση ξεχωριστού φιαλιδίου για κάθε ασθενή και για κάθε οφθαλμό του ασθενή.

Τρόπος χορήγησης των οφθαλμικών παρασκευασμάτων

A. Οφθαλμικά διαλύματα

- Ο ασθενής γέρνει το κεφάλι του προς τα πίσω και κοιτάζει προς τα πάνω
- Έλκεται ελαφρά προς τα έξω και κάτω το κάτω βλέφαρο
- Στον χώρο που δημιουργείται ενσταλάζεται σταγόνα κολλυρίου χωρίς να αγγίξει πουθενά το σταγονόμετρο
- Το βλέφαρο κρατάει για λίγα δευτερόλεπτα μετά την ενστάλαξη
- Ο ασθενής κοιτάζει προς τα κάτω
- Αφήνεται το βλέφαρο να επανέλθει στην θέση του

B. Οφθαλμικές αλοιφές

- Ο ασθενής γέρνει το κεφάλι του προς τα πίσω και κοιτάζει προς τα πάνω
- Έλκεται ελαφρά προς τα κάτω το κάτω βλέφαρο
- Τοποθετείται εσωτερικά στο κάτω βλέφαρο λεπτό στρώμα οφθαλμικής

αλοιφής χωρίς να αγγίξει πουθενά το ρύγχος του σωληναρίου

- Αφήνεται το βλέφαρο να επανέλθει στην θέση του
- Κλείνεται ήρεμα ο οφθαλμός και κινείται ο βολβός του οφθαλμού προς όλες τις κατευθύνσεις

Η φυσιολογική κίνηση των βλεφάρων γίνεται με ρυθμό 12-13 φορές το λεπτό. Η συχνότητα αυτή αυξάνει μετά τη εφαρμογή μιας σταγόνας κολλυρίου. Όταν τα βλέφαρα είναι κλειστά, το δακρυϊκό υγρό δεν αποχετεύεται και αυτό συντελεί στην παράταση της δράσης του φαρμάκου. Για αυτό συνιστάται μετά την ενστάλαξη του κολλυρίου ο ασθενής να κρατά κλειστά τα βλέφαρα για 1-2 λεπτά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ

ΑΛΟΙΦΕΣ και ΚΡΕΜΕΣ

1. Γενικά

Οι αλοιφές είναι ημιστερεά σκευάσματα εξωτερικής χρήσης με κατάλληλη σύσταση για να απλωθούν στο δέρμα με επάλειψη ή εντριβή. Οι αλοιφές διακρίνονται σε ιατρικές που περιέχουν δραστικά συστατικά για τοπική εφαρμογή των ουσιών στο δέρμα ή τους βλεννογόνους, αλλά και μη ιατρικές που χρησιμεύουν τόσο σαν μαλακτικά, λιπαντικά και προστατευτικά του δέρματος, όσο και σαν βάσεις παρασκευής ιατρικών αλοιφών.

Οι **οφθαλμικές αλοιφές** αποτελούν στείρα φαρμακευτικά παρασκευάσματα με ιδιαίτερες προδιαγραφές για οφθαλμική χρήση και εξετάζονται στο αντίστοιχο κεφάλαιο.

Το μεγαλύτερο μέρος της αλοιφής αποτελεί η **αλοιφή βάση**, μέσα στην οποία είναι ενσωματωμένο, διαλυμένο, αραιωμένο ή γαλακτωματοποιημένο ένα ή περισσότερα δραστικά συστατικά. Η βάση της αλοιφής επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών ουσιών. Με την μορφή αλοιφής χορηγούνται πολλά φάρμακα, όπως αντιβιοτικά, αντισηπτικά, αντιμυκητικά, κερατολυτικά, αντιφλεγμονώδη, κλπ.

Οι αλοιφές **με βάση την διεισδυτικότητά τους** διακρίνονται σε:

- επιδερμικές
- ενδοδερμικές
- διαδερμικές

Οι επιδερμικές αλοιφές έχουν ελάχιστη διαπερατότητα και χρησιμοποιούνται όταν είναι επιθυμητή επιδερμική δράση, όπως τολοφθόρες αλοιφές σαλικυλικού.

Οι ενδοδερμικές αλοιφές διεισδύουν βαθύτερα και χρησιμοποιούνται όταν είναι επιθυμητή η αντιφλεγμονώδης δράση. Οι αλοιφές αυτές περιέχουν φυτικά έλαια, λανολίνη και χοίρειο λίπος.

Οι διαδερμικές αλοιφές διεισδύουν στο δέρμα και προσφέρουν την καλύτερη απορρόφηση του φαρμάκου. Εδώ ανήκουν οι αλοιφές – γαλακτώματα καθώς και οι υδατοδιαλυτές βάσεις.

Οι αλοιφές **με βάση τη σύνθεσή τους** διακρίνονται σε:

- μη γαλακτώματα
- γαλακτώματα και
- κρέμες
- πάστες

Οι αλοιφές **χρησιμοποιούνται:**

⇒ **Για την περιποίηση του υγιούς δέρματος**

- Σαν καλλυντικές αλοιφές
- Σαν προστατευτικές αλοιφές από επικίνδυνες χημικές ουσίες και ακτίνες

⇒ **Για τοπική θεραπεία του δέρματος, βλεννογόνων και πληγών**

- Σαν επικαλυπτικές αλοιφές για δέρμα που έχει προσβληθεί επιφανειακά και για προστατεύσει το υγιές δέρμα από εκκρίματα.
- Σαν ψυκτικές αλοιφές για προστασία της επιδερμίδας από ερεθισμούς
- Σαν διεισδυτικές αλοιφές, με διεισδυτική ενέργεια στις στιβάδες του δέρματος

⇒ **Για διαδερμική θεραπεία**, σαν αλοιφές που απορροφώνται για να εισάγουν φάρμακα σε διάφορα όργανα μέσω του κυκλοφορικού ή λεμφικού συστήματος.

2. Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση από το δέρμα

Το δέρμα παρουσιάζει μεγαλύτερη αντίσταση στην διείσδυση ενός φαρμάκου από ότι οι βλεννογόνοι. Η κεράτινη στιβάδα κάνει την διασπορά του φαρμάκου αργή και δύσκολη, λόγω της χαμηλής περιεκτικότητάς της σε υγρασία και της μεγάλης περιεκτικότητάς της σε κερατίνη.

Το pH του δέρματος κυμαίνεται στην περιοχή 5-6. Η οξύτητά του οφείλεται στη παρουσία κυρίως των ασθενών οξέων γαλακτικού και λιπαρών οξέων, αλλά και αμινοξέων. Αυτά λειτουργούν σαν ρυθμιστικοί παράγοντες ώστε το pH του δέρματος να διατηρείται φυσιολογικό.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση ενός φαρμάκου από το δέρμα είναι:

1) Η διαλυτότητα του φαρμάκου

- Ουσίες που είναι διαλυτές στο νερό και στα λίπη απορροφώνται ευκολότερα.
- Φάρμακα πολύ διαλυτά μέσα σε ένα έκδοχο διεισδύουν πιο αργά στο δέρμα από ότι φάρμακα λιγότερο διαλυτά.
- Φάρμακα που βρίσκονται σε ιονισμένη μορφή απορροφώνται δυσκολότερα από εκείνα που βρίσκονται σε αδιάστατη μορφή.
- Υδατοδιαλυτές ουσίες απορροφώνται καλύτερα μέσα από υδατικές βάσεις.
- Βάσεις γαλακτώματα ο/w απελευθερώνουν ευχερέστερα το περιεχόμενο φάρμακο από ότι οι λιπαρές βάσεις ή οι βάσεις γαλακτώματα w/o.

- 2) Ο βαθμός ενυδάτωσης του δέρματος**, δηλαδή η περιεκτικότητα του δέρματος σε υγρασία. Αυτή εξαρτάται από το ρυθμό εφίδρωσης, από το ποσό του νερού που περιέχεται μέσα στο φορέα του φαρμάκου, από την υγρασία του περιβάλλοντος, την θερμοκρασία, κ.α. Όσο περισσότερη υγρασία έχει το δέρμα, τόσο καλύτερα απορροφάται συνήθως το φάρμακο.

Αλοιφές που περιέχουν νερό διαθέσιμο για την υδάτωση του δέρματος όπως για παράδειγμα οι βάσεις γαλακτώματα ο/ω αυξάνουν τη διαδερμική διείσδυση ορισμένων φαρμάκων.

Αλοιφές με βάσεις γαλακτώματα w/o, ή βαζελίνη, κλείνουν τους πόρους του δέρματος και προκαλούν ενυδάτωση λόγω συσσώρευσης ιδρώτα στο ενδιάμεσο δέρματος – εκδόχου και έτσι διευκολύνουν την διείσδυση των φαρμάκων.

Αντίθετα, βάσεις αλοιφών που αφυδατώνουν ή δεν διατηρούν ενυδατωμένη την επιφάνεια του δέρματος ελαττώνουν την διαδερμική απορρόφηση.

- 3) Η λύση της συνέχειας του δέρματος**

Τραυματισμοί και κακώσεις του δέρματος προκαλούν αύξηση της απορρόφησης του φαρμάκου. Ελαφρά εγκαύματα αυξάνουν τη απορρόφηση, ενώ σοβαρά την ελαττώνουν. Αύξηση επίσης της απορρόφησης προκαλούν οι εντριβές.

- 4) Τα έκδοχα**

Η απορρόφηση ενός φαρμάκου από το δέρμα μπορεί να αυξηθεί με τη χρήση των κατάλληλων εκδόχων. Ουσίες με μικρή διαλυτότητα στο έκδοχο απορροφώνται καλύτερα, γιατί η ουσία απελευθερώνεται πιο εύκολα. Για παράδειγμα πολλά φάρμακα έχουν αυξημένη απορρόφηση αν διαλυθούν σε διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO).

- 5) Άλλοι παράγοντες είναι: η ηλικία του ασθενή, ο βαθμός εντριβής, η διάρκεια και ο τύπος εφαρμογής, η θερμοκρασία του δέρματος, κ.α.**

3. Συστατικά αλοιφών

Στα **συστατικά των αλοιφών** περιλαμβάνονται:

- ⇒ Υδρογονάνθρακες (βαζελίνη, παραφινέλαιο) και κηρώδεις υδρογονάνθρακες (κηρός παραφίνης)
- ⇒ Ελαιώδεις ουσίες (αμυγδαλέλαιο, αραχιδέλαιο)
- ⇒ Λιπαρά οξέα και αλκοόλες (μίγματα στατικού, παλμιτικού οξέος, κετυλική και στεαρική αλκοόλη)
- ⇒ Γαλακτωματοποιοί παράγοντες
- ⇒ Πολυσθενείς αλκοόλες (γλυκερίνη, προπυλενογλυκόλη) που εμποδίζουν την ξήρανση
- ⇒ Αδιάλυτες σκόνες σαν δραστικά συστατικά
- ⇒ Αντιοξειδωτικά. Λίπη και έλαια που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή αλοιφών υφίστανται οξείδωση γι' αυτό προστίθενται αντιοξειδωτικές ουσίες.

⇒ Συντηρητικά. Στις αλοιφές πολλές φορές ευνοείται η ανάπτυξη μικροοργανισμών και για αυτό απαιτείται η προσθήκη αντιμικροβιακών συντηρητικών. Η εκλογή του κατάλληλου συντηρητικού εξετάται από τον τόπο εφαρμογής της αλοιφής.

Επιλογή της βάσης της αλοιφής

Στην παρασκευή της αλοιφής, η εκλογή της βάσης είναι καθοριστική ώστε το προϊόν να έχει τις επιθυμητές ιδιότητες. Οι βασικές παράμετροι που λαμβάνονται υπόψη είναι:

α) Απορρόφηση και διείσδυση μέσω του δέρματος. Το δραστικό συστατικό πρέπει να απελευθερώνεται με επιθυμητό ρυθμό από τη βάση και επιπλέον η βάση πρέπει να διευκολύνει και να αυξάνει την διείσδυση του φαρμάκου και την διαδερμική του απορρόφηση.

β) Μαλακτικές ιδιότητες. Το νερό μαλακώνει το δέρμα και υγροσκοπικές ουσίες όπως η γλυκερίνη υποβοηθούν στη διατήρηση της επιδερμίδας μαλακής και υγρής. Επίσης απαλυντική δράση έχουν η λανολίνη και το χοίρειο λίπος τα οποία διεισδύουν στο δέρμα.

γ) Επιθυμία απόφραξης του δρόμου διαφυγής της υγρασίας του δέρματος.

Οι παραφίνες δεν διεισδύουν στο δέρμα, αλλά παραμένουν για παρατεταμένη περίοδο στο δέρμα, προκαλούν τέλεια απόφραξη και παρεμποδίζουν την απώλεια της υγρασίας του δέρματος. Για αυτό έχουν μαλακτική και απαλυντική δράση στο δέρμα.

δ) Ευκολία εφαρμογής και απομάκρυνσης

Οι αλοιφές-γαλακτώματα απλώνονται στο δέρμα ευκολότερα. Επιπλέον τα γαλακτώματα τύπου ο/ω απομακρύνονται εύκολα με απλή έκλυση με νερό. Η ευκολία εφαρμογής και απομάκρυνσης είναι πρωταρχικής σημασίας, όταν πρόκειται να απλωθεί η αλοιφή σε ευαίσθητους ιστούς.

δ) Έλλειψη ερεθιστικής δράσης.

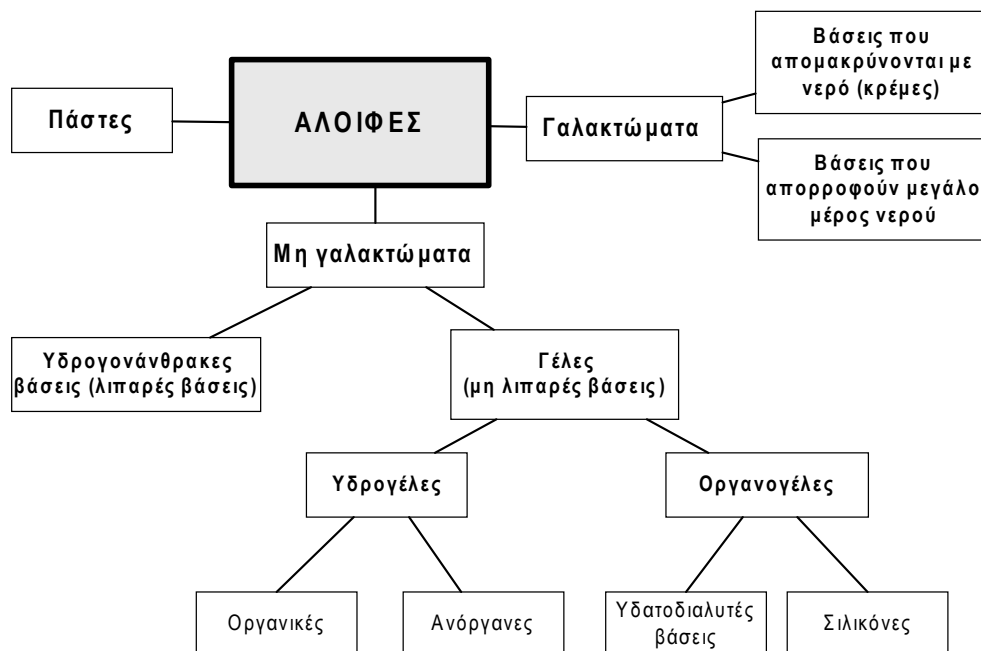
Πολλές φορές οι λιπαρές βάσεις και οι γαλακτωματοποιοί παράγοντες προκαλούν ερεθισμό στο δέρμα.

ε) Η κατάσταση του δέρματος τους ασθενή. Ένα ξηρό δέρμα χρειάζεται ύγρανση και το αντίθετο.

στ) Σταθερότητα της βάσης και του δραστικού συστατικού.

4. Είδη αλοιφών – βάσεων – ταξινόμηση

Οι βάσεις των αλοιφών μπορούν να καταταγούν σύμφωνα με το επόμενο σχήμα:



Με ένα άλλο τρόπο κατάταξης οι βάσεις των αλοιφών χωρίζονται σε:

- Υδρογονάνθρακες βάσεις
- Υδατοδιαλυτές βάσεις από πολυαιθυλενογλυκόλη
- Απορροφώσες βάσεις
- Βάσεις που απομακρύνονται με νερό
- Γέλες και Σιλικόνες

A. Βάσεις μη γαλακτώματα

I. Υδρογονάνθρακες βάσεις (λιπαρές βάσεις)

Σε αυτήν την κατηγορία βάσεων αλοιφών ανήκουν η **βαζελίνη**, η **υγρή παραφίνη**, **κηρώδεις υδρογονάνθρακες**, **ορυκτέλαιο (mineral oil)**, **ζωικά λίπη**, **φυτικά έλαια** όπως αραχιδέλαιο, ελαιόλαδο, αμυγδαλέλαιο και ο **λευκός και κίτρινος κηρός**. Οι βάσεις αυτές απορροφούν ελάχιστες ποσότητες υδατικών διαλυμάτων, δεν αναμιγνύονται με το νερό, είναι αδρανή και κολλώδη στην αφή και έχουν μικρό κόστος. Οι αλοιφές αυτού του τύπου δεν προτιμώνται ιδιαίτερα, επειδή είναι λιπαρές, δύσκολο να απομακρυνθούν από το δέρμα και τα ρούχα και δεν αποδίδουν τις δραστικές ουσίες με οποιοδήποτε βαθμό βεβαιότητας.

Η βαζελίνη αποτελεί πολύ λιπαρή άγευστη μάζα, μίγματος ημιστερεών υδρογονανθράκων, παράγωγο του πετρελαίου, που δεν ταγγίζει. Κρατάει την υγρασία του δέρματος και χρησιμοποιείται σαν μαλακτικό. Όταν απλώνεται στο δέρμα προκαλεί αίσθηση θερμότητας γιατί παρεμποδίζει την εξάτμιση της υγρασίας

από το δέρμα. Το χρώμα της είναι κίτρινο, αλλά υπάρχει και αποχρωματισμένη λευκή βαζελίνη.

Η παραφίνη είναι στερεή κηρώδης, διαυγής μάζα, μίγμα υδρογονανθράκων, παράγωγο του πετρελαίου, η οποία χρησιμοποιείται για να σκληρύνει ημιστερέες ελαιώδεις βάσεις αλοιφών, σε μαλακτικές κρέμες και κραγιόν.

Το ορυκτέλαιο (mineral oil) είναι μίγμα υγρών υδρογονανθράκων, παράγωγο του πετρελαίου. Αρκετά δραστικά συστατικά απελευθερώνονται ευκολότερα από μια βάση γέλης ορυκτελαίου σε σχέση με μια βάση βαζελίνης, πιθανά λόγω του μικρότερου ιξώδους.

II. Γέλες – Μη λιπαρές βάσεις (Gels)

Γέλη ή πηκτή είναι ένα στερεό ή ημιστερεό σύστημα από δύο τουλάχιστον συστατικά, το οποίο αποτελείται από μία συμπυκνωμένη μάζα που περικλείει υγρό και μπορεί να διαπεραστεί από υγρό. Στις γέλες τα σωματίδια διασπείρονται στο υγρό κατά τέτοιο τρόπο, ώστε αν και τα σωματίδια δεν συνδέονται, δεν διακρίνονται όρια μεταξύ τους. οπότε το παρασκεύασμα αποτελείται από μια φάση και έχει τη μορφή «ζελέ», κολλοειδούς διασποράς.

Οι φαρμακευτικές γέλες αποτελούν συνήθως διαφανή και διαυγή σκευάσματα, στα οποία το φάρμακο έχει διαλυθεί στη γέλη.

Αν το υγρό είναι οργανικό παρασκευάζεται **οργανογέλη**, αν το υγρό είναι νερό **υδρογέλη**. Αν το υγρό έχει απομακρυνθεί προκύπτει ξηρογέλη όπως η πηκτίνη και τα φύλλα ζελατίνης, η οποία προσλαμβάνει εύκολα υγρό και διογκώνεται δίδοντας πήκτωμα (jelly).

Όταν μια γέλη παραμένει επί αρκετό καιρό, ποσότητα από το υγρό της εξέρχεται και αυτό ονομάζεται **συρρίκνωση**. Το αντίθετο είναι η πρόσληψη νερού από μια γέλη με παράλληλη αύξηση του όγκου της και ονομάζεται **διόγκωση**.

α) Οργανογέλες

- **Υδατοδιαλυτές βάσεις ή υδρόφιλες βάσεις.** Είναι μίγματα στερεών και υγρών πολυαιθυλενογλυκόλων με γενικό χημικό τύπο $\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ και αλοιφώδη σύσταση. Είναι υδατοδιαλυτές ουσίες, μη πτητικές, λιπαρές, δεν υδrolύονται, δεν αποσυντίθενται, ούτε αποτελούν υπόστρωμα κατάλληλο για την ανάπτυξη μικροοργανισμών. Δεν διαλύονται στα λιπαρά έλαια και στον αιθέρα. Θεωρούνται τα καλύτερα έκδοχα που απομακρύνονται με νερό. Πλεονέκτημά τους αποτελεί το γεγονός ότι δεν είναι τοξικές ούτε ερεθιστικές για το δέρμα, για αυτό και χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην κοσμετολογία. Μειονέκτημά τους αποτελεί το ότι δεν απορροφούν περισσότερο από 3% νερό χωρίς να ρευστοποιηθούν και ότι μαλακώνουν παρουσία ορισμένων ενώσεων όπως σαλικυλικά, φαινόλες, βενζοϊκά.

Πολικές οργανογέλες από πολυαιθυλενογλυκόλες με μεγάλο μοριακό βάρος εί-

και γνωστές στο εμπόριο σαν Carbowaxes.

- **Σιλικόνες.** Αποτελούν πολυμερή οργανικών ενώσεων που περιέχουν πυρίτιο (Si) και οξυγόνο (O) και έχουν διάφορες μορφές υγρές, ρητινώδεις ή κομμώδεις. Χρησιμοποιούνται και για να ρυθμίσουν το ιξώδες και την γλοιότητα του φαρμακευτικού ή καλλυντικού σκευάσματος. Είναι αδρανείς ουσίες, αδιάλυτες στο νερό και το απωθούν, είναι μη τοξικές και δεν ερεθίζουν το δέρμα. Όταν απλώνονται στο δέρμα δημιουργούν ένα λεπτό αδιάβροχο στρώμα που το προστατεύει, για αυτό χρησιμοποιούνται προστατευτικές σε δερματολογικές παθήσεις όταν απαιτείται προστασία από την υγρασία. Μειονέκτημά τους αποτελεί το γεγονός ότι απομακρύνονται δύσκολα και απαιτούν ειδικό μέσο για να τις γαλακτωματοποιήσει και να τις απομακρύνει.

β) Υδρογέλες.

Είναι γέλες στις οποίες το υγρό είναι το νερό, στο οποίο είναι διαλυμένα ή διασπαρμένα συστατικά. Ανάλογα εάν αυτά τα συστατικά είναι ανόργανα ή οργανικά, σχηματίζονται οι **οργανικές** και οι **ανόργανες υδρογέλες**.

- **Οργανικές υδρογέλες.** Στις οργανικές υδρογέλες ανήκουν διάφορα φυσικά και συνθετικά κόμματα όπως η τραγάκανθα, η πηκτίνη, το αλγινικό νάτριο και τα παράγωγα της κυτταρίνης.

Η τραγάκανθα είναι φυσικό κόμμα, που χρησιμοποιείται σε πολλά σκευάσματα σαν παράγοντας απαιώρησης και σε συνδυασμό με γαλακτωματοποιούς παράγοντες αυξάνει την πυκνότητα και την σταθερότητα των γαλακτωμάτων. Μέσα σε νερό διογκώνεται και δημιουργεί πήκτωμα που αποτελεί κατάλληλη βάση για πολλές φαρμακευτικές γέλες.

Οι πηκτίνες είναι υδατάνθρακες που λαμβάνονται από το εσωτερικό κίτροειδών και τα μήλα. Αποτελούν υδατοδιαλυτά κολλοειδή και σχηματίζουν γέλες που μπορούν να απορροφήσουν μεγάλες ποσότητες νερού.

Από τα παράγωγα της κυτταρίνης, η μεθυλο- και η υδροξυμεθυλο-κυτταρίνη σχηματίζουν κολλοειδή διαλύματα που πλεονεκτούν επειδή δεν προσβάλλονται από βακτήρια και μύκητες.

- **Ανόργανες υδρογέλες.** Στις ανόργανες υδρογέλες ανήκουν ο μπεντονίτης, τα κολλοειδή πυριτικά άλατα μαγνησίου και αργιλίου (Veegum) και η γέλη με εμπορική ονομασία Carbopol 934.

Ο μπεντονίτης, ένυδρο κολλοειδές πυριτικό αργίλιο, είναι αδιάλυτο στο νερό, αλλά όταν αναμειχθεί με 8-10 μέρη νερού διογκώνεται και σχηματίζει μια στερεά γέλη, η οποία μοιάζει με βαζελίνη. Στις αλοιφές που περιέχουν μπεντονίτη δύσκολα αναπτύσσονται μικροοργανισμοί. Ο μπεντονίτης θεωρείται ότι συντελεί στην καλύτερη απορρόφηση των ουσιών με τις οποίες έχει αναμειχθεί, επειδή αυτές μεταφέρονται με πολλά μικροσκοπικά σωματίδια που διευκολύνουν την διείσδυση μέσω του δέρματος.

Τα κολλοειδή πυριτικά άλατα μαγνησίου και αργιλίου (Veegum), είναι ανόργα-

να άλατα με ελαφρά αλκαλική αντίδραση που χρησιμοποιούνται σαν παράγοντες απαίωσης, σαν γαλακτωματοποιητές και για την αύξηση του ιξώδους φαρμακευτικών γαλακτωμάτων και εναιωρημάτων.

Το Carborol 934. Με αυτό εμπορικό όνομα φέρεται όξινο πολυμερές το οποίο με νερό και εξουδετέρωση, δημιουργεί διαυγή και σταθερή γέλη, μη ερεθιστική, που είναι συμβατή με πολλές φαρμακευτικές ουσίες.

B. Βάσεις γαλακτώματα

Οι βάσεις γαλακτώματα διακρίνονται σε:

- I. Βάσεις που απορροφούν μεγάλο ποσό νερού (Απορροφώσες βάσεις).**
- II. Βάσεις που απομακρύνονται με νερό - ΚΡΕΜΕΣ**

I. Βάσεις που απορροφούν μεγάλο ποσό νερού (Απορροφώσες βάσεις)

Είναι άνυδρες βάσεις, μίγματα υδρογονανθράκων όπως η βαζελίνη, με ζωικές στερόλες όπως λανολίνη, χοληστερίνη, λανοστερόλη, κλπ. Τα μίγματα αυτά έχουν την ικανότητα να απορροφούν μεγάλη ποσότητα υδατικών διαλυμάτων, αρκετές φορές μεγαλύτερη από το ίδιο το βάρος τους, σχηματίζοντας υδρόφιλες βάσεις - γαλακτώματα τύπου w/o και διατηρώντας την συνεκτικότητα της αλοιφής. Το μέγιστο ποσό νερού το οποίο μπορεί να προστεθεί σε 100gr μιας απορροφώσας βάσης σε θερμοκρασία 20°C, ονομάζεται **αριθμός ύδατος** (water number). Οι βάσεις αυτές είναι σταθερές σε θερμοκρασία δωματίου ή λίγο μεγαλύτερη και συμβατές με πολλά φάρμακα. Μειονέκτημά τους αποτελεί η λιπαρότητά τους, που όμως είναι μικρότερη από τις λιπαρές βάσεις.

Για παράδειγμα το μίγμα βαζελίνης – λανολίνης έχει ικανότητα απορρόφησης μεγάλης ποσότητας νερού. Η λανολίνη είναι είδος κηρού, ημιστερεή λιπώδης μάζα, μίγματος ουσιών που λαμβάνεται με κατεργασία από το μαλλί προβάτων. Δεν απορροφάται από το δέρμα, αλλά τα μίγματά της με παραφίνη ή φυτικά έλαια δίνουν κρέμες που διεισδύουν στο δέρμα και βοηθούν την απορρόφηση άλλων φαρμάκων. Μπορεί να ταγγίσει για αυτό προστίθενται αντιοξειδωτικές ουσίες. Η χρήση της περιορίζεται λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αλλεργικών συμπτωμάτων.

Εμπορικές ονομασίες βάσεων αυτού του τύπου είναι η **ευσερίνη** και το **ακου-αφόρ**.

II. Βάσεις που απομακρύνονται με νερό- ΚΡΕΜΕΣ

Κρέμες είναι ημιστερεά γαλακτώματα ο/w αρκετά σταθερά, τα οποία σε θερμοκρασία 22°C είτε είναι πολύ παχύρρευστα, είτε ρέουν πολύ δύσκολα. **Εξετάζονται στη συνέχεια σε ιδιαίτερη ενότητα.**

5. Παρασκευή αλοιφών

α) Με τήξη

Πολλές φαρμακευτικές αλοιφές παρασκευάζονται με τήξη και ιδιαίτερα αυτές που περιέχουν δραστικά συστατικά διαλυτά μέσα στη βάση. Πολύ συχνά όμως σε βιομηχανική κλίμακα, τα αδιάλυτα συστατικά ενσωματώνονται στην βάση μετά την τήξη της, με ανατάραξη. Με την μέθοδο αυτή παρασκευάζονται όλες σχεδόν οι βάσεις των αλοιφών αι οι αλοιφές αιωρήματα

Κατά την παρασκευή με αυτήν την μέθοδο, αρχικά τήκεται η βάση σε όσο το δυνατόν χαμηλότερη θερμοκρασία, στη συνέχεια προστίθενται τα διαλυτά συστατικά και ακολουθεί ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης. Κατά την θέρμανση προστίθενται πρώτα τα υλικά με το μικρότερο σημείο τήξης και διαδοχικά τα άλλα μέχρι το μεγαλύτερο. Έτσι αποφεύγεται η υπερθέρμανση των υλικών. Τέλος, προστίθενται τα κοσκινισμένα αδιάλυτα φάρμακα ή τα υγρά αν υπάρχουν και συνεχίζεται η ανάδευση μέχρι πήξεως. Τα υλικά που δεν τήκονται προστίθενται μετά την ψύξη, όπως και τα θερμοασταθή και τα πτητικά υλικά προστίθενται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος 20-22°C. Ακολουθεί ομογενοποίηση με μηχανική κατεργασία σε αναμίκτες.

β) Με ενσωμάτωση

Η μέθοδος χρησιμοποιείται όταν η βάση είναι μαλακή και το φάρμακο είτε είναι στερεό αδιάλυτο στη βάση, πρόκειται δηλαδή για αλοιφή-αιώρημα, είτε είναι υγρό σε μικρή ποσότητα.

Εδώ ζυγίζεται η απαιτούμενη ποσότητα αδιάλυτης σκόνης φαρμάκου, κατόπιν ζυγίζεται η βάση και στη συνέχεια ένα μέρος της βάσης αναμιγνύεται με το φάρμακο. Το όλο μίγμα κατεργάζεται μέχρι να ομογενοποιηθεί. Κατόπιν προστίθενται η υπόλοιπη βάση με γεωμετρική τεχνική και συνεχή ανάδευση, μέχρις ότου ληφθεί ομαλή ομοιόμορφη μάζα. Τέλος, αν υπάρχουν προστίθενται τα υγρά συστατικά.

Τα στερεά υλικά που ενσωματώνονται στις αλοιφές μπορούν να λειοτριβηθούν με την παρουσία κατάλληλου βοηθητικού υλικού λειοτρίβησης. Όταν είναι δυνατόν προτιμάται τα στερεά υλικά να προστεθούν υπό μορφή διαλύματος σε κατάλληλο διαλύτη, ο οποίος ενσωματώνεται στην βάση της αλοιφής και δεν επηρεάζει τη σταθερότητά της.

Κατά την κατεργασία μπορεί να χρησιμοποιηθεί θερμότητα για να μαλακώσει η χρησιμοποιούμενη βάση. Εάν η ποσότητα των υλικών που πρόκειται να αναμιχθούν είναι μεγάλη, τότε γίνεται τμηματική η ανάμιξη ποσοτήτων αυτών σε τμήματα της βάσης και στην συνέχεια συνενώνονται τα επιμέρους τμήματα.

Αν είναι αναγκαίο, η αλοιφή που παρασκευάσθηκε μπορεί να κατεργαστεί με τον μύλο αλοιφών, ώστε να μειωθεί το μέγεθος των τεμαχιδίων της στερεής φάσης και να αποκτήσει ομοιογενή σύσταση.

Παρασκευή αλοιφών – γαλακτωμάτων

Η παρασκευή αλοιφών – γαλακτωμάτων περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

α) Παρασκευή ελαιώδους και υδατικής φάσης

Τα ελαιώδη ή λιπαρά συστατικά τήκονται και αναμιγνύονται σε ειδικούς λέβητες. Η ελαιώδης φάση μεταφέρεται σε προθερμασμένο λέβητα.

Τα συστατικά της υδατικής φάσης διαλύονται σε αποσταγμένο νερό και διηθούνται. Στο στάδιο αυτό μπορεί να προστεθεί στην υδατική φάση ένα διαλυτό φάρμακο, εφόσον η θερμοκρασία διάλυσης δεν αλλοιώνει τη δραστηριότητά του. Διαφορετικά το διαλυτό φάρμακο προστίθεται σε διάλυμα μετά τον σχηματισμό και την ψύξη του γαλακτώματος.

β) Ανάμιξη των φάσεων

Γίνεται με τρεις τρόπους:

- Με ταυτόχρονη ανάμιξη των φάσεων, που απαιτεί ειδικά μηχανήματα.
- Με προσθήκη της διασπαρμένης φάσης στη συνεχή, που χρησιμοποιείται όταν ο όγκος της διασπαρμένης φάσης είναι σχετικά μικρός.
- Με προσθήκη της συνεχούς φάσης στη διεσπαρμένη. Αυτός ο τρόπος εφαρμόζεται στις περισσότερες περιπτώσεις.

γ) Ψύξη

Η ταχύτητα ψύξης πρέπει να είναι βραδεία για να γίνεται επαρκής ανάμιξη, όσο το γαλάκτωμα είναι ακόμα ρευστό.

δ) Ομογενοποίηση

Γίνεται με ομογενοποιητές διαφόρων τύπων. Σκοπός της είναι η ομοιόμορφη κατανομή ενός αδιάλυτου φαρμάκου σε ένα ημιστερεό υλικό και η μείωση του μεγέθους των λιπαρών συσσωματωμάτων.

Στις παρασκευές των αλοιφών – γαλακτωμάτων δυσμενείς συνθήκες θερμοκρασίας και κακή παρασκευή συντελούν στο **διαχωρισμό των φάσεων** τους.

6. Κρέμες

Σαν **κρέμες ορίζονται ημιστερεά γαλακτώματα συνήθως ελαίου σε νερό ο/ω και σπάνια το αντίθετο**, αρκετά σταθερά, με κατάλληλο ιξώδες έτσι ώστε στους 22°C να είναι πολύ παχύρρευστα ή καθόλου. Η ενσωμάτωση των δραστικών συστατικών μπορεί να γίνει στην υδατική ή στην ελαιώδη φάση του γαλακτώματος ή ακόμη και στον γαλακτωματοποιητή. Στα παρασκευάσματα αυτά η διεσπαρμένη φάση μπορεί να αποτελεί ακόμα και το 60% του βάρους του προϊόντος. Η ελαιώδης φάση μπορεί να περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά: βαζελίνη, κηρούς, ζωικά λίπη, αλκοόλες, εστέρες πολυγλυκολών και διάφορες άλλες λιπαρές ουσίες. Η εκλογή του γαλακτωματοποιητή έχει μεγάλη σημασία για την σταθερότητα και την εμφάνιση του τελικού προϊόντος.

Οι κρέμες όταν επαλείφονται στο δέρμα, το νερό που περιέχουν εξατμίζεται

και σχηματίζεται μια ημιπερατή μεμβράνη. Ονομάζονται και «εξαφανιζόμενες κρέμες» επειδή μετά την εφαρμογή τους δεν φαίνονται και δεν αφήνουν λιπαρότητα στο δέρμα.

Χρησιμοποιούνται είτε σαν μαλακτικά, ενυδατικά και καθαριστικά, είτε σαν βάσεις φαρμακευτικών σκευασμάτων για την ενσωμάτωση δραστικών συστατικών για δερματικές παθήσεις. Έχουν την ικανότητα να απορροφούν εκκρίματα ορών σε δερματικές παθήσεις και συχνά αρκετά δραστικά συστατικά απορροφώνται καλύτερα από το δέρμα, όταν ενσωματώνονται σε βάσεις αυτού του τύπου. Αυτό οφείλεται είτε στην παρουσία επιφανειοδραστικών ουσιών στις κρέμες, είτε στην μεικτικότητα του νερού της βάσης τους. Οι κρέμες απομακρύνονται πολύ εύκολα από το δέρμα και τα ρούχα, ακριβώς γιατί είναι γαλακτώματα ο/ω.

Προτιμούνται από τις αλοιφές γιατί απλώνονται ευκολότερα στο δέρμα, είναι λιγότερο λιπαρές στην υφή και το νερό που περιέχουν και εξατμίζεται κατά την εφαρμογή τους ανακουφίζει το φλεγμαίνον δέρμα.

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν επίσης οι **καλλυντικές κρέμες**. Στα καλλυντικά είναι πολύ διαδεδομένες σε διάφορες μορφές, όπως για παράδειγμα στις κρέμες ημέρας και νύκτας. Πολλές κρέμες ημέρας απορροφώνται ταχύτατα, αφού το νερό εξατμίζεται γρήγορα και αφήνουν στην επιφάνεια του δέρματος ένα λεπτό επίστρωμα μεμβράνης στεατικού οξέος.

7. Πάστες ή Φυράματα

Οι **πάστες** είναι μαλακά ημιστερεά σκευάσματα εξωτερικής χρήσης, που διαφέρουν από τις αλοιφές και τις γέλες, διότι αποτελούν συστήματα διασποράς που περιέχουν μεγάλες συγκεντρώσεις αδιάλυτων σκονών (20 – 50%) μέσα σε ελαιώδεις ή υδατικές βάσεις. Τα λεπτώς κονιοποιημένα φάρμακα μπορεί να έχουν αντισηπτικές, στυπτικές και προστατευτικές ιδιότητες. Οι σκόνες που προστίθενται στις πάστες μπορεί να είναι το άμυλο, το οξείδιο του ψευδαργύρου (ZnO), το ανθρακικό ασβέστιο (CaCO_3) και ο τάλκης.

Οι βάση μπορεί να είναι είτε άνυδρη όπως η υγρή ή μαλακή στερεή παραφίνη και το χοίρειο ή άλλο λίπος, είτε υδατοδιαλυτή όπως η γλυκερίνη, το μαλακό σαπούνι και το νερό.

Οι πάστες είναι ελάχιστα ή καθόλου λιπαρές, έχουν σκληρότερη σύσταση από τις αλοιφές και έχουν μεγάλη απορροφητικότητα γι' αυτό χρησιμοποιούνται σαν προστατευτικές και θεραπευτικές σε πληγές με ορώδεις εκκρίσεις.

8. Έλεγχος και φύλαξη ημιστερεών σκευασμάτων

Μετά την παρασκευή των αλοιφών και γενικά των ημιστερεών σκευασμάτων, ακο-

λουθεί ο **έλεγχος ποιότητας** και η **συσκευασία** τους σε κατάλληλους περιέκτες.

Μια καλή αλοιφή πρέπει να παρουσιάζει ομοιογένεια. Η ομοιογένεια ελέγχεται μικροσκοπικά και μακροσκοπικά. Οι αλοιφές αιωρήματα και γαλακτώματα ελέγχονται μακροσκοπικά για την εμφάνισή τους. Δεν πρέπει να παρουσιάζουν συσσωματώματα στερεών ουσιών ή σταγόνες ελαίου ή νερού στην επιφάνειά τους.

Μικροσκοπικά ελέγχεται το μέγεθος των τεμαχιδίων στις αλοιφές αιωρήματα και το μέγεθος των σφαιριδίων στις αλοιφές γαλακτώματα, ώστε να βρίσκονται μέσα στα όρια που ορίζουν οι Φαρμακοποιίες. Ελέγχεται επίσης η υφή των αλοιφών με κατάλληλα όργανα, εάν είναι μαλακή ή σκληρή.

Οι περιέκτες των ημιστερεών σκευασμάτων μπορεί να είναι σωληνάκια, βάζα ή συσκευασίες μιας δόσης. Το υλικό των σωληναρίων είναι συνήθως αλουμίνιο με ειδική κατεργασία στην εσωτερική του επιφάνεια. Συσκευάζονται επίσης σε βαζάκια από γυαλί ή πορσελάνη. Σε όλες τις περιπτώσεις πρέπει ο περιέκτης να μην επιδρά στο περιεχόμενό του.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΔΕΚΑΤΟ

ΥΠΟΘΕΤΑ

1. Γενικά

Τα υπόθετα είναι φαρμακοτεχνικά σκευάσματα εφάπαξ δόσης, στερεής ή μαλακής σύστασης που αποτελούνται από μία ή περισσότερες δραστικές ουσίες αναμειγμένες με αδρανή υλικά, τα οποία τήκονται στην θερμοκρασία του σώματος. Αποτελούν στερεές μορφές χορήγησης φαρμάκου από το απευθυσμένο, τον κόλπο, σπανιότερα την ουρήθρα και ακόμα πιο σπάνια ρινικά ή ωτικά. Η φαρμακοτεχνική αυτή μορφή μετά την εισαγωγή της στην κοιλότητα του σώματος, τήκεται ή διαλύεται στις εκκρίσεις της κοιλότητας, ενώ συγχρόνως απελευθερώνεται το δραστικό συστατικό.

Αυτός ο τρόπος χορήγησης φαρμάκου είναι σημαντικός σε περιπτώσεις παθολογικών καταστάσεων που δεν είναι δυνατή η κατάποση φαρμάκων, αλλά και σε περιπτώσεις όπου το φάρμακο είτε επηρεάζεται από τα γαστρικά υγρά, είτε μεταβάλλεται η δραστικότητά του κατά την πρώτη διέλευση του φαρμάκου από το ήπαρ μετά την απορρόφησή του. Η γρήγορη, έντονη και άμεση απορρόφηση πολλών δραστικών ουσιών από το απευθυσμένο, καθιστούν τα υπόθετα μια πολύ σημαντική εναλλακτική οδό χορήγησης φαρμάκου σε σχέση με την παρεντερική χορήγηση.

Τα φάρμακα που χορηγούνται με μορφή υποθέτων προορίζονται είτε για **τοπική δράση** όπως αντιβιοτικά, στυπτικά, αντισηπτικά, τοπικά αναισθητικά κλπ., είτε για **γενική δράση** αφού απορροφηθούν και περάσουν στην κυκλοφορία του αίματος, όπως αναλγητικά, ηρεμιστικά, αγγειοσυσταλτικά κλπ.

Η μορφή των υποθέτων, το μέγεθος και το βάρος τους ποικίλει ανάλογα με το περιεχόμενο δραστικό συστατικό, την κοιλότητα που θα εισαχθούν και ανάλογα αν προορίζονται για ενήλικες ή παιδιά. Η μορφή τους μπορεί να είναι κωνική, κυλινδρική ή τορπιλοειδής. Τα χορηγούμενα από το ορθό έχουν συνήθως βάρος 2gr για ενήλικες και για τα παιδιά 1gr και σχήμα τορπιλοειδές. Το μήκος τους κυμαίνεται μεταξύ 25 και 35mm και η διάμετρός τους μεταξύ 4 και 10mm. Τα χορηγούμενα από τον κόλπο έχουν βάρος 3-5gr και σχήμα ωοειδές ή σφαιρικό.

Τα υπόθετα χορηγούμενα από την ουρήθρα έχουν σχήμα μολυβιού, βάση βούτυρο κακάο, μήκος 100-150mm και βάρος 4gr για τους άνδρες και μήκος 60-

75mm και βάρος 2gr για τις γυναίκες. Χρησιμοποιούνται κυρίως σαν αντιβακτηριδιακά και τοπικά αναισθητικά κατά την εξέταση της ουρήθρας.

Τα υπόθετα που προορίζονται για ωτικές και ρινικές κοιλότητες έχουν και αυτά σχήμα μολυβιού, αλλά μήκος μικρότερο από 32mm. Τα ωτικά υπόθετα έχουν βάση βούτυρο κακάο, ενώ τα ρινικά έχουν βάση γλυκερίνης-ζελατίνης.

Τα τελευταία χρόνια έχουν παρασκευαστεί και υπόθετα τα οποία όπως και τα επικαλυμμένα δισκία αποτελούνται από πυρήνα και περίβλημα. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να ενσωματωθούν μέσα σε ένα υπόθετο ασύμβατα φάρμακα, για παράδειγμα το ένα στον πυρήνα και το άλλο στο περίβλημα, ή ακόμη φάρμακα τα οποία είναι επιθυμητό να απορροφηθούν σε διαφορετικό χρόνο, βασιζόμενοι στο διαφορετικό σημείο τήξεως των υλικών του πυρήνα και του περιβλήματος. Το περίβλημα μπορεί επίσης είτε να δρα σαν λιπαντικό, είτε να επιβραδύνει την τήξη. Οι ουσίες από τις οποίες παρασκευάζεται τον περίβλημα είναι η κετυλική αλκοόλη, οι πολυαιθυλενογλυκόλες,, η πολυβινυλοακκοόλη, κλπ.

2. Η απορρόφηση των υποθέτων

Η απορρόφηση των φαρμάκων που χορηγούνται από το ορθό επηρεάζεται από συγκεκριμένους παράγοντες, όπως:

α) ορισμένους φυσιολογικούς παράγοντες και

β) τις φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου

Οι φυσιολογικοί παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την απορρόφηση από το ορθό περιλαμβάνουν:

- Την φυσιολογική κατάσταση του βλεννογόνου του ορθού
- Την σύσταση των υγρών και στερεών που υπάρχουν μέσα στο ορθό
- Το pH των υγρών του ορθού παίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση του φαρμάκου. Τα υγρά του ορθού δεν έχουν ρυθμιστικές ικανότητες, άρα το διαλυόμενο φάρμακο είναι αυτό που καθορίζει και το pH του περιβάλλοντος. Παράλληλα, ο βλεννογόνος του ορθού που αποτελείται από λιπίδια, είναι περισσότερο διαπερατός από λιποδιαλυτά, αλλά μη ιονιζόμενα φάρμακα. Επομένως όταν πρόκειται για φάρμακα που ιονίζονται, μεταβάλλοντας το pH του ορθικού υγρού, με άλατα που ρυθμίζουν το pH, επιτυγχάνεται μια κατάλληλη τιμή pH, η οποία θα αυξάνει την συγκέντρωση της μη ιονισμένης μορφής δηλαδή της αδιάστατης μορφής του συγκεκριμένου φαρμάκου. Αυτό θα έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας του βλεννογόνου, άρα και της απορρόφησης του φαρμάκου.
- Το ποσό του φαρμάκου που εισέρχεται κατευθείαν στην κυκλοφορία εξαρτάται κατά ένα μεγάλο ποσοστό από το σημείο του ορθού που απελευθερώνεται το φάρμακο. Στο χαμηλότερο τμήμα του ορθού το απορροφώμενο φάρμακο περνάει κατευθείαν στην γενική κυκλοφορία του αίματος, με την κάτω κοίλη φλέβα η οποία δεν περνάει από το ήπαρ.

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου που επηρεάζουν την απορρόφηση από το ορθό περιλαμβάνουν:

- Τον βαθμό ιονισμού του φαρμάκου που αναφέρθηκε παραπάνω
- Τη διαλυτότητα και την κατανομή του φαρμάκου στο σύστημα λιπαρή φάση/υδατική φάση. Υδατοδιαλυτά φάρμακα απελευθερώνονται εύκολα από μια λιπαρή βάση, επομένως στις λιπαρές βάσεις είναι προτιμότερο να ενσωματώνονται υδατοδιαλυτά φάρμακα. Στις υδατοδιαλυτές βάσεις είναι επίσης προτιμότερο να ενσωματώνονται υδατοδιαλυτά φάρμακα γιατί απελευθερώνονται και απορροφώνται άμεσα, μόλις διαλυθεί η βάση τους.
- Το μέγεθος των σωματιδίων του φαρμάκου. Όσο μικρότερο είναι το μέγεθος των σωματιδίων του φαρμάκου, τόσο ταχύτερη είναι η απορρόφησή του.
- Την προσθήκη επιφανειοδραστικών ουσιών. Προσθήκη επιφανειοδραστικών ουσιών στις λιπαρές βάσεις των υποθέτων σαν διαλυτοποιητικούς και γαλακτωματοποιούς παράγοντες σε συγκεντρώσεις, μικρότερες του 5%, επιταχύνουν την απορρόφηση του ενσωματωμένου φαρμάκου, ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις την ελαττώνουν.
- Τις φυσικές ιδιότητες των βάσεων των υποθέτων. Το σημείο τήξης των λιπαρών βάσεων και η διαλυτότητα των υδατοδιαλυτών βάσεων, έχουν άμεση σχέση με την απελευθέρωση του φαρμάκου, άρα και της απορρόφησής του από τον οργανισμό.

3. Κολπικά Υπόθετα

Τα κολπικά υπόθετα τοποθετούνται στον κόλπο ψηλά με την βοήθεια ειδικής συσκευής. Χρησιμοποιούνται κυρίως για τοπική δράση σαν αντισηπτικά στην γυναικεία υγιεινή και για την αντιμετώπιση παθογόνων μικροοργανισμών. Τα πιο συνηθισμένα δραστικά συστατικά είναι εναντίον των τριχομονάδων για την αντιμετώπιση της κολπίτιδας. Τα σκευάσματα που τοποθετούνται στον κόλπο, ρυθμίζονται έτσι ώστε να μην τροποποιούν το pH του κόλπου, το οποίο πρέπει να είναι περίπου 4,5. Στο pH αυτό αφενός μεν αποθαρρύνεται η ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών και αφετέρου ευνοείται η ανάπτυξη βακίλλων που παράγουν τα οξέα τα οποία υπάρχουν φυσιολογικά στον κόλπο.

4. Βάσεις υποθέτων

Τα φάρμακα που χορηγούνται με μορφή υποθέτων είναι ενσωματωμένα, διαλυμένα ή γαλακτωματοποιημένα μέσα σε **κατάλληλες βάσεις – φορείς, τις υποθετομάζες**. Οι βάσεις στα υπόθετα παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην απελευθέρωση του δραστικού συστατικού και επομένως στην διαθεσιμότητά του για

απορρόφηση και δράση. Βασική προϋπόθεση για μία βάση υποθέτων είναι να παραμένει στερεή σε θερμοκρασία δωματίου, αλλά να μαλακώνει, να τήκεται ή να διαλύεται εύκολα στην θερμοκρασία του σώματος, ώστε το δραστικό συστατικό να απελευθερώνεται γρήγορα μετά την τοποθέτηση του υπόθετου.

Οι **βάσεις** των υποθέτων είναι ουσίες που πρέπει να έχουν ορισμένες ιδιότητες και να εκπληρώνουν ορισμένες προϋποθέσεις όπως:

- Να παραμένουν στερεές σε θερμοκρασία περιβάλλοντος
- Να τήκονται στις θερμοκρασίες του σώματος
- Να είναι αδρανείς σε σχέση με τις δραστικές ουσίες που ενσωματώνουν
- Να μην επηρεάζουν την βιοδιαθεσιμότητα του δραστικού συστατικού
- Να μην είναι τοξικές
- Να μην ερεθίζουν τον βλεννογόνο
- Να μην προκαλούν αλλεργίες
- Να διαθέτουν ικανοποιητική χημική σταθερότητα

Οι βάσεις διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τις **λιπαρές βάσεις** και τις **υδατοδιαλυτές βάσεις**, με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά η κάθε κατηγορία.

Λιπαρές βάσεις

Στις λιπαρές βάσεις ανήκουν **το βούτυρο του κακάο, τα υποκατάστατά του** και επίσης ορισμένα **συνθετικά μίγματα γλυκεριδίων**. Όλες αυτές είναι μάζες αδιάλυτες στο νερό, αλλά μερικές μπορούν να γαλακτωματοποιούν μικρές ποσότητες νερού ή υδρόφιλων υγρών.

α) Το βούτυρο του κακάο (Theobroma oil), με σημείο τήξης 30-35° C, αποτελεί χημικά μίγμα εστέρων της γλυκερίνης με στεατικό, παλμιτικό, ελαϊκό και άλλα οξέα. Σε θερμοκρασία δωματίου έχει κιτρινόλευκο χρώμα και ευχάριστη οσμή σοκολάτας. Είναι η περισσότερο χρησιμοποιούμενη υποθετομάζα διότι ανταποκρίνεται σε πολλές από τις απαιτήσεις μιας ιδανικής βάσης, δηλαδή είναι αβλαβής, αδρανής, ήπια χωρίς τοξικότητα και τήκεται στη θερμοκρασία του σώματος.

Παρουσιάζει όμως και μερικά μειονεκτήματα επειδή ταγγίζει, τήκεται στις θερμές χώρες και υγροποιείται όταν ενσωματωθούν σε αυτήν ορισμένα φάρμακα όπως φαινόλη, χλωράλη και διάφορα πτητικά έλαια. Επιπλέον παρουσιάζει το φαινόμενο του πολυμορφισμού δηλαδή αν υπερθερμανθεί κατά τη τήξη και ψυχθεί κατόπιν, ισομερίζεται σε μορφές διαφορετικού σημείου τήξης. Λόγω αυτών των μειονεκτημάτων του, το βούτυρο του κακάο αντικαθιστάται κυρίως στις τροπικές χώρες από φυτικής προέλευσης έλαια, όπως φοινικέλαιο και λάδι καρύδας, τα οποία τροποποιούνται κατάλληλα με εστεροποιήσεις και υδρογονώσεις, ώστε να ληφθούν προϊόντα – βάσεις με τις επιθυμητές ιδιότητες.

β) Στο εμπόριο κυκλοφορούν ευρέως υποθετομάζες με κατατεθημένα διάφορα ονόματα όπως **Massa esterinum, Massupol, Witepsols**, κλπ., οι οποίες είναι μίγματα εστέρων της γλυκερίνης με διάφορα λιπαρά οξέα. Είναι λευκά, άοσμα, αδρανή στερεά με κηρώδη μορφή και σχηματίζουν υπόθετα με εξαιρετική εμφάνιση.

Υδατοδιαλυτές βάσεις

Εδώ ανήκουν τα μίγματα **γλυκερίνης-ζελατίνης** και οι **πολυαιθυλενογλυκόλες**.

1) Τα μίγματα ζελατίνης-γλυκερίνης-νερού αποτελούν τον παλαιότερο τύπο υδρόφιλης βάσης, αλλά αναγράφονται και σήμερα σε πολλές Φαρμακοποιίες. Το δραστικό συστατικό διαλύεται ή ενσωματώνεται στο νερό, κατόπιν προστίθενται η γλυκερίνη σε ποσοστό 70%, και τέλος η ζελατίνη σε ποσοστό 20%. Η ανάμειξη γίνεται με ήπια ανάδευση για να μην εγκλεισθεί αέρας στην μάζα του υπόθετου. Η συνταγή αυτή είναι κατάλληλη για κολλικά υπόθετα που διαλύονται αργά, περιέχουν συνήθως βακτηριοκτόνα φάρμακα και είναι επιθυμητή η παρατεταμένη χρονικά δράση τους.

Συνταγή με περιεκτικότητα 65% σε γλυκερίνη και 25-30% σε ζελατίνη δίνει υπόθετα κατάλληλα για χορήγηση από το ορθό. Στα υπόθετα αυτά μπορεί να γίνει αντικατάσταση ποσότητας νερού ή γλυκερίνης από γλίσχρασμα ακακίας. Για τη διατήρηση αυτών των υποθέτων απαιτείται η προσθήκη συντηρητικού και κατάλληλη συσκευασία λόγω της υγροσκοπικότητάς τους.

Η ζελατίνη που χρησιμοποιείται είναι το Pharmagel A ή το Pharmagel B, ανάλογα με το φάρμακο που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί. Το Pharmagel A είναι κατιονική ζελατίνη και συνδυάζεται με όξινα φάρμακα, ενώ το Pharmagel B είναι ανιονική ζελατίνη και συνδυάζεται με οξείδιο του ψευδαργύρου, ιχθυόλη και φαινόλη.

2) Οι πολυαιθυλενογλυκόλες είναι πολυμερή με ποικίλο μοριακό βάρος, σταθερά και φυσιολογικά αδρανή. Αν το μοριακό τους βάρος είναι από 200 έως 600 είναι υγρά, ενώ εάν το μοριακό τους βάρος είναι πάνω από το 1000 έχουν κηρώδη μορφή. Όσο αυξάνεται το μοριακό τους βάρος, ελαττώνεται η διαλυτότητά τους στο νερό και η υγροσκοπικότητά τους. Για να χρησιμοποιηθούν σαν υποθετομάζες γίνονται συνδυασμοί πολυαιθυλενογλυκολών με διαφορετικό μοριακό βάρος, ώστε να προκύψουν επιθυμητά μίγματα με κατάλληλη σύσταση και σημείο τήξης.

5. Παρασκευή υποθέτων

1. Σχηματοποίηση με το χέρι στο φαρμακείο

Με τον τρόπο αυτό παρασκευάζονται συνήθως τα υπόθετα από το βούτυρο του κακάο. Το δραστικό συστατικό που πρέπει να είναι σε λεπτό καταμερισμό, αναμιγνύεται καλά με το βούτυρο του κακάο μέσα στο γουδί. Κατόπιν η μάζα πλάθεται με το χέρι και με τη βοήθεια ταλκ ή αμύλου μετατρέπεται σε κύλινδρο, ο οποίος κόβεται σε κομμάτια. Στα κομμάτια αυτά δίνεται το κατάλληλο σχήμα.

2. Με συμπίεση

Υπόθετα με καλύτερο σχήμα, λαμβάνονται αν συμπιεσθεί η μάζα μέσα σε τύπους (καλούπια), από τους οποίους κατόπιν βγαίνουν τα υπόθετα με το επιθυμη-

τό σχήμα. Η διαδικασία της συμπίεσης είναι απαραίτητα για θερμοευαίσθητα δραστικά συστατικά.

3. Με τήξη

Είναι η συνηθέστερη μέθοδος παρασκευής υποθέτων τόσο σε μικρή, όσο και σε μεγάλη κλίμακα. Η βάση τήκεται με τη βοήθεια ατμόλουτρου για να αποφύγουμε τοπική υπερθέρμανση και κατόπιν προστίθεται το δραστικό συστατικό. Αυτό διαλύεται ή απαιωρείται μέσα στη μάζα ή γαλακτοποιείται με αυτή. Το μίγμα αφήνεται να ψυχθεί και όταν η θερμοκρασία φθάσει λίγους βαθμούς πάνω από το σημείο πήξης, χύνεται σε καλούπια.

Στάδια παρασκευής υποθέτων με τήξη

Η παρασκευή των υποθέτων που γίνεται με τήξη και περιλαμβάνει παρακάτω:

- Τήξη της βασικής ύλης
- Διασπορά στην τηγμένη μάζα των δραστικών συστατικών και σχηματισμός διαλύματος, εναιωρήματος ή γαλακτώματος
- Έγχυση της μάζας στους τύπους (καλούπια)
- Στερεοποίηση των υποθέτων με ψύξη

Εάν το μίγμα χυθεί αμέσως στους τύπους, χωρίς να κατέβει η θερμοκρασία, τότε η ελάττωση του όγκου λόγω συστολής κατά τη ψύξη μέσα στους τύπους θα είναι μεγάλη και τα υπόθετα θα έχουν μικρότερο όγκο από τον κανονικό.

Στη βιομηχανία σήμερα χρησιμοποιούνται αυτόματα μηχανήματα παρασκευής υποθέτων με τήξη. Αυτόματες μηχανές κατανέμουν τη ρευστοποιημένη υποθετομάζα, την ψύχουν και την απομακρύνουν αφού μορφοποιηθεί σε υπόθετα.

Σε ένα τύπο από αυτές τις μηχανές οι μήτρες των υποθέτων είναι τοποθετημένες σε τράπεζα που περιστρέφεται. Ο χρόνος που στερεοποιείται η υποθετομάζα στο καλούπι ρυθμίζεται με εκείνον της περιστροφής της τράπεζας, ώστε το στερεό υπόθετο να λαμβάνεται μετά από ένα κύκλο. Τα υπόθετα που στερεοποιούνται εξωθούνται από τα καλούπια, τα οποία κλείνουν ψεκάζονται με λιπαντικό και ο κύκλος επαναλαμβάνεται. Οι μηχανές αυτές παράγουν περίπου 6000 υπόθετα την ώρα, με δυνατότητα η παραγωγή να αυξηθεί σε ποσότητα 10.000 υπόθετα την ώρα.

Σε άλλο τύπο αυτόματων μηχανημάτων παρασκευής υποθέτων εκτοξεύεται η ρευστοποιημένη υποθετομάζα κατευθείαν σε υποδοχείς συσκευασίας υποθέτων που λειτουργούν και σαν καλούπια. Στην περίπτωση αυτή, αντί για μεταλλικά καλούπια, τα υπόθετα τοποθετούνται κατευθείαν σε καλούπια από υλικό συσκευασίας αλουμίνιο ή πλαστικό. Τα πλαστικά καλούπια αποτελούνται από πολυβινύλιο ή πολυαιθυλένιο.

6. Έλεγχος και φύλαξη υποθέτων

Στην βιομηχανική κλίμακα, τα υπόθετα, μετά την έξοδό τους από τις μήτρες, προκειμένου να είναι κατάλληλα για χρήση για την οποία προορίζονται, υπόκεινται σε ορισμένους ελέγχους όπως:

- α) της αρτιότητας και ομοιομορφίας βάρους
- β) του σημείου τήξης και χρόνου ρευστοποίησης
- γ) χαρακτηριστικά ιδιοτήτων: χρώμα, οσμή, ομοιομορφία εξωτερικής επιφάνειας
- δ) του χρόνου καταθρυμματισμού ή σκληρότητας
- ε) του ρυθμού απελευθέρωσης του δραστικού συστατικού
- στ) του ρυθμού διαλυτοποίησης για τις υδατοδιαλυτές βάσεις

Τα υπόθετα λόγω της σύνθεσής τους και της ευαισθησίας τους στη θερμοκρασία, πρέπει να **διατηρούνται** σε **δροσερό χώρο** και πιθανόν στο ψυγείο. Πριν την χρήση τους πρέπει να αφεθούν να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου. Τα υπόθετα της πολυαιθυλενογλυκόλης μπορούν να αποθηκευτούν στους 20-22°C χωρίς ψύξη.

Τα υπόθετα για την προστασία τους από το περιβάλλον συσκευάζονται σε περιέκτες με υλικό από φύλλα αλουμινίου ή πλαστικό υλικό. Τοποθετούνται στους περιέκτες χωριστά, σφραγισμένα αεροστεγώς και σε αδιάβροχη συσκευασία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΩΔΕΚΑΤΟ

ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΓΗΡΑΝΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

1. Σταθερότητα φαρμάκου

Γενικά

Για τη **σταθερότητα ενός προϊόντος**, ενός φαρμακοτεχνικού σκευάσματος, καθοριστικό ρόλο παίζουν τόσο οι συνθήκες μορφοποίησης του φαρμάκου, η επιλογή των εκδόχων, των προσθετικών ουσιών, όσο και το υλικό που θα αποτελέσει τον άμεσο περιέκτη που το περιέχει.

Οι φαρμακευτικές ουσίες, οι βοηθητικές ουσίες, τα φαρμακευτικά σκευάσματα και τα άλλα είδη της Φαρμακοποιίας διατηρούνται με τέτοιο τρόπο, ώστε να προστατεύονται όσο είναι δυνατόν από μόλυνση και από διάσπαση. Η διάσπαση ενός φαρμάκου μπορεί να συμβεί με υδρόλυση, οξείδωση και φωτόλυση. Η θερμοκρασία επεμβαίνει σε όλες αυτές τις αντιδράσεις και συνήθως αύξηση της θερμοκρασίας κατά 10°C αυξάνει 2-5 φορές τον κίνδυνο διάσπασης.

Για την αποτροπή της υδρόλυσης η σταθερότητα του φαρμάκου αυξάνεται με την προσθήκη συνδιαλύτη, ο οποίος ελαττώνει τον ιονισμό του φαρμάκου, συνεισφέρει στην αύξηση της διαλυτότητας και ελαττώνει την δραστικότητα του νερού.

Για την προστασία εύκολα οξειδούμενων φαρμάκων και την αποφυγή της οξείδωσής τους, προστίθενται στα σκευάσματα αντιοξειδωτικές ουσίες, οι οποίες είναι ουσίες που οξειδώνονται πιο εύκολα από το φάρμακο. Παραδείγματα τέτοιων ουσιών είναι η υδατοδιαλυτό ασκορβικό οξύ και η ελαιοδιαλυτή τοκοφερόλη. Για την δέσμευση των μεταλλοϊόντων προστίθενται χηλικοί παράγοντες όπως το EDTA.

Το περίβλημα που βρίσκεται σε επαφή με τη φαρμακοτεχνική μορφή είναι ο άμεσος υποδοχέας (περιέκτης) και από τα χαρακτηριστικά του εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό οι δυνατότητες σταθερότητας και διατήρησης του περιεχομένου του. Το περίβλημα αυτό πρέπει να παρέχει πλήρη προστασία στο προϊόν κατά τις μετακινήσεις και τη φύλαξή του, όπως επίσης και να προστατεύει τα φωτοευαίσθητα προϊόντα από την υπεριώδη ακτινοβολία.

Φύλαξη των σκευασμάτων - Οδηγίες

Οι **συνθήκες φύλαξης** του σκευάσματος είναι επίσης καθοριστικές για τη **σταθερότητα και τη γήρανση** του **φαρμάκου**. Πολλές φορές αναγκαίες οδηγίες είτε αναγράφονται επάνω στη συσκευασία σκευασμάτων από τις εταιρείες, είτε πρέπει να αναγράψει ο φαρμακοποιός στην ετικέτα του σκευάσματος το οποίο θα παρασκευάσει στο εργαστήριο του φαρμακείου. Οι οδηγίες αυτές παρέχουν στον ασθενή καθαρές και πλήρεις πληροφορίες για το πώς και το πότε να λαμβάνεται ή να χρησιμοποιείται στο σκεύασμα. Επιπλέον υποδεικνύουν τις συνθήκες αποθήκευσης του σκευάσματος, που είναι αναγκαίες για την εξασφάλιση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου σε όλη την διάρκεια της θεραπείας.

Η αναγραφή **«Διατηρείται σε δροσερό μέρος»** αναγράφεται στα σκευάσματα που δεν πρέπει να βρίσκονται σε υψηλότερη θερμοκρασία χώρου από τους 15°C. Τα διάφορα σκευάσματα μπορούν να επηρεασθούν με διάφορους τρόπους αν δεν τηρηθεί η οδηγία αυτή, όπως:

- Στα καψάκια μια απώλεια υγρασίας κάνει το κέλυφος εύθραυστο.
- Στα γαλακτώματα υψηλές θερμοκρασίες ευνοούν την κρεμοποίηση
- Στις αλοιφές προλαμβάνει:
 - Απώλεια νερού, αν υπάρχει
 - Απώλεια πτητικών συστατικών
 - Καταστροφή της φαρμακοτεχνικής μορφής

Τα περισσότερα ενέσιμα σκευάσματα παρασκευάζονται από χημικά καθαρά προϊόντα τα οποία είναι σταθερά στην θερμοκρασία δωματίου και μπορούν να συντηρηθούν χωρίς ιδιαίτερες προφυλάξεις. Τα περισσότερα όμως βιοτεχνολογικά προϊόντα όπως εμβόλια, ινσουλίνη, οροί, συνήθως φυλάσσονται στο ψυγείο, κυρίως όταν βρίσκονται με την μορφή διαλυμάτων.

Όταν δεν αναφέρεται θερμοκρασία διατήρησης, θεωρείται ότι το προϊόν μπορεί να διατηρηθεί σε **«θερμοκρασία δωματίου» (15-25°C)**. Πολλοί ασθενείς κατανοούν την ένδειξη «σε δροσερό μέρος», αλλά δεν πρέπει να παραλείπεται να τονίζεται σε αυτούς ότι δεν εννοείται με αυτή την υπόδειξη τοποθέτηση των σκευασμάτων στο ψυγείο ή κάτι παρόμοιο.

Η αναγραφή **«Να προστατεύεται από το φως»** αναφέρεται στα σκευάσματα που περιέχουν φωτοευαίσθητες ουσίες και οι οποίες δεν πρέπει να εκτίθενται στο φως, γιατί αλλοιώνονται κυρίως με οξειδωτικές διασπάσεις που καταλύονται από το φως. Η φωτόλυση αποτρέπει όταν τα ευπαθή σκευάσματα διατηρούνται σε μέρος στο οποίο αποκλείεται όλη η φωτεινή ακτινοβολία. Συνήθως περιέχονται σε αδιαφανείς ή σκουρόχρωμους περιέκτες, κυρίως από σκοτεινόχρωμο γυαλί που απορροφά το 95% της επικίνδυνης ακτινοβολίας, σε blisters, σε περιτύλιξη με φύλλο αλουμινίου και εξωτερική συσκευασία σε χαρτοκιβώτια.

Η αναγραφή **«Προσοχή αυτό το σκεύασμα είναι εύφλεκτο. Μην το χρησιμοποιείται κοντά σε φωτιά»**, μπορεί να αναγράφεται σε αερολύματα (sprays), σε πλύματα (lotions) ή σε σαμπουάν που προορίζονται για το τριχωτό της κεφαλής

και που περιέχουν 50% ή και παραπάνω αλκοόλη ή κάποιο άλλο εύφλεκτο διαλύτη.

«Προστασία από την υγρασία». Για την φύλαξη υγροσκοπικών σκευασμάτων και εκδόχων λαμβάνονται ιδιαίτερες προφυλάξεις, όπως κατάλληλη συσκευασία και διατήρηση σε χώρους με χαμηλή σχετική υγρασία. Αυτό σημαίνει ότι για να διατηρηθεί σταθερό το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται σε αεροστεγή περιέκτη. Αν είναι απαραίτητο χαμηλό ποσοστό υγρασίας, μπορεί να γίνει προσθήκη ξηραντικού μέσα στον περιέκτη χωρίς όμως να έρχεται σε απευθείας επαφή με το προϊόν. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται όταν ο περιέκτης ανοίγεται σε υγρή ατμόσφαιρα.

Η αναγραφή **«Ανακινείτε καλά πριν τη χρήση»** αποτελεί μια αναγκαία οδηγία που αναγράφεται σε όλα τα σκεύασματα που περιέχουν υγρά συστήματα διασποράς, όπως εναιωρήματα, γαλακτώματα και αερολύματα. Εάν η φάση που βρίσκεται σε διασπορά διαχωριστεί και ο περιέκτης με το σκεύασμα δεν ανακινηθεί πριν από τη χρήση, ο ασθενής πιθανότατα στην αρχή της θεραπείας θα λαμβάνει χαμηλές δόσεις των θεραπευτικών ουσιών και υψηλές προς το τέλος του σκευάσματος. Το ίδιο μπορεί να ισχύει και για μια παρατεταμένη αποθήκευση, όπου παρατηρείται καθίζηση ή αποχωρισμός, όπως στα φυτικά εκχυλίσματα και τα βάμματα.

2. Γήρανση του φαρμάκου - Ημερομηνία Λήξης

Στα περισσότερα **σκεύασματα του εμπορίου** υπάρχει τυπωμένη ή χαραγμένη η **«Ημερομηνία λήξης»**, η οποία προσδιορίζει την γήρανση του φαρμάκου και περιορίζει την ισχύ του και αντιστοιχεί στο χρονικό όριο μέσα στο οποίο το προϊόν διατηρεί τα κύρια χαρακτηριστικά του ως προς τη συγκέντρωση των δραστικών συστατικών και τις τεχνολογικές ιδιότητες της φαρμακοτεχνικής μορφής. Ο φαρμακοποιός πρέπει να λαμβάνει την ημερομηνία λήξης πολύ σοβαρά υπόψη του, κυρίως για την προστασία του ασθενή αφού είναι ο άμεσα υπεύθυνος, αλλά και για οικονομικούς λόγους.

Οι διάφορες φαρμακευτικές εταιρείες δίνουν την δυνατότητα στον φαρμακοποιό να επιστρέψει και να αντικαταστήσει τα λήγοντα ιδιοσκευάσματα 6 μήνες πριν από τη λήξη τους.

Για **σκεύασματα που παρασκευάζονται στο εργαστήριο του φαρμακείου**, η περίοδος ισχύος τους είναι συνήθως δύο εβδομάδες όπως είναι για διαλύματα, μίγματα, ελιξίρια ενώ για κρέμες και πλύματα (lotions) είναι ένας μήνας. Η ημερομηνία λήξης αυτή πρέπει να γίνεται φανερή και να αναγράφεται με ευκρίνεια στην ετικέτα του σκευάσματος.

ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΝΟΤΗΤΑ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ II

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΤΡΙΤΟ

ΣΤΕΡΕΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΣΚΟΝΕΣ (Κόνεις - Pulveres)

1. Γενικά

Οι σκόνες (Pulveres) είναι **συσσωρεύματα στερεών τεμαχιδίων (σωματιδίων)**, με μέγεθος κολλοειδούς έως μακροσκοπικό. Είναι στερεά ετερογενή συστήματα, τα οποία αποτελούνται από διακριτά μονομερή τεμαχίδια με διαφορετικά σχήματα και μέγεθος, που ποικίλει από πολύ λεπτούς κόκκους διαστάσεων $<1\mu$, έως πολύ μεγάλους κόκκους 1000μ . Το μέγεθος δηλαδή των τεμαχιδίων κυμαίνεται από αόρατο με το κοινό μικροσκόπιο, μέχρι την τάξη του μεγέθους των κοκκίων.

Οι **σκόνες** μπορούν να αποτελέσουν **αυτόνομες στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές** χορήγησης δραστικών συστατικών, με κονιοποιημένα τα συστατικά τους για εσωτερική ή εξωτερική χρήση. Χορηγούνται με ή χωρίς προσθήκη αδρανών ή βοηθητικών ουσιών, διαμοιρασμένες ή όχι.

Επιπλέον όμως **οι σκόνες χρησιμοποιούνται σε πολλά φαρμακοτεχνικά σκευάσματα**, όπου το **δραστικό συστατικό** προστίθεται σε στερεά μορφή, σε σκόνη, ανεξάρτητα από το αν η τελική μορφή του προϊόντος θα είναι στερεά, υγρή ή ημίρρευστη. Σε αυτές τις περιπτώσεις το **μέγεθος των τεμαχιδίων του στερεού** επηρεάζει με πολλούς τρόπους μία ή περισσότερες ιδιότητες του τελικού προϊόντος. Για παράδειγμα η δόση ενός σκευάσματος μπορεί να ελαττωθεί στο μισό, αν το δραστικό συστατικό περιέχεται σε πολύ λεπτό καταμερισμό, λόγω καλύτερης απορρόφησης. Στα στερεά παρασκευάσματα όπως οι σκόνες και τα δισκία, εκτός από το δραστικό συστατικό και τα άλλα συστατικά είναι επίσης στερεά.

Σήμερα το 2/3 των φαρμακευτικών σκευασμάτων παράγονται από σκόνες ή περιέχουν σκόνες. Οι στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές χορήγησης δραστικών συστατικών θεωρούνται αποτελεσματικές αλλά και εύχρηστες. Από φαρμακοτεχνική σκοπιά παρουσιάζουν μεγαλύτερη σταθερότητα σε σχέση με τις αντίστοιχες υγρές μορφές, άρα είναι προτιμότερες για την διαμόρφωση και χορήγηση ευπαθών φαρμακευτικών ουσιών.

Το μέγεθος των τεμαχιδίων παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάμειξη των σκονών, στην καλή παρασκευή, σκληρότητα και αποσάθρωση των δισκίων, στην ομοιογένεια των αλοιφών, των εναιωρημάτων κ.λπ.

2. Ιδιότητες Σκόνης

Οι φυσικές ιδιότητες της σκόνης περιλαμβάνουν τις **ιδιότητες της σκόνης σαν στερεή κατάσταση**, τις **ιδιότητες των στερεών τεμαχιδίων ή θεμελιώδεις ιδιότητες της σκόνης** και τέλος τις **ιδιότητες της σκόνης σαν ενιαίο σώμα ή παράγωγες ιδιότητες**.

- Στις ιδιότητες της **στερεής κατάστασης της σκόνης** περιλαμβάνονται το **σημείο τήξης, η κρυσταλλική δομή, ο πολυμορφισμός, η αλλοτροπία, η επιδιαλύτωση, η διαβρεκτικότητα και η υγροσκοπικότητα**.

Σημείο τήξης (σ.τ.)

Είναι η θερμοκρασία στην οποία ένα σώμα μεταβαίνει από τη στερεά στην υγρή κατάσταση. Το σημείο τήξης (σ.τ.) επηρεάζεται από την εξωτερική πίεση. Όσο αυξάνεται η πίεση ελαττώνεται το σημείο τήξης. Η μέτρηση του σημείου τήξης αποτελεί μέσο για την αποκάλυψη πολυμορφισμού στα δραστικά συστατικά των φαρμάκων, δεδομένου ότι κάθε διαφορετική κρυσταλλική μορφή μιας ουσίας έχει διαφορετικό σημείο τήξης.

Κρυσταλλική δομή

Μια ουσία χαρακτηρίζεται από την εξωτερική εμφάνιση και την εσωτερική της δομή. Η εσωτερική δομή μπορεί να είναι άμορφη ή κρυσταλλική, δηλαδή να αποτελείται από κρυστάλλους. Ένας κρύσταλλος χαρακτηρίζεται εσωτερικά από μια τρισδιάστατη περιοδική επανάληψη ενός βασικού συγκροτήματος δομικών μονάδων ατόμων ή ιόντων. Η διάταξη που προκύπτει από αυτή την επανάληψη ονομάζεται κρυσταλλικό πλέγμα. Η εξωτερική εμφάνιση των κρυστάλλων που μπορεί να είναι πρίσματα, φυλλίδια, βελόνες, κ.λπ., επηρεάζει τις ιδιότητες ροής και συμπίεσης.

Ο κρύσταλλοι μιας ουσίας μπορούν να σχηματισθούν με ψύξη τήγματος ή κορεσμένου διαλύματος της ουσίας αυτής.

Η κρυσταλλική δομή επηρεάζει σημαντικές φυσικοχημικές και φυσικομηχανικές ιδιότητες, όπως η πυκνότητα, η διαλυτότητα, η σκληρότητα, η χημική σταθερότητα και η μηχανική αντοχή. Επομένως επηρεάζει την συμπεριφορά της φαρμακευτικής σκόνης τόσο κατά την παρασκευή των διαφόρων φαρμακοτεχνικών μορφών, όπως τις ιδιότητες ροής, συμπίεσης και συσκευασίας, όσο και την σταθερότητα και την βιοδιαθεσιμότητα των φαρμακοτεχνικών μορφών στη συνέχεια.

Αλλοτροπία

Είναι το φαινόμενο κατά το οποίο το ίδιο χημικό στοιχείο κρυσταλλώνεται με δύο ή περισσότερες μορφές όχι αναγκαστικά κρυσταλλικές, ανάλογα με τη διάταξη των ατόμων του, όπως ο φώσφορος (λευκός, ερυθρός, μέλας) και ο άνθρα-

κας. Για παράδειγμα ο άνθρακας στο διαμάντι έχει κρυστάλλους σε κυβικό σχήμα και στον γραφίτη κρυστάλλους σε εξαγωνικό σχήμα. Οι αλλοτροπικές μορφές παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στις φυσικοχημικές τους ιδιότητες όπως η πυκνότητα, το σημείο τήξης, η σκληρότητα, η διαλυτότητα και η σταθερότητα.

Πολυμορφισμός

Είναι το φαινόμενο κατά το οποίο η ίδια χημική ένωση κρυσταλλώνεται με δύο ή περισσότερους διαφορετικούς τρόπους. Οι πολυμορφικές μορφές μιας ένωσης επίσης παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στις φυσικοχημικές και φυσικομηχανικές τους ιδιότητες, όπως η πυκνότητα, το σημείο τήξης, η σκληρότητα, η διαλυτότητα και η σταθερότητα.

Μια συγκεκριμένη πολυμορφική μορφή μπορεί να ληφθεί με επιλογή κατάλληλων συνθηκών κρυστάλλωσης, όπως ο διαλύτης, η θερμοκρασία και ο ρυθμός ψύξης. Το φαινόμενο του πολυμορφισμού εμφανίζεται πολύ συχνά στα φάρμακα όπως για παράδειγμα τα βαρβιτουρικά, τα στεροειδή και τις σουλφοναμίδες και μπορεί να επηρεάσει την σταθερότητα και την βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος.

Επιδιαλύτωση

Επιδιαλύτωση είναι η ενσωμάτωση του διαλύτη στο κρυσταλλικό πλέγμα μιας ουσίας. Αν ο διαλύτης είναι το νερό τότε πρόκειται για τις **ένυδρες μορφές** μιας ουσίας. Οι ένυδρες μορφές έχουν διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες από τις άνυδρες, όπως για παράδειγμα μικρότερη υδατοδιαλυτότητα.

Διαβρεκτικότητα

Η διαβρεκτικότητα είναι η ιδιότητα της στερεής επιφάνειας που δείχνει πόσο εύκολα εξαπλώνεται ένα υγρό πάνω σε αυτήν και καθορίζεται από την χημική φύση της στερεής επιφάνειας και του υγρού.

Η διαβροχή ενός στερεού από υγρό αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για πολλές φαρμακευτικές διεργασίες όπως είναι:

- Η κοκκοποίηση όπου το υγρό της κοκκοποίησης πρέπει να διαβρέχει τα τεμαχίδια της σκόνης
- Η επικάλυψη κόκκων ή δισκίων όπου το υγρό της επικάλυψης πρέπει να διαβρέχει την επιφάνεια των κόκκων ή των δισκίων
- Η παρασκευή εναιωρημάτων

Υγροσκοπικότητα

Η υγροσκοπικότητα ενός υλικού είναι ο βαθμός και ο ρυθμός απορρόφησης υγρασίας από το περιβάλλον. Μετρείται με έκθεση του υλικού σε περιβάλλον γνωστής υψηλής σχετικής υγρασίας και μέτρηση της μεταβολής του βάρους του

δείγματος από την απορρόφηση υγρασίας σε συνάρτηση με τον χρόνο.

Η γνώση της υγροσκοπικότητας μιας ουσίας είναι απαραίτητη γιατί καθορίζει τις σωστές συνθήκες ξήρανσης και φύλαξης τόσο των υλικών όσο και των φαρμακευτικών σκευασμάτων.

- Στις **ιδιότητες των στερεών τεμαχιδίων ή θεμελιώδεις ιδιότητες της σκόνης** περιλαμβάνονται οι ιδιότητες των τεμαχιδίων από τα οποία αποτελούνται οι σκόνες, δηλαδή το **μέγεθος**, το **σχήμα**, η **επιφάνεια**, το **πορώδες** και η **πυκνότητα των τεμαχιδίων** της σκόνης.

Μέγεθος των στερεών τεμαχιδίων της σκόνης

Το μέγεθος των τεμαχιδίων της σκόνης αποτελεί καθοριστική παράμετρο τόσο για την παρασκευή, όσο και την αποτελεσματικότητα των φαρμακοτεχνικών μορφών που την περιέχουν. Μεταβολές στο μέγεθος των τεμαχιδίων προκαλούν μεταβολές στις ιδιότητες ροής και συσσωμάτωσης του μίγματος το οποίο μορφοποιείται σε καψάκι ή δισκίο, με αποτέλεσμα την ελάττωση της ομοιομορφίας βάρους και περιεχομένου της φαρμακοτεχνικής μορφής.

Επιπλέον ο ρυθμός διάλυσης του φαρμάκου στα υγρά του γαστρεντερικού σωλήνα εξαρτάται από το μέγεθος των τεμαχιδίων του Έτσι επηρεάζεται η απορρόφηση του φαρμάκου και η βιοδιαθεσιμότητά του.

Σχήμα και επιφάνεια των στερεών τεμαχιδίων της σκόνης

Το σχήμα των στερεών τεμαχιδίων επηρεάζει την επιφάνεια επαφής μεταξύ των τεμαχιδίων της σκόνης καθώς και την ευκολία σχηματισμού συσσωματωμάτων. Επομένως επηρεάζει τις ιδιότητες ροής και συσσωμάτωσης της σκόνης. Τα ανισομετρικά τεμαχίδια έχουν την τάση να σχηματίζουν σωρούς με υψηλό πορώδες, ενώ ισομετρικά τεμαχίδια σχηματίζουν σωρούς με υψηλή πυκνότητα.

Η επιφανειακή υφή των στερεών τεμαχιδίων επηρεάζει την ροή και την διευθέτησή τους. Τεμαχίδια με πολύπλοκη και πολύ τραχιά επιφάνεια που φέρει πόρους, εξογκώματα και ρωγμές, έχουν μεγαλύτερη τάση να διαπλέκονται μηχανικά μεταξύ τους.

Το πορώδες και η πυκνότητα των τεμαχιδίων της σκόνης

Τα τεμαχίδια έχουν πόρους ανοικτούς και κλειστούς και αυτό δυσχεραίνει τη μέτρηση της πυκνότητας της σκόνης. Η αύξηση του πορώδους των τεμαχιδίων διευκολύνει την παραμόρφωση και την ροή της σκόνης.

Η πραγματική πυκνότητα της σκόνης μπορεί να προσδιοριστεί από την ποσότητα του υγρού που εκτοπίζεται από συγκεκριμένη ποσότητα σκόνης. Με την αύξηση της πυκνότητας αυξάνει και το βάρος των τεμαχιδίων.

- Στις **ιδιότητες της σκόνης σαν ενιαίο σώμα ή παράγωγες ιδιότητες, ή φυσικο-τεχνικά χαρακτηριστικά μιας σκόνης**, περιλαμβάνονται η **γωνία απόθεσης, η συνεκτικότητα και οι ρεολογικές ιδιότητες** της σκόνης. Οι ιδιότητες αυτές επηρεάζονται επιπλέον από την χημική σύσταση του υλικού και τις περιβαλλοντικές συνθήκες.

Γωνία απόθεσης

Η γωνία απόθεσης είναι η μεγαλύτερη γωνία της βάσης ενός κωνικού σωρού σκόνης, πέρα από την οποία η σκόνη ρέει μόνη της. Ένας τρόπος μέτρησης της γωνίας αυτής είναι:

Το δείγμα της σκόνης που εξετάζεται αφήνεται να πέσει επάνω σε οριζόντιο επίπεδο, όσο το δυνατόν πιο αργά μέχρι να σχηματισθεί σωρός με τις κατάλληλες διαστάσεις. Η γωνία υπολογίζεται από την ακτίνα της βάσης και το ύψος του κώνου που σχηματίζεται.

Η γωνία απόθεσης εξαρτάται από θεμελιώδεις ιδιότητες της σκόνης όπως το μέγεθος των σωματιδίων, το σχήμα, η επιφάνεια, ο βαθμός συμπίεσης και ο βαθμός υγρασίας της σκόνης. Αποτελεί ένα από τα σπουδαιότερα κριτήρια για τις ρεολογικές ιδιότητες της σκόνης.

Συνεκτικότητα

Οι σκόνες μπορούν να διακριθούν σε κοκκώδεις σκόνες ή ελεύθερης ροής και λεπτές ή συνεκτικές. Στις συνεκτικές σκόνες, τα τεμαχίδια που τις αποτελούν τείνουν να συγκολλούνται μεταξύ τους, ή να κολλούν πάνω σε διάφορες επιφάνειες, να σβολιάζουν, να πετρώνουν και να συμπεριφέρονται περισσότερο σαν στερεά και λιγότερο σαν ρευστά υλικά. Αυτές οι σκόνες έχουν πολύ μικρή ικανότητα ροής και δημιουργούν προβλήματα στον χειρισμό τους.

Ρεολογικές ιδιότητες σκόνης

Οι ρεολογικές ιδιότητες της σκόνης αποτελούν μια πολύ σημαντική παράμετρο στην βιομηχανική παραγωγή φαρμακοτεχνικών μορφών οι οποίες προκύπτουν από επεξεργασία μιγμάτων που αποτελούνται από σκόνες. Για παράδειγμα προκειμένου για την παρασκευή δισκίων και καψακίων με ικανοποιητική ομοιομορφία περιεχομένου και βάρους, απαιτείται η τροφοδοσία των αντίστοιχων μηχανών πλήρωσης των καψακίων και των δισκιοποιητικών μηχανών των δισκίων με υλικό που να εμφανίζει επαρκή και ομοιόμορφη ικανότητα ροής.

Ροή είναι η συνεχής παραμόρφωση των τεμαχιδίων μιας σκόνης ή των κοκκίων κατά την οποία λαμβάνει χώρα και μετακίνηση του κέντρου βάρους των. Οι σκόνες ρέουν συνήθως με την επίδραση της βαρύτητας, η ροή τους όμως μπορεί να διευκολυνθεί και με μηχανικά μέσα όπως με δόνηση. Η ρευστότητα μιας σκόνης είναι η ικανότητά της να ρέει μέσα, από σωλήνες ή να διέρχεται μέσα από

ανοίγματα κατάλληλων διαστάσεων. Η ροή μιας σκόνης επηρεάζεται από:

α) από το μέγεθος των τεμαχιδίων

Πολύ μικρά τεμαχίδια δεν έχουν ικανοποιητική ροή επειδή οι δυνάμεις που αναπτύσσονται μεταξύ τους είναι περίπου ίσες με τις δυνάμεις της βαρύτητας. Το γεγονός αυτό έχει επιπτώσεις στην ανάμειξη, την τροφοδότηση σε δισκοποιητικές μηχανές, κ.λπ. Γενικά όσο αυξάνεται το μέγεθος των τεμαχιδίων μέχρι ενός ορισμένου σημείου η ροή διευκολύνεται, γιατί η βαρύτητα υπερνικά τις δυνάμεις συνοχής. Μετά το σημείο αυτό η ροή μειώνεται, διότι το μέγεθος των τεμαχιδίων πλησιάζει τις διαστάσεις του ανοίγματος μέσα από το οποίο ρέει η σκόνη.

β) από το σχήμα των τεμαχιδίων. Επιμήκη και πλατιά τεμαχίδια (ανισομετρικά) διευκολύνουν την ροή γιατί προσανατολίζουν τους επιμήκεις άξονές τους με την διεύθυνση ροής και έχουν μικρότερη εσωτερική τριβή. Τα σφαιρικά τεμαχίδια επίσης έχουν καλές ιδιότητες ροής σε αντίθεση με τις νιφάδες.

γ) από την πυκνότητα της σκόνης. Όσο αυξάνεται η πυκνότητα αυξάνεται και το βάρος των τεμαχιδίων και διευκολύνεται η ροή. Λόγω βαρύτητας τα πυκνά τεμαχίδια ρέουν ευκολότερα από ότι λιγότερο πυκνά τεμαχίδια ίδιου σχήματος και μεγέθους.

δ) από την επιφανειακή κατασκευή των τεμαχιδίων. Όσο πολυπλοκότερη είναι η εξωτερική επιφάνεια, τόσο δυσχεραίνεται η ροή, γιατί αυξάνεται η μηχανική εμπλοκή των τεμαχιδίων που αντιστέκεται στη κίνηση και στην ροή της σκόνης.

ε) από την τάση συγκόλλησης των τεμαχιδίων μεταξύ τους, την συνεκτικότητα, η οποία δυσχεραίνει τη ροή. Οι λεπτές ή συνεκτικές σκόνες δυσχεραίνουν τον χειρισμό τους. Η ικανότητα ροής τους βελτιώνεται με προσθήκη διολισθητικών μέσων, κοκκοποίηση, τροποποίηση του σχήματος και της εξωτερικής υφής των τεμαχιδίων. Η ροή τους διευκολύνεται επίσης με χρήση δονούμενων συσκευών τροφοδοσίας ή με προσθήκη περιστρεφόμενων αναδευτήρων στις χοάνες τροφοδοσίας.

στ) από την γωνία απόθεσης. Σκόνες με γωνία απόθεσης 30° και κάτω ρέουν ελεύθερα, ενώ με γωνία απόθεσης 40° και πάνω παρεμποδίζεται η ελεύθερη ροή και σταματά όταν η σκόνη έχει με γωνία απόθεσης 60° και πάνω.

3. Παρασκευή σκονών (κόνεων)

1. Λειοτρίβηση

Πολλές φορές είναι επιθυμητή η **σμίκρυνση των τεμαχιδίων** μιας σκόνης, διότι όσο μικρότερο είναι το μέγεθος των τεμαχιδίων, τόσο περισσότερο ικανοποιητική είναι η κατανομή του φαρμάκου μέσα στο δισκίο. Η σμίκρυνση επιτυγχάνεται με **λειοτρίβηση**, διαδικασία με την οποία επιτυγχάνεται η μείωση του μεγέθους των τεμαχιδίων των φαρμακευτικών ουσιών και η παραγωγή σκόνης. Η μείωση

του μεγέθους των τεμαχιδίων πραγματοποιείται με εφαρμογή πάνω σε αυτά κατάλληλων δυνάμεων τριβής και κρούσης για ορισμένο χρονικό διάστημα, οπότε τα τεμαχίδια σπάζουν σε μικρότερα. Όλες οι σκόνες παρασκευάζονται με λειοτρίβηση. Ανάλογα με το μέγεθος των σωματιδίων της σκόνης διακρίνουμε τρεις κατηγορίες:

α) αδρομερής λειοτρίβηση. Παρέχονται αδρομερείς σκόνες με μέγεθος τεμαχιδίων $> 841\mu$

β) ενδιάμεση λειοτρίβηση. Παρέχονται ενδιάμεσες σκόνες με μέγεθος τεμαχιδίων από 841 έως 74μ

γ) λεπτή λειοτρίβηση. Παρέχονται λεπτές σκόνες με μέγεθος τεμαχιδίων $< 74\mu$

Η λειοτρίβηση γίνεται σε ειδικά μηχανήματα που ονομάζονται μύλοι. Η επιλογή του τύπου του μύλου εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες της ουσίας που πρόκειται να λειοτριβηθεί. Αποτελούνται από τρία βασικά τμήματα:

- Τροφοδοσία του μύλου π.χ. χοάνη
- Ένα θάλαμο λειοτρίβησης (κατάτμησης)
- Ένα θάλαμο (δοχείο) συλλογής του προϊόντος

Τα μηχανήματα λειοτρίβησης που χρησιμοποιούνται σήμερα μπορούν να ταξινομηθούν στους παρακάτω τύπους.

- Μύλος κοπής με μαχαιρίδια
- Μύλος τύπου περιστρεφόμενων κυλίνδρων (κυλινδρόμυλος)
- Μύλος ρευστής ενέργειας. Η ουσία παρασύρεται από ρεύμα αέρα υψηλής ταχύτητας και λειοτριβείται με δυνάμεις τριβής και κρούσης
- Μύλος κρουστικού τύπου (σφυρόμυλος) μειώνει το μέγεθος των τεμαχιδίων με κρούση
- Μύλος σφαιριδίων (σφαιρόμυλος), μύλος κρουστικού τύπου που περιέχει και σφαιρίδια

Υπάρχει ένα όριο κατά την σμίκρυνση των τεμαχιδίων μιας σκόνης, το οποίο δεν πρέπει να υπερβούμε λόγω της πιθανής εμφάνισης του κινδύνου ανάφλεξης.

Η σμίκρυνση των τεμαχιδίων της σκόνης εξυπηρετεί για διάφορους λόγους τις φαρμακοτεχνικές μορφές:

- ⇒ **Επικάλυψη δισκίων.** Η ομοιομορφία του χρώματος στα έγχρωμα επικαλυμμένα δισκία εξασφαλίζεται όταν η χρησιμοποιούμενη για την επικάλυψη λάκα βρίσκεται σε όσο το δυνατόν λεπτότερο καταμερισμό.
- ⇒ **Επίτευξη ικανοποιητικής κατανομής του φαρμάκου μέσα σε ένα δισκίο.** Όσο μικρότερο είναι το μέγεθος τεμαχιδίων, τόσο πιο ικανοποιητική είναι η κατανομή του φαρμάκου μέσα στο δισκίο.
- ⇒ **Αλοιφές.** Εδώ όσο μικρότερο είναι το μέγεθος των τεμαχιδίων, τόσο μεγαλύτερη αναλογία φαρμάκου διαχέεται προς το δέρμα.
- ⇒ **Επίτευξη μεγάλης ταχύτητας διάλυσης.** Όσο μικρότερα είναι τα τεμαχίδια τόσο μεγαλύτερη είναι η ταχύτητα διάλυσης και συνεπώς το φάρμακο απορροφάται ταχύτερα.

II. Κοσκίνιση σκονών

Η κοσκίνιση χρησιμοποιείται ευρύτατα στην Φαρμακευτική βιομηχανία για τον προσδιορισμό του μέσου μεγέθους και της κατανομής του μεγέθους των τεμαχιδίων μιας σκόνης, επειδή είναι απλή διαδικασία με χαμηλό κόστος.

Η κοσκίνιση γίνεται σε ξηρές, αλλά και σε υγρές σκόνες όταν αυτές είναι απαιρημένες σε υγρό. Η διαδικασία γίνεται με κόσκινα που φέρουν πυθμένα από δικτυωτό πλέγμα με ανοίγματα γνωστής διαμέτρου (βροχίδες). Οι διαστάσεις των ανοιγμάτων υπακούουν σε διεθνή πρότυπα και μετρώνται σε mesh. Ο αριθμός mesh δείχνει τον αριθμό των ανοιγμάτων στην μονάδα επιφάνειας του πλέγματος. Για παράδειγμα, πλέγμα 16 mesh φέρει 16 ανοίγματα ανά 1cm².

III. Ανάμειξη σκονών

Ανάμιξη είναι η εργασία εκείνη η οποία αποβλέπει στον όσο το δυνατόν τελειότερο καταμερισμό των τεμαχιδίων ουσιών με διαφορετικές ιδιότητες μέσα στο παρασκευαζόμενο μίγμα. Τέλεια ανάμιξη είναι η κατάσταση στην οποία κάθε σωματίδιο της μίας ουσίας γειτονεύει προς όλες τις διευθύνσεις με σωματίδια της άλλης ή των άλλων ουσιών. Πρακτικά η ανάμιξη δεν οδηγεί ποτέ σε τέλειο μίγμα, το οποίο ορίζεται σαν το μίγμα στο οποίο όλα τα δείγματα που λαμβάνονται από αυτό έχουν ακριβώς την ίδια σύσταση.

Η ανάμιξη των στερεών ουσιών έχει μεγάλη σημασία για να επιτύχουμε ακρίβεια στη δοσολογία και ομοιομορφία βάρους, ιδιαίτερα όταν έχουμε ανάμιξη μικρών ποσοτήτων δραστικών ουσιών με μεγάλους όγκους αδρανών εκδόχων. Γενικά τα χαρακτηριστικά της ροής της σκόνης επιδρούν στην ικανότητά της για ανάμιξη, αφού καθορίζουν την ευκολία μετακίνησης και διασκορπισμού μάζας του υλικού από το ένα σημείο στο άλλο. Οι συνεκτικές σκόνες αναμιγνύονται δύσκολα γιατί σχηματίζουν συσσωματώματα (σβώλους), αλλά όταν αναμιχθούν αποχωρίζονται δύσκολα.

Κατά την διαδικασία της ανάμιξης εφαρμόζονται δυνάμεις με περιστροφή όλης της μάζας της σκόνης, ή με πρόκληση ανάδευσης με μηχανικούς αναδευτήρες.

Η ανάμιξη μικρών ποσοτήτων σκόνης στο φαρμακείο γίνεται συνήθως με σπάτουλα ή με γουδί. Για ανάμιξη μιγμάτων με πολύ μικρή περιεκτικότητα σε δραστικό συστατικό, γίνεται ανάμιξη αρχικά του φαρμάκου με ίση ποσότητα εκδόχων και στη συνέχεια προσθήκη ποσότητας εκδόχων, ίση με την ποσότητα του πρώτου μίγματος και νέα ανάμιξη κοκ., μέχρι να εισαχθεί όλη η ποσότητα των εκδόχων στο μίγμα. Με αυτή τη «γεωμετρική ανάμιξη», επιτυγχάνεται καλύτερος βαθμός ανάμιξης των συστατικών του μίγματος.

III. α. Συνθήκες απαραίτητες για την ανάμιξη σκονών

Σε βιομηχανική κλίμακα η ανάμιξη γίνεται σε αναμικτήρες διαφόρων τύπων. Διακρίνονται σε δύο κατηγορίες Τα αναμικτήρια με εσωτερικά περιστρεφόμενα μη-

χανικά στοιχεία και τα περιστρεφόμενα αναμικτήρια. Οι βασικές συνθήκες που είναι απαραίτητες για την ανάμιξη είναι:

- Αρκετός διαθέσιμος χώρος μέσα στο αναμικτήριο ο οποίος να επαρκεί για την διαστολή του όγκου της σκόνης.
- Δημιουργία περιστροφικών δυνάμεων μέσα στη μάζα της σκόνης ώστε να προκαλέσουν την κατάλληλη κίνηση των τεμαχιδίων της σκόνης.
- Κίνηση των τεμαχιδίων της σκόνης προς τις τρεις διαστάσεις του χώρου ώστε να μην δημιουργηθούν συσσωματώματα «νεκρές ζώνες» μέσα στο σύστημα. Αυτό επιτυγχάνεται με κατάλληλη διάταξη που τοποθετείται στο εσωτερικό του αναμικτήριου.
- Ο κατάλληλος χρόνος ανάμιξης, ο οποίος εξαρτάται τόσο από τις ιδιότητες των υλικών που θα αναμιχθούν, όσο και τον τύπο του αναμικτήριου και ο οποίος καθορίζεται πρακτικά.

III. β. Ιδιότητες των σκονών που επηρεάζουν την ανάμιξη

Οι ιδιότητες των σκονών που επηρεάζουν την τεχνική της ανάμιξης περιλαμβάνουν:

A) Δυνάμεις που δρουν επιφανειακά μεταξύ των αναμειγνυόμενων τεμαχιδίων δύο ή περισσότερων σκονών, δημιουργούν συσσωματώματα, που παρεμποδίζουν την ανάμιξη και παρατείνουν το χρόνο της ανάμιξης. Όταν όμως αναμιχθούν οι σκόνες, οι δυνάμεις αυτές εμποδίζουν τον διαχωρισμό των ουσιών που αναμίχθηκαν.

B) Διαφορές στο μέγεθος, το σχήμα και την πυκνότητα των τεμαχιδίων δυσχεραίνουν την ανάμιξη, παρατείνουν τον χρόνο της ανάμιξης και είναι δυνατόν μετά το τέλος της ανάμειξης να προκληθεί διαχωρισμός του μίγματος της σκόνης.

IV. Ξήρανση φαρμακευτικών ουσιών

Ξήρανση στερεών ουσιών είναι η απομάκρυνση ενός υγρού από ένα στερεό με εξάτμιση. Για την εξάτμιση απαιτείται ποσό θερμότητας το οποίο προσφέρεται με ακτινοβολία, με μεταφορά και με ανταλλαγή ενέργειας. Κατά την ξήρανση μιας ουσίας συμβαίνουν δύο διαδικασίες:

α) Μεταφέρεται θερμότητα από κατάλληλη πηγή προς την ξηραίνόμενη ουσία για την εξάτμιση του υγρού.

β) Απομακρύνεται μάζα σαν υγρό ή ατμός από την επιφάνεια της ξηραίνόμενης ουσίας.

Η ξήρανση των στερεών φαρμακευτικών ουσιών γίνεται στα ξηραντήρια τα οποία διακρίνονται στις εξής κατηγορίες:

➤ Ξηραντήρια με δίσκους ή συμβατικού τύπου.

Σε αυτά η ουσία προς ξήρανση βρίσκεται ακίνητη, απλωμένη σε δίσκους που μπορεί να έχουν συνεχή, διάτρητη ή δικτυωτή βάση και μικρό μέρος της εξωτε-

ρικής της επιφάνειας έρχεται σε επαφή με το θερμό αέρα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η ταχύτητα ξήρανσης να είναι μικρή και ο χρόνος μεγάλος. Η μέθοδος βελτιώνεται αν χρησιμοποιηθεί ρεύμα θερμού αέρα ή αν η μάζα της σκόνης αναδεύεται κατά τη διάρκεια της ξήρανσης.

➤ **Ξηραντήρια ανιόντος ρεύματος ή ρευστοποιημένου στρώματος σκόνης.**

Σε αυτά η ουσία προς ξήρανση φέρεται μέσα σε διάτρητο υποδοχέα, από το κάτω μέρος του οποίου διαβιβάζεται αέρας ορισμένης θερμοκρασίας και σχετικής υγρασίας. Το ρεύμα του αέρα ρυθμίζεται έτσι ώστε να τα τεμαχίδια της σκόνης να απαιωρούνται μέσα στο ρεύμα υπερνικώντας το βάρος και τις μεταξύ τους δυνάμεις. Όλο το σύστημα συμπεριφέρεται σαν ρευστό για αυτό ονομάζεται ρευστοποιημένο στρώμα σκόνης. Η μέθοδος αυτή είναι γρήγορη, παρέχει προϊόν που έχει ομοιόμορφη και επιθυμητή υγρασία και αξιοποιεί όλη την ενέργεια που προσφέρεται.

➤ **Ξηραντήρια με αερόλυμα.**

Σε αυτά η ουσία προς ξήρανση εισάγεται από το επάνω μέρος του ξηραντηρίου σε μορφή διαλύματος ή εναιωρήματος και ψεκάζεται μέσα στον θάλαμο όπου υπάρχει ρεύμα ξηρού αέρα το οποίο την ξηραίνει. Το ξηρό προϊόν συλλέγεται από το κάτω μέρος του θαλάμου.

➤ **Ξηραντήρια με ψύξη ή συσκευές λυοφιλοποίησης.**

Εδώ απομακρύνεται η υγρασία από μία ουσία όταν αυτή βρίσκεται στη στερεά κατάσταση του πάγου. Αυτό επιτυγχάνεται με εξάχνωση. Η υπερβολική ευαισθησία ορισμένων ουσιών στη θέρμανση επιβάλλει τη λυοφιλοποίηση. Αναλυτικά η μέθοδος περιγράφεται στο κεφάλαιο των παρεντερικών σκευασμάτων.

4. Έλεγχος σκόνης

Οι έλεγχοι της φαρμακευτικής σκόνης προβλέπονται από τη φαρμακοποιία και περιλαμβάνουν:

Έλεγχος του μεγέθους των τεμαχιδίων της σκόνης γίνεται με κόσκινα, με την μέθοδο καθίζησης, με μικροσκοπική μέθοδο, κλπ.

Έλεγχος ποιότητας της σκόνης με μέτρηση της συνεκτικότητάς της. Εκφράζεται με μέτρηση της γωνίας απόθεσης της σκόνης που γίνεται με ειδικά όργανα, είναι απλή, εύκολη γρήγορη και απαιτεί μικρά ποσά δείγματος σκόνης.

Έλεγχος της ικανότητας ροής της σκόνης, ιδιαίτερα αυτής που σχεδιάζεται να μορφοποιηθεί σε στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές. Η ικανότητα ροής της σκόνης εκτιμάται με μέτρηση του δείκτη «συμπιεστότητας» ή της «γωνίας απόθεσης» της σκόνης. Με τον όρο συμπίεση εννοείται η ελάττωση του όγκου με εφαρμογή δύναμης.

Έλεγχος σταθερότητας στη στερεή κατάσταση και έλεγχος της περιεχόμενης υγρασίας στην σκόνη, η οποία μπορεί να προκαλέσει διασπάσεις ή να λειτουργήσει σαν μέσο για την εξέλιξη αντιδράσεων μεταξύ φαρμάκου και εκδόχου.

Έλεγχο της συμβατότητας του δραστικού συστατικού και των εκδόχων που εξετάζεται με διάφορες μεθόδους, όπως διαφορική θερμιδομετρία και χρωματογραφία λεπτής στιβάδας.

Έλεγχο περιεχομένου σκευασμάτων μιας δόσης, ο οποίος βασίζεται στον ξεχωριστό προσδιορισμό του δραστικού συστατικού σε ένα αριθμό μονάδων μιας δόσης, με σκοπό να διαπιστωθεί εάν οι μεμονωμένες περιεκτικότητες βρίσκονται μέσα στα προβλεπόμενα καθορισμένα όρια.

Έλεγχο της ομοιομορφίας μάζας των σκευασμάτων μιας δόσης με σκόνες, όπως για παράδειγμα καψάκια και παρεντερικά σκευάσματα.

5. Χορήγηση - Κατηγορίες Σκονών

Η σκόνη μπορεί να αποτελεί από μόνη της μια φαρμακοτεχνική μορφή για άμεση χορήγηση σαν φάρμακο. Επειδή η χρήση των σκονών είναι ποικίλη, ένας τρόπος διάκρισής τους μπορεί να γίνει με βάση την οδό χορήγησής τους. Έτσι διακρίνονται σε:

- **Σκόνες** χορηγούμενες **από το στόμα**
- **Σκόνες** χορηγούμενες **παρεντερικά** (pulveres parenterales)
- **Επιπαστικές σκόνες** για τοπική χρήση (πούδρες) (pulveres adspargenti)

Οι σκόνες που προορίζονται για εσωτερική χρήση κατά το μεγαλύτερο ποσοστό τους αποτελούνται από δραστικές ουσίες. Στις επιπαστικές σκόνες (πούδρες) που προορίζονται για τοπική εξωτερική χρήση, η δραστική ουσία βρίσκεται σε πολύ μικρό ποσοστό.

Οι **σκόνες** που προορίζονται **παρεντερική χρήση** χορηγούνται είτε σε διάλυμα είτε σε εναιώρημα. Αυτές που θα χορηγηθούν σαν **διάλυμα** πρέπει να είναι ιδιαίτερα ευδιάλυτες και να διαλύονται ταχύτατα. Οι σκόνες που προορίζονται για χορήγηση σαν **εναιώρημα** πρέπει να διασπείρονται εύκολα, για αυτό προστίθενται και ουσίες που υποβοηθούν την διασπορά τους. Τα σωματίδια πρέπει να έχουν πολύ μικρές διαστάσεις για να διευκολύνεται η είσοδος και έξοδος από την σύριγγα.

Ένας άλλος πρακτικός τρόπος διάκρισης είναι σε δύο κατηγορίες:

- τις **απλές σκόνες** (pulveres simplices). Απλές ονομάζονται οι σκόνες που αποτελούνται από μια μόνο ουσία ή προέρχονται από μια και μόνο φυτική δρόγη.
- τις **σύνθετες σκόνες** (pulveres mixti), σκόνες που περιέχουν περισσότερες της μιας ουσίες.

Επίσης τα **φαρμακοτεχνικά σκευάσματα** με **σκόνες** μπορούν να διακριθούν σε:

- **Σκόνες σε διαμοιρασμένες δόσεις**
Πρόκειται για σκευάσματα που χορηγούνται σε δόσεις ήδη διαμοιρασμένες. Οι

πιο δραστικές φαρμακευτικές ουσίες πρέπει να χορηγούνται αυστηρά με τη μορφή διαμοιρασμένης σκόνης, καθορισμένης εφάπαξ δόσης. Ο φαρμακοποιός μπορεί να διαμοιράσει και να διαθέσει τις σκόνες αυτές σε ατομικές συσκευασίες.

➤ **Σκόνες σε μη διαμοιρασμένες δόσεις**

Οι **μη διαμοιρασμένες δόσεις ή σκευάσματα πολλαπλών δόσεων**, περιέχονται σε ένα περιέκτη από όπου προσδιορίζεται και παραλαμβάνεται με εκτίμηση η εκάστοτε δόση από τον ίδιο τον χρήστη. Πρόκειται για σκευάσματα αμελητέας τοξικότητας για τα οποία μια υπερδοσολογία δεν προκαλεί καθοριστικές ζημιές, όπως οι αντιόξινες ή καθαρτικές ουσίες.

Σε αυτές τις συσκευασίες χορηγούνται συνήθως:

- Σκόνες με αντιόξινη ή ηπακτική δράση, την οποία ο ασθενής λαμβάνει αφού αναμειξεί συγκεκριμένη ποσότητα με νερό ή ένα άλλο υγρό.
- Σκόνες που χρησιμοποιούνται για κολπικές πλύσεις, συνήθως μετά την ανάμειξή τους με ζεστό νερό.
- Σκόνες που προορίζονται για εξωτερική χρήση στο δέρμα
- Σκόνες που χρησιμοποιούνται στην οδοντιατρική, όπως οδοντόσκονη και σκόνη συγκράτησης οδοντοστοιχίας.

Η λήψη φαρμάκου σε σκόνη από το στόμα γίνεται συνήθως μετά από ανάμειξη της με νερό και χρησιμοποιείται σε μικρότερη έκταση από ότι οι κάψουλες και τα δισκία. Αφορά κυρίως τους ασθενείς εκείνους που δυσφορούν στην κατάποση δισκίου ή κάψουλας.

Στα **μειονεκτήματα των σκευασμάτων με σκόνες** σαν μορφές χορήγησης δραστικών συστατικών **από το στόμα**, περιλαμβάνονται:

- Η αδυναμία να καλυφθεί τυχόν ανεπιθύμητη γεύση του δραστικού συστατικού
- Κίνδυνοι αποσάθρωσης ή εξάτμισης κατά την φύλαξη
- Μεγάλη χρονική διάρκεια, επίπονη διαδικασία και μεγάλο κόστος που απαιτούνται για την ομοιογενή ανάμειξη και την κατανομή της σκόνης όταν πρόκειται για ομοιόμορφα διαμοιρασμένες δόσεις.

Ανάλογα με την θεραπευτική τους χρήση οι σκόνες σε μη διαμοιρασμένες δόσεις συσκευάζονται σε περιέκτες με διάτρητο πώμα, σε ευρύστομα φιαλίδια από όπου μπορεί να ληφθεί μικρή ποσότητα της σκόνης, πχ με ένα κουτάλι ή σε αερολύματα που επιτρέπουν την εύκολη διασπορά τους στο δέρμα.

Φωτοευαίσθητες σκόνες φυλάσσονται σε γυάλινους περιέκτες με σκούρο χρώμα ώστε να προστατεύονται από το φώς.

6. Επιπαστικές σκόνες (Pulveres adspergenti)

Επιπαστικές σκόνες (πούδρες), θεωρούνται οι μη διαμοιρασμένες σκόνες που προορίζονται για αποκλειστικά εξωτερική χρήση. Αποτελούνται σχεδόν πάντοτε από περισσότερες της μιας ουσίες, οι οποίες μπορεί να είναι οργανικής ή ανόργανης προέλευσης. Σε αυτές τις φαρμακοτεχνικές μορφές ο φορέας υπερτερεί πολύ σε όγκο και βάρος από την δραστική ουσία. Σαν φορείς χρησιμοποιούνται ουσίες όπως ο τάλκης, άμυλα, γαλακτοσάκχαρο και στεατικά άλατα μαγνησίου, αργιλίου, ψευδαργύρου. Οι επιπαστικές σκόνες αποτελούνται από τις παρακάτω κατηγορίες ουσιών:

- Δραστικές ουσίες
- Φορείς – βασικές ουσίες
- Βελτιωτικές ουσίες οσμής, χρώματος
- Βοηθητικές ουσίες

Οι κατάλληλες βασικές ουσίες-φορείς καθώς και οι βοηθητικές ουσίες προστίθενται στις επιπαστικές σκόνες για να αυξάνεται η προσροφητική ικανότητα του σκευάσματος αλλά επίσης και για να του προσδίδουν την αναγκαία ολισθηρότητα, προσκολλητικότητα, επιπαστικότητα και ψυκτική ικανότητα.

Κατά την παρασκευή της επιπαστικής σκόνης τα στερεά συστατικά πρέπει να είναι λεπτά κονιοποιημένα και το καθένα από αυτά κοσκινίζεται πριν την ανάμειξη. Μετά την ανάμειξη το μίγμα εκ νέου κοσκινίζεται και αναμειγνύεται πάλι, ώστε να μην παρατηρούνται με γυμνό μάτι συσσωματώματα.

Τα σκευάσματα αυτά προορίζονται για χρήση στο δέρμα, στους βλεννογόνους ή στις κοιλότητες του σώματος και χρησιμοποιούνται με ποικίλους τρόπους. Οι προσροφητικές τους ιδιότητες επιτρέπουν την απορρόφηση εκκρινμάτων και απεκκρινμάτων, ή την απολίπανση του δέρματος. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν φορείς δραστικών ουσιών ή για να απαλύνουν το δέρμα. Οι πούδρες χρησιμοποιούνται είτε σαν καλλυντικά, είτε σαν φάρμακα με τοπική δράση όπως αντισηπτικά, αντιμυκητιακά, στυπτικά, αντικνησμικά, κλπ.

Οι **επιπαστικές σκόνες** πρέπει να **έχουν ορισμένες ιδιότητες** όπως:

- ⇒ Πλήρη ικανότητα προσκόλλησης
- ⇒ Πλήρη έλλειψη ερεθισμού όπου εφαρμόζονται
- ⇒ Σταθερότητα κατά την αποθήκευση
- ⇒ Μεγάλη προσροφητική ικανότητα
- ⇒ Ικανότητα επιπάσεως και ολισθήσεως
- ⇒ Δυνατότητα αποστείρωσης

Οι σκόνες που χρησιμοποιούνται για εξωτερική χρήση, πρέπει να αναφέρουν με ευκρίνεια στην ετικέτα του περιέκτη την ένδειξη **«ΓΙΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΜΟΝΟ»**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΚΟΚΚΟΠΟΙΗΜΕΝΑ (Granulata)

1. Γενικά - Ιδιότητες κοκκοποιημένων

Τα **κοκκοποιημένα** αποτελούν **στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές**. Είναι **συσσωματώματα κοκκίων (κόκκων)** που προορίζονται για χορήγηση από το στόμα όπως έχουν, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σαν ενδιάμεσο προϊόν για την παρασκευή δισκίων. Οι κόκκοι των κοκκοποιημένων είναι συσσωματώματα ξηρών στερεών σωματιδίων χωρίς καθορισμένο σχήμα, που περιέχουν μια φαρμακευτική ουσία. Οι κόκκοι είναι πορώδεις με μικρό μέγεθος και με επιφάνεια τραχεία, ανώμαλη και οδοντωτή.

Τα κοκκία εμφανίζουν πολύ καλύτερες ρεολογικές ιδιότητες από τις σκόνες. Για αυτό το λόγο, η κοκκοποίηση έχει ευρεία χρήση σαν πρώτο στάδιο της διαμόρφωσης μίγματος σκονών οι οποίες πρόκειται να συμπιεσθούν για παρασκευή δισκίων, καψακίων και άλλων περιεκτών.

Με την μορφή κοκκοποιημένων χορηγούνται πολλά **αντιβιοτικά** που παρουσιάζουν αστάθεια σε υδατικά διαλύματα. Τα κοκκία των σκευασμάτων αυτών εκτός από δραστικό συστατικό, περιέχουν βελτιωτικά γεύσης, χρωστικές και άλλα έκδοχα. Τα κοκκία με προσθήκη καθαρού νερού και **ανασύσταση**, αποκτούν όλες τις επιθυμητές ιδιότητες ενός υγρού φαρμάκου διαλύματος ή εναιωρήματος.

Επίσης με αυτή τη μορφή χορηγούνται διάφορα **ηπακτικά φάρμακα**, τα οποία συσκευάζονται σε μεγάλες συσκευασίες. Η συνηθισμένη δόση τους είναι μια κουταλιά του τσαγιού κοκκίων τα οποία διαλύονται σε καθαρό νερό πριν την λήψη.

Τα **αναβράζοντα κοκκία** αποτελούν επίσης ένα τύπο κοκκοποιημένων με ευρεία χρήση σε διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές. Μπορούν να συμπιεσθούν σε δισκία ή να χρησιμοποιηθούν τα κοκκοποιημένα αυτούσια κατανεμημένα σε φακέλους ατομικής δόσης. Τα αναβράζοντα προϊόντα διαλύονται σε καθαρό νερό και λαμβάνονται όταν ο αναβρασμός ολοκληρωθεί.

Πλεονεκτήματα των κοκκίων για φαρμακευτικές διεργασίες

- Τα κοκκία παρουσιάζουν μεγαλύτερη σταθερότητα από χημική και φυσική

άποψη από τις σκόνες που τα αποτελούν

- Κατά τη φύλαξή τους σχηματίζουν στην επιφάνειά τους σε μικρότερο βαθμό «βώλους» ή κρούστα σε σχέση με τις αντίστοιχες σκόνες
- Είναι λιγότερο ευαίσθητα στις ατμοσφαιρικές συνθήκες από τις αντίστοιχες σκόνες
- Διαβρέχονται καλύτερα και για το λόγο αυτό προτιμώνται όταν οι σκόνες έχουν την τάση να επιπλέουν στην επιφάνεια του διαλύτη.

Σύνθεση κοκκοποιημένων

Τα κοκκία του κοκκοποιημένου υλικού αποτελούνται από τη δραστική ουσία και από τις βοηθητικές ουσίες οι οποίες μπορεί να είναι:

α) Αραιωτικά

β) Βελτιωτικά

γ) Μορφοποιητικά, κ.α

Για να συγκολληθούν τα σωματίδια της σκόνης και να παρασκευασθούν τα κοκκία απαιτείται το κοκκοποιητικό υγρό. Αυτό είναι συνήθως ένας διαλύτης στον οποίο διαλύεται μερικά η δραστική ουσία ή η βοηθητική ουσία, ή ένα διάλυμα κολλητικών βλεννώδων ουσιών. Η κολλητική ουσία μετά την εξάτμιση του διαλύτη με ξήρανση, παραμένει στο κοκκοποιημένο υλικό.

Τα **αναβράζοντα κοκκία** περιέχουν σαν έκδοχα αναβράζοντα κοκκοποιημένα άλατα. Τα αναβράζοντα αποτελούνται από κοκκία ή χονδρόκοκκους που περιέχουν το δραστικό συστατικό σε ξηρό μίγμα με διττανθρακικό νάτριο κιτρικό και τρυγικό οξύ. Όταν προστίθεται νερό τα όξινα και βασικά συστατικά των κοκκίων αντιδρούν και παράγεται διοξείδιο του άνθρακα με την μορφή φυσαλίδων, το οποίο προκαλεί αναβρασμό. Τα ανθρακικά στο διάλυμα που προκύπτει, καλύπτουν τυχόν ανεπιθύμητη γεύση του δραστικού συστατικού.

2. Παρασκευή κοκκοποιημένων

Ανάλογα με την μέθοδο και την συσκευή παρασκευής τους τα κοκκία διακρίνονται σε:

- Κοκκία εκπίεσης με σχήμα επίμηκες και γωνιώδες
- Κοκκία κοσκίνισης με σχήμα σφαιροειδές
- Κοκκία διάτρητου δίσκου με σχήμα επίμηκες και στρογγυλοειδές

Η παρασκευή των κοκκίων των κοκκοποιημένων γίνεται με συσσωμάτωση των σωματιδίων είτε σύμφωνα με την **ξηρή μέθοδο** είτε την **υγρή μέθοδο**.

Ι. Με ξηρή μέθοδο

Τα κοκκία που παρασκευάζονται με την ξηρή μέθοδο ονομάζονται **πλινθοειδή**

κοκκία. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται όταν τα συστατικά των κοκκίων:

- Είναι ευαίσθητα στην υγρασία
- Είναι πτητικά ή ασταθή στην θερμοκρασία ξήρανσης
- Δεν έχουν ικανοποιητικές ρεολογικές ιδιότητες
- Έχουν επαρκή συνδετικότητα ώστε να συμπιέζονται.

Με την ξηρή μέθοδο η σκόνη συμπιέζεται μέσω δύο κυλίνδρων σε ειδικές μηχανές δισκιοποίησης. Από την συμπίεση σχηματίζονται χονδροειδή τεμάχια, τα πλινθώματα, τα οποία έπειτα με θραύση, ή εκπίεση μέσα από κόσκινο, δίνουν σπασμένα σωματίδια κατάλληλου μεγέθους, τα πλινθοειδή κοκκία. Τα κοκκία στο επιθυμητό μέγεθος συλλέγονται αφού διέλθουν από κόσκινα ορισμένου μεγέθους.

II. Με υγρή μέθοδο

Για την παρασκευή των κοκκίων με την υγρή μέθοδο χρησιμοποιούνται:

- κατάλληλοι διαλύτες και τα κοκκία που λαμβάνονται ονομάζονται **επίσκληρα**
- διαλύματα κολλητικών ουσιών και τα κοκκία που λαμβάνονται ονομάζονται συγκολλημένα

Κατά την υγρή μέθοδο παρασκευής η συσσωμάτωση γίνεται με τη βοήθεια διαλυτών ή διαλυμάτων κολλητικών ουσιών. Σαν διαλύτες χρησιμοποιούνται νερό, αιθυλική και ισοπροπυλική αλκοόλη, μίγμα νερού και αλκοόλης, διαλύματα ζελατίνης, αραβικού κόμμεως, καθώς και άλλες βλεννώδεις ουσίες.

Η σκόνη διαβρέχεται με τόση ποσότητα υγρού, όση χρειάζεται για να ληφθούν κοκκία με εκπίεση, διάτρητο δίσκο, ανατάραξη με κόσκινα ή άλλες κατάλληλες συσκευές. Το κοκκοποιημένο υλικό απλώνεται σε λεπτό στρώμα και ξηραίνεται μέσα σε ξηραντήρια με θερμότητα, υπεριώδη ακτινοβολία ή διοχέτευση θερμού αέρα.

Ιδιαίτερα γρήγορη μέθοδος ξήρανσης είναι η στροβιλώδης ξήρανση, κατά την οποία διοχετεύεται θερμός αέρας υπό πίεση μέσα από την υγρή μάζα από το κάτω μέρος προς τα πάνω, στροβιλίζει το υλικό και το ξηραίνει.

3. Έλεγχος κοκκοποιημένων

Το μέγεθος των κοκκίων πρέπει να είναι ομοιόμορφο ώστε να εξασφαλίζεται κάθε φορά η σταθερότητα βάρους κατά τη δόση, επειδή η δόση των κοκκοποιημένων μετράται με όγκο.

Έλεγχος διαλυτοποίησης των κοκκοποιημένων. Η Φαρμακοποιία αναφέρει έλεγχο διαλυτοποίησης των χορηγούμενων από το στόμα κοκκοποιημένων, με δύο τύπους ειδικών συσκευών, την συσκευή με πτερύγιο και την συσκευή με καλάθι.

Επίσης ελέγχεται ο καταθρυμματισμός των κοκκίων σε κατάλληλο περιβάλλον τεχνητό γαστρικό ή εντερικό, με ειδικές συσκευές.

Τα αναβράζοντα κοκκία πρέπει να καταθρυμματίζονται σε θερμοκρασία δωματίου σε πόσιμο νερό και να εμφανίζουν ζωηρό αναβρασμό. Πρέπει να παρουσιάζουν σταθερότητα κατά την φύλαξη, ευχάριστη γεύση και να μην επηρεάζεται η βιοδιαθεσιμότητα και η φαρμακολογική δράση του δραστικού συστατικού.

4. Φύλαξη και χορήγηση κοκκοποιημένων

Τα κοκκοποιημένα πρέπει να φυλάγονται σε ξηρό μέρος. Για την συσκευασία τους χρησιμοποιούνται συνήθως υποδοχείς από πλαστικό υλικό. Τα αναβράζοντα κοκκία πρέπει να φυλάγονται σε καλά κλεισμένους υποδοχείς που περιέχουν και μια αφυγραντική ουσία στο πώμα τους για μεγαλύτερη ασφάλεια. Τα αναβράζοντα συχνά συσκευάζονται σε ατομικές δόσεις σε φακέλους. Επειδή η δόση τους δεν μπορεί να μετρηθεί ακριβώς λόγω του ακανόνιστου σχήματος των κοκκίων, χρησιμοποιείται συνήθως κουταλάκι του γλυκού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑ ΠΕΝΤΕ

ΣΤΕΡΕΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ.

ΔΙΣΚΙΑ

1. Γενικά

Τα δισκία είναι στερεά φαρμακοτεχνικά σκευάσματα διαφόρων σχημάτων και προκύπτουν από τη συμπίεση μιγμάτων σκονών ή κοκκίων. Τα δισκία μπορεί να φέρουν επικάλυψη και να αποσαθρώνονται ή να διαλύονται αργά στα βιολογικά υγρά. Εκτός από το δραστικό συστατικό περιέχουν πρόσθετες αδρανείς ουσίες, οι οποίες είναι απαραίτητες τόσο για την παρασκευή, την αποσάθρωση ή την καλή εμφάνιση των δισκίων, όσο και διότι παρέχουν σε αυτά τις απαραίτητες ιδιότητες, όπως σταθερότητα και επιθυμητό ρυθμό αποδέσμευσης του φαρμάκου.

2. Τύποι Δισκίων

Τα διάφορα είδη δισκίων ανάλογα με τον σκοπό για τον οποίο προορίζονται να χρησιμοποιηθούν παρουσιάζουν διαφορές στο σχήμα, το μέγεθος, το πάχος, την σκληρότητα, την αποσάθρωση κλπ. Οι τύποι των δισκίων κατατάσσονται με διάφορους τρόπους όπως για παράδειγμα ανάλογα με την οδό χορήγησης, με το είδος της φαρμακοτεχνικής διαμόρφωσης, την μέθοδο παρασκευής ή τον τρόπο χρήσης.

Τύποι δισκίων – Κατηγορίες

Ι. Δισκία που χορηγούνται από το στόμα

Συμπιεσμένα δισκία η κοινά δισκία

Δισκία πολλαπλής συμπίεσης:

- Δισκία πολλαπλών στιβάδων
- Δισκία επικαλυμμένα με νέα συμπίεση

Δισκία εντεροδιαλυτά

Δισκία επικαλυμμένα με ζάχαρη (σακχαρόπηκτα) ή σοκολάτα

Δισκία επικαλυμμένα με πλαστική μεμβράνη
Μασώμενα δισκία
Καταπότια

II. Δισκία που απορροφώνται από τον στοματικό βλεννογόνο

Παρεικά ή στοματικά δισκία
Υπογλώσσια δισκία
Λειχόμενα δισκία (τροχίσκοι και παστίλιες)
Οδοντικοί κώνοι

III. Δισκία που χορηγούνται μέσω άλλων οδών

Υποδερμικά δισκία
Εμφυτευόμενα δισκία
Κολπικά δισκία

IV. Δισκία που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή διαλυμάτων

Αναβράζοντα δισκία
Διαλυτά δισκία

Μορφές συμπιεσμένων (πεπιεσμένων) δισκίων

I. Δισκία που χορηγούνται από το στόμα

Συμπιεσμένα (πεπιεσμένα) δισκία η κοινά δισκία

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται δισκία τα οποία προκύπτουν μετά από συμπίεση κοκκίων ή σκόνης. Αποσαθρώνονται γρήγορα in vino και απελευθερώνουν το δραστικό συστατικό. Παρασκευάζονται σε μεγάλη ποικιλία σχημάτων και μεγεθών και περιέχουν μεγάλο αριθμό βελτιωτικών ουσιών.

Μασώμενα δισκία

Περιέχουν εύγεστα αρωματικά και διορθωτικά της γεύσης (μαννιτόλη, σορβιτόλη) και λαμβάνονται συνήθως με την τεχνική της υγρής κοκκοποίησης. Με τη μάσηση επιταχύνεται η αποσάθρωση και η δράση του φαρμάκου. Φάρμακα με πικρή και άσχημη γεύση δεν μπορούν να χορηγηθούν με την μορφή αυτή. Στα μασώμενα δισκία δεν προστίθενται αποσαθρωτικά γιατί η διαδικασία του καταθρυμματισμού γίνεται με την μάσηση.

Προορίζονται κυρίως για παιδιά και υπερήλικες στους οποίους η κατάποση ολόκληρου του δισκίου μπορεί να προκαλέσει προβλήματα. Με την μορφή μασώμενων δισκίων χορηγούνται ταμπλέτες αντιόξινου σκευάσματος, αντιβιοτικά, βιταμίνες και ασπιρίνη σε παιδικά δισκία.

Καταπότια

Αποτελούν παλαιά φαρμακοτεχνικά σκευάσματα, τα οποία χρησιμοποιούνταν ευρύτατα στα φαρμακεία σαν αυτοσχέδιες στερεές μορφές χορήγησης δραστικών συστατικών με κατάποση. Σήμερα η χρήση τους είναι εξαιρετικά περιορισμένη.

II. Δισκία που χορηγούνται μέσω άλλων οδών

Υποδερμικά δισκία

Αποτελούν υδατοδιαλυτά δισκία που προορίζονται είτε για παρασκευή στείρων διαλυμάτων, είτε εμφυτεύονται υποδερμικά στον οργανισμό.

Εμφυτευόμενα δισκία

Τα δισκία αυτά εισάγονται υποδόρια με μικρή χειρουργική επέμβαση και λόγω της δυσδιαλυτότητας και της σκληρότητάς τους απορροφώνται βραδέως. Τα δισκία είναι υδατοδιαλυτά αποστειρωμένα σκευάσματα που παρασκευάζονται με άσηπτες συνθήκες. Με την μορφή αυτή φέρονται κυρίως διάφορες ορμόνες όπως η τεστοστερόνη.

Κολπικά δισκία

Είναι δισκία που παρασκευάζονται όπως τα απλά δισκία, με υδατοδιαλυτά έκδοχα για να μην δημιουργείται ίζημα και τοπικός ερεθισμός. Συσκευάζονται αεροστεγώς σε ξεχωριστά φύλλα και τοποθετούνται στην περιοχή του κόλπου με την βοήθεια ειδικής μικροσυσκευής.

III. Δισκία που απορροφώνται από τον στοματικό βλεννογόνο

Υπογλώσσια και στοματικά δισκία

Τα πρώτα τοποθετούνται κάτω από τη γλώσσα και τα δεύτερα στην κοιλότητα της παρειάς, όπου διαλύονται σιγά-σιγά. Είναι μικρά σκληρά δισκία με σχήμα επίπεδο και ωοειδές. Περιέχουν φάρμακα που αδρανοποιούνται, καταστρέφονται, ή δεν απορροφώνται από τον γαστρεντερικό σωλήνα, ενώ απορροφώνται εύκολα από το βλεννογόνο του στόματος. Τα δισκία που διαλύονται υπογλώσσια, όπως δισκία τρινιτρογλυκερίνης, συνήθως διαλύονται γρήγορα για να επιφέρουν άμεσο αποτέλεσμα. Αντίθετα τα δισκία που διαλύονται στην παρειά για παράδειγμα μερικές στεροειδείς ορμόνες όπως η προγεστερόνη, διαμορφώνονται έτσι ώστε να διαλύονται με αργό ρυθμό.

Λειχόμενα δισκία

Αυτά διαλύονται σιγά-σιγά στο στόμα και έχουν γλυκιά γεύση. Από τα λειχόμενα δισκία αυτά που είναι σκληρά λέγονται τροχίσκοι, ενώ εκείνα που είναι μαλακά, κωνικού σχήματος λέγονται παστίλιες. Όταν περιέχουν βελτιωτικά της γεύσης είναι συνήθως σκληρά. Περιέχουν δραστικά συστατικά αντισηπτικά, τοπικά αναισθητικά, αντιισταμινικά, αντιβηχικά, κλπ.

Χρησιμοποιούνται είτε για τοπική εφαρμογή στο στόμα και τον φάρυγγα, όπως τα λειχόμενα δισκία για την αντισηψία της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα, είτε για δράση από την γενική κυκλοφορία μετά από κατάποση ή απορρόφηση από τον στοματικό βλεννογόνο. Η παρουσία γλυκαντικών απαλύνει τον βήχα, ενώ τα πτητικά έλαια ευκαλύπτου και μέντας ανακουφίζουν το κρυολόγημα.

IV. Δισκία που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή διαλυμάτων

Αναβράζοντα δισκία

Τα αναβράζοντα δισκία διαλύονται σε νερό πριν την κατάποση και απελευθε-

ρώνουν αέριο διοξείδιο του άνθρακα.

Τα δισκία αυτά περιέχουν μίγμα ανθρακικού ή διττανθρακικού άλατος των αλκαλίων (καλίου ή νατρίου) και κιτρικού ή τρυγικού οξέος και αναβράζουν κατά την επαφή τους με το νερό, λόγω έκλυσης διοξειδίου του άνθρακα. Ο συνδυασμός του μίγματος αυτού με το δραστικό συστατικό έχει σαν αποτέλεσμα την ευκολότερη διάλυση και τη βελτίωση της γεύσης του φαρμάκου.

Όταν το αναβράζον δισκίο έλθει σε επαφή με το νερό γίνεται χημική αντίδραση μεταξύ των οξέων και του ανθρακικού ή διττανθρακικού νατρίου και σχηματίζονται τα μετά νατρίου άλατα των οξέων αυτών, ενώ ταυτόχρονα παράγεται και διοξείδιο του άνθρακα. Η αντίδραση είναι γρήγορη και συνήθως ολοκληρώνεται σε ένα λεπτό ή λιγότερο, το δε διάλυμα που προκύπτει είναι διαυγές. Τα δραστικά συστατικά και τα έκδοχα των αναβραζόντων δισκίων πρέπει να είναι υδατοδιαλυτά.

Πολλά αντιόξινα και αναλγητικά φάρμακα καθώς και οδοντιατρικά και στοματικά διαλύματα παρασκευάζονται με τη μορφή αναβραζόντων δισκίων. Παράδειγμα αποτελούν τα αναβράζοντα δισκία βιταμίνης C.

Τα αναβράζοντα δισκία παρασκευάζονται σε ξηρό περιβάλλον και συσκευάζονται αμέσως μόλις παρασκευασθούν ανά ένα σε φύλλα αλουμινίου, ή σε ερμητικά σφραγιζόμενους κυλινδρικούς περιέκτες, ώστε να προστατεύονται από την υγρασία. Η προσεκτική συσκευασία των αναβραζόντων δισκίων απαιτείται επειδή παρουσιάζουν ευκολία καταθρυμματισμού λόγω του υψηλού πορώδους και της μαλακής υφής τους, τα οποία τους εξασφαλίζουν την γρήγορη έναρξη της αντίδρασης όταν έρθουν σε επαφή με το νερό.

Διαλυτά δισκία

Διαλύονται σε προκαθορισμένο όγκο νερού και το διάλυμα που προκύπτει χορηγείται από το στόμα, ή παρεντερικά ή με εξωτερική εφαρμογή. Τα έκδοχα των δισκίων πρέπει να είναι υδατοδιαλυτά, να παρέχουν διαυγή διαλύματα συμβατά με το δραστικό συστατικό. Χρησιμοποιούνται κυρίως για παιδιά, όπως διαλυτά δισκία αντιβιοτικού.

Εάν το διάλυμα που σχηματίζουν τα δισκία πρόκειται να χρησιμοποιηθεί εξωτερικά σε πληγές και βλεννογόνους, ενσωματώνονται στα δισκία ρυθμιστικά διαλύματα που εξασφαλίζουν την ισοτονικότητα με τα υγρά του σώματος.

5. Συστατικά – Έκδοχα δισκίων

Τα διάφορα δισκία πρέπει να εκπληρώνουν ορισμένες προδιαγραφές ως προς την εμφάνιση, την σκληρότητα, την ικανότητα διαλυτοποίησης, την ομοιομορφία κλπ., σύμφωνα με τις αντίστοιχες μονογραφίες της Φαρμακοποιίας. Τα χαρακτηριστικά αυτά επηρεάζονται τόσο από την μέθοδο παρασκευής του δισκίου, όσο και από τις διάφορες προσθετικές ουσίες, τα έκδοχα, τα οποία χρησιμοποιούνται για την μορφοποίηση της δραστικής ουσίας σε δισκίο. Απαραίτητη προϋπόθεση

για να χρησιμοποιηθεί μια ουσία σαν έκδοχο είναι

- Να μην είναι τοξική
- Να έχει χαμηλό κόστος
- Να είναι φαρμακολογικά αδρανής στην ποσότητα που χρησιμοποιείται
- Να παρουσιάζει φυσική και χημική σταθερότητα μόνη της ή σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα συστατικά του δισκίου
- Να μην επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος
- Να μην έχει μολυνθεί μικροβιολογικά

Η προσθήκη των εκδόχων-αδρανών ουσιών στα δισκία γίνεται για να δοθούν στο υλικό που συμπίεζεται ορισμένες επιθυμητές φυσικές ιδιότητες, ώστε να επιτευχθεί ικανοποιητική συμπίεση κατά τον σχηματισμό του δισκίου. Τέτοιες ουσίες είναι:

- α) τα αραιωτικά
- β) τα συνδετικά (ή κοκκιοποιητικά)
- γ) τα λιπαντικά
- δ) διολισθητικά
- ε) αντικολλητικά

Αφετέρου οι βοηθητικές ουσίες προστίθενται για να βοηθήσουν ώστε το έτοιμο δισκίο να έχει τα επιθυμητά χαρακτηριστικά. Τέτοιες ουσίες είναι:

- α) τα αποσαθρωτικά
- β) τα υλικά επικάλυψης
- γ) διάφορες χρωστικές ύλες
- δ) βελτιωτικά της γεύσης και της οσμής.

Τα λιπαντικά, τα αντικολλητικά και τα διολισθητικά έχουν ιδιότητες που αλληλοεπικαλύπτονται.

Αραιωτικά

Είναι αδρανή συστατικά που προστίθενται για να αυξηθεί η μάζα ώστε να διευκολύνεται η παρασκευή και η χρήση του δισκίου. Αυτό είναι απαραίτητο γιατί συχνά η δόση του δραστικού συστατικού είναι μικρή και δεν είναι δυνατόν χωρίς αραιωτικό να παρασκευασθεί το δισκίο. Τα αραιωτικά δεν πρέπει να παρουσιάζουν ασυμβατότητα με το δραστικό συστατικό, όπως για παράδειγμα τα άλατα του φωσφορικού ασβεστίου που έχει αποδειχθεί ότι παρεμποδίζουν την απορρόφηση της τετρακυκλίνης και άλλων αντιβιοτικών.

Σαν αραιωτικά χρησιμοποιούνται συνήθως η λακτόζη, η μαννιτόλη, η σορβιτόλη, ο καολίνης, το άμυλο, το ένυδροθειϊκό ασβέστιο, το φωσφορικό ασβέστιο, η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και η σουκρόζη.

Συνδετικά

Είναι ουσίες που χρησιμοποιούνται για να δώσουν στις σκόνες συνδετικές ιδιότητες. Βοηθούν στην σύνδεση μεταξύ των τεμαχιδίων τόσο στον σχηματισμό των κοκκίων, όσο και κατά την συμπίεση των τεμαχιδίων μεταξύ τους ή των κοκκίων σε δισκία. Με τις ουσίες αυτές τα κοκκία αποκτούν το επιθυμητό μέγεθος και

σκληρότητα, ρέουν ελεύθερα και δίνουν με συμπίεση δισκία που παραμένουν ανέπαφα μετά τη συμπίεση. Συνδυετικές ουσίες των κοκκίων προς δισκιοποίηση είναι η ζελατίνη, το άμυλο, το αλγινικό νάτριο, η αιθυλοκυτταρίνη και η μεθυλοκυτταρίνη το αραβικό κόμμι, η ακακία, η τραγάκανθα και τα τεχνητά κόμμεα.

Λιπαντικά

Κατά την παρασκευή των δισκίων, με την συμπίεση των κρυστάλλων ή των κοκκίων, αναπτύσσονται μεταξύ τους δυνάμεις τριβής. Οι δυνάμεις αυτές εμποδίζουν την ελεύθερη ροή και συγκολλούν τα σωματίδια τόσο μεταξύ τους, όσο και στα εμβολίδια της δισκιοποιητικής μηχανής και στα τοιχώματα της μήτρας κατά την έξοδο του δισκίου. Τα λιπαντικά προλαβαίνουν την συγκόλληση των σωματιδίων και βελτιώνουν τη ροή των κοκκίων για δισκιοποίηση. Παραδείγματα λιπαντικών αποτελούν το στεατικό μαγνήσιο, ο τάλκης και η πολυαιθυλενογλυκόλη.

Διολισθητικά

Τα διολισθητικά, όπως το κολλοειδές υδροξείδιο του πυριτίου και ο τάλκης αυξάνουν την ικανότητα ροής των κοκκίων και εξασφαλίζουν την ομοιομορφία βάρους των δισκίων που παράγονται.

Αντικολλητικά

Αποτρέπουν την προσκόλληση των κοκκίων στην επιφάνεια των εμβόλων και της μήτρας (καλούπι) κατά τη παραγωγή του δισκίου. Σαν αντικολλητικά έκδοχα χρησιμοποιούνται ο τάλκης, το στεατικό μαγνήσιο και η πολυαιθυλενογλυκόλη.

Αποσαθρωτικά

Είναι ουσίες που προστίθενται σε ένα δισκίο για να διευκολύνουν τη διάσπαση ή αποσάθρωσή του, όταν αυτό έλθει σε επαφή με το γαστρικό υγρό μετά τη χορήγησή του στον ασθενή. Σαν αποσαθρωτικά χρησιμοποιούνται το άμυλο, οι κυτταρίνες, το αλγινικό νάτριο, αναβράζοντα μίγματα και ένζυμα. Τα ένζυμα αποτελούν άριστα αποσαθρωτικά.

Χρωστικές ουσίες

Προστίθενται στα δισκία για λόγους αισθητικής και για να διακρίνονται μεταξύ τους δισκία με διαφορετικά δραστικά συστατικά. Η χρώση χρησιμεύει για τον έλεγχο του προϊόντος κατά την διαδικασία παρασκευής, αλλά και σαν σημείο αναγνώρισης του δισκίου. Ο αριθμός των χρωμάτων είναι περιορισμένος και καθορίζεται από τις αρμόδιες υπηρεσίες κάθε κράτους, όπως ο ΕΟΦ στην Ελλάδα.

Οι χρωστικές είναι φυσικές ή συνθετικές, διαλυτές ή όχι στο νερό.

Βελτιωτικά οσμής και γεύσης

Συνήθως προστίθενται στα μασώμενα ή λειχόμενα δισκία. Τα βελτιωτικά γεύσης είναι φυσικές ύλες όπως η λακτόζη, η μαγνησίτη και τεχνητές γλυκαντικές ύλες όπως η σακχαρίνη και η ασπαρτάμη. Τα βελτιωτικά της οσμής είναι έλαια,

τα οποία χρησιμοποιούνται μετά από οποιοδήποτε στάδιο ξήρανσης για να αποφεύγεται η εξάτμιση των πτητικών συστατικών.

6. Μέθοδοι παρασκευής δισκίων

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή των δισκίων εξαρτώνται από τα φυσικά χαρακτηριστικά του δραστικού συστατικού, όσο και από τα επιθυμητά χαρακτηριστικά του δισκίου, όπως η εμφάνιση, η σκληρότητα, ο ρυθμός διαλυτοποίησης.

Οι μέθοδοι παρασκευής δισκίων διακρίνονται σε:

Ξηρές μεθόδους:

- α) Μέθοδος απευθείας συμπίεσης
- β) Μέθοδος ξηρής κοκκοποίησης

Υγρές μεθόδους:

Μέθοδος υγρής κοκκοποίησης

Ειδικές μεθόδους:

- α) Σχηματισμός κοκκίων με τη μέθοδο ξήρανσης με ψεκασμό
- β) Τεχνική αεροαπαιωρήσεως.

Ι. Ξηρές μέθοδοι παρασκευής δισκίων

α) Μέθοδος απευθείας συμπίεσης. Κατά την μέθοδο αυτή το υλικό ή μίγμα υλικών που έχει κοκκοποιηθεί, συμπιέζεται απευθείας χωρίς προηγούμενα να τροποποιηθούν οι φυσικές τους ιδιότητες. Είναι η απλούστερη και οικονομικότερη μέθοδος που περιλαμβάνει τα λιγότερα στάδια.

Τα υλικά που συμπιέζονται χωρίς να αναμιχθούν με βοηθητικές ουσίες, πρέπει να έχουν καλές ρεολογικές και συνεκτικές ιδιότητες. Η μέθοδος εφαρμόζεται για μικρό αριθμό ουσιών που έχουν τις κατάλληλες ιδιότητες ελεύθερης ροής και συνδετικής ικανότητας, απαραίτητες για την παρασκευή ενός καλού δισκίου. Αντίθετα τα περισσότερα δραστικά συστατικά, είτε δεν μπορούν να δισκιοποιηθούν με απευθείας συμπίεση, είτε όταν συμπιέζονται σε δισκία δεν παρουσιάζουν την επιθυμητή διαλυτοποίηση και βιοδιαθεσιμότητα.

Τα στάδια της μεθόδου περιλαμβάνουν ζύγιση, διέλευση από κόσκινα, ανάμιξη και συμπίεση. Η συμπίεση γίνεται σε ειδικές μηχανές που χρησιμοποιούν αντίθετα περιστρεφόμενους κυλίνδρους, σε απόσταση που ρυθμίζεται κατάλληλα κάθε φορά.

β) Μέθοδος ξηρής κοκκοποίησης. Η μέθοδος εφαρμόζεται όταν τα συστατικά των δισκίων είναι ευαίσθητα στην υγρασία, δεν είναι ανθεκτικά στη θερμοκρασία ξήρανσης των κοκκίων ή δεν έχουν ικανοποιητικές ρεολογικές ιδιότητες, αλλά είναι προικισμένα με αρκετή συνδετική ικανότητα, ώστε να μπορούν να συμπιεσθούν.

Η μέθοδος περιλαμβάνει την **προσυμπίεση**, δηλαδή την αρχική συμπίεση της σκόνης για δισκιοποίηση σε μεγάλα δισκία. Ακολουθεί ξηρά κοκκοποίηση των δισκίων αυτών σε κοκκία κατάλληλου μεγέθους και τελική συμπίεση των κοκκίων, οπότε προκύπτουν σε δισκία.

Όλα τα στάδια της μεθόδου: ζύγιση, ανάμιξη, προσυμπίεση, κοκκοποίηση, διέλευση από κόσκινα, προσθήκη λιπαντικού, τελική συμπίεση, εκτελούνται σε ξηρές συνθήκες.

II. Υγρές μέθοδοι παρασκευής

Μέθοδος υγρής κοκκοποίησης

Είναι η περισσότερο χρησιμοποιούμενη μέθοδος, διότι τα κοκκία που σχηματίζονται με αυτή τη μέθοδο πληρούν σχεδόν όλες τις προϋποθέσεις για την καλή συμπίεση των δισκίων.

Μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελεί το ότι απαιτεί πολύ κόπο και χρόνο λόγω των πολλών σταδίων που περιλαμβάνει, το αυξημένο κόστος καθώς και το γεγονός ότι τα δραστικά συστατικά εκτίθενται σε υγρασία και υψηλές θερμοκρασίες στο στάδιο της ξήρανσης των κοκκίων. Τα στάδια της μεθόδου είναι:

i) **Ζύγιση, ανάμιξη.** Σε αυτό το στάδιο το **δραστικό** συστατικό, το **αραιωτικό** και το **αποσαθρωτικό** ζυγίζονται και αναμιγνύονται καλά. Η καλή ανάμιξη έχει μεγάλη σημασία γιατί εξασφαλίζει την ομοιόμορφη κατανομή του δραστικού συστατικού μέσα στο μίγμα και επομένως την ακρίβεια της δοσολογίας.

Η ανάμιξη γίνεται μέσα σε αναμικτήρες. Ο ιδανικός **χρόνος ανάμειξης** προσδιορίζεται πειραματικά για κάθε μίγμα σκονών, διότι εάν η ανάμιξη παραταθεί περισσότερο από όσο χρειάζεται, είναι δυνατόν να επέλθει απόμειξη.

Κατά τη διάρκεια της ανάμειξης σε τακτά χρονικά διαστήματα λαμβάνονται δείγματα μίγματος, στα οποία γίνεται προσδιορισμός του δραστικού συστατικού. Όταν διαπιστωθεί ότι η μέση εκατοστιαία περιεκτικότητα σε δραστικό συστατικό έχει πλησιάσει όσο το δυνατόν και μέσα στα όρια του επιτρεπτού σφάλματος την απαιτούμενη περιεκτικότητα του μίγματος, η ανάμιξη διακόπτεται. Πολλές φορές το μίγμα διέρχεται από κόσκινα κατάλληλου μεγέθους για να απομακρυνθούν τυχόν συσσωματώματα.

ii) **Σχηματισμός των κοκκίων.** Μετά την ανάμιξη οι σκόνες φέρονται στο ζυμωτήριο, όπου προστίθεται με ανάδευση το διάλυμα του συνδετικού. Η όλη μάζα υγραίνεται έως ότου γίνει ζύμη, όχι πολύ μαλακή. Η υγρή μάζα διέρχεται ακολούθως από κόσκινα και μετατρέπεται σε κοκκία.

Η ποσότητα του προστιθέμενου συνδετικού έχει σημασία διότι αν το μίγμα υπερυγρανθεί, τα κοκκία θα γίνουν σκληρά, θα απαιτούν μεγάλες πιέσεις κατά τη συμπίεση και τα δισκία που θα προέλθουν από αυτά δεν θα έχουν καλή εμφάνιση.

Αντίθετα αν η μάζα δεν υγρανθεί αρκετά, τα κοκκία γίνονται πολύ μαλακά και εύθραυστα και παρουσιάζουν δυσκολίες κατά την συμπίεση.

iii) Ξήρανση των κοκκίων. Τα υγρά κοκκία φέρονται σε μεγάλους συρμάτινους δίσκους καλυμμένους με διηθητικό χαρτί και τοποθετούνται σε θαλάμους όπου ξηραίνονται με ρεύμα θερμού αέρα σε ελεγχόμενες συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας.

Το ποσοστό της υγρασίας που θα παραμείνει στα κοκκία μετά την ξήρανσή τους καθορίζεται επακριβώς και παραμένει σταθερό σε όλη τη διαδικασία. Κατά την ξήρανση σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι επιθυμητό να παραμείνει ένα ποσό υγρασίας στα κοκκία για να διατηρούνται τα διάφορα συστατικά σε ενυδατωμένη κατάσταση. Η υγρασία που απομένει συντελεί στην ελάττωση των ηλεκτρικών φορτίων των κοκκίων και θα πρέπει να κατανέμεται ομοιόμορφα σε όλη τη μάζα τους. Αντίθετα, σε άλλες περιπτώσεις επιβάλλεται η πλήρης ξήρανση των κοκκίων, όπως όταν τα δισκία πρόκειται να επικαλυφθούν, οπότε η εγκλωβισμένη υγρασία θα μπορούσε να προξενήσει ρωγμές στη μάζα τους.

iv) Κοσκίνισμα - Προσθήκη λιπαντικού. Μετά την ξήρανσή τους τα κοκκία διέρχονται από κόσκινα οπότε το μέγεθος τους ελαττώνεται, ανάλογα κατά περίπτωση με το μέγεθος των δισκίων που θα παρασκευασθούν και επομένως ανάλογα με το μέγεθος των εμβολιδίων που θα συμπιέσουν τα κοκκία σε δισκία. Κατόπιν προστίθεται το λιπαντικό με τη μορφή λεπτότατης σκόνης και ακολουθεί ήπια ανάμιξη κοκκίων και λιπαντικού για την κατανομή του εκδόχου. Το υλικό των δισκίων είναι πλέον έτοιμο για συμπίεση.

v) Συμπίεση. Η συμπίεση και η παρασκευή των δισκίων γίνεται στις δισκιοποιητικές μηχανές.

III. Ειδικές μέθοδοι

α) Η τεχνική της αεροαπαιώρησης:

Εδώ οι σκόνες απαιωρούνται με τη βοήθεια ρεύματος αέρος και ταυτόχρονα ψεκάζεται το συνδετικό. Το συνδετικό σχηματίζει τα συσσωματώματα των σωματιδίων (κοκκία), ενώ ο διαλύτης εξατμίζεται ταχύτατα. Η τεχνική αυτή οδηγεί σε ταχύτατη παρασκευή κοκκίων.

β) Σχηματισμός κοκκίων με τη μέθοδο της ξήρανσης με ψεκασμό:

Τα συστατικά του δισκίου το αραιωτικό, συνδετικό, αποσθρωτικό και το λιπαντικό εκτός από το δραστικό συστατικό, μετατρέπονται σε διάλυμα ή εναιώρημα, το οποίο ψεκάζεται με την μορφή σταγονιδίων καθορισμένου μεγέθους σε θάλαμο, όπου κυκλοφορεί ρεύμα θερμού αέρα. Τα σταγονίδια ξηραίνονται και πέφτουν στον πυθμένα του θαλάμου με τη μορφή ομοιόμορφων κοκκίων που ρέουν ελεύθερα. Ακολούθως τα κοκκία αναμειγνύονται με το δραστικό συστατικό και συμπιέζονται.

Η μέθοδος χρησιμοποιείται για θερμοευαίσθητες φαρμακευτικές ουσίες και μειονεκτεί στο γεγονός ότι είναι δαπανηρή η αρχική εγκατάσταση, εξοικονομεί όμως κόπο, χρόνο και κόστος.

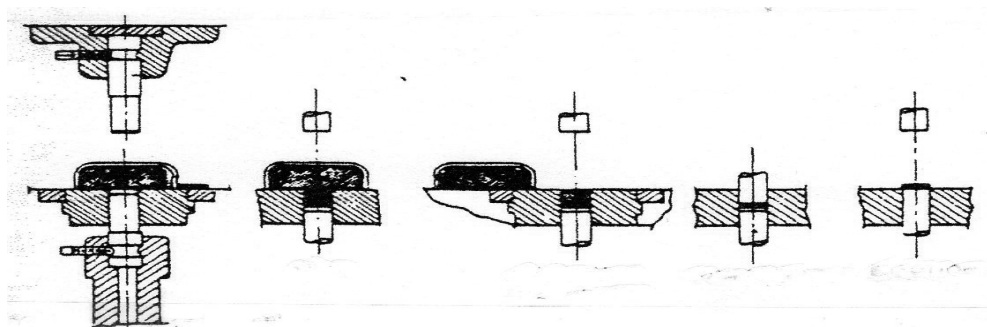
➤ Δισκιοποιητική μηχανή για συμπίεση δισκίων

Η συμπίεση των δισκίων γίνεται στις δισκιοποιητικές μηχανές. Μια απλή δισκιοποιητική μηχανή αποτελείται από τα εξής κύρια μέρη:

1. Τη μηχανή τροφοδότησης μέσα στην οποία τοποθετείται το προς συμπίεση υλικό.
2. Το πέδιλο τροφοδότησης μέσω του οποίου μεταφέρεται το υλικό από τη χοάνη στη μήτρα.
3. Τη μήτρα, η χωρητικότητα της οποίας ρυθμίζεται ανάλογα με το μέγεθος και το βάθος που είναι επιθυμητό να έχει το δισκίο.
4. Τα εμβολίδια (άνω και κάτω) τα οποία κάνουν τη συμπίεση του υλικού μέσα στη μήτρα.

Η μήτρα και τα εμβολίδια είναι κατασκευασμένα από ανοξείδωτο χάλυβα. Το κάτω εμβολίδιο εφαρμόζει στο κάτω μέρος της μήτρας, ενώ το άνω εμβολίδιο εισέρχεται στην κοιλότητα της μήτρας από το επάνω μέρος της, όταν αυτή έχει γεμίσει με το υλικό για δισκιοποίηση. Το δισκίο σχηματίζεται με εφαρμογή πίεσης στα εμβολίδια και στη συνέχεια εκτινάσσεται και αποβάλλεται από την μήτρα.

Το βάρος του δισκίου εξαρτάται από τον όγκο του υλικού που γεμίζει την κοιλότητα της μήτρας. Το ομοιόμορφο βάρος των δισκίων εξασφαλίζεται όταν το υλικό για δισκιοποίηση γεμίζει ομοιόμορφα την κοιλότητα της μήτρας, για αυτό είναι απαραίτητη προϋπόθεση το υλικό να έχει την ικανότητα να ρέει ελεύθερα από τον χώρο τροφοδότησης στη μήτρα.



ΘΕΣΗ 1. Υψωμένο το άνω εμβολίδιο. Το πέδιλο τροφοδότησης φθάνει πάνω από τη μήτρα	ΘΕΣΗ 2. Το πέδιλο τροφοδότησης πάνω από τη μήτρα αδειάζει τα κοκκία.	ΘΕΣΗ 3. Το πέδιλο τροφοδότησης έχει αποσυρθεί.	ΘΕΣΗ 4. Το άνω εμβολίδιο κατέρχεται το κάτω ανέρχεται και συμπιέζονται τα κοκκία.	ΘΕΣΗ 5. Το άνω εμβολίδιο υψώνεται, το κάτω εμβολίδιο ανεβαίνει και αναγκάζει το δισκίο να βγει από τη μήτρα.
--	---	---	--	---

Σχήμα 2. Σχηματική παράσταση της λειτουργίας απλής δισκιοποιητικής μηχανής.

7. Σακχαρόπηκτα

Στα σακχαρόπηκτα ή δισκία επικαλυμμένα με ζάχαρη (σάκχαρη, σουκρόζη) το επικάλυμμα περιέχει άχρωμο ή χρωματισμένο σακχαρούχο περίβλημα που διαλύεται γρήγορα στο στομάχι μετά την κατάποση. Τα σακχαρόπηκτα σαν επικαλυμμένα δισκία καθώς και η μέθοδος παρασκευής τους εξετάζονται στο επόμενο κεφάλαιο.

8. Έλεγχος δισκίων

Τα δισκία μετά την παρασκευή τους πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο, κατά τον οποίο διαπιστώνεται αν τα δισκία ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις της Ελληνικής Φαρμακοποιίας. Οι απαιτήσεις αυτές αναφέρονται στις εξής μεταβλητές:

1. Στην εκατοστιαία αναλογία του δραστικού συστατικού στο δισκίο
2. Στο βάρος του δισκίου
3. Στο χρόνο αποσάθρωσης του δισκίου.

Εκτός από τα παραπάνω χαρακτηριστικά, ελέγχονται το σχήμα, η διάμετρος, η σκληρότητα και η ευθριπτότητα, με σκοπό την διαπίστωση της καλής ποιότητας και εμφάνισης των δισκίων.

1. Έλεγχος ομοιομορφίας βάρους

Ο έλεγχος της ομοιομορφίας του βάρους γίνεται σύμφωνα με την ΕΦ, η οποία παρέχει και όρια για την επιτρεπόμενη διακύμανση βάρους του δισκίου. Προκειμένου για τοξικά φάρμακα οι μεγάλες διακυμάνσεις βάρους είναι αδιανόητες, διότι ενδέχεται να είναι μοιραίες για τον ασθενή.

2. Χρόνος αποσάθρωσης

Κατά τον έλεγχο αυτό προσδιορίζεται ο χρόνος που απαιτείται για να συμπληρωθεί η αποσάθρωση του δισκίου. Έτσι αποκλείεται η πιθανότητα να αποβληθεί το δισκίο αναλλοίωτο από τον οργανισμό. Ο χρόνος αποσάθρωσης δεν πρέπει να υπερβαίνει την μία ώρα.

3. Σχήμα – Διάμετρος

Ως προς το σχήμα των δισκίων η Ε.Φ. αναφέρει ότι αυτά είναι στερεά σκευάσματα ποικιλόσημα, ομοιόμορφα και ισομεγέθη. Τα δισκία συνήθως είναι στρογγυλά, πεπλατυσμένα με επιφάνεια επίπεδη ή κυρτή. Ως προς την διάμετρο, η Ε.Φ. δεν απαιτεί να έχουν ένα ορισμένο μέγεθος.

4. Σκληρότητα – Ευθριπτότητα

Κατά τον έλεγχο αυτό εκτιμάται η ικανότητα των δισκίων να αντιστέκονται στο θρυμματισμό, τη τριβή και τα κτυπήματα κατά τη μεταφορά, τη συσκευασία και γενικά στις συνθήκες μεταχείρισής τους από την παρασκευή τους μέχρι την

χρήση τους από τον ασθενή.

α) έλεγχος σκληρότητας: κατά τον έλεγχο αυτό υπολογίζεται η δύναμη που πρέπει να ασκηθεί στο δισκίο για να σπάσει. Η σκληρότητα μετρείται με ειδικά όργανα.

β) έλεγχος ευθριπτότητας: εδώ ελέγχεται η απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια των μηχανικών ταλαιπωριών των δισκίων.

5. Έλεγχος χρόνου διαλυτότητας

Η ταχύτητα διαλυτοποίησης του δισκίου ελέγχεται διότι παίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση του φαρμάκου στον οργανισμό. Η διαλυτότητα έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζεται από τη σκληρότητα του δισκίου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΕΚΤΟ

ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΑ ΔΙΣΚΙΑ

1. Μορφές - Ιδιότητες επικαλυμμένων δισκίων

Οι μορφές των επικαλυμμένων δισκίων που χορηγούνται από το στόμα είναι:

- **Δισκία επικαλυμμένα με ζάχαρη (σακχαρόπηκτα) ή σοκολάτα**
- **Δισκία επικαλυμμένα με πλαστική μεμβράνη**
- **Δισκία εντεροδιαλυτά**
- **Δισκία πολλαπλής συμπίεσης:**
 - **Δισκία πολλαπλών στιβάδων**
 - **Δισκία επικαλυμμένα με νέα συμπίεση**

Ο σκοπός της φαρμακευτικής τεχνικής επικάλυψης των δισκίων είναι:

- 1) Προστασία του δραστικού συστατικού από την υγρασία
- 2) Κάλυψη δυσάρεστης οσμής ή γεύσης.
- 3) Βελτίωση της εμφάνισης.
- 4) Έλεγχος και καθορισμός του τρόπου δράσης του φαρμάκου όπως την εντερική επικάλυψη.
- 5) Επίτευξη παρατεταμένης δράσης.
- 6) Ενσωμάτωση στο ίδιο δισκίο ασύμβατων φαρμάκων, όπου το ένα τοποθετείται στον πυρήνα και το άλλο στο περίβλημα

Τα προς επικάλυψη δισκία πρέπει να είναι αρκετά σκληρά για να αντέχουν στις ισχυρές συνθήκες των μεθόδων επικάλυψης, πρέπει δηλαδή να έχουν την ελάχιστη δυνατή ευθριπτότητα.

➤ **Δισκία επικαλυμμένα με ζάχαρη (σακχαρόπηκτα) ή σοκολάτα**

Τα σακχαρόπηκτα ή δισκία επικαλυμμένα με ζάχαρη (σάκχαρη, σουκρόζη, σάκχα-ρόζη), είναι δισκία με επικάλυμμα άχρωμο ή χρωματισμένο σακχαρούχο περίβλημα τα οποία διαλύονται γρήγορα στο στομάχι μετά την κατάποση. Σκοπός της επικάλυψης είναι να προστατευθεί το δραστικό συστατικό από την υγρασία, να καλυφθεί δυσάρεστη γεύση ή οσμή έτσι ώστε τα δισκία να έχουν ευκολότερη κατάποση και ελκυστικότερη εμφάνιση για τον ασθενή. Η σοκολάτα χρησιμοποιήθηκε παλαιότερα για την επικάλυψη και χρώση των δισκίων, αλλά σήμερα έχει

αντικατασταθεί από χρωστικές όπως οξείδια του σιδήρου και άλλες χρωστικές που μοιάζουν με σοκολάτα.

➤ **Δισκία επικαλυμμένα με πλαστική μεμβράνη**

Τα δισκία επικαλυμμένα με λεπτή και συνήθως έγχρωμη πλαστική μεμβράνη, έχουν σκοπό την κάλυψη δυσάρεστης γεύσης ή οσμής ή βελτίωση της σταθερότητας του δισκίου με προστασία από το φως και την υγρασία. Η λεπτή μεμβράνη δίνει επίσης στο δισκίο ιδιότητες κατάλληλες με τον σκοπό χορήγησης και την βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου. Σχηματίζεται από πολυμερές το οποίο ανάλογα με την φύση του δίνει στην μεμβράνη τις φυσικές ιδιότητες και την λειτουργικότητά της, όπως πάχος, μηχανική αντοχή, ευελιξία, διαλυτότητα, κλπ.

➤ **Δισκία εντεροδιαλυτά**

Τα εντεροδιαλυτά δισκία μπορούν να θεωρηθούν ειδική κατηγορία δισκίων επικαλυμμένων με πλαστική μεμβράνη. Είναι δισκία ανθεκτικά στα υγρά του στομάχου, τα οποία όμως διαλύονται ή αποσαθρώνονται στο έντερο όπου απελευθερώνουν το δραστικό συστατικό.

Η εντερική επικάλυψη γίνεται:

- i. Για να προληφθεί η πέψη ή η αποσύνθεση στο στομάχι ορισμένων φαρμάκων λόγω του χαμηλού pH, όπως η ερυθρομυκίνη και ορισμένα άλλα αντιβιοτικά.
- ii. Για να εξασφαλιστεί η επιθυμητή δράση στο έντερο ορισμένων δραστικών συστατικών, όπως τα αντιελμινθικά, τα αντισηπτικά και τα αντιμικροβιακά του εντέρου.
- iii. Για να προληφθεί η ναυτία ή ο έμετος που προκαλούνται από ορισμένα φάρμακα, όπως εμετίνη, διουθυλοστιλβερστρόλη.
- iv. Για να προληφθεί ο γαστρικός ερεθισμός από την επαναλαμβανόμενη χορήγηση δραστικών συστατικών που ερεθίζουν το στομάχι
- v. Για να προληφθεί η παρεμπόδιση της πέψης η οποία προκαλείται από μερικά φάρμακα όπως τα αλκαλικά σκευάσματα.
- vi. Για να επιβραδυνθεί τη δράση ορισμένων φαρμάκων όπως των βαρβιτουρικών

➤ **Δισκία πολλαπλής συμπίεσης**

Τα δισκία πολλαπλής συμπίεσης παρασκευάζονται με περισσότερες από μια συμπίεσεις. Τα δισκία αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να επιτευχθεί ελεγχόμενη απελευθέρωση του δραστικού συστατικού σε δύο ή περισσότερα στάδια.

Για παράδειγμα, η εξωτερική στιβάδα επικαλυμμένου δισκίου με πολλαπλή συμπίεση μπορεί να διαμορφωθεί έτσι ώστε να διαλύεται εύκολα στο γαστρικό περιβάλλον και να απελευθερώνει μια δόση δραστικού συστατικού, ενώ ο πυρή-

νας του ίδιου δισκίου να είναι αδιάλυτος στο γαστρικό, αλλά διαλυτός στο εντερικό περιβάλλον και να απελευθερώνει εκεί την δεύτερη δόση του δραστικού συστατικού.

Το αποτέλεσμα των πολλαπλών συμπίεσεων μπορεί να σχηματίζει:

- **Δισκία πολλαπλών στιβάδων**
- **Δισκία επικαλυμμένα με νέα συμπίεση**

I. Δισκία πολλαπλών στιβάδων

Στα δισκία αυτά, ένα φάρμακο ή ομάδα φαρμάκων αποτελεί τον πυρήνα του δισκίου και ένα άλλο φάρμακο ή ομάδα φαρμάκων περιέχεται σε μία ή περισσότερες στιβάδες γύρω από τον πυρήνα.

Εδώ ανήκουν τα δισκία **επαναλαμβανόμενης δράσης** (Repetabs), στα οποία ο εσωτερικός πυρήνας περιέχει μια δόση φαρμάκου και η εξωτερική στιβάδα περιέχει δεύτερη δόση του φαρμάκου. Οι δύο στιβάδες χωρίζονται με επικάλυψη, η οποία επιβραδύνει την απελευθέρωση του φαρμάκου.

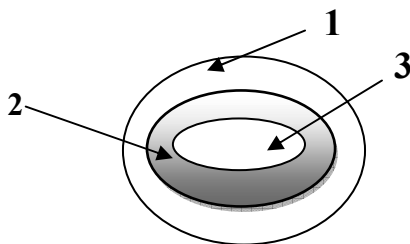
Οι **στόχοι** της **ελεγχόμενης αποδέσμευσης** σε χορηγήσεις από το στόμα είναι:

- Παράταση του χρόνου μεταξύ των δόσεων
- Προσπάθεια για ελάττωση παρενεργειών
- Αύξηση της συνεργασίας του ασθενή
- Μείωση του κόστους ανά δόση

Όταν τα περιεχόμενα στις **δύο στιβάδες φάρμακα είναι διαφορετικά**, τότε τα **δισκία είναι πολλαπλής δράσης**.

II. Δισκία επικαλυμμένα με νέα συμπίεση

Στα δισκία αυτά σχηματίζεται μετά από νέα συμπίεση ένα δισκίο πυρήνας μέσα στο δισκίο.



Σχήμα 3. Δισκία πολλαπλών στιβάδων

1. Εξωτερική στιβάδα περιέχει μία πλήρη δόση για άμεση διάλυση και απελευθέρωση
2. Περίβλημα, καθυστερεί την απελευθέρωση του φαρμάκου 4-6 ώρες
3. Εσωτερικός πυρήνας, περιέχει επίσης μια πλήρη θεραπευτική δόση

2. Είδη επικάλυψης – Όργανα που χρησιμοποιούνται για την επικάλυψη δισκίων

Η επικάλυψη είναι δυνατό να γίνει:

- A) με ζάχαρη (σακχαρόπηκτα)**
- B) με πλαστική μεμβράνη (film coating)**
- Γ) Δισκία πολλαπλών στιβάδων (repetabs)**
και με νέα συμπίεση (compression coating)

Τα **όργανα** που χρησιμοποιούνται **για την επικάλυψη δισκίων** είναι:

1. Τύμπανο επικάλυψης. Αποτελείται από ανοξείδωτο χάλυβα και μέσα σε αυτό γίνεται η επικάλυψη. Στο τύμπανο αυτό μετά από κάθε προσθήκη υγρού επικάλυψης παρέχεται στο τύμπανο επικάλυψης μεγάλος όγκος θερμού αέρα με σκοπό την απομάκρυνση του ύδατος ή μη υδατικών διαλυτών.

2. Τύμπανο στίλβωσης. Χρησιμοποιείται για την στίλβωση των επικαλυμμένων δισκίων. Είναι γαλβανισμένο και στρωμένο εσωτερικά με λουρίδες από καθαρό διαποτισμένες με διάλυμα κηρού.

3. Σύστημα παροχής θερμού αέρα και σύστημα απορρόφησης σκονών και διαλυτών. Με το σύστημα απορρόφησης απομακρύνεται η λεπτή σκόνη η οποία δημιουργείται με την τριβή των δισκίων μεταξύ τους. Επίσης απομακρύνονται οι οργανικοί διαλύτες που χρησιμοποιούνται συνήθως κατά την εντερική επικάλυψη.

3. Παρασκευή επικαλυμμένων δισκίων

A. Επικάλυψη δισκίων με ζάχαρη

Η επικάλυψη με ζάχαρη περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

1. Αδιαβροχοποίηση (στεγανοποίηση) του δισκίου.

Το στάδιο αυτό προηγείται της επικάλυψης για την πρόληψη της διόγκωσης και αποσάθρωσης του δισκίου, λόγω της επίδρασης του υδατικού διαλύματος του σακχάρου, με το οποίο θα γίνει η κυρίως επικάλυψη. Τα υλικά της αδιαβροχοποίησης είναι συνήθως αλκοολικά διαλύματα που περιέχουν 10-30% στερεά όπως το shellac (ρητινώδες έκκριμα εντόμων), την οξική φθαλκή κυτταρίνη κ.α.

2. Υποκάλυψη

Μετά την αδιαβροχοποίηση τα δισκία καλύπτονται με υποστρώσεις με ζαχαρούχο διαλύματος μέσα στο περιστρεφόμενο τύμπανο επικάλυψης με στόχο:

- Να γίνει σύνδεση του δισκίου με το σακχαρούχο διάλυμα
- Να στρογγυλέψουν οι γωνίες καθώς αυξάνει το μέγεθος του δισκίου
- Να αποκτήσει σφαιροειδή εμφάνιση

Το υλικό αποτελείται από πυκνό σιρόπι που περιέχει ζελατίνη ή ακακία. Μετά την κάλυψη όλων των δισκίων με το πρώτο στρώμα ζάχαρης προστίθεται σκόνη επίπασης ταλκ, άμυλο, ακακία, κ.λπ. και ακολουθεί ανακίνηση των δισκίων μέσα στο τύμπανο με διοχέτευση θερμού αέρα. Μετά την ξήρανση ακολουθεί νέα προσθήκη ζαχαρούχου διαλύματος και η διαδικασία επαναλαμβάνεται, έως ότου το δισκίο αποκτήσει το επιθυμητό σχήμα και μέγεθος.

3. Λείανση

Στο στάδιο αυτό προστίθεται θερμό σιρόπι πυκνότερο από το χρησιμοποιούμενο στο προηγούμενο στάδιο, που μπορεί να περιέχει άμυλο ή ανθρακικό ασβέστιο, προσθέτοντας 5-10 στρώματα. Τα δισκία περιστρέφονται μέσα στο τύμπανο και κατόπιν εμφυσάται θερμός αέρας μέχρι ξήρανσης.

4. Χρώση και τελική επεξεργασία

Η χρώση γίνεται με προσθήκη λεπτόρευστου χρωματισμένου σιροπιού με υδατοδιαλυτό χρώμα, πιγμέντο ή λάκα. Το χρώμα προστίθεται σταδιακά, στην αρχή σε μικρές και στη συνέχεια σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις, ώστε να προλαμβάνεται τη εμφάνιση κηλίδων ή στιγμάτων στην επιφάνεια του δισκίου. Μετά από κάθε προσθήκη χρώματος εμφυσάται θερμός αέρας για ξήρανση. Τα στάδια της ξήρανσης γίνονται πολύ αργά.

5. Στίλβωση

Για να αποκτήσουν στιλπνότητα τα επικαλυμμένα δισκία μετά από ξήρανση, στίλβνονται σε περιστρεφόμενα τύμπανα καλυμμένα με καραβόπανο ή άλλο κατάλληλο υλικό και παρουσία μίγματος κηρών ή παραφίνης μέσα στο τύμπανο. Τα μίγματα κηρών περιλαμβάνουν κηρό μελισσών, καρναουβικό κηρό, κηρό παραφίνης, κηρό καντελίλλας, κλπ.

Τα όργανα για την επικάλυψη με ζάχαρη περιλαμβάνουν:

- Τύμπανο επικάλυψης (κουφετιέρα)
- Τύμπανο στίλβωσης
- Σύστημα παροχής θερμού αέρα
- Σύστημα απορρόφησης σκόνης και διαλυτών

B. Επικάλυψη δισκίων με πλαστική μεμβράνη

Η επικάλυψη αυτή περιλαμβάνει την τοποθέτηση μιας λεπτής ομοιόμορφης μεμβράνης στην επιφάνεια ενός πυρήνα, όπως δισκίου, σκόνης, κοκκίου, κλπ. Κάθε συνταγή επικάλυψης περιέχει:

- ⇒ Πολυμερές
- ⇒ Πλαστικοποιητή
- ⇒ Διαλύτη
- ⇒ Έκδοχα

Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται για την επικάλυψη είναι διάφορα **πολυμερή**

για τον σχηματισμό της πλαστικής μεμβράνης όπως οι πολυαιθυλενογλυκόλες, η αιθυλοκυτταρίνη, κ.λπ. Το πολυμερές που επιλέγεται παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στον σχηματισμό και την συνεκτικότητα της στιβάδας επικάλυψης, όσο και στις φυσικοχημικές της ιδιότητες. Πρέπει να δημιουργεί μεμβράνη με τις κατάλληλες μηχανικές ιδιότητες, αλλά και διαλυτότητα στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Τα περισσότερα πολυμερή διαλύονται σε οργανικούς διαλύτες, αλλά ορισμένα σχηματίζουν και υδατικά εναιωρήματα. Επιπλέον είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν ουσίες οι οποίες βελτιώνουν τις ιδιότητες της μεμβράνης όπως για παράδειγμα γλυκερίνη, προπυλενογλυκόλη, βελτιωτικά οσμής, γεύσης, διάφορες χρωστικές, κ.λπ.

Ο πλαστικοποιητής βοηθά να αποκτήσει η μεμβράνη ευκινησία, ελαστικότητα, αντοχή, πρέπει να είναι συμβατός με το πολυμερές που συνδυάζεται και οι ιδιότητές του να παραμένουν σταθερές κατά την φύλαξη του δισκίου.

Ο διαλύτης ο οποίος πρέπει να αλληλεπιδρά καλά με το πολυμερές, συμβάλει στην διαβροχή, στην ελεγχόμενη απόθεση και στην συγκόλληση της μεμβράνης στον πυρήνα δισκίου.

Η μέθοδος **επικάλυψης με πλαστική μεμβράνη** χρησιμοποιείται ευρύτατα διότι παρουσιάζει τα εξής **πλεονεκτήματα σε σύγκριση με την επικάλυψη με ζάχαρη**:

- Τα δισκία σχηματίζονται με οικονομία χρόνου, κόπου, κόστους
- Τα δισκία που προκύπτουν διατηρούν το αρχικό τους σχήμα και η αύξηση του βάρους ή του όγκου τους είναι πολύ μικρή.
- Καλύπτεται ικανοποιητικά η δυσάρεστη οσμή και η γεύση.
- Η αύξηση του χρόνου αποσάθρωσης και αν υπάρχει είναι πολύ μικρή.
- Κατά την επικάλυψη του τύπου αυτού χρησιμοποιούνται μη υδατικά διαλύματα.
- Τα δισκία που σχηματίζονται με μεμβράνη έχουν πολύ καλή εμφάνιση, είναι περισσότερο ανθεκτικά και λιγότερο ογκώδη
- Μπορεί να προσδοθούν στην μεμβράνη ειδικές ιδιότητες ελεγχόμενης αποδέσμευσης ή εκλεκτικής προσρόφησης του δραστικού συστατικού.

Με εφαρμογή αυτής της μεθόδου παρασκευάζονται τα **εντεροδιαλυτά δισκία**. Κατά την επικάλυψη των εντεροδιαλυτών δισκίων χρησιμοποιούνται διάφορα μίγματα πολυμερών. Τα πολυμερή αυτά έχουν κοινό χαρακτηριστικό ότι περιέχουν πολλές ενεργές όξινες ή εστερικές ομάδες, οι οποίες παραμένουν αδιάλυτες στο χαμηλό pH του στομάχου, ενώ διαλύονται με υδρόλυση, καθώς προχωρούν στο λεπτό έντερο όπου το pH αυξάνεται σε 7 έως 8.

Τεχνικές επικάλυψης με πλαστική μεμβράνη

1. Επικάλυψη εντός τυμπάνου. Το όλο σύστημα είναι το ίδιο που χρησιμοποιείται για την επισακχάρωση. Το υλικό επικάλυψης προστίθεται στα ανακινούμενα δισκία σε διάλυμα ή εναιώρημα με τη μορφή αερολύματος και με την βοή-

θεια ψεκαστήρα.

2. Επικάλυψη με τη μέθοδο αεροαπαιώρησης. Εδώ τα δισκία φέρονται σε θάλαμο όπου εμφυσάται από το κάτω μέρος ρεύμα θερμού αέρα, το οποίο τα θέτει σε κίνηση. Το διάλυμα της επικάλυψης εισάγεται με ψεκαστήρα από το κάτω μέρος του θαλάμου. Το ρεύμα του αέρα μετακινεί προς τα πάνω τα ψεκασμένα δισκία, ενώ τα νέα δισκία φέρονται προς τη βάση και ψεκάζονται. Λόγω του θερμού αέρα ο διαλύτης εξατμίζεται και λαμβάνονται έτοιμα τα επικαλυμμένα δισκία.

Γ. Επικάλυψη με πολλαπλή συμπίεση και με νέα συμπίεση

Στα δισκία είναι δυνατόν να σχηματισθεί μια στιβάδα κάλυψης, αν συμπιέσουμε απευθείας το υλικό επικάλυψης σε στερεά κατάσταση. Σε κάθε τμήμα του υλικού που σχηματίζει νέα στιβάδα κάλυψης μπορεί να περιέχεται το ίδιο ή και διαφορετικό δραστικό συστατικό, το οποίο λόγω ασυμβατότητας πρέπει να διαχωριστεί από το προηγούμενο. Η προσθήκη επίσης διαφορετικών εκδόχων σε κάθε στιβάδα προσδίδουν τα επιθυμητά χαρακτηριστικά βιοδιαθεσιμότητας.

Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει επίσης αρκετά πλεονεκτήματα:

- α)** οικονομία χρόνου και υλικών
 - β)** δεν είναι αναγκαία η στίλβωση
 - γ)** τα δισκία που προκύπτουν έχουν μεγαλύτερη ομοιομορφία και μικρότερο χρόνο αποσάθρωσης
 - δ)** δεν χρειάζεται αδιαβροχοποίηση των δισκίων διότι δεν χρησιμοποιούνται υγρά υλικά
 - ε)** φάρμακα ευαίσθητα στην υγρασία μπορούν να επικαλυφθούν σε άνδρες συνθήκες
 - στ)** φάρμακα ασύμβατα μπορούν να ενσωματωθούν στο ίδιο δισκίο, το ένα στον πυρήνα και το άλλο στο περίβλημα
- Με την μέθοδο αυτή παρασκευάζονται:
- τα **δισκία επαναλαμβανόμενης δράσης** και
 - τα **δισκία παρατεταμένης δράσης**.

Τα δισκία πολλαπλών στιβάδων παρασκευάζονται σε διαδοχικά στάδια. Αρχικά συμπιέζεται ένα τμήμα του υλικού στην δισκιοποιητική μηχανή, στην συνέχεια προστίθεται νέο τμήμα του υλικού στην ίδια μήτρα και συμπιέζεται πάλι. Η όλη διαδικασία επαναλαμβάνεται για όσα τμήματα του υλικού πρέπει να ενσωματωθούν σε στιβάδες στο ίδιο δισκίο.

Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται δισκιοποιητικές μηχανές ή ειδικά μηχανήματα υψηλής τεχνολογίας, που λειτουργούν σε βραδύτερους ρυθμούς σε σχέση με τις κοινές δισκιοποιητικές μηχανές. Για παράδειγμα οι μηχανές που επικαλύπτουν με συμπίεση πυρήνες δισκίων, πρέπει να μεταφέρουν το υλικό επικάλυψης με ακρίβεια και να το τοποθετούν σε ομοιόμορφο πάχος στο κέντρο της μήτρας του πυρήνα. Άλλες μηχανές έχουν την δυνατότητα να σχηματίζουν πολλα-

πλές στιβάδες στο ίδιο δισκίο, αλλά με διαφορετικές προδιαγραφές για την κάθε στιβάδα.

➤ **Μορφές βραδείας απορρόφησης & παρατεταμένης δράσης χορηγούμενες από το στόμα**

Κατά τη θεραπεία με χορήγηση φαρμακευτικών μορφών βραδείας απορρόφησης είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν:

- 1) Καψάκια μέσα στα οποία περιέχονται κοκκία επικαλυμμένα με προστατευτικό περίβλημα διαφορετικού πάχους και επομένως διαφορετικό χρόνο αποσάθρωσης. Τα κοκκία χωρίζονται σε παρτίδες και κάθε παρτίδα επικαλύπτεται χωριστά με διαφορετικού χρώματος περίβλημα.
- 2) Φάρμακα αναμιγμένα με ιονοανταλλακτικές ρητίνες. Τα προσροφημένα με τη μορφή ιόντων από τη ρητίνη φάρμακα ανταλλάσσονται με ιόντα συνεχώς κατά τη διέλευσή τους από τον πεπτικό σωλήνα. Οι ρητίνες είναι αδιάλυτες στο νερό, μη τοξικές και αποβάλλονται εύκολα από τον οργανισμό. Με τη χρήση αυτών των ρητινών, είναι δυνατόν το ποσό του φαρμάκου να διατηρείται στο αίμα στο επιθυμητό επίπεδο επί 10-12 ώρες.
- 3) Δισκία που περιέχουν το φάρμακο μέσα σε λιπαρό ή κηρώδες περίβλημα, από το οποίο το φάρμακο απελευθερώνεται βραδέως και συνεχώς με τη διάβρωση του δισκίου.
- 4) Δισκία με πορώδες πλαστικό περίβλημα, μέσω του οποίου διέρχεται βαθμηδόν το φάρμακο. Το αδιάλυτο πλαστικό αποβάλλεται.

4. Έλεγχος - Φύλαξη επικαλυμμένων δισκίων

Οι έλεγχοι των επικαλυμμένων δισκίων περιλαμβάνουν παρόμοιους ελέγχους όπως και τα απλά μη επικαλυμμένα δισκία καθώς και ελέγχους του ρυθμού αποδέσμευσης του δραστικού συστατικού από αυτές τις μορφές χορήγησης. Οι έλεγχοι προβλέπονται από την Ελληνική Φαρμακοποιία και ελέγχονται διάφοροι παράμετροι, όπως η ομοιομορφία βάρους, η σκληρότητα, η ευθριπτότητα, ο χρόνος αποσάθρωσης καθώς και ο χρόνος διαλυτότητάς τους.

Τα επικαλυμμένα δισκία συσκευάζονται σε περιέκτες όπως και τα απλά δισκία, οι οποίοι μπορεί να είναι blister, τύποι ή λωρίδες, βαζάκια με αποσπώμενο πώμα, κλπ. Φυλάσσονται σε κατάλληλες συνθήκες θερμοκρασίας και προστατεύονται από την υγρασία. Τα φωτοευαίσθητα προϊόντα φυλάσσονται σε αδιαφανείς περιέκτες που δεν επιτρέπουν στο φως να επηρεάζει το περιεχόμενό τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΕΒΔΟΜΟ

ΚΑΨΑΚΙΑ (Capsulae, Capsules)

1. Γενικά

Τα **καψάκια** ή **κάψουλες**, αποτελούν στερεά μορφή χορήγησης φαρμάκου στην οποία το φάρμακο εγκλείεται μέσα σε σκληρό ή μαλακό, αλλά οπωσδήποτε διαλυτό περίβλημα από ζελατίνη κατάλληλης μορφής.

Η χορήγηση στις περισσότερες περιπτώσεις γίνεται από το στόμα, αλλά υπάρχουν και κάψουλες που μπορούν να χορηγηθούν από το ορθό. Επιπλέον το περιεχόμενο μιας κάψουλας μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν προμετρημένη σκόνη εάν αφαιρεθεί το ζελατινώδες περίβλημα.

Η χορήγηση φαρμάκων με τη μορφή καψακίων είναι πολύ συνηθισμένη και παρουσιάζει τα εξής πλεονεκτήματα:

- Τα καψάκια είναι άγευστα και εύληπτα
- Γεμίζονται εύκολα, είτε στο φαρμακείο σε μικρές ποσότητες, είτε στη βιομηχανία σε μεγάλες ποσότητες.
- Είναι η προτιμότερη μορφή χορήγησης νέων φαρμάκων για κλινικές δοκιμές, διότι παραλείπονται τα έκδοχα, τα οποία είναι δυνατό να επηρεάσουν την απορρόφηση του φαρμάκου.
- Η ζελατίνη μετά την *in vivo* διάλυσή της, αφομοιώνεται στον οργανισμό, όπως οποιοδήποτε άλλο πρωτεϊνικό συστατικό

Τα καψάκια διακρίνονται σε:

- **Ένθετα καψάκια από σκληρή ζελατίνη**
- **Σφαιροειδή ή ωσειδή καψάκια από μαλακή ζελατίνη**

Τα καψάκια από σκληρή ζελατίνη μπορούν να περιέχουν στερεά, συνήθως σκόνες ή κόκκους ή ημιστερεά φαρμακευτικά παρασκευάσματα μίγματα και πάστες.

Τα καψάκια από μαλακή ζελατίνη περιέχουν διαλύματα ή εναιωρήματα φαρμάκων σε έλαια ή υδατοαναμίξιμα υγρά, όπως πολυαιθυλενογλυκόλες χαμηλού μοριακού βάρους, αλλά και στερεές σκόνες και κοκκία. Έχουν καλή εμφάνιση και η κατάποσή τους είναι ευκολότερη από αυτή των σκληρών καψακίων.

Επίσης υπάρχουν καψάκια μικροσκοπικού μεγέθους τα οποία ονομάζονται **μικροκαψάκια (microcapsules)**, στα οποία η δραστική ουσία περιβάλλεται από

μεμβράνη πολυμερούς η οποία ελέγχει και επιβραδύνει την αποδέσμευση του φαρμάκου.

Η φύση του περιβλήματος

Το περίβλημα στα καψάκια είναι κυρίως η **ζελατίνη ή η μεθυλοκυτταρίνη**. Η χρήση της ζελατίνης για την παρασκευή καψακίων είναι ιδανική λόγω των φυσικών, χημικών και φυσιολογικών της ιδιοτήτων. Η ζελατίνη είναι καθαρή, λευκή και χρησιμοποιείται μόνη της ή μαζί με άλλες ουσίες που την κάνουν λιγότερο ή περισσότερο σκληρή. Για το σκοπό αυτό συνήθως χρησιμοποιούνται γλυκερίνη και λιγότερο συχνά σορβιτόλη, σακχαρόζη, κλπ.

Οι μέθοδοι παρασκευής του ζελατινώδους περιβλήματος είναι:

- η μέθοδος του καταιωνισμού
- η μέθοδος της περιστροφής
- η μέθοδος της συμπίεσης
- η μέθοδος της εμβάπτισης

Τα **σκληρά καψάκια** παρασκευάζονται από ζελατίνη μόνη ή με προσθήκη λίγης σακχαρόζης. Η ζελατίνη προέρχεται από υδρολυτική εκχύλιση κατεργασμένου κολλαγόνου ζώων. Παρασκευάζονται με ειδικά μηχανήματα στα οποία εμβαπτίζονται περιστρεφόμενες βελόνες από ανοξείδωτο χάλυβα σε διάλυμα ζελατίνης και στη συνέχεια οι βελόνες απομακρύνονται από το διάλυμα και το ζελατινώδες περίβλημα στερεοποιείται με την βοήθεια ψυχρού ρεύματος αέρα. Περιέχουν συνήθως 12-15% υγρασία. Αποτελούνται από δύο τμήματα στα οποία το ένα καλύπτει μερικά το άλλο, έτσι ώστε το περιεχόμενο να καλύπτεται τελείως από το περίβλημα.

Τα **μαλακά καψάκια** αποτελούνται από ζελατίνη, ένα πλαστικοποιητή και νερό. Σαν πλαστικοποιητής χρησιμοποιείται η σορβιτόλη, η γλυκερίνη ή μίγμα τους. Η κατά βάρος αναλογία του ξηρού πλαστικοποιητή προς την ξηρή ζελατίνη καθορίζει την σκληρότητά της. Άλλες ουσίες που περιέχονται προαιρετικά στο περίβλημα είναι συντηρητικά, βελτιωτικά οσμής και γεύσης, γλυκαντικά, βοηθητικά διάλυσης καθώς και μέσα για πρόκληση αδιαφάνειας. Έτσι σε μερικές περιπτώσεις μπορούν να προστεθούν και αδιαφανοποιητικές ουσίες όπως διοξείδιο του τιτανίου ή άλλες αβλαβείς χρωστικές.

Τα καψάκια από ζελατίνη μπορούν να γίνουν εντεροδιαλυτά με επικάλυψη με κατάλληλα υλικά που δεν διαλύονται στο γαστρικό υγρό ή με σκλήρυνση της ζελατίνης μετά από κατεργασία της με φορμαλδεΰδη.

Τα **μικροκαψάκια** περιβάλλονται από μεμβράνη πολυμερούς η οποία προστατεύει το φάρμακο από το περιβάλλον ή το βιολογικό σύστημα από το φάρμακο μέχρι την αποδέσμευσή του και επιβραδύνει την αποδέσμευση του φαρμάκου.

Πολλές φορές οι κατασκευαστές παρασκευάζουν το ζελατινούχο περίβλημα στα καψάκια με ιδιαίτερο σχήμα και χρωματισμό. Έτσι διακρίνονται εύκολα τα προϊόντα μιας εταιρείας, διακρίνονται εύκολα τα διάφορα φάρμακα μεταξύ τους

και περιορίζονται λάθη στη λήψη τους και δυσχεραίνεται η αντικατάσταση καψουλών μιας εταιρείας από άλλη ή η νοθεία του προϊόντος.

2. Παρασκευή καψακίων (καψουλών)

A) Ένθετα καψάκια (κάψουλες) από σκληρή ζελατίνα

Αποτελούνται από δύο τμήματα ίσα ή άνισα από τα οποία το ένα γλιστρά μέσα στο άλλο και το καλύπτει. Γεμίζουν εισάγοντας φάρμακο είτε:

- α)** μόνο στο μικρότερο τμήμα (όταν τα δύο τμήματα είναι άνισα), το οποίο στη συνέχεια καλύπτεται από το μεγαλύτερο,
- β)** και στα δύο τμήματα τα οποία κατόπιν συνδέονται κατάλληλα μεταξύ τους.

Τα καψάκια αυτά αποτελούνται από σκληρή ζελατίνα και χρώμα και μπορεί να περιέχουν και κάποιο μέσο για την πρόκληση αδιαφάνειας π.χ. διοξείδιο τιτανίου. Έχουν διάφορα μεγέθη που χαρακτηρίζονται με αριθμούς ως εξής: 000-00-0-1-2-3-4-5, από μεγάλα μεγέθη προς τα μικρά μεγέθη. Οι ποσότητες πλήρωσης στα σκληρά καψάκια είναι από 65mg έως 1γγραμμάριο σκόνης.

Πλήρωση (γέμισμα) σκληρών καψακίων

Τα καψάκια του τύπου αυτού γεμίζουν με στερεές και σπανιότατα με υγρές ουσίες. Η πλήρωση μπορεί να γίνει με το χέρι ή με αυτόματα μηχανήματα, για μεγάλο αριθμό καψακίων.

α) Πλήρωση με το χέρι

Η επιλογή του μεγέθους της κάψουλας γίνεται πριν την παρασκευή του μίγματος πλήρωσης και ανάλογα με την επιθυμητή την ποσότητα των στερεών συστατικών. Τα στερεά συστατικά αναμιγνύονται καλά και συντρίβονται μέσε σε ένα γουδί μέχρι λήψης λεπτής ομοιόμορφης σκόνης και ενιαίας κατανομής του δραστικού συστατικού στο μίγμα. Σαν αραιωτικό υλικό χρησιμοποιείται κυρίως η λακτόζη και σαν λιπαντικό το στεατικό μαγνήσιο. Ακολούθως σχηματίζεται ένα στρώμα σκόνης πάνω στο οποίο πιέζεται επανειλημμένα το ανοικτό μέρος του ενός τμήματος της κάψουλας, ώστε να εισχωρήσει σε αυτό μια ποσότητα σκόνης. Η κάψουλα κλείνεται και ζυγίζεται. Στην περίπτωση που θα χρειαστεί διόρθωση του περιεχομένου βάρους της σκόνης, η κάψουλα ανοίγεται πάλι και ανάλογα προστίθεται ή αφαιρείται σκόνη. Ο καθαρισμός της εξωτερικής επιφάνειας μετά την πλήρωση της κάψουλας γίνεται με χρήση γάζας ή καθαρού υφάσματος. Στο εμπόριο είναι διαθέσιμες χειροκίνητες συσκευές πλήρωσης σκληρών καψακίων.

β) Πλήρωση με μηχανήματα

Η ανάμιξη των συστατικών πρέπει να είναι πολύ καλή και η σκόνη ή το μίγμα των

σκονών πρέπει να έχει τέτοια σύσταση, ώστε:

- Να διατηρείται ομοιογενής σε όλη τη διάρκεια της πλήρωσης των καψακίων
- Να ρέει ελεύθερα
- Να έχει το κατάλληλο μέγεθος σωματιδίων, ώστε να χωρούν στο επιθυμητό μέγεθος του καψακίου.

Σαν αραιωτικά χρησιμοποιούνται λακτόζη, μαγνήσιο, ανθρακικό ασβέστιο και ανθρακικό μαγνήσιο. Για την βελτίωση των ρεολογικών χαρακτηριστικών της σκόνης ή του μίγματος των σκονών χρησιμοποιούνται σαν έκδοχα εστέρες, τάλκης, γλυκόλη, στεατικά άλατα μετάλλων, στεατικό οξύ, σιλικόνες.

Οι αυτόματες συσκευές που χρησιμοποιούνται σε μαζική κλίμακα, βασίζονται στις ίδιες αρχές όπως και οι χειροκίνητες, αλλά έχουν αυτοματοποιημένα τα διάφορα στάδια της διαδικασίας πλήρωσης και επιπλέον ελέγχουν το βάρος των καψακίων. Μπορούν να λειτουργούν με ρυθμό παραγωγής 160000 καψάκια την ώρα.

γ) Πλήρωση με υγρά

Καψάκια από σκληρή ζελατίνα είναι δυνατόν πληρωθούν με έλαια με τη βοήθεια γυάλινου βαθμολογημένου σταγονόμετρου. Κατά το κλείσιμο το κάλυμμα διωγνύεται εσωτερικά με βαμβάκι ποτισμένο σε θερμό νερό ή αραιή αλκοόλη και κλείνεται με περιστροφή.

Β) Σφαιροειδή ή ωοειδή καψάκια (κάψουλες) από μαλακή ζελατίνα

Τα καψάκια αυτού του τύπου είναι μαλακά σφαιροειδή, ελλειπτικά ή κυλινδρικά περιβλήματα από ζελατίνη και περιέχουν πλαστικοποιητή και νερό. Επίσης μπορεί να περιέχει συντηρητικά, χρωστικές, υλικά αδιαφάνειας, βελτιωτικά γεύσης, ζάχαρη, οξέα, ποσότητα γλυκερίνης, ώστε να διατηρούν μόνιμη ελαστικότητα και ευκαμψία.

Αυτή η μορφή χορήγησης είναι ικανοποιητική και εύληπτη όταν το περιεχόμενο είναι υγρό, εναιώρημα, κολλώδη υλικά ή ξηρές σκόνες. Επιπλέον πτητικά ή ευαίσθητα συστατικά στον αέρα μορφοποιούνται σε μαλακές κάψουλες γιατί έτσι προστατεύονται καλύτερα.

Περιεχόμενο σε καψάκια από μαλακή ζελατίνα

Τα υλικά που μπορούν να συμπεριληφθούν στα μαλακά καψάκια διακρίνονται στις παρακάτω κατηγορίες:

- Υγρά που δεν αναμιγνύονται με το νερό, πτητικά ή όχι, όπως φυτικά και αρωματικά έλαια, εστέρες, αιθέρες, αλκοόλες, και οργανικά οξέα .
- Υγρά που αναμιγνύονται με το νερό μη πτητικά, όπως πολυαιθυλενογλυκόλες.
- Υδατοδιαλυτά και σχετικά μη πτητικά υγρά όπως γλυκερίνη, προπυλενογλυκόλη και ισοπροπυλική αλκοόλη. Όλα αυτά τα υγρά πρέπει να ρέουν σε θερμοκρασία 35 ° C ή μικρότερη, διότι η θερμοκρασία στην οποία κλείνονται τα καψάκια είναι 37° - 40°C.

- Στερεά με την μορφή διαλυμάτων, εναιωρημάτων, σκόνης, κοκκίων ή δισκίων.

Υγρά που δεν εγκλείονται στα καψάκια είναι το **νερό, υδατοδιαλυτές και πτητικές οργανικές ουσίες** μικρού μοριακού βάρους, διότι διέρχονται εύκολα από το ζελατινούχο περίβλημα και εξατμίζονται. Επίσης δεν εγκλείονται στα καψάκια **γαλακτώματα** διότι όταν έρχονται σε επαφή με τη ζελατίνη διαχωρίζονται, ούτε και **όξινα υγρά** γιατί προσβάλλουν την ζελατίνη.

Πλήρωση (γέμισμα) μαλακών καψακίων

Η διαδικασία παρασκευής μαλακών καψακίων είναι τυποποιημένη και γίνεται σε μαζική κλίμακα στην φαρμακευτική βιομηχανία. Οι πλέον συνηθισμένες μέθοδοι παρασκευής μαλακών καψακίων είναι:

- **Η μέθοδος επιπέδων μητρών**
- **Η μέθοδος περιστρεφόμενων μητρών**
- **Η μέθοδος παλινδρομικών μητρών**

Περιλαμβάνουν τα στάδια:

- Σχηματισμός της κάψουλας
- Πλήρωση της κάψουλας με το επιθυμητό φαρμακευτικό υλικό
- Σφράγισμα της κάψουλας

Η μέθοδος των επιπέδων μητρών αποτελεί την παλαιότερη βιομηχανική μέθοδο παρασκευής μαλακών καψακίων. Η μέθοδος περιλαμβάνει δύο επίπεδες μεταλλικές μήτρες άνω και κάτω, με εκβαθύνσεις που δίνουν το σχήμα στο καψάκι. Σε ένα θερμό φύλλο πλαστικοποιημένης ζελατίνης επάνω στην κάτω μήτρα επιστρώνεται ομοιόμορφα το υλικό πλήρωσης. Κατόπιν επάνω σε αυτό τοποθετείται ένα δεύτερο θερμό φύλλο πλαστικοποιημένης ζελατίνης και η επάνω μήτρα με συμπίεση σχηματίζει γεμίζει και σφραγίζει ταυτόχρονα τα καψάκια.

Η μέθοδος περιστρεφόμενων μητρών, όπου με την βοήθεια περιστρεφόμενης μήτρας σχηματίζονται από ζελατινούχο διάλυμα, δύο συνεχείς ταινίες ζελατίνης. Οι ταινίες της ζελατίνης έρχονται σε επαφή μεταξύ δύο περιστρεφόμενων μητρών καψακίων, την ίδια στιγμή που εκτοξεύεται το υλικό πλήρωσης μεταξύ των ταινιών εκεί όπου σχηματίζονται οι εξογκώσεις των καψακίων. Το στόμιο των εξογκώσεων συντήκεται με πίεση και θέρμανση και η κάψουλα αποσπάται και συλλέγεται.

Η μέθοδος παλινδρομικών μητρών Επίσης σχηματίζονται από ζελατινούχο διάλυμα, δύο συνεχείς ταινίες ζελατίνης οι οποίες διέρχονται από μια κάθετη διάταξη μητρών που ανοιγοκλείουν και δημιουργούν εξογκώσεις. Αυτές γεμίζουν με το υλικό πλήρωσης, σφραγίζονται και συλλέγονται σε ψυχόμενα δοχεία.

3. Έλεγχοι καψακίων

Ο ποιοτικός έλεγχος των καψακίων από ζελατίνη περιλαμβάνει ελέγχους:

- α) για την ακρίβεια του βάρους του υλικού πλήρωσης των καψακίων

- β) για την περιεκτικότητα της δόσης σε δραστικό συστατικό
- γ) για τον καταθρυμματισμό και την αποσάθρωσή τους
- δ) για την βιοδιαθεσιμότητα του δραστικού συστατικού
- ε) με τα αισθητήρια όργανα ώστε να μην είναι εύθρυπτα, εύθραυστα, κλπ.

Η ομοιομορφία και η ακρίβεια του βάρους του υλικού πλήρωσης των καψακίων υπολογίζεται με ζύγιση, που προκύπτει σαν την διαφορά βάρους μεταξύ του βάρους του τελικού καψακίου και του βάρους του απλού περιβλήματος αφού αδειάσει. Όταν πρόκειται για ελαιώδες περιεχόμενο γίνεται και έκπλυση του περιβλήματος με διαλύτη.

Η περιεκτικότητα σε δραστικό συστατικό ελέγχεται με το περιεχόμενο ενός καψακίου, το οποίο αναλύεται και υπολογίζεται η δόση του δραστικού συστατικού ανά καψάκιο. Η δόση που υπολογίζεται πρέπει να είναι μέσα στα πλαίσια που ορίζει η σχετική μονογραφία του φαρμάκου.

Η συσκευή αποσάθρωσης των καψακίων χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της αποσάθρωσης τόσο του ζελατινούχου περιβλήματος, όσο και του περιεχομένου δραστικού συστατικού.

Για να είναι αποδεκτή η διαμόρφωση του καψακίου, όσον αφορά την βιοδιαθεσιμότητα του δραστικού συστατικού, το φάρμακο πρέπει να απελευθερώνεται μετά από ολιγόλεπτη καταβύθιση των καψουλών σε τεχνητό γαστρικό υγρό, ανεξάρτητα αν απαιτούνται ώρες για την πλήρη διάλυση του ζελατινούχου περιβλήματος.

4. Φύλαξη καψακίων

Τα καψάκια ζελατίνης περιέχουν 12-16% νερό και πρέπει να φυλάσσονται σε συνθήκες που να επιτρέπουν την διατήρηση της περιεκτικότητάς τους σε νερό στα παραπάνω επίπεδα. Εάν φυλάσσονται σε συνθήκες πολύ χαμηλής υγρασίας γίνονται εύθραυστα, ενώ σε υψηλό ποσοστό υγρασίας του περιβάλλοντος χάνουν το σχήμα τους και παραμορφώνονται. Επίσης η υψηλή θερμοκρασία του περιβάλλοντος τα επηρεάζει δυσμενώς.

Τα καψάκια φυλάγονται σε περιβάλλον δροσερό σε καλά κλεισμένους υποδοχείς, σε χώρο που δεν υφίσταται μεταβολές της θερμοκρασίας.

Η σταθερότητα των συστατικών που περιέχονται στα μαλακά καψάκια δεν επηρεάζεται σημαντικά από την οξείδωση και την επίδραση του φωτός αφού το ζελατινώδες περίβλημα είναι συνήθως αδιαφανές και αποτελεί άριστο φραγμό για το ατμοσφαιρικό οξυγόνο.

Η Ελληνική Φαρμακοποιία αναφέρει μονογραφίες για καψάκια αμπικιλίνης, χλωραμφαινικόλης, κυκλοσερίνης, κλπ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΟΓΔΟΟ

A. ΕΜΒΟΛΙΑ – Β. ΑΝΟΣΟΙ ΟΡΟΙ

A. ΕΜΒΟΛΙΑ

1. Γενικά

Τα εμβόλια είναι ουσίες οι οποίες όταν χορηγηθούν σε ένα οργανισμό ενεργοποιούν τους μηχανισμούς παραγωγής αντισωμάτων ή ευαισθητοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων, δηλαδή προκαλούν **ενεργητική ανοσία**. Τα εμβόλια χορηγούνται σε υγιή άτομα με στόχο τη μίμηση της φυσικής λοίμωξης, την πρόκληση ανοσολογικής αντίδρασης και την πρόληψη των λοιμωδών νόσων.

Για την παρασκευή ενός εμβολίου γίνεται ειδική επεξεργασία του βλαπτικού παράγοντα για να μπορεί όταν χορηγηθεί, απλά και μόνο να προκαλεί την ειδική ανοσολογική αντίδραση χωρίς να κάνει τον οργανισμό να νοσήσει. Επομένως τα εμβόλια για να είναι κατάλληλα να χορηγηθούν πρέπει να πληρούν τις παρακάτω προϋποθέσεις:

- Να έχουν αντιγονική ικανότητα και να ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού
- Να είναι ασφαλή για τον οργανισμό.

2. Ταξινόμηση εμβολίων

Τα εμβόλια μπορούν να ταξινομηθούν με διάφορους τρόπους όπως:

A) Με βάση το τρόπο παρασκευής τους και το περιεχόμενό τους

B) Με βάση τη σύνθεσή τους

Γ) Με βάση τον τρόπο χορήγησής τους στον οργανισμό

Με την παραπάνω ταξινόμηση μπορούν αντίστοιχα να διακριθούν οι εξής κατηγορίες εμβολίων:

Α) Με βάση το τρόπο παρασκευής τους και το περιεχόμενό τους τα εμβόλια ταξινομούνται σε εμβόλια που περιέχουν:

- Τοξοειδή (αδρανοποιημένες τοξίνες) μικροοργανισμών
- Νεκρούς μικροοργανισμούς
- Ζωντανούς εξασθενημένους μικροοργανισμούς
- Πολυσακχαρίτες μικροοργανισμών
- Συνθετικά πεπτίδια με τη μέθοδο του ανασυνδυασμού του DNA

Β) Με βάση τη σύνθεσή τους διακρίνονται σε:

- **Άμεικτα** εμβόλια. Είναι μονοδύναμα εμβόλια και αποτελούνται από ένα είδος μικροβίου ή από τις τοξίνες του
- **Μεικτά εμβόλια**. Είναι πολυδύναμα (συνδυασμένα) εμβόλια και αποτελούνται από πολλά μικροβιακά είδη ή τα προϊόντα τους

Γ) Με βάση τον τρόπο χορήγησής τους στον οργανισμό διακρίνονται σε:

- Εμβόλια που χορηγούνται **παρεντερικά**, με ένεση ενδομυϊκά ή υποδόρια π.χ. το αντιγριπικό εμβόλιο
- Εμβόλια που χορηγούνται **από το στόμα** (στοματεμβόλια) π.χ. το εμβόλιο της πολιομυελίτιδας
- **Ενδορρινικά** εμβόλια που ψεκάζονται στη μύτη (η αποτελεσματικότητά τους ερευνάται)

3. Παρασκευή εμβολίων

Όλα τα εμβόλια για να επιτύχουν το σκοπό τους πρέπει να έχουν αντιγονικότητα χωρίς να είναι βλαπτικά. Έτσι ανάλογα με το περιεχόμενό τους παρασκευάζονται με ανάλογο τρόπο και διακρίνονται στις εξής κατηγορίες:

ι. Εμβόλια που περιέχουν τοξοειδή (αδρανοποιημένες τοξίνες) μικροοργανισμών

Οι βλαπτικές επιδράσεις που προκαλούνται από κάποια βακτηρίδια στον οργανισμό, οφείλονται στις εξωτοξίνες τους, ουσίες δηλαδή που απελευθερώνονται χωρίς να καταστρέφεται το κύτταρο του βακτηριδίου.

Για την παρασκευή των εμβολίων αυτών, οι τοξίνες των μικροοργανισμών κατεργάζονται με θερμότητα ή με ουσίες όπως η φορμόλη, που εξαφανίζουν τις τοξικές τους ιδιότητες χωρίς να επηρεάζουν την ικανότητά τους να διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα (αντιγονικότητα ή ανοσογονικότητα).

Με αυτόν τον τρόπο η χορήγηση της αδρανοποιημένης τοξίνης (τοξοειδούς) μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή αντισωμάτων (αντιτοξινών). Έτσι εάν ο οργανισμός προσβληθεί από το βακτηρίδιο θα διαθέτει αντισώματα εναντίον της συγκεκριμένης τοξίνης του βακτηριδίου.

Παραδείγματα εμβολίων τέτοιου τύπου είναι το εμβόλιο κατά του τετάνου και το εμβόλιο κατά της διφθερίτιδας (αντιτετανικό και αντιδιφθεριτικό εμβόλιο).

ii. Εμβόλια που περιέχουν νεκρούς μικροοργανισμούς

Τα εμβόλια αυτά περιέχουν νεκρούς μικροοργανισμούς οι οποίοι μπορεί να είναι βακτήρια ή ιοί. Οι μικροοργανισμοί παραλαμβάνονται από τις καλλιέργειες και σκοτώνονται είτε:

- με θερμότητα
- με την επίδραση χημικών ουσιών όπως ακετόνη, φορμόλη, φαινόλη, κ.α.
- με την επίδραση φυσικών παραγόντων όπως υπεριώδους ακτινοβολίας.

Η επεξεργασία πρέπει να είναι τέτοια ώστε να σκοτώνει τον μικροοργανισμό, αλλά να μην καταστρέφει την αντιγονικότητα των συστατικών του.

Παραδείγματα εμβολίων τέτοιου τύπου είναι για βακτήρια το εμβόλιο κατά της χολέρας και κατά του τύφου, ενώ για ιούς είναι το εμβόλιο κατά της λύσσας.

iii. Εμβόλια που περιέχουν ζωντανούς εξασθενημένους μικροοργανισμούς

Τα εμβόλια της κατηγορίας αυτής περιέχουν ζωντανούς αλλά εξασθενημένους μικροοργανισμούς είτε βακτήρια είτε ιούς. Αυτά τα εμβόλια έχουν την μεγαλύτερη δυναμικότητα γιατί δημιουργούν στον οργανισμό παρόμοιες συνθήκες με τη φυσική μόλυνση από τον μικροοργανισμό και έτσι δημιουργούν καλύτερη και πιο μακρόχρονη ανοσία.

Για να παρασκευασθούν τα εμβόλια χρειάζεται η εξασθένηση των μικροοργανισμών. Αυτό επιτυγχάνεται με διάφορους τρόπους όπως οι πολλαπλές ανακαλλιέργειες των μικροοργανισμών με αλλαγμένες συνθήκες σε τεχνητά θρεπτικά υλικά.

Παραδείγματα εμβολίων τέτοιου τύπου είναι για βακτήρια το εμβόλιο κατά της φυματίωσης, το αντιφυματικό BCG, ενώ για ιούς είναι τα εμβόλια κατά της ιλαράς, της ερυθράς, της παρωτίτιδας και της γρίπης.

iv. Εμβόλια που περιέχουν πολυσακχαρίτες μικροοργανισμών

Για την παρασκευή των εμβολίων αυτών χρησιμοποιούνται σαν αντιγόνα κάποιοι πολυσακχαρίτες της κάψας ορισμένων βακτηρίων. Σε ορισμένα εμβόλια της κατηγορίας αυτής οι πολυσακχαρίτες βρίσκονται συνδεδεμένοι με πρωτεΐνες γεγονός που αυξάνει την αντιγονικότητά τους και επομένως την δυναμικότητα του εμβολίου.

Παραδείγματα εμβολίων τέτοιου τύπου είναι το εμβόλιο κατά του αιμόφιλου της Ινφλουέντσας τύπου b, ο οποίος μπορεί να προκαλέσει μηνιγγίτιδα στα βρέφη και τα παιδιά, το εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου καθώς και το εμβόλιο κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου.

v. Εμβόλια που περιέχουν συνθετικά πεπτίδια με τη μέθοδο του ανασυνδυασμού του DNA

Με την μέθοδο αυτή παρασκευάζονται συνθετικά πεπτίδια τα οποία έχουν την ίδια σύσταση με τις καθοριστικές ομάδες των αντιγόνων ενός ιού. Προκειμένου να γίνει αυτό, χρησιμοποιείται το κομμάτι του DNA που αντιστοιχεί στο συγκεκρι-

κριμένο πεπτίδιο. Οι καθοριστικές ομάδες των αντιγόνων χωρίς οι ίδιες να είναι βλαπτικές, διεγείρουν το ανοσολογικό σύστημα του οργανισμού και δημιουργούν επαρκή προφύλαξη από τη νόσο. Τα εμβόλια παρασκευάζονται με χαμηλό κόστος και χωρίς τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώδους νόσου.

Παράδειγμα τέτοιου τύπου εμβολίων είναι το εμβόλιο κατά του ιού της Ηπατίτιδας Β.

4. Σύνθεση των εμβολίων

Η σύνθεση των εμβολίων μπορεί να περιλαμβάνει:

- **Τα αντιγόνα**
- **Ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου**
- **Συντηρητικά**
- **Επιβραδυντικούς παράγοντες για την απορρόφηση**

- **Τα αντιγόνα**

Τα αντιγόνα που περιέχει η σύνθεση ενός εμβολίου μπορεί να είναι

- **μονοδύναμο εμβόλιο** που αποτελείται από ένα είδος μικροβίου ή από τα προϊόντα του, όπως αναφέρθηκαν παραπάνω στην παρασκευή των εμβολίων
- **πολυδύναμο (ή συνδυασμένο) εμβόλιο** που αποτελείται από συνδυασμούς περισσότερων μικροβιακών ειδών ή από συνδυασμούς των προϊόντων τους, όπως επίσης αναφέρθηκαν παραπάνω στην παρασκευή των εμβολίων

➤ **Ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου**

Τα εμβόλια περιέχουν ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή αποσταγμένο νερό ή ακόμα και θρεπτικό υλικό των καλλιεργειών των ιστών, στο οποίο μπορεί να ανιχνεύονται πρωτεΐνες ή άλλα προϊόντα του καλλιεργητικού υλικού.

➤ **Συντηρητικά**

Τα εμβόλια περιέχουν συντηρητικά, σταθεροποιητικούς παράγοντες και ίχνη χημικών ουσιών που αποτελούν απαραίτητη προσθήκη:

- είτε για να παρεμποδίσουν την ανάπτυξη των μικροβίων.
- είτε για να σταθεροποιήσουν το αντιγόνο.

Οι ουσίες αυτές μπορεί να είναι αντιβιοτικά, γλυκίνη, υδραργυρικά άλατα, φορμαλδεΰδη, κ.α. Αν το άτομο που εμβολιάζεται είναι αλλεργικό σε αυτές τις ουσίες, τότε μπορεί να εμφανιστούν εκδηλώσεις υπερευαισθησίας.

➤ **Επιβραδυντικοί παράγοντες για την απορρόφηση**

Τα εμβόλια μπορεί να περιέχουν επίσης επιβραδυντικούς παράγοντες για την απορρόφηση όπως το αργίλιο. Έτσι το αντιγόνο κατακρατείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο σημείο της ένεσης και παρατείνεται η διέγερση για την πρόκληση αντισωμάτων. Τα εμβόλια που περιέχουν επιβραδυντικούς στην απορρόφηση παράγοντες πρέπει να χορηγούνται με βαθιά ενδομυϊκή ένεση γιατί η υποδόρια χορήγησή τους μπορεί να προκαλέσει έντονο τοπικό ερεθισμό, μέχρι και ιστική νέκρωση.

5. Έλεγχος και Συντήρηση των εμβολίων

Γενικά τα εμβόλια κατά την παρασκευή τους υπόκεινται σε ελέγχους ώστε να είναι ασφαλή και οι παρενέργειές τους να είναι περιορισμένες και ήπιες. Οι έλεγχοι περιλαμβάνουν γενικές δοκιμασίες και δοκιμές σε πειραματόζωα προκειμένου να εξασφαλισθεί ότι το προϊόν θα παρουσιάζει αντιγονικότητα χωρίς να προκαλεί νόσο.

Ο έλεγχος με πειραματόζωα περιλαμβάνει χορήγηση μιας ανθρώπινης δόσης του δοκιμαζόμενου προϊόντος, ενδοπεριτοναϊκά σε πέντε υγιείς λευκούς ποντικούς, οι οποίοι παρακολουθούνται για επτά ημέρες. Αν κανένα ζώο δεν παρουσιάσει συμπτώματα της ασθένειας το παρασκεύασμα ικανοποιεί τις απαιτήσεις του ελέγχου.

Αν πεθάνουν περισσότερα από ένα ζώα, το παρασκεύασμα δεν ανταποκρίνεται στις αιτήσεις του ελέγχου και αν πεθάνει ή παρουσιάσει συμπτώματα ένα ζώο ο έλεγχος επαναλαμβάνεται. Η δοκιμασία εκτελείται επίσης και σε δύο υγιή ινδικά χοιρίδια.

Όπως ήδη αναφέρθηκε τα εμβόλια περιέχουν συντηρητικά, ίχνη χημικών ουσιών και σταθεροποιητικούς παράγοντες προκειμένου να παρεμποδίσουν τόσο την ανάπτυξη των μικροβίων, όσο και για να σταθεροποιήσουν το αντιγόνο

Για την διατήρηση των εμβολίων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι οδηγίες της παρασκευάστριας εταιρείας. Κατά κανόνα τα εμβόλια προφυλάσσονται από το φως και διατηρούνται σε χαμηλή θερμοκρασία +2°C έως +8°C, εκτός από ελάχιστα σκευάσματα που απαιτούν συντήρηση σε χαμηλότερη θερμοκρασία. Τα υγρά και τα προσροφημένα εμβόλια δεν πρέπει να παγώνουν.

B. ΑΝΟΣΟΙ ΟΡΟΙ

Οι **άνοσοι οροί** ή **οροί** αποτελούν φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία χρησιμοποιούνται για την πρόκληση παθητικής ανοσίας σε κάποιο μικροοργανισμό ή τις τοξίνες του, με τη χορήγηση έτοιμων αντισωμάτων.

Τα αντισώματα αυτά λαμβάνονται από άλλον οργανισμό που έχει ανοσοποιηθεί και χορηγούνται σε άτομα που ενδεχόμενα έχουν μολυνθεί από ένα μικροοργανισμό, προκειμένου να αποκτήσουν ταχύτατα έτοιμα αντισώματα για να τον αντιμετωπίσουν.

Παρασκευή άνοσων ορών

Η παρασκευή των άνοσων ορών γινόταν παλιότερα αποκλειστικά με τη χρήση ορού ανοσοποιημένων ζώων και κυρίως των αλόγων. Η επιλογή του αλόγου για τη δημιουργία άνοσων ορών σχετίζεται με το μεγάλο μέγεθος του ζώου και επομένως με την μεγάλη ποσότητα των αντισωμάτων που περιέχονται στον ορό του σώματός του όταν ανοσοποιηθεί. Παράλληλα, το άλογο έχει την ιδιαιτερότητα να μην προσβάλλεται από ορισμένα λοιμώδη νοσήματα που θα μπορούσαν με τη χορήγηση του ορού να προσβάλλουν τον άνθρωπο. Παράδειγμα τέτοιου άνοσου ορού που λαμβάνεται από το άλογο αποτελεί ο ορός που περιέχει την αντιτοξίνη της διφθερίτιδας.

Σήμερα προτιμάται η παρασκευή των άνοσων ορών με αντισώματα που προέρχονται από τον άνθρωπο με την μορφή της **γ-σφαιρίνης**. Με αυτό τον τρόπο αποφεύγονται οι παρενέργειες των ορών όπως οι αλλεργικές αντιδράσεις και η ορονοσία. Αυτή η γ-σφαιρίνη είναι πολυδύναμη γιατί περιέχει ποικιλία αντισωμάτων και χορηγείται για προφύλαξη από διάφορες λοιμώξεις ή σε άτομα που παρουσιάζουν διαταραχές στην παραγωγή αντισωμάτων (χυμική ανοσία, υπογαμμασφαιριναιμία).

Εκτός όμως από την παραπάνω γ-σφαιρίνη υπάρχει και η **ειδική υπεράνοση γ-σφαιρίνη**, η οποία επιτρέπει την παθητική ανοσοποίηση σε συγκεκριμένους μικροοργανισμούς όπως η ηπατίτιδα-B, η λύσσα, ο τέτανος, κλπ. Η ειδική υπεράνοση γ-σφαιρίνη λαμβάνεται από τον ορό ατόμων που έχουν αναρρώσει πρόσφατα ή που έχουν εμβολιασθεί για την συγκεκριμένη λοιμώδη νόσο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΕΝΑΤΟ

ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ

1. Γενικά

Ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα ή **ραδιοφάρμακα**, ή **ραδιοσκευάσματα** ονομάζονται σύμπλοκες χημικές ενώσεις, που περιέχουν στο μόριό τους ένα ή περισσότερα άτομα κάποιου συγκεκριμένου ραδιονουκλιδίου, συνδεδεμένο με μη ραδιενεργό φορέα για διαγνωστική ή θεραπευτική χρήση.

Τα ραδιοφάρμακα είναι επισημασμένα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία πρέπει να εκπληρώνουν τις παρακάτω προϋποθέσεις και να εμφανίζουν :

- Α)** επαρκώς σταθερή σύνθεση
- Β)** ραδιοχημική και ραδιονουκλιδική καθαρότητα
- Γ)** ομοιόμορφη φαρμακολογική δράση

Τα ραδιοφάρμακα χρησιμοποιούνται στην Πυρηνική Ιατρική για να δώσουν πληροφορίες για τη διάγνωση μιας ασθένειας, όπως επίσης σε διαφορετικές συνθήκες και δοσολογίες για να θεραπεύσουν κάποιες ασθένειες.

Χρησιμοποιούνται επίσης για ερευνητικούς σκοπούς στις βιολογικές επιστήμες.

2. Μέθοδοι επισήμανσης ραδιοφαρμάκων

Οι μέθοδοι επισήμανσης που χρησιμοποιούνται στη Ραδιοφαρμακευτική για την παρασκευή των ραδιοφαρμάκων μπορούν να ταξινομηθούν σε τέσσερις κατηγορίες:

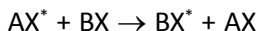
- **Ισοτοπική ανταλλαγή**
- **Χημική σύνθεση**
- **Βιοχημική σύνθεση**
- **Επισήμανση «θερμού ατόμου»**

Η μέθοδος επισήμανσης που θα χρησιμοποιηθεί κάθε φορά είναι συνάρτηση τόσο του ραδιοϊσοτόπου, όσο και της ίδιας της επισημασμένης ένωσης.

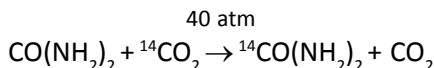
- **Ισοτοπική ανταλλαγή**

Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει αντιδράσεις στις οποίες ένα ή περισσότερα άτομα

σε ένα μόριο ανταλλάσσονται με άτομα από το ίδιο στοιχείο, τα οποία είναι **ισότοπα**. Έχουν δηλαδή διαφορετικό μαζικό αριθμό, ίδιο αριθμό πρωτονίων στον πυρήνα των ατόμων τους αλλά διαφορετικό αριθμό νετρονίων. Αυτά τα άτομα μπορούν να είναι ραδιενεργά ή σταθερά ισότοπα. Ο γενικός τύπος της αντίδρασης αυτής είναι:



Στην αντίδραση αυτή κάτω από ειδικές συνθήκες ανταλλάσσονται άτομα του στοιχείου X μιας ένωσης BX, με ισότοπα άτομα X* μιας άλλης ένωσης AX*. Παράδειγμα μιας τέτοιας μεθόδου επισήμανσης αποτελεί η επισήμανση της ουρίας με ^{14}C :



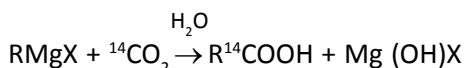
Μια σειρά ενώσεων παρασκευάζονται με αυτή τη μέθοδο, η οποία όμως παρουσιάζει τα μειονεκτήματα ότι χρειάζεται μεγάλη καθαρότητα των αντιδρώντων, έχει μικρή απόδοση και χρειάζονται αρκετά υψηλές πιέσεις.

➤ Χημική σύνθεση

Αποτελεί τον πιο εύχρηστο τρόπο σύνθεσης επισημασμένων ενώσεων με πολύ μεγάλη διάδοση, διότι παρουσιάζει πλεονεκτήματα όπως:

- Επιλογή της θέσης που γίνεται η επισήμανση
- Υψηλή απόδοση των αντιδράσεων

Παράδειγμα αποτελεί η παρασκευή επισημασμένων λιπαρών οξέων από οργανομαγνησιακές ενώσεις με την επίδραση CO_2 , όπως φαίνεται στην παρακάτω αντίδραση όπου X είναι ένα αλογόνο συνήθως Br ή I:



➤ Βιοχημική σύνθεση

Ο τρόπος αυτός σύνθεσης **ραδιοφαρμάκων** είτε περιλαμβάνει την χρήση ενζύμων σαν καταλύτες σε κάποιες φάσεις της παρασκευής, είτε τη βιοσύνθεση σε κάποιο ζώο, φυτό ή μικροοργανισμό στον οποίο δίνεται ένα ισότοπο και αφήνεται να ακολουθήσει τον μεταβολικό δρόμο που γίνεται φυσιολογικά στον συγκεκριμένο οργανισμό που χρησιμοποιείται.

Μειονεκτήματα της μεθόδου αποτελούν το υψηλό κόστος παραγωγής και η μικρή και ακάθαρτη ποσότητα προϊόντος.

Η μέθοδος της βιοσύνθεσης χρησιμοποιείται για την παρασκευή λιπαρών οξέων και χοληστερόλης επισημασμένων με ^{14}C από κύτταρα ήπατος αρουραίου. Το ισότοπο δίνεται στην καλλιέργεια των ηπατικών κυττάρων με τη μορφή άλατος $\text{K}_2^{14}\text{CO}_3$.

Ιδιαίτερη κατηγορία αποτελούν τα σκευάσματα της **ραδιοανοσοθεραπείας**. Για παράδειγμα σε σκεύασμα της κατηγορίας αυτής που επιτρέπει την στοχευμέ-

νη ραδιοανοσοθεραπεία των Β-κυττάρων του λεμφώματος μη Hodgkin, παράγεται με γενετική μηχανική ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικων χάμστερ. Το αντίσωμα αυτό μετά από επεξεργασία, συνδυάζεται με το ραδιονουκλίδιο Yttrium 90, ^{90}Y . Το ^{90}Y είναι ένα σπάνιο στοιχείο στην γη, παρουσιάζει μέσο χρόνο ζωής 64 ώρες και μέγιστη διείσδυση στον όγκο 11mm. Σε ανάλογο σκεύασμα ραδιοανοσοθεραπείας χρησιμοποιείται ραδιονουκλίδιο ^{131}I .

➤ **Επισήμανση «θερμού ατόμου»**

Αποτελεί μια μέθοδο που χρησιμοποιείται κυρίως σε ερευνητικό επίπεδο και όχι στην καθημερινή πράξη γιατί τα προϊόντα της παρουσιάζουν προβλήματα στην ραδιοχημική καθαρότητά τους.

3. Ταξινόμηση των ραδιοφαρμάκων

Τα ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα μπορούν να ταξινομηθούν με βάση τη χρήση τους στην Πυρηνική Ιατρική σε δύο κατηγορίες:

- **Διαγνωστικά**
- **Θεραπευτικά**

➤ **Διαγνωστικά**

Τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται για διαγνωστικούς σκοπούς είναι ραδιοσημασμένα με κάποιο ενεργό ισότοπο. Τα ραδιοϊσότοπα εκπέμπουν ακτινοβολία γ. Η μέτρηση έξω από το σώμα της ακτινοβολίας που εκπέμπεται δίνει τη δυνατότητα για την εκτίμηση της εντόπισης του ραδιοφαρμακευτικού σκευάσματος στον εξεταζόμενο και την απόκτηση έτσι μιας εικόνας για την λειτουργία του οργάνου ή του ιστού που εξετάζεται. Ο προσδιορισμός της ακτινοβολίας μπορεί να γίνει και σε διάφορα βιολογικά υγρά όπως ορός, ούρα, κλπ., μακριά από το άτομο που εξετάζεται.

Η χρήση των ραδιοφαρμάκων (ραδιοϊσοτόπων), έχει μεγάλη εφαρμογή σε μια μεγάλη ομάδα παρακλινικών εξετάσεων που είναι γνωστές με το όνομα σπινθηρογραφήματα, από την καταγραφή των σπινθηρισμών της ακτινοβολίας. Τα σπινθηρογραφήματα από την κατανομή του ραδιοϊσοτόπου σε ένα όργανο, μπορούν να δώσουν μια εικόνα της μορφολειτουργικής κατάστασης του οργάνου, σαν αποτέλεσμα της καταγραφής των σπινθηρισμών πάνω σε ένα ειδικό φιλμ. Έτσι μπορούν να απεικονίσουν τα μορφώματα όπως κύστεις, νεοπλάσματα, κλπ., που πιθανά βρίσκονται στο όργανο.

➤ Θεραπευτικά

i. Κλασσική ραδιοφαρμακευτική θεραπεία

Τα ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά στις περιπτώσεις που είναι χρήσιμο να υπάρχει μια ραδιενεργή πηγή μέσα στον οργανισμό και να ακτινοβολεί συνέχεια και εκλεκτικά ένα στόχο. Η χρήση αυτών των σκευασμάτων είναι διαδεδομένη σε πολλές μορφές νεοπλασμάτων. Οι υψηλές δόσεις ακτινοβολίας είναι περισσότερο κυτταροτοξικές καθώς προκαλούν αυτόματα «σπασίματα» στα μόρια του DNA.

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα θεραπείας με ραδιοφάρμακα στην Πυρηνική ιατρική είναι η θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς με ραδιενεργό ^{131}I , το οποίο λαμβάνεται με μορφή κάψουλας από το στόμα και συγκεντρώνεται εκλεκτικά στον θυρεοειδή. Η διάσπαση του ^{131}I παράγει φωτόνια και ηλεκτρόνια. Στην διάγνωση ενδιαφέρουν τα φωτόνια, αλλά στην θεραπεία τα ηλεκτρόνια. Τα ηλεκτρόνια λόγω του μικρού τους βεληνεκούς εναποθέτουν την ενέργειά τους τοπικά, καταστρέφοντας τα καρκινικά κύτταρα του θυρεοειδούς, ενώ προκαλούν πολύ μικρή βλάβη στους γειτονικούς ιστούς.

ii. Ραδιοανοσοθεραπεία

Μια ιδιαίτερη κατηγορία αποτελούν οι ενώσεις φαρμακευτικά σκευάσματα της **ραδιοανοσοθεραπείας (RIT)**, όπου αντισώματα συνδέονται με ραδιονουκλίδια. Στην κλασσική ραδιοθεραπεία παρέχονται απευθείας σχετικά υψηλές δόσεις ακτινοβολίας για μικρή περίοδο, ενώ στην ραδιοανοσοθεραπεία το μέγιστο της δόσης είναι χαμηλότερο, αλλά η ακτινοβολία παρέχεται συνέχεια για ημέρες ή εβδομάδες και μειώνεται καθώς η επίδραση του ραδιονουκλιδίου μειώνεται. Η ραδιοανοσοθεραπεία έχει ραδιολυτικό μηχανισμό στόχευσης και καταστροφής των καρκινικών κυττάρων όπως για παράδειγμα, οι αιματολογικές κακοήθειες που είναι ευαίσθητες στην ακτινοβολήση. Το διεισδυτικό αποτέλεσμα της ραδιοθεραπείας επιτρέπει την θεραπεία ογκωδών μαζών και άσχημα διηθημένων όγκων, αφού τα συγκεκριμένα κακοήγη κύτταρα που είναι απρόσιτα στο αντίσωμα, μπορούν να καταστραφούν σε μια απόσταση από την ραδιο-ιονισμένη πηγή.

4. Χρήση ραδιοφαρμάκων

Κατανομή των ραδιοφαρμάκων στον οργανισμό

Τα ραδιοφάρμακα εισάγουν στο σώμα του ασθενή ραδιοϊσότοπα, με ένεση, κατάποση ή εισπνοή.

Ένα ραδιοφαρμακευτικό σκεύασμα μετά την είσοδό του στον οργανισμό κατανέμεται στα διάφορα μέρη του οργανισμού σαν αποτέλεσμα των φυσικοχημικών ιδιοτήτων του. Η χορήγηση ενός ραδιοφαρμακευτικού σκευάσματος ουσιαστικά εκμεταλλεύεται φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού, στις οποίες το ραδιο-

φάρμακο παρεμβάλλεται σε πολύ μικρές δόσεις. Η δόση στην πυρηνική ιατρική αναφέρεται στην ενέργεια που απορροφά το σώμα του ασθενή λόγω της ακτινοβολήσης από το ραδιοϊσότοπο που του χορηγήθηκε. Ο χρόνος παραμονής του αποτελεί τον κύριο παράγοντα ο οποίος καθορίζει την εντόπιση του φαρμάκου.

Τα ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται στις εξετάσεις ή τις θεραπείες παρουσιάζουν ένα φυσικό χρόνο ημιζωής του ραδιοϊσοτόπου, ο οποίος αναφέρεται και σαν υποδιπλασιασμός. Δύο άλλα μεγέθη που υπολογίζονται είναι ο βιολογικός και ο ενεργός χρόνος υποδιπλασιασμού.

Βιολογικός χρόνος υποδιπλασιασμού (T_b) του ραδιοφαρμάκου είναι ο χρόνος στον οποίο παραμένει στο σώμα στο μισό της αρχικής του ποσότητας, λόγω αποβολής του αποκλειστικά με βιολογικούς μηχανισμούς, όπως με αποβολή μέσω των ούρων.

Ενεργός χρόνος υποδιπλασιασμού (T_e) του ραδιοφαρμάκου είναι ο χρόνος στον οποίο ελαττώνεται το μισό η χορηγηθείσα ποσότητα του ραδιοφαρμάκου στον οργανισμό και εξαρτάται από τον φυσικό και τον βιολογικό χρόνο. Ο ενεργός χρόνος υποδιπλασιασμού του ραδιοφαρμάκου είναι πάντοτε μικρότερος από τον φυσικό και τον βιολογικό χρόνο.

Οι μηχανισμοί κατανομής περιλαμβάνουν τους τρόπους με τους οποίους εντοπίζονται τα διάφορα ραδιοφαρμακευτικά στους ιστούς, και είναι μηχανισμοί:

- **Διάχυσης**
- **Ενεργητικής μεταφοράς**
- **Φαγοκυττάρωσης**
- **Αποκλεισμού τριχοειδών**

Όταν ο ασθενής έχει λάβει ραδιοφάρμακο πρέπει να αντιμετωπίζεται σαν πηγή ραδιενέργειας και απαιτείται η ειδική μεταχείρισή του, τόσο κατά την διάρκεια της εξέτασης ή θεραπείας, όσο και κατά την επιστροφή στο σπίτι και την εργασία του.

Χρήση μερικών ραδιοφαρμάκων αναφέρεται παρακάτω:

1) Διάλυμα Ιωδιούχου νατρίου ^{131}I (^{131}I -Sodium iodide)

Το ραδιενεργό ιώδιο ^{131}I παρασκευάζεται σε πυρηνικό αντιδραστήρα από το ^{130}Te . Με τη μορφή του αλατιού ιωδιούχου νατρίου ^{131}I , κυκλοφορεί σε ενέσιμο διάλυμα για ενδομυϊκή χορήγηση σε δόσεις 5-15 μCi για τη μελέτη της μορφής και της λειτουργίας του θυρεοειδή αδένα.

Ο θυρεοειδής παράγει δύο δραστικές ορμόνες την τριιωδοθυρονίνη T_3 και την θυροξίνη T_4 , οι οποίες στο μόριό τους περιέχουν τρία και τέσσερα άτομα ιωδίου αντίστοιχα. Εάν στο ιώδιο που κυκλοφορεί στον οργανισμό υπάρχει και μια ποσότητα ^{131}I , τότε θα παραληφθεί από τα κύτταρα του αδένα μαζί με το μη ραδιενεργό ιώδιο. Η ακτινοβολία γ αυτού του ^{131}I θα είναι ανάλογη με την κατανομή του στον αδένα, οπότε έτσι έχουμε και μια έμμεση εικόνα της λειτουργίας του.

2) Διάλυμα πυροφωσφορικού νατρίου -Τεχνητίου 99m (^{99m}Tc Pyrophosphate)

Το ^{99m}Tc είναι θυγατρικό ραδιοϊσότοπο του ^{99}Mo και χωρίζεται από αυτό με τη

μέθοδο της εκχύλισης ή με τη μέθοδο της γεννήτριας.

Η παρασκευή του σκευάσματος γίνεται από έτοιμο μίγμα πυροφωσφορικού νατρίου και χλωριούχου κασσίτερου σε κατάλληλο pH. Η επισήμανση γίνεται με προσθήκη $^{99m}\text{TcO}_4^-$ σε φυσιολογικό ορό. Αυτό που παράγεται είναι ένα άχρωμο διάλυμα.

Το διάλυμα αυτό χρησιμοποιείται για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση του σκελετού σε δόσεις 10-15 mCi.

Η χρήση αυτού του σκευάσματος γίνεται επειδή παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στην απεικόνιση αλλαγών στην μεταβολική δραστηριότητα των διαφόρων τμημάτων του σκελετού. Έτσι είναι δυνατή η μελέτη σε πρωτογενή νεοπλασμάτα των οστών, σε μεταστάσεις διαφόρων καρκινωμάτων στα οστά, σε οστεομυελίτιδες, κλπ., πολύ πριν δώσουν συμπτώματα.

3) Κοβάλτιο (^{60}Co)

Το ^{60}Co παράγεται σε πυρηνικό αντιδραστήρα. Έχει χρόνο ημιζωής $T_{1/2} = 5.25$ χρόνια. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία διαφόρων όγκων με εμφύτευση μέσα σε αυτούς μέσω συρμάτων, βελονών ή κομματιών κοβαλτίου, τα οποία ακτινοβολούν εσωτερικά τους όγκους νεκρώνοντας τα νεοπλασματικά κύτταρα.

5. Έλεγχος και Φύλαξη Ραδιοφαρμάκων

Για να διαπιστωθεί η καταλληλότητα ενός ραδιοφαρμάκου προκειμένου να χορηγηθεί σε ασθενή, το προϊόν υποβάλλεται σε ελέγχους διαφόρων ιδιοτήτων του, οι οποίοι περιλαμβάνουν :

- **Χημική καθαρότητα**, που γίνεται με μεθόδους αναλυτικής χημείας και αναφέρεται στο ποσοστό ραδιοφαρμάκου που βρίσκεται στην ολική μάζα με την επιθυμητή χημική μορφή.
- **Ραδιοχημική καθαρότητα**, που γίνεται με ηλεκτροφόρηση ή χρωματογραφία και αναφέρεται στην ολική ποσότητα ραδιενέργειας που βρίσκεται στην καθορισμένη χημική μορφή του ραδιοφαρμάκου
- **Ραδιοϊσοτοπική καθαρότητα**. Κατά την παρασκευή ορισμένων ισοτόπων, είναι αδύνατο να ληφθεί τελείως καθαρό ισότοπο. Η έλλειψη ραδιοϊσοτοπικής καθαρότητας μπορεί να προκαλέσει αύξηση της απορροφούμενης δόσης ακτινοβολίας στον ασθενή, ιδιαίτερα όταν οι προσμείξεις είναι μακρόβια ραδιοϊσότοπα και καθελώνονται σε ορισμένα όργανα.
- **Βιολογικό έλεγχο**, όπου ελέγχονται για παρουσία τοξικών ουσιών ή μικροοργανισμών, πυρετογόνων, καθώς και το pH.

Τα ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα φυλάσσονται σε αεροστεγή περιέκτη και σε κατάλληλους χώρους, θωρακισμένες κρύπτες φύλαξης, ώστε να προστατεύεται το προσωπικό από την ακτινοβολή σύμφωνα με τους διεθνείς κανόνες αποθή-

κευσης ραδιενεργών ουσιών.

Κατά τη διάρκεια της διατήρησης οι περιέκτες και τα διαλύματα μπορεί να αποκτήσουν σκοτεινό χρώμα λόγω της ακτινοβολίας. Το σκοτεινό χρώμα δεν σημαίνει και υποβάθμιση του σκευάσματος.

Τα ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα προορίζονται για χρήση μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΙΚΟΣΤΟ

ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΑ

1. Γενικά

Τα αερολύματα είναι κολλοειδή συστήματα διασποράς που αποτελούνται από πολύ μικρά στερεά ή υγρά σωματίδια διεσπαρμένα σε ένα αέριο. Τα φαρμακευτικά αερολύματα περιέχουν ένα διάλυμα, γαλάκτωμα ή εναιώρημα μιας φαρμακολογικής δραστικής ουσίας μέσα σε έναν περιέκτη υπό πίεση. Αποτελούν ειδικές φαρμακοτεχνικές μορφές, στις οποίες υγρά φαρμακευτικά παρασκευάσματα κλείνονται μέσα σε περιέκτες υπό πίεση και από όπου εκτοξεύονται δόσεις φαρμάκου μετά από πίεση ειδικής βαλβίδας. Στη μορφή των αερολυμάτων το περιεχόμενο εκτοξεύεται λόγω της πίεσης την οποία εξασκεί το πεπιεσμένο ή το υγραποποιημένο αέριο που βρίσκεται μέσα στον περιέκτη. Τα φάρμακα ανάλογα με τον προορισμό της χρήσης τους μπορεί να εξωθούνται με την μορφή λεπτότατων σταγονιδίων, υγρών ή ξηρών σωματιδίων σκόνης ή αφρού. Ο περιέκτης είναι ένα γυάλινο, μεταλλικό ή πλαστικό δοχείο στην κορυφή του οποίου προσαρμόζεται ένα πώμα με βαλβίδα και σωλήνα ο οποίος εφάπτεται στο περιεχόμενο του περιέκτη.

Με την μορφή αερολυμάτων χορηγούνται προϊόντα πρώτων βοηθειών, τοπικά αναισθητικά, αντιβακτηριδιακά, φάρμακα για την καταπολέμηση του άσθματος, της στηθάγχης και της ημικρανίας, προστατευτικές αλοιφές, επίδεσμοι και ρινικά ψεκάσματα.

Τα αερολύματα σαν μορφή χορήγησης φαρμάκου παρουσιάζουν πλεονεκτήματα απέναντι σε άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές. Μερικά από αυτά είναι:

- 1) Μετά από τη λήψη μιας δόσης, το προϊόν διατηρείται καθαρό μέχρις ότου χρησιμοποιηθεί όλο το περιεχόμενο και αποφεύγεται η δυνατότητα μόλυνσης του υπολοιπού φαρμάκου από το περιβάλλον. Αυτό είναι σημαντικό ιδιαίτερα για παρασκευάσματα που προορίζονται για παθήσεις της ρινοφαρυγγικής κοιλότητας.
- 2) Το δραστικό συστατικό δεν προσβάλλεται από το οξυγόνο της ατμόσφαιρας ή/και από την υγρασία και εξασφαλίζεται η σταθερότητα του, όπως όταν πρόκειται για σκευάσματα πενικιλίνης, επινεφρίνης, βιταμινών, κλπ.
- 3) Όταν είναι απαραίτητη η αποστείρωση του δραστικού συστατικού, αυτό αποστειρώνεται και παραμένει στείρο χωρίς να επιμολύνεται από μικροοργανι-

σμούς μέχρι να καταναλωθεί πλήρως.

- 4) Το μέγεθος των σωματιδίων της διεσπαρμένης φάσης μπορεί να ρυθμιστεί σύμφωνα με τον σκοπό του σκευάσματος.
- 5) Το δραστικό συστατικό απελευθερώνεται ομοιόμορφα απευθείας στην πάσχουσα επιφάνεια όπου χρειάζεται, με ψεκασμό, σε ημίρρευστη μορφή ή στην μορφή ασταθούς ή μόνιμου αφρού. Αποτελεί ασφαλή τρόπο εφαρμογής του φαρμάκου στο δέρμα χωρίς να έρθει το χέρι σε επαφή με την επιφάνεια που πάσχει, ενώ η γρήγορη εξάτμιση του προωθητή προσφέρει ένα ευχάριστο ψυχρό συναίσθημα. Τα αερολύματα της αναπνευστικής οδού παρέχουν απευθείας μεταφορά του φαρμάκου τους πνεύμονες.

Για την συσκευασία μιας φαρμακοτεχνικής μορφής με τη μορφή αερολύματος απαιτούνται:

1. Ο περιέκτης από λευκοσίδηρο, αλουμίνιο, γυαλί ή πλαστικό
2. Η βαλβίδα με σωλήνα ανόδου και κεφαλή ψεκασμού
3. Το προστατευτικό κάλυμμα
4. Ο προωθητής (το προωθητικό αέριο)
5. Τα έκδοχα
6. Το δραστικό συστατικό που βρίσκεται σε διασπορά.

2. Προωθητές

Η πίεση μέσα σε ένα αερόλυμα αποτελεί ουσιαστικό στοιχείο του τρόπου λειτουργίας της συσκευής και ρυθμίζεται από τον τύπο και την ποσότητα του προωθητή που επιλέγεται. Οι προωθητές προορίζονται να αναγκάσουν τη δραστική ουσία να εξέλθει από τον υποδοχέα. Λειτουργούν σαν την καρδιά κάθε αερολύματος. Ο ρόλος των προωθητών είναι να:

- α) δίνουν την απαιτούμενη δύναμη για την εξώθηση του προϊόντος από τον περιέκτη.
- β) δρουν σαν παράγοντες διάλυσης, εναιώρησης ή αραίωσης της δραστικής ουσίας
- γ) χαρακτηρίζουν συνήθως την σύσταση του προϊόντος όταν ανοίξει η βαλβίδα και το προϊόν εγκαταλείψει τον περιέκτη όπως υγρό, σκόνη αφρός, κρέμα.

Κάθε προωθητικό αέριο πρέπει να εκπληρώνει ορισμένες προϋποθέσεις:

- ⇒ Να είναι συμβατό με την δραστική ουσία
- ⇒ Να μην διαβρώνει τον υποδοχέα ή την βαλβίδα
- ⇒ Να μην είναι τοξικό ή ερεθιστικό
- ⇒ Να μην αναφλέγεται στην συγκέντρωση που χρησιμοποιείται

Σαν προωθητές μπορούν να χρησιμοποιηθούν **υγροποιημένα ή πεπιεσμένα αέρια**. Τα υγροποιημένα αέρια παρουσιάζουν το πλεονέκτημα ότι διατηρούν σταθερή την πίεση στο εσωτερικό του περιέκτη, ενώ στα πεπιεσμένα αέρια παρατηρείται συνέχεια πτώση της πίεσης παράλληλα με την χρήση του περιεχομένου τους.

Στην κατηγορία των υγροποιημένων αερίων ανήκουν διάφοροι υδρογονάνθρακες. Στην κατηγορία των πεπιεσμένων αερίων περιλαμβάνονται κυρίως το άζωτο, το διοξείδιο του άνθρακα (CO_2) και το πρωτοξείδιο του αζώτου.

Σε λίγες περιπτώσεις χρησιμοποιείται ένα μόνο αέριο σαν προωθητής, ενώ συνήθως χρησιμοποιούνται μίγματα αυτών για να επιτυγχάνονται οι επιθυμητές προδιαγραφές όπως η τάση ατμών, η διαλυτική ισχύς, η πυκνότητα, η ευφλεκτότητα.

A. Υγροποιημένα αέρια

Απαραίτητη προϋπόθεση για να χρησιμοποιηθεί ένα αέριο σαν προωθητής είναι:

- Να είναι αέριο στη θερμοκρασία δωματίου και την ατμοσφαιρική πίεση.
- Να μπορεί να υγροποιηθεί εύκολα με ελάττωση της θερμοκρασίας κάτω από το σημείο ζέσης ή με αύξηση της πίεσης.

Τα υγροποιημένα αέρια χρησιμοποιούνται ευρύτατα σαν προωθητές, γιατί έχουν τα παρακάτω πλεονεκτήματα:

- 1) Είναι ανενεργά και μη τοξικά
- 2) Διατηρούν την πίεση στο εσωτερικό του περιέκτη σταθερή, πράγμα που δεν συμβαίνει στη περίπτωση των πεπιεσμένων αερίων.

Από τα υγροποιημένα αέρια χρησιμοποιούνται περισσότερο οι φθοριωμένοι υδρογονάνθρακες (H/C) επειδή δεν είναι αναφλέξιμοι σε αντίθεση με τους απλούς H/C που είναι πολύ εύφλεκτοι. Οι φθοριωμένοι υδρογονάνθρακες δεν είναι τοξικοί και είναι αέρια στους $20^{\circ}\text{--}22^{\circ}\text{C}$ και υπό κανονική πίεση. Υγροποιούνται μετά από κατάψυξη σε θερμοκρασίες κάτω από το σημείο ζέσης τους, ή με συμπίεση στην θερμοκρασία δωματίου.

Επειδή οι προωθητές είναι συγχρόνως και διαλύτες του δραστικού συστατικού, γι' αυτό η διαλυτική ικανότητα του προωθητή θεωρείται σημαντική.

Επίσης σημαντικό ρόλο παίζει η τάση των ατμών του προωθητή. Όταν ένα υγροποιημένο αέριο ή μίγμα αερίων, τα δραστικά συστατικά και τα έκδοχα σφραγίζονται σε ένα περιέκτη, επέρχεται ισορροπία μεταξύ της υγρής και της αέριας φάσης, λόγω της τάσης των ατμών που ασκούν πίεση προς όλες τις κατευθύνσεις άρα και στην επιφάνεια του υγρού. Η τάση των ατμών στα υγροποιημένα αέρια είναι ανεξάρτητη από την χρησιμοποιούμενη ποσότητα αυτού αλλά επηρεάζεται από την μεταβολή της θερμοκρασίας. Όταν η βαλβίδα του περιέκτη πιέζεται, η εσωτερική πίεση αναγκάζει την υγρή φάση να εξέλθει στην ατμόσφαιρα συμπαρασύροντας τις άλλες ουσίες είναι διαλυμένες ή διεσπαρμένες σε αυτήν. Ο προωθητής ερχόμενος σε επαφή με τον αέρα εξατμίζεται αμέσως λόγω απότομης μείωσης της πίεσης, αλλά τα υπόλοιπα συστατικά παραμένουν με την μορφή λεπτών σταγονιδίων ή στερεής σκόνης.

B. Πεπιεσμένα αέρια

Στα φαρμακευτικά αερολύματα τα πεπιεσμένα αέρια που χρησιμοποιούνται κυρίως είναι το άζωτο, το διοξείδιο του άνθρακα (CO_2) και το πρωτοξείδιο του αζώτου. Όταν επιλέγεται πεπιεσμένο αέριο σαν προωθητής απαιτούνται υψηλότερες πιέσεις στους περιέκτες. Η πίεση του πεπιεσμένου αερίου εξαρτάται από τη θερμοκρασία του. Πλεονέκτημα των πεπιεσμένων αερίων είναι ότι αποτελούν χημικά αδρανείς ουσίες, γεγονός το οποίο διευκολύνει την επιλογή τους σε ειδικές περιπτώσεις που μορφοποιούνται ευαίσθητα υλικά.

Βασικά μειονεκτήματά τους αποτελούν το γεγονός ότι δεν προσφέρονται σαν μέσα διάλυσης και αραίωσης και ότι κατά την χρήση τους παρατηρείται σταθερή πτώση της πίεσης καθώς ελαττώνεται η ποσότητα του αερίου

Πλεονεκτήματα του αερίου αζώτου, αποτελούν η ουδέτερη συμπεριφορά του προς τα διάφορα προσθετικά και η προστατευτική του επίδραση στην οξείδωση των προϊόντων. Παράλληλα είναι άοσμο, άγευστο και δεν επηρεάζει το προϊόν. Τα άλλα αέρια όπως το διοξείδιο του άνθρακα και το οξείδιο του αζώτου που διαλύονται λίγο στην υγρή φάση, επιλέγονται όταν επιθυμείται να εκδιώκονται από τον περιέκτη τα πρόσθετα και να επιτυγχάνεται ψεκασμός ή άφρισμα.

3. Περιέκτες

Είναι κυλινδρικά δοχεία με ειδικές απαιτήσεις αντοχής σε πιέσεις μεγαλύτερες από την ατμοσφαιρική και ανθεκτικά στη διάβρωση. Στους περιέκτες προσαρμόζονται βαλβίδες που αποτελούνται από διάφορα κατάλληλα τμήματα, ώστε μέσω αυτών να απελευθερώνονται οι δόσεις του φαρμάκου. Εκτός από τις συνήθεις βαλβίδες στα αερολύματα χρησιμοποιούνται και δοσομετρικές βαλβίδες οι οποίες απελευθερώνουν ορισμένη ποσότητα προϊόντος σε κάθε ψεκασμό και χρησιμοποιούνται κυρίως όταν πρόκειται για δραστικά φάρμακα. Το φαρμακοτεχνικό σκεύασμα δεν πρέπει να αλληλεπιδρά χημικά με τον περιέκτη ή τα μέρη που αποτελούν την βαλβίδα. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται κυρίως για την κατασκευή των βαλβίδων είναι πλαστικό, ελαστικό, αλουμίνιο και ανοξείδωτος χάλυβας.

Διάφορα υλικά χρησιμοποιούνται επίσης για τους περιέκτες των αερολυμάτων, όπως περιέκτες μεταλλικοί, γυάλινοι επικαλυμμένοι ή όχι και πλαστικοί.

1). Μεταλλικοί περιέκτες. Είναι δυνατόν να κατασκευασθούν από:

α) επικασσιτερωμένο χάλυβα. Οι περιέκτες αυτοί έχουν ραφή και συγκόλληση, κασσιτεροκόλληση και πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για οπές διαφυγής αερίου. Όταν απαιτείται ειδική προστασία της εσωτερικής επιφάνειας επικαλύπτεται κατάλληλα ώστε να εμποδιστεί η αλληλεπίδραση του περιέκτη με τα υλικά διαμόρφωσης του προϊόντος και οξείδωση. Οι περιέκτες αυτοί έχουν ελάχιστο κόστος.

β) από αλουμίνιο. Παρασκευάζονται χωρίς συρραφή, μονοκόμματοι, ώστε να μην εμφανίζουν ραφές και συγκολλήσεις. Αυτό τους δίνει το συγκριτικό πλεονέκτημα μεγαλύτερης ασφάλειας για διαρροές, ασυμβασίες και οξείδωση, σε σχέση με άλλους περιέκτες.

γ) από ανοξείδωτο χάλυβα, ατσάλι. Χρησιμοποιούνται για αερολύματα μικρού όγκου όπου απαιτείται χημική ανθεκτικότητα σε μεγάλο βαθμό αλλά έχουν μεγάλο κόστος.

Οι μεταλλικοί περιέκτες προστατεύονται από τη διάβρωση, είτε με προσθήκη κατάλληλων ουσιών όπως χρωμικά, φωσφορικά, πυριτικά ιόντα, είτε με ειδική κατεργασία με την οποία σχηματίζεται προστατευτική επίστρωση στην εσωτερική επιφάνεια του περιέκτη. Έτσι επιτυγχάνεται το υλικό του περιέκτη να μην επιδρά στο προϊόν.

2). Γυάλινοι περιέκτες

Παρουσιάζουν πολλά πλεονεκτήματα όπως αδράνεια, δεν αντιδρούν με το δραστικό συστατικό και δημιουργούν λιγότερα προβλήματα χημικής ασυμβατότητας, δεν διαβρώνονται, έχουν μεγαλύτερη ποικιλία μορφών και το περιεχόμενό τους είναι ορατό. Για τους λόγους αυτούς υπερέχουν για τα φαρμακευτικά αερολύματα. Είναι δυνατόν να καλύπτονται εσωτερικά από πλαστική επιφάνεια για να εξασφαλιστεί μεγαλύτερη χημική ανθεκτικότητα στα προϊόντα διαμόρφωσης. Δεν συνδυάζουν όμως την αντοχή και τα οικονομικά πλεονεκτήματα των περιεκτών από αλουμίνιο ή επικασσιτερωμένο χάλυβα.

3). Περιέκτες από πλαστικό.

Έχουν τα πλεονεκτήματα ασφάλειας των μεταλλικών περιεκτών και ταυτόχρονα είναι αδρανείς όπως οι γυάλινοι. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί χημική αλληλεπίδραση με τις φαρμακευτικές ουσίες που περικλείουν, γεγονός που επηρεάζει την απελευθέρωση του δραστικού συστατικού και μείωση της αποτελεσματικότητας του προϊόντος. Επίσης μπορεί να παρουσιάσουν προβλήματα αστάθειας σε υψηλές θερμοκρασίες.

Η επιλογή του περιέκτη ενός αερολύματος βασίζεται κατά περίπτωση στην προσαρμοστικότητα με τις συνθήκες παρασκευής, τις προδιαγραφές της πίεσης της συνταγής, την συμβατότητα των υλικών που διαμορφώνουν το προϊόν, το κόστος και την αισθητική του προϊόντος.

Πλήρωση των περιεκτών

Η πλήρωση των περιεκτών μπορεί να γίνει με ψύξη ή πίεση.

Πλήρωση υπό ψύξη

Με αυτήν την μέθοδο ο προωθητής και οι πρόσθετες ουσίες ψύχονται στους -35° έως -40°C , υγροποιείται ο προωθητής και στη συνέχεια το ψυχρό προϊόν μεταφέρεται στον περιέκτη στην θερμοκρασία αυτή και αμέσως τοποθετείται η βαλβίδα. Η μέθοδος δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν στο προϊόν περιέχονται πρόσθετες ουσίες όπως το νερό, οι οποίες στερεοποιούνται σε θερμοκρασίες -35° έως -40°C .

Πλήρωση υπό πίεση

Με την μέθοδο αυτή τοποθετούνται πρώτα οι πρόσθετες ουσίες στον περιέκτη και στη συνέχεια η βαλβίδα. Ο προωθητής εισέρχεται στο τέλος με πίεση της βελόνης της βαλβίδας.

4. Φαρμακευτικές εφαρμογές των αερολυμάτων

Τα φαρμακευτικά αερολύματα κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες:

A. Τα αερολύματα εσωτερικής χρήσης για εισπνοές από το στόμα, ρινικά και κοιλικά προϊόντα.

B. Τοπικής χρήσης, τα οποία χρησιμοποιούνται επάνω στο δέρμα, σε τραύματα ή επιθήλια.

A. Αερολύματα εσωτερικής χρήσης

Χρησιμοποιούνται στις στοματικές κοιλότητες δηλαδή σε παθήσεις της μύτης, του στόματος, του λαιμού καθώς και σε παθήσεις του κόλπου. Επίσης τα αερολύματα χρησιμοποιούνται ευρύτατα σε θεραπείες με εισπνοές. Παθήσεις όπως το βρογχικό άσθμα, το πνευμονικό εμφύσημα, ο βρογχόσπασμος αντιμετωπίζονται με τη χρήση αερολυμάτων. Πλεονεκτούν διότι το φάρμακο εισέρχεται βαθιά στην κοιλότητα, η δόση είναι ακριβής λόγω της δοσιμετρικής βαλβίδας και δεν υπάρχει πιθανότητα μόλυνσης του υπόλοιπου προϊόντος.

Επιπλέον, τα αερολύματα εσωτερικής χρήσης μετά από την απορρόφησή τους από τις πνευμονικές κυψελίδες μπορούν να ασκήσουν τη δράση τους σε ολόκληρο τον οργανισμό. Κατά την διαμόρφωση φαρμάκων σε ψεκαζόμενα εναιωρήματα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το μέγεθος και η ομοιομορφία του μεγέθους των σωματιδίων που ψεκάζονται για καθορίζουν το βάθος της διείσδυσης στις κυψελίδες των πνευμόνων, την διαλυτότητά τους και τον βαθμό απορρόφησης τους.

B. Αερολύματα τοπικής χρήσης

Μπορεί να είναι διαλύματα σκόνες ή αφροί. Πλεονεκτούν στο ότι μπορούμε γρήγορα και ομοιόμορφα να καλύψουμε απευθείας μεγάλες επιφάνειες χωρίς μεσολάβηση άλλων αντικειμένων.

Οι ψεκαστές των αφρών γενικά θεωρούνται γαλακτώματα προωθητή σε νερό, αφού οι φθοριωμένοι υδρογονάνθρακες είναι μη πολικοί διαλύτες που δεν διαλύονται στο νερό. Για τον σχηματισμό του γαλακτώματος χρησιμοποιούνται γαλακτωματοποιητές και άλλα έκδοχα σταθεροποίησης της διασποράς. Η ανακίνηση του περιέκτη πριν από κάθε χρήση θεωρείται απαραίτητη ώστε να διατηρηθεί η ομοιογένεια των δόσεων. Όταν η βαλβίδα πιέζεται το μίγμα εκβάλλεται στην ατμόσφαιρα, το αέριο εξατμίζεται και παραμένει υπόλειμμα με μορφή αφρού.

5. Έλεγχοι αερολυμάτων

Μετά την πλήρωση όλοι οι υποδοχείς ελέγχονται για στεγανότητα σε υδρόλουτρο στους 60°C. Στην υψηλή θερμοκρασία του περιβάλλοντος αυξάνεται η πίεση στον υποδοχέα. Μη αεροστεγή δοχεία αναγνωρίζονται εύκολα από φυσαλίδες που σχηματίζονται από το εξερχόμενο αέριο. Σε δείγματα ελέγχονται επίσης το βάρος του σκευάσματος και η λειτουργία της βαλβίδας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΙΚΟΣΤΟ ΠΡΩΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΝΑΝΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

1. Φαρμακευτική νανοτεχνολογία

Γενικά

Η **φαρμακευτική νανοτεχνολογία** αποτελεί ένα τομέα αιχμής για την ανάπτυξη νέων καινοτόμων φαρμακοτεχνικών προϊόντων με αυξανόμενες εφαρμογές. Η έρευνα και οι εφαρμογές τους αφορούν την ανακάλυψη και παρασκευή **νανοσωματιδίων** κατάλληλων σαν συστήματα μεταφοράς φαρμάκων για την θεραπευτική προσέγγιση διαφόρων ασθενειών όπως ο καρκίνος και οι γονιδιακές θεραπείες.

Στα συστήματα μεταφοράς που αναπτύσσει η φαρμακευτική νανοτεχνολογία σήμερα, περιλαμβάνονται τα **νανοσωματίδια** στα οποία ανήκουν τα **νανοσφαιρίδια** και οι **νανοκάψουλες** και τα **λιποσώματα**. Όλα αυτά αποτελούν **κολλοειδή σωματίδια**, τα οποία μεταφέρουν και αποδεσμεύουν μόρια βιολογικά δραστικών φαρμακευτικών ουσιών και σχηματίζουν **κολλοειδή συστήματα**.

Κολλοειδή θεωρούνται τα συστήματα εκείνα στα οποία τα **δισπαρμένα σωματίδια** έχουν μέγεθος το οποίο κυμαίνεται από **μερικά νανόμετρα** έως **μερικές χιλιάδες νανόμετρα**. Τα κολλοειδή χρησιμοποιούμενα σαν συστήματα μεταφοράς φαρμακευτικών ουσιών μπορούν να μεταβάλουν την κατανομή των φαρμάκων στον οργανισμό, να βελτιώσουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των φαρμάκων και παράλληλα να μειώσουν την τοξικότητά τους.

Στις αρχές του 20ου αιώνα έγινε η διάκριση μεταξύ των τύπων των κολλοειδών. Έτσι όταν το μέσο διασποράς είναι το νερό διακρίνονται σε δύο τύπους:

- **υδρόφιλα κολλοειδή** και
- **υδρόφοβα κολλοειδή**

Στα υδρόφοβα κολλοειδή η σταθερότητα του κολλοειδούς συστήματος οφείλεται στις απωστικές δυνάμεις μεταξύ των φορτισμένων σωματιδίων ώστε να απωθούνται μεταξύ τους και να διατηρούν σταθερή τη κατανομή τους στο σύστημα διασποράς. Στα υδρόφοβα κολλοειδή ανήκουν τα **νανοσωματίδια** και τα **λιποσώματα**, στα οποία προσθέτουμε ή δημιουργούμε φορτίο, ώστε να απωθούνται μεταξύ τους και να διατηρείται σταθερή η κατανομή τους.

Τα υδρόφιλα κολλοειδή είναι υδατοδιαλυτά μεγαλομόρια συνήθως πολυμε-

ρή. Τα σωματίδια του υδρόφιλου κολλοειδούς αλληλεπιδρούν με τα όρια του νερού και σχηματίζεται γύρω από την επιφάνειά τους μια επιφάνεια νερού, η οποία δεν επιτρέπει την συσσωμάτωση των σωματιδίων. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν στα βιολογικά συστήματα: οι **πρωτεΐνες**, τα **νουκλεϊκά οξέα** και οι **πολυσακχαρίτες**.

Τα κολλοειδή συστήματα κατατάσσονται επίσης σε δύο κατηγορίες:

- **Τα αντιστρεπτά ή αναστρέψιμα και τα**
- **Μη αντιστρεπτά ή μη αναστρέψιμα**

Τα **υδρόφοβα κολλοειδή** δηλαδή τα νανοσωματίδια και τα λιποσώματα, αποτελούν **μη αναστρέψιμα σταθερά συστήματα**, που απαιτούν ενέργεια για τον σχηματισμό τους.

Τα κολλοειδή σωματίδια αποτελούν συστήματα μεταφοράς και ελεγχόμενης αποδέσμευσης των φαρμάκων και βιολογικά δραστικών μορίων. Έχουν στόχο να μεταβάλουν την κατανομή των φαρμάκων και των βιολογικά δραστικών μορίων μέσα στο ανθρώπινο σώμα. Δεσμεύουν, μεταφέρουν και αποδεσμεύουν φαρμακευτικές ουσίες στον τόπο δράσης τους, ή στα κύτταρα στόχους, με σκοπό την αύξηση της φαρμακολογικής αποτελεσματικότητάς ή/και την ελάττωση της τοξικότητάς τους. Η αποτελεσματικότητα των σωματιδίων αυτών εξαρτάται από τις ιδιότητες της επιφάνειάς τους, αφού αυτή αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Τα κολλοειδή σωματίδια περιλαμβάνουν τα:

- **τα νανοσωματίδια** στα οποία ανήκουν τα **νανοσφαιρίδια** και οι **νανοκάψουλες** Αποτελούν **πολυμερή κολλοειδή συστήματα**, προϊόντα με μεγάλο μοριακό βάρος τα οποία παρασκευάζονται από επαναλαμβανόμενες μονάδες μονομερών.
- **τα λιποσώματα** που αποτελούν **λιπιδικά κολλοειδή συστήματα**, με βασικές δομές λιπίδια.

Οι δύο αυτές κατηγορίες συγκρινόμενα παρουσιάζουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα:

- Τα νανοσωματίδια, επειδή είναι κολλοειδή συστήματα που αποτελούνται από πολυμερή μόρια έχουν μεγαλύτερο μέγεθος από τα λιποσώματα, κολλοειδή που δημιουργούνται από λιπιδικά μόρια.
- Τα νανοσωματίδια παρουσιάζουν λόγω της δομής τους μεγαλύτερη σταθερότητα από εκείνη των αντίστοιχων λιπιδικών.
- Τα λιποσώματα, λιπιδικά κολλοειδή συστήματα, παρουσιάζουν μεγαλύτερη βιοσυμβατότητα από εκείνη των αντίστοιχων πολυμερικών.

Τα **νανοσφαιρίδια**, οι **νανοκάψουλες** και τα **λιποσώματα** μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλέβια, υποδόρια, ενδομυϊκά, διαδερμικά ή από το στόμα. Ωστόσο η πλέον ενδεδειγμένη οδός χορήγησής τους, είναι η ενδοφλέβια.

Τα κολλοειδή συστήματα μεταφοράς φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται ευρύτατα σε ασθένειες όπως οι ανθρακυκλίνες στον καρκίνο, τα πολυενικά αντιβιοτικά και η αμφοτερικίνη Β σε μολύνσεις από μύκητες, αποβαίνουν πολύ απο-

τελεσματικά λόγω της ελάττωσης της τοξικότητάς τους.

Προϊόντα βιοτεχνολογίας όπως πεπτίδια, πρωτεΐνες, γονίδια, ολιγονουκλεοτίδια, τα οποία είναι ευαίσθητα και διασπώνται στα βιολογικά υγρά, εγκλωβίζονται μέσα στα κολλοειδή σωματίδια και μεταφέρονται στον τόπο δράσης τους, βελτιώνοντας ακόμα και την είσοδό τους στα κύτταρα στόχους.

Τα νανοσωματίδια σε οφθαλμικά σκευάσματα διαπερνούν το επιθήλιο του κερατοειδή χιτώνα, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

2. Νανοσωματίδια: Νανοσφαιρίδια και νανοκάψουλες

Τα νανοσωματίδια αποτελούν στερεά πολυμερή σωματίδια με μέγεθος 10 έως 1000 νανόμετρα. Ένα νανόμετρο αντιστοιχεί σε 10^{-9} μέτρα, δηλαδή το μήκος 10 ατόμων υδρογόνου. Συγκριτικά ένα λευκοκύτταρο του αίματος έχει διάμετρο περίπου 10.000 νανόμετρα. Στα **νανοσωματίδια ανήκουν** τα **Νανοσφαιρίδια** και οι **Νανοκάψουλες**.

- Τα **νανοσφαιρίδια** αποτελούνται από μια μήτρα πολυμερούς
- Οι **νανοκάψουλες** αποτελούνται από μια δεξαμενή ή ένα σύστημα αποθήκευσης των μεταφερόμενων φαρμάκων, που μπορεί να είναι υδατικό ή ελαιώδες και περιβάλλεται από ένα λεπτό υμένα (μεμβράνη) πολυμερούς.

Τα **νανοσωματίδια** έχουν τη δυνατότητα:

- να εγκλωβίζουν φάρμακα ή βιολογικά δραστικές ουσίες
- να προσροφούν στην επιφάνειά τους φάρμακα ή βιολογικά δραστικές ουσίες
- να συνδέονται με χημικούς δεσμούς με φάρμακα ή βιολογικά δραστικές ουσίες

Τα νανοσωματίδια έχουν παρόμοιο μέγεθος όπως και τα άλλα κολλοειδή συστήματα δηλαδή τα λιποσώματα, αλλά παρουσιάζουν πλεονεκτήματα λόγω της σταθερότητάς τους. Επίσης λόγω του μικρού μεγέθους τους μπορούν να διαπερνούν τα τριχοειδή και να φθάνουν στα κύτταρα στόχους.

Αποτελούνται από βιοδιασπώμενα πολυμερή συνθετικά ή φυσικά όπως τα πολυακρυλικά, η ζελατίνη, το πολυγαλακτικό οξύ και τα συμπολυμερή του πολυγαλακτικού οξέος. Η χημική δομή των πολυμερών αλλά και ο τρόπος σύνδεσης των μονομερών μεταξύ τους, καθορίζει και την συμπεριφορά των νανοσωματιδίων. Τα πολυμερή μπορεί να έχουν ευθείες ή διακλαδισμένες αλυσίδες καθώς και διασταυρώσεις που δημιουργούν οι κλάδοι του πολυμερούς. Τα πολυμερή αυτά είναι βιοσυμβατά και αποικοδομήσιμα από τον ανθρώπινο οργανισμό.

Τα **νανοσωματίδια παρασκευάζονται** με πολυμερισμό των μονομερών και το φάρμακο που πρέπει να εγκλωβιστεί προστίθεται στο τέλος της διαδικασίας πολυμερισμού.

Οι ιδιότητες που χαρακτηρίζουν τα νανοσωματίδια και λαμβάνονται υπόψη κατά την παρασκευή τους, περιλαμβάνουν:

- Την βιοσυμβατότητα
- Το μέγεθος των σωματιδίων
- Το φορτίο και την μορφολογία της επιφάνειάς τους
- Την χημική τους σύσταση και το είδος του γαλακτωματοποιητή
- Την ικανότητα εγκλωβισμού του φαρμάκου
- Την ικανότητα ελεγχόμενης αποδέσμευσης και διατήρηση σταθερών επιπέδων του φαρμάκου στο σώμα
- Την σταθερότητα του προϊόντος
- Το βάρος και τον τύπο του πολυμερούς
- Το pH και την θερμοκρασία

Η λιποφιλικότητα των φαρμάκων και των βιοδραστικών ουσιών καθορίζει και τον τρόπο μεταφοράς τους από τα νανοσωματίδια, για παράδειγμα αν θα είναι εγκλωβισμένα στο εσωτερικό τους ή αν θα είναι προσροφημένα στην επιφάνειά τους.

Στην επιφάνεια των νανοσωματιδίων μπορεί να συνδέονται αντισώματα, πεπτίδια ή υδατάνθρακες και έτσι εξασφαλίζεται η στόχευση των κυττάρων, η αύξηση της αποτελεσματικότητας με ελάττωση της τοξικότητας του φαρμάκου.

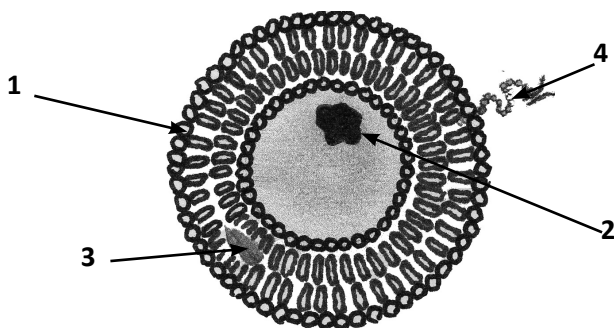
Παραδείγματα φαρμάκων που έχουν εγκλωβισθεί στο εσωτερικό νανοσωματιδίων αποτελούν τα αντικαρκινικά φάρμακα ταξόλη για τον καρκίνο του μαστού και από την κατηγορία των αντικαρκινικών ανθρακυκλινών η 5-φθοριοουρακίλη και η δοξορουβικίνη.

3. Λιποσώματα

Τα λιποσώματα ανήκουν στην κατηγορία λιπιδικών κολλοειδών συστημάτων μεταφοράς και ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκων και βιολογικά δραστικών μορίων. Είναι κλειστές σφαιρικές δομές που αποτελούνται από κυρτή λιπιδική διπλοστιβάδα η οποία δεσμεύει την φάση διασποράς στο εσωτερικό της. Η δομή των λιποσωμάτων έχει άμεση σχέση με το είδος και τη χημική δομή των λιπιδίων από τα οποία αποτελούνται. Το υδρόφιλο τμήμα τείνει να βρίσκεται σε επαφή με το νερό, ενώ ο υδρόφοβο προστατεύεται από αυτό και δημιουργεί την διπλοστιβάδα.

Τα λιποσώματα μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με το μέγεθος και τον αριθμό των λιπιδικών τους διπλοστιβάδων σε:

- Γιγάντια μονοστιβαδικά λιποσώματα, με διαστάσεις κυττάρου
- Μεγάλα πολυστιβαδικά λιποσώματα >1000 nm
- Ολιγοστιβαδικά λιποσώματα 100-1000 nm
- Μεγάλα μονοστιβαδικά λιποσώματα >100 nm
- Μικρά μονοστιβαδικά λιποσώματα 20-100 nm



Εικόνα 1.

Στην παραπάνω εικόνα απεικονίζεται ένα ανοσολιπόσωμα **(1)** με την λιπιδική διπλοστιβάδα.

Στο εσωτερικό του λιποσώματος **(2)** απεικονίζεται εγκλωβισμένο υδρόφιλο μόριο φαρμάκου

Στην λιπιδική διπλοστιβάδα **(3)** απεικονίζεται ενσωματωμένο λιπόφιλο μόριο φαρμάκου

Αντίσωμα συνδεδεμένο στα λιπίδια της μεμβράνης **(4)** ή την διπλοστιβάδα του λιποσώματος.

Παρασκευή των λιποσωμάτων

Τα υλικά παρασκευής των λιποσωμάτων είναι μια μεγάλη ποικιλία λιπιδίων και λιπιδικών μιγμάτων με κυριότερα τα φωσφολιπίδια. Τα φωσφολιπίδια λαμβάνονται συνθετικά ή από διάφορες φυσικές πηγές με ή χωρίς χοληστερόλη. Διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- Γλυκεροφωσφολιπίδια με αλκοόλη την γλυκερίνη
- Σφιγγοφωσφολιπίδια με αλκοόλη την σφιγγοσίνη.

Άλλες κατηγορίες λιπιδίων που συμμετέχουν στον σχηματισμό λιποσωμάτων είναι τα κεραμίδια και οι στερόλες. Συχνότερα χρησιμοποιούμενη είναι η χοληστερόλη η οποία συμβάλλει στη σταθεροποίηση των μεμβρανών των λιποσωμάτων.

Οι κυριότεροι παράγοντες που καθορίζουν τις ιδιότητες των λιποσωμάτων είναι εκτός από το είδος των λιπιδίων που τα αποτελούν, η συγκέντρωσή τους, ο αριθμός των στιβάδων τους, το φορτίο τους και η ικανότητα δέσμευσης νερού.

Η **παρασκευή των λιποσωμάτων** περιλαμβάνει τρία στάδια:

- i. Προετοιμασία της υδατικής και της λιπιδικής φάσης
- ii. Ενυδάτωση της λιπιδικής φάσης
- iii. Ρύθμιση του μεγέθους και της κατανομής των μεγεθών του λιποσωματικού παρασκευάσματος.

Για το δεύτερο στάδιο ενυδάτωσης της λιπιδικής φύσης μπορεί να εφαρμοσθεί μία από τις παρακάτω τεχνικές:

- Μετατροπή της λιπιδικής φάσης σε λεπτή σκόνη ή λιπιδική μεμβράνη και

στη συνέχεια ενυδάτωση

- Διάλυση των λιπιδίων σε οργανικό διαλύτη που δεν αναμειγνύεται με το νερό, προσθήκη της λιπιδικής φάσης και κατόπιν εξάτμιση του οργανικού διαλύτη υπό κενό, έτσι ώστε να γίνει σταδιακή αντικατάσταση της οργανικής από την υδατική φάση.
- Διάλυση των λιπιδίων σε οργανικό διαλύτη που αναμειγνύεται με το νερό, προσθήκη της οργανικής φάσης και στη συνέχεια απομακρύνεται ο οργανικός διαλύτης με αργή εξάτμιση υπό κενό.

Για το τρίτο στάδιο της ρύθμισης του μεγέθους των λιποσωμάτων χρησιμοποιούνται μια ή περισσότερες από τις τεχνικές που αναφέρονται στη συνέχεια:

- Με μηχανικές μεθόδους
 - Χρήση υπερήχων
 - Εξώθηση από πολυκαρβονικές μεμβράνες με το επιθυμητό μέγεθος πόρων
- Με φυσικοχημικές μεθόδους. Μεταβολή των φυσικών ιδιοτήτων της πολικής περιοχής των μορίων, που οδηγεί σε αλλαγή της οργάνωσης της λιπιδικής μεμβράνης
- Με μέθοδο ψύξης-θέρμανσης
- Με λυοφιλοποίηση

Η χημική σταθερότητα των λιποσωμάτων και επομένως και του συστήματος βιοδραστικό μόριο-λιπόσωμα εξαρτάται από την χημική σταθερότητα των μορίων που αποτελούν την λιπιδική διπλοστιβάδα. Επίσης η σταθερότητα έχει σχέση και με την χημική δομή και ιδιότητες του εγκλωβισμένου φαρμάκου. Οι μεταβολές που μπορούν να υποστούν τα λιπίδια που αποτελούν τα λιποσώματα εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το είδος των λιπιδίων και είναι:

- Οξειδώσεις
- Υδρολύσεις εστερικών δεσμών φωσφολιπιδίων, αμιδικών δεσμών σφιγγολιπιδίων

Η οξείδωση των λιπιδίων είναι πολύ σημαντικός παράγοντας για την αποτελεσματικότητά τους σαν φορείς μεταφοράς. Οι ακόρεστες αλυσίδες των λιπαρών οξέων των φωσφολιπιδίων είναι πιο ευαίσθητες στην οξείδωση σε σχέση με τις κορεσμένες αλυσίδες και η ευαισθησία αυξάνει, όσο αυξάνουν και οι διπλοί δεσμοί που υπάρχουν στο μόριο. Η ελαχιστοποίηση της διαδικασίας οξείδωσης γίνεται με κατάλληλα μέτρα κατά την διάρκεια της παρασκευής και κατά την αποθήκευσή τους. Οι προστατευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται είναι λιπόφιλα αντιοξειδωτικά τα οποία δρουν σαν παγίδες ελευθέρων ριζών, όπως οι τοκοφερόλες, παράγωγα του ασκορβικού οξέος, το βουτυλο-υδροξυτολουόλιο (BHT), βουτυλο-υδροξυ-ανισόλη (BHA), κλπ.

Εφαρμογές των λιποσωμάτων

Τα λιποσώματα αποτελούν ελκυστικά συστήματα μεταφοράς λόγω των φυσικοχημικών τους ιδιοτήτων, της βιοσυμβατότητας και βιοαποικοδομησιμότητάς

τους, τα μικρής ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού σε αυτά και της καλής διαλυτότητά στους στα βιολογικά υγρά.

Τα λιποσώματα δεν διαπερνούν το φυσιολογικό επιθήλιο των τριχοειδών, αλλά μόνο το επιθήλιο στο οποίο υπάρχουν μορφολογικές ανωμαλίες όπως αυτό που φλεγμαίνει ή των καρκινικών όγκων. Έτσι μεταφέρουν τα βιοδραστικά μόρια του φαρμάκου στους ιστούς που πάσχουν, μειώνοντας παράλληλα την τοξικότητά τους. Επομένως δεν μεταφέρουν μόνο το δραστικό μόριο, αλλά «αναγνωρίζουν» και τα κύτταρα στόχους. Για παράδειγμα μονοκλωνικά αντισώματα συνδεδεμένα με τα λιποσώματα αναγνωρίζουν συγκεκριμένους κυτταρικούς στόχους.

Παράδειγμα φαρμάκου μεταφερόμενο με λιποσώματα αποτελεί η αμφοτερίκη Β, η οποία με αυτόν τον τρόπο εμφανίζει ελάττωση της νευροτοξικότητας και νεφροτοξικότητάς της και αύξηση του θεραπευτικού δείκτη.

Από την κατηγορία των αντικαρκινικών ανθρακυκλινών η δοξορουβική και η νταουνομυκίνη χρησιμοποιούνται με φορέα λιποσώματα.

Στην επιφάνεια των λιποσωμάτων έχουν συνδεθεί επίσης και διάφορα αντισώματα με σκοπό την στόχευση συγκεκριμένων κυττάρων. Η χρήση **ανοσολιποσωμάτων** στον καρκίνο των ωοθηκών, έχει σαν αποτέλεσμα την βελτίωση της δράσης του αντικαρκινικού φαρμάκου, όχι μόνο σε σχέση με το ελεύθερο φάρμακο, αλλά και με το εγκλωβισμένο φάρμακο στα συμβατικά λιποσώματα. Τα ανοσολιποσώματα αυτά συνδέονται με εξειδικευμένα μονοκλωνικά αντισώματα, εναντίον αντιγόνων επιφανείας για τους καρκίνους των ωοθηκών. Έτσι ελαττώνεται η τοξικότητα στους υγιείς ιστούς και αυξάνει η αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Τα λιποσώματα χρησιμοποιούνται ακόμη στην έρευνα, σαν πρότυπα κυτταρικών μεμβρανών για την μελέτη διαφόρων μηχανισμών, όπως η υπεροξειδωση των λιπιδίων και η αντιοξειδωτική δράση φυσικών προϊόντων.

Επίσης, πολλά σκευάσματα περιέχουν λιποσώματα σαν φορείς δραστικών ουσιών με ενυδατικές, αντιγηραντικές και άλλες ιδιότητες. Τα λιποσώματα χρησιμοποιούνται ακόμα και χωρίς να περιέχουν εγκλωβισμένα φαρμακευτικά προϊόντα για την βελτίωση της αισθητικής, αλλά και της επούλωσης του δέρματος, ελαττώνοντας τη διαδερμική απώλεια νερού και αντικαθιστώντας κατεστραμμένα λιπίδια του δέρματος. Η χημική σύσταση των λιποσωμάτων που χρησιμοποιούνται στο δέρμα είναι η λεκιθίνη αυγού με ή χωρίς χοληστερόλη, αλλά και μίγματα κεραμιδίων, χοληστερόλης, λιπαρών οξέων και θειικής χοληστερόλης, που προσομοιάζουν σε σύσταση με αυτά του ανθρώπινου δέρματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΙΚΟΣΤΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

1. Συσκευασία και επιγραφή στον περιέκτη

Κατά την ανάπτυξη μιας φαρμακοτεχνικής μορφής, οι έρευνες για το υλικό της συσκευασίας δηλαδή τον **άμεσο περιέκτη ή άμεσο υποδοχέα**, είναι εξίσου σημαντικές με εκείνες που αποσκοπούν στην βελτιστοποίηση του περιεχομένου για την καλύτερη θεραπευτική προσφορά. Ο άμεσος περιέκτης είναι το περίβλημα που βρίσκεται σε επαφή με τη φαρμακευτική μορφή και από τα χαρακτηριστικά του εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό οι δυνατότητες σταθερότητας και διατήρησης του περιεχομένου. Ο περιέκτης πρέπει να προστατεύει πλήρως και να διατηρεί σταθερό το προϊόν κατά τις μετακινήσεις και τη φύλαξη του, όπως και να προστατεύει τα φωτοευαίσθητα προϊόντα από την υπεριώδη ακτινοβολία. Για αυτούς τους λόγους ο περιέκτης του φαρμάκου πρέπει να παρουσιάζει μερικά χαρακτηριστικά τα οποία είναι καθορισμένα:

- Να διατηρεί τα φυσικά χαρακτηριστικά της φαρμακοτεχνικής μορφής
- Να παρέχει στεγανότητα προς τον αέρα και την υγρασία
- Να παρέχει προστασία από το φως σε φωτοευαίσθητα σκευάσματα
- Να αποτελεί φραγμό απέναντι σε οποιαδήποτε εξωτερική μόλυνση
- Να μην επιδρά με κανένα τρόπο ούτε χημικά ούτε φυσικά με το περιεχόμενο

Επάνω **στον περιέκτη** πρέπει να είναι τοποθετημένη **ετικέτα** στην οποία αναγράφονται:

- Το όνομα του σκευάσματος.
- Το δραστικό συστατικό. Σε περίπτωση διαλύματος η % περιεκτικότητα σε δραστικό συστατικό ή η αναλογία του φαρμάκου σε ορισμένο όγκο διαλύματος. Στα ενέσιμα σκευάσματα η % περιεκτικότητα σε υγρά παρασκευάσματος ή σε ξηρές σκόνες, ή η ποσότητα του ενεργού συστατικού και ο όγκος υγρού που πρέπει να προστεθεί για να γίνει διάλυμα.
- Το όνομα του κατασκευαστή
- Η οδός χορήγησης

- Οι συνθήκες αποθήκευσης και η ημερομηνία λήξης.
- Ο αριθμός της παρτίδας.

2. Είδη άμεσων περιεκτών (άμεσοι υποδοχέων)

Στα διάφορα είδη των άμεσων περιεκτών περιλαμβάνονται:

1) Τα βάζα και τα βαζάκια

Είναι συνήθως ευρύστομοι κυλινδρικοί περιέκτες που κατασκευάζονται από γυαλί, μέταλλο, πλαστικό, ή ακόμα από χαρτί σε συνδυασμό με αλουμίνιο και πλαστικό. Το κλείσιμό τους ποικίλει, είναι βιδωτό, υπό πίεση ή αποσπώμενο. Μπορεί να περιέχουν δισκία, καψάκια, παστίλιες, σκόνες, κοκκία, αλλά και υγρά με υψηλό ιξώδες ή κρέμες.

2) Τα blister

Αποτελούν εύχρηστους άμεσους περιέκτες με βέλτιστα χαρακτηριστικά, μικρό όγκο και βάρος. Κατασκευάζονται από ένα φύλλο πλαστικού υλικού, πολυβινύλιο, πολυπροπυλένιο ή PVC, στο οποίο με θερμική χαλάρωση και πίεση με έμβολο δημιουργούνται οι θέσεις όπου θα συσκευαστούν οι φαρμακοτεχνικές μορφές. Κατόπιν σφραγίζεται με ένα φύλλο αλουμινίου ή πλαστικού υλικού. Σε αυτούς τους περιέκτες συσκευάζονται δισκία, καψάκια, υπόθετα, φιαλίδια ή σύριγγες μιας χρήσης ώστε το κάθε αντικείμενο να είναι ξεχωριστά από το άλλο. Έτσι το κάθε τεμάχιο αποκόπτεται από τα άλλα τα οποία συνεχίζουν να προφυλάσσονται από κάθε εξωτερική επίδραση.

3) Οι οβίδες

Κατασκευάζονται από μέταλλο, γυαλί ή από πλαστικό και χρησιμοποιούνται για προϊόντα υπό πίεση. Το περιεχόμενό τους είναι ανάλογο του προωθητικού αερίου και τον τύπο του σκευάσματος και μπορεί να είναι αερολύματα, κρέμες, υγρά, αφροί, σκόνες.

4) Οι φιάλες

Κατασκευάζονται από γυαλί ή πλαστικό, διαφέρουν από τα βάζα στο σχήμα του στομίου που είναι πολύ πιο στενό. Το κλείσιμό τους μπορεί να ποικίλει, να είναι βιδωτό, αποσπώμενο, ασφαλείας, με πώμα διάτρητο, ή πώμα υποδοχέα.

5) Οι φύσιγγες

Είναι κατασκευασμένες από γυαλί, έχουν ποικίλο σχήμα και διαστάσεις και κλείνονται με σύντηξη του γυαλιού. Το περιεχόμενό τους είναι κυρίως παρεντερικά σκευάσματα υγρά, σε σκόνη ή λυοφιλοποιημένα, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται σαν περιέκτες για σκευάσματα χορηγούμενα από το στόμα.

6) Τα φιαλίδια

Αυτά έχουν μικρές διαστάσεις και συνήθως έχουν ένα κλείσιμο με διατρητό πώμα ή αποσπώμενο.

7) Τα κουτιά

Είναι από αλουμίνιο ή πλαστικό και περιέχουν προϊόντα για χορήγηση από το στόμα όπως παστίλιες και καραμέλες.

8) Οι ψεκασθήρες

Κατασκευάζονται από πλαστικό, επιτρέπουν τον ψεκασμό υγρών ή σκονών και προορίζονται για τοπική χορήγηση.

9) Τύποι ή λωρίδες

Είναι παρόμοια συσκευασία με τα blister, όπου δύο εύκαμπτες μεμβράνες από πλαστικό περικλείουν την φαρμακοτεχνική μορφή που θα συσκευαστεί και συγκολλούνται μεταξύ τους. Το περιεχόμενο μπορεί να είναι είτε στερεό ή ημιστερεό αντικείμενο, όπως δισκία, καψάκια, υπόθετα, είτε φύσιγγες ή σύριγγες μιας χρήσης.

10) Τα σωληνάρια

Τα σκληρά σωληνάρια είναι από μέταλλο ή πλαστικό και χρησιμοποιούνται κυρίως για να περιέχουν δισκία. Τα εύκαμπτα σωληνάρια κατασκευάζονται από φύλλα κασσίτερου ή αλουμινίου ή πλαστικού και χρησιμοποιούνται για να περιέχουν κρέμες και αλοιφές. Όταν πρόκειται για σωληνάρια κασσίτερου ή αλουμινίου η εσωτερική επιφάνεια υφίσταται ειδική κατεργασία, ώστε το υλικό του περιέκτη να μην επιδρά στην αλοιφή.

3. Γυάλινοι περιέκτες

Το γυαλί αποτελείται βασικά από τετράεδρα οξειδίου του πυριτίου (SiO_2) στο οποίο προστίθενται και άλλα ανόργανα συστατικά όπως οξείδια του K, Na, Ca, Mg με σκοπό την τροποποίηση των ιδιοτήτων του, όπως το σημείο τήξης, το χρώμα, την διαύγεια και την τάση του να αντιδρά με υδατικά κυρίως διαλύματα.

Οι φαρμακοποιίες κατατάσσουν το γυαλί σε τέσσερεις τύπους I, II, III και NP. Οι τρεις πρώτοι επιλέγονται ανάλογα με τα συστατικά για παρεντερικά σκευάσματα, ενώ ο τελευταίος για σκευάσματα που χορηγούνται από στο στόμα ή για τοπική χρήση.

Ο τύπος I, το γυαλί από SiO_2 με πολύ μικρή περιεκτικότητα οξειδίων είναι χημικά ανθεκτικό, με μικρό συντελεστή διαστολής, κατάλληλο για όλα τα σκευάσματα και έχει μεγάλο κόστος.

Οι τύποι II και III περιέχουν οξείδια που κάνουν το γυαλί λιγότερο χημικά ανθεκτικό. Η προσθήκη οξειδίων των αλκαλίων δίνει γυαλί με αυξημένη αλκαλικό-

τητα και επιπλέον τα οξειδία αυτά μπορεί να αποχωρισθούν από το γυαλί κατά τη διάρκεια παρατεταμένης επαφής με υδατικά κυρίως διαλύματα. Αποτέλεσμα αυτού είναι η αύξηση του pH ή η συμμετοχή των οξειδίων σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Στον τύπο γυαλιού II ο κίνδυνος από την αλκαλικότητα του γυαλιού εξουδετερώνεται με τη χρήση περιεκτών με εσωτερική επικάλυψη η οποία αποαλκαλοποιεί την εσωτερική επιφάνεια του περιέκτη. Ο τύπος γυαλιού II επιλέγεται για διαλύματα με $\text{pH} < 7$, ενώ ο τύπος γυαλιού III συνήθως επιλέγεται για ελαιώδη διαλύματα και ξηρές σκόνες.

Η προστασία φωτοευαίσθητων ουσιών γίνεται με τη χρήση σκοτεινόχρωμου γυαλιού μέσω του οποίου δεν διέρχεται η αποσυνθετική υπεριώδης ακτινοβολία. Το σκοτεινό χρώμα επιτυγχάνεται με την προσθήκη οξειδίου του σιδήρου, αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ίχνη από αυτά είναι δυνατό να διέλθουν στο περιεχόμενο διάλυμα και να καταλύσουν χημικές αντιδράσεις.

Άλλα επιθυμητά χαρακτηριστικά των γυάλινων περιεκτών είναι η επαρκής φυσική αντοχή, η ικανότητα να αντιστέκονται στις μεταβολές πίεσης και θερμοκρασίας κατά την αποστείρωση και γενικά στις συνθήκες μεταχείρισης τους. Ακόμα απαιτείται διαύγεια για την παρατήρηση του περιεχομένου τους και ομοιόμορφες φυσικές διαστάσεις για να διευκολύνεται η λειτουργία των αυτόματων μηχανμάτων. Μειονεκτήματα των γυάλινων περιεκτών είναι η ευθραυστότητα και το βάρος τους.

4. Πλαστικοί περιέκτες

Οι πλαστικοί περιέκτες αποτελούνται από θερμοπλαστικά πολυμερή, δηλαδή πολυμερή που τήκονται σε υψηλότερες από τις συνηθισμένες θερμοκρασίες. Τα πολυμερή συνήθως είναι υδρογονάνθρακες οι οποίοι μπορεί να περιέχουν και άτομα αλογόνου όπως το πολυβινυλοχλωρίδιο, αλλά και πολυμερή πολυαιθυλενίου, πολυστυρενίου, πολυπυπροπυλενίου, ακρυλικά κλπ. Τα περισσότερα από τα πλαστικά που χρησιμοποιούνται στην ιατρική έχουν σχετικά μικρή περιεκτικότητα πρόσθετων ουσιών όπως πλαστικοποιητές, βελτιωτικά μηχανικών ιδιοτήτων, αντιοξειδωτικά, επειδή αυτές είναι δυνατόν να αποσπασθούν από το πλαστικό και να εισέλθουν στο προϊόν κατά τη διάρκεια της παραγωγής και της αποθήκευσης. Ο συνηθέστερος τρόπος αποστείρωσης των πλαστικών περιεκτών είναι με γ-ακτινοβολία. Τα πολυμερή από τα οποία αποτελούνται οι περιέκτες, επειδή περιέχουν μικρή ποσότητα πλαστικοποιητών, τήκονται σε υψηλές θερμοκρασίες και αντέχουν στις συνθήκες αποστείρωσης με αυτόκλειστο.

Οι πλαστικοί περιέκτες είναι ελαφροί και άθραυστοι και χρησιμοποιούνται ευρύτατα για πολλές φαρμακοτεχνικές μορφές, όπως ενέσιμα διαλύματα αλλά και οφθαλμικά διαλύματα, διότι με πίεση ενσταλάζονται οι σταγόνες στον οφθαλμό και δεν υπάρχει κίνδυνος μικροβιακής μόλυνσης του υπόλοιπου προϊόντος. Νεώτερα ακρυλικά πλαστικά υλικά που παρουσιάζουν μεγαλύτερη δια-

φάνεια, όπως περίπου το γυαλί, χρησιμοποιούνται για φύλαξη αίματος, ορών, κλπ.

5. Τύποι κλεισίματος των περιεκτών – πώματα

Το κλείσιμο είναι το στοιχείο που συμπληρώνει τον άμεσο περιέκτη ή υποδοχέα σφραγίζοντάς τον με τέτοιο τροπώστε να μην επιτρέπει την έξοδο του περιεχομένου, αλλά και να αποκλείει κάθε πιθανότητα εισόδου ξένων σωμάτων που θα μπορούσαν να μολύνουν ή να καταστρέψουν το περιεχόμενο. Το κλείσιμο πρέπει να είναι λειτουργικό και να έχει τη δυνατότητα να ανοίγει εύκολα ή να επιτρέπει την εύκολη πρόσβαση στο περιεχόμενο κατά τη χρήση.

Τέλος πρέπει να εγγυάται στον καταναλωτή ότι το προϊόν δεν έχει προηγούμενα χρησιμοποιηθεί και επιπρόσθετα πρέπει να είναι απόλυτα φανερό εάν το κλείσιμο έχει παραβιασθεί.

Τα κλεισίματα διακρίνονται στις παρακάτω κατηγορίες:

1) Κλείσιμο με αποσπώμενη κάψα

Η μεταλλική κάψα του κλεισίματος είναι εφοδιασμένη με ένα γλωσσίδιο που πρέπει να αποσπασθεί για να γίνει η εξαγωγή του υποκείμενου πώματος. Χρησιμοποιείται για φαρμακοτεχνικές μορφές εφάπαξ δόσεων ή σε φιαλίδια που έχουν πώμα-υποδοχέα.

2) Κλείσιμο με συστρεφόμενη κάψα

Αυτός ο τύπος λειτουργεί μόνο μηχανικά και η συσκευασία ανοίγει και κλείνει χωρίς αυτό να γίνεται φανερό. Χρησιμοποιείται για ευρύλαιμες φιάλες και για στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές πολλαπλών δόσεων.

3) Κλείσιμο με βιδωτή κάψα

Έχει παρόμοια χαρακτηριστικά με την προηγούμενη κατηγορία. Χρησιμοποιείται για περιέκτες με στενό λαιμό και για υγρές φαρμακοτεχνικές μορφές πολλαπλών δόσεων.

4) Κλείσιμο με βιδωτή κάψα ασφαλείας

Χρησιμοποιείται για περιέκτες μεταλλικού τύπου με στενό λαιμό ή για ευρύλαιμους πλαστικούς περιέκτες.

5) Κλείσιμο με σύντηξη

Πρόκειται για τον κλασικό τύπο κλεισίματος με τήξη του γυαλιού. Σε άλλους τύπους συσκευασίας που εφαρμόζεται η σύντηξη είναι το κλείσιμο των φακέλων διαφόρων μεγεθών και υλικών κατασκευής, καθώς και στον τύπο blister όπου τα δύο φύλλα πλαστού και αλουμινόχαρτου συντήκονται προκειμένου να σχηματίσουν σφραγισμένες κοιλότητες.

6) Κλείσιμο με κάψα και διάτρητο πώμα

Πρόκειται για το κλασικό κλείσιμο των φιαλιδίων που χρησιμοποιούνται για παρεντερική χρήση.

7) Κλείσιμο με βαλβίδα

Αυτός ο τύπος χρησιμοποιείται στις φαρμακοτεχνικές μορφές που βρίσκονται υπό πίεση.

8) Κλείσιμο με πώμα – υποδοχέα

Το πώμα υποδοχέας είναι ένα μικρό δοχείο που επιτρέπει τη φύλαξη ξεχωριστά από τον υγρό φορέα, μέχρι τη στιγμή της χρήσης, μερικά ή όλα τα δραστικά συστατικά μιας φαρμακοτεχνικής μορφής, που θα χορηγηθεί με τη μορφή διαλύματος ή εναιωρήματος.

6. Περιέκτες παρεντερικών σκευασμάτων

Οι περιέκτες των παρεντερικών σκευασμάτων πρέπει να διατηρούν το περιεχόμενο τους στείρο, ελεύθερο πυρετογόνων και εντελώς καθαρό μέχρι να χρησιμοποιηθεί. Επίσης πρέπει να έχουν ικανοποιητική εμφάνιση, να επιτρέπουν την παρατήρηση του περιεχομένου τους, να είναι ανθεκτικοί στις συνθήκες μεταχείρισης μέχρι την χρήση τους και τέλος να μην αντιδρούν με το περιεχόμενο τους. Οι περισσότεροι περιέκτες για παρεντερικά σκευάσματα είναι κατασκευασμένοι από γυαλί και κλείνονται είτε με τήξη του γυαλιού, είτε με ελαστικό ή πλαστικό πώμα.

Τα πλαστικά πολυμερή χρησιμοποιούνται επίσης για την κατασκευή περιεκτών ενέσιμων σκευασμάτων. Για την χορήγηση μεγάλου όγκου ενδοφλέβιων υγρών, όπως ορροί και παρεντερικά προϊόντα χρησιμοποιούνται ευλύγιστοι σάκοι από πολυβινυλοχλωρίδιο που προσφέρουν επιπλέον το πλεονέκτημα ότι δεν απαιτείται ανταλλαγή με αέρα για την ροή, επειδή καθώς το διάλυμα ρέει προς τα έξω, τα τοιχώματα του σάκου τείνουν να ενωθούν μεταξύ τους.

Οι περιέκτες ενέσιμων σκευασμάτων μιας δόσης, που σφραγίζονται με τήξη του γυαλιού υπό άσηπτες συνθήκες ονομάζονται φύσιγγες. Μετά το άνοιγμα της φύσιγγας (ή αμπούλας) το περιεχόμενο λαμβάνεται με αποστειρωμένη σύριγγα και το οποιοδήποτε υπόλειμμα στον περιέκτη απορρίπτεται και δεν χρησιμοποιείται. Ορισμένα ενέσιμα προϊόντα συσκευάζονται σε προ-γεμισμένες σύριγγες και συνοδεύονται από ειδικές οδηγίες χρήσης.

Όσον αφορά τους περιέκτες των ενέσιμων πολλαπλών δόσεων, η φαρμακοποιία απαιτεί να περιέχουν αντιμικροβιακά συντηρητικά για την αποφυγή μόλυνσης κατά την λήψη μιας δόσης.

Ο όγκος των ενέσιμων σκευασμάτων του εμπορίου κυμαίνεται από 0.5ml έως 1000ml. Όγκοι διαλυμάτων έως 100 ml συσκευάζονται σε φύσιγγες ή φιαλίδια

ενώ διαλύματα με μεγαλύτερο όγκο συσκευάζονται σε φιάλες ή πλαστικούς σάκους.

7. Ελαστικά πώματα

Τα ελαστικά πώματα που χρησιμοποιούνται για τη σφράγιση των στομιών φιαλιδίων και φιαλών που περιέχουν ενέσιμα σκευάσματα επιτρέπουν την είσοδο και την έξοδο της βελόνας της σύριγγας, χωρίς το σφραγισμένο δοχείο να χάσει την ακεραιότητα του και διαθέτουν κατάλληλο πορώδες, ώστε να μην επιτρέπεται η εύκολη μεταφορά υδρατμών και αερίων από μέσα προς τα έξω και αντίστροφα. Τα ελαστικά πώματα συγκρατούνται στον περιέκτη σε σταθερή θέση με επικαλύμματα από αλουμίνιο. Πρέπει να έχουν επαρκή ελαστικότητα για τέλεια εφαρμογή και παράλληλα όχι μεγάλη σκληρότητα ώστε να μπορεί να διατρηθεί εύκολα από υποδερμική βελόνα, χωρίς να χαθεί η ακεραιότητα του σφραγισμένου περιέκτη.

Το φυσικό ελαστικό αποτελείται βασικά από **ισοπρένιο** το οποίο αντικαθίσταται μερικά ή ολικά από συνθετικά πολυμερή τα οποία προστίθενται για βελτίωση των ιδιοτήτων των ελαστικών. Οι ουσίες αυτές δυνατόν να διέλθουν από το πλαστικό στο φαρμακευτικό προϊόν και να προκαλέσουν διάφορες αντιδράσεις. Για αυτό τα ελαστικά πώματα πρέπει να ελέγχονται για μία πιθανή αντίδραση με τα δραστικά συστατικά του περιέκτη. Ο έλεγχος της καταλληλότητας του ελαστικού πώματος για συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή περιλαμβάνει την εμβάπτιση και επώαση σε υψηλή θερμοκρασία και εξέταση κατά διαστήματα της σταθερότητάς τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- **Ανόργανος Χημεία**, Τόμος Α΄ Γενικών Μέρους, Α. Γρ. Γαληνού, εκδόσεις Γρ. Παρισιάνος, Αθήνα 1980
- **Ιατρική Φυσιολογία William F. Ganong 11^η έκδοση**, μετάφραση Β. Σπανού, εκδόσεις Γρ. Παρισιάνος, Αθήνα 1985
- **Ελληνική Φαρμακοποιία έκδοση IV**, Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Αθήνα 1989
- **Σημειώσεις Φαρμακευτικής Τεχνολογίας I**, Πέτρου Γιαμαλίδη, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 1992
- **Σημειώσεις Φαρμακευτικής Τεχνολογίας II**, Σταύρου Θ. Κατσιώτη, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 1989
- **Σημειώσεις Φαρμακευτικής Τεχνολογίας VI**, Υγρές και στείρες φαρμακευτικές μορφές- Συστήματα διασποράς, Σταύρος Μαλαματάρης, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 1992
- **Σημειώσεις Φαρμακευτικής Τεχνολογίας I**, Κωνσταντίνος Αυγουστάκης, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα 2001
- **Σημειώσεις Φαρμακευτικής Τεχνολογίας II**, Δ.Σ.Ιθακίσιος, Κ.Αυγουστάκης, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα 2001
- **Φαρμακευτική Τεχνολογία I**, Αρχές φαρμακευτικής φυσικής- Νανοτεχνολογίας, Γ.Θ. Παπαιωάννου, Κ.Ν.Δεμέτζος, Μ. Βλάχου – Κωνσταντινίδου, Αθήνα 2007
- **Εισαγωγή στο φάρμακο**, Γ. Αλεβιζόπουλος, Μ. Πάγκου, Μ. Παυλίδης, Μ. Φιλίανος, Β΄ τάξη Ενιαίου Πολυκλαδικού Λυκείου, εκδόσεις ΟΕΔΒ, Αθήνα 2001
- **Ανοσολογία**, Α. Καρακάση-Γαρδούνη, Χ. Α. Κατσούλας, Σ.Α. Μηχαηλίδης, 2^{ος} Κύκλος Ιατρικών-Βιολογικών εργαστηρίων ΤΕΕ, εκδόσεις ΟΕΔΒ, Αθήνα 2001
- **Μαθήματα Φαρμακευτικής Φυσικής και Φαρμακοτεχνίας**, Γ.Θ.Παπαιωάννου, Καθηγητής Φαρμακευτικής Παν/μιου Αθηνών, Αθήνα 2003.
- **Εθνικό συνταγολόγιο**, Έκδοση Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Αθήνα 2003
- **Φαρμακοτεχνία, Σημειώσεις Βοηθών Φαρμακείου**, Βασιλική Νικολοπούλου, Φαρμακοποιός Δ.Ε., Αθήνα 2007
- **Νέα Φαρμακολογία** και επιστημονικός οδηγός σκευασμάτων, Γ. Παπαχαρίσης, Αθήνα 2005
- **Σύγχρονη Φαρμακολογία** και επιστημονικός οδηγός σκευασμάτων, Γ. Παπαχαρίσης, Αθήνα 2008

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ

- Σημειώσεις ακτινοπροστασίας - Εκπαιδευτικό υλικό
eeae.gr/docs/edu/_info_ekpaideutiko%20yliko_nm_march2013

Βάσει του ν. 3966/2011 τα διδακτικά βιβλία του Δημοτικού, του Γυμνασίου, του Λυκείου, των ΕΠΑ.Λ. και των ΕΠΑ.Σ. τυπώνονται από το ΙΤΥΕ - ΔΙΟΦΑΝΤΟΣ και διανέμονται δωρεάν στα Δημόσια Σχολεία. Τα βιβλία μπορεί να διατίθενται προς πώληση, όταν φέρουν στη δεξιά κάτω γωνία του εμπροσθόφυλλου ένδειξη «ΔΙΑΤΙΘΕΤΑΙ ΜΕ ΤΙΜΗ ΠΩΛΗΣΗΣ». Κάθε αντίτυπο που διατίθεται προς πώληση και δεν φέρει την παραπάνω ένδειξη θεωρείται κλεψίτυπο και ο παραβάτης διώκεται σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 7 του νόμου 1129 της 15/21 Μαρτίου 1946 (ΦΕΚ 1946,108, Α').

Απαγορεύεται η αναπαραγωγή οποιουδήποτε τμήματος αυτού του βιβλίου, που καλύπτεται από δικαιώματα (copyright), ή η χρήση του σε οποιαδήποτε μορφή, χωρίς τη γραπτή άδεια του Υπουργείου Παιδείας, Έρευνας και Θρησκευμάτων / ΙΤΥΕ - ΔΙΟΦΑΝΤΟΣ.

