

**GALENIKGUIDEN**  
Inläsningsfrågor med svar

## DEL 1. LÄKEMEDELSFORMERNA

### 1. Förklara begreppen lokal och systemisk administrering av läkemedel.

- *Systemisk administrering:* Läkemedel tillförs systemcirkulationen och transporteras med denna till målorganet.
- *Lokal:* läkemedlet tillförs direkt målorganet.

### 2. De vanligaste administreringsvägarna och deras användning i läkemedelsterapi.

<i>Oral</i>	systemisk/lokalt i munhåla/svalg.
<i>Parenteral</i>	systemisk/lokalt i leder, öga, hjärta.
<i>Rektal</i>	systemisk och lokal: analgetika, antiemetika, laxerande, antiinflammatoriskt osv.
<i>Topikal</i>	lokal/systemiskt, ex. hormonplåster
<i>Pulmonell</i>	lokal/systemiskt, ex. anestesigaser
<i>Nasal</i>	lokal/systemiskt, ex. hormoner
<i>Öga/öra</i>	lokal
<i>Vaginal/intrauterin</i>	lokal

### 3. Begreppet läkemedelsform.

En läkemedelsform är ett fysikaliskt system vars syfte är att tillföra kroppen en farmakologiskt aktiv substans.

*Varför överförs ett läkemedel till en läkemedelsform?*

- 1) möjliggöra administrering
- 2) förbättra doseringsnoggrannheten
- 3) underlätta hantering
- 4) säkerställa hållbarheten
- 5) förbättra patientacceptans
- 6) optimera terapeutisk effekt

### 4. Allmänna kvalitetskrav på en läkemedelsform

- 1) innehålla rätt mängd läkemedel
- 2) kemiskt, mikrobiologiskt och fysikaliskt hållbar
- 3) kunna framställas i en robust och kostnadseffektiv process
- 4) biokompatibel- immunologiskt, fysiologiskt, mikrobiologiskt.
- 5) frisätta läkemedlet på ett önskat och reproducerbart sätt

### 5. Vad är ett farmaceutiskt hjälpämne?

Ett hjälpämne underlättar/möjliggör hantering och användning av en läkemedelsberedning, ex. lösningsmedel, fyllnadsmedel. Alternativt möjliggör det framställning av beredningen, ex. smörjmedel. Ett tredje skäl att tillsätta hjälpämnen är att tillföra beredningen hållbarhets- eller frisättningsegenskaper.

*Vilka är kvalitetskraven på ett hjälpämne?*

- 1) definierade och repeterbara kemiska och fysikaliska egenskaper
- 2) mikrobiologisk renhet: kontaminationsnivå, frihet från vissa mikroorganismer
- 3) icke reaktionsbenäget (kemiskt inert, kompatibelt med läkemedlet och andra hjälpämnen)
- 4) biokompatibelt
- 5) kemiskt och fysikaliskt stabilt
- 6) goda tekniska egenskaper (processegenskaper)
- 7) goda farmaceutiska funktionsegenskaper
- 8) användarvänliga (smak, flytegenskaper etc.)

9) rimlig kostnad

## **6. Monografier över läkemedelsformer.**

Monografier tar upp läkemedelsformens egenskaper och metoder för att testa dessa. Detta finns i farmakopéer. Namn och definitioner finns i LS.

## **7. Principerna för farmakopékontroller för kontroll av dos läkemedel i doserade beredningar (massvariation, content unity).**

Massvariation: 20 tabletter vägs individuellt. Tabletter <80 mg får variera 10 %, 80-250 mg får variera 7,5 %, >250 mg får variera 5 %.

Content unity: 10 tabletter undersöks individuellt. 9 av dem måste ha en dos inom ett litet intervall, den tionde får variera inom ett större intervall.

## **8. Magistrell förskrivning av läkemedel**

Ex tempore-beredningar och lagerberedningar:

Ex tempore-beredning är ett läkemedel som bereds för tillfället, även sådana som lagras på apotek i högst en vecka.

Lagerberedning av läkemedel gäller övriga läkemedel tillverkade för lagerhållning som ej utgör registrerad farmaceutisk specialitet

## **9. Beskriva hur blodkoncentrationen läkemedel förändras med tiden efter systemisk administrering med och utan absorptionsfas.**

## **10. Biotillgänglighet. (Rate and extent of bioavailability)**

Den fraktion av en administrerad mängd läkemedel som i åsytat skick når systemkretsloppet och hastigheten med vilket detta sker.

## **11. Minsta effektiva koncentration, minsta toxiska koncentration och terapeutiskt fönster. Som det låter...**

## **12. Blodkoncentrations-tids-kurvor**

Blodkoncentrations-tids-kurvor som förklarar varför effekter av ett läkemedel kan variera trots att samma läkemedel i samma dos och i samma beredningsform administrerats.

## **13. Principen för namnsättning av läkemedel. Kortfattad beskrivning av samtliga läkemedelsformer**

Namn ger information om användningen:

1. Boli: för djur, doserade enheter för oralt bruk
2. Brusgranulat: innehåller karbonater el. bikarbonater, koldioxid frigörs
3. Brustabletter: innehåller karbonater el. bikarbonater, koldioxid frigörs
4. Depotgranulat: långsam frisättning/absorption i mag- tarmkanal/ lokal verkan i mage/tarm

- depotkapslar
- depotplåster
- depottabletter
- dospulver
- droppar (*oralt bruk*)
- enterogranulat (*kapselmaterial eller överdrag som hindrar frisättning i magsäcken*)
- enterokapslar
- enterotabletter

- geler
- granulat (*vanligen oralt bruk*)
- hemodialyskoncentrat
- implantat-tabletter
- infusionskoncentrat
- infusionssubstanser
- infusionsvätskor (*relativt stora mängder insprutas*)
- inhalationspulver (*finfördelas mha inhalator*)
- inhalationsvätskor (*inhalationsaerosol/ inhalationsspray*)
- injektionskoncentrat
- injektionssubstanser
- injektionsvätskor
- intramammarier (*införande i mjölkörtel genom spenkanal*)
- kapslar
- klysmas
- krämer (*speciellt mjuk konsistens*)
- liniment
- lösningar
- mixturer (*flytande beredningar för oralt bruk*)
- näsdroppar
- pastor (*salvor av halvfast konsistens*)
- peritonealdialysvätskor
- puder
- pulver
- resoritabletter (*absorption från munslemhinna*)
- salvor (*mjuk, halvfast konsistens*)
- schampo
- solubletter (*för framställning av lösningar för utvärtes bruk*)
- spolvätskor (*sköljning av sår etc.*)
- stift
- sugtabletter (*lokalverkan i mun och svalg*)
- suppositorier
- tabletter
- tamponger (*kroppshåligheter*)
- tuggtabletter
- uteritorier
- vagitorier
- ögondroppar
- ögonlameller
- ögonsalvor
- ögonvatten
- örondroppar

#### **14. Första passage-metabolism. Hur kan den undvikas?**

Första passage-metabolism innebär metabolism i magsäck, tarm och/eller lever. Denna nedbrytning undviks om man injicerar läkemedlet direkt i blodbanan eller ger läkemedlet rektalt, sublinguallt, nasalt eller på annat sätt undviker passage via levern. Andra koncept är prodrugs och enzymhämmare.

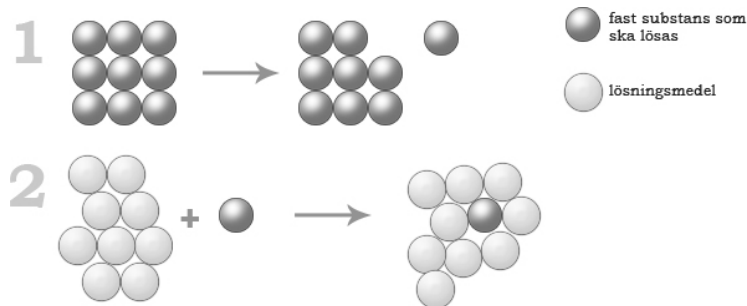
---

## **DEL 2. TILLÄMPAD FYSIKALISK KEMI**

## A. LÖSNINGAR OCH UPPLÖSNING

### 1. Definiera löslighet

Löslighet: den mängd av ett ämne som kan lösas i en viss volym av ett lösningsmedel vid en viss temperatur



Figur 1. Modell för lösningsprocessen.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Vid spontan process är  $\Delta G$  negativ.  $\Delta H$  är entalpiförändringen,  $\Delta S$  är entropiförändringen.

$$\Delta H = \Delta H_{\text{crystal lattice}} + \Delta H_{\text{solvatisering}}$$

$\Delta H_{\text{HCl}}$  är alltid positiv,  $\Delta H_{\text{solvent}}$  är alltid negativ. Oftast är  $\Delta H$  positiv och då är reaktionen endoterm.

- Fördelningskoefficient mellan olja och vatten:

$$P = C_{\text{olja}} / C_{\text{vatten}}$$

### 2. Vad är "co-solvency"?

Lösligheten hos elektrolyter påverkas av dissocieringen av molekylen till joner. Dissociationsgraden påverkas av dielektricitetskonstanten (hur polärt lösningsmedlet är) hos lösningsmedlet. En co-solvent är ett lösningsmedel blandbart med vatten som gör att läkemedelssubstansen löser sig bättre än den skulle ha gjort i bara vatten genom att dielektricitetskonstanten sänks. Exempel: etanol, glycerol, propylenglykol, makrogoler, polyetenglykol.

### 3. Vad är ett ytaktivt ämne? (=amfil, vätmedel)

Ämnen med en hydrofil och en hydrofob del. De strävar efter att ha så liten fri energi som möjligt och orienterar sig därför mot ytskikt. Här minskar de ytspänningen. Ytspänningen är en kraft som minimerar ytan genom att varje partikel dras inåt i bulken för att ytan skall bli så liten som möjligt. Om man vill öka ytan så ökar man den fria energin.

Vid en viss koncentration, CMC (Critical Micell Concentration), när ytan täckt av ytaktiva molekyler så bildar de ytaktiva molekylerna aggregat, som kallas miceller. Molekylens hydrofoba delar riktas inåt och de hydrofila utåt, mot vattnet. En lipofil läkemedelsmolekyl kan ta plats i micellens mitt, och solubilisering sker.

### 4. Solubilisering

Den process då läkemedel som är olösliga eller svårlösliga i vatten löser sig i exempelvis miceller. Micellerna gör att varje molekyl av det svårlösliga ämnet friläggs, den kan då lättare lösa upp sig än om den ligger i aggregat med andra läkemedelsmolekyler.

## 5. Löslighetsförbättring: (Komplex, pH-styrning, kemisk modifiering)

### a. Komplexbildning

Läkemedelsmolekylen kopplas till ett lösligt ämne antingen genom hydrofoba interaktioner eller genom elektrostatisk interaktion, laddningsöverföring ("charge transfer). Exempel är cyklodextriner: cykliska -1-4-bundna D-glykos-oligomerer i nanostorlek med hydrofob insida. Tre olika typer finns: med 6 glukos, med 7 glukos och med 8 glukos. Cyklodextriner används idag endast i orala preparat men torde ha en användningspotential där stor volym ej kan ges såsom ögondroppar.

### b. pH-styrning

Många läkemedel är svaga syror och baser. Den joniserade formen är mycket mer löslig än den ojoniserade, därför kan ökad löslighet uppnås genom lämplig pH-inställning. Syrors löslighet ökar då pH ökar, basers löslighet ökar då pH minskar.

### c. Kemisk modifiering av läkemedlet

Salter löser sig bättre än ickesalter. Förestring kan ske med flervärd syra. Syran gör det möjligt att bilda lösliga natriumsalter. Estrarna är inaktiva men hydrolyseras snabbt i kroppen.

## 6. Vanliga lösningsmedel vid beredning av oljelösningar

Jordnötsolja, sesamolja och ricinolja, dvs. ickeflyktiga vegetabiliska oljor bestående av fettsyrestrar och glycerol.

## 7. Redogöra för vanliga inkompatibiliteter vid beredning av lösningar (utfällning, kemisk nedbrytning, adhesion och interaktioner med förpackningar)

## 8. Vad menas med molekylär diffusion?

Spontan förflyttning av en molekyl till ett område med lägre koncentration.

$$D = \frac{kT}{6\pi r\eta} \quad (\text{Stokes- Einstein's ekvation})$$

D= diffusionskoefficienten

k= Boltzmanns konstant

T= temperatur

r= radien på sfären

$\eta$ = viskositeten på mediet

Diffusionshastighet

$$J = \frac{dm}{dt} = -DA \frac{dc}{dx} \quad (\text{Ficks första lag})$$

J= diffusionsflödet

D= diffusionskoefficienten

dc/dx= koncentrationsgradienten

*Diffusion beror alltså av radie, densitet, temperatur, viskositet hos mediet, koncentrationsgradient och Boltzmanns konstant.*

## 9. Upplösningsprocessen

Molekylen omplaceras från den fasta fasen, där den omges av identiska molekyler, till en håligheter i lösningsmedlet.

Detta sker i två steg:

Reaktion i gränssytan, substansen frigörs från den fasta matrisen (kostar energi)  
transport av den upplösta molekylen ut i bulken av lösningsmedel  
(diffusion/konvektion) (ger energi).

### **Upplösningshastigheten beskrivs av Noyes-Whitney's ekvation:**

(Förutsättningar: diffusionsstyrd upplösning, stagnant film, ingen reaktion sker)

$$\frac{dm}{dt} = kA(C_s - C)$$

Upplösningshastigheten beror alltså av diffusionskoefficienten, arean och koncentrationsgradienten.

$$k = D/h$$

vid "sink conditions": C är max 10% av  $C_s$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DAC_s}{Vh}$$

A= area på substans i kontakt med upplösningssmediet påverkas av partikelstorlek  
(area proportionellt mot  $1/r$ ) ökad storlek ger ökad hastighet

$C_s$ = lösligheten, påverkas av lösligheten

C= koncentrationen i bulklösningen påverkas av volym upplösningssmediet,  
processer som minskar koncentrationen: adsorption, fördelningsjämvikter etc.  
ökad volym upplösningssmedium ökar hastigheten

h= tjockleken på diffusionsskikt påverkas av omrörningshastighet, ökad omrörning  
minskar

skiktet och ökar upplösningshastigheten

D= diffusionskoefficient

$$D = \frac{kT}{6\pi r \eta} \quad (\text{Stokes- Einstein's})$$

### Ytspecifik upplösningshastighet:

$$G = K_m / S_w$$

$K_m$ = maximal teoretisk upplösningshastighet

$S_w$ = viktspecifik yta

#### Lab. C

I denna laboration mättes den viktspecifika ytan hos ett pulver med en Blaine permeameter. Principen var att man mätte vilket motstånd en väldefinierad pulverplugg gjorde mot en luftström. Detta motstånd var ett mått på dels partikelarean, dels porositeten. Genom att mäta vid olika porositeter kunde denna faktor bortses från.

## 10. Osmos

Osmos innebär en spontan diffusion genom ett semipermeabelt membran som separerar två lösningar med olika koncentrationer. Endast lösningsmedelsmolekyler

kan komma igenom membranet.

## B. VÄTSKORS FLYTEGENSKAPER

### 1. Skjuvspänning:

$$T = F/A \text{ (Pa)} \rightarrow$$

Hur mycket kraft som krävs för att sätta en vätska med en viss yta i rörelse

$$\text{Skjuvhastighet} = dv/dr \text{ (/s)} \rightarrow$$

Hur hastigheten avtar med avståndet från platsen där trycket appliceras

$$\eta = \text{skjuvspänning} / \text{skjuvhastighet} \rightarrow$$

Vilket motstånd en vätska har mot rörelse

### 2. Reologisk klassificering av vätskor:

#### A. Newtonsk vätska

Beter sig enligt Newtons lag. Eftersom molekylerna är fullständigt rörliga i förhållande till varandra så är viskositeten konstant oavsett hur mycket man rör. Ex. vatten, aceton, lösningar med små molekyler.

#### B. Pseudoplastisk vätska

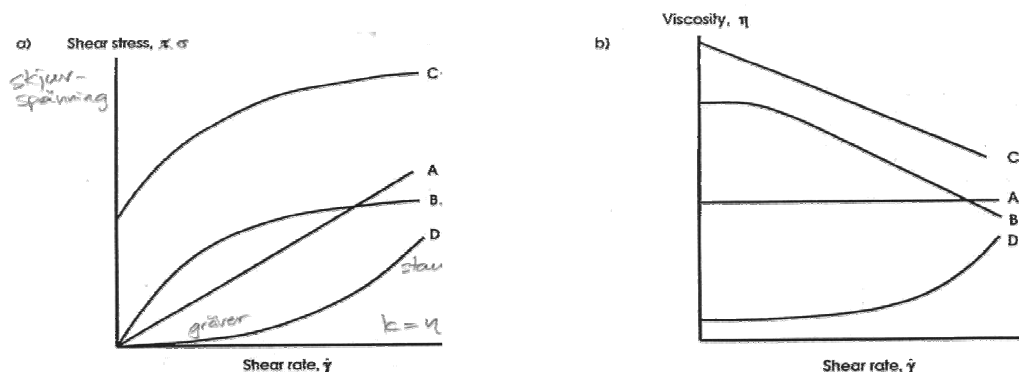
Flyter så fort man börjar röra, men vid ökad skjuvspänning så ökar skjuvhastigheten. När skjuvhastigheten ökar så minskar viskositeten. Ex. polymerlösningar, suspensioner, målarfärg.

#### C. Plastisk vätska

Som pseudoplastisk, men vätskan har en flytgräns, dvs. en viss skjuvspänning måste till för att vätskan ska börja röra sig. Ex. salvor, krämer, geler.

#### D. Dilatant vätska

Viskositeten ökar med ökande skjuvspänning. Volymen ökar också. Omrörning av exempelvis en våt pulvermassa ger partiklar i direktkontakt, som ger aggregatbildning. Partiklarnas form och storlek har avsevärd inverkan. Ex. våta pulvermassor, ägg.



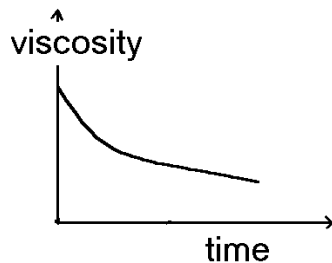
Figur 2. Reologisk klassificering av vätskor.

### 3. Varför uppvisar polymervätskor ofta ett pseudoplastiskt beteende?

Polymerer består av långkedjiga molekyler som trasslar in sig i varandra och hindrar vätskan från att flyta. När skjuvspänningen appliceras, dvs. vätskan rörs om, kommer kedjorna att ordna sig i flödets riktning och vätskan flyter.

#### 4. Tixotropi

Vid höga skjuvhastigheter bryts vissa material ner eller störs. Om återbildningen av strukturerna tar en viss tid kan man säga att materialet är tixotropiskt. Det kan vara en fördel om lösningar för injektion är tixotropiska: under lagring är substansen i suspension, innan injektion skakas vätskan och blir snabbt flytande och efter injektionen så blir vätskan gellik när den fördelas i vävnaden.



Figur 3. Tixotropi.

#### 5. Viskositetsbestämning:

**Kapillärviskosimeter** Kan mäta viskositeten hos newtonska vätskor, alltså vätskor med konstant viskositet. Vätskan får falla en viss sträcka i ett kapillarrör och tiden detta tar mäts.

#### **Fallkroppsviskosimeter**

Kan mäta viskositeten hos newtonska vätskor, alltså vätskor med konstant viskositet. Ser ut som ett långt provrör som fyllts med en viskös vätska. Tiden det tar för kroppen att falla en viss sträcka i mediet mäts. Stokes' lag tillämpas. Stokes' lag anger sedimentationshastighet:

$$V_s = \frac{2 r^2 g (\rho_p - \rho_f)}{9 \eta}$$

$V_s$  = hastighet

$r$  = radie på partikel

$g$  = gravitetsacceleration

$\rho_p$  = densitet på partikel

$\rho_f$  = densitet på vätska

$\eta$  = viskositet

#### **Rotationsviskosimeter**

Kan mäta viskositeten även hos icke-newtonska vätskor. En bägare fylls med vätska och bägaren roteras. En cylinder i mitten roterar olika mycket beroende på vilken viskositet vätskan har. Man kan rotera bägaren olika mycket, dvs. olika skjuvspänningar kan anläggas. Det är detta som gör att även icke-newtonska vätskor kan mätas. Sådana vätskor uppvisar ju olika densitet vid olika skjuvspänningar.

#### 6. Förklara begreppet gel ur fysikalisk synvinkel samt hur gelstruktur kan utvecklas i emulsionssystem

En gel är kolloiddispersa partiklar som aggregerar och formar nätverk där vätska innesluts i mellanrummen. Exempel på gelbildare är polymerer, bentonit och aluminiumhydroxid:

1. polymerer: syntetiskt Carbopol, cellulosastrar, agar och pektin. Verkar genom att trassla ihop sig och binda nätverk som stänger in vätskan.

2. En annan grupp gelbildare är lera som bentonit. Vissa ytor på lerpartiklarna har positiv laddning, andra negativ. Interaktionerna bygger upp ett tegelväggsliknande nätverk.
3. aluminiumhydroxid. hydrofobt, partiklarna hålls samman av van der Waals-krafter.

Geler används som salvbaser, matriser för depåpreparat, eller gelände tabletter.

## C. LÄKEMEDELS HÅLLBARHET

### i) Allmänt

#### 1. Förklara begreppen kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk hållbarhet

- *Kemisk hållbarhet*

Läkemedel skall ej genomgå kemisk förändring såsom oxidation, hydrolys eller racemisering

- *Fysikalisk hållbarhet*

Läkemedel skall ej förändras fysikaliskt, t ex partikelstorlek, polymorfa förändringar, segregation, sedimentation, kakning.

- *Mikrobiologisk hållbarhet*

Läkemedel skall inte få ett ökat antal mikroorganismer i sig

#### 2. Beskriv uppbyggnaden av ett stabilitetsstudieprogram

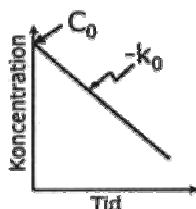
- Preformulering: accelererande stabilitetsstudier. Temperatur, fukt, nötning, pH, ljus, stabilitetsstudier.
- Formulering utveckling, preliminär testning av förpackning: avger/tar upp ämnen, genomsläpplighet för ljus och vatten.
- Första körningen i produktionsskala.
- Förpackning av första tillverkningen
- Tillverkning
- Stabilitetsstudier under försäljning

### ii) Kemisk instabilitet i vattenlösningar och suspensioner

#### 1-2. Redogöra för begreppen nollte och första ordningens reaktionskinetik, med differentialekvationer och med konc-mot-tid-profiler

##### **0:te ordningens reaktionskinetik**

Nedbrytningshastigheten är konstant, oberoende av koncentrationen av substansen. En rät linje bildas i c/t-diagrammet:



Figur 4. 0:te ordningens reaktionskinetik.

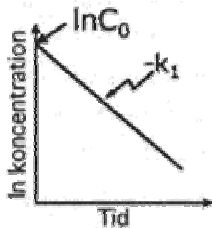
##### **Pseudo-0:te ordningens reaktionskinetik**

Konstant koncentration blir det till exempel i en suspension där endast det läkemedel som gått i lösning kan brytas ned. Olöst substans kommer då att lösas och ersätta den nedbrutna så att koncentrationen förblir konstant. Man kan säga

att ämnets löslighet är det hastighetsbestämmande steget.

### **1:a ordningens reaktionskinetik**

Koncentrationsberoende kinetik. Ju längre nedbrytningen fortgår desto mer minskar koncentrationen samtidigt som nedbrytningshastigheten minskar. Kurvan blir exponentiell, som för avdödning av mikroorganismer. Om man loggar en sådan kurva så blir den linjär.



Figur 5. 1:a ordningens reaktionskinetik.

### **Pseudo-1:a ordningens reaktionskinetik**

Reaktioner av första ordningen förekommer i vattenlösningar.

### **3. Ange de tre viktigaste kemiska förändringarna av läkemedel**

- *Hydrolysis*

Framförallt ester- och amidfunktioner är känsliga. Påverkas av temperatur, pH och lösningsmedel.

- *Oxidation*

Reaktion med syre, endast små mängder syre krävs. Påverkas av pH, temperatur, syre, ljusenergi och metaller. Vitaminer, steroider, morfin och adrenalin är exempel på känsliga läkemedel.

- *Racemisering*

Enantiomerer kan ha olika effekt, den ena kan ge biverkningar eller vara överksam. Påverkas av temperatur.

### **4. Nämn viktiga formuleringsåtgärder för att stabilisera ett läkemedel mot oxidation**

Ovan redogjordes för faktorer som påverkar oxidation. Dessa var:

- *pH*: påverkar redoxpotential, pH-inställning görs
- *Temperatur*: lagringsförhållanden.
- *Syre-syrefritt vatten*: Syre tas bort genom att höja temperaturen och bubbla med kvävgas.
- *Ljusenergi*: val av förpackningsmaterial som skyddar mot ljus, optimala lagringsförhållanden.
- *Metaller*: metallkomplexbildare, tex. EDTA, metallfritt vatten

Dessutom tillsätts antioxidantia, som oxideras istället för läkemedlet.

### **5. Redogör för formuleringsåtgärder som stabiliserar ett läkemedel mot hydrolysis**

- pH-inställning
- Val av lösningsmedel
- Solubilisering (micellbildning)
- Optimala lagringsbetingelser
- Suspension: endast löst läkemedel hydrolyseras
- Komplexbildning

- Frystorkning
- Kemisk substitution

## 6. Accelererad hållbarhetsprövning

Med "accelererad hållbarhetsprövning" menas studier utvecklade för att ÖKA den kemiska eller fysikaliska nedbrytningen av en läkemedelssubstans eller en produkt genom att använda överdrivna lagerförhållanden. Exempelvis kör man studier vid hög temperatur och extrapolerar till lagringstemperatur. För att kunna göra detta krävs att kinetiken är oförändrad i intervallet, att man har minst fyra punkter och att man inte extrapolerar alltför drastiskt. Arrhenius-sambandet tillämpas.

## 7. Arrhenius-sambandet vid accelererad hållbarhetsprövning

Arrhenius-sambandet beskriver temperaturens inflytande på en nedbrytningshastighetskonstant:

$$k = A \cdot e^{-E_a / RT}$$

k = nedbrytningshastighetskonstant

A = frekvensfaktor

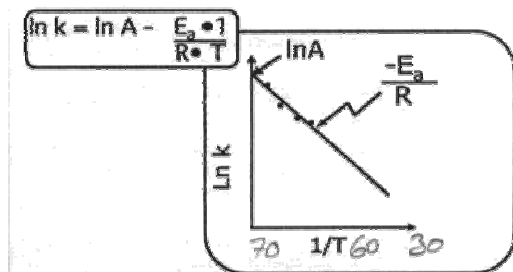
E<sub>a</sub> = aktiveringsenergin, 60-200 kJ/mol

R = allmän gaskonstant

Kurvan blir exponentiell och ln:as, vilket ger en rät linje:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT}$$

ln k avsätts mot 1/T



Figur 6. Arrheniusplot.

om temperaturen ändras från T<sub>1</sub> till T<sub>2</sub>:

$$\ln \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_a}{R} \left( \frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)$$

### iii) Kemisk instabilitet i fasta system

#### 1. Kristallin och amorf struktur

Kristallin struktur är ordnad, upprepad, som en tegelvägg. En amorf struktur däremot är oordnad, slumpmässig, som en sönderslagen tegelvägg. Molekylerna är mer rörliga i förhållande till varandra. Lokal aktivering av en kristallin struktur innebär att delar av strukturen görs amorf. Dessa delar kommer då att få ökad rörlighet. Detta kan uppnås genom malning, blandning, kompaktering, nötning, frystorkning eller spraytorkning.

## 2. Adsorption och absorption av vatten till fast material

Adsorption innebär att vatten ansamlas på ytan av materialet. Absorption innebär att vatten tas in i materialet. En sammanfattande term är sorption.

Fysikalisk adsorption innebär svaga bindningar av van der Waals-typ. Adsorptionen kan också vara starkare, med kovalenta bindningar och kallas då chemisorption. Den senare ger monomolekylära lager och är inte lätt reversibel, medan den första typen är snabb, reversibel och kan ge multimolekylära lager.

### **Sorptionsisotermer**

Mängden gas eller ånga som adsorberats anges som en massa. Mätningar utförs vid olika tryck. Faktorerna avsätts mot varandra i diagram där massan är  $y$  och trycket är  $x$ . "Isotermerna" som erhålls är av fem typer:

**Hittar ingen bild..**

*fig. Sorptionsisotermer*

- (I) Visar en snabb adsorption upp till ett visst värde. Detta är "Langmuirisotermen". Adsorptionen sker bara till det yttersta lagret, chemisorption.
- (II) Visar fysikalisk adsorption.

Nytta av detta kan man få om man är intresserad av att veta ett pulvers ytarea. Om man bestämmer att adsorptionen är av typen chemisorption och får ett värde på det adsorberande materialets massa då plattan är nådd (monolagret färdigbildat), kan man räkna ut det adsorberade materialets ytarea och från pulvrets ytarea.

## 3. Sambandet mellan vattenupptag (mekanistiskt och mängd) och fasta tillståndet.

Vid kristallint tillstånd så förekommer adsorption, kondensation och hydratbildning. Med hydratbildning menas att vattnet är hårt bundet, så kallat kristallvatten. Adsorption finns av flera typer vilket beskrivits ovan. Vid amorf tillstånd så förekommer absorption.

## 4. Vad menas med glas- och gummitillstånd för amorfer? Vad är glasomvandlingstemperatur och hur påverkas den av vattenupptag?

Då ett material är i glastillstånd är molekylerna orörliga. Vid glasomvandlingstemperaturen,  $T_g$ , så omvandlas glasstrukturen till gummistruktur, då börjar molekylerna röra på sig och kemiska och fysikaliska förändringar kan ske. Vattenupptag sänker  $T_g$ .

## 5. Vilka faktorer påverkar kemisk nedbrytning i fasta tillståndet?

Tre "faser" är inblandade: själva läkemedlet, hjälpämnen i beredningen och omgivningen. Viktigt är naturligtvis läkemedlets struktur och vatteninnehåll. Ett amorf ämne är mer reaktivt än ett kristallint, bland annat eftersom det är föremål för absorption av vatten. Hjälpämnenas mängd och typ påverkar, exempelvis så

skyddar hygroskopiska ämnen genom att dra vatten bort från läkemedlet medan alkaliska ämnen ökar hydrolysbenägenheten. Omgivningsfaktorer som påverkar är temperatur, ljus, pH och fuktighet.

## **D. DISPERSA SYSTEM**

### **i) Pulver**

#### **1. Individuell partikel och partikelaggregat**

En individuell partikel är en primärpartikel som är 1-1000  $\mu\text{m}$ . Partikelaggregat är flera primärpartiklar som bundit till varandra, men som är utskiljbara från varandra. De utgör då sekundärpartiklar.

#### **2-3. Bestämning av partikelstorlek**

##### **a. Elektronmikroskopering**

Mätprincip: Direkt mätning på bilder, manuellt eller datorbaserat.

Typ av mätning: Styrts av operatör/mjukvara. Exempel: längd, projicerade cirkelns diameter (man ritar en cirkel där hela partiklen får rum), Ferets diameter (man ritar en cirkel med samma area som partiklen).

Mängdmått: Antalet partiklar

Mätområde: 0,001- 1000  $\mu\text{m}$ .

##### **b. Siktning**

Mätprincip: partiklarna får passera genom siktdukar med öppningsmått. Används framförallt för granulat och millisfärer.

Typ av partikelstorlek: partikelbredd.

Mängdmått: Vikten partiklar.

Mätområde: 5  $\mu\text{m}$  och uppåt.

##### **c. Sedimentationsanalys**

Mätprincip: Partiklars sedimentationshastighet undersöks.

Typ av partikelstorlek: Stokes diameter- dvs. diametern hos en sfär med samma sedimentationshastighet som den aktuella partikeln.

Mängdmått: vanligen yta eller vikt

Mätområde: 1  $\mu\text{m}$  (under denna storlek dominerar partikeltransport genom diffusion)- 50  $\mu\text{m}$  (över denna storlek så skapas turbulens runt partikeln som stör).

##### **d. Konduktometrisk partikelmätning**

Mätprincip: Minskning i en vätskas ledningsförmåga när en partikel tränger bort en viss volym av vätskan.

Typ av partikelstorlek: Volymdiameter - diametern hos en sfär med samma volym som aktuell partikel.

Mängdmått: antal partiklar

Mätområde: 1-1000  $\mu\text{m}$

##### **e. Ljusdiffraction**

Mätprincip: Analys av diffraktionsmönstret (ljusspridningen) då partiklar av olika storlek belyses.

Typ av partikelstorlek: ytdiameter

Mängdmått: vikten partiklar

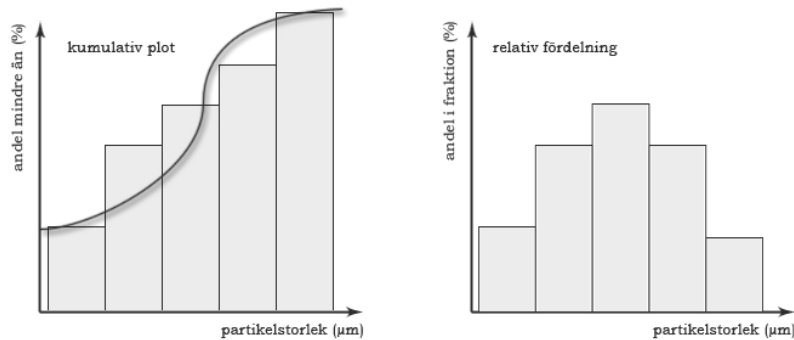
Mätområde: 40 nm- 1000  $\mu\text{m}$

#### **4. Grafisk presentation av partikelstorleksdata**

Partikelstorleksdata presenteras grafiskt eller numeriskt.

Grafisk presentation: Fördelningen kan vara monodispers, då samtliga partiklar är lika stora, eller polydispers, då de varierar i storlek.

Variationen i partikelstorlek beskrivs som en fördelning där mängden partiklar anges som en funktion av partikelstorlek. Man kan göra på två sätt, antingen gör man kurvan kumulativ (andelen partiklar större eller mindre än en viss storleksgräns) eller relativ (andelen partiklar inom ett visst storleksintervall).



Figur 7. Kumulativ resp. relativ fördelning.

Numerisk presentation: Centralmått (ex. median) och spridningsmått (ex. variationsvidd anges).

### 5. Förklara begreppen partiklars yttre yta respektive totala yta

Yttre yta (man tränger inte in i alla hål utan lägger som en film runt partikeln)  
+ Inre yta (ytan av alla porerna) = Total yta

### 6. Ytbestämning med luftpermeometri och gasadsorption

Gasadsorption: Vid kontakt med gas adsorberar fasta material gasmolekyler. Adsorptionen beror av gaskoncentrationen i gasfas, det fasta materialets ytegenskaper och det fasta materialets yta. Nyttan av isorptionsisotermer kan man få om man är intresserad av att veta ett pulvers ytarea. Om man bestämmer att adsorptionen är av typen kemisorption och får ett värde på det adsorberande materialets massa då platån är nådd (monolagret färdigbildat), kan man räkna ut det adsorberade materialets ytarea och från detta pulvrets ytarea.

Luftpermeometri: Flödes hastigheten för en gas genom en pulverbädd kan beskrivas med följande samband:

$$\frac{V}{At} = \frac{P_c \Delta P}{L}$$

V= volymen gas

A= tvärsnittsarea, pulverbädd

t= tid

P<sub>c</sub>= pulverbäddens permeabilitet

ΔP= tryckdifferens över pulverbädd

L= pulverbäddens längd

P<sub>c</sub>, permeabiliteten, är en funktion av pulverbäddens porositet (E) och pulvrematerialets yta (S<sub>v</sub>): Det som mäts är den yttre ytan.

## 7. Sambandet mellan partikelyta och partikelstorlek

Volymspecifik yta =  $\alpha$  / partikeldiameter

$\alpha$  = proportionalitetskonstant som beskriver partiklars form = Heywoods formkoefficient.

För sfäriska partiklar är  $\alpha = 6$ .

### Hur kan man beskriva vilken form en partikel har?

Man kan antingen beskriva avvikelsen från en definierad form, såsom sfären, eller beskriva formen med en unik siffra som fås genom att dividera måtten för två partikeldimensioner med varandra. Heywoods formkoefficient,  $\alpha$ , är baserat på tre dimensioner.

## 8. Bulkdensitet för pulvermaterial. Intra- och interpartikulär porositet.

Med bulkdensitet menas vikt / bulkvolym, inget konstigt alltså. Ofta särskiljs mellan fylldensitet (efter spontan pulverpackning) och stampdensitet (efter forcerad packning). Med porositet menas volymen luft i pulvermassan / bulkvolym pulver. Med intra- och intermolekylär porositet är det heller inget konstigt: intramolekylär porositet är volym luft / partikelvolym och intermolekylär porositet är volym luft / pulverbäddens volym.

*Bulkdensiteten är ALLTID mindre än den riktiga densiteten på grund av den interpartikulära porositeten. Om man vill kan man räkna ut den relativa densiteten:*

relativa densiteten = bulkdensitet (ex. 1) / materialdensitet (2) = 1/2

Porositeten är 1 - den relativa densiteten = 1/2

## 9. Adhesion och kohesion mellan partiklar. Skjuvning, skjuvningshållfasthet och draghållfasthet för ett pulvermaterial.

Ett pulver FLYTER när drivkraften för positionskrafter överskrider bindningskrafter (kohesionskrafter och adhesionskrafter). Med adhesion menas bindning mellan två OLIKA ytor. Med kohesion menas bindning mellan två LIKA ytor såsom partiklar som fastnar på varandra. Att de fastnar beror på van der Waals-krafter, och dessa ökar med minskande partikelstorlek och ökande luftfuktighet.

Kohesion kan bestämmas genom att mäta skjuvningshållfastheten. Man mäter då hur stor kraft som behövs för att skapa ett glidplan i pulvermassan, alltså starta ett flöde.

Med draghållfasthet menas pulvrets förmåga att motstå isärdragning. Detta är inte relaterat till flytförmåga och mäts därför sällan.

## 10. Flytförmåga för ett pulver. Kraftbalansen som styr ett pulvers flytförmåga.

Ett pulver FLYTER när drivkraften för positionskrafter överskrider bindningskrafter:

*Summan av drivande krafter = summan av förhindrande krafter*

Drivande krafter kan vara gravitation, partikelmassa, mekanisk kraft etc. Förhindrande krafter är adhesion och kohesion.

## 11. Mätning av flytförmåga

I. PACKNINGSKVOTER. Packad densitet / lös densitet. God flytförmåga har pulver

med låga packningskvoter. Variablerna studeras som en funktion av packningstid. Jämför strösocker med florsocker!

II. RASVINKEL. Man mäter vinkeln på den kon som bildas när pulvret hålls upp. Låga vinklar betyder god flytförmåga. Jämför strösocker med florsocker!

III. FLÖDE I TRATTAR. När flyter pulvret?

## **12. Hur påverkar partiklars storlek, form och porositet flytförmågan och bulkdensiteten?**

Minskad partikelstorlek (I), mer oregelbunden partikelform (II), ökad ytruffighet (III) och ökad fukthalt (IV) MINSKAR flytförmågan.

För att förbättra bulkdensiteten så kan man granulera, sikta och sfäronisera (påverkar I, II och III), torka (påverkar IV), tillsätta flytförbättrare (finpartikulärt material) eller be ingenjören rita snygga trattar.

Flytförbättrare: kolloidal kiseldioxid ( $\text{SiO}_2$ ), magnesiumstearat.

### **ii) Suspensioner**

#### **1. Vad menas med vätning? Hur kan vätbarheten av ett fast material bestämmas?**

Vätbarhet beskriver hur lätt en flytande fas kan ersätta gasfasen runt en fast fas. Jämför en vaxad bil med en ovaxad. Vätbarheten kan bestämmas på två sätt:

1. Kontaktvinkel: Vinkeln på en droppe som ligger på en fast fas. Vätningen är spontan om kontaktvinkeln (som betecknas  $\phi$  (fi)) är över 90 grader men ej spontan om vinkeln är mindre än 90 grader.

2. Penetrationshastighet in i en pulverbädd:

$$l^2 = \frac{cr}{h^2 g \cos \phi}$$

l= djupet av penetration vid tiden t

c= konstant

g= ytenergin av vätskan

$\phi$ = kontaktvinkeln

h=

r= medelporradie hos pulverbädden

#### **2. Beskriv hur ytaktiva ämnen används för att åstadkomma vätning av fasta material.**

Ytaktiva ämnen sänker ytspänningen mellan partiklar och vätska genom att de adsorberas i skiljeytan mellan vätska och fast fas. Luft trängs undan och vatten trängs in i aggregatet vilket ger bättre löslighet. Vätmedlets HLB-värde (hydrofil-lipofil balans) skall vara mellan 7 och 9. HLB-värden anger ämnens hydrofilicitet/ hydrofobicitet. Ett högt tal betyder ett hydrofilt ämne och ett lågt ett hydrofobt.

Exempel på vätmedel:

polysorbater (Tweens)

sorbitanestrar (Spans)

natriumlaurylsulfat (Quillajaextrakt)

### 3. Redogör för användningen av suspensioner som läkemedelsform

Varför gör man suspensioner, inte bara lösningar?

1. Om läkemedlet har låg löslighet. Mest kritisk vid beredningar med liten volym såsom ögondroppar och inhalationsberedningar.
2. Vissa människor kan ha svårt att svälja fast beredning.
3. En ögondroppe som suspension kan stanna längre på ögat än en lösning.
4. Läkemedlet kan brytas ner snabbt genom hydrolys. Om man gör ett olösligt derivat kan hydrolysen undvikas. För att ytterligare minska kontakten med vatten kan vattnet tillsättas precis innan suspensionen administreras. Alternativt kan läkemedlet suspenderas i en vattenfri vehikel.
5. Läkemedlet kan ha obehaglig smak. Smaken märks mer i lösning, mindre i suspension.
6. Bättre terapeutisk effekt. I inhalationspreparat drar man nytta av absorptionsegenskaperna hos fina pulver.
7. Depåpreparat för parenteral injektion.

### 4. Definiera en fysikaliskt stabil suspension för farmaceutiskt bruk. Redogör för fysikaliska förändringar som kan ske i en suspension under lagring.

1. Bildat sediment måste lätt kunna skakas upp.
2. Man måste kunna dispensera en reproducerbar dos. Suspensionen måste alltså vara homogen tiden efter skakning tills det att dosen hållts upp. Avgörande för detta är sedimentationshastighet och viskositet. Detta styrs med tillsats av polymerer.
3. För att få upplösningshastigheten under kontroll krävs:
  - relativt låg löslighet av fast fas i vätskefas.
  - snäv partikelstorleksfördelning
  - samt att man undviker metastabila kristallmodifikationer

Lösningen bör vara pseudoplastisk. En pseudoplastisk vätska blir mindre viskös vid omrörning, vilket gör det lättare att dispensera en reproducerbar dos.

#### ***Vilka fysikaliska förändringar kan ske i suspension under lagring?***

##### ***Sedimentation***

På partiklarna verkar två krafter: diffusion och sedimentation.

Sedimentationshastigheten ökar med ökad partikelstorlek. Diffusionen ökar däremot med minskad partikelstorlek. Med utgångspunkt från detta skall partikelradien högst vara 1  $\mu\text{m}$ .

Sedimentationshastigheten beror av Stokes' lag:

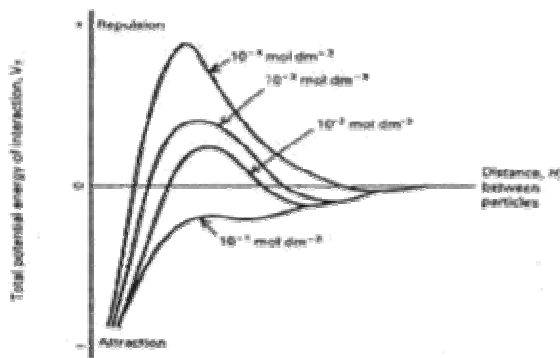
$$V_s = \frac{2}{9} \frac{r^2 g (\rho_p - \rho_f)}{\eta}$$

##### ***DLVO-teori***

Behandlar krafterna mellan kolloidala partiklar i en suspension. Dessa krafter är elektrisk repulsion och van der Waals-krafter. När avståndet mellan partiklarna är som lägst så är partiklarna koagulerade. Sedimentationshastigheten är då långsammare än om partiklarna är flockulerade.

Flockulering sker vid det andra minimat, när partiklarna är längre ifrån varandra men ändå attraheras. Lätt att redispergera, inte så konstigt att tänka sig.

partiklarna är ju längre ifrån varandra. Flockuleringsgraden kan ökas genom tillsats av en viss mängd elektrolyter eller små mängder polymerer som samtidigt adsorberas till flera partiklar. Ett flockulerat system sedimenterar snabbare än enskilda partiklar men ger en större volym segment som då är porösare.



Figur 8. DLVO-teorin vid tillsats av salt.

### **Sedimentbildning, kakning**

Går ej att skaka upp och är därför ett stort problem med suspensioner. I ett oflockulerat system blir sedimentationen långsam. Den repulsiva kraften gör att partiklarna glider förbi varandra när de sedimenterar, vätska fångas ej in i sedimentet, vilket då blir mycket kompakt.

### **Partikeltillväxt**

Även om partiklarna är små när suspensionen tillverkas sker alltid en viss kristalltillväxt under lagring, särskilt om temperaturen varierar, så kallad Ostwaldmognad. Detta på grund att om läkemedlet har ökad löslighet vid ökad temperatur så faller substansen ut som kristaller då temperaturen minskar. Om läkemedlet är polydispers, dvs. partiklarna har olika storlekar, kommer de små partiklarna ha större löslighet än de större. Samtidigt kommer diametern på de större att öka. Därför så eftersträvas ett monodispers system, dvs. partiklarna skall vara jämnstora. Ytaktiva ämnen kan också förhindra partikeltillväxt.

Olika polymorfa former har olika löslighet. De metastabila är mest lösliga. Omvandling från metastabil form till en mindre löslig stabil form och påföljande utfällning leder till ändrad partikelstorlek.

### **5. Vad är ett elektriskt dubbellager runt en suspenderad partikel och varför uppstår det? Definiera partiklars zeta-potential!**

Tänk dig en laddad fast fas i kontakt med en vattenlösning som innehåller positiva och negativa joner. Jonerna i vattenlösningen attraheras eller repelleras till ytan beroende på laddningen. Om ytan exempelvis är negativ består det elektriska dubbellagret av positiva joner.

Lagret kan delas in i två områden: det inre lagret med adsorberade joner och ett yttre diffust lager med attraherade joner som rör sig slumpmässigt. De två lagren separeras av Sternplanet.

En viss mängd lösningsmedelsmolekyler är bundna till jonerna i dubbellagret och till den laddade ytan. Lagret med dessa kallas skjuvningslager.

Den elektrokinetiska potentialen är högst nära ytan på partikeln och minskar när avståndet till partikeln ökar. Tre värden urskiljs: ytpotential, Sternlagerpotential och Z-potential. Z-potentialen är skjuvningslagrets potential. Potentialen är noll där

dubbellagret slutar.

## 6. Partiklars interaktioner i en suspension enligt DLVO-teorin

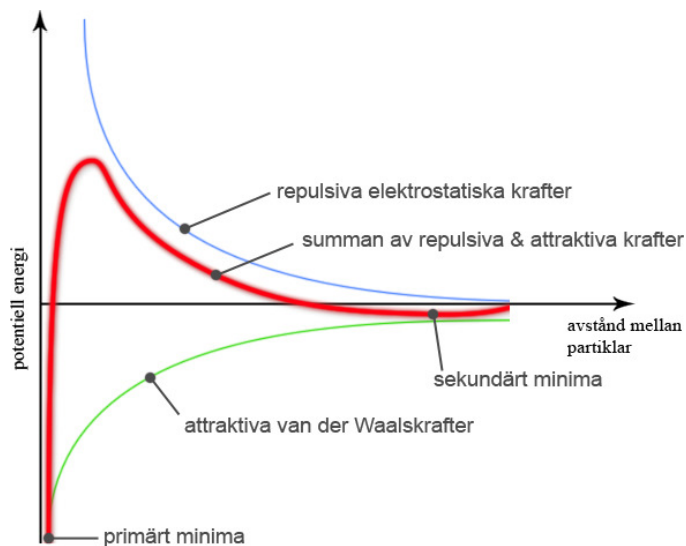
**DLVO-teorin** utgår ifrån att de enda krafterna som verkar mellan två partiklar i en lösning är elektrisk repulsion (VR), som avtar exponentiellt med avståndet mellan partiklarna, och van der Waals-attraktion (VA), som avtar med avståndet mellan partiklarna.

Den totala interaktionsenergin,  $V_T = V_R + V_A$

I diagrammet är den totala interaktionsenergin avsatt mot partikelavståndet. Vid små avstånd kan man se att attraktionskrafterna dominerar, vilket ger ett primärt minimum. Ett andra primärt minimum uppkommer vid stora avstånd. Detta beror på att de repulsiva krafterna avtar snabbare än vad de attraktiva gör.

På mellanavstånd dominerar de repulsiva krafterna vilket ger ett maximum. Om detta maximum är stort jämfört med den termiska rörelseenergin så förblir systemet stabilt, dvs. partiklarna är dispergerade i lösningen. Annars kommer man in i det primära minimat, man får kakning.

Skulle det sekundära minimat vara signifikant större än den termiska rörelseenergin så får man en lös sammanslagning av partiklar som lätt kan skakas upp igen. Det är detta som är flockulering.



Figur 9. DLVO-teorin.

## 7. Hur förändringar i Z-potential påverkar flockuleringsgrad och cementbildning i suspensioner samt ange hur Z-potentialen kan styras.

Z-potentialen kan minskas, vilket ökar flockuleringsgraden, på två sätt:

**a.** Genom minskning av dubbellagrets storlek.

Dubbellagrets längd är  $1/\kappa$ . Kappa beror av lösningens elektrolytkoncentration. Om man håller i mer elektrolyter ökar man kappa och minskar dubbellagrets längd. Z-potentialen kommer då att minska eftersom Sternpotentialen är konstant.

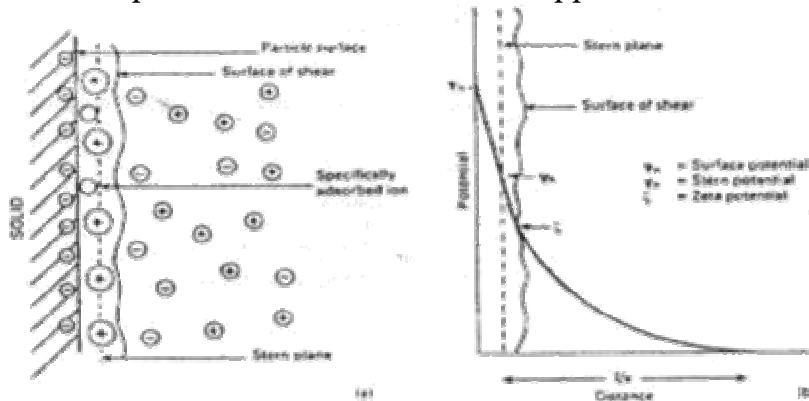
**b.** Genom att minska Sternpotentialen. Ytaktiva ämnen som adsorberar till partikelytan kan minska Z-potentialen utan att förändra dubbellagrets tjocklek.

Detta betyder att Z-potentialen kan minskas antingen genom tillsats av elektrolyter

eller ytaktiva ämnen.

Om Z-potentialen är hög repellerar de suspenderade partiklarna varandra, ingen flockulering kan ske. Däremot kommer flockulering att ske så småningom.

Om lämplig elektrolyt tillsätts i lagom mängd (det finns en ideal koncentration, tillsätts mer elektrolyt så kommer flockuleringsgraden att minska!) så kommer Z-potentialen att minska. Maximat kommer då att sänkas och sekundära minimat fördjupas. Flockulering kommer att fås. Detta är bättre än kakning, eftersom de flockulerade partiklarna lätt kan skakas upp.



Figur 10. Z-potential.

## 8. Hur kan polymerer och ytaktiva ämnen användas för att flockulera partiklar?

Flockulering kan kontrolleras på tre sätt:

1. salter
2. polymerer
3. ytaktiva ämnen

Exempel på polymerer är stärkelse, alginat, cellulosaderivat och silikater. Den långa, grenade molekyelstrukturen bildar ett gelliknande nätverk som partiklarna adsorberas till, och på så sätt hålls de i ett flockulerat tillstånd. Viss sedimentationshastighet kan ske men sedimentlagrets volym blir stor. Det är viktigt att man inte rör om för kraftigt, så att polymeren fastnar på endast en partikel och snabbt faller till botten. Man skall heller inte tillsätta för mycket polymer, så att hela partiklen blir täckt av polymer utan möjlighet att skapa bindningar till lösningsmedlet.

Joniska ytaktiva ämnen orsakar flockulering genom att neutralisera laddningar på partiklarna.

Nonjoniska ytaktiva ämnen påverkar inte laddningen men är långsmala och kilar sig in mellan partiklarna. Detta ger också flockulering.

## 9. Redogör för möjligheten att åstadkomma fysikaliskt stabila suspensioner genom modifiering av vehikelns reologiska egenskaper.

Sedimentationshastigheten beror av "Stokes' lag":

$$V_s = \frac{2}{9} \frac{r^2 g (\rho_p - \rho_f)}{\eta}$$

Sedimentationshastigheten kan minskas genom att öka viskositeten. Detta görs

genom tillsats av hydrofila polymerer. Polymererna har alltså flera uppgifter, dels att minska sedimentation, dels att skapa ett flockulerat system.

Konsistensen bör vara så tjock att man får de önskade effekterna, men efter skakning skall man kunna hålla eller injicera lösningen. För att uppnå detta är det bra att kombinera tillsatser som ger pseudoplastisk konsistens eller tixotropi. Pseudoplastiska vätskor uppför sig som målarfärg, dvs. har hög viskositet vid låg skjuvspänning (i vila) och låg viskositet vid hög skjuvspänning (vid skakning). Har man tixotropi kommer den låga konsistensen kvarstå en tid efter skakningen.

#### **10. Vad menas med sterisk stabilisering och vilka är mekanismerna bakom?**

Nonjoniska tensider och polymerer adsorberas till partikelytan. Möts två sådana partiklar så kommer de inte att kunna komma så nära varandra på grund av det steriska hindret som de adsorberade ämnena utgör. Partiklarna kan inte komma närmare varandra än två gånger tjockleken på det adsorberade lagret och därför kommer man inte in i det primära minimat, kakkbildning sker ej. Förut har vi sagt att den totala interaktionsenergin beror av elektrisk repulsion och attraktiva van der Waalskrafter. Nu inför vi en tredje faktor, sterisk stabilisering,  $V_s$ .

$$V_t = V_a + V_r + V_s$$

När två polymertäckta partiklar interagerar sker en förändring i Gibbs fria energi,  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ . Ett negativt värde på  $\Delta G$  betyder att partiklarna aggregerar, vi vill alltså ha ett positivt värde. Ett positivt  $\Delta G$ -värde kan fås på två sätt:

##### ***Entropisk stabilisering***

För att  $\Delta G$  skall vara positivt så måste  $T\Delta S$  vara större än  $\Delta H$ . Sammanflätning och kompression av polymerkedjorna leder till minskad entropi eftersom ordningen ökar. Entalpin minskar också, men inte lika mycket som entropin och om man tittar på formeln ovan så ser man att detta leder till ett positivt  $\Delta G$ -värde. Processen kan inte ske spontant, energi måste tillföras. Stabilisering med denna mekanism sker i andra medier än vatten.

##### ***Entalpisk stabilisering***

Här är både  $\Delta H$  och  $\Delta S$  positiva. Sker i vattenlösningar, särskilt om den stabiliserande polymeren har polyoxyetylenkedjor. Sådana kedjor hydreras i vattnet genom att bilda vätebindningar med vattenmolekylerna. När två partiklars kedjor interagerar som kommer några av de bundna vattenmolekylerna att frigöras. Liksom vid entropisk stabilisering så minskar entropin i systemet, men entropin ökar eftersom vattenmolekylerna måste absorbera energi för att gå in i sitt fria stadium.

#### **11. Viktiga kontrollmetoder vid hållbarhetsprovning av suspensioner. Sedimentation, partikelstorlek och reologi.**

##### ***I. Sedimentation***

- sedimentationshastighet
- sedimentets förmåga att redispergeras
- sedimentationsvolym

Eventuellt centrifugeras lösningen.

$$V = V_u / V_o$$

V = sedimentationshastighet

$V_u$  = volym sediment

$V_o$  = suspensionens ursprungliga volym

Försöken görs vid varierande temperaturer.

## II. Reologi

- viskositet  
Risk finns att höga skjuvhastigheter kan förstöra suspensionens struktur.

## III. Partikelstorleksanalys

- storleksmätning
- partikeltillväxt  
Storlek mäts med mikroskop, laserdiffraktion eller Coulter Counter. Systemet måste vara deflockulerat, annars störs mätningarna. Partikeltillväxt forceras genom att temperaturerna varieras, så kallad temperaturcykling. Detta gynnar partikeltillväxt som tidigare beskrivits.

## 12. Vanliga hjälpämnen och deras funktion i suspensioner.

1. *Buffert*: För att uppehålla kemisk stabilitet och göra suspensionen fysiologiskt isoton. Tillsats av elektrolyter kan dock påverka flockuleringsgraden som tidigare diskuterats.
2. *Konsistensgivare/ densitetsmodifierare*: Om den dispersa fasen har samma densitet som den kontinuerliga kommer ingen sedimentation att ske, enligt Stokes lag. Exempel: sukros, glycerol, propylenglycerol.
3. *Viskositetsförändrare*: akacia, tragacanth, alginat.
4. *Vätmedel*: t.ex. Tween, Span.
5. *Smakämnen, färgämnen, parfym*: en risk finns att dessa ämnen adsorberas till pulverpartiklarna. Detta minskar den effektiva koncentrationen.
6. *Fuktgivare*: i vattensuspensioner för utvärtes bruk, förhindrar att beredningen torkar efter applikation på huden. Ex. glycerol, propylenglykol.
7. *Konserveringsmedel*: Konserveringsmedlets effektivitet kan minskas av solubilisering av vätmedel, interaktion med polymerer, eller adsorption till de suspenderade partiklarna.

## SAMMANFATTNING FORMULERING AV SUSPENSION:

- Partikelstorlek. Finfördelning minskar sedimentation.
- Tillsats av vätska ev. innehållande vätmedel.
- Vid kakningsproblem flockuleras partiklarna med salter, joniska ytaktiva ämnen eller polymerer.
- Tillsats av viskositetsmodifierare.
- Övrigt: buffert, konserveringsmedel, densitetsjusterare, smakämnen, färgämnen.

## iii) Emulsioner

### 1. Redogör för användningen av emulsioner som läkemedelsform

a. **Parenteralia**: Droppar skall vara mindre än 1  $\mu\text{m}$ ,

o/w:

- svårlösliga läkemedel för snabb absorption.
- parenteral nutrition
- depåpreparat

w/o:

- depåpreparat

**b. Topikala.** w/o eller o/w: krämer, lotioner, liniment.

**c. Orala.** o/w: Om läkemedlet är svårlösligt i vatten.

## **2. Definiera en fysikaliskt stabil emulsion samt redogör för möjliga fysikaliska förändringar under lagring**

En fysikaliskt stabil emulsion är ett system där dropparna behåller sin ursprungliga karaktär och förblir jämt fördelade i den kontinuerliga fasen. Krav:

1. att filmen runt dropparna är oförstörd. Den kan förstöras av inkompatibla tillsatssämnen, bakterietillväxt och temperaturförändringar.
2. den inre fasen ska vara mindre än hälften av dispersionsmediet.
3. bäst stabilitet fås vid en droppstorlek på 0,5 - 2 µm.

### ***Fysikaliska förändringar under lagring***

Gräddsättning, flockulering, koalescens, fasinversion.

Gräddsättning: omvänd sedimentation

Hastigheten kan beräknas med hjälp av Stokes lag:

Sedimentationshastigheten beror av Stokes´ lag:

$$V_s = \frac{2}{9} \frac{r^2 g (\rho_p - \rho_f)}{\eta}$$

Hastigheten är således beroende av droppstorlek, densitetsskillnad och viskositet.

*Gräddsättningen kan minskas genom:*

1. Minskad droppstorlek genom homogenisering.
2. Minska skillnaden i densitet mellan de två faserna - svårt.
3. Öka viskositeten hos den kontinuerliga fasen genom tillsats av förtjockningsmedel, ex. metylcellulosa.

Flockulering:

Aggregering av oförstörda emulsionsdroppar i det sekundära minimumet, kan redispergeras. Ökar risken för gräddsättning genom att droppstorleken ökas. Troligt för de flesta farmaceutiska emulsioner. Dropparna kan redispergeras genom skakning men eftersom dropparna är så nära varandra kan droppar i ytfilmen leda till koalescens.

Koalescens:

Förstörd film i gränssytan leder till att emulsionen delar upp sig i olja- och en vattendel. Faktorer som förstör ytfilmen/ orsakar koalescens: inkompatibla kemikalier, bakterietillväxt, temperaturförändringar.

Fasinversion:

(o/w blir w/o eller tvärtom)

Orsaker:

1. Den dispersa fasen är för stor - lipofil/ hydrofilbalansen ändras (HLB- värdet).
2. Tillsats av ämnen som ändrar emulgatorns HLB-värde.
3. Tillsats av elektrolyt till joniska ytaktiva ämnen minskar deras joniseringsgrad och kan ge annan emulsion än den normala.
4. Uppvärmning kan ge fasomvandling av emulsion stabiliserad av nonjoniska tensider. Detta beror på att vätebindningarna som ger tensidens hydrofila karaktär bryts.

### 3. Emulgatorns funktion i en emulsion

En emulgator är ett ytaktivt ämne: en tensid eller en polymer. Dess uppgifter är:

#### a. Underlättar emulgering

Sänker ytspänningen och ytenergin vilket ger mindre droppar. Mindre droppar motverkar gräddsättningen enligt Stokes lag.

#### b. Stabiliserar emulsionen

Motverkar aggregering och koalescens genom att: -sänka ytspänningen (minskar den attraktiva kraften)

- ge ytladdning på dropparna, skapar repulsion
- bildar mekanisk barriär mellan dropparna, en form av sterisk stabilisering. Ex. nonjonisk tensid, polymer.

### 4. Nämn viktiga formuleringsåtgärder för att stabilisera en emulsion.

Aggregation och koalescens: förstärka repulsiva krafter mellan dropparna genom att stabilisera dropparna med lämplig emulgator (se ovan)

#### Gräddsättningen kan minskas genom:

1. Minskad droppstorlek genom homogenisering.
2. Minska skillnaden i densitet mellan de två faserna - svårt.
3. Öka viskositeten hos den kontinuerliga fasen genom tillsats av förtjockningsmedel, ex. metylcellulosa.

Fasinversion: rätt HLB-värde på emulgatorn samt större volym yttre fas än dispers fas.

### 5. Vilka faktorer styr emulsionstypen, hur kan den påverkas?

**I. Relativa volymer: dispers fas - dispersmediet.** Det är mest sannolikt att mediet med störst volym blir dispersionsmediet. Dock kan den dispersa fasen ha en mycket större volym än dispersionsmediet av geometriska orsaker.

**II. Typ av emulgator.** Beror av tensidens löslighet i olja respektive vatten, bästa lösningsmedlet blir kontinuerlig fas.

HLB mellan 8-16 ger o/w. HLB mellan 3-6 ger w/o. o/w med mer polära emulgatorer ger ytladdning på dropparna som förhindrar koalescens.

#### Identifiering av emulsionstyp kan ske på tre sätt:

1. blandbarhet. Om emulsionen är blandbar med vatten är den o/w, om den är blandbar med olja är den w/o.
2. Om den leder ström är den o/w.
3. Färgning. En viss färg löser sig i en viss fas.

### 6. Redogör för kontrollmetoder vid hållbarhetsprovning av emulsioner

1. Makroskopisk utvärdering. Kontroll av gräddsättning och koalescens.
2. Droppstorleksanalys: Coulter counter, laserdiffraktion. Bästa fysikaliska stabiliteten fås om dropparna är 0,5 - 2,5  $\mu\text{m}$ .
3. Viskositet. Variation i droppstorlek, antalet droppar, eller migration av emulgator kan detekteras genom att mäta viskositet.

För att accelerera destabiliseringsprocesserna sker testning vid efter att emulsionen utsatts för extrema temperaturer och centrifugering.

### 7. Vilka problem uppstår vid konservering av emulsioner?

Konserveringsmedel tillsätts dels för att skydda vattenfasen mot mikrober, dels för att skydda oljefasen mot oxidation, härskning.

**Man bör vara uppmärksam på konserveringsmedlets fördelning mellan faserna. Det skall vara i vattenfasen.** Ett annat problem som kan uppstå är att konserveringsmedlet interagerar med emulgatorn eller orsakar allergier.

### 8. Ange vanliga hjälpämnen och deras funktion i emulsioner!

1. *emulgatorer*: underlättar emulgering, stabiliserar emulsionen.
2. ytaktiva ämnen: minskar droppstorleken
3. *fuktgivare*
4. *konserveringsmedel*
5. *antioxidantia*: förhindrar att oljefasen härsknar.

---

## DEL 3. FARMACEUTISKA FRAMSTÄLLNINGSTEKNIKER OCH PROCESSER

### A. FILTRERING

#### 1. Yt- och djupfiltrering

Ytfiltrering är som silning med sil. Partiklar större än porerna i silen fastnar. Djupfiltrering är exempelvis silning genom glasull. Partiklar långt mindre än porstorleken kommer fastna någonstans i den tredimensionella strukturen på grund av adhesion till materialet. Ytan som kommer i kontakt med partiklarna blir mycket stor eftersom partiklens väg genom materialet vindlar sig.

#### 2. Sambandet mellan filtreringshastighet och:

1. filtrets yta, tjocklek och porositet
2. tryckdifferens över filtret
3. filtrets viskositet

Filtreringshastighet beskrivs av Darcys ekvation:

$V = K A \Delta P / \text{viskositet } l$

$$Q = \frac{-\kappa A (P_b - P_a)}{\mu L}$$

K= konstant som beskriver filterkakans porositet.

$$K = e / 5 (1-e)^2 S^2$$

e = filterkakans permeabilitet

S = specifik ytarea på filterkakans partiklar

För snabb filtrering skall K vara högt. Detta fås om porositeten är hög och partikelarean är liten.

A= filtratets yta. Stor yta ger stor filtreringshastighet.

$\Delta P$  = tryckskillnaden över filtret. Ökas med hjälp av vakuum, sk. suck filtration.

viskositet = filtratets viskositet. En trögflytande vätska filtreras långsammare än en tunnflytande.

l = filterkakans tjocklek. Denna växer under processen, vilket minskar hastigheten.

### **3. Viktiga egenskaper hos membranfilter, användning vid framställning av läkemedelslösningar.**

**a. Definierad porstorlek.** Filter med definierad porstorlek kan framställas inom intervallet 10 nanometer till 10  $\mu\text{m}$ . Vilken porstorlek man får beror på betingelserna under torkningen vid filterframställning. Membranfilter är ytfiler, därför är porstorleken viktig. Sterilfilter är ett membranfilter med porstorlek mindre än 0,22  $\mu\text{m}$ , som är bakterietätt, ej virustätt.

**b. Hög porositet.** Hög (80 %) och jämn porstorlek ger hög filtreringshastighet och minimal adsorption.

**c. Tunnhet.** 150-200 nm tjocklek.

**d. Autoklaverbara.** Filter som skall användas vid sterilt arbete autoklaveras vid 121 grader eller steriliseras med etylenoxid.

**Användning av membranfilter.** För att avlägsna partiklar och mikrobakterier från injektionslösningar och ögondroppar.

### **4. Validering av membranfilter**

**Provfiltrering.** Lämplig testorganism filtreras ner i näringslösning som sedan inkuberas och organismtillväxt kontrolleras.

**Bubble point.** Gas pressas genom filtret. Trycket som krävs för detta mäts före och efter filtrering. Om trycket minskar tyder detta på att filtret är trasigt. Metoden kan också användas för att kontrollera porstorleken. Vid en viss porstorlek skall ett visst tryck krävas för att få igenom luften.

## **BONUS. VATTENFRAMSTÄLLNING (Ingår ej VT08)**

### **1. Redogör för destillation och omvänd osmos.**

**Destillation.** Vatten kokas, ångan kyls, kondensation. Metoden avlägsnar salter men ej pyrogener.

**Omvänd osmos.** Vatten från natriumkloridlösning pressas med hjälp av högt tryck genom ett semipermeabelt membran över till en lösning med lägre koncentration. Renhetsgraden ungefär samma som vid destillation. Kan kompletteras med membranfiltrering.

## **B. TORKNING**

### **1. Redogör för principer för värmeöverföring, samt förklara naturlig och forcerad konvektion.**

Tre principer finns: konduktion, konvektion och strålning.

**Konduktion (ledning)** sker exempelvis i en metallbit. En molekyl sätts i rörelse och knuffar till en annan molekyl, värme överförs som rörelseenergi.

**Konvektion** är överföring av värme från en varm, rörlig fas till en kall, stillastående fas. Två typer finns: naturlig och forcerad. **Naturlig** konvektion sker exempelvis då man kokar en kastrull vatten. Vattnet som värms upp blir lättare, stiger uppåt och åstadkommer omrörande strömmar. Varm luft blandar sig med kall. **Forcerad** konvektion innebär att man applicerar ett turbulent flöde under uppvärmningen som mer effektivt vispar runt den varma luften.

**Strålning** innebär helt enkelt att strålar absorberas av materialet och värme utvecklas. Exempel är mikrovågor och UV-ljus.

## **2. Redogör för hur vattenhalten i et pulver förändras med tiden konvektionstorkning samt varför sambandet är bifasiskt.**

Ett exempel på en konvektionstork är ett vanligt torkskåp där det man skall torka ligger på plåtar. Torkprocessen kan delas in i två faser. I början av torkningen så minskar pulvrets fukthalt linjärt, tills man uppnår CMC (Critical Moisture Content). När denna punkt nåtts så kommer fukthalten inte att minska lika snabbt, och tillsist så når man EMC, (Equilibrium Moisture Content).

**Konstant period:** Under givna förutsättningar, såsom värmeförsel och relativ fuktighet, så kommer de flesta material att torka på samma sätt i denna fas. Förångning sker från ytan av det fasta materialet, och vätska ersätts inifrån materialet lika snabbt.

**Period där hastigheten sjunker:** Efter en viss period så kommer det hastighetsbestämmande steget bli transport av vätska till ytan. Transporten kommer hela tiden att bli långsammare och svårare. Efter ytterligare en tid så kommer förångningsplanet att tvingas flytta från ytan av materialet ner i det. När detta sker kan man säga sig vara inne i den andra fasen i perioden där hastigheten sjunker. Hastigheten kommer nu att bero av ångans rörlighet genom porerna och upp till ytan, molekylär diffusion.

## **3. Redogör för torkning i torkskåp samt användningen i farmaceutisk produktion.**

Torkning i torkskåp är en form av statisk konvektionstorkning. Materialet breddas ut på ollor, varm luft svävar förbi och tar upp vattenånga som följer med luften ut.

- + effektiv, enkel, billig
- tar lång tid

## **4. Redogör för torkningen i fluid-bed samt varför det går snabbare än torkning i torkskåp.**

Är en dynamisk konvektionstorkning av fast material. Partiklarna svävar på en luftström som kommer från behållarens perforerade botten. Luftströmmen har god turbulens.

Denna torkmetod går snabbare än torkskåpstorkning. Detta beror på att torkarean blir större när luften kommer åt runtom partiklen samt på att lufthastigheten är större.

**Farmaceutisk användning:** När man vill ha en friflytande produkt. Ger sfäriska partiklar. Används när det är risk för att lösliga material skall migrera om man använder en långsammare torkmetod.

- + snabbt, därför bra för termolabila ämnen
- + individuella partiklar torkas
- + ger en friflytande produkt
- små partiklar och damm måste tas upp med filter
- *statisk elektricitet ger explosionsrisk*

## **5. Redogör för torkning i spraytork samt för viktiga egenskaper hos spraytorkat material.**

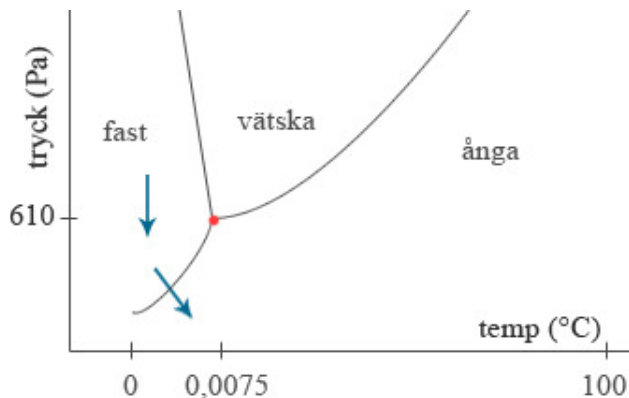
Vätska (lösning, emulsion, suspension) atomiseras till små droppar och sprayas in i en varm luftström. Små, sfäriska och ihåliga partiklar bildas. Den snabba torkningen gör att dropparna inte hinner bli varmare än kroppstemperatur.

- + snabb torkning då ytarean är stor

- + bra för värmekänsligt material då temperaturen ej är över 30 grader.
- + uniform, kontrollerbar partikelstorlek
- + friflytande produkt, hög bulkdensitet
- + mycket poröst och lättflytande material
- dyr och stor utrustning
- låg värmeeffektivitet
- låg kapacitet, tar bara 1 kg åt gången

## 6. Sublimering. Fasdiagram, frystorkning.

Sublimering innebär att ett ämne går från fast fas till gasfas utan att gå in i vätskefas.



Figur 11. Sublimering.

Diagrammet visar att om trycket är mindre än 610 Pa så kommer isen att förångas utan att vätska bildas. För att trycket skall förbli lågt så måste den bildade ångan hela tiden ledas bort.

Vid frystorkning så fryses först materialet till långt under trippelpunkten, sedan sänker man trycket och så kan värme tillföras.

**Används till:** antibiotika, kaffe, vacciner, enzymer, blodplasma, mikrobiologiska kulturer

- + låg temperatur
- + torra produkten har samma volym som originalsubstansen. Detta ger en porös produkt med hög löslighet. Det sker heller ingen koncentration av substansen i någon speciell del av substansen.
- + vakuum minimerar oxidation
- mycket hygroskopisk (vattendragande)
- långsam och dyr process

### BONUS. Redogör för torkning med mikrovågor. (Ingår ej VT08)

Mikrovågor strålas mot fast material, tränger in och absorberas. Vattenmolekylerna börjar vibrera i resonans med strålningen. Den molekylära friktionen genererar värme och vatten avdunstar.

- + snabb torkning
- + hög värmeeffektivitet
- + stationär bädd, dammar inte

## C. FINDELNING

### 1. Ange mekanismer för findelning.

**Tryck:** ex. mortel och pistill, findelning sker med kompression och nötning.

**Slag:** ex. hammarkvarn och vibrationskvarn

**Nötning:** ex. salvkvarn. Materialet skjuvas när det passerar mellan rullarna som roterar i olika hastighet.

**Skärning:** ex. klippkvarn. Findelning mellan två knivar.

När det fasta materialet belastas med en kraft bildas en spänningskedja. De partiklar som går sönder är de som belastas i denna. När de gått sönder bildas nya spänningskedjor.

## 2. Vad menas med sprödhet och seghet då malningsegenskaper beskrivs?

**Spröda material** är porösa och sönderdelas lätt då de utsätts för ett tryck genom att spänningskedjan brister. Sprickbildning leder till fragmentering.

**Sega material** är plastiska. Det är svårt att få spänningskedjan att brista. Pålagt tryck deformerar materialet genom att molekyler glider över varandra utan att sprickor bildas.

## 3. Hur hänger materialets partikelstorlek samman med energiåtgången vid malning?

Energiåtgången vid malning är beroende av partikelstorleken:

$$\Delta E = \frac{-K\Delta d}{d^n}$$

E = energi

K = konstant (energi/ area)

d = diameter

n = exponent (1, 1,5 eller 2)

Av tillförd energi blir 1% ökad yta och 99% omrörningsvärme. Malning går därför ofta i etapper eftersom temperaturen ökar kraftigt och kylning behövs.

I ett diagram där ytökningen vid malning avsätts mot tid så kommer ytökningshastigheten gradvis att minska. Detta beror på att man får fler och fler spänningskedjor i materialet, och då är kraften i varje spänningskedja mindre. Ytökningen har alltså en begränsning.

## Mikronisering

Finfördelning till mycket små partiklar, mindre än 20 µm. Om partiklarna skall vara mindre än 5 µm uppstår problem då de börjar attraheras och växa till sig. Detta kan motverkas genom vibration eller malning i vätska.

## 4. Findelningstekniker:

### Hammarkvarn:

Mekanism: slag

Beskrivning: en cylinder med hammare som sticker ut från den som snurrar runt och slår materialet.

Storleksintervall: 30-80000 µm.

Övrigt: snäva storleksintervall

### Stiftkvarn:

Mekanism: slag och nötning

Beskrivning: två skivor med tätt placerade stift roterar och pulvret pressas mot stiften.

Storleksintervall: 10-10000  $\mu\text{m}$   
Övrigt: kallas också pinnkvarn

**Kulkvarn:**

Mekanism: slag och nötning

Beskrivning: Cylinder med kulor som roterar.

Storleksintervall: 1-200  $\mu\text{m}$

Övrigt: Viktigt med rätt hastighet så att kaskadeffekt uppnås.

**Kolloidkvarn:**

Mekanism: skärning

Beskrivning: cylinder med knivar som roterar in en större cylinder med stationära knivar.

Storleksintervall: 400-40000  $\mu\text{m}$

**Luftstrålekvarn:**

Mekanism: slag och nötning

Beskrivning: Rör som går i loopform. Det fasta materialet går in i ena ändan och luften genom ett annat rör. Turbulenta strömmar skapas som får partiklarna att krocka med varandra och därmed sönderdelas. Centrifugalkraften slungar tyngre partiklar utåt och de fortsätter därför ytterligare ett varv medan lättare partiklar dras inåt och avleds från systemet.

Storleksintervall: 1-50000  $\mu\text{m}$ .

**Oscillerande granulator:**

Mekanism: skär

Beskrivning: Oscillerande knivar arbetar över en sikt som låter partiklar under en viss storlek passera.

**D. TORRBLANDNING AV PULVER**

**1. Randomiserad blandning och ordnad blandning.**

**Randomiserad:** slumpmässig blandning. Sannolikheten att hitta en viss partikel är proportionell mot antalet sådana partiklar i blandningen.

**Ordnad:** en större bärarpartikel med adsorberad substans eller en coated partikel.

**2. Blandningsmekanismer vid torrblandning av pulver**

Huvudmekanismer är makro- och mikroblandning.

**Makroblandning** innebär att grupper av partiklar byter plats i förhållande till varandra och finns av två slag: skjuvning och konvektion. Skjuvning kan jämföras med en cementblandare, kraften som blandar är gravitationen. I en köksmaskin blandas degen med konvektion. Blandningsutrustningar klassificeras ofta utifrån den dominerande blandningsmekanismen.

**Mikroblandning** innebär att individuella partiklar byter plats med varandra.

Mekanismen är diffusion, eller perkolation. Parallellt med makroblandningen så diffunderar de individuella partiklarna omkring.

**3. Segregation, mekanismer och förutsättningar.** Vilken påverkan kan inducera segregation?

Segregation innebär en ompositionering av partiklar som resulterar i att sammansättningen i en viss del av blandningen alltmer avviker från hela blandningens sammansättning. I pulverblandningar finns en tendens att ett visst partikelslag lokaliseras till en viss del av blandningen.

### **Mekanismer för segregation:**

**a. Perkolering.** Innebär att mindre partiklar faller ner i hålrummen genom de större. Ett exempel på detta är cornflakespaketet, där små cornflakesbitar blir kvar i botten av paketet.

**b. Densitetssegregation.** Kan ske om blandningen utsätts för vibration eller skakningar. Innebär att tyngre partiklar vandrar uppåt medan mindre vandrar nedåt.

**c. Ballistisk segregation.** Kan ske då blandningen hålls. När partiklarna sätts i rörelse kommer de största partiklarna att få störst rörelseenergi och de kommer därför att transportera sig längst. De större partiklarna kommer att vara på konens sidor.

### **Förutsättningar för segregation:**

Pulvret skall vara friflytande, partiklarna skall vara över 100 µm. Partiklarna som segregeras från varandra måste vara olika från varandra när det gäller faktorer som storlek, form, densitet och yta.

### **Induktion av segregation:**

1. transport
2. lagring
3. upphällning
4. omrörning

### **4. Vilka faktorer påverkar blandningshomogeniteten i en randomiserad (ideal) blandning?**

- a. Slumpmässig variation** - går ej att påverka
- b. Otilträcklig blandning** - blanda mer eller byt blandteknik
- c. Segregation** - påverka storlek, form, densitet och yta

### **5. Praktisk utvärdering av blandningshomogenitet. "Scale of scrutiny".**

Först tas ett prov ut ur blandningen med en så kallad pulvertjuv. Vikten mäts, och denna skall korrespondera till den slutliga beredningens vikt. (Scale of scrutiny).

Sedan analyserar man provet kemiskt för att haltbestämma ingående ämnen.

Efter detta beräknas medelvärde och standardavvikelse för den ena komponenten. Som ett mått på blandningens homogenitet används ofta den relativa standardavvikelsen.

$$M = S_r / S_{act}$$

M = blandningsindex

S<sub>r</sub> = statistisk standardavvikelse då blandningen är totalt randomiserad

S<sub>act</sub> = verklig standardavvikelse från det delvis blandade systemet

Om M = 1 är blandningen totalt randomiserad.

### **6. Blandningstekniker och dess användning:**

#### **Tumlare:**

Ser ut som en cementblandare. Exempel är Y-konblandare och dubbelkonblandare. Används ofta för att blanda smörjmedel i granulat före kompression, då detta bör behandlas varsamt.

+ *skonsamt*

- *stor segregationsrisk*

- fina partiklar kan adhaera till blandarens väggar
- låg blandningseffektivitet

### **Konvektionsblandare:**

Hushållsassistentliknande blandare som ger en hög grad av konvektiv blandning. Exempel är Nauta-blandare och intensivblandare.

- + låg segregationsrisk
- + hög blandningseffektivitet

## **E. GRANULERING**

### **1. Granulering. Skäl för att granulera ett pulver.**

Granulering innebär att individuella partiklar slås samman till partikelaggregat.

Anledningar till att göra detta kan vara dels att man vill förbättra massans bulkegenskaper och dels att man vill göra partiklar med önskad storlek, form och yta. Förbättra bulkegenskaperna kan innebära att:

1. förbättra flytförmågan (ökad storlek ger ökad flytförmåga)
2. undvika segregation
3. förbättra tablettbarhet (då tillför man bindemedel)
4. undvika damning (om substansen är toxisk)

### **BONUS. Mekanism med våtgranulering av pulver. (Ingår ej VT08)**

En pulvermassa rörs runt och vätska tillförs. Agglomerat byggs då upp med följande mekanismer:

- a. Kärnbildning. Småpartiklar aggregeras till en stor kärna. Detta sker eftersom vätskebryggor ger adhesion mellan småpartiklarna. En långsam process.
- b. Koalescens. Två kärnor går ihop till en större kärna. Snabb process.
- c. Pålagring, layering. Småpartiklar pålagras en kärna. Parallellt med agglomeratuppbyggnad förekommer också findelning av agglomeraten. Långsam process.

### **2. Vätskemättnadsgrad. Hur den påverkar granulatkornens mekaniska egenskaper, tillväxtmekanism och tillväxtkinetik**

Vätskemättnadsgraden, S, kan beskrivas med ekvationen:

$$S = \frac{H(1 - \varepsilon)}{\varepsilon\rho}$$

H= fuktinnehållet, dvs. förhållandet mellan vätskans massa och det fasta materialets massa

$\varepsilon$ = porositeten

$\rho$ = partikeldensiteten

S beror av hur mycket vatten som finns tillgängligt och hur stor porositet ämnet har. S kontrollerar agglomerationen.

Låg vätskemättnadsgrad ger ett pendulärt tillstånd som kan övergå till ett funikulärt och sedan ett kapillärt tillstånd om vätska tillsätts. Ju mer vätska ju starkare teoretisk hållfasthet.

### **3. Beskriv granulering i intensivblandare inklusive torkning i fluidbed.**

Man kan granulera i intensivblandare och sedan torka i fluidbed eller göra allt på

samma gång i fluidbeden, en lyxvariant.

Intensivblandaren är en rund behållare med en propeller som blandar och en kniv som delar de största klumparna. Processen kännetecknas av att granulat byggs upp med vätska, kort processtid och kontrollerad agglomerattillväxt.

Först blandas de torra substanserna, sedan tillförs bindemedelslösning.

Bindemedlet är någon polymer, som inte har betydelse för granuleringen utan behövs i följande processteg. Efter detta våtblandas massan, och torkas sedan i en "fluidbed", svävtork. Det sista steget är malningen.

Vid omrörningen så ökar temperaturen i massan. Detta kan ses både som en nackdel och som en fördel. Fördel kan vara att vätska tillförs när substansen smälter.

Processfaktorer som påverkar granuleringen är: vätskefördelning (sprayning är att föredra), fuktinnehåll (hög fuktighet ger hög porositet och stor granulstorlek), agitationsintensitet och agitationstid. Lång agitationstid ger självklart större partiklar.

Materialegenskaper av betydelse är vätbarheten, lösligheten, partikelstorleksfördelning och partikelform/ ytgeometri.

Processen kan monitoreras och styras med en sensor som känner av vilken kraft partiklarna kolliderar med. Alternativt kan man undersöka massans reologiska motstånd eller effektförbrukningen. När det blir trögare och trögare för omrörningsverktyget att röra om i massan kommer mer och mer energi förbrukas.

#### **4. Granulering i fluidbed.**

Varmluft blåses genom de oblandade pulvren. för att fluidisera partiklarna och blanda pulvren. Granuleringsvätska sprayas över partiklarna som adherar när de kolliderar med varandra. När partiklarna har önskad storlek torkas de direkt i samma utrustning. Man kan säga att granulerna torkas samtidigt som de bildas.

Metoden kan vara lämplig då man har höga krav på dosvariation. Detta har man när doserna är låga, exempelvis vid tillverkning av hormonpreparat. En fördel med metoden är nämligen den välkontrollerade agglomeratuppbyggnaden. En annan fördel är att alla steg görs i samma utrustning.

Nackdelen med metoden är att den har låg kapacitet. Den är också dyr.

Precis som vid granulering i konvektionsblandare styrs processen av bäddens fukth/ Processvariabler som agglomerattillväxthastigheten är vätskans flödes hastighet, den ingående luftens hastighet, den ingående luftens temperatur, droppstorleken och spraydysans position. Styrning av droppstorleken sker genom att ändra trycket med vilket vätskan sprayas ut.

#### **5. Torrgranulering genom brikettering och valskompaktering.**

Torrgranulering innebär att partiklarna aggregerar med hjälp av högt tryck. Det bildas "kompakter" och en kvarn bryter ner dessa till granuler.

Vid brikettering så trycks en stor brikett som sedan mals till önskad storlek. Läkemedel, fyllnadsmedel och smörjmedel blandas och briketteras. Briketterna finfördelas och storlekssorteras. Glidmedel, smörjmedel och sprängmedel tillsätts, massan blandas och kompakteras till tabletter.

Vid vals-kompaktering så matas pulverblandningen ner mellan två valsar som pressar ihop den till ett sjok. Sjoket mals till önskad storlek i exempelvis en hammarkvarn.

## **F. PELLETISERING (FRAMSTÄLLNING AV MILLI-SFÄRER)**

### **1. Pelletisering. Skäl för att pelletisera granulat.**

Pelletisering innebär att pulver eller granuler bildar en större partikel. Detta ger runda korn med en jämn yta som är lämpliga att filmagera.

Man pelletiserar om man har höga krav på de enskilda kornens storlek, form och yta. Detta har man om man i senare steg har tänkt sig att filmagera kornen eller fylla en kapsel med dem.

### **2. Pelletiseringstekniker: (intensivblandare, sockerkulor, kaninpellets)**

#### ***Pelletisering i intensivblandare:***

Specialdesignade intensivblandare Dessa ger nästan sfäriska granulat-korn. Granulering sker antingen genom påsprayning av vätska eller genom att man har en substans med låg smältpunkt såsom PEG, smältgranulering.

#### ***Kärntäckning med sprayteknik:***

Lösning med läkemedels-substansen sprayas på inerta sfärer, såsom sockerkulor.

#### ***Extrudering-sfärisering:***

Pulvren torrblendas och våtbländas. Efter extrudering fås ett cylindriskt extrudat som ser ut ungefär som kaninmatspellets. Dessa sfäroniseras, torkas och drageras.

### **3. Doseringsformer för dragerade pellets**

1. hårdgelatinkapslar
2. tabletter
3. dosgranulat

Framst controlled release-beredningar, men även lågdosläkemedel.

## **G. TABLETTERING**

### **1. Beskriv tabletering i excenterpress och rundlöpare samt användning av dessa maskiner.**

En excenterpress har en rörlig påfyllningsanordning medan en rundlöpare har en rörlig matris. Excenterpressen ger maximalt 200 tabletter per minut medan en rundlöpare kan ge 10000 tabletter per minut. Den senare kapacitet begränsas endast av antalet stansar och rotationshastigheten. Excenterpressen används vid forskning och vid småskalig produktion såsom kliniska prövningar, medan rundlöparen används vid normal industriell produktion. På lab användes en excenterpress.

#### ***Tablettering:***

Understansen sänks och pulvret flyter ner. Överstansen sänks och anbringar ett tryck som bildar tabletten. Överstansen dras ut ur understansen, understansen går upp och skjuter ut tabletten.

### **2. Beskriv instrumentering av tablettmaskiner och användningen av instrumenterade tablettmaskiner.**

Instrumenterade tablettmaskiner mäter krafterna under processen. Axiella krafter, radiella krafter, adhesionskrafter och "punch displacement".

Detta används som forskningsredskap, och som kontroll vid storskalig produktion. Avvikande krafter betyder antagligen en felaktig tablett. Man kan även mäta avstånden mellan stansarna.

### 3. Pulvers komprimerbarhet och kompakterbarhet

Med komprimerbarhet avses pulvrets förmåga att reducera sin volym då ett tryck påläggs. Med kompakterbarhet avses pulvrets förmåga att bilda en stabil tablett.

### 4. Redogör för tekniska problem vid tablettframställning.

1. Viktsvariation. Leder till dosvariation. Beror på att pulvret inte flyter ner i stansarna som det ska.
2. Dålig hållfasthet. Kan bero på att trycket är för lågt, att fyllningen är otillräcklig eller att pulvret har dålig kompakterbarhet.
3. Lockbildning. Lock bildas då överstansen går upp. Beror på att materialet är elastiskt, att adhesion fås till stansen eller att fyllningen är ojämn.
4. Friktion mellan matris och tablett. Leder till dålig matrisfyllning och dålig tablethållfasthet.
5. Adhesion till matris och stans. Ger viktsvariation.

### 5. Vilka är de tekniska kraven på tablettmassor

Tekniska krav på tablettmassor finns angående flytförmåga (flytförbättrare tillsätts), kompakterbarhet (bindemedel tillsätts), friktionsegenskaper (smörjmedel tillsätts) och adhesionsegenskaper (antiadhesionsmedel tillsätts).

### 6. Beskriv komprimeringsförloppet för ett pulvermaterial.

Då ett pulver komprimeras kan två faser urskiljas. I fas I när trycket är lågt så glider partiklarna förbi varandra och bildar en mindre porös struktur. Ökar man trycket kommer man in i Fas II. En av tre processer kan nu ske:

1. Elastisk deformation. Innebär en reversibel förändring av partiklarnas form.
2. Plastisk deformation. En irreversibel förändring av partiklarnas form.
3. Fragmentering. Uppdelning av en partikel i ett antal mindre partiklar.

Porositeten minskar och intramolekylära krafter ökar, av två slag: fastkroppsbryggor såsom jonbildningar och kovalenta bindningar, och attraktioner mellan partiklar såsom van der Waals och elektrostatiske attraktioner.

Då man analyserar komprimeringsegenskaper avsätter man volym (porositet) mot presstryck. Sambandet ges av Heckels ekvation:

$$\ln\left(\frac{1}{E}\right) = kP + A$$

E = porositet

P = presstryck

I diagrammet nedan urskiljs Fas I, Fas II och Fas III, som är när trycket avlägsnas.

### BONUS. Vilka typer av spänningar kan ett kompakt utsättas för? (Ingår ej VT08)

Tabletten utsätts dels för brotthållfasthetstest av tre slag:

1. Diametral trycktest: → ||||| ←
2. Axiell dragtest: ← ||||| →
3. Böjningstest

dels för **nötningshållfasthetstest (friabilitet)** som skall imitera transportpåfrestningar etc.

### **7. Hur mäts tabletters hållfasthet?**

Mäts i en hållfasthetsapparat som den på lab. Friabiliteten mäts i en trumma som snurrar runt. Viktminskningen skall vara mindre än 1%.

### **8. Redogör för samband mellan tablethållfasthet och komprimeringsmekanism.**

Om ett material är elastiskt kommer det att återta mycket av sin gamla form och hållfastheten blir därmed låg. Om materialet däremot är plastiskt eller fragmenteras så kommer hållfastheten bli hög.

### **9. Hur och varför påverkar tillsats av smörjmedel tablettens hållfasthet?**

Smörjmedlet går in och lägger sig som en hinna runt partiklarna som då får svårare att bilda van der Waals-bindningar mellan sig. Detta försämrar hållfastheten. Ökad blandningstid sänker också hållfastheten genom att smörjmedlet då täcker partiklarna mer fullständigt. Blandningstiden spelar mindre roll om materialet fragmenteras, då bildas nya brottytor.

### **10. Redogör för formulerings- och processfaktorer som kan påverka tabletters hållfasthet och benägenhet att bilda lock.**

Pulvrets egenskaper, hjälpämnestillsatser och maskinrelaterade faktorer påverkar tabletters hållfasthet och benägenhet att bilda lock.

*Pulvrets kompakteringsmekanismer och partikelegenskaper påverkar. Typer och mängder av hjälpämnen, samt blandningstid påverkar.*

Maskinrelaterade faktorer är tryck, belastningshastighet, tablettdimensioner, adhesion eller kohesion till stans och matris och friktion.

### **BONUS. Hur utvärderas friktionseffekten av smörjmedel med instrumenterad excenterpress? (Ingår ej VT08)**

Man slår en serie tabletter där man tillsatt olika mängder smörjmedel och mäter under tiden ejektionskraften, det vill säga den kraft som behövs för att skjuta bort tabletten och värmealstringen.

## **H. DRAGERING**

### **1. Ange viktiga skäl att dragera läkemedelsberedningar.**

Tre huvudskäl finns: generella fördelar för immediate release-beredningar (1), för att åstadkomma modified release (2) och för att skilja inkompatibla ämnen åt (3).

Generella fördelar som fås (1) är att produkten skyddas mot ljus och fukt, att smaken döljs och att tabletten glider ner lättare i svalget.

Tre typer av Modified release särskiljs (2): tidsfördröjd frisättning, magsaftsresistent hölje och målstyrd frisättning.

Skäl (3) gäller främst pressdrageér och manteltabletter.

### **BONUS. Beskriv sockerdragering och dess användning.**

Dragéer finns av tre typer: sockerdrageér, filmdragéer och pressdrageér.

*Sockerdragéer* görs genom att sockerlösning och pulverblandning påföres tabletter genom rullning i roterande kittlar. Drageringen genomförs i tre steg. Först fuktas tabletten och täcks med en pulverblandning. Sedan torkas tabletten och drageras med sockerlösning 20-30 gånger. Efter detta blankas tabletten med vax.

Fördelarna med metoden är att den är billig och vattenbaserad. Nackdelarna är att den är tidskrävande och endast kan användas för skäl (1), immediate release. Sönderfallstiden är varierande och långsam.

## **2. Beskriva filmdragering med följande tekniker: roterande kittlar och fluidbed**

## **3. Beskriva stegen vid bildandet av en sammanhängande film vid filmdragering med lösningar resp. dispersioner av filmbildare**

## **4. Redogör för sammansättningen av ett filmhölje samt förklara de ingående ämnens funktion.**

Fördelar med filmdragéering gentemot sockerdragering är att ythöljet är tunt och viktökningen blir därför begränsad. Den andra stora fördelen är att man kan styra läkemedelsfrisättningen genom val av filmbildare: vattenlösliga polymerer, svårösliga polymerer, polymerer med pH-beroende löslighet eller polymerer som sönderdelas enzymatiskt eller bakteriellt.

Vid filmdragéering sprayas en tunn film på tabletten. Filmen består av polymer, lösningsmedel, mjukgörare (PEG, citronsyresalter), fyllnadsmedel (laktos, stärkelse), färg, luktämnen, smakämnen och polermedel. Lösningsmedlet är oftast vatten, men för svårösliga polymerer krävs organiska lösningsmedel som kräver ett system för återvinning. Plastbildaren ökar filmens styrka genom att ändra polymerens egenskaper. Om polymeren är vattenlöslig så sprayas lösningen bara på tabletten och dragen bildas när vätskan avdunstar. Om polymeren är suspenderad i vätskan så sprayas vätskan på och för att dragen skall bildas så får partiklarna smälta ihop. Filmpermeabiliteten påverkas i det senare fallet dels av partikelstorleken, dels av sammansmältningsegenskaperna hos polymeren. För att öka sammansmältningen kan man laborera med temperaturen och blandningstiden. Processen sker i roterande kittlar eller i fluidbed.

## **BONUS. Förklara begreppet och principen för atomisering.**

Atomisering innebär att man delar upp en vätska i små, små droppar. Två typer av sprayer finns:

- *Luftlös spray, hydraulisk atomisering.* En vätska under tryck flödar ut genom ett munstycke och atomiseras. Flödet kan inte ändras utan att ändra vätskans tryck eller munstyckets diameter. Detta ändrar droppstorleken. Typ trädgårdsslang.
- *Luftspray, pneumatisk atomisering.* Komprimerad luft atomiserar vätskan i mycket små droppar. Vätskeflöde och droppstorlek kan lätt ändras var för sig.

## **5. Ange vanliga problem vid filmdragering.**

Filmdefekter finns av två slag: sådana som gör att tabletten får ett sämre utseende och sådana som gör att tabletten får bristande biofarmaceutiska egenskaper. Bristande utseende kan vara ytojämnheter, kratrar, blåsor eller ojämn färgning medan allvarigare defekter kan vara sprickor eller varierande filmtjocklek.

## **6. Vad menas med pressdragering och hur görs det?**

Ett skikt granulerad tablettmassa pressas på en färdig tablett. Detta kallas

manteltablett. Skäl till att göra en sådan kan vara att man vill separera två inkompatibla ämnen, att läkemedelssubstansen är mycket vattenkänslig eller att man vill skydda omvärlden från en farlig substans, såsom cytostatika.

## **I. KAPSELFYLLNING**

### **1. Ange tre olika typer av kapslar.**

Kapslar definieras som beredningar innehållande en dos ett eller flera läkemedel som är inneslutet i en behållare, avsedd för oral administrering.

1. Hårdgelatinkapslar. Pulverinnehåll.
2. Mjukgelatinkapslar. Flytande innehåll.
3. Enterokapslar.
4. Modified release-kapslar.

### **2. Förklara varför gelatin är bra till kapslar. Redogör för hjälpämnenas funktion i kapselhöljet.**

Gelatin är icke-toxiskt, lösligt i kroppsvätskor vid kroppstemperatur, har bra utseende och är ett bra filmbildande material utan organiska lösningsmedel.

#### **Hjälpämnen i kapselhöljet:**

1. Mjukgörare. Gör kapseln mjukare och mindre skör. Mängden beror på vad kapseln skall vara till. Ex. glycerol, sorbitol, propylenglykol, sukros.
2. Färgämnen. Identifiering, skydda ljus.
3. Konserveringsmedel. Hindrar bakterietillväxt under tillverkning. Sedan så finns inget vatten i tabletten. Ex. hydroxibensoater.
4. Fyllnadsmedel. Drogar ut, gör genomskinligt så att det kan färgas. Ex. stärkelse.

### **3. Redogör för olika fysikaliska system för dispensering av hårdkapslar. Beskriv principen för fyllning.**

Fysikaliska system som fylls i kapslarna kan vara pulver, granula, tabletter och halvfasta beredningar.

Fyllning sker manuellt med kapselapparat eller automatiskt:

1. Orientering av kapslar
2. Delning av kapslar
3. En stans trycks ner i pulverbädd och pressar ihop en stavformad pulverplugg
4. Pulverpluggen fylls i kapslarna
5. Förslutning av kapslar
6. Utskjutning av kapslar

### **4. Redogör för olika fysikaliska system för dispensering av mjukgelatinkapslar. Hur framställs kapslarna?**

Fysikaliska system som fylls i kapslarna är substanser lösta eller suspenderade i oljor eller i vätskor blandbara med vatten, såsom PEG eller alkohol.

Framställningen går ej att göra manuellt utan sker automatiserat genom att kapslarna gjuts direkt i maskinen, läkemedlet hålls ner och kapseln gjuts runt läkemedlet.

## **J. PRODUKTIONSHYGIEN OCH REN RUMS-TEKNIK**

### **1. Redogör för olika krav vad gäller mikrobiologisk kontamination av läkemedel.**

Injektionslösningar och ögondroppar skall vara sterila. Detta innebär att en

mikroorganism får hittas på en miljon prover ( $10^{-6}$ ). Orala beredningar skall vara fria från E. coli och Salmonella. Topikala beredningar skall vara fria från P. aeruginosa, S. aureus och enterobakterier.

Råmaterialet skall ha mindre än 10000 aeroba bakterier per ml, mindre än 100 jästsvampar per ml och mindre än 100 enterobakterier per ml.

## **2. Viktiga källor till mikrobiologisk kontamination. Beskriv kontroll av kontaminationsnivå.**

Källor till kontamination är luft, vatten, råvaror, redskap, utrustning, miljö, personal och förpackningsmaterial.

### **Kontroller:**

*LUFT* kontrolleras med agarplattor, BIAP-slitsamplers där luft sugas in till steril platta eller så kontrolleras luft efter filtrering.

*YTOR OCH UTRUSTNING* kontrolleras genom att prov appliceras på agarplatta med en bomullspinne.

*RÅMATERIAL* genomgår kemisk analys, eller test på agar.

## **3. Redogör för klassificering av lokaler för steril tillverkning.**

Svarta områden är vanliga kontorslokaler etc. Gråa områden är områden med hög hygien där man försöker minimera antalet mikrober. Vita områden är rena områden. Här råder full miljökontroll inklusive skyddsdräkt för personalen.

I grå zon finns C-rum: diskning och sterilisering. I vit zon finns aseptiska rum av klass 1 med max 3000 partiklar per kvadratmeter och rena rum av klass 2 där man arbetar i LAF-bänkar. Max antal partiklar är här 300000.

## **4. Vad menas med ett rent rum? Hur är det konstruerat?**

I ett rent rum så har man en definierad kontroll av partikulär och mikrobiell kontamination. Särskilda krav ställs angående:

1. *planering.*
2. *ventilation: filter, luftflöden, tryckförhållanden.*
3. *försörjningssystem: dras utanför.*
4. *slussar.*

## **5. Hur är en LAF-bänk konstruerad?**

Parallellströmning av filtrerad luft ger en ren zon. För att uppnå parallellströmningen måste en viss lufthastighet uppnås. Primärt kontrolleras partikelnivå men även temperatur, luftfuktighet, gaser, belysning, buller och vibrationer kontrolleras. Skyddseffekten av LAF påverkas av dess design, dess underhåll och personalens arbetsteknik.

Arbetsteknik: Arbetet skall ske lugnt och metodiskt. Turbulens skall undvikas. Arbetet skall ske minst 15 cm från framkanten. Man skall desinficera med sprit och undvika att ha händerna över sin produkt.

## **6. Vilka krav ställs på personalens hygien och klädsel?**

Personalen skall inte ha luftvägsinfektioner, ha eksem eller sår på händerna eller ha salmonella. Man ska ha allmänt god hygien. Naglarna skall vara kortklippta och smink skall undvikas.

Apoteksbundna kläder skall bäras under skyddskläderna. Skyddskläderna skall vara tillverkade av lämpligt smutsavstötande material. Rumsbundna skor används.

Hårskydd eller mössa skall användas, liksom handskar och munskydd.

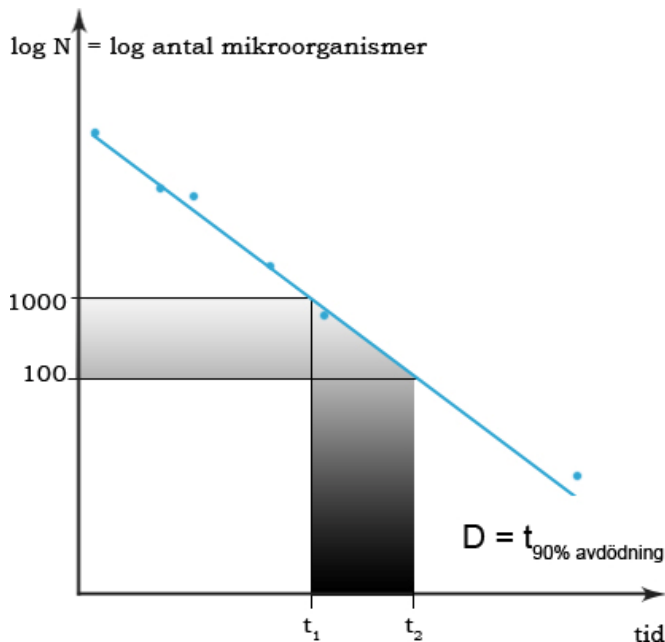
## K. STERILISERINGSTEKNIK

### 1. Redogör för kinetiken för avdödning av mikroorganismer. Definiera begreppet D-värde.

Avdödandet av mikroorganismer har en exponentiellt avtagande kinetik. Ekvationen är:

$$N_t = N_0 e^{-kt}$$

dvs. kurvan beskriver kinetik av första ordningen (har gått igenom tidigare). Om man loggar en exponentiell kurva så blir den linjär. D-värdet är den tid det tar att avdöda 90% av bakterierna. Detta är det samma som att minska antalet bakterier med en log- enhet. D-värdet är det mått som oftast används för att jämföra olika mikroorganismers resistensförmåga.



Figur 12. Avdödning.

### 2. Förklara begreppet sterilitet samt ange principer för att åstadkomma en sterilberedning.

Men sterilitet menas att materialet är fritt från levande mikroorganismer. Eftersom kurvan för mikroorganismers avdödning är exponentiell så når den aldrig noll. Man definierar därför farmaceutisk sterilitet som att sannolikheten är att en enhet av 1 000 000 kontrollerade enheter är kontaminerad.

Tre principer används för sterilberedning:

1. Fysiskt avlägsnande av mikroorganismer (sterilfiltrering)
2. Kemisk sterilisering (antibakteriella gaser)
3. Utnyttja ökad energi (ångsterilisering, dvs. autoklavering, torrsterilisering och strålsterilisering).

### 3. Redogör för sterilisering med autoklavering. Vad menas med F<sub>0</sub>-värdet?

Autoklavering är det samma som ångsterilisering. Denna metod är ett förstahandsval. Luften sugas ut ur en kammare. Torr, mättad vattenånga släpps in

och får kondensera på materialet. När ångan kondenserar så överförs värme till materialet. Konstant tryck och temperatur får råda en bestämd tid (minuter - timmar, 115-140 grader).

Mikroorganismerna dör genom att deras proteiner och nukleinsyror koagulerar.

Processvariabler som man kan laborera med är temperatur, tryck, tid och fuktighet.

F-värdet är ett mått på en process avdödningskapacitet i ekvivalenta minuter. F-värdet relaterar avdödningseffekten vid en viss temperatur till den tid i minuter som det skulle tar att döda lika många referensmikroorganismer (sporer av B. stearotermophilus) vid en referenstemperatur (121 grader).

Om en process har ett F-värde på 3 är alltså summan av alla processens dödliga effekter ekvivalent till effekten av 3 minuters behandling i referenstemperaturen.

F-värdet är beroende av Z-värdet, vilket definieras som det antal grader högre temperatur som krävs för att D-värdet skall minska till en tiondel.

#### **4. Redogör för begreppet validering vid sterilisering samt för viktiga valideringsmetoder vid autoklivering.**

Med validering menas kontroll att utrustning och process fungerar med den produkt och batchstorlek man kör. Tre typer av metoder används: kemiska, fysikaliska och mikrobiologiska.

1. Kemiska metoder: Bygger på att steriliseringsprocessen ändrar kemiska eller fysikaliska naturen hos en viss kemikalie. Ex. är värmekänslig indikatortejp som indikerar att all luft sugits ut och att ångpenetrationen varit tillräcklig. Man kan också använda en kristallindikator som smälter vid rätt temperatur.
2. Fysikaliska metoder. Mätning av temperaturen med termometer, sker på det svalaste stället. Tidtagarur. Tryckmätare.
3. Mikrobiologiska metoder. Lämplig seglivad organism tillsätts prov (samma beredning som den man jobbar med). Efter autoklivering odlas provet.

#### **5. Beskriv övriga farmaceutiska steriliseringsmetoder.**

Övriga steriliseringsmetoder är *Torrvärmesterilisering*, *Gassterilisering*, *Strålsterilisering* och *Sterilfiltrering*. Filtrering har beskrivits tidigare.

Torrvärmesterilisering. Torr luft över en timme i 170 grader. Avdödning genom denaturering. Processparametrarna är tid och temperatur. Användes till utensilier av glas och metall, oljelösningar, salvbaser och torra värmestabila substanser.

Gassterilisering. Etylenoxid. Avdödning sker genom alkylering av nukleofila delar i proteiner och nukleinsyror. Processparametrar är gaskoncentration, temperatur, tryck, tid och fukth/

Strålning: UV-ljus mindre än 4 nanometer. Pulserande vitt ljus. Molekyler störs direkt eller genom bildande av fria radikaler. Används till engångsartiklar och termolabila substanser såsom antibiotika och hormoner. Processparametrar är strålningsintensitet och tid.

---

## **DEL 4. PREFORMULERING**

**BONUS. Vad menas med preformulering?**

Preformulering innebär att man bestämmer fysikalkemiska egenskaper för ett nytt eller nygammalt läkemedel som är av betydelse för formulering och registrering av ett nytt läkemedel.

### **1. Redogöra för prekliniska utvecklingsfaser för nya läkemedel (drug discovery med HighThroughputScreening, HTS och Preformulering)**

### **2. Vilka egenskaper bestäms i preformuleringen? Hur bestämmer man de egenskaperna?**

1. Löslighet bestäms visuellt, man håller i substansen och ser om den löses. En tumregel är att upplösningshastigheten skall vara över 10 mg/min för man inte ska få problem med absorptionen.
2. Absorption hur lätt substansen kan penetrera biologiska membran. Fördelningskoefficienten P (oktanol/vatten) är viktig i detta sammanhang. Absorption kan studeras i ett första skede med cellodlingar (Caco2) och sedan in vitro med tarmvävnad och tillsist *in vivo*.
3. Fasta tillståndets egenskaper: Är substansen amorf, polymorf eller kristallin? Vilken smältpunkt har den? Vilken densitet? Detta är egenskaper som är avgörande för stabilitet och löslighet. Kristallstrukturers geometri kan studeras med röntgendiffraktion. I en termisk analys studeras hur provet förändras med temperaturen. I polariserat ljus uppträder kristallint material ljus mot en mörk bakgrund.
4. Sorption: Hur mycket vatten tar provet upp vid olika temperaturer och olika relativa luftfuktigheter (RH)? Detta har betydelse för stabilitet, komprimering och eventuell hydratbildning.
5. Pulveregenskaper: Vilken form har partikeln? Vilka storlekar har partiklarna? Detta undersöks med Coulter Counter eller laserdiffraktion.

#### **COULTER COUNTER**

Substansen är löst i en elektrolyt. Mellan två elektroder mäts elektrolytens spänning. När en partikel för ett ögonblick befinner sig mellan elektrodena kommer den att putta undan en mängd elektrolyt som motsvarar dess volym. Ändringen i den registrerade spänningen kommer alltså att motsvara partikelstorleken.

#### **LASERDIFFRAKTION**

Substansen bestrålas med laser, ljus kommer att ge ett diffraktionsmönster som beror av partikelstorleken.

1. Vilka flytegenskaper har pulvret? Detta undersöks med rasvinkelstudier och densitetsbestämning.
2. Hurdan yta har partikeln? Mäts med en Blainepermeameter.
3. Vilka komprimeringsegenskaper har pulvret? Pulvret pressas ihop till en viss tjocklek och krafterna som krävs för detta arbete mäts. Pulvret klassas som elastiskt, plastiskt eller fragmenterande. Balansen kan styras med hjälpämnena.
4. Stabilitet: Tester behövs för att avgöra vilka hjälpämnena, skyddande tillsatser och förpackning man skall välja. Accelererande provningsförhållanden enligt Arrhenius används. Nedbrytning kan ske enligt olika mekanismer: hydrolys (beror av pH, metalljoner, värme, ljus), oxidation (syre, ljus, metalljoner), fotolys (ljusenergi: UV > synligt > IR). Oberoende av temperatur.
5. Kompatibilitet med hjälpämnena.

### **3. Hur lägger man upp ett preformuleringsprogram?**

1. Spektroskopi – undersöka strukturen, hotta funktionella grupper...
2. Löslighet – löslighet i vatten, pKa, skall ett salt göras för att öka lösligheten?,

vilka lösningsmedel och co-solvents är lämpliga?, fördelningskoefficient oktanol/vatten för att förutsäga absorption, upplösningshastighet.

3. Smältpunkt – undersöker om läkemedlet uppvisar polymorfism
4. Försöksutveckling – kromatografi för att separera substansen från dess nedbrytningsprodukter och från eventuella föroreningar. Ger säkrare mätningar i punkt 1-3.
5. Stabilitet – testas både i fast fas och i lösning.
6. Mikroskopi – kristallstrukturer och partikelstorlek undersöks
7. Pulverflöde – jämför hållid densitet med packad, eller mäts rasvinkeln.
8. Kompressionsegenskaper – kan regleras med hjälpämnen
9. Interaktioner mellan läkemedel och hjälpämne

---

## DEL 5. FORMULERING; FRAMSTÄLLNING; BIOFARMACEUTISK FUNKTION OCH KONTROLL AV LÄKEMEDELSBEREDNINGAR

### A. ORALA BEREDNINGAR

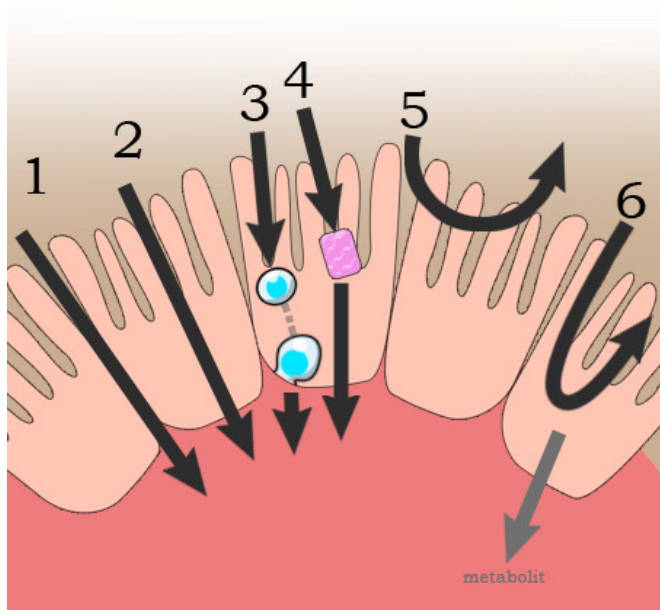
#### i) Absorption från mag-tarmkanalen

##### 1. Hur ser mag-tarmkanalens slemhinna ut?

Ytan är täckt med små fingerlika utskott, tarmvilli. Varje villus täcks av ett epitelcellslager, och varje epitelcell har ett membran med 300-6000 hårfina utskott, mikrovilli. Detta ger en absorptionsyta på 200 kvadratmeter.

##### 2. Hur kan läkemedel transporteras genom epitelcellslagret?

- **Passivt:**
  1. Transcellulär. Fettlösliga läkemedel.
  2. Paracellulär. Ineffektivt. Låg MW.
- **Aktivt:**
  1. Med carrier. Mättnadsbart. Stora läkemedel, vitaminer.
  2. Transcytos
- **Omvänds transport:**
  1. Med PGP kan läkemedel pumpas ut i lumen igen.
  2. Metabolism minskar upptag.



Figur 3. Absorption över membran.

### 3. Vilken betydelse har läkemedlets struktur och fysikalkemiska egenskaper för absorptionen?

Upplösningshastigheten beror av:

1. Partikelstorlek
2. Ordning av bladning
3. Kristallform
4. Vätmedel

**pH och pKa.** Läkemedlet bör vara ojoniserat.

**Fettlöslighet.** Fettlösliga läkemedel absorberas bättre.

### 4. Finns det några sätt att öka absorptionen genom att manipulera med tarmmembranet, alltså inte med substansen?

- a. Påverkan på transportproteiner
- b. Enzymhämmare
- c. Absorptionsförbättrare. Verkar på cellmembran, ytaktiva ämnen. Ospecifik verkan, kan vara toxiska.

### 5. Hur kan man i ett första stadium prediktera tarmabsorption?

- a. Fördelningskoefficient: ett mått på läkemedlets fettlöslighet. Som visar hur det fördelar sig mellan en fettfas, ex. oktanol, och en vattenfas (buffert). Läkemedel som transporteras via transcellulär diffusion får en absorption som funktion av lipofilitet.
- b. Cellkultur. Cancerceller, Caco2, sås ut på permeabla filter i en apparat. Cellerna får växa och bilda ett monolager. Läkemedel tillsätts till mucosidan och prov tas på den basolaterala sidan, som motsvarar blodet, vid olika tillfällen. Utförs under "sink conditions", dvs. koncentrationen på den basolaterala sidan är max 10% av koncentrationen på den apikala.

### 6. Vad händer med en flytande respektive fast beredning när man sväljer den?

- a. Esophagus, 10-15 s. Fasta beredningar kan fastna, kan ge lokal irritation. Detta avhjälpas genom att dragera tabletten, samt att uppmana till att inta tabletten med vatten.
- b. Magsäck. Fungerar som lagringsplats i ca 4 h. Tiden beror på storleken på säcken och födointaget. Fast läkemedel töms långsammare än lösning, som snabbt läcker ut. Pellets följer med vätskan, är alltså en "snabbare" beredningsform än tablett.
- c. Tunntarmen, 4h. Livlig absorption. Tid relativt konstant.
- d. Tjocktarm. Absorption av salter och vatten. 1-60 h.

### 7. Hur påverkas läkemedlets biotillgänglighet av följande faktorer vid oral administrering?

#### a. pH:

Magsäck	2
Tunntarm	5-7
Tjocktarm	7-8

Läkemedlet absorberas ojoniserat, alltså på olika ställen beroende på pKa.

#### b. Magtömningshastighet

Om magtömningshastigheten är hög kommer biotillgängligheten för ett läkemedel avsett att absorberas i magsäcken givetvis bli sämre. Om läkemedlet skall absorberas i tunntarmen blir effekten fördröjd. Om läkemedlet är instabilt i magsäcken kommer effekten försämrats om magtömningshastigheten är låg.

### **c. Födointag**

Intag på fastande mage höjer absorptionen. Mycket mat och fet mat sänker absorptionen. I vissa fall kan samtidigt födointag inaktivera läkemedlet, medan det i andra kan vara en fördel, då det lindrar mot irritation av epitelet orsakat av läkemedlet.

### **ii) Flytande beredningar**

#### **1. Vilka är för- och nackdelarna med lösningar som beredningsform?**

Lösningar är lätta att inta (1), särskilt för barn och äldre. Doseringen kan lätt varieras(2) och effekten är snabbare då läkemedlet redan är upplöst (3). På minussidan finns hållbarhetsproblem(1), smaksättningsproblem(2), sämre doseringsnoggrannhet(3) och skrymmande förpackningar(4).

#### **2. Redogör för förpackning av dosering av flytande läkemedel. Vad är rekonstitution?**

Flaska, dosering med ml-mått. Droppflaska, dosering i droppar. Endos. Rekonstitution: återtagande av tidigare form.

#### **3. Ange viktiga hjälpämnen och deras funktion i flytande orala beredningar.**

Buffert, Färgämnen, Smakämnen, Luktämnen, Konsistensgivare, Konserveringsmedel, Ytaktiva ämnen, Flockuleringsmedel. Funktioner av dessa har tidigare gåtts igenom.

### **iii) Tabletter**

#### **1. Redogör för olika typer av tabletter och deras användning.**

Tabletter finns av tre typer:

1. Tabletter som sväljs hela: vanliga tabletter, manteltabletter, flerskiktstabletter, controlled release-tabletter.
2. Tabletter som sönderfaller i munhålan: tuggtabletter (snabb effekt, bra om man har svårt att svälja), sugtabletter (lokal effekt), resoritabletter (buckal absorption).
3. Tabletter för beredning av lösning: brustabletter (bikarbonat och citronsyra), solubletter (ex. sköljning av munhålan).

#### **2. Redogör för farmakopékrav på sönderfallande tabletter.**

1. Diameter
2. Vikt
3. Mängd aktivt ämne
4. Sammansättning
5. Sönderfallstid
6. Frisättning
7. Hållfasthet
8. Friabilitet: <1%
9. Upplösning: <1 h

#### **3. Förklara följande hjälpämnens funktion i en tablett.**

**a. Fyllnadsmedel**: inerta substanser, ger tablettens lämplig storlek. Ex. laktos, mannitol, cellulosa, stärkelse. Laktos har bra smak, är löslig och absorberar inte fukt. Det är däremot dyrt och flyter dåligt.

**b. Sprängmedel**: säkerställer snabbt sönderfall i vatten. Finns av tre typer: egentliga sprängmedel (stärkelse som sväller i vatten), ytaktiva ämnen och brusande sprängmedel (Na-H-karbonat).

**c. Smörjmedel**: sänker friktionen matrisvägg-tablett. Ex. magnesiumstearat,

stearinsyra.

**d. Flytförbättrare: (glidmedel):** minskar interpartikulär friktion vilket ger bättre flytförmåga. Gör partiklarna jämnare. Ex. mikrokristallin cellulosa, kolloidal kisel.

**e. Antiadhesionsmedel:** Minskar adhesion mot stansytor. Ex. magnesiumstearat, talk, stärkelse.

**f. Bindemedel:** gör tabletten hållfast, binder ihop pulver och granula. Ex. stärkelse, gelatin, PVP.

**g. Smak- och färgämnen:** underlättar intag och identifiering.

#### **4. Redogör för två olika typer av sprängmedel och deras användning.**

##### **a. svällande**

##### **b. CO<sub>2</sub>-utvecklare**

#### **5. Redogör schematiskt för tablettframställning genom granulering.**

- Torrblandning - läkemedel + fyllnadsmedel (intensivblandare)
- Tillsats av granuleringsvätska + bindemedel (intensivblandare)
- Granulering (intensivblandare)
- Torkning (torkskåp, svävtork)
- Rivning (hammarkvarn, (oscillerande granulator)
- Siktning
- Torrblandning- flytförbättrare + smörjmedel + sprängmedel (dubbelkonblandare)
- Kompression till tablett (rundlöpare)

#### **6. Förklara begreppet direktkomprimering samt för- och nackdelar jämfört med framställning via granulering.**

Granulering sker först och främst för att förbättra pulvermassans kompakterbarhet och flytförmåga. Direktkompaktering, utan granulering, har möjliggjorts genom nya hjälpämnen och modifierade tablettpressar. *Processen blir mycket enkel: allt torrblandas i en intensivblandare och tabletteras sedan.*

Fördelar med detta är att processen blir billigare och stabilare (man undviker fukt och värme).

Svårigheter att övervinna är dålig flytförmåga, dålig kompakterbarhet, blandningsproblem och svårigheter med färgning. Hjälpämnena fördyras

#### **7. Beskriv frisättning från en konventionell sönderfallande tablett.**

Från en tablett skall läkemedlet vara löst i mag-tarmvätskan. Detta kan ske direkt, eller via sönderfall till granuler eller primärpartiklar. Ju mindre enheter, ju snabbare går såklart upplösningen. När detta steg är klart absorberas läkemedlet och går in i blodet.

#### **8. Hur kontrolleras tabletters sönderfalls- och upplösningsförmåga?**

Man använder sig av en USP-apparat eller något liknande. Sex tabletter placeras i fack i en korg som sänks ner i tempererat vattenbad. Inget skall finnas kvar av tabletten efter 15 min. Om tabletten är dragerat är tiden längre, 60 min.

#### **9. Redogör för användning av ordnad blandning vid framställning av direktkomprimerande tabletter.**

Man har svårigheter med blandningen vid direktkomprimering.

Segregationsproblem uppstår lätt då allt blandas i på en gång. Ordnad blandning motverkar detta.

#### iv) Kapslar

**1. Beskriv frisättningen av läkemedel från en hårdgelatinkapsel med pulver.** Jämför upplösning av tablett. Steget där kapselhöljet löses upp tillkommer.

**2. Förklara hjälpämnenas funktion i hårdgelatinkapseln.**

*Fyllnadsmedel*

*Smörjmedel*

*Flytförbättrare (glidmedel)*

*Sprängmedel*

För funktion, jämför tabletter.

**3. Ange skäl för att framställa mjukgelatinkapslar istället för hårdgelatin.**

Mjukgelatin är bättre för flytande läkemedel vilket är läkemedel med dåliga pulveregenskaper. Substansen skyddas då bättre mot oxidation och hydrolys vid långlagring. Jämfört med flytande beredning underlättas intag och doseringsnoggrannhet förbättras, smaken täcks.

**4. Nämn lämpliga vehiklar för fyllning av mjukgelatinkapslar.**

Oljor är ej blandbara med vatten: veg. oljor, kolväten, etrar, estrar. Oljor blandbara med vatten: polyetylenglykol, alkoholer, polyglyceroler, glycerylestrar, sorbitanestrar. PEG och glycerol kan användas i LÅG koncentration.

**Att tänka på: (Karins tips!):** Undvika hög koncentration av vatten. Emulsioner är instabila och fungerar ej. Extrema pH påverkar gelatinet. Aldehyder får ej förekomma i höljet.

#### v) Orala modifierade release-beredningar (MR)

**1. Ange två huvudtyper av Modified release-beredningar och skäl för deras användning.**

**a. MEMBRANSYSTEM.** En läkemedelsenhet (tablett, korn) som är dragerat med ett olösligt, poröst membran. Kallas även reservoir-system. Diffusionssträckan är konstant, vilket ger en frisättning proportionell mot tiden. Frisättningen påverkas av läkemedlets löslighet, membranets tjocklek och diffusionsytan (mängd porer i membran, pelleyta).

**b. MATRISSYSTEM.** Dispersion av läkemedel i en inert, porös matris ("ghost"). Läkemedlet längst ut kommer lösas först, diffusionssträckan kommer att öka med tiden. Frisättningen blir proportionell mot roten ur tiden. Frisättningen påverkas av läkemedlets löslighet, enhetens porositet, porernas storlek, enhetens storlek och porernas vindlingar.

Skälen för att administrera "modified release"-beredningar är att förlångsamma frisättningen (extended release) eller ändra frisättningsstället (delayed release). Skäl för extended release kan vara att man vill minska antalet läkemedelsintag eller jämna ut plasmakonc.-kurvan. Skäl för delayed release kan vara att man vill skydda läkemedlet mot nedbrytning eller skydda magen mot irritation. Ett tredje skäl är naturligtvis målstyrd frisättning i mage/tarm.

**2. Ange krav på läkemedelssubstans för att kunna göra oral depåberedning.**

- Absorption av läkemedel i stor del av mag-tarmkanalen.
- Läkemedlet stabilt i stor del av mag-tarmkanalen.
- Relativt kort biologisk halveringstid för läkemedlet.

- Ej mycket höga doser
- Risk med starkt toxiska substanser

### 3. Nämn fyra huvudprinciper för konstruktion av orala depåberedningar.

4. Beskriv uppbyggnad av och frisättning från olika typer av diffusionsstyrda depåberedningar. Förklara hur frisättningshastigheten påverkas formuleringsmässigt.

5. Beskriv uppbyggnad av och läkemedelsfrisättning från olika typer av upplösnings- och erosionsstyrda beredningar.

6. Beskriv principen för osmotiskt styrd läkemedelsfrisättning samt ge exempel på beredningar som utnyttjar detta.

a. *Diffusion* - membransystem (olösligt skal)

b. *Upplösning* - inert matris

För beskrivning av dessa system, se ovan.

c. *Errosion- eroderbar matris* - läkemedlet frisätts när matrisen eroderas.

d. *Osmos* - semipermeabelt membran, läkemedlet pumpas genom hål.

## B. PARENTERALA BEREDNINGAR

1. Redogör för de vanligaste parenterala administreringsvägarna (i.v., i.m., s.c.), ange fysikaliska system för dessa samt normala vätskevolymmer som injiceras.

2. Redogör för användning av och risker vid parenteral administrering.

Först och främst är det den höga biotillgängligheten man vill åt. Man får också snabb effekt och möjlighet finns att uppnå lång duration. Extremfallet är p-stavar, med årslång duration. Parenteral administrering används inte uteslutande till systemisk effekt utan även till lokal såsom injektion i leder, ryggmärg, hjärta och öga.

Men parenteral infusion kan man korrigera vätske- och elektrolytbalans. Man kan också ge nutrition.

Ett sista skäl till att använda denna administreringsväg är att den möjliggör läkemedelstillförsel till medvetslösa patienter eller ej medgörliga patienter. Nackdelar är risken med mikroorganismer, obehaget för patienten, och att det är dyrbart både att framställa produkten och att administrera den.

Om ett misstag begås måste patienten genomgå dialys eller ges antidot. Riskerna är mycket höga.

3. Redogör för farmakopékrav och andra farmaceutiska krav på injektionslösningar.

Farmakopékraven är sterilitet, pyrogenfrihet (detta gäller engångsdoser större än 15ml) och dosvariation. Pyrogener är feberframkallande ämnen som härrör från döda mikroorganismer såsom mögelsvampar, jäst och bakterier. Krav på partikulär kontaminationsnivå finns i vissa farmakopéer.

Allmänna krav är partikelfrihet, isotoni (0,9% NaCl har samma osmotiska tryck som blodplasma) och isohydri (pH skall vara 7,4 men avvikelser görs för att säkerställa

läkemedels stabilitet.

#### **4. Hur kontrollerar man förekomst av mikroorganismer, partiklar och pyrogener i injektionslösningar?**

Mikroorganismer: odling.

Partiklar: Visuell inspektion. Man kan se partiklar över 50 µm. Även partikelräkning med Coulter Counter eller ljusdiffraction. Lösningen skall innehålla mindre än 1000 partiklar större än 2 µm per ml och mindre än 100 partiklar större än 5 µm per ml.

Pyrogener: Antingen injiceras kaniner som sedan observeras. Alternativt tas extrakt från krabban *Limulus polyphemus* som blandas med prov. Extraktet koagulerar vid kontakt med pyrogener.

#### **5. Redogör schematiskt för framställning av injektionslösningar och injektionssubstanser.**

Framställning av steril vattenlösning: Förpackningen rengörs och steriliseras. Läkemedel, och hjälpämnen samt destillerat vatten bereds. Lösningen filtreras och fylls på de steriliserade förpackningarna som försluts. Den färdiga produkten autoklaveras och synas.

Då man framställer oljelösningar så slutsteriliserar man produkten med torrsterilisering, ej autoklivering. Vid framställning av emulsioner kan man däremot autoklavera. Då man blandar homogeniserar man produkten så att en droppstorlek mindre än 1 µm erhålls.

Då man tillverkar suspensioner så är substansen kristalliserad och löses i en steril vehikel. Vätskan males aseptiskt innan dispensering.

Framställning av torrsubstanser: Vattenlösning beredes av den torra substansen. Lösningen membranfiltreras och dispenserar aseptiskt ner i sina förpackningar. Efter detta frystorkas lösningen till pulver.

#### **6. Ange för- och nackdelar med glas och plast som förpackningsmaterial till injektionslösningar.**

#### **7. Ange för- och nackdelar med förslutningar av natur- resp. syntetgummi.**

#### **8. Redogör för regler för konservering av injektionslösningar.**

Beredningar från vilka man tar mer än 15 ml får ej konserveras. Parenteralia för injektion i ögon och CNS får aldrig konserveras.

Krav på konserveringsmedel. Konserveringsmedlet skall ha effekt mot definierade mikroorganismer. Det skall inte vara toxiskt. Det skall lösa sig i beredningen och inte ändra pH. Det skall vara stabilt vid värme så att effekten inte förloras efter slutsteriliseringen. Det skall inte reagera med övriga ämnen i lösningen.

Exempel på sådana medel är: bensylalkohol till oljelösningar och thimerasol till sera och vacciner.

#### **9. Redogör för hjälpämnenas funktion i injektionslösningar.**

Lösningssmedel kan vara vatten, etanol, propylenglykol, polyetylenglykol och vegetabiliska oljor. Vissa av dessa kan fungera som co-solvents, hjälpplösningssmedel. Isotonimedel är NaCl, alternativt glycerol. pH-justerare är HCl, NaOH och buffertar. Ballans mellan kroppens pH 7,4 och optimalt pH för

substansen. Antioxidantia är reaktiva ämnen eller komplexbildare. Konserveringsmedel.

I emulsioner och suspensioner ingår även ytaktiva ämnen för att öka vätning och viskositetshöjare (funktioner för dessa ämnen förklaras utförligt i tidigare avsnitt). I fasta beredningar (såsom implantat-tabletter) ingår polymerer som kan vara nedbrytbara (polymjölksyra) eller icke-nedbrytbara (silikon).

### **10. Vilka är huvudprinciperna för förlängd läkemedelsfrisättning från parenterala depåer?**

Om förlängd duration skall fås när ett läkemedel ges för lokal effekt kan en vasokonstriktor administreras samtidigt. Denna minskar blodflödet i injektionsområdet så att läkemedlet inte forslas bort så snabbt. Exempel är Xylocain-Adrenalin.

Om förlängd duration skall fås när ett läkemedel ges för systemisk effekt så finns fyra huvudprinciper. Man kan ge en pro-drug (1), fördröja eliminationen (2), administrera läkemedlet långsamt som infusion (3) eller söka uppnå en förlängd frisättning av läkemedlet (4). Den sista effekten (4) kan uppnås genom

1. *Kombination av ett lättlösligt och ett svårtlösligt derivat av läkemedlet i suspensionen.* Man får då en hög initial koncentration och en depåeffekt.
2. *Diffusionsberoende.* Implantat-tabletter - membraner, matriser.
3. *Diffusion och fördelning.* Ex. fördelning från oljelösning.
4. *Bionedbrytning av bärarpartiklar.*

### **11. Beskriv frisättningen från följande parenterala depåberedningar samt hur man i resp. fall kan påverka hastigheten.**

Vattenlösningar: Läkemedlet är löst i vatten. Det går in i vävnadsvätskan, diffunderar in i vävnaden och absorberas. Diffusionen beror av vehikelns viskositet, absorptionen av läkemedlets log P.

Oljelösningar: Läkemedlet är suspenderat i olja, och löser sig i oljefasen. Det diffunderar genom oljefasen och fördelar sig till vävnadsvätskan. Härifrån diffunderar det in i vävnaden och absorberas. Upplösningshastigheten beror av lösligheten, partikelstorleken och vehikelns viskositet.

#### Emulsioner (o/w):

Läkemedlet är löst i olja. Det diffunderar i oljan och fördelar sig till vattnet. Det diffunderar i vattnet och går till vävnadsvätskan. Det diffunderar in i vävnaden och absorberas.

Vattensuspensioner: Läkemedlet är suspenderat i vattnet och löses upp. Det går till vävnadsvätskan och diffunderar in i vävnaden där det absorberas.

Oljesuspensioner: Läkemedlet är suspenderat i olja. Det löser upp sig i oljan, diffunderar genom oljan och fördelar sig till vävnadsvätskan. Det finns nu löst i vävnadsvätskan och diffunderar i vävnad där det absorberas.

### **12. Förklara begreppet "pro-drug" och hur det används för depåeffekt.**

Inaktiv läkemedelssubstans bioaktiveras av metabolismsystemet när det kommer in i kroppen och blir aktivt. Då aktiveringen sker gradvis uppnås depåeffekt.

### 13. Vad är biokompabilitet och biodegraderbarhet?

Med biokompabilitet menas att läkemedlet fungerar bra med vävnaderna, att det inte är toxiskt eller irriterar för att lösningen inte är hypoton eller hyperton. Med biodegraderbarhet menas att läkemedlet kan brytas ner i kroppen.

### 14. Ange användningen av liposomer och mikropartiklar (organlokalisering, depoteffekt).

## C. REKTALA BEREDNINGAR

### 1. Vilka är de fysiologiska förutsättningarna för systemisk absorption via rectum?

Rectum är inte tänkt för absorption och rektalvätskan har liten volym, 1-3 ml. PH är 7,5 och buffertkapaciteten är låg. Absorptionsytan är liten och absorptionen är låg och ojämn beroende på trycket på suppen från rectumväggen och suppens placering i rectum. Biotillgängligheten är hög men varierande.

### 2. Vilka rektala beredningsformer finns det? Hur används de?

1. Suppositorier. Läkemedel löst eller suspenderat i vattenlöslig eller fettlöslig bas.
2. Klysma. Läkemedel löst eller suspenderat i vatten, slem eller olja. Volym 10-30 ml. Plastbehållare.
3. Rektiol (mikroklysma, 3 ml). Snabb absorption. Bättre biotillgänglighet än supp.
4. Rektalsalva. Som andra dermatologiska beredningar. Oftast vid hemorrojder.
5. Rektalskum. Vid ulcerös kolit.

### 3. Redogör för de två huvudtyperna av suppositoriebaser (vehiklar), användning och begränsning.

Feta baser: används med hydrofila läkemedel. Förvaras kallt. Kakaofett, Adeps solidus. Namn: Witepsol H12.

Vattenlösliga baser: används med lipofila läkemedel. Kan vara irriterande, drar vätska från rectum. Skall ej förvaras kallt. Ex. makrogoler.

### 4. Hur frisätts läkemedel från följande typer av suppar och hur kan frisättningshastigheten påverkas?

Läkemedel suspenderat i fet bas:

Suppen smälter. Läkemedlet sedimenterar, väts och upplöses i rektalvätskan. Det diffunderar och absorberas eller ger lokal effekt.

Läkemedel löst i fet bas:

Suppen smälter. De redan lösta läkemedelsmolekylerna fördelar sig i rektalvätskan genom diffusion och genom att de är vattenlösliga. Det diffunderar sedan och absorberas eller ger lokal effekt.

Läkemedel suspenderat i vattenlöslig bas:

Suppen löser sig och substansen befinner sig i rektalvätskan. Det löses sedan upp och diffunderar till absorptionsställe eller ger lokal effekt.

Läkemedel löst i vattenlöslig bas:

Suppen löser sig och substansen befinner sig löst i rektalvätskan. Den diffunderar till absorptionsställe eller ger lokal effekt.

### 5. Hur påverkas läkemedlets löslighet valet av bas?

Tänk tvärtom! Fettlöslig läkemedel i vattenlöslig bas, vattenlösligt läkemedel i fet

bas. Även ytegenskaper och partikelstorlek hos läkemedlet påverkar valet av bas.

#### **6. Redogör för hjälpämnenas funktion i en fetbassupp.**

- Mjukgörare. Till syntetiska fettbaser och vattenbaser för att minska risken för spröda suppar vid snabb nedkylning.
- Ytaktiva ämnen. Gör att fettmassan sprids över större yta, ökar slemhinnans permeabilitet. Ger bättre vätning av upplösta partiklar, deagglomererar aggregat.
- Antioxidantia. Förhindrar oxidation av omättade fettsyror. Askorbylpalmitat, BHT.
- Viskositetshöjande ämnen. Ger gelliknande system med långsammare frisättning. Tillsätts för att undvika sedimentation under gjutning och stelning. Cellulosa.

*Konserveringsmedel, metagin, i klysma.*

#### **7. Redogör för framställning och förpackning vid framställning av suppar.**

Basen smälts. Läkemedel och hjälpämnen tillsätts i kombinerad konvektions- och skjuvblandare. Den homogena blandningen gjuts direkt i förpackningen, tät blisterförpackning av plast. Långsam avsvälning för att motverka sprödhet.

Suppar kan även framställas genom pressning eller komprimering.

#### **8. Redogör för kvalitetskontroll av suppar.**

- visuell kontroll
- luktkontroll
- viktvariation
- dosvariation
- sönderfall
- mikrobiell förorening
- hållfasthet

#### **Kvalitetsproblem med sedimentation:**

**FALL 1: Ingen smärtlindring alls- sedimentation innan gjutning.**

**FALL 2: Smärtlindring avklingar snabbt - sedimentation efter gjutning.**

### **D. TOPIKALA BEREDNINGAR**

#### **1. Redogör för hudens anatomiska uppbyggnad och barriäregenskaper.**

Huden delas in i tre skikt: epidermis (överhuden) med stratum corneum (hornlagret), dermis (läderhuden) och subcutis (underhuden). Hornlagret är svårt för läkemedel att passera, fettlöslighet är till god hjälp. Dermis innehåller talgkörtlar, svettkörtlar, blodkärl och nerver. Subcutis innehåller fett och vävnadsvätska.

#### **2. Vilka transportvägar finns för läkemedel genom hud? Vilken betydelse har läkemedlets struktur och fysikalkemiska egenskaper?**

Tre transportvägar urskiljs:

1. *passage genom hornlagret (transcellulär diffusion eller paracellulär diffusion), fettlösliga ämnen.*
2. *passage genom svettkörtlar.* Vattenlösliga ämnen.
3. *passage genom talgkörtlar/ hårfolliklar.* Stora molekyler, ex. hormoner.

Läkemedelsavgivandet påverkas av interaktionerna mellan de tre faserna: läkemedlet, salvbasen och huden.

Egenskaper av betydelse hos läkemedlet är dess diffusionsegenskaper i vehikel och i hud, dess fördelningsegenskaper mellan vehikel och hud samt dess löslighet och koncentration i vehikeln.

Var på huden, hudens kondition, hudens ålder och hudens metabolism är naturligtvis också av betydelse för absorptionen.

### **3. Redogör för topikala beredningsformer och deras användning. Vad är transdermal administrering?**

*Läkemedlet är antingen suspenderat eller upplöst i en eller flera faser:*

1. *Lösningar:* klar lösning till halvfast fas.
2. *Geler:* Matrissystem i vatten.
3. *Puder:* Fast fas i gas
4. *Pastor:* ca 50 % är fast substans
5. *Aerosoler:* skum
6. *Salvor:* bas av kolväten eller av fetter, absorptionsbaser, emulsionsbaser eller vattenlösliga baser.
7. *Krämer:* o/w eller w/o,

*Användning kan vara lokal eller systemisk.*

Det finns många fördelar med plåster kontra tablett. Ingen första passage-effekt, man slipper ta hänsyn till tarmabsorption, man får en konstant, kontrollerad administrering, en god compliance och man kan använda läkemedel med en smal terapeutisk bredd.

### **4. Redogör för olika typer av salvbaser**

Här jämförs mellan den feta basen vaselin och en vattenlöslig salvbas:

Hållbarhet: Vaselin är hållbart medan den vattenlösliga måste konserveras.

Användning: Den vattenbaserade är mer hudvänlig och mindre kletig, fast den torkar lättare ut.

### **5. Redogör för frisättning av läkemedel från en suspensionssalva och vad som påverkar frisättningshastigheten.**

Läkemedlet är suspenderat i basen. Det löses upp och diffunderar i basen. Det fördelar sig mellan basen och huden och diffunderar in i huden.

Om det skall ha systemisk effekt diffunderar det genom epidermis och dermis och in i blodkärl. På vägen kan det metaboliseras eller bindas upp till receptor eller depå.

### **6. Redogör för hur hudens barriärer kan påverkas.**

Vehikeln:

Man kan öka hydratiseringen av huden med ex. karbamid och NaCl eller öka ocklusionen av hornlagret, dvs. hindra vattenavgivandet med en täckande, fet bas. Ökar man temperaturen kan man öka absorptionen.

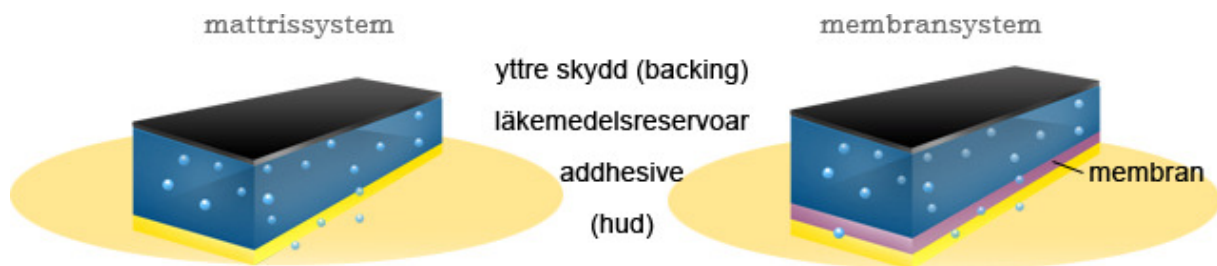
”Penetration enhancers” som DMSO kan fungera eller ytaktiva ämnen.

### **7. Beskriva uppbyggnaden och funktionen av ett ”transdermalt terapeutiskt system” (plåsterberedning).**

**Transdermala Terapeutiska System (TTS)** är plåster som är avsedda att ge

systemisk effekt på ett bekvämare och effektivare sätt än parenteral eller oral administrering. De kan vara av typen matrissystem eller membransystem.

**Plåstret har fyra lager:**



Figur 14. TTS.

**8. Ange fysikalkemiska kontroller för en salva.**

- Stabilitet hos aktiv substans
- Stabilitet hos hjälpämnen
- Reologiska egenskaper - konsistens.
- Förlust av flyktiga komponenter, ex. vatten.
- Fasförändringar.
- Partikelstorlek och distribution av partikelstorlek i dispersa fasen, koalescens i emulsioner, gelnätverksnedbrytning.
- Aktuellt pH, kan ändras under tiden.
- Partikulär kontamination.

**9. Metoder för att studera läkemedelsfrisättning från en salva.**

Man kan givetvis göra djurförsök. In vitro kan man studera frisättning utan hastighetsbestämmande membran eller frisättning MED hastighetsbestämmande membran, då man har ett simulerat membran.

**10. Redogör för mikrobiologiska krav på salvor samt behov av konservering av salvor.**

Topikala beredningar innehåller ofta vatten- och oljefas tillsammans. Mikrobiologisk kontamination skapar risk för att emulsionen skär sig samt för infektion.

Krav på konserveringsmedlet är att det skall vara kompatibelt med de andra ämnena, det skall vara värmetåligt och hudvänligt.

Det får inte vara mer än 100 m.o./ ml el. g.

**E. ÖGONBEREDNINGAR**

**1. Redogör för hornhinnans anatomiska uppbyggnad och dess barriäregenskaper.**

Hornhinnan består av tre lager:

Epitel: 10 cellager tjockt. Rikt på lipider, utgör därför en svårpenetrerad barriär för hydrofila och joniserade ämnen.

Stroma: vattenhaltig struktur, utgör en barriär mot opolära ämnen.

Endotel: också lipidrikt men bara ett cellager tjockt. Har därför jämförelsevis liten barriärfunktion. Permeabiliteten beror på molekylvikt, inte på laddning.

**2. Ange normal volym vätska i ögat samt produktionshastighet av tårvätska.**

Tårvolymen är 7 mikroliter, pH är 7,4. Maximal volym är 30 mikroliter. Produktion och dränage är 16 % per minut.

### 3. Beskriv transport av läkemedel genom cornea och betydelsen av läkemedlets struktur och fysikalkemiska egenskaper.

Läkemedel penetrerar hornhinnan genom diffusion. Hydrofila substanser som är joniserade vid fysiologiskt pH passerar med svårighet hornhinnan medan ojoniserade och lipidrika lättare passerar.

Nedanför och över hornhinnan tar konjunktivan vid. Absorption av läkemedel här är ungefär 10 gånger större än hornhinneabsorptionen, som kan beskrivas med ekvationen:

$$Penetration = \frac{C_a}{C_b}$$
$$V = \frac{DPAC_{tear}}{l}$$

V= penetrationshastighet

D= diffusionskonstant (konstant)

P= fördelningskonstant oktanol/vatten. Bör vara hög för god absorption. Log P är optimalt ca 2, läkemedlet **är** då 10 gånger mer lösligt i oktanol än i vatten.

A= Area (konstant)

C<sub>tear</sub> = koncentration läkemedel i tårvätskan. Bör vara hög.

l= osmotiska balansen hos hornhinnan. Denna vill man normalt inte påverka.

Ovanstående faktorer resulterar i en okular biotillgänglighet ofta mindre än 1% och en hornhinnekontaktid mellan 10-20 minuter.

Ett ytterligare problem är transporten av läkemedel in till näthinnan.

### 4. Redogör för okulära beredningsformer och deras användning vid läkemedelsterapi.

Ögondroppar: lösningar, suspensioner, pulver

Ögonvatten: baddning och sköljning av ögat

Ögonlameller: diffusionskontrollerad enhet

Ögonsalvor, ögonggeler: förlängd kontaktid med hornhinnan

### 5. Redogör för allmänna krav och farmakopékrav för ögondroppar samt regler för konservering.

- Sterila, aseptisk framställda. Flerdosförpackningar skall vara konserverade. Bruten förpackning används högst en månad.
- Partikelfria. Suspensioner skall ha partiklar mindre än 25 µm.
- Isohydri. pH nära 7,4 (tårvätskans pH), annars irriteras ögat. Detta får ofta kompromissas med stabilitetskrav. pH kan avvika om lösningen är obuffrad.
- Isotoni. Motsvara 0,9 procent NaCl (toleransintervall 0,6-2,0), annars irriteras ögat.
- Inga interaktioner med förpackningen.
- Användarvänlig förpackning. Ofta gamla patienter för vilka lameller är problematiska.

### 6. Redogör för droppvolymens betydelse för ögondroppars effekt.

En droppe rymmer 50 mikroliter. Konjunktivalsäcken rymmer 30 mikroliter. 20 mikroliter kommer då att transporteras bort, alltså 40%. Om patienten blinkar reduceras konjunktivalsäcksvolymen till 10 mikroliter. 40 mikroliter kommer då att vara förlust. Detta motsvarar 80 procent. Detta betyder att om man skall ta två ögondroppar samtidigt bör det vara minst fem minuter mellan droppningstillfällena. Annars kommer den extra droppen vara ren förlust eftersom ögat inte rymmer den stora volymen.

På grund av de små volymerna måste dropparna ha mycket hög koncentration.

### **7. Redogör för hur man formuleringsmässigt kan påverka corneas barriäregenskaper.**

genom pro-drug med bättre permeabilitet, tex. ester. Estern bryts sedan lätt ner till den aktiva substansen genom hydrolys.

1. Förlänga kontakttiden med cornea genom att göra en suspension, öka viskositeten, göra en salva eller gel.
2. Beredningsform med kontrollerad frisättning, depåpreparat.

### **8. Hur påverkar hjälpämnen effekten av ögondroppar?**

- a. Viskositetshöjare* förlänger kontakttid med cornea
- b. pH-justerande ämnen* stabiliserar läkemedlet mot kemisk nedbrytning, fysiologiskt pH minskar tårflödet.
- c. Ytaktiva ämnen sänker ytspänningen*, underlättar dropparnas spridning över hornhinnan.
- d. Osmolaritetspåverkande ämnen* gör lösningarna isotona
- e. Bioadhesiva ämnen* ger förlängd kontakttid

### **9. Jämför effekten av lösningar, suspensioner, salvor, geler och lameller.**

1. *Lösningar*: oftast vattenlösningar. Sköljs bort fort, ingen depåverkan.
2. *Suspensioner*: ofta svårlösliga läkemedel, ingen depåverkan.
3. *Lameller*: kontinuerlig frisättning under lång tid.
4. *Salvor*: längre kontakttid än lösning, effekt under längre tid.

### **10. Redogör för metoder att studera läkemedelsfrisättning från ögonberedningar.**

fördelningsförhållanden/djurförsök

## **F. INHALATIONSBEREDNINGAR**

### **1. Definiera begreppet aerosol.**

En aerosol är ett disperst system bestående av en fast fas eller en flytande fas dispergerad i en gasfas.

### **2. Vilka beredningsformer finns för läkemedelsadministrering till lungorna och hur används de vid läkemedelsterapi?**

Inhalationsberedningar: fasta eller vätskeformade läkemedel avsedda för deposition i de nedre luftvägarna för lokal eller systemisk effekt.

Inhalationspulver/ inhalationsvätskor. Inhalationsvätskor finns i inhalationsaerosol, vilket är en övertrycksförpackning och i inhalationsspray som är en mekanisk förpackning.

*Lokal effekt*: bronkodilatation, antiinflammatoriskt.

*Systemisk effekt*: under utprövning för läkemedel som är instabila i mag-tarmkanalen.

### 3. Redogör för depositionsmechanismer för partiklar i lungorna!

- a. Impaktion: Om partiklen är stor så får den större rörelseenergi vid inandningen vilket gör att den krockar med svalget och partiklarna kommer att sväljas ner istället för att komma ner till lungorna. Sker om partiklar  $>5 \mu\text{m}$ .
- b. Sedimentation: Partiklarna går till alveolerna om partiklarna är  $0,5 - 5 \mu\text{m}$ .  $2 - 5 \mu\text{m}$  är önskvärt.
- c. Diffusion: Partiklarna är så lätta att de förs ut ur luftvägarna igen genom diffusion.

### 4. Redogör för depositionsområdet vid inhalation av partiklar samt för hur andningsteknik och partikelstorlek påverkar penetration och deposition i andningsvägarna!

Depositionsmönstret:  
nedre luftvägarna 20-30%  
munhåla, svalg: 50%  
inhalator: 20%

Detta påverkas av:

1. Partikelstorlek, skall vara mellan  $2 - 5 \mu\text{m}$ .
2. Partikelhastighet:
  - a. andningsteknik. Om man andas snabbt så blir impaktionen större.
  - b. inhalatorns konstruktion vid aerosolförpackning
3. Partikeldensitet, ökad densitet ökar impaktionstendensen.

### 5. Vilka clearance-mekanismer finns för partiklar i lungorna?

Snabb mekanism (mindre än 24 h): mukociliär transport.

Långsam mekanism (månader): fagocytos.

### 6. Hur fungerar en pulverinhalator?

Se Pulmicort® turbuhaler.

### 7. Hur kan man få adekvat flytförmåga hos pulver i inhalator?

- Agglomerat: Strösocker rinner bättre än florsocker. Agglomerat rinner bättre än mindre partiklar. Agglomeraten findelas sedan till primärpartiklar vid aerosolbildning.
- Bärarsubstans: Flytförmågan förbättras om läkemedel blandas med fyllnadsmedel med större partikelstorlek. Bärarsubstansen fastnar i de övre luftvägarna, då lossnar läkemedelssubstansen och bärs ner till lungornas nedre delar.

### 8. Redogör för olika typer av drivmedel i en inhalationsaerosol, samt hur beredningen utformas och förpackas!

Behållare av aluminium gjuten i ett stycke utan skarvar. Flytande drivmedel som freoner eller HFA ger trycket.

Läkemedlet löses eller suspenderas i drivmedlet varefter fyllning sker, antingen hålls de flytande drivmedlen på i kyltank eller så fylls gasen på under tryck.

Drivmedlet skapar övertryck i behållaren men trycket sjunker efter hand

### 9. Beskriv en nebulisator.

Ett inhalationshjälpmedel som fungerar som en andningsbehållare. En dos ur andningsaerosolen förgasas i andningsbehållaren och inandas sedan. Avtryckning och inandning behöver ej samordnas. Läkemedlet utnyttjas effektivare eftersom partiklarna bromsas upp.

## 10. Beskriv kontroll av partikelstorlek i en aerosol! Förklara begreppet aerodynamisk diameter.

- *Storlekskontroll*, har tidigare beskrivits.
- *Aerodynamisk diameter*: Rörelsen hos en dispers fas i en gasström beror på storlek, form och densitet hos partiklarna. Dessa tre storheter sammanfattas i begreppet "aerodynamisk aerometer". Den definieras som diametern hos en sfär med en specifik densitet, som har samma hastighet som partiklen i fråga.

## G. BEREDNINGAR FÖR NASAL ADMINISTRERING

### 1. Redogör för beredningsformer för nasal administrering samt deras användning vid läkemedelsterapi.

1. Näsdroppar
2. Näsaerosol
3. Nässpray
4. Pulver för insufflation (pulveraerosol med partiklar mindre än 5 µm)

*Användning*: Då man vill ha hög deposition i näshålan och låg penetration av nedre luftvägar. Kan ge både lokal effekt och då läkemedlet penetrerar mucosan systemisk effekt.

### 2. Redogör för systemisk administrering via nässlemhinnan.

- *Transport över nässlemhinnan* kan ske transcellulärt, paracellulärt, bärarmedierat eller transcytotiskt. Det senare innebär att läkemedlet transporteras genom cellen via vesiklar.
- *Barriärer mot absorptionen* är mucus, den mucociliära transporten och epitelcellslagret.
- *Exempel på läkemedel som administreras på detta sätt* är småkedjiga peptider, Sumatriptan® mot migrän och nikotin för rökavvänjning.
- *Fördelar* med detta administreringssätt är att nasalslemhinnan har hög permeabilitet, är väl vaskulariserad, har ett högt blodflöde och har en relativt stor yta. Första passage-metabolism undviks och administreringen är enkel samt ger snabb effekt.
- *Nackdelar* är hög fysiologisk variation, exempelvis vid förkylning, och nedbrytning av enzym på slemhinnan. Vidare är nässlemhinnan känslig.

### Faktorer som påverkar absorptionen över nässlemhinnan:

1. Fysiologiska faktorer: mucus flödes hastighet, infektioner och omgivande atmosfär
2. Faktorer beroende av beredningsformen: läkemedelssubstansen, fysikalkemiska egenskaper, koncentration, tonicitet, pH, hjälpämnen.
3. Faktorer beroende av teknik och utrustning: spray/droppar, partikelstorlek, förluster till svalget, förluster genom näsborren.

### 3. Vilka möjligheter finns att förbättra absorptionen?

- Ytaktiva ämnen, icke-joniska och anjoniska. Ex. saponin.
- Gallsalter
- Gallsalt/fettsyreblandmiceller
- Fettsyra/fosfolipider
- Fucidinsyrederivat
- Mikrosfärer
- Cyklodextriner
- Geler

- Enzyminhibitorer
- Chelatorer

## **H. Protein- och peptidläkemedel**

### **1. Förklara proteiners relativt låga stabilitet i vattenlösningar.**

Då man talar om stabilitet för protein bör man skilja mellan kemisk stabilitet och denaturering. Med kemisk stabilitet menas att proteinet undergår en kemisk reaktion såsom hydrolys eller racemisering. Vid denaturering så undergår proteinet en fysikalisk påverkan som ändrar 3D-strukturen. Proteiner är mycket instabila då de är stora och det finns många platser som kan angripas. Peptider är relativt stabila.

### **2. Redogöra för formuleringsfaktorer som påverkar stabiliteten i vattenlösningar (tex pH, temperatur, elektrolyter)**

Stabiliteten beror av temperaturen, då proteiner inte trivs över kroppstemperatur. Den beror också av elektrolyter närvarande, då dessa påverkar elektrostatiske krafter. Jonstyrka och pH förändrar laddningar. Exponeras proteinet för en yta adsorberar det lätt och då ändras dess konformation. Det kan även självaggregera. För att motverka detta undviks skakning och kontakt med luft. Stabiliteten beror av temperaturen, då proteiner inte trivs över kroppstemperatur. Den beror också av elektrolyter närvarande, då dessa påverkar elektrostatiske krafter. Jonstyrka och pH förändrar laddningar. Exponeras proteinet för en yta adsorberar det lätt och då ändras dess konformation. Det kan även självaggregera. För att motverka detta undviks skakning och kontakt med luft.

### **3. Redogöra för frystorkning av proteinläkemedel.**

Vid frystorkningen kan proteinet denatureras. Tillsats av aminosyror och socker kan förhindra detta - dessutom bildar de amorfa strukturer som efter vattenavgången ger ett voluminöst och snabblösligt pulver.

### **4. Redogöra för olika administreringsvägar för proteiner/peptider m.a.p. absorption och enzymatisk nedbrytning.**

Proteiner absorberas dåligt över membran och metaboliseras snabbt i kroppen. Parenterala administreringsvägen är den vanligaste. Man kan även tänka sig nasal, pulmonär eller transdermal administrering (via jontofores). Viktigt för att optimera upptaget är att välja rätt väg. Man kan även försöka med absorptionsförbättrare, enzyminhibitorer, att steriskt ändra peptiderna så att enzymerna inte kommer åt, koppla på polymerer som skydd eller använda sig av partikulära bärarsystem. Sådana system kan vara liposomer eller polymera mikropartiklar.

### **5. Kunna ge några exempel på hur man formuleringsmässigt kan öka absorptionen/motverka den enzymatiska nedbrytningen av proteiner/peptider.**

## **DEL 6. KVALITETSSÄKRING**

### **1. Vad är kvalitet i relation till läkemedel?**

Summan av alla faktorer som bidrar till säkerhet, effektivitet och acceptans.

### **2. Vad är QA, GMP, QC och deras inbördes reaktion?**

- *Quality Assurance (QA)* är alla planerade och systematiska åtgärder som behövs för att ge tilltro till att en produkt uppfyller givna krav på kvalitet.

- *Good Manufacturing Practice (GMP)* är regler och rekommendationer för produktion, kontroll och distribution av läkemedelsprodukter. Alla produktionssteg skall testas, valideras, dokumenteras och kontrolleras. Stor vikt läggs vid renhet och identifiering. Handhavande av material skall ske på ett sådant sätt att risken för förväxling minimeras. Regler för personal och QA.
- *Quality Control (QC)* är föreskrifter för procedurer vid provinsamling och tester, dokumentation och rutiner för frisläppande av läkemedel. QC måste beaktas i alla beslut som kan ha betydelse för kvalitén hos produkten.

*QC finns i GMP som finns i QA.*

### **3. Vad är ISO 9000?**

En internationell standard för kvalitetssystem.

### **4. Ange de viktigaste regelverken för GMP?**

1. EC-GMP: EU
2. PIC-GMP: Från en inspektion i Schweiz
3. WHO-GMP: WHO
4. FDA-GMP: USA

### **5. Ange viktiga delar i ett GMP-regelverk!**

1. Definitioner
2. Quality Management
3. Personal
4. Lokaler och utrustning
5. Dokumentation
6. Produktion
7. Kontrakttillverkning
8. Klagomål och produktindragningar
9. Självinnspektion

### **6. Vilka är de viktigaste typerna av dokumentation vid farmaceutisk produktion**

1. *Specifikationer* beskriver alla material i processen samt slutprodukten. Godkännandekrav samt kontrollmetoder anges.
2. *Formula och processinstruktioner*: "receptet", godkännandegränser
3. *Standard Operating Procedures*: *Hur maskinerna funkar.*
4. *Batchprotokoll*

### **7. Vilken är kontrollmyndigheten i Sverige?**

1. Läkemedelsverket
2. Läkemedelsinspektionen

## **EXTRA! VIII. Tillsatser till infusionslösningar**

Inom sjukvården tillsätts läkemedel till infusioner för att få en långsam administrering, slippa extra stick och få en bra spädning. Men läkemedel kan inte blandas hur som helst, man måste veta vissa basfakta:

- *Infusionsvätskans pH och buffertkapacitet*
- *Injektionsvätskans pH och buffertkapacitet*
- *Kemiska egenskaper*

Sedan görs en bedömning om blandningen är kompatibel.

### **Problem**

Det som kan hända om man har otur är att man får en fällning, att läkemedlet inaktiveras av fel pH, att läkemedlet adsorberas till plasten, att infusionen kontamineras eller att kärlväggen irriteras lok/ Man vet att flera procent av droppen ÄR infekterade men vidtar inga åtgärder då man räknar med att mikroberna inte HINNER växa till om droppet används inom 12 timmar. En ytterligare aspekt är farmakokinetiken, kanske kommer plasmakoncentrationen att bli för låg och långsam?

### **pH**

Buffertkapaciteten anger förmågan att stå emot pH-förändringar. Hos aminosyrelösningar är den hög, hos glukos låg. Låg buffertkapacitet är såklart bra om man vill tillsätta injektioner. pH bör vara samma hos injektion och infusion, åtminstone inte avvika mer än 2-3 enheter.

***Fettinfusioner kan SPRICKA om balansen ändras. Annars så är det injektionen som det är fara för, inte infusionen.***

### **Fällningar**

Fällningar bildas inte om det inte finns partiklar i lösningen. Infusioner är partikelfria, vilket gör att fällningar oftast inte uppträder snabbt. Vanligaste orsaken till fällning är att man blandar en svårslöslig syra med en svårslöslig bas. En bas är laddad vid lågt pH i injektionsflaskan, en syra är laddad vid högt pH i injektionsflaskan. Om man blandar dessa kan fällning fås!

För att räkna på detta används:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{C_{\text{bas}}}{C_{\text{syra}}}$$

$$\text{Svårslöslig syra: pHfällning} = \text{pKa} + \log \frac{(S - a)}{a}$$

$$S = \text{totalkoncentration} = \text{konc}_{\text{bas}} + \text{konc}_{\text{syra}}$$

a = lösligheten av den mest svårslösliga formen i vatten

Svårslöslig bas: + ändras till -

### **Kemisk nedbrytning**

Kemisk nedbrytning beror av pH, syreinhåll, ljus, katalysatorer och temperatur.

### **Adsorption**

Problem med adsorption vid insulinadministrering. 50% fastnar. Dosering sker efter labsvar. Problemet är störst då små mängder administreras, till småbarn.

Adsorption beror av elektrostatiske krafter eller att ojoniserade molekyler löser sig i den organiska fasen- plasten!

Galenikguiden är skriven av Rathawi Al-Rukabi och redigerad av Maria Huss, Annika Johansson och Magnus Ekström 2008.