wykład 7.03

dawka - definicja  
ilość substancji chemicznej lub promieniowania, pobrana lub wchłonięta do organizmu określoną drogą, warunkująca brak lub wystąpienie oireśloncyh efektów biologicznych, wyrażonych odsetkiem organizmów odpowiadających na tę dawkę

farmakopea określa dla środkóœ farmaceutycznych

* dawki zwykle stosowane (dawki zalecane) i dawki maksymalne (dosis maximum)
  + rożróżniając dawi jednorazowe (pro dosi) oraz dawki dobowe (pro die)
* w zależności od drogi podania, np.
  + doustnie (p.o.), podskórnie (s.c), domięśniowo (i.m) dożylnie (i.v), doodbytniczo (p.r), bowiem ma ona wpływ na dostępność środka leczniczego
* dawki mają charakter orientacyjny i lekarz ustalając dawkę bierze pod uwagę konkretnego pacjenta, jego cechy indywidualne (wiek, waga, choroby, płeć itd)
* dawki podaje farmakopea w gramach
  + dla leków stosowanych zewnętrznie zamiast dawki farmakopea określa zazwyczaj stężenia

dawkowanie leków dla dzieci  
u dzieci stwierdza się:

* wyższe pH soku żołądkowego
* zróżnicowaną masę ciała w zależności od wieku
* słabo rozwiniętą barierę krew-mózg
* słabo rozwinięty system enzymatyczny
* mniejszą grubość warstwy rogowej naskórka
* mniejszą ilość wody w przestrzeni pozakomórkowej

| noworodki | od urodzenia do ukończenia 1 m-c życia |
| --- | --- |
| niemowlęta | >1-24 mc życia |
| dzieci | >2-12 rok życia |
| młodzież | >12-18 rok życia |

dawkowanie leków u dzieci i niemowląt  
dawka musi być odpowiednio zmniejszona ze względu na:

* słabszą aktywność enzymatyczną
* zmniejszoną filtrację w nerkach
* małą masę ciała
* spowolnienie wydalania środka leczniczego
* jeśli nie zostanie zmniejszona - ryzyko przedawkowania

dawkowanie leków u dzieci

* na podstawie dawek dla dorosłych za pomocą specjalnie opracowanych wzorów, z uwzględnieniem:
  + wieku dziecka
  + masy ciała dziekca
  + powierzchni ciała dziecka
  + u starszych dzieci dawka jest ustalana w stosunku do wieku
  + u młodszych - na podstawie powierzchni ciała
* reakcja organizmu dziecięcego na leki może się różnicć od reakcji organizmu dorosłego, szczezgólnie noworodków i wcześniaków
  + dlatego też w oparciu o farmakopealne dawki dla dorosłych można obliczać dawkę dla dziecka, uwzględniając jego wiek, masę lub powierzchnię ciała
  + wzór cowlinga - do 2 r.ż (max dawka dla dorosłych x wiek dziecka w latach)/24
  + wzór younga - 2-12 r.ź (max -||- x wiek dziecka w latach)/wiek dziecka w latach+12
  + wzór clarka - dla niemowląt i dzieci max -||- x masa ciała dziecka/70
  + ponadto dawki leków dla dzieci można określać w oparciu o powierzchnię (w m^2 w zależności od wzrostu (cm) i masy ciała (kg))
    - Dd=(powierzchnia ciała dziecka (m^2))/1,73 x dawka dla dorosłego

sposób zapisywania składników

* składniki zapusywane są zazwyczaj w gramach, ale mogą być również zapisane w ml, kroplach lub jednostkach międzynarodowych
* przeliczenie podaje zazwyczaj producent, jeśli nie można posłużyć się tabelą gęstości
* witamina A (solutio aquosa) 3 ml
  + 1 ml = 30 kropli - 50 000 j.m.
  + 1 kropla zawiera 1 600 j.m wit. A
* 3 ml - 90 kropli
* m = v \* d; d = 1,26g/cm^3
* m = 3 \* 1,26
* m = 3,78
* według informacji producenta 1 ml witaminy (Hasco) = 28 kropli

wykorzystanie witamin

* witamina A - palmitynian retinolu
* 1,0 g roztworu zawiera ok. 1 000 000 IU (j.m) palmitynianu retinolu
* 1 kropla zawiera ok. 35 000 IU (j.m) palmityniannu retinolu
* masa jednej kropli wynosi ok. 0,035g
* duże stężenie witaminy stanowi utrudnienie w odważeniu odpowiedniej ilości witaminy, dlatego stosowany jest roztwór pomocniczy
* 2,5 witaminy A (1,U MIU/g) + 6,0g olej (olej rzepakowy lub lniany) = 10 000 j.m w jednej kropli

podawanie leków na powierzchnię skóry

* najczęściej działają miejscowo
* wchłonięte do krwiobiegu mogą działać ogólnie
* działanie występuje po ok. 30 min
* działanie zależy od:
  + stanu biologicznego skóry
  + właściwości farmakologicznych leku
  + właściwości substancji przyspieszających wchłanianie
  + rodzaju użytego podłoża dermatologicznego
* podstawowe leki stosowane miejscowo:
  + hormony steroidowe
  + niesteroidowe leki przeciwzapalne
  + leki przeciwbakteryjne
  + leki przeciwgrzybicze
  + środki keratolityczne
  + środki odbarwiające
  + środki drażniace
  + środki przeciwświądowe

plastry naskórne (transdermalne)

* kilkuwarstwowe plasty o powierzchni 5-20m^2
* lek uwalniany jest w sposób ciągły
* matryca (polimerowa lub hydrofilowa) bądź membrana - kontrola uwalniania
* należy naklejać na powierzchni płaskiej tułowia lub ramion
* miejsce powinno być suche, czyste i nieowłosione
* mogą być podawane wyciągi roślinne, kwas salicylowy, glikokortykosteroidy (substancje aktywne w masie klejącej)

podawanie leków na powierzchnię skóry

* główną i podstawową barierą dla związków aktywnych przenikających przez skórę jest warstwa rogowa naskórka, która dzięki swojemu lipofilowemu charakterowi oraz zwartej strukturze ogranicza penetrację cząsteczek w głąb skóry
* właściwośći fizykochemiczne tej warstwy można modyfikować poprzez zastosowanie promotorów transportu przeznaskórkowego, które odwracalnie zmieniają strukturę cementu międzykomórkowego, poprawiając jego przenikalność
* istotny wpływ na zdolność substancji do przenikania mają również jej właściwości fizykochemiczne, takie jak lipofilowość oraz budowa i wielkość cząsteczki

substancje biologicznie aktywne mogą przenikać przez skórę w trzech etapach:

* powierzchniowym (adsorpcji) - substancja gromadzi się na powierzchni skóry, w warstwie rogowej naskórka
* śródskórnym (penetracji) - przenikanie substancji do skóry właściwej
* głębokim (resorpcji) - głębsze wnikanie substancji aktywnej do rejonu warstwy podskórnej, gdzie znajduje się sieć naczyń krwionośnych

charakterystyka przenikania przezskórnego

* adsorpcja, absorpcja, penetracja - etapy przenikania substancji charakterystyczne dla preparatów kosmetycznych, ponieważ w wielu przypadkach nie jest wskazane, aby przenikały one przez wszystkie warstwy skóry
* preparaty kosmetyczne - dąży się do zmniejszania przenikania przez skórę lub całkowitego jego wyeliminowania
* działanie terapeutyczne preparatów leczniczych jest uzależnione od dotarcia substancji aktywnych do układu krążenia - tendencja zwiększania szybkości przenikania przezskórnego

drogi transportu przezskórnego substancji kosmetycznych i leczniczych

* międzykomórkowa (transepidermalna) - droga lipidowego cementu międzykomórkowego
* przezkomórkową (transdermalna) - typowa dla niewielkich cząsteczek; np. opatrunek okluzyjny, rękawiczki nieprzepuszczalne, wazelina; przez korneosomy tworzące mostki między komórkami
* przez przydatki skóry, takie jak: mieszki włosowe, gruczoły łojowe i gruczoły potowe (transfolikularna) - przezmieszkowe; przez kanał potowy gruczołów ekrynowychkości przenikania przezskórnego

przenikanie przez skórę można przyspieszyć:

* usunięcie płaszcza wodno-lipidowego
* zwiększenie stopnia nawilżenia skóry za pomocą opatrunków okluzyjny
* na drodze ogrzewania lub masażu miejsca zastosowania preparatu kosmetycznego lub leczniczego
* stosując substancje ułatwiające wnikanie
* przez komórki rogowe naskórka trudno przenikają cząsteczki o długiej i rozgałęzionej budowie oraz ciała sstałe
* łatwiej cząsteczki owalne oraz ciecze
* cząsteczki lipofilowe trudno przenikają do głębszych warstw skóry, gdyż wnikają w struktury tkankowe i wiązane są przez spoiwo międzykomórkowe (m.in. parafina, wazzelina, oleje roślinne i wosk)
* cząsteczki hydrofilowe łątwo przenikają przez nawilżoną skórę (mocznik i gliceerol intensywniej przenikają do głębszych warstw skóry, im jest ona lepiej nawilżona)
* najlepiej przez skórę przenikają cząsteczki amfifilowe, mające jednocześnie zdolność częściowej rozpuszczalności substancji biologicznie aktywnych zarówno w środowisku o powinowactwie lipidowym, jak i wodnym

substancje przyspieszające wchłanianie - solubilizatory lub promotorzy wchłaniania

* ich zadaniem jest ułatwianie dotaarcia substancji biologicznie aktywnych do miejsca przeznaczenia, zwykle do naczyń krwionośnych skóry właściwej
* w tym celu stosuje się najczęściej alkohole i glikole, które powodują rozluźnienie komórek warstwy rogowej naskórka, a także spoiwa międzykomórkowego
* do substancji najczęściej stosowanych w praktyce należą:
  + izopropanol
  + etanol
  + glikol propylenowy
  + olejki eteryczne i ich składniki
  + mocznik
  + kwas salicylowy

olejki eteryczne - źródło promotorów przejścia transepidermalnego

* terpenami (izoprenoidy) określa się dużą grupę substancji naturalnych pochodzących od tak zwanego aktywnego izoprenu
* C10 - monoterpeny
* C15 - seskwiterpeny
* C20 - diterpeny
* terpeny mogą mieć charakter węglowodorowy, alkoholi, estrów, aldehydów, ketonów lub tlenków; występują w wielu odmianach izomerycznych i są głównymi składnikami olejków eterycznych
* terpeny wchłaniane są zarówno przez błony śluzowe jamy ustnej gardła, płuc, żołądka, jelit, jak i przez nieuszkodzoną skórę; przedostając się do krwiobiegu dzięki swojej lipofilowości, mogą oddziaływać bezposrednio na tkanki i błony komórkowe
* mechanizm działania polega na zaburzeniu uporządkowanego układu lipidów w przestrzeniach międzykomórkowych warstwy rogowej, zwiększeniu rozpuszczlaności aplikowanej substancji w tej warstwie oraz zwiększeniu współczynnika podziału substancji penetrującej

rodzaj użytego podłoża dermatologicznego

* podłoża - zwykle mają bardzo małą zdolność przenikania, ale mogą modyfikować przenikanie substancji chemicznych
* przenikanie jest zawsze cechą indywidualną podłoża - szybkość wnikania cząsteczki zależzy od charakteru i postaci podłoża
* w preparatach farmaceutycznych zadanie składników fazy tłuszczowej jest ułatwienie zdolności przenikania substancji aktywnych przez barierę skórną
* farmaceutyki podawane miejscowo do leczenia powierzchownych dermatoz lub niektóre kosmetyki ochronne nie powinny przenikać tej bariery
* podłoża mogą mieć właściwości hydrofilowe, np. żele (po odparowaniu wody, na skórze tworzą film ochronny)

preparaty działające miejscowo:  
zawierają składniki działające powierzchniowo, głównie:

* węglowodory (parafina płynna, wazelina, silikony)
* woski
* kwasy i alkohole tłuszczowe (stearylowy, cetylowy)

podłoża bezwodne (np. wazelina)

* są lipofilowe i okluzyjne - działanie powierzchniowe i posiadają zdolność zatrzymywania w roztworze aktywnych substancji lipofilowych, które z trudem dyfundują z podłoża
* działają jak opatrunek okluzyjny - zwiększają stopień uwodnienia skóry i ułatwiją przenikanie cząsteczek hydrofilowych

w celu poprawya przenikania do głębszych warstw skóry używa się:

* oleje roślinne
  + linolowe (olej słonecznikowy, olej z peste winogron, olej z sezamu, z makadamii)
  + linolenowe (olej z ogórecznika lekarskiego, wiesiołka, kukui, z pestek czarnej porzeczki)
* używane w bardzo niewielkich ilościach
* zaletą jest częściowe wspomaganie przenikania przeznaskórkowego, głównie łącznie się z lipidami naskórka w celu zwiększenia ich ilości i jakości