

פתרון מוצע לבחינה בפרמקולוגיה ופורמולציה של תרופות

מועד __ א' __ תשע"ז, יולי 2017

מחבר: ד"ר עידית גולני, מכללת אורט בראודה

שאלה מספר 1

1.1 חומר כימי הנוצר בתהליך/ים אנזימתי/ים בקצה האקסון, נאגר בתוך בועיות, ומשמש להעברת סיגנל כימי בין תא העצב לתא אחר (תא עצב, תא שריר ועוד). סיגנל חשמלי המגיע לקצה האקסון גורם לפתיחת תעלות סידן ועלייה בריכוז הסידן התוך תאי, אשר גורם לנדידת הבועיות אל הממברנה, איחוי הבועיות עם הממברנה ושחרור תוכן הבועיות אל המרווח הסינפטי (אקסוציטוזה).

1.2

	קבוצה	ניורטרנסמיטור	תפקיד עיקרי
1	אמינים	אצטילכולין	במוח-זיכרון, למידה. בפריריה- מע' פ.ס, צומת עצב-שריר
2	קטכולאמינים	דופאמין, נוראדרנלין	תנועה (מסלול NS), רגשות (מע' לימבית) קוגניציה (מזוקורטיקלית)
3	חומצות אמינו	GABA, גלוטמאט, גליצין	רגיעה וקיבוע של היפרפולריזציה, וויסות מוליכים עצביים אחרים, כגון DA
4	ניורופפטידים	Sub P, אנדורפינים	העברת כאב בעמוד השדרה אל המוח

1.3 מוליך עצבי מעורר- חומר המעורר פוטנציאל פעולה, עקב הכנסת יון חיובי לתא. (גלוטמאט- עקב קישורו לרצפטור NMDA הוא גורם לפתיחת תעלות Ca^{2+} ; Na^+ ויצירת פוטנציאל פעולה. מוליך עצבי מעכב- חומר המעכב פוטנציאל פעולה ומקבע היפרפולריזציה, עקב הכנסת יון שלילי לתוך התא (GABA_A- עקב קישורו לרצפטור GABA_A הוא גורם לפתיחת תעלות כלוריד והכנסת Cl⁻ לתא).

1.4

- א. חסימת תעלות סידן. – תגרום לעיכוב האקסוציטוזה ועיכוב ההולכה העצבית. לדוגמא: הארס של האלמנה השחורה
- ב. חסימת תעלות אשלגן. – תגרום לעיכוב הרפולריזציה והארכת פוטנציאל פעולה. לדוגמא: אמינופירידינים
- ג. חסימת תעלות נתרן. – תגרום לעיכוב השדר העצבי ושיכון כאב. לדוגמא: חומרי הרדמה מקומית (לידוקאין, פרוקאין); או חוסמי תעלות סידן המשמשים להורדת ל"ד.

1.5 מוליך עצבי נוצר ונאגר בתא העצב ומופרש לסינפסה, בעוד הורמון נוצר ונאגר בבלוטות הפרשה אנדוקריניות ומופרש לדם. נוראדרנלין הוא גם מוליך עצבי וגם הורמון המופרש מהמדולה של האדרנל. דוגמאות נוספות: אוקסיטוצין.

שאלה מספר 2

2.1 השפעה סינרגיסטית- שילוב של שני חומרים או יותר הנותנים השפעה מוגברת ($1+1=3$), לדוגמא: שילוב של לבודופא + קרבידופא בטיפול בפרקינסון להעלאת רמות הדופאמין במוח, טיפול משולב בתכשירים שונים להורדת ל"ד (חוסמי ביתא+ מעכבי ACE) השפעה אנטגוניסטית- שילוב של שני חומרים או יותר המקטינים או מבטלים אחד את השפעתו של השני.

2.2

א. טבליות דרך הפה (P.O): חוסמי ביטא (β blockers) + מעכבי ACE (Angiotensin Converting Enzyme) - להורדת ל"ד. חוסמי $\beta 1$ גורמים להורדת ל"ד עקב עיכוב פעילות שריר הלב, וחוסמי ACE גורמים להורדת ל"ד עקב עיכוב השחרור של אלדוסטרון מבלוטת האדרנל. פעילות סינרגיסטית.

ב. טבליות דרך הפה (P.O) : אגוניסט אופיאטי (Oxycodone) + אנטגוניסט אופיאטי (Naloxone). לשיכוך כאב. האגוניסט האופיאטי פועל דרך רצפטורים אופיאטים במע"מ לעיכוב הפרשת sub P ושיכוך סיגנל הכאב, בעוד האנטגוניסט האופיאטי חוסם רצפטורים במערכת העיכול, כיון שאינו נספג לדם, ומונע את תופעות הלוואי (עצירות)

ג. זריקה: לידוקאין (Lidocaine) + אדרנלין (Adrenaline) - שיכוך כאב מקומי. הלידוקאין הוא חומר הרדמה מקומית החוסם תעלות נתרן, בעוד האדרנלין הוא חומר סימפטומימטי הגורם לכיווץ כלי דם ועיכוב הפיזור של החומר. להארכת משך הפעולה של חומר ההרדמה המקומית.

2.3

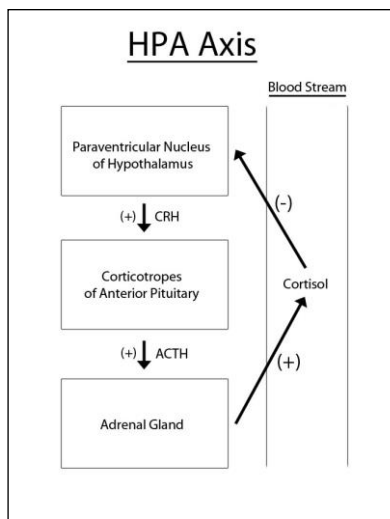
1. תחרות הקישור לחלבוני הפלסמה- תרופה בעל אפיניות גבוהה יותר, תדיח תרופה אחרת ויכולה לגרום להרעלה.
2. עיכוב או אינדוקציה של אנזימי כבד- תרופה אחת המעכבת אנזימים המפרקים תרופה שניה, תעלה את רמתה ויכולה לגרום לרעילות. תרופה אחת הגורמת לאינדוקציה של אנזימים המפרקים תרופה שניה- תגביר את פירוקה ותקטין את השפעתה.
3. תחרות/עיכוב ההפרשה של חומרים במערכת שתן

2.4

1. עיכוב האנזים E1
 2. עיכוב האנזים E2
 3. חסימת הרצפטורים R1 או R2
- ככל שהעיכוב או ההשפעה נעשים לקראת סוף התהליך, כך יש סיכוי שפחות חומרים מעורבים או מעוכבים וההשפעה תהיה יותר ספציפית.

שאלה מספר 3

3.1 קטכולאמינים- נוראדרנלין ואדרנלין המופרשים מהמדולה של הבלוטה ומעורבים בתהליכי עקה (stress) גלוקוקורטיקואידים- המופרשים מהקורטקס של הבלוטה ומווסתים רמות גלוקוז, ע"י פירוק חלבונים ושומנים בתהליך הגלוקוניאוגניזה ומעורבים גם בתהליכי דלקת. מינרלוקורטיקואידים- המופרשים מהקורטקס ומווסתים רמות Na^+ ואלקטרוליטים נוספים.



3.2

- ההורמונים תחת בקרת הציר הם:
- גלוקוקורטיקואידים (קורטיזול)
 - מינרלוקורטיקואידים (אלדוסטרון)

3.3 באי-ספיקה ראשונית הפגיעה היא בבלוטת יותרת הכליה (כתוצאה ממחלה אוטואימונית או דיכוי הציר). באי-ספיקה שניונית הפגיעה היא בבלוטת יותרת המוח (גידול או הרס עקב זיהום). ניתן לאבחן ע"י מתן של ACTH ובדיקת פעילות בלוטת האדרנל. אם ישנה תגובה ועליה בהפרשת הקורטיזול-מדובר על מחלה שניונית.

3.4

א. טיפול הורמונלי משלים- מתן של הורמונים הבא להשלים את החסר במצבי אי-ספיקה. הן המינונים והן דרך המתן מחכים את הפעילות הפיסיולוגית.
ב. בטיפול הורמונלי משלים- מתן קורטיזול או הורמון סינטטי במינונים אקוויולנטיים לפעילות היומית (20-25 מ"ג ליום) באופן שמחכה את ההפרשה בגוף- בשעות הבוקר או 2/3 בבוקר ו 1/3 אחה"צ. בדיכוי המערכת החיסונית- מתן מינונים גבוהים מאוד (סופרפיזיולוגיים) והורדת המינון לאורך הטיפול והפסקות קצרות (יום או יומיים) בטיפול, כדי להפעיל את הציר ולמנוע ניוון של הבלוטה. במינונים גבוהים ישנן תופעות לוואי רבות: עליה בל"ד, סוכרת, זיהומים, דיכאון ועוד.

3.5 סטירואידים- הורדת רמות הפרוסטגלנדינים ע"י עיכוב בלתי ישיר של PLA2.
NSAIDS- הורדת רמות פרוסטגלנדינים ע"י עיכוב COX1+2. הדור החדש סלקטיבי ל COX2.

חלק ב - פורמולציה

שאלה מספר 4

4.1

	Ingredient	Role in formulation
1	Aspirin	API
2	Lactose monohydrate	Filler
3	Pregelatinized Starch	Binder / disintegrant
4	Opadry Film coating	Film coating
5	Isopropyl alcohol / water	Granulation liquid
6	Magnesium stearate	lubricant

4.2 השתמשו בטכנולוגיית גרנולציה רטובה. השתמשו בנוזל גרנולציה IPA/water ליצור מסה לכה.

4.3 אחוז השחיקה: $(6.4272-6.2589) / 6.4272 \times 100 = 2.618\%$

לא תקין. אחוז השחיקה צריך להיות קטן מ 1%.

4.4 א. - להגדיל את כמות ה binder בפורמולציה.

- להוריד את ה punch העליון של מכונת הטבלציה (כדי להגדיל את כוח הדחיסה).

ב. בשני המקרים הנ"ל ייקח לטבלייה יותר זמן להתפורר ולכן גם פרופיל ההתמוססות יתארך.

עקומת קצב ההתמוססות תוסט ימינה.

4.5 - חייבים להוסיף פולימר ליצירת מטריצה או מאגר.

-אפשר להקטין את כמות הדיסאינטגרנט, או להעלות את כמות החומר הקושר.

שאלה מספר 5

5.1 לפניך מרשם המתאר הרכב של תמיסה להזרקה. הסבר בקצרה מה תפקידו של כל מרכיב בהכנה. (6 נק'')

	Ingredient	Role in formulation
1	Paracetamol	API
2	Propylene glycol	diluent
3	Monohydrate citric acid	buffer
4	Disodium hydrogen phosphate. 2H ₂ O	buffer
5	Sodium chloride	Isotonic osmolarity
6	Injection water	diluent

5.2 תנאים להזרקה לווריד:

א. איזוטוניות

ב. סטריליות

ג. ממש מימי ותמיסה צלולה

5.3

$$1\%(w/v) = 1 \text{ g paracetamol in } 100 \text{ ml solution}$$

$$n(\text{paracetamol}) = 1/151 = 6.6225 \times 10^{-3} \text{ mol}$$

$$\text{Osmolarity} = 6.6225 \times 10^{-3} \text{ mol} / 0.1 \text{ L} = 0.066 \text{ Osmol} / \text{L} = 66 \text{ mOsmol/L}$$

זו תמיסה היפוטונית

5.4 שיטות לעיקור (סטריליזציה) של תמיסות להזרקה:

1. אוטוקלב (חום רטוב, 121° , 1.1 atm, 20 min) - לא מתאים לתמיסות או חומרים הרגישים לחום
2. סינון/פילטרציה - 0.2μ - מהווה תחליף לתמיסות הרגישות לחום.
3. חום יבש (180° 3 שעות, 250° שעה, 360° 20 דקות)
4. U.V - קרינת u.v
5. קרינת גאמא מייננת (לציוד ולא לתמיסות)
6. עיקור בגז - (לציוד ולא לתמיסות)

5.5

- א. אין צורך באיזוטוניות (אפשר להוריד NaCl), אין צורך במים להזרקה כממס, יש להוסיף חומרי טעם
- ב. תמיסות אוראליות לא צריכות סטריליזציה

שאלה מספר 6

לפניך מרשם להכנת קרם מסוג O/W:

6.1 מרכיבי הפאזה השומנית בהכנה זו:

ארבעת המרכיבים הראשונים עבורם נתונים ערכי reqHLB (Mineral oil; Caprylic)
(triglyceride; Isopropyl Isostearate; Cetyl alcohol

6.2

$$\text{HLB req} = 8/16 \times 10 + 2/16 \times 11 + 2/16 \times 11.5 + 4/16 \times 15.5 = 5 + 1.375 + 1.4375 + 3.875 = 11.688$$

6.3

$$15.0X + 4.3(1-X) = 11.688$$

$$15X + 4.3 - 4.3X = 11.688$$

$$10.7X = 7.388$$

$$X = 0.69 \text{ (Tween)} \quad 0.69 \times 4 = 2.76 \text{ g}$$

$$1-X = 0.31 \text{ (span)} \quad 0.31 \times 4 = 1.24 \text{ g}$$

6.4

80 Tween - בעל ערך HLB גבוה (ראש הידרופילי גדול) יוסף לפאזה המימית, בעוד ש span

80 - בעל ערך HLB נמוך (זנב הידרופובי גדול) יוסף לפאזה השומנית.

6.5 הפרבנים (Parabens) הם חומרים משמרים מיקרוביאלית, בשל נוכחות מים בהכנה

$$0.01/4 = 2.5 \times 10^{-3}$$

6.6

$$\text{Propyl paraben} = 1 \times 2.5 \times 10^{-3} = 2.5 \times 10^{-3} \text{ g} = 2.5 \text{ mg}$$

$$\text{Methyl paraben} = 3 \times 2.5 \times 10^{-3} = 7.5 \times 10^{-3} \text{ g} = 7.5 \text{ mg}$$