Farmacie 1-09 17.2.2009 9:29 Str. 35
proLékaře.cz | 20.12.2025

SOUHRNY PŘEDNÁŠEK

POKROKY V LÉKOVÝCH FORMÁCH

PRACOVNÍ DEN SEKCE TECHNOLOGIE LÉKŮ ČESKÉ FARMACEUTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS JEP

PRAHA, 20. LEDNA 2009

Tradiční každoroční setkání farmaceutických technologů se konalo i letos v Lékařském domě v Praze. Této akce s mezinárodní účastí pořádané na téma Pokroky v lékových formách se zúčastnilo více než 60 odborníků z farmaceutického průmyslu, akademických pracovišť, státní správy a zdravotnických zařízení v České i Slovenské republice. V jednotlivých referátech odezněla sdělení z oblasti perorálních aplikačních forem léků, parenterálních přípravků pro výživu a pro léčbu onkologických onemocnění, dále referáty o aplikaci analytických metod ve farmaceutické technologii a stabilitních studiích při zavádění nových léčiv. Diskuze mezi odborníky z jednotlivých oblastí farmaceutické technologie a zájem o setkávání technologů z oblasti farmacie ukázala prospěšnost těchto setkání v rámci odborné sekce České farmaceutické společnosti. Souhrny sedmi obsažnějších sdělení zveřejňujeme v tomto čísle našeho časopisu.

doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD.
Katedra farmaceutické technologie a kontroly léčiv IPVZ
e-mail: komarek@ipvz.cz

VLIV VELIKOSTI ČÁSTIC VSTUPNÍCH SUROVIN NA DISOLUČNÍ PROFIL MATRICOVÝCH TABLET

DVOŘÁČKOVÁ K., RABIŠKOVÁ M., MASTEIKOVÁ R.
Farmaceutická fakulta VFU Brno, Ústav technologie léků
e-mail: dvorackovak@vfu.cz

Vlastnosti gelové vrstvy matricové tablety ovlivňuje celá řada faktorů, jejichž cílenou změnou lze ovlivňovat liberaci léčiva z matricových tablet. Mezi faktory související s použitou polymerní látkou patří např. typ polymeru, jeho koncentrace, viskozitní stupeň, stupeň substituce, molekulová hmotnost, velikost částic polymeru, rychlost hydratace polymeru apod. U včleněného léčiva je důležitá jeho chemická struktura, rozpustnost, velikost částic, polymorfismus atd. Další možností je přidání farmaceutických pomocných látek – aditiv, které ovlivňují uvolňování léčiv svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi. Do této skupiny patří např. plniva, povrchově aktivní látky, iontoměniče, modifikátory pH aj. Jak v případě nosného polymeru, tak v případě léčivé látky lze ovlivnit liberaci léčiva použitou velikostní frakcí dané složky. V případě léčiva platí, že s klesající velikostí částic se liberace léčiva z matrice urychluje. Tento vliv je výraznější u léčiv špatně rozpustných. V případě polymeru je závislost opačná. U polymerů s menšími částicemi dochází v disolučním médiu k rychlejší hydrataci a tvorbě gelové vrstvy, což vede zpravidla ke zpomalení uvolňování léčiva. Vliv použité velikostní frakce plniva však v odborném tisku sledován nebyl.

V rámci výzkumného programu ÚTL FaF VFU v Brně byl sledován vliv použité velikostní frakce plniva – disacharidu sacharosy na vlastnosti připravených hydrofilně-lipofilních matricových tablet. Připravilo se pět vzorků matricových tablet, které se vzájemně lišily pouze použitou velikostní frakcí plniva získanou sítováním, a to nesítovaná 10–800 μm, 500–250 μm, 250–125 μm, 125 až 80 μm, < 80 μm. Tablety dále obsahovaly syntetický polymer povidon-30 jako hydrofilní složku, lipofilní složka cetylalkohol současně plnil funkci tajícího pojiva při termoplastické granulaci. Z dosažených výsledků vyplývá, že změna velikosti částic sacharosy vedla ke statisticky významným změnám disolučního profilu (fosforečnanový pufr o pH 6,8) modelového léčiva diklofenaku sodné soli. S rostoucí velikostí částic plniva se léčivo uvolňovalo pomaleji. Jednotného disolučního profilu se podařilo dosáhnout při použití menších velikostních frakcí sacharosy s užší distribucí částic. Modelové léčivo se z připravených matric uvolňovalo anomálním transportem, tj. kombinací difuze molekul přes gelovou vrstvu a eroze matrice. Převažujícím mechanismem byl difuzní proces. Disoluční profily vzorků vykazovaly vysokou míru korelace s kinetikou nultého řádu.

PROBLEMATIKA PARENTERÁLNÍ VÝŽIVY V PEDIATRII

JANŮ M.[1], MASTEIKOVÁ R.[2]
[1]Nemocniční lékárna VFN, Praha
[2] Farmaceutická fakulta VFU Brno, Ústav technologie léků
e-mail: michal.janu@vfn.cz

Magistraliter připravovaná parenterální výživa v ČR našla od poloviny devadesátých let pevné normativní

Farmacie 1-09 17.2.2009 9:29 Str. 36
proLékaře.cz | 20.12.2025

a praktické zakotvení v pracovní náplni farmaceuta–technologa i farmaceuta klinického. Rozvoj individuální přípravy takto technologicky náročných lékových forem je spjat s rozvojem chirurgických a interních oborů, jakož i intenzivní medicíny, na něž rychle reagoval farmaceutický terén budováním a komplexní úpravou čistých prostor v lékárnách vyššího typu. Jako osobité odvětví přípravy parenterálií v lékárnách se vyprofilovala příprava parenterální výživy pro pediatrii a neonatologii, s trendem postupného nárůstu domácí pediatrické výživy. Přednáška dokumentuje řadu specifických přístupů k této problematice. Zejména popisuje používání nutričních substrátů cíleně určených pro tuto věkovou skupinu, ať už jde o aminokyselinové infuzní roztoky s akcentem na obsah taurinu, tyrozinu, methioninu anebo tukové emulze především typu LCT či LCT/MCT. Používání tohoto typu přípravků je v souladu s doporučeními naší a zahraničních pediatrických společností a registrační dokumentací. V oblasti farmaceutické technologie příspěvek podává přehled mechanismů přípravy a následné kontroly, které mají zajišťovat jakost, účinnost a bezpečnost těchto IPLP. Významnou roli při usnadnění výpočtů nutričních, iontových a energetických náloží, jakož i stabilitních parametrů, stejně jako účelné provádění průběžné a následné dokumentace umožňuje použití výpočetní techniky, kdy vývoj SW zajišťují farmaceuti sami ve spolupráci s počítačovými experty. K plnění vaků pak standardně slouží komerčně dostupné plničky. Příspěvek poukazuje na systém validace postupů pro individuální přípravu léčiv v čistých prostorech, kontrolu jakosti parenterální výživy a kontrolu mikrobiální čistoty aseptických prostor, která je harmonizovaná s platným vydáním lékopisu a dalšími závaznými normativy v této oblasti.

Cílem přednášky je poukázat šíři záběru farmaceuta, který propojuje technologickou a klinickou složku práce nemocničního lékárníka v souladu s účelnou terapií, kterou uplatňuje mimo jiné i jako platný člen nutričního týmu.

MODERNÍ POSTUPY ŘÍZENÍ STABILITNÍCH STUDIÍ

FRÝBORTOVÁ K., VETCHÝ D.
Farmaceutická fakulta VFU Brno, Ústav technologie léků
e-mail: k.frybortova@seznam.cz

Stabilitou léčivé látky či přípravku se rozumí jeho vlastnost zachovat si ve stanovených mezích po definovanou dobu a za stanovených podmínek deklarované jakostní znaky vymezené jeho specifikací. Stabilita se hodnotí stabilitními studie, které jsou důležitou součástí registrační dokumentace a na jejichž základě je možno stanovit dobu použitelnosti a skladovací podmínky daného produktu.

Tyto studie jsou prováděny v souladu s platnými mezinárodními předpisy (především ICH – International Conference on Harmonisation, FDA – Food and Drug Administration, EMEA – European Medicines Agency) s ohledem na speciální požadavky teritoria, pro něž je přípravek určen. Jejich rozsah a uspořádání je založeno na znalostech vlastností dané léčivé látky, jejích interakcí s pomocnými látkami a obalovými materiály.

Celosvětově existují různé snahy o sjednocení požadavků na registrační dokumentaci, zároveň si ovšem regulační autority zachovávají v oblasti stabilitních studií svoje národní požadavky a doporučení, které se týkají jak skladovacích podmínek pro dané teritorium, tak případně dalších doplňujících testů či uspořádání studie, které před registrací požadují; často se jedná o tzv. in-use stabilitu (stabilita po prvním otevření přípravku, případně po jeho naředění pro použití) nebo in bulk stabilitu (stabilita přípravku nezabaleného v komerčním obalu).

Na stabilitní studie je kladen stále větší důraz nejen proto, že na základě jejich výsledků je možno zaručit pacientovi kvalitní, bezpečný a účinný léčivý přípravek po celou dobu jeho použitelnosti, ale také z důvodu růstu počtu nadnárodních výrobců. Ti vznikají sjednocením menších společností a dochází často k situaci, že se přípravky dostávají do primárních obalů na jiném místě, než probíhá jejich výroba či vývoj. Vzhledem k jejich častějšímu transportu se zvyšují i nároky na jejich stabilitu.

V současnosti se také často zavádí tzv. automatizované stabilitní systémy (založené např. na programech SAP, LIMS apod.), které na základě požadavků zadavatele studie vytvoří její plán, kontrolují její průběh, odběry vzorků a komunikaci s analytickou nebo mikrobiologickou laboratoří. Jejich úkolem je také zpracování a hodnocení výsledků, což znamená upozornit jak na výsledek, který je mimo specifikaci (OOS – out of specification), tak zhodnotit takový, který je mimo trend (OOT – out of trend). Systémy také zpracovávají statistickou analýzu, případně extrapolaci výsledků.

Zavádění těchto systému významně usnadňuje vedení stabilitních studií a je v současné době pravděpodobně hlavním trendem v této oblasti.

APLIKACE BLÍZKÉ INFRAČERVENÉ SPEKTROSKOPIE VE FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGII

MUSELÍK J.
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, VFU Brno
e-mail: muselikj@vfu.cz

V důsledku zvyšujících se požadavků kontrolních orgánů (např. FDA) na kvalitu farmaceutických výrobků jsou neustále hledány nové metody kontroly nejen finálních výrobků, ale i meziproduktů a vstupních surovin. V provozních laboratořích se proto začínají uplatňovat spektrální metody, které monitorují přímo výrobní proces, což vede k zefektivnění výroby, zvýšení kvality produktů a snížení provozních nákladů.

Jednou z metod, která v nedávné době prodělala velký rozvoj a začíná se uplatňovat i v provozních podmínkách je spektroskopie v blízké infračervené oblasti (NIR).

NIR spektroskopie prakticky využívá vlnových délek v rozsahu 800–2500 nm. Rozvoj NIR spektroskopie nastal až v 90. letech minulého století v souvislosti s rozvojem vláknové optiky, výkonné výpočetní techniky a matematických metod vhodných k hodnocení NIR spekter.

Farmacie 1-09 17.2.2009 9:29 Str. 37
proLékaře.cz | 20.12.2025

Výhodou NIR spektroskopie je možnost analýzy složitých vzorků, kdy je z jednoho spektra možné určit více parametrů, a to jak chemických, tak fyzikálních. Mezi další výhody patří nedestruktivní charakter analýz a možnost přímého měření NIR spektra bez úpravy vzorku. Možnost analýzy na vzdálenost několika desítek metrů s využitím vláknové optiky zařazuje NIR spektroskopii mezi tzv. procesní analytické metody, kdy se klade důraz na rychlost analýzy včetně možnosti kontinuální analýzy přímo v průběhu výrobního procesu. NIR spektroskopií lze přímo analyzovat téměř všechny typy vzorků: kapaliny, suspenze, emulze, pevné látky s nerovným a nepravidelným povrchem nebo prášky.

V praxi se NIR spektroskopie historicky poprvé uplatnila u analýz potravinářských surovin (např. stanovení obsahu cukrů, tuků, bílkovin, vody, alkoholu). Rozsáhlé využití našla NIR spektroskopie také v petrochemii (stanovení oktanového čísla a obsahu aromátů), životním prostředí (obsah živin v odpadních vodách a půdě), papírenském průmyslu (obsah celulosy), při výrobě plastů (stanovení aditiv) a také ve farmaceutickém průmyslu.

Blízká infračervená spektroskopie se ve farmacii prakticky používá zejména při kvantitativní analýze a při kontrole identity látek podle knihovny standardů. Správná výrobní praxe vyžaduje u surovin určených pro farmacii speciální testy, zaručující totožnost a kvalitu látky. Jako vhodná alternativa běžných analytických metod je schválena NIR spektroskopie, která je využívána pro rychlou identifikaci velkých množství surovin bez nutnosti dalších chemických analýz. Velmi široké uplatnění nachází NIR spektroskopie také jako kontrolní metoda při řízení výrobních procesů. Z NIR spekter lze stanovit například optimální dobu mísení směsi (automatické homogenizátory). Po vytvoření odpovídajícího kalibračního modelu (algoritmu použitého pro vyhodnocení NIR spekter) lze průběžně kontrolovat obsah léčivé látky, sledovat její případné změny (např. v krystalické struktuře), kontrolovat obsah vlhkosti (vlhká granulace, sušení) nebo monitorovat a řídit množství navrstveného léčiva na jádra pelet nebo polymerního obalu na pelety a tablety. Uvedené možnosti NIR spektroskopie při kontrole a řízení výrobních procesů z ní činí jeden z hlavních nástrojů při zavádění metod procesní analýzy ve farmaceutickém průmyslu.

VYUŽITIE LIEKOPISNÝCH DISOLUČNÝCH APARATÚR PRI HODNOTENÍ DISOLÚCIE LIEKOVÝCH FORIEM S RIADENÝM UVOĽŇOVANÍM

KORMANOVÁ V.[1], HUBINOVÁ V.[1], ZORIČÁK ,.[1], VLADOVIČOVÁ B.[1], BEZÁKOVÁ Ž.[2]
[1]Zentiva a.s., Hlohovec,
[2]Farmaceutická fakulta UK, Bratislava, Katedra farmaceutickej chémie
e-mail: viera.kormanova@zentiva.sk

Cieľom našej práce bolo porovnanie profilov uvoľňovania aktívnej látky z pevnej liekovej formy s riadeným uvoľňovaním na rôznych disolučných aparatúrach.

Disolúcia je proces, pri ktorom prechádza pevná liečivá látka z liekovej formy do roztoku. Aktuálny článok v Európskom liekopise uvádza pre vykonávanie disolúcie pevných liekových foriem štyri aparatúry: košíkovú, miešadlovú, aparatúru s vratným valcom a prietokovú aparatúru. Na príklade sledovania disolúcie spazmolytika v liekovej forme tvrdých želatínových kapsúl s náplňou mikročastíc-peliet boli hodnotené výhody jednotlivých aparatúr. Nakoľko disolúcia sledovanej liekovej formy v liekopisných disolučných médiách vo fyziologickom rozsahu pH vykazovala závislosť od pH média, pristúpili sme k vykonaniu disolúcie v médiách so zmenou pH, t.j. gradientom pH. Pre kapsulu s obsahom mikročastíc bola primárne zvolená košíková aparatúra, ktorá je spolu s miešadlovou najdostupnejšia, najvyužívanejšia, ľahko validovateľná a kalibrovaná, avšak postupná zmena pH média je v prípade tejto aparatúry problematická. Aparatúra s vratným valcom a prietoková aparatúra sú naproti tomu zvlášť vhodné pre sledovanie disolúcie liekových foriem s postupným uvoľňovaním práve pre ľahko realizovateľnú zmenu pH výmenou disolučného média. Pre porovnanie disolúcie s gradientom pH na spomenutých troch aparatúrach sme si zvolili jednoduchý dvojstupňový gradient: po úvodnom kyslom stupni sme zaradili disolúciu v intestinálnom pH. V kyslom stupni bolo použité disolučné médium s pH=1,2 po dobu 1 hodiny a následne pokračovala disolúcia po dobu 7 hodín v disolučnom médiu s intestinálnym pH 6,5.

Pre disolúcie s gradientom sa z praktického pohľadu javí ako najjednoduchšia aparatúra s vratným valcom, ktorá umožňuje jednoduchú viacnásobnú zmenu média, ako aj dostatočné mechanické namáhanie, akému su vystavené prípravky s postupným uvoľňovaním počas prestupu gastrointestinálnym traktom.

RICÍNOMAKROGOLY AKO POMOCNÉ LÁTKY V LIEKOCH URČENÝCH NA PARENTERÁLNE PODANIE

LIŠČÁKOVÁ A.
Farmaceutická fakulta UK Bratiskava, Katedra galenickej farmácie
e-mail: liscakova@fpharm.uniba.sk

Medzi pomocné látky povinne uvádzané na obaloch vrátane niektorých špecifických údajov určených ako pre obaly, tak aj pre jednotlivé liekové formy patria aj ricínomakrogoly ako pre parenterálne podanie, tak aj pre podanie perorálnou cestou a topickú aplikáciu, predovšetkým z dôvodu možných ťažkých alergických reakcií pri parenterálnom podaní, možnosti podráždenia žalúdka a vzniku hnačky pri podaní perorálnou cestou a možností vzniku alergických kožných reakcií pri topickej aplikácii. Ricínomakrogoly patria z hľadiska ich zaradenia medzi oxyetylénované acylglyceroly, zaradené medzi étery (deriváty oxyetylénovaného ricínového oleja). Hlavným zástupcom je CREMOPHOR® EL. Zástupcovia z tejto skupiny patria medzi solubilizátory, t.j. látky schopné zväčšiť rozpustnosť organických liečiv tak, aby sa z nich mohol pripraviť vodný roztok [1)]. CREMOPHOR® EL ako neiónový solubilizátor, vytvorený reakciou ricínového oleja s etylénoxidom v pomere 1 : 35 a následným purifikačným procesom je využívaný významne na podanie parenterálnou cestou.

Farmacie 1-09 17.2.2009 9:29 Str. 38
proLékaře.cz | 20.12.2025

Séria pokusov napr. kolektívom autorov Matušová, Kráľová, Sadloňová, Pätoprstá, Rak, Truplová [2)] vyhodnocovala možnosti rozpustnosti u jednotlivých pomocných látok v liekových formuláciách na parenterálne podanie, ako aj možnosti ich kombinácií. Sledoval sa vznik a parametre zrazeniny a veľkosti vyzrážaných častíc, z čoho vyplynulo, že na solubilizáciu každého liečiva je potrebné nájsť iný spôsob solubilizácie tak, aby sa dosiahla potrebná koncentrácia a aby samotné pomocné látky neskresľovali výsledky jednotlivých toxikologických štúdií. Medzi príklady liečiv v liekových formách na parenterálne podanie s obsahom spomínaných pomocných látok patria napr. protinádorové chemoterapeutiká taxány – paklitaxel, príp. docetaxel, ako aj liečivá z oblasti imunosupresívnej terapie napr. cyklosporín A. V predloženej práci okrem hodnotenia technologických možností prípravy liekových foriem na parenterálne použitie s obsahom ťažko rozpustných liečiv a možných inkompatibilít s inými zložkami a obalmi boli hodnotené aj výsledky klinického pozorovania nežiaducich účinkov v oblasti onkologickej terapeutickej praxe v rámci dizertačnej práce [3)] vypracovanej na pracovisku Národného onkologického ústavu v Bratislave u skupiny pacientiek v chemoterapeutickej liečbe ovariálneho karcinómu zahrňujúcej v cytostatickej kombinácii aj paklitaxel za obdobie 8 rokov. Z hľadiska obmedzenia možných nežiaducich účinkov, konkrétne hypersenzitívnych reakcií z dôvodu zastúpenia ricínomakrogolov ako pomocných látok v jednotlivých preparátoch je nevyhnutná ich dôkladná premedikácia. Ďalšou problematickou oblasťou zapracovania ťažko rozpustných liečiv napr. aj farmaceutom je oblasť podávania parenterálnych tukových emulzií v nemocničných podmienkach. Určitou alternatívou v oblasti ťažko rozpustných liečiv sú formy vysokodisperzných suspenzií z častíc liečiva, ktoré predstavujú nové formulácie pre takúto skupinu liečiv na parenterálne podanie. Jedná sa o možnosť stabilizácie i.v. injikovanej nanosuspenzie [4)] – napr. paklitaxelu lecitínom, čím sa nahradí nebezpečný CREMOPHOR® EL a získa sa tak formulácia s menej závažnými nežiaducimi účinkami.

Literatúra

1. **Komárek, P., Rabišková, M. et al.:** Technologie léků. Praha: Galén 2006; 399 s.
2. **Matušová, D., Kráľová, J., Sadloňová, I., Pätoprstá, B., Rak, J., Truplová, E.:** Úprava ťažko rozpustných liečiv na parenterálnu aplikáciu v predklinických štúdiách. Farmaceutický obzor 2002; 71(4), 79–83.
3. **Liščáková, A.:** Štúdium kvality života pri chemoterapii ovariálneho karcinómu. Bratislava: Dizertačná práca 2007; 282.
4. **Žabka, M., Müller, R. H., Hildebrand, G. E.:** Moderné lieky vo farmaceutickej technológii. Bratislava: SAP 1999; 487 s.

MIKROČASTICE A ICH TRANSFORMÁCIA DO NÁSOBNEJ LIEKOVEJ FORMY S RIADENÝM UVOĽŇOVANÍM

VLADOVIČOVÁ B.[1], KORMANOVÁ V.[1], HUBINOVÁ V.[1], KABZANOVÁ A.[1], VITKOVÁ M.[2]
[1]Zentiva a.s., Hlohovec,
[2]Farmaceutická fakulta UK, Bratislava, Katedra galenickej farmácie
e-mail: beata.vladovicova@zentiva.sk

Zmyslom vývoja vo farmaceutickej technológii je nájsť postup k premene liečiva na liekovú formu, ktorá poskytuje záruku, že sa liečivo bude uvoľňovať v súlade s terapeutickým zámerom. Jednou z formulačných možností perorálnych liekov s riadeným uvoľňovaním je retardeta na báze časticového systému, ktorá modifikovaním vlastností mikročastíc umožňuje vytvoriť žiadaný profil uvoľňovania liečiva a zabezpečiť tak, že hladina liečiva v krvi sa dlhší čas udržiava v medziach terapeutickej koncentrácie, čím sa zvyšuje účinnosť a bezpečnosť terapie.

Cieľom tejto štúdie bolo pripraviť liek s riadeným uvoľňovaním na princípe násobnej liekovej formy. Ako spôsob prípravy mikročastíc – peliet sme zvolili metódu extrúzie a sferonizácie. Riadené uvoľňovanie sme dosiahli nanesením polymérnej membrány na povrch peliet obsahujúcich liečivo. Porovnávali sme vlastnosti polymérnej membrány tvorenej rôznymi typmi polymérov. Študovali sme tri typy polymérov tvoriacich hydrofóbnu membránu – Eudragit FS 30 D, etylcelulózu a Kollicoat SR 30 D. Zhodnotili sme fyzikálno-mechanické vlastnosti peliet. Stanovila sa mechanická odolnosť, obsah vlhkosti a tokové vlastnosti peliet. Účinok liečiva sme kvantifikovali v závislosti od typu polymérnej membrány a jej hrúbky.

Nanasenie polymérnej membrány na povrch peliet viedlo k spomaleniu uvoľňovania liečiva. Rýchlosť liberácie liečiva je možné modifikovať vlastnosťami polymérnej membrány a jej hrúbkou. Kollicoat SR 30 D v porovnaní s ostanými študovanými polymérmi najvýraznejšie spomalil uvoľňovanie liečiva z peliet. Študovali sme vplyv doby sušenia na stabilitu polymérnej membrány tvorenej Kollicoatom SR 30 D.

Z výsledkov tejto štúdie je možné konštatovať, že Kollicoat SR 30 D je svojimi vlastnosťami vhodný polymér pre prípravu mikročastíc s modifikovanou liberáciou liečiva.