Farmacie 1-2-012 nova 21.2.2012 9:33 Str. 62
proLékaře.cz | 20.12.2025

SOUHRNY PŘEDNÁŠEK

Pracovní den Sekce technologie léků České farmaceutické společnosti ČLS JEP Pokroky v lékových formách

Praha, 24. ledna 2012

Pracovní den Sekce technologie léků ČFS „Pokroky v lékových formách" se konal 24. ledna 2012 v Lékařském domě v Praze za účasti 42 odborníků všech tří farmaceutických fakult z České republiky i Slovenska, Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, farmaceutického průmyslu, nemocničních i veřejných lékáren, zaměstnanců SÚKL, IKEM a středních zdravotnických škol.

Po krátkém úvodu a informacích o mezinárodních kongresech v oboru konaných t. r. v Praze i v zahraničí odeznělo 15 odborných příspěvků. Problematice radiofarmak byly věnovány dvě přednášky. První z nich prezentoval doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD. a byla zaměřena na technologii moderních radiofarmak ve vztahu k evropské legislativě. S návrhem a realizací stínící úpravy termobloku suchého termostatu pro inkubaci radiofarmaceutických kitů seznámil přítomné PharmDr. RNDr. Jiří Štěpán, Ph.D. z Kliniky nukleární medicíny Fakultní nemocnice v Brně-Bohunicích. Následující čtyři příspěvky byly tematicky zaměřeny na lékovou formu tablety a technologii jejich výroby. Formováním tablet z pohledu energií vazeb se zabývala přednáška doc. RNDr. Milana Řehuly, CSc. z Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové. Přednášku vhodně doplnily dvě experimentální studie jeho mladých doktorandů Mgr. Pavla Ondrejčka a Mgr. Petry Svačinové. Přehled směsných suchých pojiv pro přímé lisování tablet spolu se svými praktickými zkušenostmi prezentovala PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D. ze stejného pracoviště. Lipidovým systémům pro perorální aplikaci jako modernímu přístupu ke zvýšení biologické dostupnosti těžce rozpustných a vstřebatelných léčiv se věnovala přednáška PharmDr. Aleše France, Ph.D. z FaF VFU Brno. O své zahraniční zkušenosti ze Skotska spojené s vývojem a testováním vrstvené tobolky pro přívod léčiva do kolonu informoval Mgr. Daniel Pěček. Další studentka doktorského studijního programu z FaF VFU Brno, Mgr. Hana Landová se zabývala mukoadhezivními filmy určenými k aplikaci do ústní dutiny a k farmakoterapii jejích defektů či onemocnění. S mechanismy pulzního uvolňování léčiv z perorálních lékových forem seznámila posluchače studentka 5. ročníku brněnské FaF Eva Koziolová. Mikročástice připravené metodou odpaření rozpouštědla představil ve svém příspěvku Mgr. Jakub Vysloužil a PharmDr. Petr Doležel (oba z FaF VFU Brno) zaujal auditorium neobvyklými příklady z využití vícerozměrných statistických metod ve výzkumu. Větvené oligoestery jako adhezivní nosiče léčiv byly předmětem přednášky PharmDr. Evy Šnejdrové, Ph.D. z hradecké fakulty. Problematiku přípravy dermálních polotuhých léků a hodnocení jejich reologických parametrů uvedla PharmDr. Andrea Liščáková, Ph.D. z FaF Univerzity Komenského v Bratislavě. Pracovní den uzavřela přednáška PharmDr. Michala Janů z nemocniční lékárny Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, která seznámila účastníky s aktuální a velmi užitečnou problematikou stability parenterálních směsí all-in-one.

Na pracovním dni byly prezentovány nejnovější poznatky z oblasti lékových forem i praktické experimentální práce přispívající k jejich vývoji a stabilitě. Setkání odborníků ze všech odvětví farmacie bylo tak nejen příjemné, ale také velmi přínosné. Potěšující je aktivní účast nejen zkušených přednášejících, ale také mladých kolegů a studentů. Konference proběhla za podpory společnosti ZENTIVA, které patří naše poděkování.

prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.

TECHNOLOGIE MODERNÍCH RADIOFARMAK A EVROPSKÁ LEGISLATIVA

KOMÁREK P.[1,2]
[1]Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha
[2]Radioizotopové pracoviště IKEM, Praha
e-mail: komarek@ipvz.cz

Radiofarmaka jsou skupinou léčiv, jejichž účinnou látkou je radioaktivní nuklid vhodný pro diagnostiku nebo terapii. Proto mají mezi ostatními léčivy zvláštní postavení a pro obsah ionizujícího záření musí při jejich výrobě, přípravě a používání splňovat zvláštní požadavky, které nejsou u jiných léků obvyklé. Při přetváření radioaktivní látky na léčivo v požadované aplikační formě je třeba dodržet veškeré požadavky radiohygienické i kritéria kladená na léčiva vyžadující výrobu v prostorách vysoké čistoty, zvláště, jde-li o léky podávané parenterálně. Jedná se o výrobu a separaci radionuklidů technologicky náročnými operacemi v cyklotronech, případně i v jaderných reaktorech a následné syntézy radioaktivních sloučenin v boxech speciální konstrukce za pomoci automatizovaných technologií využívajících modulární, kazetové systémy. K tomu přistupují náročné požadavky evropských směrnic o správné výrobní praxi včetně přísných specifikací pro účinné a pomocné látky vstupující

Farmacie 1-2-012 nova 21.2.2012 9:33 Str. 63
proLékaře.cz | 20.12.2025

do výrobního procesu a požadavky na vstupní, mezioperační i výstupní kontrolu jakosti. Rychlá automatická výroba je základním požadavkem, neboť na rozdíl od ostatních léků není u radiofarmak obsah účinné látky, v tomto případě izotopu, konstantní (stálý), ale vlivem radioaktivní přeměny se exponenciálně s časem snižuje. U nově používaných radionuklidů emitujících pozitrony je např. poločas přeměny mezi 110 a 2 minutami. Postupy zavádění moderních radiofarmak jsou pevně stanoveny evropskou i národní legislativou. Způsob jejich registrace je dán zákony a vyhláškami zemí Evropské unie i České republiky. Jejich výzkum, vývoj a zavádění do zdravotnické praxe je stejně jako u normálních léčiv složitý, zdlouhavý, limitovaný regulatorními opatřeními a ekonomicky náročný. Uvedení radiofarmaka na trh představuje investici až 15 milionů €. Z dvaceti nově vyvíjených radiofarmak v posledních 10 letech není zatím žádné na trhu. Rozvoj technologie nových radiofarmak závisí v oblasti diagnostické i terapeutické na nových radionuklidy zobrazujících modalitách, zpravidla hybridních přístrojích. Dominantní úloha radiofarmak je v diagnostice a terapii závažných onemocnění, nejčastěji onkologických, kardiologických a neurologických.

NÁVRH A REALIZACE STÍNÍCÍ ÚPRAVY TERMOBLOKU PŘESNÉHO SUCHÉHO TERMOSTATU POUŽÍVANÉHO K INKUBACI NĚKTERÝCH RADIOFARMACEUTICKÝCH KITŮ

ŠTĚPÁN J.
Klinika nukleární medicíny LF MU a FN, Brno
e-mail: jirs@sci.muni.cz

K temperování radiofarmaceutických kitů je možné použít stíněnou vroucí vodní lázeň, stíněnou vodní lázeň s regulací teploty nebo stíněný suchý termostat. Výhoda posledních dvou zařízení je v možnosti inkubace i při jiné teplotě než 100 °C. Výhoda suchého termostatu je v odbourání ohřívacího média, a tím snížení rizika mikrobiální kontaminace produktu a rozsahu případné radioaktivní kontaminace při radiační nehodě. Další jeho výhoda je i v automatizaci procesu ohřívání a chlazení pomocí zadaného teplotního programu. Použití suchého termostatu je v souladu s požadavkem ČL 2009, že jiné metody zahřívání než na vodní lázni se mohou použít za předpokladu, že nebude překročena teplota 100 °C nebo předepsaná teplota.

Běžně dostupné suché termostaty stínící úpravu proti záření γ nemají, proto byla tato úprava navržena a pak na zakázku vyrobena. Řešení s obestavěním termostatu olověnými cihlami nesplňuje požadavek radiační ochrany – příkon dávkového ekvivalentu na povrchu termobloku nemá překročit 100 mikroSv/h a ve vzdálenosti 1 m od povrchu 10 mikroSv/h (pro záření γ se tyto hodnoty číselně rovnají dávkovému příkonu v μGy/h). Daný požadavek lze dodržet použitím válcových stínících vložek s víčky v termobloku (původně nepředvrtaném, bez děr) pro jednotlivé lahvičky.

V příspěvku je popsán návrh stínění termobloku od výběru vhodného materiálu přes výpočet potřebné tloušťky absorbátoru až po samotnou realizaci a ověření funkčnosti v praxi.

Jako stínící materiál byl zvolen wolfram tloušťky 2 mm. Stínící vložky byly vyrobeny na míru jednotlivým lahvičkám a otvory v termobloku zase na míru vložkám, což zajišťuje dobrý přenos tepla. Nejvyšší dávkový příkon na povrchu termobloku, který může přijít do kontaktu s tělem, byl pro aktivitu 14 GBq ^{99m}Tc 20,5 μGy/h. 1 m od povrchu byl dávkový příkon na úrovni přírodního pozadí ČR (do 0,3 μGy/h). Zařízení splňuje požadavky na něj kladené, jak z hlediska dodržení požadované teploty, tak z hlediska zajištění radiační ochrany.

Celý příspěvek bude dostupný na internetu: http://sci.muni.cz/~jirs/technology/HLC_BioTech_TK_13_shielding.pdf

FORMOVÁNÍ TABLET Z POHLEDU ENERGIÍ A VAZEB

ŘEHULA M.
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie, Hradec Králové
e-mail: rehula@faf.cuni.cz

Farmaceutická chemie vychází při syntéze léčiv ze znalosti chemické struktury. Naproti tomu farmaceutická technologie při formulaci léčivých přípravků musí experimentálně testovat velké množství formulací, z výsledku pak vybrat nejvhodnější složení. Příčinou daného stavu je neznalost obecného principu, který by byl obdobou chemické struktury používané ve farmaceutické chemii. Ve farmaceutické technologii není vyvinuta a zavedena obecná metoda pro matematické modelování procesu lisování tablet. Dalším problémem je hodnocení tabletovin, výrobních operací a tablet různými jednotkami hodnocených parametrů, jako mm, %, g/s, N, s, mg.

Při výrobě tablet se dodávanou energii zvyšuje energetický stav surovin, meziproduktů a finálních tablet. Dodávanou energii nebo energetický stav je možné zjišťovat. Získané parametry v jednotkách energie je pak možné využít pro modelování procesu lisování. Obecným principem v technologii léčivých přípravků je tak energie.

Pomocí energií je možné charakterizovat proces lisování tablet i výsledné vlastnosti tablet.

První fázi lisovacího procesu je komprese. Tato fáze se může hodnotit parametry rovnice lisování, která vyjadřuje závislost výšky, objemu nebo hustoty lisované tablety na lisovacím tlaku. Z trojexponenciální rovnice je možné vypočíst energie, které se spotřebují ve fázi předlisování, elastické a plastické deformace.

Fázi relaxace tablety je možné hodnotit pomocí elastické potenciální energie, vypočtené z Youngova modulu pružnosti.

Mezifáze mezi kompresí a relaxací tablety se dá charakterizovat parametry stresové relaxace. Při tomto testu se hodnotí tři fáze deformací pomocí diferenčních elastických energií.

Pro hodnocení energií celého lisovacího cyklu se vychází ze záznamu „síla-dráha“. Zjišťuje se energie předlisování, energie, která se akumuluje do tablety, a ta, která se uvolňuje z tablety ve fázi její relaxace.

Farmacie 1-2-012 nova 21.2.2012 9:33 Str. 64
proLékaře.cz | 20.12.2025

Rovněž i samotné tablety je možné hodnotit pomocí energií. Mechanická odolnost se hodnotí parametrem destrukční energie. Rozpad tablet nebo disoluce pak pomocí isoperibolické kalorimetrie, při které se zjišťuje destrukční teplo.

Při lisování tablet vznikají vazby na úrovni částic (permanentní elektrostatický náboj, elektrostatický náboj vznikající při míchání a pohybu částic), krystalů krystalických látek (fragmentace), na úrovni molekul (vodíkové vazby, van der Waalsovy vazby, mechanické zamykání mezi makromolekulami). Vznik uvedených vazeb spotřebovává určitá množství energií.

Energetické hodnocení lisovacího procesu se dá v budoucnu využít při řešení formulace tablet. Ve spojení s energiemi vazeb bude možné předvídat počet vazeb vzniklých ve fázi komprese nebo počet vazeb zaniklých ve fázi eliminace tablety. Při použití u matematického modelování procesu lisování bude možné určit optimální složení tablet a optimální parametry lisovacího procesu.

Přednáška vznikla za podpory specifického vysokoškolského výzkumu SVV 265 001.

VLIV FORMULAČNÍCH FAKTORŮ NA PARAMETRY ROVNIC LISOVÁNÍ

ONDREJČEK P, SVAČINOVÁ P, ŘEHULA M.
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie
e-mail: ondrp3aa@faf.cuni.cz

Vývoj nových léčivých přípravků je spojen s přípravou velkého množství formulací a jejich následujícím zkoušením. Tento klasický postup je časově a finančně náročný. Jednou z možností řešení tohoto stavu je použití matematických metod pro popis průběhu lisování. Jednou z těchto metod jsou rovnice lisování.

Rovnice lisování nejčastěji sledují závislost výšky, objemu, nebo hustoty lisovaného materiálu na lisovacím tlaku. Parametry lisovacích rovnic jsou schopné popsat průběh lisovacího procesu a případně ho dělit do několika fází, které dále popisují. Hodnoty těchto parametrů je možné použít pro charakterizaci a srovnávání lisovaných látek nebo směsí látek.

Byla navržena celá řada rovnic, které se od sebe odlišují sledovanou závislostí, způsobem linearizace dané závislosti, počtem fází, na které jsou schopné rozdělit původní závislost, a tím, jestli na sebe dílčí fáze navazují, nebo probíhají současně.

Rovnice, která byla vyvinuta na našem pracovišti, je trojexponenciální a dělí lisovací proces do tří současně probíhajících fází, které popisují přeskupování, elastické deformace a plastické deformace částic. Pomoci parametrů popisuje průběh lisovacího procesu a charakterizuje jednotlivé fáze lisovacího procesu. Dále byly odvozeny vztahy pro výpočet parametrů, které charakterizují energetickou náročnost jednotlivých fází a lisovatelnost materiálů.

Použitelnost naší rovnice byla ověřena při lisování devíti prostých granulátů, které se lišily použitým pojivem a velikostí částic. Tablety byly lisovány za použití lisovacího stroje Zwick/Roell T1 FRO 50. Z průběhu lisování byly získány parametry lisovací rovnice, pomocí kterých byly popsány lisovací procesy porovnávaných prostých granulátů. Srovnáním hodnot sledovaných parametrů byl určen nejlépe lisovatelný granulát.

Přednáška vznikla za podpory specifického vysokoškolského výzkumu SVV 265 001.

HODNOCENÍ PROCESU LISOVÁNÍ TABLET TESTEM STRESOVÉ RELAXACE A ZÁZNAMEM „SÍLA-DRÁHA“

SVAČINOVÁ P, ONDREJČEK P, ŘEHULA M.
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie
e-mail: svacp3aa@faf.cuni.cz

Proces lisování tablet je ovlivněn viskoelastickými vlastnostmi materiálu. Plastické vlastnosti se uplatňují ve fázi formování tablety a mají vliv na vznik vazeb mezi částicemi a molekulami lisovaného materiálu. Elastické vlastnosti se projevují ve fázi odlehčení a jsou zodpovědné za vznik a optimální strukturu pórů.

Jednou z metod pro zjišťování těchto vlastností je test stresové relaxace. Během testu dochází k nárůstu lisovací síly do určitého maxima, v tomto maximu horní lisovací trn zastavíme, udržujeme výšku lisovaného materiálu konstantní a sledujeme pokles síly na horní lisovací trn během určité časové prodlevy. Klesající část křivky můžeme rozdělit do tří současně probíhajících dějů, charakterizovaných parametry elasticity A. Matematicky lze tyto parametry vyjádřit pomocí trojexponenciální rovnice. Pomocí parametrů elasticity lze také vypočítat plasticitu materiálu.

Další metodou pro zjišťování viskoelastických vlastností je záznam „síla-dráha“. Celkový průběh procesu lze rozdělit do tří fází charakterizovaných určitým množstvím energie. Energie první fáze je spotřebována na předlisování, další fázi charakterizuje energie, která zůstane v tabletě i po dolisování, a třetí fází je energie uvolněná během odlehčení. Pomocí energií druhé a třetí fáze můžeme vypočítat plasticitu materiálu.

Úkolem této práce bylo sledování parametrů elasticity a plasticity tablet v závislosti na velikosti částic připraveného granulátu a porovnání metody stresové relaxace a záznamu „síla-dráha“ pro hodnocení viskoelastických vlastností.

Granulát byl připraven z 50 % bramborového škrobu, 30 % laktosy a 1 % pojiva a 18,6 % vody a 0,4 % glycerolu. Jako pojivo byl použit PVP 90. Velikost částic granulátu byla 1, 2 a 3 mm. Tablety byly lisovány testem stresové relaxace při maximálním tlaku 75,378 MPa s prodlevou 180 s.

Z výsledků vyplývá, že s rostoucí velikostí granulátu klesají parametry plasticity i elasticity. Procento plasticity se s rostoucí velikostí granulátu také snižuje. Při porovnání viskoelastických vlastností získaných oběma metodami se proto jako nejvhodnější jeví granulát o velikosti 1 mm.

Přednáška vznikla za podpory specifického vysokoškolského výzkumu SVV 265 001.

Farmacie 1-2-012 nova 21.2.2012 9:33 Str. 65
proLékaře.cz | 20.12.2025

SMĚSNÁ SUCHÁ POJIVA V PŘÍMÉM LISOVÁNÍ TABLET

MUŽÍKOVÁ J.
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie
e-mail: muzikova@faf.cuni.cz

Přímé lisování tablet je technologie výroby tablet známá již přes půl století. Přesto, že má řadu výhod, je velmi ekonomická a zkracuje proces výroby tablet, nelze ji použít ve všech případech. V současné době tuto technologii preferuje cca 40 % farmaceutických výrobců. Vývoj v této oblasti souvisí především s vývojem pomocných látek pro přímé lisování, přičemž základními pomocnými látkami pro přímé lisování jsou suchá pojiva. Suché pojivo má současně funkci plniva i pojiva. Ideální suché pojivo by mělo mít co nejlepší lisovatelnost, sypnost, co nejvyšší diluční potenciál, nízkou citlivost na přídavek mazadel, mělo by být inertní, stabilní, dostupné, za přijatelnou cenu. Jednotlivá suchá pojiva nesplňují všechny tyto požadavky, proto existují metody, kterými se vlastnosti látek zlepšují anebo se suchá pojiva vzájemně kombinují. Jednou z metod, která nabízí možnost kombinace pomocných látek nejen jednoduchým smísením, je tzv. „co-processing“. Tento výraz lze přeložit do češtiny jako spoluzpracování nebo příprava směsných látek. Tato technologie je přejatá z potravinářství a ve farmacii se poprvé objevila v osmdesátých letech 20. století, kdy bylo připraveno první směsné suché pojivo z mikrokrystalické celulosy a uhličitanu vápenatého. Uvedený proces znamená společné zpracování dvou nebo více pomocných látek do látky jedné, např. metodou sprejového sušení. Nedochází při tom k žádným chemickým změnám, ale mění se a zlepšují fyzikálně-mechanické vlastnosti, vyzdvihují se pozitivní vlastnosti a maskují negativní vlastnosti použitých individuálních látek. Směsná suchá pojiva obsahují zpravidla dvě suchá pojiva s různým nebo podobným mechanismem lisování nebo jsou tvořena jedním suchým pojivem s jednou nebo více pomocnými látkami s jinou funkcí.

Směsná suchá pojiva zpravidla vykazují lepší vlastnosti než pouhé fyzikální směsi látek, ze kterých jsou tvořeny. Jejich případná multifunkčnost je velkým pozitivem, neboť odpadá několik kroků mísení s jednotlivými pomocnými látkami, proces výroby tablet se tak zlevňuje a zrychluje. Negativním momentem použití směsných suchých pojiv může být to, že poměr obsažených pomocných látek je fixní a nemusí vyhovovat všem formulacím. Další problém, který brzdí širší využití těchto látek, je skutečnost, že tyto látky nejsou vloženy do oficiálních lékopisů. Až bude tento legislativní problém vyřešen, předpokládá se dramatický nárůst využití těchto pomocných látek farmaceutickými výrobci.

LIPIDICKÉ SYSTÉMY PRO PERORÁLNÍ APLIKACI

FRANC A.
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU, Brno
e-mail: franca@vfu.cz

V současné době narůstá objem perorálních lékových forem s obsahem těžce rozpustných účinných látek. Nastupujícím trendem je využití rozpustnosti léčiv v tucích. Léčivá látka je zde v lékové formě rozpuštěna nebo dispergována a vstřebává se zpravidla ve formě vzniklého disperzního systému. Mezi klasické lipidické lékové formy patří tradičně *roztoky, micely, emulze, suspenze, nanočástice a lipozomy*. Později se v klasifikaci prosadilo i hledisko zohledňující, jak léková forma reaguje v organismu a jaká přitom vzniká konstituce. Sem patří specifické lékové formy, které nazýváme jako samo-emulgující systémy SEDDS (Self emulsifying drug delivery system). Nakonec se zohlednila i disperzita a mluví se o samo-mikroemulgujících (SMEDDS) a samo-nanoemulgujících (SNEDDS) systémech.

V roce 2006 Pouton finalizoval tzv. „Lipid Formulation Classification System“ (LFCS), který nové lékové formy třídí celkem do čtyř skupin a kterého se využívá k objasnění dalšího osudu léčiva v organismu. Nevýhodou uvedeného třídění je, že nezahrnuje systémy s pevnými částicemi.

Skupina I: jsou to lipofilní roztoky léčiv v olejích bez tenzidů. Nedispergují se a po natrávení se reprodukovatelně vstřebávají.

Skupina II: kromě olejů obsahuje i lipofilní tenzidy. Jedná se o SEDDS bez obsahu vodné fáze. Obsažené léčivo vykazuje chování tzv. tekutých krystalů. Ke vstřebávání dochází nejčastěji v tenkém střevě a jeho mechanismus nebyl přesvědčivě vysvětlen.

Skupina III: obsahuje krom olejů i hydrofilní tenzidy a kosolventy. Jedná se o SEDDS. Kosolventem bývá tekutý PEG, PPG a alkohol. Vstřebávají se bez natrávení.

Skupina IV: skupina je tvořena výhradně povrchově aktivními látkami v kombinaci s kosolventy bez lipofilní fáze. Vytváří micely. Použitím kosolventů často dochází k vysrážení léčiva a přísada tenzidů umožňuje docílit sraženiny s mikrokrystalickou strukturou.

Lipidické systémy obecně představují nový přístup ve vývoji perorálních lékových forem s obsahem těžce rozpustných léčiv. Technologie očekávají na osvojení od výrobců, přičemž se intenzivně pracuje na zdokonalování technologií umožňujících např. rozplňování oleofilních kapalin do tvrdých tobolek.

“SANDWICH” TOBOLKA JAKO TRANSPORTNÍ SYSTÉM PRO PŘÍVOD A ABSORPCI LÉČIVA V KOLONU

PĚČEK D.
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU, Brno
e-mail: daniel.pecek@gmail.com

Cílem této práce bylo ověřit funkčnost „Hydrophilic Sandwich“ (HS) tobolky jako transportního systému,

Farmacie 1-2-012 nova 21.2.2012 9:33 Str. 66
proLékaře.cz | 20.12.2025

který umožňuje dopravit svůj obsah do vzestupného tračníku.

Byl navržen jednoduchý transportní systém složený ze dvou tvrdých želatinových tobolek s různou velikostí. Prostor mezi tobolkami vyplňuje práškovaná hypromelosa, která se po kontaktu se střevními šťávami mění v gel a vytváří vrstvu, která umožňuje zpožděné uvolnění obsahu vnitřní tobolky.

Jako hlavní metoda sloužící k hodnocení funkčnosti transportního systému byla použita gama scintigrafie. Do vnitřní tobolky byl přidán radionuklid 111-Indium, což umožnilo sledovat celistvost lékové formy v průběhu pasáže gastrointestinálním traktem. Další použitý radionuklid 99m-Technecium byl smíchán s hypromelosou za účelem hodnocení postupné eroze gelové vrstvy v závislosti na čase.

Po úvodním ověření funkčnosti obou radionuklidů během *in vitro* disolučních zkoušek byly tři zvolené varianty HS tobolek lišící se zastoupením jednotlivých viskozitních stupňů hypromelosy E15 a E50 testovány v klinické studii se šesti zdravými dobrovolníky.

Z výsledků *in vivo* studie vyplývá skutečnost, že HS tobolky s méně viskózní směsí hypromelosy (větší zastoupení E15) dokážou doručit svůj obsah v gastrointestinálním traktu nejdále. Tento jev je možné vysvětlit nedostatečnou hydratací viskóznější hypromelosy během pasáže traktem. Nejlepší výsledky byly dosaženy s HS tobolkou s poměrným zastoupením hypromelosy E15:E50 75:25% (w/w). Tento transportní systém bude v blízké budoucnosti komerčně využit ke studiu absorpce nově vyvinuté léčivé látky z oblasti přechodu tenkého střeva do vzestupného tračníku.

MUKOADHEZIVNÍ FILMY – PERSPEKTIVNÍ ORÁLNÍ LÉKOVÁ FORMA

LANDOVÁ H, VETCHÝ D, GAJDZIOK J.
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU, Brno
e-mail: landovah@vfu.cz

Mukoadhezivní léčivé přípravky jsou jednou z moderních lékových forem vyšších generací. Bývají aplikovány na sliznice a to zejména trávicího traktu. V současnosti jsou z mukoadhezivních přípravků používány lékové formy pevné (tablety, filmy), polotuhé (gely, pasty, masti) i kapalné (emulze). Mukoadhezivní filmy, jako perspektivní pevná léková forma, jsou primárně určeny k použití v dutině ústní na bukální sliznici.

Díky mukoadhezi, interakci mezi lékovou formou a povrchem sliznice, dochází k těsnému přilnutí léčivého přípravku, čímž se významným způsobem prodlužuje doba aktivní farmakoterapie. Mukoadhezivní přípravky lze použít jednak k léčbě lokální (např. anestetika, antibiotika, antimykotika a další), nebo jsou určeny k vstřebání do krevního oběhu, čili terapii systémové (např. hormony peptidové povahy, bronochodilatans, analgetika a další).

Základními pomocnými látkami při přípravě těchto lékových forem jsou mukoadhezivní polymery. Jejich vlastnosti, zejména hydrofilita, elasticita či přítomnost skupin tvořících vodíkové můstky, umožňují tvorbu různě silných vazeb se slizem, respektive epitelem sliznic. Z hlediska původu lze mukoadhezivní polymery rozdělit do tří skupin: syntetické (deriváty kyseliny polyakrylové, povidon aj.), polosyntetické (zejména deriváty celulosy) a přírodní (želatina, kyselina hyaluronová a další).

Experimentální práce byla zaměřena na přípravu a hodnocení bukálních mukoadhezivních filmů ze sodných solí oxycelulosy a karmelosy. Při optimalizaci složení filmů se sledoval vliv druhu a obsahu plastifikátoru (glycerol, propylenglykol, triethylcitrát, dibutylsebakát, diethylsebakát), samotného základního polymeru (oxycelulosa sodná sůl, karmelosa sodná sůl) a přídavku dalších mukoadhezivních polymerů (polyoxyethylen, různé typy hypromelosy) na fyzikálně-chemické vlastnosti, tloušťku, povrchové pH a mechanickou odolnost filmu.

Práce vznikla za podpory projektu IGA MZ ČR č. NT11396.

MECHANISMS OF THE PULSATILE RELEASE FOR ORAL DELIVERY SYSTEMS

KOZIOLOVÁ E.
Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno
e-mail: evuska.k@seznam.cz

The pulsatile delivery system is defined as a rapid and transient release of a certain amount of drug within a short period of time. Drug is released in several pulses which are separated within time. This system ranks among controlled-release drug preparations together with prolonged and delayed release. Drug delivery systems with a pulsatile release pattern are recently gaining popularity because they provide the time-specific delivery – the drug is released when the necessity comes and they allow the site-specific delivery of the drug – where the drug effect should be performed.

Pulsatile-release systems enable coordination of pharmacotherapy with biological rhythms which regulate numerous body functions. By these devices pulsed-released hormones can be administered in the physiological-like pattern or the correct amount of medication can be delivered only when the symptoms of a specific chronic disease are exacerbated. Pulsatile systems maximize drug efficiency, limit undesirable adverse effects and reduce drug toxicity, which results in an increase of patient's compliance.

However, several approaches to achieve pulsatile release have been designed and their large-scale production still represents a challenge.

Here are some examples of drug systems with pulsatile release pattern – two tablets and four capsule systems.

The three-layered tablet consisting of two drug-loaded layers separated by a swellable barrier layer is coated on three sides with an impermeable film. The uncoated top portion is available for drug release.

The Port® system is a capsule system based on osmosis. A semipermeable capsule body is divided into two compartments by a slidable separator.

The OROS® system for paliperidon is a capsule, from which a liquid drug formulation is released through

Farmacie 1-2-012 nova 21.2.2012 9:33 Str. 67
proLékaře.cz | 20.12.2025

expandable orifice in two pulses due to the increasing inner osmotic pressure of swelling hydrogel.

The Egalet® technology with pulsatile-release pattern consists of a drug core embedded in a hollow impermeable shell provided with a drug-containing erodible plug at both open ends.

The Accudep® device is able to release a drug in six pulses. Drug cores separated by erosional polymer films are placed in a capsule body coated by an impermeable film. The uncoated cap of the capsule is available for drug release.

Pulsatile drug delivery systems may play the key role in the rational pharmacotherapy.

PRÍPRAVA DERMÁLNYCH POLOTUHÝCH LIEKOV A HODNOTENIE ICH REOLOGICKÝCH PARAMETROV S OHĽADOM NA POUŽITÉ LIEôIVÁ A POMOCNÉ LÁTKY

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

Rozvoj farmaceutického priemyslu, prevaha a široká ponuka hromadne vyrábaných liekov postupne dostáva prípravnú a výrobnú činnosť lekárne do úzadia. Ale aj napriek tomu sa príprava liekov považuje za jednu z dôležitých činností v oblasti lekárenstva. Okrem individuálne zameranej terapie umožňuje príprava liekov podanie všetkých liečiv a pomocných látok v jednej liekovej forme.

Svoje uplatnenie má IPL najmä v dermatológii. Medzi najčastejšie individuálne pripravované lieky patria predovšetkým dermálne polotuhé lieky typu mastí, krémov a pást. Dermatologická preskripcia magistraliter liekov využíva širokú ponuku liečiv a pomocných látok s veľmi rozdielnymi vlastnosťami. Pri príprave takýchto typov liekov je potrebné, aby vznikajúci liek mal vhodné zloženie, formu a bol chemicky a fyzikálne stabilný. Nevhodná kombinácia jednotlivých zložiek a nerešpektovanie ich vlastností môže viesť k narušeniu stability lieku a následne k jeho znehodnoteniu a ovplyvneniu účinnosti. Dôležité je tiež zvoliť správny technologický postup prípravy. Na základe týchto informácií sa môže zabrániť prejavom vzájomnej inkompatibility.

Charakter a druh dermálnych polotuhých liekov závisí na vlastnostiach použitého základu, do ktorého sa liečivá zapracovávajú, ako aj ďalších použitých pomocných látok. Dôležité sú reologické vlastnosti základu, ktoré ovplyvňujú vlastnosti liekových foriem. Ide predovšetkým o otázku viskozity. Pod týmto pojmom sa označuje konzistencia, roztierateľnosť, mäkkosť, tuhosť a pod.

Cieľom predloženej prezentácie je prezentácia stanovenia reologických parametrov, konkrétne viskozity dermálnych polotuhých liekov typu krémov s rôznou koncentráciou liečiva, konkrétne kyseliny salicylovej a rôznych použitých pomocných látok na základe výsledkov merania.

PŘÍPRAVA MIKROČÁSTIC METODOU ODPAŘENÍ ROZPOUŠTĚDLA

VYSLOUŽIL J., DVOŘÁČKOVÁ K., BAJEROVÁ M.
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU, Brno
e-mail: jakub.vyslouzil@gmail.com

Mikročásticové lékové systémy připravené z biodegradovatelných polymerů představují moderní lékovou formu. Enkapsulace léčiv do mikročástic přináší řadu výhod. Lze je využít k maskování chuti léčiv, k ochraně léčiva před nežádoucími vlivy okolního prostředí, k oddělení interagujících látek či zapracování těkavých léčiv [1]. Násobný charakter mikročásticové lékové formy snižuje lokální nežádoucí účinky, např. gastrotoxicitu. U mikročástic lze také dosáhnout řízeného uvolňování léčiva. Jsou vhodné k perorálnímu, subkutánnímu i intramuskulárnímu depotnímu podání [2].

Jednou z možností přípravy mikročástic je metoda odpaření rozpouštědla. Základním krokem metody je příprava jednoduché či násobné emulze. Léčivo se podle svých vlastností rozpouští či disperguje v příslušné fázi, polymer je rozpuštěný v olejové fázi. Z této emulze se za stálého míchání odpařuje rozpouštědlo vnitřní fáze, což vede k formování polymerových matric mikročástic, které v sobě uzavírají přítomné léčivo [3].

Cílem sdělení je přiblížení problematiky přípravy mikročástic metodou odpaření rozpouštědla, výčet modifikací metody a používaných pomocných látek, seznámení s přípravky na bázi mikročásticových systémů dostupnými na trhu, sledování potenciálu mikročástic pro enkapsulaci moderních terapeutických systémů jako např. vakcín, DNA vakcín a léčiv na bázi peptidů proteinů.

Literatura

1. **Komárek P., Rabišková M. (Eds.)** Technologie léků, třetí vydání. Praha: Galén 2006.
2. **Li M., Rouaudand O., Poncelet D.** Int J Pharm 2008; 363, 26.
3. **Freitas S., Merkle H. P., Gander B.** J Control Release 2005; 102, 313.

Práce byla realizována za finanční podpory grantové agentury IGA VFU Brno 15/2010/FAF.

VĚTVENÉ OLIGOESTERY JAKO ADHEZIVNÍ NOSIČE LÉČIV

ŠNEJDROVÁ E, DITTRICH M.
Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, katedra farmaceutické technologie
e-mail: eva.snejdrova@faf.cuni.cz

Biokompatibilní polymery odvozené od α-hydroxykyselin, zvláště homopolymery a kopolymery kyseliny mléčné a glykolové, mají v dnešní době široké využití nejen v chirurgii, ortopedii a tkáňovém inženýrství, ale i při formulaci léčivých přípravků. Jako nosiče léčiv jsou větvené polymery s nižší molární hmotností výhodné zejména z důvodu kontinuálního průběhu degradace, řádově několik dnů až týdnů, nižšího stupně bobtnání a nižší viskozity tavenin a roztoků.

Farmacie 1-2-012 nova 21.2.2012 9:33 Str. 68
proLékaře.cz | 20.12.2025

Na katedře farmaceutické technologie FaF UK byly syntetizovány větvené oligoestery z reakční směsi tvořené kyselinou glykolovou, kyselinou mléčnou a polyhydrickými alkoholy ve funkci větvící složky. V závislosti na typu a koncentraci větvící složky byly získány materiály s různou molární hmotností a stupněm větvení. S cílem zlepšit zpracovatelnost a usnadnit aplikaci byly oligoestery plastifikovány, a to nejen běžnými plastifikátory (triethylcitrát, triacetin aj.), ale byly testovány plastifikační účinky i látek s biologickou aktivitou nebo terapeutickým působením (estery kyseliny salicylové, ethylpyruvát). Byla sledována evaporace plastifikátoru při teplotách do 80 °C a jeho eluce v hydrofilním prostředí. Významný hmotnostní úbytek při zahřívání byl zjištěn pouze u ethylpyruvátu. Všechny testované plastifikátory byly i ve vyšší koncentraci účinné po celou dobu hydrolytické degradace oligoesteru.

Byl studován vliv typu a koncentrace plastifikátoru na reologické vlastnosti větvených oligoesterů a jejich adhezivitu *in vitro*. Bylo zjištěno rozmezí hodnot dynamické viskozity, při kterých je adhezivita soustav optimální.

Do plastifikovaných větvených oligoesterů byly inkorporovány modelové léčivé látky a testována jejich liberace *in vitro*. Bylo prokázáno, že klíčovou úlohu při liberaci léčivých látek má průběh botnání a eroze nosiče. Nižší stupeň bobtnání a kontinuální průběh degradace a eroze vede k výhodnějšímu liberačnímu profilu než při použití běžných lineárních polyesterů.

VYUŽITÍ VÍCEROZMĚRNÝCH STATISTICKÝCH METOD V OBLASTI VÝZKUMU

DOLEŽEL P.
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU, Brno
e-mail: dolezelp@vfu.cz

Díky rychlému vývoji počítačové techniky a příslušného softwaru je možno aktivně využívat metod vícerozměrné analýzy dat pro širokou oblast výzkumu. Příspěvek představuje aplikace některých metod vícerozměrné analýzy a jejich využití ve farmacii nebo medicíně. Je zmíněno jejich použití při monitorování technologických procesů, spektrálních analýzách, rozboru klinických dat nebo optimalizaci senzorických vlastností.

Výstupem výzkumné činnosti často bývají velké soubory dat. Pokud obsahují jednu až tři proměnné, nebývá problém v nich odhalit závislosti. Lze je totiž znázornit v jednoduchých grafech. Limitní začíná být znázornění závislostí pro data s více než třemi proměnnými. Takový graf již nelze znázornit v trojrozměrném prostoru. K tomu abychom mohli odhalit závislosti v takovémto vícerozměrném souboru dat, je vhodné učinit zjednodušení, která umožní zredukovat velký počet proměnných do menšího počtu tzv. latentních proměnných. Příkladem metody pracující na tomto principu je metoda hlavních komponent, principal component analysis (PCA). Tato průzkumná analýza umožňuje zjistit závislosti v analyzovaném souboru dat, které by jinak mohly zůstat skryty.

Další aplikací metod vícerozměrné analýzy je predikce dat na základě známých nebo změřených vlastností. Takovým příkladem je spektrální analýza, kde spektra lze chápat jako vícerozměrné soubory dat s velkým množstvím proměnných, tedy měřených vlnových délek. Při takové predikci lze s úspěchem využít metody částečných nejmenších čtverců, neboli partial least squares (PLS). Metoda PLS umožňuje vyjádřit lineární závislosti mezi maticí spektrálních dat a druhou maticí, např. koncentrací. Nalezením těchto závislostí získáme tzv. PLS regresní model, který lze zpětně využít k predikci hodnot koncentrace ze spektra analyzovaného vzorku o neznámé koncentraci analytu.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ STABILITU PARENTERÁLNÍCH SMĚSÍ ALL-IN-ONE A JEJICH VÝZNAM PRO PRAXI

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

Mezi klíčové jakostní parametry charakterizující parenterální výživu typu all-in-one (AIO) patří stabilita. Je to vlastnost zachovat si ve stanovených mezích po určitou dobu a za stanovených podmínek uchovávání definované jakostní znaky. V případě parenterálních směsí lze sledovat rozklad nebo snížení obsahu nutričních složek v čase. Z praktického hlediska je mimořádně důležité sledování stability tukové emulze, která je nejcitlivější složkou směsí AIO. Tato sledování a následná hodnocení lze provádět celým spektrem metod – od jednoduchých, dostupných a levných až po složité a nákladné instrumentální metody. Sledování jakostních fyzikálně-chemických parametrů u vaků AIO je velmi důležité, zejména pro různorodost účinných a pomocných látek a jejich citlivost k různým vnějším vlivům. Zajištění předepsané jakosti směsí AIO je zárukou potřebného terapeutického výsledku i u kriticky nemocných pacientů.

Nejčastěji jsou hodnocena následující stabilitní kritéria:

1. stabilita a kompatibilita přípravků obsahujících současně vápenaté a fosforečné ionty (sloučeniny),
2. stabilita lipidových emulzí po přidání ostatních složek přípravku,
3. stabilita a kompatibilita vitamínů a stopových prvků,
4. stabilita a kompatibilita léčiv aplikovaných spolu se složkami parenterální výživy, nebo se systémy AIO.

Přednáška je zaměřena na popsání jednotlivých jakostně-stabilitních parametrů nutričních směsí s důrazem na hodnocení vzájemné interakce vápenatých a fosforečnanových sloučenin a sledování jakosti tukové emulze. Vybrané jakostní parametry a je ovlivňující faktory byly ověřeny experimentálně za použití různých metod.