Farmacie 4/05 27.6.2005 8:13 Stránka 173
proLékaře.cz | 28.5.2024

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
Ročník LIV – Číslo 4 – ČERVENEC 2005

HPLC SEPARÁCIA RACEMÁTOV BAZICKÝCH ESTEROV ALKOXYFENYLKARBÁMOVEJ KYSELINY POUŽITÍM DVOCH TEIKOPLANÍNOVÝCH CHIRÁLNYCH STACIONÁRNYCH FÁZ

ROJKOVIČOVÁ T., LEHOTAY J., ČIŽMÁRIK J.[1]

Slovenská technická univerzita v Bratislave, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Katedra analytickej chémie
[1]Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Katedra farmaceutickej chémie

SÚHRN

HPLC separácia racemátov bazických esterov alkoxyfenylkarbámovej kyseliny použitím dvoch teikoplanínových chirálnych stacionárnych fáz

V práci sa prezentujú výsledky získané pri použití dvoch chirálnych stacionárnych fáz (CSF), založených na báze glykopeptidového antibiotika – teikoplanín aglykon (CHIROBIOTIK TAG) a metylovaný teikoplanín aglykon – m-TAG. Študovalo sa 21 racemických zmesí 1-metyl-2-piperidínoetylesterov 2-, 3- a 4- alkoxyfenylkarbámovej kyseliny. Skúmali sa interakcie medzi separovanými látkami a CSF, vplyv separácie študovaných enantiomérov na hodnotu rozlišovacieho faktora (R_{ij}) pri dodržaní rovnakých chromatografických podmienok metódou vysokoúčinnej kvapalinovej chromatografie (HPLC). Na základe dosiahnutých výsledkov možno konštatovať, že pre dané typy racemátov je výhodnejšia CSF – CHIROBIOTIK TAG, ktorá neobsahuje sacharidovú časť, čím sa znižuje pravdepodobnosť nepolárnych interakcií, ktoré majú negatívny vplyv na hodnotu R_{ij}.

K ľ ú č o v é s l o v á: teikoplanín aglykon – m-TAG – bazické deriváty kyseliny fenylkarbámovej – HPLC – separácia enantiomérov – lokálne anestetiká

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 173–177

SUMMARY

HPLC Separation of Racemic Basic Esters of Alkoxyphenylcarbamic Acid Using Two Teicoplanin Chiral Stationary Phases

This paper presents the results obtained with the use of two chiral stationary phases (CSP), based on a glycopeptide antibiotic agent – teicoplanin aglycone (CHIROBIOTIC TAG) and methylated teicoplanin aglycon m-TAG. Twenty-one racemic mixtures of 1-methyl-2-piperidinoethylesters of 2-, 3- a 4-alkoxyphenylcarbamic acid were examined. The investigation included interaction between separated substances and CSP, and the effect of separation of the enantiomers under study on the value of the resolution factor (R_{ij}) under identical chromatographic conditions with the use of the method of high-performance liquid chromatography (HPLC). On the basis of obtained results, it is possible to report that CSP-CHIROBIOTIC TAG is more advantageous for these racemates, because it does not contain a saccharide part, with decrease the possibility of non-polar interactions which exert a negative effect on the R_{ij} value.

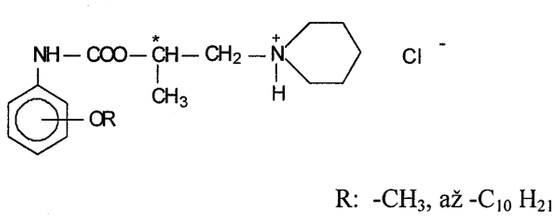
K e y w o r d s: teicoplanin aglycone - m-TAG – basic derivates of phenylcarbamic acid - HPLC - separation of enantiomers – local anaesthetics

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 173–177 *Má*

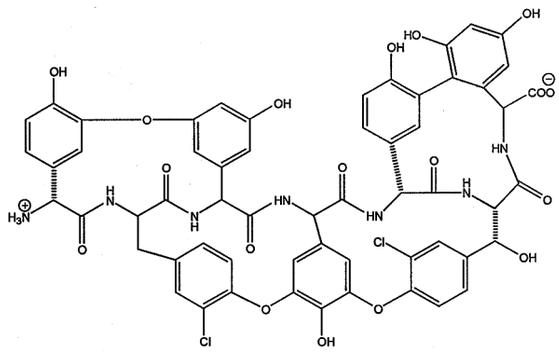
Úvod

V posledných dvoch desaťročiach bol uskutočnený rozsiahly výskum v oblasti separácie enantiomérov metódou HPLC, ktorá dosahuje vysokú separačnú účinnosť enantiomérov a má široký rozsah aplikácie. Prieskum literatúry naznačuje, že najzaujímavejší vývoj sa dosiahol v oblasti nových chirálnych selektorov na priame rozlíšenie analytov metódou HPLC, pričom tieto nové chirálne selektory musia spĺňať požiadavky účinnosti, selektivity a opakovateľnosti separácie. Veľké množstvo chirálnych zlúčenín sa úspešne separovalo na chirálnych selektoroch založených na báze makrocyklických antibiotík. Pri porovnaní s inými chirálnymi selek-

Farmacie 4/05 27.6.2005 8:14 Stránka 174
proLékaře.cz | 28.3.2024



Obr. 1. Chemická štruktúra 1-metyl-2-piperidínoetylesterov 2-, 3- a 4- alkoxyfenylkarbámovej kyseliny



Obr. 2. Štruktúra teikoplanínu bez cukru (CHIROBIOTIK TAG)

tormi majú väčšiu stabilitu a separačnú schopnosť v konvenčnom [1–7], v obrátenom móde [6, 8–15] a v polárnom organickom móde [6, 16–23].

Študované lokálne anestetiká (obr. 1) sa zaraďujú do skupiny liečiv, pôsobiacich na periférnu nervovú sústavu. Majú vo svojej molekulovej štruktúre stereogénne centrum, a preto sa vyskytujú vo forme optických izomérov.

V práci bola pozornosť zameraná na možnosti využitia teikoplanínových CSF na separáciu racemátov bazických esterov alkoxysubstituovanej kyseliny fenylkarbámovej. Separácia racemátov metódou HPLC s použitím teikoplanínových CSF je založená na tvorbe diastereoizomérneho komplexu medzi enantiomérom v roztoku a chirálnym selektorom v stacionárnej fáze. Rozdiel v stabilitách medzi komplexmi vedie k rozdielom v retenčnom čase; enantiomér formujúci menej stabilný komplex eluuje prvý (väčší energetický obsah) [24].

V predkladanej práci sa preskúmal vzťah štruktúr CSF založených na báze teikoplanínu – CHIROBIOTIK TAG (obr. 2) a metylovaného teikoplanínu aglykon – m-TAG pri použití optimálnej mobilnej fázy na separáciu racemátov bázických esterov alkoxyfenylkarbámovej kyseliny.

POKUSNÁ ČASŤ

Chemikálie

Metanol gradient čistota pre chromatografiu, LiChrosorb Merck Darmstadt, Nemecko; kyselina octová, 99% p.a., Lachema Brno, ČR; dietylamín pre syntézu, Merck, Nemecko.

Prístroje

HPLC zostava: vysokotlaká pumpa Hewlett Packard 1100 s UV-VIS detektorom s diódovým poľom (190–950 nm), dávkovací ventil Rheodyne 7724i. Na vyhodnotenie sa použil počítač Vectra XM.

Separácia enantiomérov

Na separáciu enantiomérov sa použili kolóny: chirálna chromatografická kolóna CHIROBIOTIK TAG (250x4,6 mm x 5 µm, Astec, USA) a metylovaný teikoplanín aglykon CSF – m-TAG (150 mm x 5 µm, 6-metylových skupín je naviazaných na molekule teikoplanínu aglykon, na karboxylovej skupine je naviazaný metylester – uvádzané dodávateľom Astec, USA). Optimálna mobilná fáza mala nasledujúce zloženie: metanol/kyselina octová/dietylamín v pomere 100/0,1/0,05 (v/v/v/v).

Chromatografické podmienky

Do chromatografickej kolóny sa dávkovali roztoky študovaných racemátov s koncentráciou 1,0 mg/ml, v objeme 20 µl, pri prietoku mobilnej fázy 1,0 ml/min. Detekcia eluovaných analytov sa robila pri vlnovej dĺžke 240 nm. Merania sa vykonávali pri laboratórnej teplote 22 °C.

Študované analyty

Racemické zmesi 1-metyl-2-piperidínoetylesterov 2-, 3- a 4- alkoxyfenylkarbámovej kyseliny (tab. 1) sa rozpustili v metanole s koncentráciou 1,0 mg/ml, analyty sa uchovávali v chladničke.

Tab. 1. Označenie študovaných látok 1-metyl-2-piperidínoetylesterov 2-, 3- a 4- alkoxyfenylkarbámovej kyseliny

Označenie látky	*R*	označenie látky	R	označenie látky	R
1V	2–CH_3	2V	3–CH_3	3V	4–CH_3
4V	2–C_2H_5	5V	3–C_2H_5	6V	4–C_2H_5
10V	2–C_4H_9	11V	3–C_4H_9	12V	4–C_4H_9
13V	2–C_5H_{11}	14V	3–C_5H_{11}	15V	4–C_5H_{11}
16V	2–C_6H_{13}	17V	3–C_6H_{13}	18V	4–C_6H_{13}
19V	2–C_7H_{15}	20V	3–C_7H_{15}	21V	4–C_7H_{15}
28V	2–$C_{10}H_{21}$	29V	3–$C_{10}H_{21}$	30V	4–$C_{10}H_{21}$

proLékaře.cz | 28.5.2024

VÝSLEDKY A DISKUSIA

Cieľom práce bolo zistiť, akým spôsobom vplýva metylácia hydroxylových časti, ktoré sú v teikoplanínovej CSF fenolicky viazané, na separáciu 1-metyl-2-piperidínoetylesterov 2-, 3- a 4- alkoxyfenylkarbámovej kyseliny. Porovnávali sa dve CSF na báze teikoplanínu, z ktorých jedna CSF bola modifikovaná metyláciou hydoxylových častí.

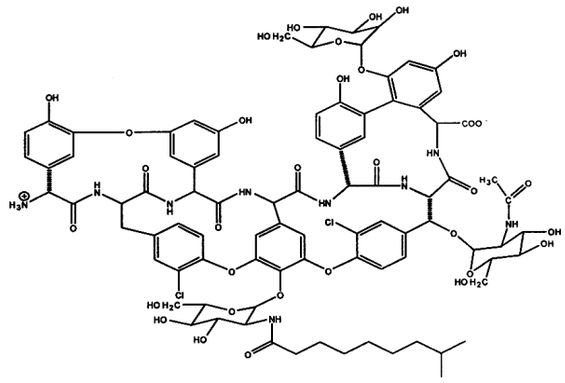
Z predchádzajúcej publikácie je známe, že CHIROBIOTIK TAG poskytuje vo všeobecnosti možnosť lepšej separácie enantiomérov kyseliny fenylkarbámovej, ako je to v prípade separácie na teikoplanínovej CSF za tých istých chromatografických podmienok. Teikoplanínova kolóna bez sacharidových častí (CHIROBIOTIK TAG) spôsobuje väčšiu pravdepodobnosť polárnych interakcií. Sacharidové časti prítomné v teikoplanínovej CSF (obr. 3) sú menej polárne v porovnaní s celou molekulou makrocyklického antibiotika, čo má za následok zníženie polarity celej molekuly, a tým aj následne zníženú separáciu enantiomérov. Polárne interakcie majú teda pozitívny vplyv na separáciu enantiomérov [24].

Na separáciu študovaných racemátov derivátov alkoxyfenylkarbámovej kyseliny sa použili CSF, ktoré neobsahovali sacharidové časti, keďže sa predpokladá, že práve ony majú negatívny vplyv na separáciu študovaných analytov, a teda sú zodpovedné za zhoršovanie enantiomérnej separácie. Vzhľadom na štruktúru CHIROBIOTIKU TAG, možno predpokladať, že kolóna je slabý amfoterný ionex. Z toho predpokladu, vplyv iónových modifikátorov (kyselina octová a dietylamín) hrá dôležitú úlohu pri separácii enantiomérov. Nábojové interakcie vznikajúce medzi kvartérnym dusíkom v molekule analytov v piperidínovej časti molekuly a stacionárnou fázou, môžu byť riadené zmenou pomeru vyššie uvedených iónových modifikátorov.

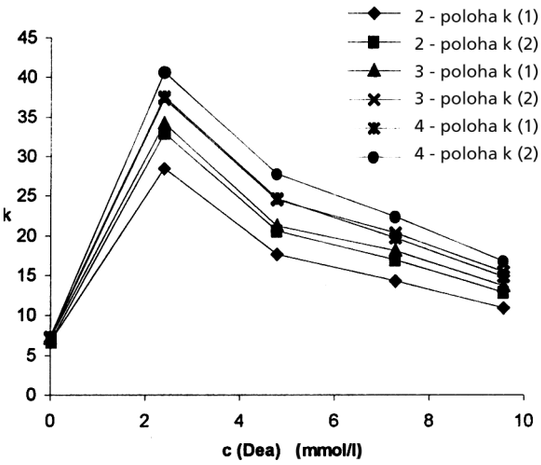
Metanol ako donor je schopný formovať vodíkové väzby, ktoré majú pozitívny vplyv na hodnotu rozlišovacieho faktora (R_{ij}) a hrá významnú úlohu pri enantioseparácii študovaných derivátov alkoxyfenylkarbámovej kyseliny. Je to dosiahnuté vďaka tomu, že vodíkové interakcie sú dôležité pre separáciu uskutočňovanú na teikoplanínových CSF. Toto rozpúšťadlo sa použilo ako hlavná zložka polárno-organickej mobilnej fázy. Na separáciu racemátov sa ako optimálna mobilná fáza použil metanol s prídavkom kyseliny octovej a dietylamínu (viď experimentálne podmienky).

Študoval sa prídavok dietylamínu do mobilnej fázy na separáciu enantiomérov. Možno predpokladať, že dôležitú úlohu pri separácií študovaných analytov zohrávajú nábojové odpudivé interakcie. Pri nulovom prídavku dietylamínu do mobilnej fázy obsahujúcej metanol (100, v) a kyselinu octovú (17,48 mmol/l) sú také výrazné, že do značnej miery ovplyvňujú separáciu študovaných enantiomérov, čo sa prejaví tým, že látky sú najkratšie zadržiavané v kolóne (pre analyt s označením 4v na CSF m-TAG: $k_{(1)}$=6.62, $k_{(2)}$=6.62; CSF TAG [24]: $k_{(1)}$=3,50, $k_{(2)}$=4,02).

So zvyšujúcou koncentráciou dietylamínu v mobilnej fáze (0–2,39 mmol/l) sa nábojové odpudivé interakcie zmenšovali, čo sa prejavilo zväčšovaním hodnôt retenčných faktorov. Naopak so stúpajúcim prídavkom dietylamínu do mobilnej fázy (viac ako 2,39 mmol/l) retenčné faktory študovaných analytov postupne klesali, čo súvisí s iným typom interakcie medzi študovanými enantiomérmi a CSF (pravdepodobne ide o vytesňovací efekt). Tento náš predpoklad sa potvrdil aj pri separácii študovaných analytov na modifikovanej metylovanej teikoplanínovej CSF (obr. 4). Spomínané nábojové odpudivé interakcie sú charakteristické pre obe študované chirálne kolóny [24]. Z toho vyplýva, že vplyv pridaného množstva iónového modifikátora – dietylamínu do mobilnej fázy obsahujúcej metanol a kyselinu octovú má podstatný vplyv na retenčné faktory (iónová sila mobilnej fázy bola konštantná). Na základe hodnôt retenčných faktorov možno predpokladať, že vplyv na separáciu racemátov bázických esterov alkoxyfenylkarbámovej

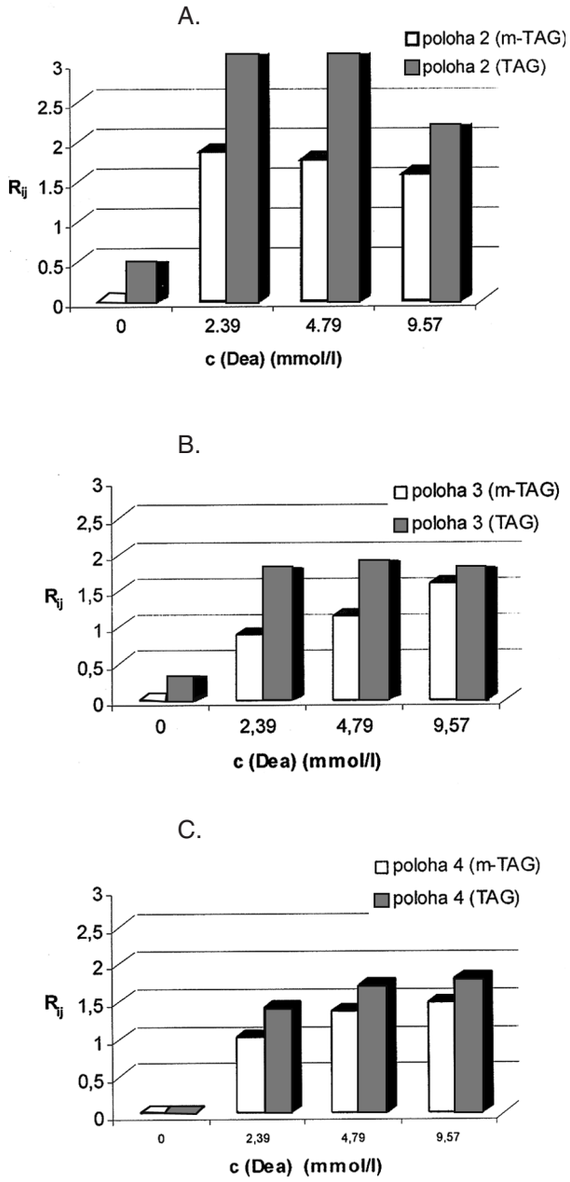


Obr. 3. Štruktúra teikoplanínu (CHIROBIOTIK T)



Obr. 4. Závislosť retenčných faktorov (k(+), k(-)) od množstva dietylamínu v mobilnej fáze (metanol 100(v)/kyselina octová 17,48 mmol/l/dietylamín (0–9,57 mmol/l) pre látky 4v, 5v, 6v Chromatografické podmienky: CSF: m- TAG, $ca_{nalytov}$ = 1,0 mg/ml, objem slučky – 20 µl, prietok mobilnej fázy – F_m=1,0 ml/min. Detekcia eluovaných analytov sa robila pri vlnovej dĺžke 240 nm. Merania sa vykonávali pri laboratórnej teplote 20±2 °C.

Farmacie 4/05 27.6.2005 8:15 Stránka 176
proLékaře.cz | 28.3.2024



Obr. 5. Závislosť rozlíšenia (R_{ij}) separovaných enantiomérov v 2- polohe (A), v 3- polohe (B) a v 4- polohe (C) od množstva dietylamínu v mobilnej fáze (metanol 100(v) / kyselina octová 17,48 mmol / l/dietylamín (0–9,72 mmol / l) pre látky 4v, 5v, 6v Chromatografické podmienky: CSF: CHIROBIOTIK TAG, m-TAG, $c_{analytov}$=1,0 mg / ml, objem slučky – 20 µl, prietok mobilnej fázy F_m=1,0 ml / min. Detekcia eluovaných analytov sa robila pri vlnovej dĺžke 240 nm. Merania sa vykonávali pri laboratórnej teplote 20±2 °C.

kyseliny majú predovšetkým polárne interakcie, nepolárne interakcie majú negatívny účinok .

V prípade použitia m-TAG CSF pre všetky študované enantioméry pri nulovom prídavku dietylamínu k enantioseparácii nedochádzalo (R_{ij}=0). Pri použití optimálnej mobilnej fázy sa hodnoty R_{ij} pohybovali v rozpätí 1,7~3,0 na kolóne CHIROBIOTIK TAG [24], v prípade m-TAG R_{ij} boli 1,2~1,8. Separácie racemátov sa uskutočnili na oboch chirálnych kolónach za rovnakých chromatografických podmienok (viď experimentálne podmienky) a zo získaných výsledkov možno usudzovať, že vplyv metylácie je dosť významný (obr. 5). Chromatografická kolóna CHIROBIOTIK TAG poskytuje vo všeobecnosti lepšie hodnoty enantiomérnej separácie ako metylovaná kolóna. Analýzy na CHIROBIOTIK TAG sú kratšie, a teda látky sú menej zadržiavané v chromatografickej kolóne. S predlžovaním alkoxysubstituenta sa separácia enantiomérov zhoršovala ako v 3-, tak aj v 4- polohe pravdepodobne v dôsledku narastajúcej veľkosti alkoxylového reťazca, čo spôsobuje zvyšovanie lipofility a do značne miery sa zhoršuje separácia študovaných enantiomérov. Táto skutočnosť sa môže vysvetliť na základe ovplyvňovania alkoxysubstituentov s vyšším počtom atómov uhlíka, pretože študované lokálne anestetiká majú v svojej molekule stereogénne centrum, ktoré sa nachádza v blízkosti piperidínovej časti a spôsobuje nábojové interakcie.

Skutočnosť, že metylácia CSF negatívne pôsobí na enantioseparáciu, je spojená zo štruktúrou CSF. Metoxy skupiny viazané na aromatické kruhy teikoplanínu aglykon sú objemnejšie ako hydroxylové skupiny, čo má za následok, že študované enantioméry sú zadržiavané dlhšie v chromatografickej kolóne. V metylovanej CSF sa tak pravdepodobne vytvára možnosť iných typov interakcií, ktoré negatívne pôsobia na enantioseparáciu 1-metyl-2-piperidínoetylesterov 2-, 3- a 4- alkoxyfenylkarbámovej kyseliny.

Vzhľadom na výsledky enantiomérnej separácie môžeme zhrnúť nasledujúce závery:

a) dôležitú úlohu majú: nábojové interakcie – hlavne odpudzujúce nábojové interakcie medzi protonizovaným amínom v molekule analytu a aminoskupinou v chirálnej stacionárnej fáze a majú významnú úlohu pri separácií študovaných enantiomérov;

b) vodíkové väzby – vznikajú v mobilných fázach obsahujúcich metanol alebo metanol/acetonitril ako organické modifikátory a kyselina octová/dietylamín ako iónové modifikátory;

c) sférické interakcie: prostredie v blízkosti stereogénneho centra má výrazný vplyv na enantioseparáciu, pozícia alkoxysubstituenta v molekule derivátov kyseliny fenylkarbámovej má vplyv na chirálne rozlíšenie.

Táto práca je zahrnutá do výskumných programov, podporovaných v rámci grantov VEGA 1/1186/04 a 1/9127/02.

LITERATÚRA

1. **Armstrong, D. W., Tang, Y., Chen, S. et al.:** Anal. Chem., 1994; 66, 1473-1484.
2. **Armstrong, D. W.; Lie, Y. B.; Ekborg-Ott, K. H.:** Chirality 1995; 7, 474-497.
3. **Aboul-Enein, H., Serignese, V.:** Chirality, 1998; 10, 358-361.
4. **Scott, R. P. W., Beesley, T. E.:** Analyst, 1999; 124, 713-719.
5. **Wang, A. X., Lee, J. T., Beesley, T. E.:** LC GC, 2000; 18(6), 626-639.

proLékaře.cz | 28.5.2024

6. **Aboul-Enein, H. Y., Ali, I.:** Il Farmaco 2002, 57, 513-529.
7. **Armstrong, D. W., Rundlett, K., Reid, G. L.:** Anal. Chem., 1994; 66, 1690-1695.
8. **Doležalová, M., Tkaczyková, M.:** Chirality, 1999; 11, 394-403.
9. **Doležalová, M., Tkaczyková, M.:** J. Pharm. and Biomed. Analysis, 1999; 19, 555-567.
10. **Péter, A., Torok, G., Armstrong, D. W.:** J. Chromatogr. A, 1998; 793, 283-296.
11. **Petritis, K., Valleix, A., Elfakir, C., Dreux, M.:** J. Chromatogr. A, 2001; 913, 331-340.
12. **Schlauch, M., Frahm, A. W.:** J. Chromatogr. A, 2000; 868, 197-207.
13. **Péter, A., Török, G., Armstrong, D. W. et al.:** J. Chromatogr. A, 2000; 904, 1-15.
14. **Péter, A., Lázár, L., Filop, F., Armstrong, D. W.:** J. Chromatogr. A, 2001; 926, 229-238.
15. **Hui, F., Ekborg-Ott, K. H., Armstrong, D. W.:** J. Chromatogr. A, 2001; 906, 91-103.
16. **Berthod, A., Chen, X., Kullman, J. P., Armstrong, D. W.:** Anal. Chem. 2000; 72, 1767.
17. **Fried, K. M., Koch, P., Wainer, I. W.:** Chirality, 1998; 10, 484-491.
18. **Lehotay, J., Hroboňová, K., Čižmárik, J. et al.:** J. Liq. Chrom. & Rel. Technol., 2001; 24 (5), 609-624.
19. **Mistry, B., Leslie, J. L., Eddington, N. D.:** J. Chromatogr. B, 2001; 758, 153-161.
20. **Svensson, L. A., Donnecke, J., Karlsson, K. et al.:** Chirality, 2000; 12, 606-613.
21. **Hroboňová, K., Lehotay, J., Čižmáriková, R., Armstrong, D. W.:** J. Liq. Chrom. & Rel. Technol., 2001; 24 (15), 2225-2237
22. **Ďungelová, J., Lehotay, J., Hroboňová, K. et al.:** J. Liq. Chrom. & Rel. Technol., 2002; 25(2), 299-312.
23. **Aboul-Enein, H. Y., Ali, I.:** Chromatogr., 2000; 52, 679-691.
24. **Rojkovičová, T., Lehotay, J., Ďungelová, J. et al.:** J. Liq. Chrom. & Rel. Technol., 2002; 25, 2723.

Došlo 26. 4. 2004.
Přijato ke zveřejnění 15. 8. 2004.

Ing. Tatiana Rojkovičová
Radlinského 9, 812 37 Bratislava,SR
e-mail:tatiana.rojkovicova@stuba.sk

NOVÉ KNIHY

ROTE LISTE 2005 – Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Aulendorf, ECV-Editio Cantor Verlag, 2005, 2138 s. Cena 72,0 euro.

Nové vydání ROTE LISTE 2005, katalogu farmaceutických přípravků vydávaného pro odbornou veřejnost z řad lékařů a farmaceutů SRN, podává aktuální informace o 8933 HVLP v 11 423 aplikačních formách, které 493 výrobců, převážně německých farmaceutických firem, dodává na trh.

Struktura katalogu se shoduje s předchozími vydáními. I tento je uváděn dvěma důležitými rejstříky. První je abecední seznam názvů přípravků (název, výrobce, léková forma, odkaz číselný na monografii).

Hlavní náplň katalogu tvoří monograficky zpracované informace (složení přípravku, jeho použití, interakce, dávkování atd.) o jednotlivých HVLP roztříděných do 88 terapeutických skupin. Toto pro ROTE LISTE charakteristické třídění umožňuje uživateli vedle základních informací o přípravku získat i rámcový přehled o dalších možných alternativních přípravcích v dané terapeutické oblasti.

Ve srovnání s předchozím vydáním i tentokrát došlo k nárůstu počtu nově zavedených přípravků. Zatímco ve skupině přípravků typu chemických individuí vzrostl počet o 28 na celkem 7012, u organopreparátů a enzymů došlo k mírnému poklesu o 17 na 369. K ještě výraznějšímu poklesu došlo u přípravků rostlinného původu o 99 na 853, pravděpodobně jejich přeřazením mezi parafarmaceutika.

Vedle tohoto knižního vydání mají uživatelé s příslušným technickým vybavením k dispozici i katalog v elektronických CD-ROM verzích pro různé typy osobních počítačů (ROTE LISTE 2005 für PCs, PALM OS und Pocket PCs).

A. Borovanský

Lomb, R., Bartels, J.: **Allgemeinde Grundlagen. Qualitätssicherung von pharmazeutischen und kosmetischen Packungen.** Aulendorf, Editio Cantor mbH, 2004, 4. vyd., 118 s. + 1CD, 21 obr. a 11 tab. Cena 72,0 euro.

Dvojjazyčná publikace (německo-anglická) završuje různé příručky věnované určitým typům obalů (kolem 20) a jejich kvalitě jak pro farmaceutické, tak i kosmetické přípravky.

Nové vydání je zcela přepracované a vychází z nových předpisů. Oba autoři pracují ve farmaceutickém průmyslu a dobře dovedou posuzovat používané kontrolní metody i normy. Příručka je vnitřně rozčleněna do 5 základních celků. Na stručný úvod navazuje první kapitola, která správně vysvětluje význam všech základních pojmů používaných v této oblasti. Druhým celkem jsou problémy s jakostí léků a jejich zajištění z hledisek používané obalové techniky a na ní navazuje i další kapitola, která se zaměřuje na požadavky kladené na obaly při jejich výrobě. Závěrem jsou probírány požadavky na dodavatele a odběratele obalů, jakož i na nezbytné náklady na vhodné typy obalů; dále jsou návrhy potřebných tabulek, použitá a doporučená literatura s podrobným rejstříkem.

Text vhodně doplňují grafy a diagramy, různá schémata i návrhy vhodných protokolů, jakož i certifikátů. Seznam literatury uvádí řadu v zahraničí používaných norem: německé, americké, příp. i jiná ustanovení platná jak pro farmaceutické, tak i kosmetické výrobky. Příručka je určena jako pracovní pomůcka nejen pro farmaceutické i kosmetické výrobce, ale i pro firmy dodávající potřebné materiály na používané obaly jak ve farmaceutické, tak kosmetické výrobě.

J. Malý