

SOUHRNÝ PŘEDNÁŠEK

36. technologické dni***Nové trendy v oblasti výskumu a vývoja liekov
Inovácie v oblasti zdravotníckych pomôcok***Štrbské Pleso, 25.–27. október 2017*Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava
Technologická sekcia, Slovenskej farmaceutickej spoločnosti**usporiadané pri príležitosti 65. výročia založenia Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave***PŘEDNÁŠKY****TERNÁRNÍ FÁZOVÉ DIAGRAMY
KOKRYSTALŮ TROSPIMUM CHLORIDU**TEREZA BENČO¹, VERONIKA SLÁDKOVÁ²,
BOHUMIL KRATOCHVÍL²¹Teva Czech Industries s.r.o., Manufacturing Science & Technology
Department, Opava-Komárov²Ústav chemie pevných látek, Fakulta chemické technologie, Vysoká
škola chemicko-technologická, Praha
e-mail: tereza.benco@tevapharm.cz

Kokrystal, neboli stechiometrický krystal složený z více komponent, představuje efektivní způsob zvýšení rozpustnosti léčivých látek. Výroba kokrystalu je náročný proces, ve kterém je třeba vymezit vhodné podmínky vzniku kokrystalu a zároveň se vyhnout tvorbě individuálních komponent. K tomuto účelu jsou rutině využívané ternární fázové digramy, které umožňují vybrat vhodného kokrystalizačního partnera k léčivé látce a vymezují podmínky vedoucí ke tvorbě kokrystalu. Předložená práce se zabývala sestavením ternárních fázových diagramů farmaceutické účinné látky trospium chloridu pomocí dvou známých způsobů – predikce a experimentální konstrukce.

V teoretické části této práce byl podrobně popsán přínos kokrystalů ve farmaceutickém průmyslu a také důvody, proč se využívají při jejich výrobě právě ternární fázové diagramy. Následně byly popsány různé metody přípravy kokrystalů, jejich analýza a také byly popsány způsoby měření rozpustnosti, které se využívají k predikci diagramů. Diskutovány byly také způsoby jak sestavit ternární fázové diagramy experimentálně.

První fáze experimentální práce byla provedena ve třech krocích. Nejprve byly připraveny předem zvolené kokrystalu trospium chloridu s kyselinou salicylovou a trospium chloridu s kyselinou šťavelovou. Následně byly změřeny jak rozpustnosti jednotlivých složek, tak kokrystalů. Zjištěné hodnoty rozpustností byly použité pro predikční způsob sestavení ternárních fázových diagramů ve dvou rozpouštědlech – v *n*-propanolu a *n*-butanolu. Další fáze práce se zabývala experimentální konstrukcí diagramů, která byla založená na podrobné analýze připravených suspenzí o přesném složení. Pevný podíl ze suspenzí byl analyzován pomocí RTG práškové

difrakce, kapalným podíl pomocí UV-Vis spektrofotometrie a gravimetrie. Po podrobné analýze fází připravených vzorků o známém složení byly zaznamenány jednotlivé body v diagramu, které reprezentují jednotlivé oblasti v diagramu. Tímto způsobem se podařilo sestavit diagramy pro kokrystal s kyselinou salicylovou.

V závěrečné části práce byly diagramy získané z obou metod porovnány a byly diskutovány přínosy a rozdíly jednotlivých způsobů konstrukce.

**PRŮTOČNÁ CELA (USP 4) – PRAKTICKÉ
ZKUŠENOSTI S ANALÝZOU API**

LUDMILA BUTZKOVÁ

Zentiva k.s., Praha

e-mail: ludmila.butzkova@zentiva.cz

Průtočná cela na prášky a granuláty se s výhodou používá jako podpůrná metoda při vývojových aktivitách ve farmaceutických laboratořích. Pro kvalitní analytické výsledky je důležité správné složení cely. Cela se skládá z drobných součástí (trubičky, síťky, gumičky, pérka, kónická síťka), které lze podle potřeby analýzy měnit. Zda bude médium celou proudit laminárně nebo turbulentně ovlivníme složením skleněných kuliček v cele.

Průběh disoluce ovlivňuje také použité médium a jeho rychlost při průtoku celou. Doporučený průtok je 4 ml/min, 8 ml/min a 16 ml/min. Dalším parametrem, který nelze opomenout, je správný výběr typu vhodného filtru. Standardně se používají se filtry GF/D a GF/F, které lze vrstvit. Po optimalizaci analytické metody je přístroj připraven k měření.

Průtočnou celou na prášky a granuláty lze při správném nastavení cely a správné analytické koncovce rozlišit různé šarže aktivní látky jednoho zdroje nebo několik různých zdrojů API.

Průtočná prášková cela umí oddělit také různé polymorfni formy farmaceutické látky. Může se analyzovat aktivní farmaceutická látka a srovnat s její mikronizovanou formou, která se měří za stejných podmínek. V průtočné cele na prášky a granuláty se mohou také nechat uvolňovat rozdrčené tablety, výsledek může pomoci při problémech s disolucemi tablet na klasických disolučních přístrojích s pádly nebo s košíčky.

PRÍPRAVA MIKROEMULZNÝCH NOSIČOVÝCH SYSTÉMOV

MÁRIA ČUCHOROVÁ

Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava
e-mail: cuchorova@fpharm.uniba.sk

Mikroemulzie ako potenciálne nosičové systémy poskytujú celý rad výhod v rámci solubilizácie, termodynamической stability, jednoduchšej prípravy a zlepšenia biologickej dostupnosti liečiv. Napriek mnohým výhodám, ktoré poskytujú, sa na trhu nachádza iba minimum liekov na báze mikroemulzií. Jedným z dôvodov je biokompatibilita jednotlivých zložiek, najmä vzhľadom na vysoký obsah tenzidov, ktoré sú nevyhnutné pre vznik mikroemulzie.

V rámci výskumov sa vyvinulo niekoľko prístupov, ktoré by mohli znížiť množstvá povrchovo aktívnych látok. Jeden z nich využíva zmes tenzidov, čím sa dá dosiahnuť efektívna solubilizácia, a tým zníženie ich obsahu v systéme. Iný prístup využíva zmesi tenzidov a kotenzidov, pričom väčšina kotenzidov tiež vykazuje toxicitu. Práve z tohto dôvodu sa stáva výber jednotlivých zložiek mikroemulzií veľmi zložitý. Dôraz teda treba klásť nielen na schopnosť pomocných látok vytvoriť mikroemulzný systém, ale aj na ich biologickú a farmaceutickú prijateľnosť.

Práca sa venuje príprave mikroemulzií typu *o/v* metódou titrácie fáz, vhodných na topickú aplikáciu s využitím prírodných olejov. Pripravené mikroemulzie sa charakterizovali na základe veľkosti častíc a stupňa polydisperzity, povrchového napätia, viskozity a elektrickej vodivosti. V druhej časti sa hodnotil ich vplyv na uvoľňovanie terbinafínu hydrochloridu, alylamínového antitykotika lipofilného charakteru. Vzhľadom na nízku viskozitu mikroemulzie, sa na modifikáciu reologických vlastností použila xantánová guma. Liberácia liečiva z mikroemulzií *o/v*, mikroemulzných gélov a disperzií mikroemulzie a gélu prebiehala v podmienkach *in vitro* cez semipermeabilnú membránu. Pri porovnaní uvoľňovania liečiva z čistých mikroemulzií sa najviac terbinafínu uvoľnilo z mikroemulzie, ktorá obsahovala olivový olej, čo korešponduje s dobrou rozpustnosťou liečiva v tomto oleji.

Na základe výsledkov možno konštatovať, že najvhodnejším nosičovým systémom pre topickú aplikáciu terbinafínu hydrochloridu bol mikroemulzný gél xantánovej gummy (0,5% w/w) a mikroemulzie *o/v* obsahujúcej olivový olej.

Projekt bol podporený Grantom mladých vedeckých pracovníkov FaF UK FaF33/2017.

VÝVOJ A INOVÁCIE ZDRAVOTNÍCKYCH POMÔCOK

KLÁRA GARDAVSKÁ

Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava
e-mail: gardavska@fpharm.uniba.sk

Prednáška sa zaoberá dôležitosťou vývoja a nutnosťou neustáleho zdokonaľovania zdravotníckych pomôcok so zámerom zlepšiť kvalitu, výkonnosť a bezpečnosť zdravotníckych pomôcok uvedených na trh.

Zdravotnícke pomôcky majú dôležitú úlohu pri prevencii, stanovení diagnózy, monitorovaní chorôb a ich následnej liečby, taktiež môžu zohrávať kľúčovú úlohu pri zlepšovaní zdravia, mobility, samostatnosti a kvality života ľudí. Preto je cieľom vyvinúť zdravotnícke pomôcky, ktoré sú bezpečné, účinné a inovatívne a budú slúžiť pacientom, spotrebiteľom a zdravotníckym pracovníkom.

Snaha zabezpečiť, aby zdravotnícke pomôcky a diagnostické zdravotnícke pomôcky *in vitro* boli bezpečné, aby mohli byť predmetom obchodovania v EÚ a aby sa nové inovatívne pomôcky dostali včas k pacientom, bolo potrebné aktualizovať aj právne predpisy. Potreba modernizácie pravidiel upravujúcich zdravotnícke pomôcky, vyplynula z nutnosti riešiť viaceré problémy v tejto oblasti, nakoľko doteraz platné právne predpisy boli prijaté v 90. rokoch 20. storočia a nedržali krok s vedeckým a technickým pokrokom v sektore zdravotnej starostlivosti. Nebolo vždy možné určiť, kto vyrobil pomôcky predávané v EÚ, a neexistoval dostatok informácií ani klinických dôkazov o tom, že sú bezpečné a účinné. Elektronické registračné nástroje členských štátov neboli vždy vzájomne kompatibilné, čo sťažovalo sledovateľnosť cez hranice. Inováciu právnych predpisov podnikli aj závažné zlyhania zdravotníckych implantátov, napr. náhrad bedrového kĺbu typu kov-kov, alebo závadných silikónových prsníkových implantátov. V snahe riešiť túto problematiku Európska komisia predložila 26. septembra 2012 dva legislatívne návrhy týkajúce sa zdravotníckych pomôcok a diagnostických zdravotníckych pomôcok *in vitro*. Po predložení týchto návrhov nasledovala rozsiahla konzultácia s expertmi, ktorej výsledkom bola dohoda medzi ministrami zdravotníctva členských štátov z 5. októbra 2015 o všeobecnom prístupe k balíku návrhov o zdravotníckych pomôckach. Európsky parlament prijal tieto dve nariadenia 5. apríla 2017. Nové pravidlá sa začnú uplatňovať po 3 rokoch od ich uverejnenia v prípade zdravotníckych pomôcok a po 5 rokoch od ich uverejnenia v prípade diagnostických zdravotníckych pomôcok *in vitro*.

Nové pravidlá podporujú inovácie zamerané na pacienta a najmä zohľadňujú špecifické potreby mnohých malých a stredných výrobcov v tomto odvetví. Každý výrobca v predchádzajúcich rokoch nezávisle od nových nariadení svoj sortiment pomôcok neustále vyvíjal a vylepšoval a výsledkom ich snahy je množstvo kvalitnejších a bezpečnejších zdravotníckych pomôcok.

Nakoľko v súčasnosti je na trhu veľký a rozmanitý sortiment zdravotníckych pomôcok a nie je možné v rámci prednášky zahrnúť všetky oblasti, v prezentácii sú uvedené príklady vybraných zdravotníckych pomôcok a diagnostických zdravotníckych pomôcok *in vitro* a ich inovácie.

BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF NANOPARTICULATE DRUG CARRIERS

ONDŘEJ HOLAS, JANA KUBAČKOVÁ

Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové
e-mail: holao3aa@faf.cuni.cz

Poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA) is one of the most successful polymeric substances developed for biomedical applications. PLGA has very suitable properties with regard to in vivo use. It is biodegradable, biocompatible and it has been approved by European Medicine Agency for human use. Historically has PLGA been used in surgical application as suture material. Lately, PLGA has been used scaffolds for tissue engineering. With rapidly increasing number of protein or nucleic acid based active compounds the need for sophisticated drug-delivery systems is self-evident. PLGA nanoparticles present precisely such drug-delivery system with tunable properties such as size or surface charge and capable of encapsulating large variety of active compounds including proteomic and genomic products. PLGA nanoparticles also present opportunity for modification of drug release profile, making a sustained release for longer periods of time considerable advantage when compared to conventional application form.

In this study we present series of nanoparticles prepared from PLGA varying in their molecular weight, branching and terminal functional groups. Solvent evaporation method as well as nanoprecipitation method of nanoparticles preparation were employed for the formulation of nanoparticles. Six different stabilizers were tested. Prepared nanoparticles were characterized in terms of particle size, polydispersity and zeta potential. The effect of preparation method, PLGA solvent, stabilizer used for nano-suspension colloidal stabilization, 3D-structure and molecular weight of PLGA and concentration of both stabilizer and PLGA was followed with respect to followed parameters.

Two different protocols were used for encapsulation of model fluorescent dye encapsulation were evaluated. Model dye was dissolved in a) organic solvent together with PLGA or b) in aqueous stabilizer solution. Nanoparticles with encapsulated particles were further purified and non-encapsulated dye and abundant stabilizer was removed. Encapsulation efficacy, drug loading and recovery yield were followed.

Nanoprecipitation method by all means surpassed the solvent evaporation method which was abandoned in further experiments. Average PDI of nanoprecipitated suspension was below 0.2. The best choice for nanoparticles formulation was Pluronic® F127 for both stability and efficacy of drug encapsulation. Linear polymers surpassed branched polymers in terms of drug encapsulation efficacy. Dissolution profiles of individual batches were compared.

VÝVOJ PELETOVÝCH SYSTÉMOV S RIADENÝM UVOĽŇOVANÍM OPIÁTOVÝCH ANALGETÍK

ŠTEFAN HUSÁR^{1,2}, BEÁTA VLADOVIČOVÁ¹, KATARÍNA RUMLOVÁ², MIROSLAVA SÝKOROVÁ²

¹Saneca Pharmaceuticals a.s., Formulačný vývoj, Hlohovec

²Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

e-mail: stefan.husar@saneca.com

Príspevok je zameraný na zhodnotenie súčasného stavu poznatkov z oblasti vývoja násobných liekových foriem s riadeným uvoľňovaním liečiv v terapii stredne silnej až silnej bolesti. Lieky s riadeným uvoľňovaním sú vybavené schopnosťou riadiť uvoľňovanie liečiv z liekovej formy a tým ovplyvňovať ich biologickú dostupnosť a konečný terapeutický efekt. Výsledkom získaných poznatkov je vývoj inovatívneho prípravku s modifikovaným uvoľňovaním opiátového agonistu v kombinácii s antagonistom opioidných receptorov, návrh zloženia a technológie prípravy MUPS (Multiple Unit Pellet System) tablet s požadovaným liberačným profilom obidvoch liečiv. Výhodou násobných liekových foriem je, že obalené pelety sú rovnomerne rozptýlené v gastrointestinálnom trakte, čo umožňuje maximálnu absorpciu účinných látok, redukuje sa kolísanie plazmatických koncentrácií a minimalizujú sa intra- a interindividuálne rozdiely plazmatických hladín liečiv. Každá peleta je zásobníkom obaleným polymérnou membránou. Nástup účinku liečiva nezávisí od biologickej absorbujúcej membrány, ale od membrány prípravku, ktorá riadi liberáciu. Táto je rozhodujúcim krokom, ktorý ovplyvňuje rýchlosť prívodu liečiva do biofázy. Nové formulácie s obsahom opioidných analgetík sú vyvíjané so zámerom obmedziť ich zneužívanie prostredníctvom fyzikálnych bariér a zapracovaním látok, ktoré antagonizujú opioidný účinok v prípade nepovolennej manipulácie s liekovou formou. Vývoj týchto liekových foriem sa orientuje na ovplyvnenie farmakodynamiky opiátovej analgézie pridaním farmakologicky aktívnych látok, ktorých účinok sa prejaví len v prípade fyzikálnej alebo chemickej manipulácie. Ďalším dôležitým faktorom pri formulácii nových liekových foriem s obsahom opiátového analgetika je odolnosť voči pôsobeniu alkoholu (alkoholová rezistencia), nakoľko uvoľnenie celej dávky opiátu po požití alkoholu môže viesť k toxickým plazmatickým koncentráciám.

Dosiahnuté výsledky vznikli v rámci riešenia projektu „Výskum a vývoj farmaceuticky účinných látok stereoselektívnymi postupmi vrátane vývoja konečných liekových foriem“, ktorý je podporovaný Ministerstvom školstva, vedy, výskumu a športu SR v rámci poskytnutých stimulov pre výskum a vývoj zo štátneho rozpočtu v zmysle zákona č. 185/2009 Z. z. o stimuloch pre výskum a vývoj a o doplnení zákona č. 595/2003 Z. z. o dani z príjmov v znení neskorších predpisov.

VLIV FARMACEUTICKÝCH POMOCNÝCH LÁTEK NA STABILITU VYBRANÝCH ÚČINNÝCH LÁTEK (API)

VERA JEŽKOVÁ, ALEŠ VRÁNA

Teva Czech Industries s.r.o., Manufacturing Science & Technology Department, Opava-Komárov
e-mail: vera.jezkova@tevapharm.cz

Aldehydy jsou častým nežádoucím kontaminantem řady pomocných látek (excipientů) používaných ve farmaceutickém průmyslu. Ve stopových množstvích jsou obsaženy jak v excipientech pro výrobu pevných lékových forem (modifikované typy celulózy, laktóza), tak i v surovinách používaných pro kapalně léčivé přípravky (sorbitol, glycerol, propylenglykol). V této práci jsme se zaměřili na studium jejich možného vlivu na tvorbu neznámých nečistot u kapalných léčivých přípravků pro orální užití.

Jako modelové případové studie byly zvoleny dva přípravky, které obsahují výše uvedené typy surovin a u nichž byl sporadicky – v některých šaržích zařazených ve stabilitní studii – zaznamenán nárůst neznámé nečistoty.

U přípravku „A“ s obsahem účinné látky trans-4-[(2-Amino-3,5-dibromobenzyl) amino]cyclohexanol (ambroxol) byl zaznamenán výskyt neznámé nečistoty s RRT = 0,78 vůči hlavnímu píku účinné látky. Retrospektivní analýzou dat jsme identifikovali těsnou korelaci s parametrem stáří surovin u této šarže. Podrobnější analýzou bylo zjištěno, že výskyt nečistoty je korelován se stářím surovin skupiny sorbitol, glycerol, propylenglykol a hypromelosa. Zaměřili jsme se na hypotézu, že stáří surovin souvisí s reziduálním množstvím aldehydů jakožto degradačních produktů těchto alkoholických cukrů. Experimentální práce byly založeny na předpokladu těkavosti aldehydů. Hypotézu jsme potvrdili a navrhli jsme praktické způsoby, jak vzniku reakčního produktu předcházet kontrolou a řízením reziduálního obsahu aldehydů.

U přípravku B s obsahem účinné látky 3-{2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (risperidon) byl zaznamenán výskyt neznámé nečistoty s RRT = 0,93. S ohledem na složení přípravku bylo šetření založeno na hypotéze, že vlivnou proměnnou by mohl být aldehydický degradační produkt sorbitolu. V naší práci jsme prokázali, že ke vzniku neznámé nečistoty je přítomnost reziduálního množství aldehydů nutným, avšak nikoliv dostačujícím předpokladem – a že ke vzniku reakčního produktu ve formě neznámé nečistoty dochází pouze za podmínek, že tato reakce je katalyzována vhodným katalyzátorem. Prokázali jsme, že ke vzniku nečistoty tímto mechanismem může docházet až teprve při vlastní analýze *in situ*, přičemž jako katalytický prvek funguje kovová frita samotné analytické kolony. Ačkoliv v laboratorním experimentu s modelovou formulací a s provokačním testem pomocí přídatku acetaldehydu se nepodařilo dosáhnout tvorby dříve pozorované nečistoty s RRT = 0,93, bylo prokázáno, že reakční mechanismus existuje a že ke vzniku reakčních produktů typu konjugátů acetaldehydu a risperidonu skutečně dochází. Rovněž v tomto případě jsou navrženy také praktické způsoby, jak vzniku reakčního produktu předcházet.

ZDRAVOTNÍCKA POMÔČKA V ZDRAVOTNEJ STAROSTLIVOSTI

JANA KUBÍKOVÁ

NUSCH a.s. Bratislava
e-mail: kubikova@dfnsp.sk

Dôležitá je spolupráca výrobcu zdravotníckych pomôcok s užívateľom zdravotníckej pomôcky nie len v oblasti vývoja a výroby zdravotníckej pomôcky, ale aj po uvedení do praxe. Životnosť zdravotníckej pomôcky je ovplyvnená správnou manipuláciou so zdravotníckou pomôckou v zdravotnej starostlivosti. To vyžaduje vedomosti o právnych normách z oblasti zdravotníckych pomôcok, vedomosti o materiáloch, z ktorého je zdravotnícka pomôcka vyrobená, ako je zabezpečená sterilita zdravotníckej pomôcky, odborné vedomosti o manipulácii so zdravotníckou pomôckou po kontaminácii a praktické zručnosti so zdravotníckou pomôckou používanou k diagnostickým, liečebným, ošetrovateľským a rehabilitačným zdravotným výkonom. Náklady na zaobstaranie zdravotníckych pomôcok v zdravotnej starostlivosti z verejných zdrojov nie sú zanedbateľné.

SPRÁVNA KLINICKÁ PRAX

A IMPLEMENTÁCIA NARIADENIA EÚ Č. 536/2014 NA SLOVENSKU: AKTUÁLNY STAV PRÍPRAV, PERSPEKTÍVY A ÚLOHY

ALŽBETA LENGYELOVÁ¹, KRISTÍNA LENGYELOVÁ²

¹Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

²Katedra fyzikálnej chémie liečiv, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava
e-mail: alzbeta.lengyelova@uniba.sk

Farmaceutická technológia je základnou vedeckou disciplínou pre definovanie a vytváranie formy lieku, ktorá sa následne použije v predklinickom a klinickom výskume nového lieku. Od prvej podoby novej aktívnej látky po príchod nového lieku na trh obvykle uplynie až 15 rokov. Z každých 1000 látok, ktoré začínajú v laboratóriu, sa iba jedna dostane do klinického skúšania (KS) u ľudí. Aby sa KS vykonávalo podľa medzinárodného štandardu pre návrh, vedenie, monitorovanie, audit, zaznamenávanie, analýzu a hlásenie KS u ľudí, musí sa riadiť Zásadami správnej klinickej praxe (ICH GCP), ktoré zabezpečia ochranu práv, bezpečnosti a zdravia osoby zúčastňujúcej sa na KS liekov. Údaje zozbierané v KS, ako aj výsledky KS sú dôveryhodné a presné.

Požiadavky, podľa ktorých by KS malo byť vykonávané v súlade s etickými zásadami, ktoré majú pôvod v Helsinskej deklarácii v a sú v súlade s ICH GCP a príslušnými regulačnými požiadavkami, sú v slovenskej legislatíve uvedené v 3 hlavných zákonoch: Zákon o lieku č. 362/2011, Zákon o zdravotnej starostlivosti č. 576/2004 Zz a Vyhláška č. 433/2011 Z.z. O požiadavkách na pracovisko KS.

Legislatíva o KS na Slovensku je v súčasnosti v štádiu implementácie Nariadenia EÚ o KS (EÚ CT 536/2014), ktoré bude nadradené slovenským zákonom na prelome rokov 2018/2019, kedy bude funkčný webový portál EÚ pre KS.

Keďže súčasný proces schvaľovania KS v EÚ je komplikovaný, nedostatočne harmonizovaný, drahý pre zadávateľov a veľmi náročný pre regulačné orgány, počet KS v EÚ výrazne klesá. Na dosiahnutie väčšej konkurencieschopnosti EÚ bolo ratifikované Nariadenie EÚ CT 536/2014 s cieľom dosiahnuť zjednodušenie procesu, väčšiu transparentnosť a harmonizáciu predpisov.

Výsledkom tejto zmeny bude centralizovaný model predkladania, hodnotenia a schvaľovania žiadostí o KS v EÚ. Nové postupy, s ktorými nemá Slovenská republika žiadne procedurálne a materiálne skúsenosti, koncepcia reportujúcich štátov a členských štátov a skutočnosť, že v prechodnom období troch rokov budeme musieť byť schopní riadiť dva rôzne postupy súčasne – podľa súčasnej legislatívy a podľa Nariadenia 536/2014, je veľmi náročná. Ako hlavné ciele a úlohy boli definované:

1. schválenie novej legislatívy o KS, kompatibilnej s Nariadením EÚ o KS
2. vytvorenie Multicentrickej etickej komisie, ktorá bude spolu so Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv ako jediná etická komisia za Slovensko schvaľovať Centralizovanú žiadosť o KS
3. vytvorenie a testovanie národného webového portálu, ktorý by umožnil dodržanie krátkych termínov (niekoľko dní) na preskúmanie a schválenie žiadostí o schválenie KS.

Literatúra

1. **Savarijová J.** Nariadenie EÚ CT 536/2014 a jeho implementácia do slovenskej legislatívy z pohľadu Slovenského štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL)
2. **Němcová A.** Budúcnosť KS z pohľadu českého SUKL, Konferencia ECRIN v Prahe, 23. 5. 2017.

FORMULACE BIODEGRADABILNÍCH NANOČÁSTIC S TERBINAFINEM

JURAJ MARTIŠKA, EVA ŠNEJDROVÁ, MARTIN DRASTÍK, MILAN DITTRICH

Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové
e-mail: martisju@faf.cuni.cz

Nanomedicína patrí medzi rýchle se rozvíjajúce odvetvy díky možnosti zefektívnenia terapie prostredníctvom cíleně specifického pôsobení, možné prolongace účinku a snížení terapeutických rizik. Málo efektivní terapie a značná míra výskytu nežádoucích účinků je dlouhodobě spjatá s terapií mykóz terbinafinem, který se využívá pro systémovou i lokální léčbu infekcí mykotického původu. Na našem pracovišti byly syntetizovány větvené polyesteru alifatických hydroxykyselin vykazující plnou biodegradabilitu a netoxický charakter, které používáme jako nosiče při formulaci nanočástic. Nanočástice připravujeme nanoprecipitační metodou využívající rozdílné rozpustnosti polyesteru v různých fázích¹⁾. Vnitřní fázi tvoří organické rozpouštědlo (dimethylsulfoxid, aceton, acetonitril aj.), ve kterém se rozpustí polymerní nosič a terbinafin-hydrochlorid. Následně se tento roztok za stálého míchání smísí s vnější vodnou fází obsahující

tenzid v koncentraci do 1 %. Turbulentní tok kapalin a nerozpustnost polyesteru ve vodním prostředí způsobí vznik nanočástic a enkapsulaci léčiva. Charakterizace nanočástic probíhá na přístroji Zetasizer Nano ZS firmy Malvern. Kromě velikosti sledujeme také index polydisperzity a zeta potenciál. Velikost nanočástic se pohybuje od 100 do 250 nm a modifikujeme ji koncentrací polyesteru ve vnitřní fázi a zvolenou technikou mísení fází. Index polydisperzity je v rozmezí 0,05–0,2 značící konzistentní nanosuspenzi. Důležitým faktorem je zeta potenciál, který je nutné držet v absolutních hodnotách větších než 20 mV, aby nedošlo k aglomeraci. Toho dosahujeme úpravou množství tenzidu ve vnější fázi, osvědčili se hlavně kladně nabitý cetrimid a didodecyltrimethylamonium-bromid. Disoluci terbinafin-hydrochloridu do fosforečnanového pufru o pH 7,4 při teplotě 37 °C provádíme ve vodní lázni s integrovanou třepací platformou za použití dialyzačních trubiček. Množství uvolněného terbinafinu analyzujeme na HPLC s mobilní fází tvořenou směsí acetonitril-voda. Terbinafin-hydrochlorid vykazuje prolongované uvolňování z nanočástic, což přisuzujeme postupnému bobtnání a degradaci polyesteru ve vodném prostředí²⁾. Nanoprecipitační metoda přípravy nanočástic s terbinafinem se jeví dostatečně robustní a reprodukovatelná. Limitujícím faktorem může být enkapsulační efektivita, která se značně liší podle vlastností použitého léčiva. Budeme detailně studovat vliv použitého tenzidu v různých koncentracích, množství použitého polyesteru v rozdílných stupních větvení a modifikaci postupu přípravy na kvalitu nanočástic a enkapsulační účinnost.

Literatura

1. **Fessi H., Puisieux F., Devissaguet J. Ph., Ammoury N., Benita S.** Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1989; 55(1), R1-R4 [cit. 2017-09-02]. doi: 10.1016/0378-5173(89)90281-0
2. **Dittrich M., Snejdrova E.** Cyclic Swelling as a Phenomenon Inherent to Biodegradable Polyesters. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2014; 103(11), 3560–3566 [cit. 2017-09-02]. doi: 10.1002/jps.24146

HODNOTENIE DRÁŽDIVOSTI OČNÝCH LIEKOV EX VIVO NA ERYTROCYTOCH

DESANA MATUŠOVÁ¹, KATARÍNA BAUEROVÁ^{1,2}

¹ Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

² Slovenská akadémia vied, Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie, Bratislava
e-mail: matusova@uniba.sk

Pred prvým podaním potenciálneho liečiva človeku je potrebné zaručiť bezpečnosť pacienta predovšetkým na základe hodnotenia v experimentálnych podmienkach v rámci predklinického skúšania. Hľadajú sa lacnejšie a hlavne šetrnejšie metódy, ktoré by umožnili obmedziť testy na zvieratách. Cieľom alternatívnych testov *in vitro* (*ex vivo*) je vyhovieť princípom 3R (Reduce – znížiť, Refine – vylepšiť, Replace – nahradiť). Nové technológie a postupy v predklinickom hodnotení môžu úplne

nahradiť alebo znížiť počet používaných laboratórnych zvierat, alebo znížiť ich utrpenie v pokusoch^{1, 2)}. Dôležitú úlohu v tomto procese má Referenčné laboratórium Európskej únie pre alternatívne metódy k testovaniu na zvieratách (EURL-ECVAM)³⁾. Pre očné lieky zostáva štandardnou metódou na posúdenie potenciálu poškodenia očí Draizeho test očnej dráždivosti, vyvinutý v roku 1944. Vykonáva sa v *in vivo* podmienkach zvyčajne na králikoch – albínoch podľa OECD 405. Hľadájú sa však alternatívy testovania toxicity⁴⁾.⁵⁾ Základom testov na izolovaných orgánoch je *in vitro* expozícia týchto orgánov (oko, rohovka, šošovka) potenciálne dráždivým látkam. Orgány sú čerstvo získané napríklad z hovädzieho dobytku, ošipáných, kurčiat alebo králikov a umiestnené v špeciálnych chladiacich preparátoch. Ďalšou možnosťou sú organotypické metódy, využívajúce chorioalantoidnú membránu oplodneného slepačieho vajca a tiež modely ľudského rohovkového epitelu. Uplatnenie majú aj ďalšie metódy, okrem iných testy cytotoxicity na bunkových kultúrach, resp. bunkách *ex vivo*. Stále vo vyššej miere nachádzajú uplatnenie aj metódy *in silico*⁶⁾.

K testom cytotoxicity patrí aj test na erytrocytoch. Mierou dráždivosti je pri ňom množstvo hemoglobínu uvoľneného pri hemolýze erytrocytov⁷⁾. Pri hodnotení nami použitým postupom sa kvôli neštandardnosti biologického materiálu, t. j. kapilárnej krvi zdravého dobrovoľníka, vždy robí aj kalibračná krivka s roztokmi rôznej hypoosmotickéj koncentrácie. Hemoglobín bol stanovený pomocou UV/VIS spektrofotometrie priamo v roztokoch chloridu sodného pri 550 nm. Okrem priamej kvantifikácie sa hemoglobín analyzoval aj nepriamo pomocou stanovenia železa (Fe³⁺). Pridaním tiokyanatanového činidla vznikli červené komplexy, u ktorých bola meraná absorbanca pri 480 nm. Z našich výsledkov vyplýva, že obidva postupy sú vhodné na stanovenie uvoľneného hemoglobínu. Skúmala sa aj možnosť skrátenia trvania pokusu, kedy sa sedimentácia erytrocytových suspenzií (24 hod. v chlade) nahradila centrifugáciou po 2 hodinách, pričom sa získali porovnateľné výsledky. Ako dopĺňajúcu metódu je vhodné pre pripravené varianty očných instilácií použiť aj mikroskopické sledovanie, ktoré je užitočné najmä v prípade, že by instilácie boli hypertonické – a teda by sa neuplatnila hemolýza (nastala by plazmorýza).

Literatúra

1. **Kandárová H., et al.** Nové prístupy hodnotenia toxikologického profilu kozmetických výrobkov a ich zložiek. Česko-slovenská dermatologie. Praha: Česká lékařská společnost J. Ev. Purkyně 2004; 79(2), 75–83.
2. **Böhmer D., Danišovič L.** Testovanie toxicity chemických látok v podmienkach *in vitro*. Aktuality biomedicínskeho výskumu I. Bratislava: Asklepios 2007.
3. <https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/>, 2017
4. **Zhou J., et al.** In vitro alternatives to Draize eye irritation test. Wei Sheng Yan Jiu [online]. 2004; 33(4), 515–517 [cit. 2017-04-22]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15461295>
5. **Scott L., et al.** A proposed eye irritation testing strategy to reduce and replace in vivo studies using Bottom-Up and Top-Down approaches. Toxicology in vitro [online] 2010; 24(1), 1–9 [cit. 2016-02-03].

6. **Tichý M.** Experimental toxicology in silico. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2005; 149(2), 217–219.
7. **Lagarto A., et al.** Comparative study of red blood cell method in rat and calves blood as alternatives of Draize eye irritation test. Toxicology in vitro [online] 2006; 20(4), 529–533 [cit. 2017-04-22]. DOI: 10.1016/j.tiv.2005.10.001. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887233305002183>

MOŽNOSTI VYUŽITIA MINERÁLNYCH LÁTKOK PRÍRODNÉHO PÔVODU VO FARMÁCII A V MEDICÍNE

ŠTEFAN MAZÁŇ

Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie, Košice
e-mail: stefan.mazan@uvlf.sk

Využitie anorganických látok prírodného pôvodu – minerálov, hornín a z nich najmä rôznych hlin a hliniek v medicíne a vo farmácii, či už ako účinnej zložky lieku, alebo ako pomocných látok pri formulácii jednotlivých liekových foriem má dlhodobú tradíciu, ale v súčasnosti pri veľkom spektre syntetických a polosyntetických substancií vhodných ako farmaceutické pomocné látky (FPL), ktorých fyzikálne-chemické vlastnosti sú doslova šité na mieru ich použitia, sú minerálne látky na okraji záujmu ich využitia vo farmaceutickom priemysle, ale aj vo výskume a vývoji liekov. Riziko kontaminácie minerálnych látok použiteľných vo farmácii nežiaducimi inými minerálmi, prípadne i s obsahom toxických prvkov, ako napríklad arzénom či olovom, rozdiely v kvalite, čistote i v niektorých vlastnostiach v závislosti na lokalite ťažby, obmedzené možnosti modifikovať vlastnosti minerálnych látok, ako aj vôbec úzke spektrum minerálnych látok použiteľných ako FPL limituje možnosti ich použitia. Napriek vyššie uvedeným skutočnostiam možno v odbornej literatúre aj v súčasnosti nájsť publikácie, ktoré sa zaoberajú možnosťami využitia minerálnych látok, a to aj v novších moderných liekových formách s riadeným uvoľňovaním liečiv. Pomerne veľká pozornosť sa venuje napríklad halozitu – hydratovanému alumíniosilikátu, ktorý tvorí nanotrubice vhodné ako nosiče rôznych látok a teda aj niektorých liečiv ako napríklad ibuprofenu. Podobne sú študované prírodné zeolity, u ktorých je významná absorpcia kationaktívnych látok (napríklad cetrimid), na ktoré sa viažu a postupne následne môžu uvoľňovať aniónové liečiva ako napríklad diklofenak. Ďalší alumíniosilikát bentonit sa uplatňuje najmä ako zložka nanokompozitných materiálov používaných na ovplyvnenie biodostupnosti celej rady liečiv (ibuprofén, glutatión, paklitaxel).

Záverom možno konštatovať, že niektoré látky minerálneho pôvodu, najmä tie, ktoré sa vyznačujú schopnosťami výmeny iónov, alebo sa vyznačujú určitou selektivitou absorpcie, napríklad na základe veľkosti dutín v ich kryštalickej štruktúre a následne vhodným uvoľňovaním liečiva po aplikácii lieku, majú potenciál uplatniť sa najmä v liekových formách s predĺženým účinkom. Takými minerálmi je napríklad zo skupiny bentonitov montmorillonit, zo zeolitov klinoptilolit a zo skupiny kaolínov halozit. Slovenská republika disponuje bohatými zásobami týchto nerudných surovín (bentonity, zeolity, maste-

nec, halozit), intenzívne sa ťažia (okrem halozitu) a aj využívajú v rôznych priemyselných odvetviach, avšak ich využitie vo farmácii a v medicíne, okrem mastenca, je zatiaľ veľmi obmedzené. Rozšírením ich použitia vo farmácii či v ďalších špecializovaných oboroch s vyššou pridanou hodnotou by mohol priniesť nielen individuálny, ale aj celospoločenský benefit.

VÝVOJ POLOTUHEJ FORMULÁCIE RHTROMBÍNU V DVOJKOMPARTMENTOVOM PRIMÁRNOM OBALE

ANDREJ MURÁNYI¹, EDUARD TICHÝ^{1,2}

¹Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

²hameln rds a.s., Modra

e-mail: andrejmuranyi@gmail.com

Trombín je kľúčovým enzýmom koagulačnej kaskády, terapeuticky používaný ako lokálne anestetikum v chirurgii a urgentnej medicíne. Na trhu sa nachádza prevažne vo forme roztoku a prášku na jeho prípravu. Polotuhá formulácia je užívateľsky komfortná, umožňuje aplikáciu aj na zle dostupné miesta a mechanicky potencuje hemostatický účinok liečiva. Nakoľko stabilita trombínu neumožňuje jeho priame spracovanie do hydrogélu, výstupom vývoja boli dvojkomorové tuby s obsahom lyofilizovaného liečiva v jednej časti a gélového základu na báze prírodných/polosyntetických (alginát sodný, beta glukán, MC, HPMC) a syntetických (karbomér, poloxamér) polymérov v komore druhej. V rámci vývoja sa hodnotil vplyv excipientov na stabilitu a lyofilizovateľnosť liečiva, ako aj kompatibilita s navrhnutými hydrogélmi. U samotných hydrogéllov sa hodnotila viskozita, štruktúrne vlastnosti (adhezivita a pevnosť) a vplyv elektrolytov a sterilizácie autoklavovaním na tieto parametre. Optimalizácia zvaru medzi komorami testovanej tuby viedla k vzniku dostatočnej pevnej a tesnej izolačnej priehradky, po ktorej mechanickým odstránením je možné jednoduché a rýchle premiešanie priamo v tube za vzniku homogénnej zmesi. *In vivo* hodnotenia preukázali hemostatickú účinnosť vybraných gélov, ktoré predstavujú zaujímavú alternatívu ku konvenčným prípravkom.

Práca vznikla s podporou projektu „Priemyselný výskum nových liečiv na báze rekombinantných proteínov“ kód ITMS:26240220034.

DESIGN AND DEVELOPMENT OF DRUG CONTAINING FILMS FOR INTRAORAL APPLICATION

GÉZA REGDON JR.

University of Szeged, Institute of Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs

e-mail: geza.regdon@pharm.u-szeged.hu

The structure, thickness, blood circulation and surface of the oral mucosa make it an excellent administration route for buccal drug delivery systems.

We have been using oral dispersible tablets, sublingual tablets and even bioadhesive tablets for a long time, but bio-adhesive films also offer new opportunities.

Saliva as a dissolution medium and source of mucin has an important role in the applicability of these dosage forms. Several factors contribute to mucoadhesion, and the knowledge of them helps us to formulate the appropriate drug delivery system and to use the dosage form properly. The process is extremely complex, and several theories have been put forward for the mechanism of mucoadhesion, none of which, however, can explain in itself the arising mechanism.

The film-forming polymers used in mucoadhesive drug containing films have to be chosen with the consideration of not only the properties of the oral mucosa but also the physical-chemical and other characteristics of the polymer.

Second generation polymers and within this group multifunctional film-forming agents are mainly preferred because their mucoadhesion-enhancing property can be used well and they can also improve the bioavailability of the active ingredient (e.g. through tight junction modulation).

The structure of the oral mucosa and the physiological and pharmaceutical aspects of the saliva, the mechanism of mucoadhesion, the role of mucin, the barrier function of the oral mucosa and the penetration of the active ingredients are all very important factors to formulate a bioadhesive film dosage form.

For the development of the effect it is particularly important to know the bioadhesive properties of the films, we must be able to test adhesion properties *in vitro*.

We have focused on the preparation and investigation of mucoadhesive films and not just on the physico-chemical properties of films, but on bioadhesivity, too. We have developed the calibrated equipment suitable for the determination of the force of adhesion, which also allows the process of film deformation to be followed during testing. The novelty of this system is that the total deformation curve of the sample can be analysed.

This equipment with the our new software is suitable for the study of the deformation of a mucoadhesive film successively during static loading and constant loading, and for the determination of the force of adhesion. The results demonstrate that the characterization of mucoadhesive films is possible. The findings were utilized to create a theoretical model suitable for prediction of the optimum film composition that ensures the required adhesion to the mucous membrane.

VISCOELASTIC PROPERTIES OF CO-PROCESSED EXCIPIENTS INTENDED FOR DIRECT COMPRESSION

PETRA SVAČINOVÁ¹, BARBORA VRANÍKOVÁ¹,

ALEŠ FRANC², ZDEŇKA ŠKLUBALOVÁ¹

¹Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of Pharmaceutical technology, Czech Republic

²University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutics, Czech Republic
e-mail: svacp3aa@faf.cuni.cz

One of the novel and beneficial methods for preparation of directly compressible excipients is co-processing. Co-processed excipients can be defined as a combination of two or more substances, which are physically modified by an appropriate process (e.g. spray-drying or co-crystallization), but their chemical structure and stability remain unchanged. This process leads to improved functionality, the better physico-mechanical properties such as the flow behaviour, compressibility, etc., and simultaneously overcomes the undesirable properties of individual components¹.

The most of co-processed excipients are the combinations of materials showing the plastic and brittle compression behaviour. The plastic materials (e.g. microcrystalline cellulose) bring a greater area for potential bonds, however, they are sensitive to lubricants and the stored elastic energy can lead to the breaking of interparticle bonds during the relaxation. In opposite, the brittle materials (e.g. lactose monohydrate) prevent to store too much elastic energy and reduce the tendency of capping. Moreover, the lubricant sensitivity is lower due to the creation of new surfaces during their fragmentation. The combination of plastic and brittle materials can therefore solve limitations of each material itself².

Differences in viscoelastic properties of co-processed excipient and its individual components were studied during the compression using the stress relaxation test and three-exponential equation³. Avicel® DG, Avicel® HFE-102, Advantose® FS95, Compressol® SM, and Microcelac® 100 were used as commercially available co-processed excipients, while lactose monohydrate, mannitol, sorbitol, fructose, maize starch, dibasic calcium phosphate anhydrous (DCPA) and microcrystalline cellulose (MCC) were used as the individual components.

The obtained results imply that Advantose® FS95 (fructose and maize starch) has the highest values of elasticity and plasticity parameters. The values for Advantose® FS95 were higher in comparison to the elasticity and plasticity of individual components, which are considered as ductile materials. This phenomenon can be explained by synergistic effect of fructose and starch plasticity.

High value was found also for Compressol® SM. In this case the plasticity was influenced especially by sorbitol, which has the highest values of plasticity and elasticity parameters from all used components. Due to the mannitol treatment, the plasticity and elasticity parameters for Compressol® SM are lower in comparison to sorbitol.

In the case of co-processed material with content of MCC, the combination with mannitol (Avicel® HFE102)

increased plasticity and elasticity in comparison to individual components, the combination with DCPA (Avicel® DG) decreased the values in comparison to DCPA, however, the value is higher than for MCC. Microcelac® 100 contains lactose monohydrate and MCC. Probably due to the lactose fragmentation and cellulose plasticity, the value for Microcelac® is higher than for individual components.

Based on the results, the mutual influence of individual components on the elasticity and plasticity of co-processed materials can be observed. These results may be beneficial for predicting of properties of newly prepared co-processed materials and their behaviour during the compression process.

References

1. Patel R. P., Bhasvar M. Directly compressible materials via co-processing. International Journal of PharmTech Research 2009; 1(3), 745–753.
2. Saha S., Shahiwala A. F. Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. Expert Opin. Drug Deliv. 2009; 6, 197–208.
3. Svačinová P., Řehula M., Ondřejček P., Rabišková M. Comparison of Two Methods Characterizing the Tablet Pressing Process. Chem. Listy 2014; 108, 624–629.

TESTOVÁNÍ ADHEZIVNÍCH VLASTNOSTÍ NA ROTAČNÍM REOMETRU

EVA ŠNEJDROVÁ, JURAJ MARTIŠKA, MILAN DITTRICH

Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové
e-mail: snejdrova@faf.cuni.cz

Bioadhezivní léčivé přípravky se využívají k řízenému uvolňování léčiv a jsou určeny k lokálnímu i systémovému podání. Díky těsnému a delšímu kontaktu přípravku s biologickou membránou se zvyšuje koncentraci léčiva v absorpčním místě, flux léčiva přes membránu a biologická dostupnost léčiva. Bioadhezivní nosiče léčiv mohou zajistit cílenou distribuci léčiv ke specifickým tkáním a omezit first-pass efekt. Protože neexistuje standardní metoda testování bioadheze, používají se při screeningu bioadhezivních materiálů různé *in vitro* metody testování adhezivní síly nebo doby adheze. Výsledky testů se obtížně porovnávají a vyjádřit absolutní hodnoty adhezivní prakticky nelze¹.

Na našem pracovišti testujeme dobu adheze excipientů a léčivých přípravků průtokovou metodou (*wash off method*) za použití vodní lázně s integrovanou třepací platformou firmy Julabo. Testovaný materiál se nanese na modelový substrát (obvykle hydratovaný mucin z prasečích žaludků) a umístí se do fyziologického média. Při konstantní teplotě a míchání se v daných časových intervalech odebírají vzorky a stanoví se množství uvolněného, resp. dosud adherovaného materiálu. Adhezivní sílu excipientů a přípravků testujeme na materiálovém zkušebním stroji firmy Zwick Roell jako maximální sílu potřebnou pro odtržení adhezivního materiálu od substrátu, vztaženou na plochu F_{max} [N/mm²]^{2,3}. Při této metodě lze přesně nastavit kontaktní dobu, konsolidační sílu

a rychlost odtržení adheziva a substrátu, a studovat tak vliv těchto faktorů na adhezivní vlastnosti materiálu. Nevýhodou metody je obtížná temperace v průběhu testu. V současnosti testujeme adhezivní vlastnosti na rotačním reometru Kinexus firmy Malvern. Používáme geometrii PU 2°/20 mm a modifikované sekvence SW r-Space for Kinexus. Adhezivní vlastnosti hodnotíme z časového průběhu síly pomocí tří parametrů: maximální síly, plochy pod křivkou a času potřebného k odlehčení. I když všechny tři parametry poskytují korelující výsledky, jako nejvhodnější pro vyjádření adhezivních vlastností lze doporučit parametr maximální síla. Testovali jsme adhezivní vlastnosti polyesterů kyseliny mléčné a glykolové (PLGA) větvených na vícesytných alkoholech nebo kyselinách, syntetizovaných na našem pracovišti, které používáme jako nosiče léčiv při formulaci pevných disperzí, tenkých filmů, implantátů *in situ*, mikročastic a nanočastic⁴⁾. Sledujeme zejména vliv teploty, plastifikace, typu a koncentrace polyesteru a léčivé látky na adhezivní vlastnosti terapeutických systémů. Testy adhezivity tří typů PLGA (lineární, větvený na tripentaerythritolu, větvený na kyselině polyakrylové), které byly plastifikovány triethyl-citrátem (TEC), ethyl-pyruvátom (EP) nebo ethyl-salicylátem (ES) ukázaly, že adhezivní vlastnosti korelují s viskozitou plastifikovaných soustav, resp. účinností plastifikátoru. Typ a koncentrace plastifikátoru je významnější faktor ovlivňující adhezivitu než typ polyesteru.

Literatura

1. Smart J. D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2005; 57, 1556–1568.
2. Snejdrova E., Dittrich M. Measurement of Adhesive Properties of Polymers *in vitro*. *Čes. Slov. Farm.* 2002; 55, 262–266.
3. Snejdrova E., Dittrich M., Drastik M. Plasticized branched aliphatic oligoesters as potential mucoadhesive drug carriers. *Int. J. Pharm.* 2013; 458, 282–286.
4. Snejdrova E., Dittrich M. Poly(□-hydroxykyseliny) jako nosiče léčiv. *Chem. Listy* 2011; 105, 27–33.

PREHEAD INDIVIDUÁLNE PRIPRAVOVANÝCH LIEKOV VHODNÝCH PRE TERAPIU OCHORENÍ POHYBOVÉHO APARÁTU

MARGARÉTA ŠUBOVÁ

Ústav farmácie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

e-mail: margareta.subova@szu.sk

Choroby svojou povahou nepriaznivým spôsobom ovplyvňujú život pacientov. Medzi najčastejšie civilizačné choroby vôbec patria ochorenia kostí, kĺbov a svalov. Choroby pohybového systému je možné rozdeliť podľa charakteru ochorenia na degeneratívne, zápalové, úrazové. Pri degeneratívnych chorobách dochádza k degeneratívnym zmenám kĺbovej chrupky. Najčastejšia choroba kĺbov je osteoartróza. Začína sa už v druhej alebo tretej dekáde života (najprv bez príznakov), postihuje prakticky všetkých pacientov starších ako 70 rokov. Pacient s osteoartrózou by mal predovšetkým dodržiavať všetky všeobecne známe

princípy správnej výživy, s dostatočným obsahom ovocia, zeleniny. Je potrebné udržiavať si optimálnu hmotnosť. Vhodné je udržiavanie si dobrej fyzickej kondície (ale nie je vhodné zaťažovať postihnutý kĺb, zvlášť v období zhoršenia choroby). Z liekov prichádzajú do úvahy analgetiká (paracetamol), tzv. nesteroidné antireumatiká, chondroprotektíva, rastové faktory obsiahnuté v plazme, biologické lieky, do kĺbov sa podávajú kortikosteroidy. Nezastupiteľnú úlohu tu hrá aj práca lekárničky, ktorý v rámci individuálnej prípravy liekov v lekárni môže pripraviť pre konkrétneho pacienta liek v závislosti od jeho veku, povahy a štádia ochorenia. Liek pripravovaný individuálne v lekárni vždy niesol znaky osobitej atmosféry vzťahu medzi lekárom, lekárnikom a pacientom.

V prednáške budú spomenuté magistraliter prípravky, ktoré sa používali pri ochoreniach pohybového aparátu v minulosti, ale aj tie, ktoré sa používajú v súčasnosti.

Z perorálnych liekov s účinkom analgetickým, antireumatickým a protizápalovým sa v minulosti pripravovali hlavne kapsuly a prášky s obsahom kyseliny acetylsalicylovej, paracetamolu, fenylbutazónu, kebugónu, derivátov kyseliny propionovej, indometacínu, diklofenaku, kyseliny mefenamovej či piroxikamu. Často sa kombinovali navzájom pre zosilnenie ich analgetického účinku.

Klasickým externým antireumatikom bol salicylan metylový, ktorý sa kedysi aplikoval vo forme masť a masážnych gélov. Ich súčasťou boli aj niektoré kožou vstrebateľné nesteroidné antireumatiká, napr. indometacín, ibuprofén alebo diklofenak. Ďalšou zložkou boli mentol a gáfor.

PREHEAD METÓD HODNOTENIA CELISTVOSTI A TESNOSTI PRIMÁRNYCH OBALOV PARENTERÁLNYCH PRÍPRAVKOV (CCI TEST)

EDUARD TICHÝ

hameln rds, a.s., Modra; Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

e-mail: e.tichy@hameln-rds.sk

Predmetom príspevku je prehľad problematiky súvisiacej s hodnotením tesnosti primárnych obalov parenterálnych liekov (ampuliek, vialiek, predplnených injekčných striekačiek, vakov a pod.) – Container Closure Integrity Test (CCI Test) a vzťah tejto skúšky k požiadavke sterility. Obsahom prednášky je:

- súhrn a prehľad legislatívnych požiadaviek (FDA, ICH, EU Guidelines, USP)
- vysvetlenie základných pojmov (celistvosť obalu, netesnosť, kategorizácia parenterálnych liekov podľa USP, MALL (Maximal Allowable Leakage Limit), kritické veľkosti defektov)
- prehľad metód a postupov (pravdepodobnostné, deterministické metódy, „bublinový“ test, test farbivom alebo mikrobiálnou suspenziou, detekcia značkovacieho plynu (sniffer mode, vacuum mode),

vákuový/tlakový test, test meraním rýchlosti prietoku plynu, laserový „headspace“ test, vodivostný test) Súčasťou príspevku je aj popis a vysvetlenie základných princípov fungovania zariadení určených pre vykonanie CCI Testu jednotlivými metódami, ich možnosti a detekčné limity a základné princípy validácie uvedených postupov (štandardy, pozitívne a negatívne kontroly).

MODERNÍ ZPŮSOBY BEZKONTAKTNÍHO ZNAČENÍ PEVNÝCH LÉKOVÝCH FOREM S VYUŽITÍM LASERU S MINIMÁLNÍM TEPELNÝM EFEKTEM

ALEŠ VRÁNA, VOJTĚCH MARTINEK, TEREZA BENČO

Teva Czech Industries s.r.o., Manufacturing Science & Technology Department, Opava-Komárov

e-mail: ales.vrana@tevapharm.cz

Lasery jsou využívány v moderních technologiích značení již dlouhou řadu let zejména pro takové přednosti, jako jsou vysoká přesnost, vysoká rychlost, trvanlivost značení a bezkontaktní režim tisku. Většina laserových značících technik však využívá laserů s dlouhou vlnovou délkou a tedy s termickým účinkem na substrát, který je v místě značení roztaven, spálen nebo vybělen. Efektivní způsob značení poživatin a léčiv se však snaží termickým účinkům laseru a rozkladným reakcím v substrátu vyhnout.

Předložená práce se zabývá možnostmi jak značit léčiva pomocí laserů s minimálním tepelným účinkem – pomocí tzv. chladných laserů. Tyto lasery využívají vlnových délek žlutozeleného světla (vlnová délka 586 nm) a kratších, s výhodou pak vlnových délek v oblasti UV. Práce s lasery v UV oblasti vyžaduje, aby značený substrát byl schopen fyzikálně chemické změny, vedoucí ke změně barvy ozářeného bodu, ve kterém je třeba vyvolat značení. Toho se dosahuje dvěma způsoby, jednak aplikací UV-světlocitlivého filmu na povrch substrátu, který je sám o sobě k UV-necitlivý, a jednak inkorporací světlocitlivé látky přímo do složení substrátu samotného.

V naší práci jsme využili známé fotochemické reakce oxidu titaničitého – TiO_2 , a koherentního UV záření poskytovaného chladným laserem o vlnové délce 360 nm. Experimentálně jsme ověřili vhodné stechiometrické poměry pro obsah TiO_2 v substrátu, vhodný výkon laseru, velikost bodu a hloubku pronikání. Na základě experimentálních dat jsme formulovali uživatelskou specifikaci pro výrobu komerčně dostupného zařízení pro značení měkkých želatinových tobolek. V závěru předkládané práce jsou zhodnoceny zkušenosti a postřehy z prvních 3 let provozování bezkontaktního značení chladným UV-laserem a diskutovány možnosti aplikace na jiné pevné lékové formy.

NANOČASTICE PRI RIEŠENÍ MNOHOPOČETNEJ LIEKOVEJ REZISTENCIE V ONKOLÓGIÍ

TOMÁŠ WOLASCHKA

Katedra farmaceutickej technológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie, Košice
e-mail: info@lekaren.net

Najvýznamnejšiu komplikáciu efektívneho využitia chemoterapeutík v terapii malígnych ochorení predstavuje aj v súčasnosti lieková rezistencia. Fenomén mnohopočetnej liekovej rezistencie (pleiotropnej liekovej rezistencie, multidrug resistance, MDR) sa líši od rezistencie baktérií na antibiotiká najmä skríženou rezistenciou na cytostatiká, ktoré neboli použité v priebehu predchádzajúcej terapie. Komplexnosť pôsobenia mechanizmov MDR tak limituje využiteľnosť širokej palety chemoterapeutík. Tieto napriek rozdielnej štruktúre, mechanizmu účinku a cieľového miesta podliehajú pleiotropnej liekovej rezistencii malígnych buniek.

Rezistencia je výsledkom genetických mutácií, ktorými malígne bunky prechádzajú počas kancerogenézy či amplifikácií určitých génov. Tieto zmeny zasahujú veľkú skupinu fyziologických mechanizmov buniek, najčastejšie však potenciujú zvýšenie expresie transportných proteínov a detoxikačného aparátu bunky. Tieto pozmenené fyziologické mechanizmy tak znižujú účinnú koncentráciu chemoterapeutík v bunkách, alebo alterujú prístup liečiv k cieľovým substrátom v bunke a tak inhibujú ich efekt.

Hlavnými zástupcami uvedených efluxných transportných proteínov, ktoré patria do veľkej rodiny proteínov viažucich ATP patria P-gp (P-glykoproteín), MRP (multidrug-resistance related protein) a BCRP (breast cancer resistance protein).

V poslednom období prebieha intenzívny výskum s cieľom determinovať možnosti ovplyvnenia rezistencie. Je popísaná veľká skupina látok, ktoré inhibujú transportné proteíny a majú potenciál zvrátenia MDR. Okrem týchto látok, sa výskum zameriava aj na využitie nosičov liečiv o veľkosti 1–1000 nm. Tradičné polymérne nosiče alebo fosfolipidy napriek svojmu inertnému charakteru sprostredkujú vo forme lypozómov, micel či polymérnych nanočastíc endocytózový transport chemoterapeutík. Počas endocytózy sú cytostatiká uzavreté do lyzozómov, tým sú menej vystavené pôsobeniu efluxných púmp a ľahšie postupujú do hlbších častí bunky k cieľovým miestam pôsobenia. Niektoré z nosičov, ako pluronic, majú vlastný anti-MDR účinok. Ďalšou z možností je nanočasticová zmiešaná formulácia chemoterapeutického liečiva s inhibítorom MDR (napr. verapamil, cyclosporín A, tariquidar, elacridar) vo forme samostatných nanočastíc alebo jednej spoločnej nanočastice spojenej pomocou inertných nosičov. V súčasnosti stúpa záujem o využitie siRNA (small interfering RNA) s dĺžkou 20–25 nukleotidov, ktoré sú schopné špecificky posttranskripčne umlčať (silencing) mRNA transportných proteínov. Vzhľadom na ich malú veľkosť boli úspešne enkapsulované spolu s cytostatikom väčšinou pomocou kationových polymérov so sľubnými výsledkami v *in vitro* modeloch.

Aj keď spomínané nanopreparáty majú ešte pred sebou pomerne dlhú cestu, aby sa uplatnili v klinickej praxi, doterajšie výsledky a rozsah štúdií napovedajú, že nanočasťové liekové formy majú značný potenciál na zlepšenie terapie pleiotropných nádorov v budúcnosti.

POSTERY

ŠTÚDIUM DISOLUČNÝCH PROFILOV PERORÁLNYCH LIEKOVÝCH FORIEM S OBSAHOM ACIKLOVIRU

MARTINA ČIERNA, PAVEL MUČAJI, KAMILA BARTONÍKOVÁ, MÁRIA ČUCHOROVÁ, MIROSLAVA ŠPAGLOVÁ, LENKA STARÝCHOVÁ, ROMANA BAJLOVÁ, FOTEINI MAVROUDI
Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava
e-mail: cierna@fpharm.uniba.sk

Aciklovir je hodnotený ako liečivo s problematickou farmakokinetikou. Bežné dávkovanie acikloviru v perorálnych liekových formách je od 200 mg každé 4 hodiny po 800 mg 3krát denne po dobu 5–10 dní, pričom pacient užíva 800 mg acikloviru každé 4 hodiny. Spomenuté dávkovanie môžeme hodnotiť ako nevýhodné z hľadiska compliance pacienta. Príčinou je značne nízka absolútna biodostupnosť po perorálnom podaní (okolo 15–30 %), v dôsledku nízkej rozpustnosti (mierne rozpustný vo vode – 1,3 mg/ml pri 25 °C), no pri pH 7,4 a 37 °C je táto zlúčenina kompletne deionizovaná, pričom miera rozpustnosti klesá na 2,5 mg/ml. Podľa FDA je liečivo považované za veľmi dobre rozpustné, keď je najvyššia dávka liečiva rozpustná v ≤ 250 ml vodného prostredia v rozmedzí pH 1–7,5. Ďalším dôvodom môže byť krátky retenčný čas liekovej formy v mieste absorpcie daného liečiva (žalúdok, duodenum, jejunum). Rozdeľovací koeficient (P-oktanol) acikloviru je 0,023. Táto relatívne nízka lipofilita má za následok nízku permeabilitu. Na základe nízkej rozpustnosti a nízkej permeability je aciklovir zaradený do IV triedy BSC (Biopharmaceutical Classification System), resp. soľ acikloviru do III triedy (vysoká rozpustnosť, nízka permeabilita). Problémy s farmakokinetikou je možné riešiť aj enkapsuláciou liečiva, na čo sa využívajú rôzne mikro- až nanoformy, ktoré sú v konečnej fáze často plnené do mäkkých, alebo tvrdých kapsúl, nakoľko ich vlastnosti neumožňujú napríklad zlisovanie do tablety.

Cieľom tohto štúdia bolo pripraviť mikroformy s modifikovanou liberáciou problematického liečiva. Pripravené boli pektín-želatínové mikrokapsuly procesom fázovej separácie (koacervácie). Veľkosť pripravených mikrokapsúl sa pohybovala od 25 do 30 μm . Následne sa získala konečná násobná lieková forma, a to naplnením mikroforiem do tvrdých želatínových kapsúl. Hodnotili sa disolučné profily pripravenej liekovej formy v rôznych disolučných médiách a porovnali sa s disolučnými profilmi liekových foriem dostupných na trhu. Vyhodnotenie bolo robené pomocou spektrofotometrickej analýzy. Množstvo uvoľneného acikloviru v žalúdočnej šťave z tablety dostupnej na trhu bolo po 20 minútach 99,86%,

zatiaľ čo u mikrokapsúl to bolo 57,49% po 2 hodinách. Disolučný profil mikrokapsúl bol ďalej sledovaný aj v intestinálnom prostredí, kde sa uvoľnilo 94,17 % počas 2 hodín. Z výsledkov možno dedukovať, že prípravou mikrokapsúl sa dosiahlo oproti štandardným tabletám riadené uvoľňovanie liečiva, a tým sa znížila rýchlosť liberácie liečiva. Tieto mikroformy by bolo vhodné doplniť o polymér s mukoadhezívnymi vlastnosťami, použitý či už pri enkapsulácii samotnej alebo ako obal, ktorý by zabezpečil dlhšie zotrvanie mikroforiem v hornom tráviacom trakte a využitie celého množstva postupne uvoľňovaného liečiva.

FORMULÁCIA POLOXAMÉROVÝCH GÉLOV PRE TERBINAFÍN HYDROCHLORID

MÁRIA ČUCHOROVÁ, LENKA STARÝCHOVÁ, MIROSLAVA ŠPAGLOVÁ, MARTINA ČIERNA, KLÁRA GARDAVSKÁ
Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava
e-mail: cuchorova@fpharm.uniba.sk

Unikátne fyzikálne vlastnosti hydrogélů vyvolávajú stály záujem o ich využitie pri príprave rôznych liekových foriem. Ich štruktúra môže byť modifikovaná úpravou väzieb v matici a afinitou polymérov k prostrediu, v ktorom napučiavajú. Pórovitá štruktúra tak umožňuje jednoduchšiu inkorporáciu liečiv a ich následné uvoľňovanie v závislosti na difúznom koeficiente týchto molekúl⁽¹⁾.

Niektoré typy hydrogélů majú schopnosť prechodu z roztoku na gél vplyvom vonkajšieho stimulu. Pri príprave *termosenzitivných* gélov sa využívajú teplotné zmeny okolia, ktoré ovplyvňujú ich vnútornú štruktúru. Tieto systémy sú v súčasnosti objektom širokého biomedicínskeho výskumu najmä vďaka tomu, že dokážu napučiavať *in situ* za fyziologických podmienok, čím sa zabezpečí aj ich jednoduchšia aplikácia. Najčastejšie sa vyskytujú ako vodné roztoky pri nižšej teplote a pri fyziologických podmienok menia svoju štruktúru na bikoherentnú.

Polyméry, ktoré vytvárajú tento typ gélov, môžu byť rozdelené podľa pôvodu do dvoch hlavných skupín: prírodné a syntetické. Jedným z významných zástupcov skupiny syntetických polymérov sú kopolyméry etylénoxidu a propylénoxidu – poloxaméry. Poloxaméry ako povrchovo aktívne látky s amfifílnou štruktúrou podliehajú termoreverzibilnej zmene a utvárajú gély⁽²⁾.

V práci sme využili prípravu poloxamérových gélov tzv. „studenou metódou“, pričom sme dispergovali Poloxamér P407® (20% w/w) do vody a tlmivých roztokov s pH 3,0 a 5,5. Modelové liečivo – terbinafin hydrochlorid – sme rozpustili v etanole (96% w/w) alebo v mikroemulzii o/v a dispergovali do gélu.

Vplyv jednotlivých formulácií sme vyhodnotili pomocou charakterizácie systémů na základe reologických parametrov a uvoľňovania liečiva v podmienkach *in vitro* cez regenerovanú celulóзовú membránu.

Liberácia liečiva *in vitro* preukázala významný vplyv pH použitého vehikula ($p < 0,05$), čo potvrdzuje aj samotný charakter liečiva. Najoptimálnejším zložením pre terbinafin hydrochlorid bola disperzia mikroemulzie

o/v ako solubilizátora a poloxamérového gélu s pH 3,0 v pomere 1 : 4.

Projekt bol podporený Grantom mladých vedeckých pracovníkov FaF UK FaF33/2017.

Literatúra

1. Klouda L. Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications – a review. In Eur. J. Pharm. Biopharm. 2008; 68, 34–45.
2. Devi D. R., Sandhya P., Hari BN. Vedha. Poloxamer: A Novel Functional Molecule For Drug Delivery And Gene Therapy. Journal of Pharmaceutical Sciences & Research 2013.

FORMULÁCIA HYDROGÉLOV S OBSAHOM HUMEKTANTOV

PETRA HERDOVÁ¹, ZUZANA VITKOVÁ¹,

JARMILA OREMUSOVÁ², ĽUBICA POLÁKOVÁ³

¹Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

²Katedra fyzikálnej chémie liečiv, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

³Lekáreň River park, Bratislava

e-mail: herdova.petra@fpharm.uniba.sk

V súčasnej dobe sa čoraz väčšia pozornosť venuje hydrogélom, ktoré sa stali medzi pacientami veľmi obľúbené nielen z hľadiska ľahkej aplikácie, možnosti aplikácie kedykoľvek v priebehu dňa, nakoľko nezanechávajú mastný pocit a rýchlo sa vstrebávajú, ale aj vďaka minimálnym nežiadúcim účinkom.

Pomocné látky umožňujú formuláciu lieku do liekovej formy, určujú jeho vlastnosti a ovplyvňujú biologickú dostupnosť liečiva. Pri príprave hydrogélom majú významnú úlohu pomocné látky zo skupiny humektantov. Humektanty (zvlhčovadlá) sú látky, ktoré zabraňujú tomu, aby sa zo systému stratila kvapalina. Zvyšujú rozpustnosť liečiva, rozdeľovanie v kožných lipidoch a uľahčujú difúziu.

Z terapeutického pohľadu je najdôležitejšou vlastnosťou schopnosť liekovej formy uvoľniť liečivo – liberácia, tak aby sa čo najrýchlejšie a v dostatočnej koncentrácii dostalo na žiadané miesto pôsobenia a vyvolalo farmakologickú odpoveď. Liberácia je prvou fázou procesu LADME, čím výrazne ovplyvňuje biologickú dostupnosť liečiva.

Cieľom tejto práce bolo hodnotenie vplyvu pomocných látok zo skupiny humektantov (glycerol a propylénglykol) na liberáciu liečiva chlórhexidín dihydrochloridu (CHX) z hydrogélom s obsahom kationového tenzidu ok-tadecyltrimetylámónium bromidu.

Hlavnou úlohou experimentálnej práce bolo stanoviť optimálne zloženie hydrogélom s ohľadom na liberáciu liečiva chlórhexidín dihydrochloridu (CHX). Chlórhexidín je povrchovo aktívna kationová zlúčenina, ktorá sa dobre viaže k opačne nabitým štruktúram bunkových povrchov, čiže na bunkové membrány patogénu, čím zvyšuje ich priepustnosť pre nízkomolekulárne látky. Spektrum účinku zahŕňa tak grampozitívne baktérie, ako aj baktérie gramnegatívne. Chlórhexidín pôsobí baktériostaticky (zastavuje množenie baktérií), až baktericídne (spôso-

buje zánik bakteriálnej bunky) v závislosti od aktuálnej koncentrácie, pričom baktericídna hladina je odlišná pre rôzne bakteriálne druhy. Chlórhexidín má tiež antimykotický a protívírusový účinok.

Pripravil sa chitosanový hydrogél s obsahom 0,1% CHX a tenzidu v koncentrácii 0,1% a prídavkami humektantov (5–20 %). Experimenty prebiehali v *in vitro* podmienkach. Na základe kumulovaných uvoľnených množstiev liečiva bola vyhodnotená jeho liberácia z hydrogélom.

Ako optimálny prídavok do hydrogélom bol vyhodnotený humektant – glycerol s obsahom 15 %, z tohto gélu sa uvoľnilo najvyššie percento liečiva CHX.

Literatúra

1. Vitková Z., Herdová P. Dermálne polotuhé lieky, Felia s.r.o., Bratislava, 2017.
2. Šubová M., Vitková Z. Pokroky vo farmácii, Sekcia III. Farmácia, 1. vyd. Bratislava: UK, 2008; 258–279.

PRÍPRAVA A HODNOTENIE MUPS TABLIET S MODIFIKOVANÝM UVOĽŇOVANÍM OPIOIDNÉHO ANALGETIKA

ŠTEFAN HUSÁR^{1,2}, BEÁTA VLADOVIČOVÁ¹,

KATARÍNA RUMLOVÁ², MIROSLAVA SÝKOROVÁ²

¹Saneca Pharmaceuticals a.s., Formulačný vývoj, Hlohovec

²Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

e-mail: stefan.husar@saneca.com

Pelety sú sférické, voľne tečúce mikročastice, ktoré sa v súčasnosti využívajú ako poloprodukt, ktorý sa transformuje na finálnu liekovú formu plnením do tvrdých želatínových kapsúl alebo zlisovaním do tabliet na perorálne použitie. Pelety, ktoré sú súčasťou MUPS („Multiple Unit Pellet System“) tabliet, môžu byť obalené alebo neobalené. Účinná látka sa tak môže nachádzať v jadre pelety alebo vo vrstvách, ktoré ju pokrývajú. MUPS tablety majú oproti konvenčným liekovým formám výhodu konzistentnej a regulovateľnej farmakologickej odpovede, ktorá súvisí s rovnomerným transportom a vyprázdňovaním mikropeliet. Tým je minimalizované riziko náhleho uvoľnenia celej dávky liečiva. Príspevok sa zaoberá prípravou a analytickým hodnotením MUPS tabliet pripravených zlisovaním obalených peliet s obsahom opiátového analgetika a antagonistu opioidných receptorov bez porušenia obalovej membrány. Táto membrána obsahuje hydrofóbny polymér etylcelulózu, ktorý zabraňuje okamžitému uvoľňovaniu liečiv a hrúbka tejto membrány zabezpečuje nepretržité uvoľňovanie účinných látok po dobu dvanástich hodín. Vyvíjané formulácie MUPS tabliet a peliet sa podrobili hodnoteniu fyzikálnych charakteristík podľa požiadaviek európskeho liekopisu, všetky skúmané vzorky vyhovovali predpísaným liekopisným parametrom a požiadavkám kladeným na výrobu násobných liekových foriem. Pomocou skenovacieho elektrónového mikroskopu VEGA3SEM sa hodnotila morfológia a celistvosť povrchu polymérnej membrány peliet, tvar a veľkosť častíc použitých liečiv. Touto metódou sa dokázalo, že jednotlivé pelety nie sú poškodené,

membrána je celistvá a nedochádza k vzniku nežiadúcej matricovej štruktúry. Na základe analýzy pomocou skenovacej elektrónovej mikroskopie je potom následne možné stanoviť optimálny lisovací tlak, ktorý nepoškodí membránu obalených peliet v MUPS tabletách, ako aj určiť vhodnú koncentráciu pufrovacích excipientov.

Dosiahnuté výsledky vznikli v rámci riešenia projektu „Výskum a vývoj farmaceuticky účinných látok stereoselektívnymi postupmi vrátane vývoja konečných liekových foriem“, ktorý je podporovaný Ministerstvom školstva, vedy, výskumu a športu SR v rámci poskytnutých stimulov pre výskum a vývoj zo štátneho rozpočtu v zmysle zákona č. 185/2009 Z. z. o stimuloch pre výskum a vývoj a o doplnení zákona č. 595/2003 Z. z. o dani z príjmov v znení neskorších predpisov.

BIODEGRADABLE NANOPARTICLES FOR INTRACELLULAR DELIVERY

JANA KUBAČKOVÁ, ONDŘEJ HOLAS

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové,
Charles University, Czech Republic
e-mail: kubackja@faf.cuni.cz

Current medicine is shifting towards specificity in delivery by modifications of dosage forms. One of the potent approaches are nanoparticles (NPs). This dosage form takes advantage of unique properties of nanoscale. Subcellular dimensions of nanocarriers enable their active or passive uptake by targeted cells and subsequently the action on the intracellular level. Required biocompatibility and biodegradability as well as desired flexibility towards modifications is to be found in poly(DL-lactide-co-glycolide) (PLGA). Properties of such NPs can be tuned in order to achieve the desired level of uptake by targeted cells and suitable release profile inside them.

The objective of this study is to prepare nanocarriers from PLGA that efficiently encapsulate a model drug. The parameters suitable for targeted intracellular delivery are investigated.

Appropriate carriers were prepared by nanoprecipitation method. Both linear and branched co-polymers were studied. Screening through a wide range of variables, such as type and concentration of stabilizers and organic solvent, in combination with different preparation methods was carried out. Particle size, polydispersity index and zeta potential as evaluated parameters confirmed stable nanoparticles. Formulations of NPs of desired properties were used to encapsulate a fluorescent dye that is also known to have its own pharmacological effect. Such properties represent an ideal model drug.

Hereby we present the relationship between the type of utilised polymeric material and stabiliser, which impact parameters of created NPs, such as size, zeta potential and encapsulation efficacy. Resulting NPs have a final size ranging between 150 to 300 nm and polydispersity indexes of acceptable values suitable for cellular uptake. These nanoparticulate parameters together with promising encapsulation efficacy ranging between 15% and 60% meet requirements for targeted drug delivery formulations.

VPLYV EXCIPIENTOV NA VLASTNOSTI TABLETOVINY A TABLET S OBSAHOM RASTLINNÉHO EXTRAKTU

DESANA MATUŠOVÁ¹, TIMEA RAFFAJOVÁ², IVANA POSPÍŠILOVÁ³, TERÉZIA HARŠANYOVÁ¹, KATARÍNA BAUEROVÁ^{1,4}

¹Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

²Lekáreň Timea, Senec

³Lekáreň Pod hradom s.r.o, Fiľakovo

⁴Slovenská akadémia vied, Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie, Bratislava
e-mail: matusova@uniba.sk

S problémom dysfágie (obťažného prehĺtania) sa najčastejšie stretávame pri pediatrických a geriatrických pacientoch¹⁾. Keďže je podávanie tablet a kapsúl týmto skupinám pacientov problematické a vedie často k zníženej účinnosti terapie, uplatnenie tu našli orodispergovateľné tuhé liekové formy, ktoré sa rýchlo rozpadajú v ústnej dutine. V tuhom stave sú stabilné, ale rýchlo sa dezintegrujú v ústach na roztoky alebo suspenzie. Medzi tieto liekové formy patria orodispergovateľné lyofilizáty (ODL), orodispergovateľné tablety (ODT), orodispergovateľné granuláty (ODG), orodispergovateľné filmy (ODF) a iné orodispergovateľné liekové formy (ODx). Okrem pediatrických a geriatrických pacientov sa využívajú aj v terapii pacientov s mentálnym postihnutím a sú vhodné aj pre ľudí, ktorí nemajú prístup k vode (napr. pri cestovaní)^{2, 3)}. Podľa Európskeho liekopisu sú orodispergovateľné tablety definované ako neobalené tablety určené na použitie v ústach, kde sa do 3 minút rozpadnú/rozpusť v slinách a následne sa ľahko prehltnú.

V rámci práce sa sledoval vplyv excipientov – rozvoľňovadiel na tokové vlastnosti tabletoviny, na mechanické vlastnosti tablet a na rozpad tablet. Pripravili sa tabletovinu rovnakého zloženia, líšiace sa len typom použitého rozvoľňovadla. Porovnávala sa kroskarmelóza (Ac-Di-Sol) a krosopovidón (Crossopovidone XL) v tabletovine na priame lisovanie a tiež v tabletovine granulovanej vlhkou cestou. Pre porovnanie sa pripravil aj šumivý granulát. Sledovali sa kvalitatívne parametre tabletovin a vylišovaných tablet, zvlášť so zreteľom na ich dostatočne rýchly rozpad. Na vybraných vzorkách sa overili zaužívané postupy hodnotenia tablet paralelným meraním na modernejších prístrojoch. Pri porovnaní kroskarmelózy a krosopovidónu sa pre dané zloženie tabletoviny ukázal ako výhodnejší krosopovidón. Tablety pripravené granuláciou vlhkou cestou s krosopovidónom ako rozvoľňovadlom mali zo sledovaných vzoriek najlepšie mechanické vlastnosti a najrýchlejší rozpad.

Literatúra

1. Lindgren S, Janzon L. Dysphagia: Prevalence of swallowing complaints and clinical finding. Med Clin North Am. 1993; 77, 3–5.
2. Velmurugan S, Vinushitha S. Oral disintegrating tablets: An overview. Int J Chem Pharm Sci 2010; 1(2), 1–12.
3. Preis M., Wortz C., Kleinebudde P., Breikreutz J. Characterization of oromucosal film preparations. Exp. Opin. Drug Deliv. 2013; 10, 1303–1317.

EVALUATION OF FLOW AND TABLET PROPERTIES OF BINARY MIXTURES OF MICROCRYSTALLINE CELLULOSE AND TRI-CAFOS® 200-7, A NEW TABLET LUBRICANT

PAVEL ONDREJČEK, ŽOFIE TRPĚLKOVÁ, PETRA SVAČINOVÁ, ONDŘEJ BEDNAŘÍK, ZDEŇKA ŠKLUBALOVÁ
Charles University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Czech Republic
e-mail: ondrp3aa@faf.cuni.cz

Tablets are the most commonly used dosage form and the optimal flow properties of the tableting mixtures must be ensured during their preparation. Otherwise, some serious problems in the die filling may occur leading to the decrease in quality of the final product. The addition of lubricants and/or glidants, e.g. Magnesium stearate, into the tableting mixtures can improve the flow properties. In this work a new, tricalcium phosphate based lubricant TRI-CAFOS® 200-7 was studied and compared with the magnesium stearate.

Both additives were mixed in the 0.1 and 0.5% concentration with the microcrystalline cellulose Avicel® PH-200 used as a model filler. The particle size distribution and the shape of used substances were characterized. The flow properties of microcrystalline cellulose and all tableting mixtures were evaluated using the flow rate through an orifice method. The compaction process of these mixtures was described using the force-displacement method¹⁾. Subsequently, the tensile strength²⁾, friability and disintegration time according to the Pharmacopoeia were evaluated in the prepared tablets.

The results showed that both lubricants can improve the mass flow rate of tableting mixtures at similar level; the differences between both lubricants in the concentration of 0.1% were statistically (ANOVA, $\alpha = 0.05$) insignificant. However, the values of elastic energy obtained from the force-displacement measurement showed different behaviour of the used lubricants. Particularly, the elastic energy decreased in the case of the TRI-CAFOS® 200-7 mixtures. This greatly influenced the properties of tablets, especially their radial strength and friability. The tablets containing TRI-CAFOS® 200-7 were much stronger than that ones with magnesium stearate and the friability of tablets was lower than that without lubricant or with the addition of magnesium stearate. Finally, the tablets containing TRI-CAFOS® 200-7 disintegrated much faster.

In general, the results proved that a new tablet lubricant TRI-CAFOS® 200-7 affects flow properties of tableting mixture similarly to magnesium stearate. The commonly known adverse effects of lubricants, e.g. decrease of tablet hardness, increase of friability or extending of disintegration time, were less pronounced with TRI-CAFOS® 200-7 than in magnesium stearate. Taking into account its lower dusting and easier powder handling, TRI-CAFOS® 200-7 seems to be a promising lubricant for the future use in the pharmaceutical industry.

This study was supported by the Funding Agency of Charles University under Grant No. SVV 260 401.

References

1. **Ragnarsson G.** Force-displacement and network measurements. In *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. Alderborn G., Nyström C. (eds.) New York, NY, USA: Marcel Dekker, Inc. 1995; 77–97.
2. **Fell J. T., Newton J. M.** Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1970; 59(5), 688–691.

STANOVENIE REZÍDUIÍ KOVŮ V LIEKŮCH S OBSAHOM AMLODIPÍNU

MIROSLAVA SÝKOROVÁ¹, EMIL HAVRÁNEK²,
EVA SEDLÁROVÁ¹, TÍMEA ŠUHAJDOVÁ¹, ŠTEFAN HUSÁR¹

¹Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

²Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava
e-mail: sykoroval@uniba.sk

Európska lieková agentúra prijala pokyn, ktorý sa týka rezíduí kovových katalyzátorov alebo kovových reakčných činidiel, ktoré sa môžu vyskytovať v látkach pre farmaceutické použitie. Predpísané sú limity kovov, ktoré v nich môžu byť prítomné. Európsky liekopis aplikuje tento pokyn na všetky látky pre farmaceutické použitie bez ohľadu na to, či majú, alebo nemajú svoj liekopisný článok. Rezíduá kovov sú hodnotené z hľadiska ich možného rizika pre ľudské zdravie a sú rozdelené do 3 tried: kovy triedy 1 – kovy s významným bezpečnostným rizikom (1A – Pt, Pd, 1B – Ir, Rh, Ru, Os, 1C – Mo, Ni, Cr, V), kovy triedy 2 s nízkym bezpečnostným rizikom (Cu, Mn) a kovy triedy 3 s minimálnym bezpečnostným rizikom (Fe, Zn). Expozičné limity sú uvádzané pre jednotlivé typy podania – parenterálne, perorálne a inhalačné ako PDE (μg alebo ng na deň) a koncentrácia ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$). Doporučené metódy stanovenia rezíduí kovov podľa platného liekopisu sú ICP-MS a ICP-AES. Okrem nich na stanovenie každého z rezíduí kovov môže byť použitá vhodná a validovaná metóda, pri ktorej bude zabezpečená špecifita stanovenia pre každý prvok, napr. AAS. Ak sa vyskytujú iba rezíduá kovov triedy 2 alebo 3 môže byť použitá nešpecifická metóda. Limit pre rezíduá kovu v látke pre farmaceutické použitie môže byť nahradený limitom pre rezíduum tohto kovu v konečnom lieku.

Práca sa zaoberá stanovením rezíduí kovov v liekoch s obsahom účinnej látky amlodipín röntgenofluorescenčnou spektrometriou (XRF). Uvedená metóda umožňuje identifikáciu a stanovenie kovov zo všetkých tried bezpečnosti pri vhodne zvolenej energii zdroja žiarenia na excitáciu vzorky. Analyzované boli lieky Norvasc, Agen, Amilostad, Amlopin S, Amlodipin Ratiopharm, Genam a Tenox. Vzorky boli pripravené rozdrvením a zhomogenizovaním tablet liekov a zlisovaním do tablet vzoriek pre vlastnú analýzu. Na excitáciu vzoriek bol použitý rádionuklidový zdroj ²³⁸Pu ($A = 1100 \text{ MBq}$, $E = 12 - 22 \text{ keV}$, $T_{1/2} = 86,4$ roku), polovodičový detektor Si/Li a mnohokanálový analyzátor ORTEC® so softvérom MAESTRO®-32. Excitácia s ²³⁸Pu umožňuje identifikáciu a stanovenie prvkov z triedy 1C – Ni, Cr, V, z triedy 2 – Cu, Mn a z triedy 3 – Fe, Zn na základe ich energetických línii K_{α} .

V spektrách vzoriek boli identifikované prvky Ca, Mn, Fe, Cu, Zn a Pb. Pre stanovenie obsahu prvkov Fe, Cu, Zn a Pb boli pripravené série štandardov so stúpajúcou koncentraciou prvkov, pričom bol eliminovaný vplyv vápnika, ktorý menil absorpčné vlastnosti matrice pri vlastnom stanovení rezíduí. Z nameraných údajov boli zostrojené kalibračné krivky, ktoré boli použité na výpočet obsahu Fe, Cu, Zn a Pb.

Obsah Fe vo vzorkách sa pohyboval v rozmedzí 5,61–28,11 µg, Cu 4,10–8,44 µg, Zn 1,00–4,06 µg v tablete. Obsah Pb bol u väčšiny vzoriek pod jeho medzou detekcie 0,74 µg v tablete.

Pre identifikáciu a stanovenie kovov triedy bezpečnosti 1A – Pt, Pd, 1B – Ir, Rh, Ru, Os a kovu Mo z triedy 1C by bol vhodný rádionuklidový zdroj ^{109}Cd , alebo pre celú energetickú oblasť použiť na excitáciu RTG trubicu.

HODNOTENIE VPLYVU PROMOTOROV PERMEÁCIE NA *IN VITRO* A *EX VIVO* UVOĽŇOVANIE TRETINOÍNU

MIROSLAVA ŠPAGLOVÁ¹ ANDREA GEJDOŠOVÁ² MÁRIA ČUCHOROVÁ¹ LENKA STARÝCHOVÁ¹ KLÁRA GARDAVSKÁ¹

¹Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

²Lekáreň Azitea, Dolný Kubín

e-mail: spaglova@fpharm.uniba.sk

Koža, najväčší orgán ľudského tela, sa považuje za prirodzenú ochrannú bariéru pred pôsobením exogénnych faktorov prostredia, nadmernou stratou vody a iných esenciálnych zložiek z organizmu, ale aj ako sľubná vstupná brána a cieľový orgán topicky aplikovaných liečiv. V snahe zlepšiť biologickú dostupnosť a zväčšiť škálu topicky a transdermálne aplikovaných liečiv je v súčasnosti obrovský záujem o skúmanie nových možností zvýšenia permeácie liečiva do kože. Do popredia sa dostávajú chemické a fyzikálne urýchľovače penetrácie (tzv. *promotory*), mikroemulzie či mnohé vezikulárne a nanonosičové systémy.

Mikroemulzie, disperzie dvoch navzájom nemiešateľných kvapalín, stabilizované povrchovo aktívnymi látkami – tenzidom a kotenizidom, majú výborné predpoklady ako nosiče liečiv hlavne pre ich vysokú solubilizačnú kapacitu, transparentnosť, jednoduchú prípravu, termodynamickú stabilitu a vysokú difúziu a absorpčnú rýchlosť po aplikácii *in vivo* i pre možnosť cieľovej terapie.

Experimentálna štúdia hodnotí vplyv mikroemulzie na uvoľňovanie tretinoínu z gélového základu alginátu sodného. Liečivo sa využíva najmä v terapii *acne vulgaris*. Tretinoín bol solubilizovaný v mikroemulzii, Transcutol[®], príp. referenčnom rozpúšťadle – etanole a následne dispergovaný v gélovom základe. Na liberáciu tretinoínu v podmienkach *in vitro* sa použila semipermeabilná dialyzačná membrána Spectra/Por[®] a na permeáciu v *ex vivo* podmienkach vypreparovaná koža izolovaná z ucha prasťa. V uskutočnených experimentoch sa na hodnotenie liberácie použil difúzny liberačný prístroj s Franzovými komôrkami. Koncentrácia uvoľneného liečiva bola stanovená spektrofotometricky.

Pri topickej aplikácii tretinoínu, podobne ako aj iných liečiv v lokálnej terapii *acne vulgaris*, je dôležité a žiaduce, aby sa liečivo po penetrácii cez vrstvu *stratum corneum* v najvyššej miere dostalo do nižších vrstiev kože, ale aby nedochádzalo k jeho prestupu do systémovej cirkulácie. Po vykonaní *ex vivo* permeačných skúšok bolo v macerate použitých koží spektrofotometricky stanovené depozitné množstvo tretinoínu. V koži, cez ktorú permeovalo liečivo solubilizované v mikroemulzii bolo množstvo kumulovaného liečiva o 30 % nižšie ako v koži, cez ktorú permeovalo liečivo z referenčného gélu a v prípade použitia Transcutolu[®] až o 34,64 % menšie množstvo liečiva ako v prípade referenčnej vzorky.

Na základe výsledkov *in vitro* a *ex vivo* experimentov možno zhodnotiť, že ako najvýhodnejší promotor permeácie pre tretinoín sa ukazuje práve etanol, použitý v referenčných vzorkách, pretože najvyšší depozit liečiva v koži bol zaznamenaný po aplikácii gélovej vzorky s obsahom tretinoínu solubilizovaného v etanole.

Práca bola podporená grantmi Farmaceutickej fakulty FaF/33/2016 a FaF/33/2017.

THE CHARACTERIZATION OF FLOW AND COMPACTION PROPERTIES OF CELLETS, A PROMISING CARRIER FOR DRUG DELIVERY

ŽOFIE TRPĚLKOVÁ, HANA HURYCHOVÁ,

PAVEL ONDREJČEK, ZDEŇKA ŠKLUBALOVÁ

Charles University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Hradec Králové, Czech Republic

e-mail: trpelkoz@faf.cuni.cz

Pellets have become more and more popular in pharmaceutical technology as the universal drug carriers. Due to their spherical shape, smooth surface and the narrow particle size distribution, pellets are considered to be ideal for further technological processing. The active substance can be a part of the pellet core, included into a coat or even attached by the adhesive forces on their surface during the formation of interactive mixtures.

This study focuses on the detailed characterization of pellets made of microcrystalline cellulose. These celleds combine all good properties for further pharmaceutical manufacturing such as an inertness, high stability and a low friability. The various particle size celleds are commercially accessible; this work deals with Celleds[®] 100 having most of particles in a range of 100–200 µm¹). The particle size distribution, the moisture content and the shape of celled particles were characterized. The flow properties were determined using the standard pharmacopoeial methods: the bulk and tapped density, Hausner ratio, compressibility index, the angle of repose (AOR), the flow rate through an orifice, and the dynamic flow parameters in a rotating drum. The compaction characteristics were described by the force displacement method²). Consequently, the radial strength³) and the friability of the prepared tablets were evaluated.

The results showed that Cellets® 100 have medium particle size of 143 µm, narrow size distribution (span 0.5), and excellent to very good flow properties (AOR = 29°). The particles showed slumping avalanche behaviour with the low energy input for the avalanche. Also, the total energy of the compaction process was low. Unfortunately, the low radial strength and the high friability of the compacts (tablets) were observed. This makes the use of Cellets® 100 themselves as a tablet filler impossible. In order to utilize the excellent flowability properties of the cellets particles as the drug carriers in the production of tablets, the combination with the other additives, e.g. those with high plasticity such as microcrystalline cellulose, is necessary when achieve a mixture with the optimal compaction properties.

This study was supported by the Funding Agency of Charles University under Grant No. 322315/2015 and the Funding Agency of Charles University under Grant No. SVV 260 401.

References

1. Cellets® Pellets from microcrystalline cellulose – Product brochure. http://www.cellets.org/download/cellets_english.pdf (accessed 24. 8. 2017).
2. Ragnarsson G. Force-displacement and network measurements. In Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Alderborn G., Nyström C. (eds.) New York, NY, USA: Marcel Dekker, Inc. 1995; 77–97.
3. Fell J. T., Newton J. M. Determination of tablet strength by the diametral-compression test. Journal of Pharmaceutical Sciences 1970; 59(5), 688–691.

ŠTÚDIUM VPLYVU ENHANCEROV NA LIBERÁCIU CHLÓRHEXIDÍNU Z HYDROGÉLOV

ZUZANA VITKOVÁ¹, PETRA HERDOVÁ¹,

JARMILA OREMUSOVÁ², L'UBICA POLÁKOVÁ³

¹Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

²Katedra fyzikálnej chémie liečiv, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

³Lekáreň River park, Bratislava

e-mail: herdova.petra@fpharm.uniba.sk

Liberácia liečiva z liekovej formy je začiatočná fáza jeho pohybu v organizme – farmakokinetiky. Má dominantný vplyv na ďalšie fázy LADME, ktoré nasledujú po liberácii

a ktoré sa iniciujú ako dôsledok reakcie organizmu na uvoľnené liečivo. O charaktere kinetiky absorpcie, distribúcie, metabolizmu a exkrécie rozhoduje pomer medzi rýchlosťou liberácie z liekovej formy a rýchlosťou absorpcie liečiva z miesta aplikácie. V prípade dermálnych polotuhých liekov sa jedná o liberáciu, penetráciu a permeáciu. Formulácia liečiva do liekovej formy okrem iného spočíva vo vhodnej voľbe pomocných látok. Použité pomocné látky, ich druh a koncentrácia môžu ovplyvniť nielen vlastnosti lieku, ale aj jeho terapeutický účinok. Medzi pomocné látky používané pri príprave hydrogélů patria gélotvorné látky, rozpúšťadlá, humektanty a enhancery.

V príspevku hodnotené enhancery penetrácie pôsobia ako urýchľovače absorpcie. Sú to látky podporujúce prienik liečiva do hlbších vrstiev kože. V príspevku sa hodnotí vplyv kationového tenzidu (oktadecyltrimetylamónium bromidu) použitého v koncentrácii pod a nad kritickou micelárnou koncentráciou a enhanceru zo skupiny alkoholov – propanolu o rozdielnych koncentráciách (5–20 %). Je treba zdôrazniť, že v dermatologikách sa podporuje len prienik liečiva do kože, nie do podkožia a ku krvným kapilám. To je prípustné len u liekov transdermálnych.

Cieľom tejto práce bolo stanoviť optimálne zloženie hydrogélu s ohľadom na liberáciu liečiva chlórhexidín dihydrochloridu (CHX). Použité liečivo chlórhexidín dihydrochlorid patrí medzi jedno z najpoužívanejších dezinficiencií a antiseptík na Slovensku aj vo svete. U nás je registrovaných viacero liekov s jeho obsahom.

V experimentálnej časti práce sa pripravil chitosanový hydrogél (CHIT) s obsahom 0,1% chlórhexidínu dihydrochloridu a kationového tenzidu (oktadecyltrimetylamónium bromidu) v koncentrácii 0,1% a 0,5%. Hodnotil sa tiež vplyv koncentrácie enhanceru – propanolu (PRO) na liberáciu liečiva z hydrogélů. Experiment sa realizoval v podmienkach *in vitro* pri teplote 30 °C. Liberácia liečiva bola vyhodnotená počas 240 min na základe jeho kumulovaných uvoľnených množstiev. Z experimentálnych výsledkov bolo stanovené optimálne zloženie hydrogélu: 2,5% CHIT + 0,1% CHX + 0,1% tenzid + 5% PRO. Z tohto hydrogélu sa uvoľnilo najvyššie percento liečiva CHX. Zvyšovanie koncentrácie PRO vo vzorkách hydrogélů malo za následok spomalenie uvoľňovania liečiva CHX z hydrogélů s obsahom kationového tenzidu použitého v koncentrácii pod a nad kritickou micelárnou koncentráciou.