

SOUHRNÝ PŘEDNÁŠEK

Pracovní deň Technologickej sekcie Slovenskej farmaceutickej spoločnosti Liekové formy súčasnosti (a budúcnosti) – násobné liekové formy, transdermálne liekové formy Bratislava, 20. septembra 2011

Dopoludňajší program Pracovného dňa Technologickej sekcie Slovenskej farmaceutickej spoločnosti bol zameraný na násobné liekové formy – Multiple Unit (pelety, mikro- a nanočastice), najmä na ich prípravu. Popoludňajší program sa týkal transdermálneho prechodu liečiv vrátane liekových foriem typu transdermálnych náplastí dostupných v našich lekárňach.

PharmDr. Desana Matušová, PhD.
Ústav farmácie SZU Bratislava
e-mail: desana.matusova@szu.sk

Prednášky

NANOFORMY V LIEKOVÝCH FORMÁCH

ŽABKA M.
Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie
e-mail: zabka@fpharm.uniba.sk

Nutnosť dodať liečivo pacientovi efektívne s minimom vedľajších účinkov ako i terapia niektorých vážnych chorôb súčasnosti, ako sú napr. rakovinové ochorenia a AIDS, núti farmaceutický výskum k vývoju nových liekových foriem a terapeutických systémov.

Pozornosť pútajú najmä aplikačné systémy veľkosti nanorozmerov ako sú mikroemulzie, lipozomy a nanočastice, najmä pre možnosť cielenej biodistribúcie liečiva a aplikáciu vo vode ťažko rozpustných liečiv.

Zmenšenie liekovej formy do veľkosti nanorozmerov má za dôsledok značné zväčšenie jej povrchu, čo má za následok zvýšenie rozpustnosti a rýchlosti uvoľňovania liečiva z liekovej formy. Prejaví sa to vo zvýšenej biodostupnosti najmä vo vode ťažko rozpustných liečiv, v rýchlejšom nástupe účinku, znížení dávky liečiva, toxicity a znížení variability parametrov biodostupnosti medzi pacientmi, hlavne pri perorálne aplikovaných liekoch.

Ich veľkosť umožňuje potenciálne využitie ako liekovej formy, ktorá je schopná priviesť liečivo do cieľového orgánu, tkaniva, bunky – na miesto jeho interakcie s organizmom.

V práci sa stručne charakterizujú a porovnávajú jednotlivé typy, vlastnosti, zloženie a funkcia najviac skúmaných nanočasticových aplikačných systémov, ako sú mikroemulzie, lipozomy, polymérové a lipidové nanočastice, niozomy, farmakozomy. Uvedené sú ich fyzikálno-chemické charakteristiky, zloženie, metódy prípravy, formulačné aspekty vo vzťahu k liečivám, analyzujú sa možnosti ich použitia vzhľadom k riadenému uvoľňovaniu liečiv a ich cielenej biodistribúcii. Uvedené sú príklady liekov v terapeutickú praxi, ich výhody aj limitujúce faktory ich použitia.

Opísané sú najnovšie typy nanomateriálov, ktoré sú výsledkom mohutného rozvoja nanotechnológií v ostatných rokoch, ako sú uhlíkové nanoštruktúry – nanorúrky a sférické fullerény, dendriméry na báze akrylátov a oxidy kovov. Uvedené sú ich možnosti použitia i toxikologické aspekty.

Analyzované sú možnosti cielenej biodistribúcie liečiv – targetingu.

PRÍPRAVA NÁSOBNÝCH LIEKOVÝCH FORIEM

VLADOVIČOVÁ B.¹, VITKOVÁ M.², KORMANOVÁ V.¹, PÚCHLA K.¹

¹Zentiva a.s., Hlohovec,

²Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie

e-mail: beata.vladovicova@zentiva.sk

Jednou z formulačných možností perorálnych liekov s riadeným uvoľňovaním je retardeta na báze časticového

systému, ktorá modifikovaním vlastností mikročastíc umožňuje vytvoriť žiadaný liberačný profil liečiva. Mikročastice – pelety sú útvary s vysokou homogénnosťou obsahu, zložené len z liečiva, alebo z liečiva a pomocnej látky. Využívajú sa pri formulácii násobných liekových foriem, ktoré sú tvorené súborom mikročastíc. Pelety sa môžu vyrábať rôznymi technológiami, najčastejšie sa vo farmaceutickej praxi využíva extrúzia/sferonizácia, vrstvenie a rotačná aglomerácia.

Podstatou metód extrúzie a sferonizácie je tvarovanie peliet plastickou deformáciou. Zvlhčená zmes liečiva a pomocných látok sa tvaruje tlakom a otvormi prepážky extrúdra do dlhých povrazcov, ktoré sa vo sferonizéri pri kontakte s rotujúcim tanierom a stenami valca zaobľujú na sférické častice – pelety. Ďalšou možnosťou prípravy peliet je vrstvenie roztoku, suspenzie alebo prášku liečiva na neaktívne sférické častice. Liečivo a pomocné látky sú rozpustené alebo suspendované vo vhodnom rozpúšťadle. Kvapky roztoku alebo suspenzie sa rozprašujú na inaktívne jadrá a vďaka kohezívnym silám kvapalných mostíkov a prítomnosti spojiva pevne priľnú na povrch jadier. Pre vrstvenie sa používajú fluidné zariadenia, najčastejšie sa využíva zariadenie so spodným nástrekom, tzv. Wurster.

K najnovším metódam prípravy peliet vrstvením liečiva na inaktívne jadrá patrí rotačná aglomerácia, ktorá využíva fluidné centrifugálne zariadenie (rotačný granulátor) s tangenciálnym nástrekom. Princíp vrstvenia je podobný ako u zariadenia so spodným nástrekom, avšak v rotačnom granulátore jadrá vykonávajú kratší cyklický pohyb a častejšie sa dostávajú do oblasti nástreku, proces je efektívnejší.

Keďže u liekov s riadeným uvoľňovaním je účinok liečiva riadený polymérnou membránou, dôležitou pomocnou látkou sú funkčné polyméry tvoriace obal peliet. V súčasnosti je na trhu dostupné veľké množstvo rôznych typov polymérov, ktoré rôznym mechanizmom modifikujú uvoľňovanie liečiva. Podľa typu a rozpustnosti polyméru je možné pripraviť liekové formy s oneskoreným uvoľňovaním, predĺženým uvoľňovaním, ako aj využiť polymérne obaly ako ochranný film pred vlhkosťou a na potlačenie nepríjemnej chuti liečiva.

Obsah násobnej liekovej formy sa môže skladať z rôznych frakcií. Časť mikročastíc môže byť upravená tak aby sa liečivo rýchlo vstrebalo a vytvorilo tak minimálnu terapeutickú koncentráciu a ďalšie podiely tvoria mikročastice s modifikovaným uvoľňovaním liečiva. Formuláciou násobnej liekovej formy je možné dosiahnuť citlivú reguláciu prívodu liečiva do biofázy.

PRÍPRAVA TUHEJ LIEKOVEJ FORMY S OBSAHO M MIKROENKAPSULOVANÉHO ASTAXANTÍNU

TICHÝ E.¹, ŽABKA M.¹, SIČÁKOVÁ M.², HALENÁROVÁ A.¹, POTÚČKOVÁ M.¹, POTÚČKOVÁ L.³, ŠIMUNKOVÁ V.⁴

¹Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta,

Katedra galenickej farmácie

²Lekáreň Media, Bratislava

³Lekáreň Na poliklinike, Hlohovec

⁴Lekáreň Vitalita, Bratislava

e-mail: edotichy@yahoo.com

Astaxantín je jedným z xantofylov látok, ktoré spolu s karoténmi tvoria veľkú skupinu rastlinných farbív – karotenoidov. Vyskytuje sa v planktóne, riasach, vyšších rastlinách, v menšom množstve v niektorých hubách a baktériách. V zelených riasach druhu *Haematococcus pluvialis*, ktoré slúžia ako jeden z hlavných zdrojov astaxantínu v procese jeho priemyselnej izolácie, sa tvorí počas nepriaznivých období pre rast a vegetáciu: pri nedostatku živín, vody, pri intenzívnom slnečnom svete, teple alebo naopak počas chladných zimných období. Vďaka protektívnym vlastnostiam astaxantínu jednotlivé bunky rias dokážu v týchto nepriaznivých podmienkach prečkať v stave dormancie viac ako 40 rokov a po ich zlepšení sú schopné pokračovať v raste a vegetovaní opäť vo svojej zelenej forme.

Vďaka spolupráci viacerých pracovísk sa na pôde KGF FaF UK mohol realizovať vývoj prípravku – tablet s obsahom 5 mg karotenoidov v 1 tablete vyjadrených ako astaxantín. Ako zdroj účinnej látky bol použitý produkt spoločnosti Cyanotech Corp., USA s názvom BioAstin® Tablet Grade Beadlets. Ide o olejový extrakt z morských rias so štandardizovaným obsahom astaxantínu vo forme želatínových mikrokapsúl určený na prípravu tablet priamym lisovaním. V rámci laboratórneho vývoja tablet bolo pripravených viacero vzoriek, kde sa sledoval vplyv druhu a obsahu rôznych pomocných látok na vlastnosti konečnej liekovej formy. Optimálne vlastnosti tablet boli dosiahnuté s použitím mikrokryštalickej celulózy vo funkcii plniva a suchého spojiva, klzné vlastnosti tabletoviny boli upravené prídavkom koloidného oxidu kremičitého, jej antiadhezívne charakteristiky prídavkom stearanu horečnatého a vyhovujúca doba rozpadu tablet bola zabezpečená prítomnosťou zosieťovanej sodnej soli karboxymetylcelulózy vo funkcii rozvoľňovadla. Lisované boli dvojvypuklé tablety s priemerom 12 mm a deklarovanou hmotnosťou 500 mg. Po príprave tablet bolo mikroskopickým vyhodnotením potvrdené, že počas lisovania nedochádza k významnej deformácii a poškodeniu jednotlivých mikrokapsúl. Pripravená vzorka tablet bola zaradená do stabilného testu v obale sklená liekovka s plastovým uzáverom a bola skladovaná 9 mesiacov pri teplote 20–25°C v tme a relatívnej vlhkosti vzduchu 50–60 %. V určených časových intervaloch po 3., 6. a 9. mesiaci boli hodnotené kvalitatívne parametre tablet (vstup/9. mesiac): priemerná hmotnosť (502,5/500,4 mg), hmotnostná rovnorodosť (vyh/vyh), výška tablet (4,68/4,67 mm), odolnosť proti lomu (62,1/55,4 N), drobivosť (0,24/0,52 %), doba rozpadu (3:04/0:57 min:s). Súčasne bol hodnotený obsah astaxantínu spektrofotometricky (4,9/5,1 mg/1 tbl).

Záverom možno konštatovať, že v rámci vývoja boli pripravené tablety, ktorých kvalitatívne parametre vyhovovali počas celej sledovanej doby skladovania predpísaným požiadavkám.

NÁSObNÉ LIEKOVÉ FORMY

ŠUBOVÁ M.

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie
e-mail: margareta.subova@gmail.com

Dávkovacím režimom liekov 1. generácie, t.j. viackrát za deň, sa potrebná terapeutická koncentrácia na jednej strane prekročí, vystupujú sa vedľajšie účinky liečiva a na strane druhej zase hladina liečiva v krvi klesne pod potrebnú hodnotu, pacient je liečený nedostatočne. Okrem iného je liečivo v organizme distribuované nielen k miestam, kde má účinkovať, ale aj k orgánom a tkanivám, kde terapeuticky nepôsobí, ale znamená pre ne záťaž. Za účelom zjednodušenia systému aplikácie lieku a zníženia nežiaducich a vedľajších účinkov sa vyvinuli lieky 2. a 3. generácie. Liekmi 2. generácie sa označujú lieky s riadeným uvoľňovaním (controlled release – CR). Skupinu liekov s cieľným prívodom (targeted delivery – TD) a biodistribúciou liečiva tvoria lieky 3. generácie. Riadené (modifikované) uvoľňovanie zahŕňa predĺžené, pulzné a oneskorené uvoľňovanie liečiva¹⁻³⁾.

Predĺžené uvoľňovanie liečiva možno zabezpečiť liekovou formou typu matrice alebo zásobníka. Ako matrica s predĺženým uvoľňovaním funguje tableta – jednotková lieková forma (unit dosage form), riadiaci polymér je rozptýlený v celej tablete. Vhodný obal použitý na potiahnutie tablety napomáha riadiť uvoľňovanie liečiv. Zásobníkový systém je tvorený jadrom (liečivo) a obalom (riadiaci polymér).

Charakter matricových alebo zásobníkových systémov majú aj liekové mikroformy – pelety, granulát, mikrokapsuly, mikrosféry, nanokapsuly a nanosféry, ktoré naplnené zvyčajne v tvrdých želatínových, resp. iných kapsulách alebo lisované do tabliet, tvoria násobnú liekovú formu (multiple dosage form). Keď sa perorálne podaná násobná lieková forma dostane do žalúdka, rozpadne sa na jednotlivé častice, z ktorých prebieha potom liberácia liečiva. Výhodou je ľahký prechod týchto častíc do tenkého čreva, nezávisle od motility žalúdka.

Literatúra

1. **Vitková Z.:** Úvod do farmakokinetickej analýzy, 1. vyd. Bratislava: STU 2002; 121 s.
2. **Vitková Z.:** Analýza kinetiky uvoľňovania liečiva z aplikačnej formy. *Lékař a technika* 2001; 32, 35–37.
3. **Vitková Z.:** Súčasnosc' a budúcnosc' riadeného transportu liečiva do organizmu. *Čes. a slov. Farm.* 2005; 54, 11–16.

Práca vznikla za podpory grantu VEGA 1/0024/11.

TECHNOLOGICKÉ ASPEKTY RIADENÉHO TRANSPORTU LIEČIVA

VITKOVÁ Z.

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie
e-mail: vitkova@fpharm.uniba.sk

Súčasťou vývoja nových liekových foriem je vývoj netradičných spôsobov transportu liečiva do organizmu. Hybnou silou intenzívneho vývoja v oblasti nových technológií sú nové poznatky z molekulárnej biológie, chémie a lekárskej vied. Významné miesto patrí transdermálnej a parenterálnej aplikácii, pri ktorej sa obchádza nepriaznivý vplyv GIT-u a metabolizácie v pečeni. Transdermálna aplikácia ponúka možnosť dlhodobej a riadenej dodávky liečiva, ale aj významné zvýšenie pohodlia pacienta. Zásadný problém pri transdermálnej aplikácii je prekonanie hlavnej kožnej bariéry – *stratum corneum*. Experimentálne bolo potvrdené pravidlo 500 Daltonov (Da), podľa ktorého cez *stratum corneum* prenikajú pasívnou difúziou liečivá menšie ako 500 Da. Je ale žiaduce, aby aj väčšie molekuly boli aplikovateľné transdermálne.

Vývoj prebieha v troch smeroch:

- vývoj *chemických enhancerov* transportu liečiva,
- vývoj *nových fyzikálnych enhancerov* – elektroporéza, sonoforéza, fotomechanické vlny, mikroihly pre perforáciu *stratum corneum*, nastreľovacie metódy a pod.,
- vývoj *inteligentných mikrosystémov na báze tzv. Bio-MEMS* schopných riadiť uvoľňovanie na základe okamžitého stimulu z bioprostredia. Významnú úlohu zohrávajú aj responzívne hydrogély. Aplikujú sa buď priamo na kožu, alebo ako riadené inteligentné mikroventily, ktoré dlhodobo riadia transdermálny transport liečiva na základe okamžitého stavu pacienta.

Prednáška podáva prehľad moderných technológií riadenej a cielej aplikácie liečiva.

Práca vznikla za podpory grantu VEGA 1/0024/11.

PREDKLINICKÉ A KLINICKÉ ASPEKTY FORMULÁCIE A POUŽITIA TRANSDERMÁLNYCH TERAPEUTICKÝCH SYSTÉMOV

DRÁFI F., BAUEROVÁ K.

Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie SAV, Bratislava
e-mail: frantisek.drafi@savba.sk

Koža, najväčší orgán tela, je nielen ochranná bariéra voči mechanickým, chemickým, mikrobiálnym a fyzikálnym vplyvom, ale aj možným miestom pre lokálnu a tiež systémovú aplikáciu vybraných liečiv. Lieková forma – transdermálny terapeutický systém (TTS), je nenahraditeľná v určitých indikáciách ako napr. fentanylové náplaste pre liečbu onkologickej bolesti. Liečivo apliko-

vané prostredníctvom TTS musí spĺňať určité kritériá ako: rozpustnosť v tukoch, molekulová hmotnosť liečiva, vhodné farmakologické vlastnosti a iné. Transdermálny prívod liečiva, ktoré spĺňa požadované kritériá, ponúka niekoľko výhod oproti konvenčným liekovým formám pre systémové podanie. Sú to najmä: zvýšenie biologickej dostupnosti vďaka predchádzaniu prvého prechodu pečenu, minimalizácia niektorých nežiadúcich účinkov ako napr. GIT nevoľnosť, bezbolestná aplikácia a možnosť riadeného uvoľňovania liečiva. Než sa TTS dostane do praxe musí prejsť niekoľkými štúdiami na viacerých testovacích systémoch. Jedným z prvých okrem iných aj tzv. „Franz Diffusion Cell system“, ktorý pozostáva z donorových komôrok inkubovaných pri rôznych teplotách a receptorových komôrok inkubovaných pri teplote tela. V klinickej praxi sú momentálne v literatúre popísané nasledujúce typy TTS: membránové jednovrstvové – liečivo v adhézne vrstve, membránové viacvrstvové – liečivo v adhézne vrstve, rezervoár/matrix – liečivo v zásobníku resp. matici a náplaste vaporizujúce liečivo. K najpredávanejším voľnopredajným TTS patria nikotínové (v EU schválené v roku 2007) ako aj TTS s obsahom diklofenaku sodného. Najdôležitejšími lekármi predpisovanými TTS sú opioidové s obsahom fentanyl alebo buprenorfínu. Z hormonálnych náplastí sú v liečbe osteoporózy a menopauzy dostupné hlavne estrogénové ako aj testosterónové a antikoncepcné TTS. Namiesto sublinguálnych a sprejových liekov sú na liečbu anginy pectoris veľmi vhodné TTS s obsahom nitroglycerínu. Skopolamínové TTS boli v roku 1979 použité ako prvé transdermálne lieky v liečbe kinetózy. Na liečbu príznakov urgentnej inkontinencie sa používa oxybutynín formou TTS. Rotigotín v TTS sa používa úspešne na liečbu príznakov Parkinsonovej choroby buď samostatne, alebo v kombinácii s L-dopa. Na Slovensku sú zatiaľ nedostupné TTS určené na liečbu hypertenzie s liečivami propranololom a klonidínom, antidepresívum – selegilín, metylfenydát na liečbu ADHD, ako aj vitamín B12 pre viaceré indikácie. Z novších prípravkov sú to alergény pre epikutánne testovanie na diagnostické účely a tiež rivastigmín v TTS pre liečbu príznakov Alzheimerovej choroby.

V predklinickom skúšaní sú TTS s viacerými liečivami, a to najmä antidiabetikum glíbenklamid, virostatikum zidovudín, antihypertenzívum atenolol a valsartan, ako aj COX-2 inhibítory celecoxib.

FYZIKÁLNE MOŽNOSTI OVPLYVNENIA TRANSDERMÁLNEHO PRECHODU LIEČIV

MATUŠOVÁ D.

Ústav farmácie SZU, Bratislava
e-mail: desana.matusova@szu.sk

Prechod liečiv cez pokožku, najmä cez stratum corneum je možné ovplyvniť aj rôznymi fyzikálnymi vplyvmi (oklúzia, pôsobenie tepla, ultrazvuku, laseru, abrázia vrstiev, mikroiňhy a metódy využívajúce elektrické pole). **Oklúziou** dosahujeme zadržiavanie vody v pokožke

(bránime jej odpareniu). Prichádza k nabobtnaniu pokožky a keratinocyty (bielkovinná zložka stratum corneum) sa stávajú priepustnejšími, čo priaznivo ovplyvňuje intracelulárnu cestu prechodu liečiv.

Pôsobenie tepla má za následok fluidizáciu lipidových zložiek dvojvrstvy a teda ovplyvnenie intercelulárnej cesty. Zároveň sa aplikáciou tepla zvyšuje cirkulácia v kapilárach, čo tiež napomáha prechodu liečiv. Takto sa prejavuje aj zápalový proces v mieste aplikácie (zvýšenie teploty, začervenanie – zvýšená cirkulácia). Zatiaľ čo akútny zápal spravidla podporuje prechod liečiv cez pokožku, pri chronickom zápale sa vplyvom patologických zmien tkanív môže prechod spomaľovať.

Obdobne účinkuje aj **ultrazvuk**, ktorým sa rozrušujú štruktúry dvojvrstvy. Prichádza k fluidizácii lipidovej zložky a po dlhšom pôsobení aj k zmenám bunkovej štruktúry, pri vysokej intenzite (terapia nádorov) môže dôjsť až k nekróze tkaniva. Pri fonoforéze sa používa ultrazvuk s frekvenciami od 20 kHz po 10 MHz, rozličnej intenzity a trvania, pričom sprievodným javom je zvýšenie teploty vplyvom uvoľneného tepla.

Metódy využívajúce elektrické pole sú **ionoforéza (iontoforéza)** – low voltage metóda, **elektroporácia** – high voltage metóda a ďalšie napr. **elektroinkorporácia, elektroosmóza, iontohydrokinéza**. Ionoforéza je vhodná pre liečivá s nábojom, pričom sa využíva potenciálový gradient, pri elektroporácii (a aj elektroinkorporácii) vznikajú vo vonkajšej vrstve pokožky a v bunkových membránach reverzibilné otvory – mikropóry, cez ktoré môžu vstupovať iónové aj neiónové zlúčeniny aj väčších rozmerov (v prípade elektroinkorporácie mikrosféry a lipozómy). Pri ostatných metódach prichádza vplyvom elektrického poľa k prúdeniu solventu, ktorým sú potom liečivá transportované.

Postery

HODNOTENIE LIBERÁCIE MINOXIDILU Z GÉLOV S OBSAHOM MIKROEMULZNÉHO SYSTÉMU

HUKELOVÁ M., ŽABKA M., STARÝCHOVÁ L., ČUCHOROVÁ M.

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie
e-mail: hukelova@fpharm.uniba.sk

V práci sa hodnotí vplyv mikroemulzií na liberáciu minoxidilu z gélov. Minoxidil je liečivo so systémovým antihypertenzným účinkom. Topicky sa aplikuje v nižších koncentráciách pri liečbe androgénnej alopecie. Normalizuje atrofický vlasový folikul, zlepšuje prekrvenie papilárneho tkaniva a urýchľuje zabudovanie aminokyselín do folikul. Je ťažko rozpustný vo vode, dobre rozpustný v metanole a propylénglykole. Jeho rozpustnosť v hydrofilných géloch môže zvýšiť prítomnosť mikroemulzie, a tým pozitívne ovplyvniť uvoľňovanie liečiva. Použitie mikroemulzie ako nosičového systému

minoxidilu môže zlepšiť účinnosť liečiva, čo umožní znížiť celkovú dávku liečiva, a tým minimalizovať možné vedľajšie účinky terapie, napr. pruritus, začervenanie, podráždenie, alergickú dermatitídu a pod. V štúdií boli použité dve rôzne mikroemulzie. Pre zlepšenie solubilizácie liečiva v samotnom géle sa použili vodno-etanolové a propylénglykolové gély. Do gélov sa vmiestalo zodpovedajúce množstvo mikroemulzie s rozpušteným minoxidilom. Porovnávacie gély obsahovali len liečivo rozpustené v samotnom géle. Liberácia liečiva sa stanovovala v podmienkach *in vitro* cez semipermeabilnú membránu a množstvo liečiva sa vyhodnotilo spektrofotometricky. Z výsledkov vyplýva, že mikroemulzia má vplyv na rýchlosť a množstvo uvoľneného liečiva. Jej pôsobenie značne ovplyvňuje výber gélu. Liberáčne krivky dokazujú, že mikroemulzia typu o/v s obsahom Tweenu 80 zlepšuje liberáciu minoxidilu z hydroxyetylcelulózového gélu, avšak samotný hydroxypropylmetylcelulózový a kombinovaný hydroxypropylmetylcelulózový a hydroxyetylcelulózový gél uvoľňuje minoxidil lepšie bez prítomnosti mikroemulzie.

Výskum bol podporený grantom FaF UK /39/2011.

VPLYV RÔZNYCH DISOLUČNÝCH MÉDIÍ NA LIBERÁCIU INDOMETACÍNU A PENTAKAÍNU Z HYDROGÉLU S OBSAHOM MIKROEMULZIE

ŠELIGOVÁ J., ŽABKA M.

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie
e-mail: seligova@fpharm.uniba.sk

V súčasnosti farmaceutický trh disponuje veľkým množstvom rôznych aplikačných systémov, z ktorých nemalý záujem priťahujú koloidné aplikačné systémy. Významné miesto medzi nimi patrí mikroemulziám. Dobre rozpúšťajú hydrofilné i hydrofóbne liečivá, ktoré môžu byť aplikované v tej istej mikroemulzii. Cieľovou formuláciou sa získavajú systémy umožňujúce zvýšenie biologickej dostupnosti účinných látok, rýchlejší nástup ich účinku, možnosť zníženia dávky a teda toxicity alebo vedľajších účinkov.

V práci sa skúma vplyv mikroemulzie typu o/v na liberáciu liečiv indometacínu a pentakaínu z hydrogélu a z jeho zmesi s mikroemulziou. Ako hydrogél bola použitá 2% Metolose 1500. Liberácia sa uskutočnila do dvoch rôznych disolučných médií a to tlmivého pufrovacieho roztoku, ku ktorému sa pridal 0,75% tenzid laurylsíran sodný. Experiment prebiehal v podmienkach *in vitro* s použitím semipermeabilnej membrány.

Výsledky ukázali, že v oboch skúmaných prostrediach pridanie mikroemulzie liberáciu liečiv nezvýšilo. Tenzid laurylsíran sodný zvýšil uvoľnenie indometacínu z čistého gélu a pentakaínu zo zmesi hydrogélu a mikroemulzie. Najvyššia hodnota liečiva 41,1 % bola zaznamenaná u 0,1% pentakaínu liberovaného z hydrogélu do čistého tlmivého roztoku.

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF MLV LIPOSOMES BY THIN FILM HYDRATION METHOD

KOUTSOULAS CH., ŽABKA M.

Comenius University in Bratislava, Faculty of Pharmacy, Department of Galenic Pharmacy
e-mail: koutsoulas@fpharm.uniba.sk

Background. Mycosis is an infection that affects a lot of people nowadays. To treat it, there are used antimycotics, a category of drugs that are lipophilic. The present work aims to investigate whether the bioavailability of the lipophilic drug terbinafine hydrochloride increases when this is incorporated into liposomal gels.

Methods. To achieve this, several series of liposomes were prepared, and incorporated into different types of gels. The liposomes were prepared with the phospholipid phosphatidylcholine, by the thin film hydration method. According to the protocol of this method, the phospholipid together with the lipophilic drug that is intended to be incorporated, is placed in a round bottomed flask (ratio drug/lipid 1 : 100), together with an organic solvent ($c = 100$ mg/ml). The flask is then connected to a rotary evaporator, in a water-bath which has a temperature above the transition temperature of the lipid. The flask rotates in a high speed and under reduced pressure. After evaporation of the whole quantity of the solvent, a thin film of the phospholipid is formed on the walls of the flask. This has to be uniformly formed, otherwise it should redissolved with organic solvent, and reformed. Upon formation of the film, it is then hydrated with the appropriate amount of aqueous solution or buffer in the desired concentration, and the suspension is sonicated, so that the film de-attaches the walls of the flask and liposomes form. Sonication also reduces the size of the liposomes leading to the formation of MLV liposomes. After sonication, the liposomal suspension is let in water-bath for about one hour, a procedure which is called annealing, so that liposomes arrange their structure. The liposomes are characterized according to their type, size, entrapment efficiency, and other properties of them. Following, a quantity of liposomes is incorporated in a gel by simple mixing, and the gel is placed on an incubator, where the liberation of the drug is measured *in vitro*.

Results. At this phase of the work, 8 samples of liposomes have been prepared. 4 of them loaded with Terbinafine hydrochloride, and 4 of them, empty. After visualization in SEM microscope, it was found that they are MLV liposomes of average size of 1100 nm. It was also noticed, that drug-loaded liposomes, are larger than the empty ones.

VPLYV MIKROEMULZIE NA LIBERÁCIU TERBINAFINU Z CHITÓZANOVÝCH GÉLOV

STARÝCHOVÁ L., ŽABKA M., HUKELOVÁ M., ČUCHOROVÁ M.

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie
e-mail: starychova@fpharm.uniba.sk

Vďaka svojej jedinečnej rozpúšťacej vlastnosti, mikroemulzie lákajú pozornosť, ako potenciálne systémy pre podávanie liekov, a to i ako nosiče pre lokálnu aplikáciu. Mikroemulzie, ako lieková forma, vykazujú priaznivé vlastnosti, ako termodynamickú stabilitu, spontánnu tvorbu, nulové povrchové napätie, optickú izotropiu, schopnosť sterilizácie filtráciou, vysokú kapacitu rozpúšťania.

Unikátny polymérny kationový charakter, gélotvorné a filmotvorné vlastnosti, spôsobili, že chitozán je v súčasnosti rozsiahlo skúmaný najmä pre jeho potenciálne využitie pri vývoji liekových nosičov. Chitozán v liekovej forme môže zlepšiť vstrebávanie a umožňuje riadené uvoľňovanie a považuje sa za formu podávania liekov, v ktorej sa pozornosť sústreďuje na zlepšenie jeho vstrebávania, riadené uvoľňovanie a bioadhezívne vlastnosti.

V práci sa skúmala mikroemulzia typu o/v, ako spôsob dermálneho podania ťažko rozpustného liečiva v chitozánovom géli. Boli stanovené podmienky prípravy topického gélového základu, v ktorom pomocou mikroemulzie bolo solubilizované ťažko rozpustné liečivo terbinafín. Ako gélový základ sa skúmali chitozánové gély. Fyzikálne a chemické vlastnosti formulovanej liekovej formy boli upravené, tak aby boli stabilné a prijateľné pre aplikáciu. Pripravené gélové disperzie liečiva v topickom liekovom základe s mikroemulziou typu o/v boli vhodné z hľadiska solubilizácie a reologických vlastností. Na základe výsledkov liberácie v podmienkach *in vitro* je táto mikroemulzia vhodná na spracovanie terbinafínu do chitozánových gélových disperzií v topickom liekovom základe.

Projekt bol podporený grantom FaF UK/40/2011.

VPLYV MIKROEMULZIE NA LIBERÁCIU TERBINAFINU Z KARBOPOLOVÝCH GÉLOV

ČUCHOROVÁ M., ŽABKA M., HUKELOVÁ M., STARÝCHOVÁ L.

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie
e-mail: cuchorova@fpharm.uniba.sk

Mikroemulzie ako disperzie vody, oleja a povrchovo aktívnej látky patria medzi nové liekové formy. Ich jedinečné vlastnosti – transparentnosť, termodynamická stabilita, z nich robia univerzálne nosiče liečiv. Vďaka svojemu zloženiu umožňujú inkorporovať hydrofilné aj hydrofóbne látky, čo sa využíva pri formulácii ťažko rozpustných liečiv. Jedným z takýchto liečiv je terbinafín. Patrí medzi antimykotiká, do skupiny syntetických alyl-

amínov. Je ťažko rozpustný vo vode, dobre sa rozpúšťa v etanole. Aplikuje sa perorálne (v dávke 250 mg alebo 500 mg) a topicky (v koncentrácii 1%).

V práci sa sledovalo uvoľňovanie terbinafínu z karbopolových gélov a vplyv mikroemulzie typu o/v na liečivo. Hodnotili sa karbopolové gély v 4 rôznych koncentraciách – 0,5%, 1%, 1,5% a 2%. Stanovila sa liberácia terbinafínu *in vitro*. So stúpajúcou koncentráciou karbopolu v géli sa zvýšilo uvoľňovanie terbinafínu. Prítomnosť mikroemulzie pozitívne ovplyvnila jeho liberáciu, bol pozorovaný mierny nárast uvoľneného terbinafínu v porovnaní s gémi bez obsahu mikroemulzie.

VPLYV GÉLOTVORNÝCH ZÁKLADOV NA LIBERÁCIU LIEČIVA Z GÉLOV

HERDOVÁ P., VITKOVÁ Z., KODADOVÁ A., ŽABKA M.

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie
e-mail: herdova@fpharm.uniba.sk

Hydrogély dosiahli významné postavenie v skupine dermálnych polotuhých liekov. Vďaka ich výhodným vlastnostiam – z hľadiska aplikácie sa stali obľúbenou liekovou formou pre pacientov.

Dominantnú úlohu pri formulácii liekovej formy majú pomocné látky. Pri príprave dermálnych polotuhých liekov - hydrogélův sú tu polyméry.

Vhodným výberom gélotvorného základu je možné ovplyvniť účinok lieku a liberáciu liečiva. Uvoľňovanie liečiv z dermálnych polotuhých liekov, medzi nimi aj z gélov, závisí od ich viskozity.

V príspevku sa hodnotil vplyv rôznych gélotvorných základov na uvoľňovanie liečiva z hydrogélův. Ako modelové liečivo bolo použité jedno z najpoužívanejších antiseptík v zubnom lekárstve – chlórhexidíniumdichlorid. Pripravili sa gély s liečivom na báze polymérov zo skupiny prírodných, upravených prírodných a syntetických polymérov o rôznej koncentrácii. Na základe tokových vlastností hydrogélův sa vyhodnotila ich stabilita bez a s liečivom. Obsah liečiva sa stanovil spektrofotometricky. Na základe priebehu tokových kriviek a liberácie liečiva sa stanovil vhodný gélotvorný základ pre formuláciu liečiva chlórhexidíniumdichlorid. Výsledky merania potvrdili, že optimálne vlastnosti dosiahol hydrogél s liečivom na báze upraveného prírodného polyméru.

Výskum bol podporený grantom VEGA č. 1/0024/11 a grantom FaF UK 2/2011.

ÚLOHA ENHANCEROV V DERMÁLNYCH POLOTUHÝCH LIEKOKH

KODADOVÁ A., VITKOVÁ Z., HERDOVÁ P., ŽABKA M.
Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra
galenickej farmácie
e-mail: kodadova@fpharm.uniba.sk

Tento príspevok rieši problematiku vplyvu enhance-
rov, t.j. exogénnych faktorov, na uvoľňovanie liečiva
z dermálnych polotuhých liekov.

Medzi dermálne polotuhé lieky patria masti, krémy,
gély, pasty, kataplazmy a liečivé obklady. V tomto prípa-
de sa použila ako lieková forma gély na báze chitosanu.
V práci bolo použité liečivo antiseptikum chlórhexidín,
ktoré zaraďujeme medzi liečivá kationového charakteru.

Predmetom štúdia boli pomocné látky zo skupiny
enhancerov – urýchľovačov penetrácie a permeácie –
kvartérne amóniové soli, t.j. pomocné látky s antimikro-
biálnym účinkom a viacsýtné alkoholy, ktoré sú ako
humektanty nevyhnutnou súčasťou hydrogéllov – zabra-
ňujú odparovaniu vody a vzniku xerogélu. Hodnotil sa
ich vplyv na uvoľňovanie modelového liečiva z hydrogél-
lov. Aby nedošlo k inkompatibilitám, boli použité
pomocné látky takisto kationového charakteru.

Makromolekulovou látkou bol chitosan. Je to kationo-
vý polymér. V mnohých smeroch patrí so svojimi vlast-
nosťami medzi výhodné polyméry. Je biodegradovateľný,
netoxický a kompatibilný. Aj samotný chitosan za urči-
tých podmienok vykazuje antimikrobiálnu aktivitu a je
nedráždivý enhancer.

Z tohto výskumu vyplynulo, že optimálne zloženie
hydrogéllov je nasledovné:

0,01% chlórhexidín + 2% chitosan + 0,1% Septonex.

Výskum bol podporený grantom VEGA č. 1/0024/11 a grantom FaF
UK 2/2011.

KOMPATIBILITA A STABILITA TPN ZMESÍ

LIŠČÁKOVÁ A.
Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra
galenickej farmácie
e-mail: liscakova@fpharm.uniba.sk

Vzhľadom na kvalitatívne požiadavky zmesí TPN
(Total Parenteral Nutrition) je stabilita zmesí nevyhnut-
ná. Musí byť splnená, aby sa AIO (All In One) systém
mohol podať pacientovi. Kombináciou jednotlivých
zložiek parenterálnej výživy sa rovnováha dovtedy
samostatných systémov mení. Táto zmena je prijateľná
v prípade, ak sú všetky komponenty navzájom farma-
kologicky, fyzikálne a chemicky kompatibilné a nedô-
jde k porušeniu stability. V prípade, ak by pri príprave
došlo k vzniku inkompatibilit, zmes sa pacientovi
nesmie podať. Okrem vlastného zloženia vaku, stabilitu
výrazne ovplyvňujú vonkajšie podmienky (predovšet-
kým vplyv svetla, tepla, prienik kyslíka cez obal, jeho
typ, v ktorom sa zmes nachádza) a tiež doba, počas ko-
rej na seba jednotlivé komponenty pôsobia v priebehu
podávania. Pokiaľ sa jedná o hromadne vyrábané zme-
si, vplyv majú podmienky skladovania a transportu
vakov s parenterálnou výživou. AIO sa pripravuje iba
z komponentov, ktoré majú overenú kompatibilitu
s ostatnými zložkami zmesi alebo ich kompatibilitu
deklaruje výrobca. V praxi sa z ekonomických dôvodov
často kombinujú komponenty farmaceutických firiem
navzájom alebo komponenty AIO komerčne vyrábané
(hlavne tukové emulzie, roztoky vitamínov) spoločne
s roztokmi pripravenými v podmienkach nemocničnej
lekárne (predovšetkým roztoky glukózy v rôznych kon-
centráciách).

Magistraliter pripravené systémy typu AIO prinášajú
flexibilné a individuálne ponímanie parenterálnej nutrič-
nej starostlivosti.

Predložená práca je orientovaná na technologické
aspekty prípravy TPN, hodnotenie chemickej, fyzikálnej
a mikrobiologickej stability, úlohy farmaceuta pri kon-
trole objednávok, oprave zloženia TPN po konzultácii
s lekárom a následne voľbe vhodnej technológie prípra-
vy z hľadiska stability a kompatibility všetkých zložiek
použitých pri príprave za obdobie 2 rokov v reálnom
prostredí OPSL NL DFNSP.

Výsledky sú vyhodnotené bežnými štatistickými
metódami PC (MS Word a MS Excel) v podobe tabuľko-
vých a grafických výstupov spolu s originálnymi objed-
návkami na TPN.