

## Vliv typu polymerové disperze na uvolňování diklofenaku sodné soli z obalených pelet

KREJČOVÁ K.<sup>1</sup>, RABIŠKOVÁ M.<sup>1</sup>, VETCHÝ D.<sup>1</sup>, TOMÁŠEK V.<sup>2</sup>, PROKOPOVÁ A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků

<sup>2</sup>Zentiva, a.s. Praha

Došlo: 27. května 2007 / Přijato: 28. června 2007

### SOUHRN

#### Vliv typu polymerové disperze na uvolňování diklofenaku sodné soli z obalených pelet

Obalené pelety si v nedávné době získaly značnou pozornost farmaceutického průmyslu, neboť představují relativně snadný způsob, jak dosáhnout řízeného uvolňování léčivých látek. Pelety vhodných jakostních parametrů s obsahem 40 % diklofenaku sodné soli se připravily rotační aglomerací. Jako obalový materiál se vybraly dvě odlišné vodné polymerové disperze – Surelease<sup>®</sup> a Eudragit<sup>®</sup>RS 30 D. Rychlost uvolňování léčivé látky se obecně s rostoucím množstvím naneseného obalu zpomalovala, nicméně disoluční profily pelet obalených ekvivalentním množstvím Surelease<sup>®</sup> nebo Eudragitu<sup>®</sup> RS 30 D se výrazně odlišovaly. Zatímco obalování Eudragitem<sup>®</sup> RS 30 D vedlo k tvorbě membrán účinně řídících uvolňování léčivé látky po dobu 24 hodin, při obalování vodnou disperzí ethylcelulosity vznikal nekvalitní film. Rychlejší uvolňování diklofenaku sodné soli z pelet opatřených ethylcelulosovým obalem by mohla vysvětlovat vyšší rozpustnost diklofenaku sodné soli v zásadité vodné disperzi ethylcelulosity a následná migrace účinné látky do formujícího se obalu a/nebo nedostatečné tepelné ošetření ethylcelulosového filmu. Výsledky této studie naznačují, že je vždy nutné zvážit možné interakce mezi obalem a obsaženou účinnou látkou a složení obalu se musí velmi pečlivě navrhnout.

**Klíčová slova:** obalené pelety – diklofenak sodná sůl – Surelease<sup>®</sup> – Eudragit<sup>®</sup> RS 30 D

Čes. slov. Farm.; 2007; 56, 190–199

### SUMMARY

#### The effect of polymeric dispersion type on the release of diclofenac sodium from coated pellets

Recently, coated pellets have gained attention of the pharmaceutical industry as they represent a relatively easy way leading to controlled drug release. Pellets of appropriate properties containing approx. 40 % of diclofenac sodium were prepared by roto-agglomeration. For the coating, two different aqueous dispersions (Surelease<sup>®</sup> and Eudragit<sup>®</sup>RS 30 D) were selected. Generally, the drug release rate slowed down as the coating load increased from 10 to 22 %. However, big differences between diclofenac sodium release from pellets coated with Surelease<sup>®</sup> and Eudragit<sup>®</sup>RS30D at equivalent coating loads were observed. Although Eudragit<sup>®</sup>RS 30 D provided membranes successfully controlling drug release over an extended period of 24 hours, the coating process with Surelease<sup>®</sup> led to a film of a very poor quality. Faster release from ethyl cellulose coated pellets could be explained in terms of a higher solubility of diclofenac sodium in alkaline aqueous dispersion of ethyl cellulose and its migration into the coat during the coating process and/or the unsatisfactory curing of the ethyl cellulose film. Therefore possible interactions between the coating and the drug should be always considered as suggested in this study.

**Key words:** coated pellets – diclofenac sodium – Surelease<sup>®</sup> – Eudragit<sup>®</sup> RS 30 D

Čes. slov. Farm.; 2007; 56, 190–199

*Má*

#### Adresa pro korespondenci:

PharmDr. Kateřina Krejčová  
Ústav technologie léků FaF VFU  
Palackého 1-3, 612 42 Brno  
e-mail: katerinakrejцова@yahoo.om

Nezbytným krokem ve vývoji peletové lékové formy s řízeným uvolňováním léčivé látky zásobníkového typu je proces obalování. Obecně lze říci, že se jedná o nanesení obalového materiálu na předem připravené aktivní pelety vhodných morfologických a mechanických vlastností. Nejčastější způsob výroby obalených pelet představuje obalování filmotvornými látkami. Nanesením polymerních látek ve formě jejich roztoku nebo vodné disperze se na povrchu pevných jader vytváří tenký, stejnoměrný, celistvý polymerový film<sup>1)</sup>, jehož tloušťka se zpravidla pohybuje mezi 10 a 100  $\mu\text{m}$ <sup>2)</sup>. Filmové obalování má na rozdíl od ostatních technik jen nepatrný dopad na velikost, tvar a hmotnost konečného produktu<sup>3)</sup>. Proces je méně náročný na čas i spotřebovaný materiál, dobře kontrolovatelný a vhodný pro automatizaci. Obalování se realizuje zpravidla pomocí fluidního zařízení, zejména se spodním nastříkovaním typu Wurster, a v upravených dražovacích bubnech<sup>4)</sup>.

V procesu se vyskytuje několik klíčových okamžiků. Jedním z nich je atomizace kapalné směsi filmotvorných látek. Velikost vznikajících kapek by měla být taková, aby nedošlo k jejich vysušení ještě před dosažením pevného povrchu pelety (jádra), tedy jevu podobnému technologii sprejového sušení<sup>5)</sup>. Optimum představují kapky o průměru 10–30  $\mu\text{m}$ . Kapky náhodně narazí na povrch některého jádra a za příznivých podmínek se rovnoměrně rozprostou po jeho povrchu. Úspěšnost nástřiku závisí na smáčivých vlastnostech kapalné směsi a smáčivosti obalovaných jader. Nastříkávání vrstev pokračuje, dokud se nevytvoří obal požadované tloušťky. Rychlost nástřiku se volí tak, aby vysušování nanesené vrstvy trvalo tak dlouho, aby ještě přilnula vrstva nová, ale aby se jádra nepřevlhčila a neslepovala<sup>6, 7)</sup>. V případě nanášení roztoku filmotvorné látky je vznik celistvého filmu spojen s tvorbou polymerního gelu, který se formuje po odpaření rozpouštědla<sup>8)</sup>.

Vodná koloidní disperze polymeru obsahuje kulovité částice polymeru zpravidla o průměru 200–300 nm. Obsah polymerních částic v nastříkované kapalině určuje její viskozitu<sup>6)</sup> a měl by se pohybovat v rozmezí 10 až 30 %<sup>9)</sup>. Podle metody jejich přípravy lze v zásadě rozlišit dvě základní kategorie: (pravé) latexy a pseudolatexy<sup>10)</sup>.

Pravé latexy se připravují řízenou polymerizací monomeru emulgovaného ve vodném prostředí. Monomery se mícháním rozptýlí ve vodě a vzniklá emulze se stabilizuje přidáním vhodného emulgátoru. Molekulovou hmotnost polymerových molekul ve vznikajícím latexu lze řídit koncentrací a rychlostí rozkladu přidaných iniciátorů polymerizace. Obsah monomerových zbytků je možné snížit optimalizací podmínek polymerizace a následnou destilací s vodní parou. Pseudolatexy se připravují z již polymerizovaných makromolekul přímým emulgováním, kdy se roztok polymeru v těkavém, s vodou nemísitelném organickém rozpouštědle (nebo směsi rozpouštědel) emulguje ve vodné fázi obsahující emulgátor. Organické rozpouštědlo se pak ze systému odstraní destilací s vodní parou<sup>10)</sup>.

Vytvoření kontinuálního filmu z vodné disperze polymeru na povrchu pevných jader je poměrně složitý děj, jež vysvětluje několik různých teorií. Ve vlhkém stavu se

polymer v disperzi vyskytuje jako řada oddělených částic. Odpařováním rozpouštědla z kapek se disperze zahušťuje a částice polymeru se k sobě vzájemně stále více přibližují a lépe lnou k povrchu jádra. Existence povrchového napětí na fázovém rozhraní kapalina – vzduch vede v povrchové vrstvě ke vzniku kapilárního tlaku. Ten stlačuje částice, čímž se z interpartikulárního prostoru vytlačuje přebytečná kapalina. Tento proces pokračuje, dokud kapalina nezůstane pouze v místech kontaktu jednotlivých částic polymeru. Ty se deformují a splývají dohromady za vzniku homogenního spojitého filmu<sup>2, 7)</sup>. Velikost kapilárního tlaku ( $P$ ) lze vyjádřit Laplaceovým vztahem  $P = 2\gamma/r$ , kde  $\gamma$  označuje povrchové napětí na fázovém rozhraní kapalina – vzduch a  $r$  je poloměr částic polymeru<sup>11)</sup>. Ze vztahu vyplývá, že zmenšením částic filmotvorné látky v disperzi se úměrně zvětšuje působení kapilárního tlaku, a proto bude z disperze s jemnějšími částicemi polymeru vznikat kvalitnější film<sup>4)</sup>. Tvorba filmu se naruší v okamžiku, kdy se rozpouštědlo z kapek polymerové disperze rychle odstraní, a to jednak odpařením, jednak vsáknutím do nitra jádra nebo spodnějších, dříve nanesených vrstev obalu<sup>7)</sup>. Pokud je povrch jader pórovitý, kapalná fáze mizí rychleji. Zkracuje se tak doba působení kapilárního tlaku, který je nezbytný pro splývání částic polymeru do souvislé vrstvy<sup>4, 7)</sup>. Nanášeli se filmotvorná látka rozpouštěná v organických rozpouštědlech, póry se vyplní a vyhladí již nanesením první vrstvy obalu<sup>12)</sup>. V případě obalování vodnou disperzí se však některé póry nemusí vůbec překrýt, a tak se naruší celistvost naneseného filmu<sup>9)</sup>, a tedy i kvalita konečného přípravku. Pro úspěšné dokončení koalescence filmu a pro odstranění zbytkového rozpouštědla je nezbytné po ukončení potahování částice vysušit<sup>6)</sup>, případně tepelně ošetřit.

Mnoho polymerů tvoří za normální okolní teploty a vlhkosti křehký lámavý film. Jeden z neúčinnějších způsobů, jak získat kvalitní obal bez defektů, zlomů nebo trhlin představuje použití zvláčňovadel (plastifikátorů). Zvláčňovadla ovlivňují především mechanické vlastnosti filmu<sup>13, 14)</sup>, jeho pružnost, roztlačnost<sup>13)</sup>, křehkost a přilnavost k jádru, dále pak permeabilitu filmu a jeho rozpustnost<sup>15)</sup>. Snižují viskozitu roztoku/disperze filmotvorné látky a teplotu sklovitého přechodu polymerního materiálu<sup>13)</sup>. Požadovaného efektu lze dosáhnout dvojím způsobem. První spočívá v chemické modifikaci základního filmotvorného polymeru (tzv. vnitřní plastifikace), např. změnou stupně substituce, délky řetězce nebo typu substituenta, takže se následně mění i základní fyzikální vlastnosti vzniklého filmu. Druhou možností představuje přidavek další látky (tzv. vnější plastifikace) do stávající polymerové disperze/roztoku, např. jiného polymeru<sup>3)</sup>, netěkavé vysokovroucí kapaliny o malé molekulové hmotnosti<sup>4)</sup> nebo dokonce i vody<sup>3)</sup>. Zvláčňovadla difundují a rovnoměrně se rozptylují mezi řetězci polymeru<sup>13)</sup>, reagují s jejich funkčními skupinami<sup>14, 16)</sup>, oslabují jejich vzájemné interakce<sup>13, 17)</sup>, a tak převádějí původně rigidní film na pružný. Rozsah změn do značné míry závisí na typu a koncentraci použitého zvláčňovadla<sup>17)</sup>. Hlavní nevýhodou ve vodě snadno rozpustných zvláčňovadel (obzvláště makrogolů) je skutečnost, že snižují odolnost filmů vůči vlhkosti<sup>18)</sup>. Přítomnost vlhkosti

absorbované z atmosféry ohrožuje stabilitu léčiv citlivých na přítomnost vody a ovlivňuje uvolňování léčiv, fyzikálně-chemické a mechanické vlastnosti konečného přípravku<sup>19)</sup>. Zvláčňovadla obecně musí být kompatibilní s ostatními složkami směsi, nesmí migrovat ani tékat. Důležitá je jejich stabilita, a to nejen během procesu obalování, protože každá změna vlastností nanášené kapaliny může ovlivnit konečné vlastnosti vzniklého polymerového filmu<sup>13, 15)</sup>. Obvykle se používají zvláčňovadla ze tří hlavních skupin látek: polyolů (glycerol, makrogoly, propylenglykol), olejů (ricinový olej, kyselina olejová, frakcionovaný kokosový olej) a organických esterů (tributylester kyseliny citronové, triethylester kyseliny citronové a triacetin, dibutylester kyseliny ftalové, diethylester kyseliny ftalové)<sup>15, 20)</sup>.

Barva a vzhled jsou základními vizuálními znaky jakékoliv lékové formy. Nerovnoměrně zbarvený povrch přípravku často indikuje buď nízkou kvalitu výrobku, anebo je projevem jeho nestability<sup>21)</sup>. Celá řada pevných lékových forem určených k perorální aplikaci se barví, jednak aby se zabránilo případné záměně, jednak aby se zajistila prostřednictvím příjemnějšího vzhledu přípravku vyšší patient compliance. Ve většině případů se zbarvení dosahuje přidáním rozpustných barviv nebo nerozpustných pigmentů (např. oxidů kovů) již během vlastního procesu obalování. Suspendováním některých pigmentů (např. bílého oxidu titaničitého) může film ztratit svoji průhlednost, a tak chránit fotosenzitivní léčiva proti účinkům ultrafialového nebo viditelného záření<sup>22)</sup>. Jiné pigmenty mohou zároveň působit i jako antiadhezivní látka. Zapracování pigmentů může narušovat propustnost filmu a rychlost uvolňování léčiva. Velikost změn pak závisí na množství přidávaných částic, na jejich velikosti, tvaru, chemické povaze, povrchovém náboji a rozsahu interakcí mezi řetězcí polymeru a částicemi pigmentu<sup>23)</sup>.

Cílem této experimentální studie byl výběr vhodného polymerového obalu pro prodloužené uvolňování diklofenaku sodné soli z pelet v intervalu 24 hodin.

## POKUSNÁ ČÁST

### *Materiál*

Neobalené pelety tvořily mikrokrytalická celulóza – Avicel® typ PH 101 (Mingtai Chemicals, Taiwan), laktosa monohydrát 200 Mesh (Cerapharm, Rakousko) a diklofenak sodná sůl (Amoli Organics, Indie). Surelease® E-7-19010 (Colorcon Limited, Velká Británie) a Eudragit® RS 30 D (Röhm GmbH & Co. KG, Darmstadt, Německo) se použily pro obaly zpomalující uvolňování léčivé látky. Do polyakrylátové vodné disperze se přidal triethylester kyseliny citronové – Citroflex® 2 (Morfex, Inc., USA) ve funkci zvláčňovadla a mastek (RNDr. Jan Kulich, Česká republika) jako protilepivá přísada. Vlhčivem, technickou pomocnou látkou a disolučním prostředím byla čištěná voda lékopisné kvality.

### *Výroba pelet s léčivem*

Po navážení 350 g mikrokrytalické celulózy Avicel® typ PH 101, 250 g monohydrátu laktosy a 400 g diklofenaku sodné soli

se prášková směs převedla do planetárního mixeru Stephan UMC 5 (Stephan und Söhne, Německo) a homogenizovala při rychlosti 1500 ot.min<sup>-1</sup> po dobu 5 minut. Pro výrobu pelet rotační aglomerací se využila rotoaglomerační jednotka Roto-processor, která je součástí Multiprocessoru MP – 1 (Aeromatic – Fielder AG, Švýcarsko) s peristaltickou pumpou 504 Umk 2 (Watson – Marlow Limited, Velká Británie). Jeden kilogram práškové směsi se převedl do vnitřní zóny pracovní komory. V iniciální fázi se vnitřní stěna nacházela v dolní – tzv. uzavřené – poloze. Disk rotoval při nižších otáčkách (160 ot.min<sup>-1</sup>), které se postupně se zvyšující se vlhkostí masы zrychlovaly (až na 1360 ot.min<sup>-1</sup>). Čištěná voda (530 g) se nastříkala pod tlakem 80 kPa na pohybující se částice tangenciálně umístěnou binární tryskou, do níž se kapalina vhněla za použití peristaltické pumpy. Po ukončení vlhčení následovala fáze zvětšování, zakulacování a zhutňování pelet – sferonizace. Vnitřní stěna zůstala v uzavřené poloze, zrychlila se však rotace disku (1800 ot.min<sup>-1</sup>). Tato fáze trvala 2 minuty. Po dokončení formování pelet a jejich zakulacení se produkt vysušil proudem ohřátého vzduchu. Vnitřní stěna se zvedla, Roto-processor pracoval v otevřené pozici. Disk rotoval při nízkých otáčkách (600 ot.min<sup>-1</sup>). Fluidizace částic se držela na nezbytném minimu, aby se pelety nevystavovaly nadměrnému mechanickému zatížení.

### *Obalování pelet*

Pelety se obalovaly ve fluidním zařízení typu Wurster M – 100 (Medipo ZT, s.r.o., Česká republika) s peristaltickou pumpou 2120 Varioperex® II Pump (LKB Bromma, Švédsko). Jako násada se použilo 200 g předem vyrobených aktivních pelet o průměru 0,5–0,8 mm. Aby se na počátku zabránilo převlhčení a slepování jader, zahájil se proces obalování úvodním predehřátím zařízení i jader na procesní teplotu. Predehřátí trvalo 10 min při teplotě vstupního vzduchu 45 °C. Během této fáze se také odstranil nežádoucí prach, jež mohl případně ulpět na povrchu jader a jež by mohl ve fázi nástřiku interferovat s nanášenou kapalinou a narušovat tvorbu kontinuálního filmu. Pelety se obalovaly jednou ze dvou uvedených vodných polymerových disperzí, a to vždy ve třech různých množstvích tak, aby nanášený polymerový film představoval 10, 16 nebo 22 % celkové hmotnosti neobalených pelet. Pokusy se vždy ještě zopakovaly dvakrát. Vodné disperze dodané výrobcem bylo nutné nejdříve přidávkem čištěné vody zředit tak, aby obsah tuhé fáze v konečné obalové kapalině nepřekračoval 15 %. Na rozdíl od Surelease®, jež přímo obsahuje zvláčňovadlo (frakcionovaný kokosový olej), v případě polyakrylátové směsi se ke kapalině musel vždy v konstantní koncentraci přidávat Citroflex® 2 plnicí úlohu zvláčňovadla (~2,3 %) a mastek plnicí úlohu antiagregačního činidla (~3,7 %). Kapalná směs se homogenizovala pomocí magnetického míchadla, a to i v průběhu vlastního procesu obalování, aby se předešlo případné sedimentaci pevných dispergovaných částic. Po skončení obalování se pelety vysušily 10 minut vzduchem teplým 50 °C. Složení obalených pelet uvádí tabulka 1.

### *Hodnocení jakosti pelet*

U připravených neobalených pelet se hodnotily mechanické vlastnosti (pevnost a oděr), hustota částic, tvar a obsah léčivé látky. U obalených pelet se mimo hodnocení obsahu provedla zkouška disoluce.

*Pevnost pelet* (mechanická odolnost v tlaku) se stanovovala pomocí zařízení původně určeného pro testování tablet – čelistového drtiče C 50 Tablet Hardness & Compression Tester (Engineering Systems, Velká Británie) s C 5 celou určenou pro hodnocení pelet. Přístroj tvoří dvě čelisti, z nichž jedna se pohybuje proti druhé. Mezi ně se vkládá testovaná částice a v okamžiku jejího rozdrčení se zaznamená síla nutná k její destrukci. Na začátku měření se nejdříve přístroj zkalibroval na

Tab. 1. Složení vzorků obalených pelet

	S10	S16	S22	E10	E16	E22
DS	36,4 %	34,5 %	32,8 %	34,8 %	32,1 %	29,9 %
MCC	31,8 %	30,2 %	28,7 %	30,4 %	28,1 %	26,2 %
LM	22,7 %	21,5 %	20,5 %	21,7 %	20,1 %	18,7 %
polymer (sušina)	9,10 %	13,8 %	18,0 %	8,6 %	12,9 %	16,5 %
Citroflex® 2	–	–	–	1,7 %	2,6 %	3,3 %
Mastek	–	–	–	2,8 %	4,2 %	5,4 %

DS – diklofenak sodná sůl, MCC – mikrokrytalická celulóza Avicel® PH 101, LM – laktosa monohydrát 200 Mesh

velikost měřených jednotek. Měření pevnosti se provedlo u deseti náhodně vybraných pelet. Naměřená hodnota v newtonech se zaznamenala automaticky.

*Oděr pelet*, tj. poškození neobalených pelet definovaným mechanickým namáháním, se zkoušel ve friabilátoru Erweka typ TAR 10 (Erweka GmbH, Německo). Do bubínku upraveného pro pelety (z nerezové oceli) otočného kolem vodorovné osy se umístilo asi 10 g vzorku, předem zbaveného prachu a zváženého na analytických vahách s přesností na desetiny mg. K peletám se přidalo 200 ks skleněných kuliček o průměru 4 mm, které působily jako abrazivní činidlo zvyšující mechanické namáhání pelet. Bubínek se uzavřel víkem, nasadil na osu přístroje a zajistil šroubem. Zkouška trvala 10 minut při rychlosti rotace bubínku 20 ot.min<sup>-1</sup>. Po ukončení zkoušky se pelety umístily na síto s průměrem ok 0,250 mm, kde se opět zbavily prachu a zvážily se. Oděr pelet se pak vyjádřil jako procentuální úbytek hmotnosti. Postup se u každého vzorku pelet opakoval třikrát.

*Hustota pelet* se určila pomocí heliového pyknometru Pycnomatic-ATC (Porotec GmbH, Německo), jež se před zahájením vlastního měření nechal temperovat po dobu asi 30 minut na teplotu 20 °C. Čistá a suchá cela se zvážíla, naplnila vzorkem a opětovně zvážíla. Po vložení cely se zařízení hermeticky uzavřelo. Přístroj nejdříve opakovaně „promyl“ vzorek referenčním plynem (5 cyklů), poté probíhaly alespoň 3 cykly měření. Měření probíhalo plně automaticky při konstantní teplotě 20 °C. Celý postup se zopakoval pro každý vzorek pelet celkem třikrát.

Mikroskopická analýza *tvaru pelet* se provedla pomocí optického mikroskopu DN 45 (Lambda Praha, Česká republika) vybaveného kalibrovaným mikrometrem a fotokamerou Alphaphot (Nicon, Japonsko). Vzorek pelet určený k testování se vložil na podložní sklíčko a zasunul pod objektiv mikroskopu (zvětšení objektivu 4×, zvětšení okuláru 10×). Snímaná oblast se zobrazila na monitoru. Pelety se uspořádaly tak, aby rovnoměrně pokrývaly zobrazovanou plochu. Nasnímané snímky pelet se zpracovaly pomocí softwaru pro obrazovou analýzu Ia32 (Leco Corporation, USA) a stanovily se hodnoty faktoru kulatosti

$$SF = \frac{4\pi \cdot A}{p^2},$$

kde SF je faktor kulatosti, A je promítnutá plocha pelety a P je promítnutý obvod pelety. Výsledky se vyjádřily jako aritmetický průměr z 200 proměřených pelet ± směrodatná odchylka.

*Stanovení obsahu léčivé látky* ve vzorcích neobalených pelet nevyžadovalo úpravu vzorku. Do 1000 ml odměrné baňky se na analytických vahách navážilo s přesností na desetiny mg asi 100,0 mg vzorku neobalených pelet. Vzorek se doplnil na předepsaný objem čištěnou vodou. Po 60 minutách se obsah odměrné baňky několikrát důkladně promíchal a přefiltroval. Obsah léčivé látky ve vzorku se stanovoval spektrofotometricky při vlnové délce 276 nm na spektrofotometru Lambda 25 (Perkin Elmer, USA). Měřilo se proti slepému vzorku, který

představovala čištěná voda. Obsah léčivé látky vyjádřený v mg.ml<sup>-1</sup> se odečetl z příslušné kalibrační křivky. V případě stanovování obsahu účinné látky v obalených peletách se nejdříve v porcelánové třecí misce s těrku rozdrtilo určité množství obalených pelet. Poté se přesně odvážilo přibližně 100,0 mg této nadrcené směsi a v odměrné baňce se doplnilo do 1000,0 ml čištěnou vodou. Další postup byl analogický, pouze absorbance vzorků se měřila až po 24 hodinách.

Uvolněné množství diklofenaku sodné soli z obalených pelet se stanovilo *zkouškou disoluce* košíčkovou metodou na disoluční lince Sotax AT 7 Smart on-line (Sotax, Švýcarsko). Obalené pelety hmotnosti 200 mg, které obsahovaly přibližně 75 mg účinné látky, se umístily do šesti košíčků disolučních nádob s 1000 ml čištěné vody o teplotě 37 °C ± 0,5 °C. Rotace košíčků se nastavila na 100 ot.min<sup>-1</sup>. Disoluce trvala 1440 min (24 hod.), vzorky se odebíraly po 60 minutách. Množství uvolněné léčivé látky v konkrétním čase se stanovovalo spektrofotometricky při vlnové délce 276 nm na spektrofotometru Lambda 25 zapojeného on-line. Na podkladě získaných dat se do grafu vynesla závislost koncentrace uvolněné léčivé látky (vždy průměrná hodnota ze šesti měření) na čase.

Snímky celých pelet i jejich řezů se provedly pomocí *skenovací elektronové mikroskopie* (Hitachi S-4300, Hitachi Scientific Instruments, Japonsko) po upevnění pomocí oboustranně lepicí pásky na hliníkové válečky o průměru asi 10 mm a potažení cca 70 nm silnou vrstvou zlata v naprašovací zařízení Polaron SC-500 Sputter Coater (VG Microtech, Sussex, Velká Británie).

## VÝSLEDKY A DISKUZE

Výroba všech vzorků (1–3) neobalených pelet probíhala za stejných formulačních i procesních podmínek. Práškovou směs určenou k peletizaci tvořilo vždy 35 % mikrokrytalické celulósy Avicel® typ PH 101, 25 % monohydrátu laktosy 200 Mesh a 40 % léčivé látky – diklofenaku sodné soli. Pro výrobu pelet se jako vlhčivo použila čištěná voda, a to v množství 530 g. Pro obalování se zvolily pelety velikostní frakce 0,5–0,8 mm.

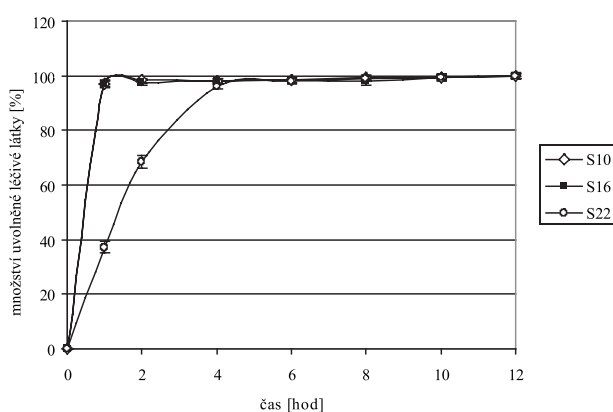
Aby procesem filmového obalování vznikl kvalitní, stejnoměrný a souvislý obal, musí jádra sama o sobě splňovat určitá jakostní kritéria, a to zejména z hlediska morfologických a mechanických vlastností. Proto se také u jednotlivých šarží neobalených pelet hodnotil obrazovou analýzou jejich tvar, pevnost v tlaku, odolnost vůči oděru, pyknometrická hustota pelet a obsah účinné látky. Naměřené hodnoty shrnuje tabulka 2.

Tab. 2. Vybrané vlastnosti neobalených pelet

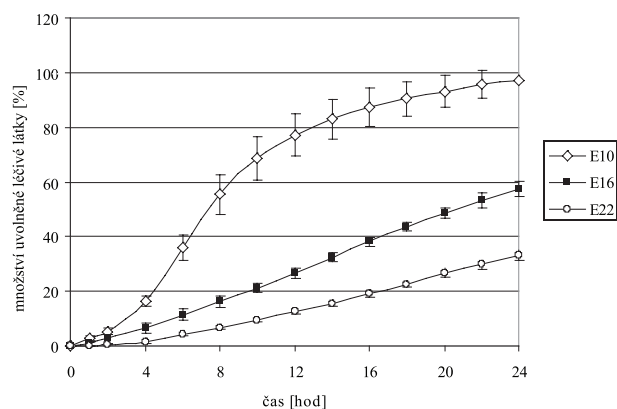
Vzorek	teoretický obsah (%)	praktický obsah (%)	hustota pelet (g.cm <sup>-3</sup> )	pevnost pelet (N)	oděr pelet (%)	faktor kulovitosti
1	40	38,22±0,11	1,432±0,002	2,39±1,08	0,61±0,01	0,865±0,033
2	40	35,75±0,24	1,452±0,001	2,20±1,17	0,72±0,23	0,863±0,031
3	40	36,42±0,20	1,431±0,002	2,12±1,03	0,86±0,21	0,858±0,042

Tab. 3. Označení vzorků obalených pelet a obsah diklofenaku sodné soli

Typ obalu	vzorek	množství polymeru <sup>a</sup> (%)	množství obalu <sup>b</sup> (%)	teoretický obsah léčivé látky (%)	praktický obsah léčivé látky (%)
Surelease® E-7-19010	S10	10	9,09	36,36	34,42±0,21
	S16	16	13,79	34,48	32,73±0,09
	S22	22	18,03	32,79	32,08±0,20
Eudragit® RS 30 D	E10	10	13,16	34,74	31,17±0,14
	E16	16	19,17	32,12	27,15±0,06
	E22	22	25,21	29,29	28,10±0,07

<sup>a</sup>vztaženo k hmotnosti neobalených pelet<sup>b</sup>vztaženo k hmotnosti obalených pelet

Graf 1. Disoluce vzorků pelet obalených vodnou disperzí ethylcelulosity (Surelease®)

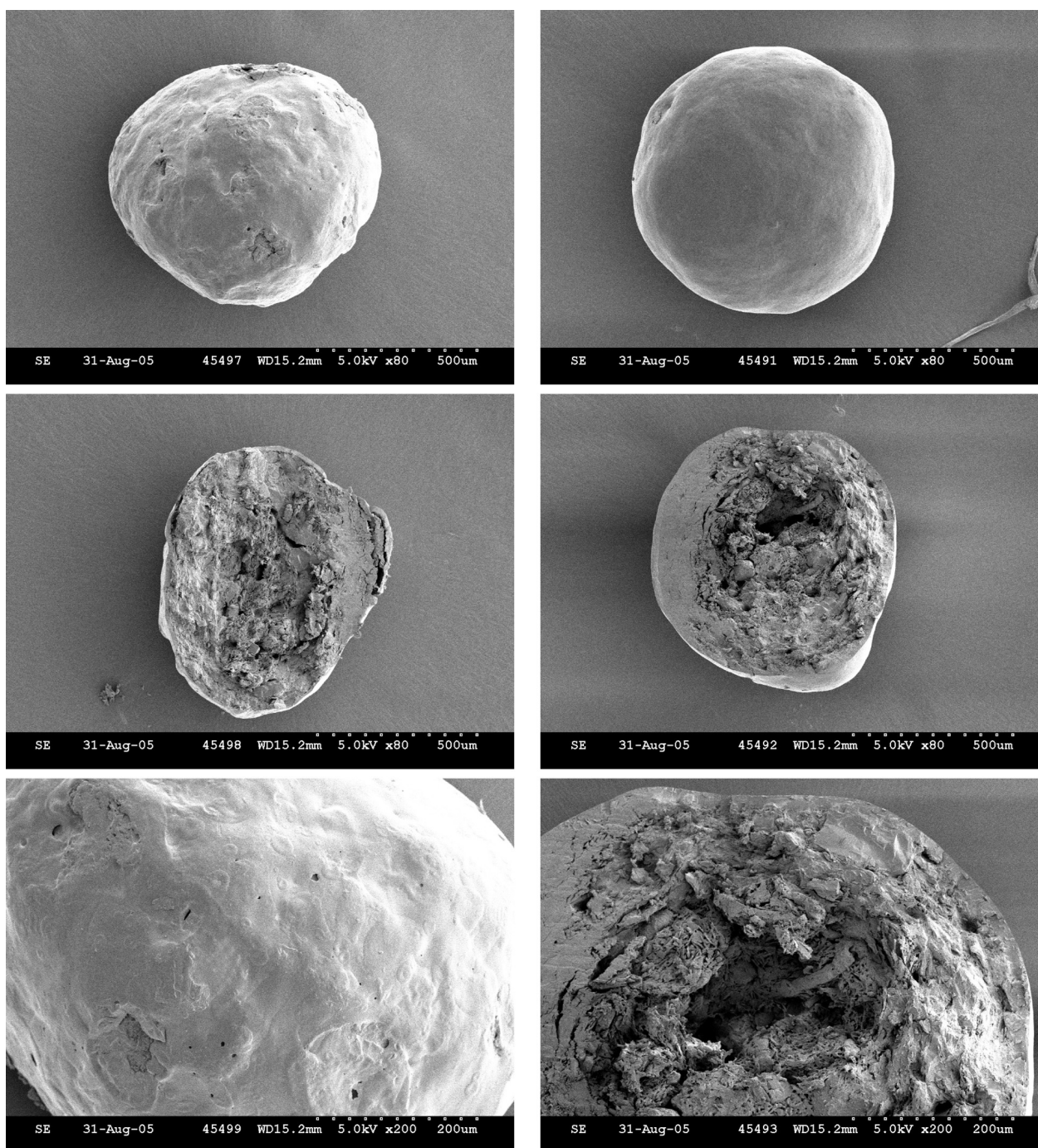


Graf 2. Disoluce vzorků pelet obalených vodnou disperzí akrylátu (Eudragit® RS 30 D)

Pravidelný, v optimálním případě kulovitý tvar aglomerátů a jejich hladký povrch jsou jednou ze základních podmínek umožňujících vznik homogenního obalu. Rotační aglomerace poskytuje pelety přibližně kulovitého tvaru, jak dokládají hodnoty faktoru kulatosti (SF = 0,858–0,865). Neméně důležité pro úspěšné obalování ve fluidní vrstvě je použití jader vhodných mechanických vlastností. Pelety musí odolat působení mechanického namáhání nejenom během potahování, ale i při dalších následných manipulacích, jako je plnění do obalů, transport nebo skladování. Český lékopis neuvádí konkrétní limity nebo minimální hodnoty pevnosti a oděru, kterých by jádra měla nabývat, aby se označila jako vhodná pro proces obalování. Nicméně, jádra musí být odolná vůči působení vnějších sil natolik, aby nepodlehla drcení a rozpadu již před zahájením nebo v průběhu vlastního procesu. Pelety všech vzorků vykazovaly pev-

nost v rozmezí 2,12–2,39 N a oděr 0,61–0,86 %. Pelety s oděrem menším než 1,7 % se obecně pokládají za přijatelné pro obalování<sup>24)</sup>. S mechanickou odolností do značné míry souvisí i hustota jader. U všech vyrobených šarží se hustota získaná pomocí heliového pyknometru pohybovala v rozmezí 1,431–1,452 g.cm<sup>-3</sup>. Obsah diklofenaku sodné soli v peletových jádrech dosahoval hodnot 35,75–38,22 % (hm.), a tak odpovídal 89,38–95,55 % teoretického obsahu.

Na předem vyrobené a zhodnocené aktivní pelety o velikosti 0,5–0,8 mm se nanášel obal různé tloušťky (10, 16, resp. 22 % hmoty neobalených pelet) s cílem zpomalit uvolňování léčivé látky. Ethylcelulosa a akrylátové polymery jsou pravděpodobně nejčastějšími materiály používanými pro výrobu pelet s prodlouženým uvolňováním účinné látky. Jelikož jsou oba polymery nerozpustné ve vodě, aplikují se buď ve formě roztoků v orga-



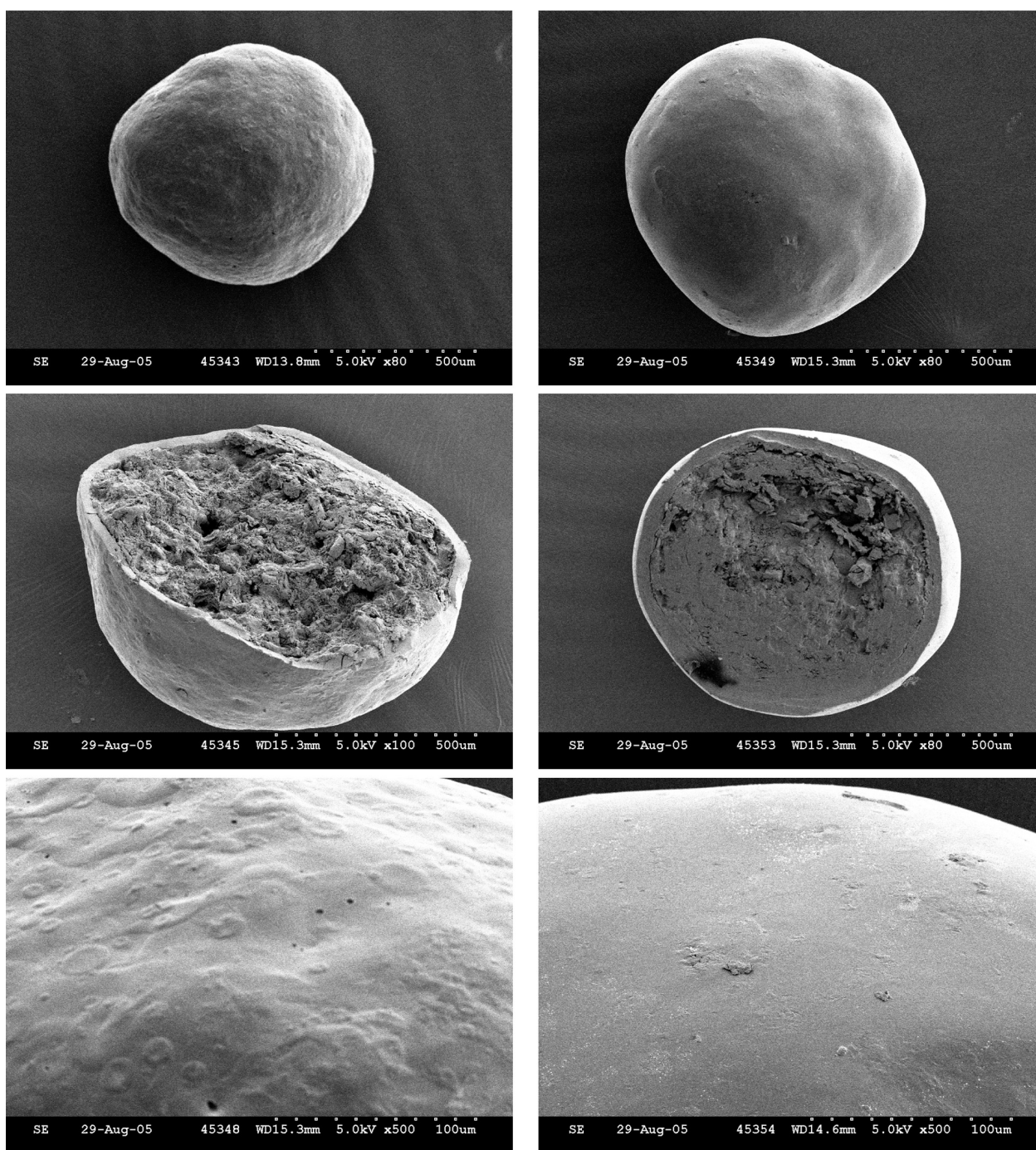
Obr. 1. Obalené aktivní pelety vcelku – nahore (zvětšení 80×), řez – uprostřed (zvětšení 80×) a detail – dole (zvětšení 200×) obalené nejmenším množstvím vodné polymerní disperze – Surelease® (vlevo) a Eudragit® RS 30 D (vpravo)

nických rozpouštědlech, a nebo častěji v podobě vodné disperze. Pro obalování se v tomto experimentu použila vodná disperze ethylcelulosity (Surelease®) a vodná disperze kopolymeru kyseliny methakrylové a jejích esterů (Eudragit® RS 30 D).

Označení vzorků obalených pelet a obsah diklofenaku sodné soli uvádí tabulka 3. Pelety obalené ethylcelulosou obsahovaly 94,66 až 97,83 % teoretického množství diklofenaku sodné soli, pelety obalené Eudragitem® RS 30 D 84,53 až 95,93 %.

Z výsledků zkoušky disoluce všech vzorků obalených pelet vyplývá, že se vzrůstajícím množstvím naneseného

obalu se obecně zpomalovala rychlost uvolňování léčivé látky (graf 1 a 2). Předpokládá se, že u forem majících ve vodě nerozpustnou membránu, kde dominantním mechanismem uvolňování je difuze, jsou vlastnosti této membrány a její geometrie (tj. pórovitost, velikost povrchu, tloušťka aj.) kritickými parametry určujícími kinetiku uvolňování. Přítomné póry mohou působit jako místa vstupu disolučního média do nitra pelety a také jako místa výstupu roztoku účinné látky do okolí<sup>25)</sup>. Distribuce a přítomnost pórů na povrchu filmu je patrnější u tenčích filmů. Během nanášení filmu se totiž materiál kontinuálně vrství na pelety, takže nanášením dalších a dalších

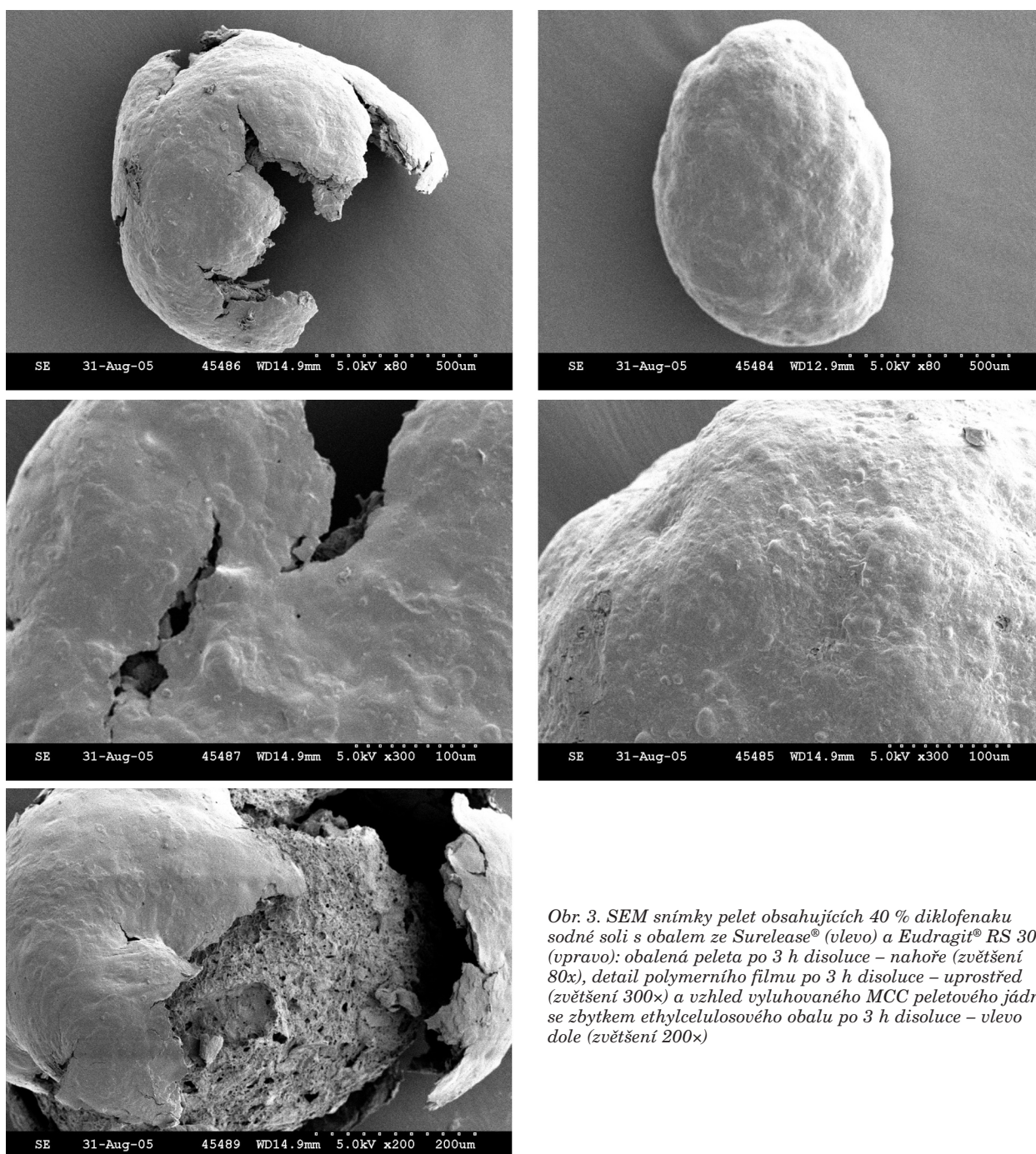


Obr. 2. Obalené aktivní pelety vcelku – nahoře (zvětšení 80×), řez – uprostřed (zvětšení 80 – 100×) a detail – dole (500×) obalené největším množstvím vodné polymerní disperze – Surelease® (vlevo) a Eudragit® RS 30 D (vpravo)

vrstev polymeru se postupně tyto póry a trhliny překrývají a rychlost uvolňování enkapsulované látky se zpomaluje. Jak se zvyšovala tloušťka obalu, disoluční profily pelet obalených Eudragitem® RS (graf 2) stále výrazněji vykazovaly bifázické chování; bylo možné pozorovat velmi pozvolné uvolňování následované rychlejší fází. Ke změně profilu došlo po určité době označované jako „lag-fáze“, jež se prodlužovala s rostoucím množstvím naneseného obalu. Větší množství naneseného filmu totiž prodloužilo difúzní vzdálenost, jež musí disoluční médium urazit mezi povrchem a jádrem obalené pelety a naopak jež musí urazit rozpuštěná léčivá lát-

ka z jádra na povrch. Uvolnění léčivé látky bylo neúplné a doba nutná pro ustanovení kontinuálního disolučního profilu (tj. lag fáze) se s rostoucí tloušťkou obalu prodlužovala. Aby se usnadnilo uvolnění účinné látky a zkrátilo trvání lag fáze, bylo by vhodné do obalu přidat hydrofilní přísadu, např. HPMC, MC, HPC, PEG<sup>26)</sup>.

Disoluční profily pelet obalených ekvivalentním množstvím Surelease® a Eudragitu® RS 30 D se značně odlišují. Zatímco z pelet potažených nejtenčí vrstvou Eudragitu® (tj. 10 %) se během 24 hodin uvolnilo v průměru přibližně 70 % obsažené látky, více než 95 % diklofenaku sodné soli se z pelet obalených 22 % ethylcelu-



Obr. 3. SEM snímky pelet obsahujících 40 % diklofenaku sodné soli s obalem ze Surelease® (vlevo) a Eudragit® RS 30D (vpravo): obalená peleta po 3 h disoluce – nahoře (zvětšení 80x), detail polymerního filmu po 3 h disoluce – uprostřed (zvětšení 300x) a vzhled vyluhovaného MCC peletového jádra se zbytkem ethylcelulosového obalu po 3 h disoluce – vlevo dole (zvětšení 200x)

losy uvolnilo již během 4 hodin. Na vzniku tak značných rozdílů se může podílet více odlišných mechanismů.

Jednou z pravděpodobných příčin může být interakce diklofenaku sodné soli s obalovým materiálem. Interakce mezi aktivní látkou a vodnou polymerovou disperzí v průběhu procesu obalování (zejména v raných fázích) může vést na povrchu jader k vytvoření nejednotného filmu, a proto pro dosažení stejné úrovně zpomalení uvolňování je nezbytné nanést více vrstev polymeru. Diklofenak sodná sůl je solí slabé kyseliny s  $pK_a \sim 4,0-4,2$  a v alkalickém prostředí se vyskytuje převážně v ionizované, tedy ve vodě rozpustné, formě. Jelikož vodná disperze Surelease® má silně alkalické pH způsobené přítomností hydroxidu amonného ( $pH \sim 11$ ), léčivá látka se

v této kapalině rozpouští a může migrovat z jádra do formujícího se obalu. Následným působením disolučního média se léčivá látka uzavřená v obalu rozpouští, a tak vytváří póry. Tyto póry se stávají místem, kudy proniká disoluční kapalina do nitra pelet. Následkem je urychlení rozpouštění léčivé látky a její rychlejší uvolňování. Možné řešení tohoto problému představuje nanesení tzv. izolační vrstvy tvořené jiným typem polymeru, např. hypromelousou<sup>27)</sup>, aby se zabránilo interakci léčivé látky s konečným obalem.

Aby se během formování pseudolatexu snížilo mezi-povrchové napětí mezi polymerovým roztokem a vodnou fází, přidávají se do vodných disperzí polymerů tenzidy. Ty předcházejí aglomeraci a koalescenci dispergovaných



polymerních částic během skladování disperze. Do vodné disperze ethylcelulosity Surelease<sup>®</sup> se jako stabilizátor amonného vodného roztoku přidává kyselina olejová. Ta pak reaguje s amonnými ionty za tvorby amonného mýdla – olejanu amonného, jež napomáhá stabilizovat disperzi. Během obalování se většina amoniaku odpaří a v obalu zůstává pouze kyselina olejová. Nicméně za určitých procesních podmínek může amoniak zůstávat v obalu i po ukončení výrobního procesu a s kyselinou olejovou tvořit sůl<sup>27)</sup>. Je tedy možné předpokládat, že po styku s vodným disolučním prostředím může toto amonné mýdlo působit jako smáčedlo, a tak také přispívat k urychlení rozpouštění účinné látky, potažmo jejímu rychlejšímu uvolňování do okolního prostředí. Kromě toho se tato složka může rozpouštět a podílet se na vzniku pórovitého obalu.

Při filmovém obalování se celistvý obal neformuje v průběhu vlastního nastříkání kapaliny na jádra, ale až během následujícího tepelného ošetření (tzv. přeléčení, nebo-li „curing“ fáze). Pro splnutí částic polymeru a tvorbu celistvého filmu je tedy nezbytné vystavit obalené pelety po určitou dobu působení zvýšené teploty. Délka trvání této fáze a aplikovaná teplota představují kritické parametry ovlivňující kvalitu vzniklého filmu, jež se pro jednotlivé typy filmotvorných polymerů liší v závislosti na fyzikálně-chemických vlastnostech, především na teplotě sklovitého přechodu, respektive minimální teplotě tvorby filmu. Minimální teplota tvorby filmu (MFT) se popisuje jako teplota, při níž začínají částice latexu/pseudolatexu splývat, jsou-li na substrát nanášeny ve formě tenkého filmu. MFT bývá zpravidla velmi úzce spjatá s teplotou sklovitého přechodu polymerů ( $T_g$ ), ale na rozdíl od ní v sobě odráží zvláštní účinky vody přítomné v disperzi<sup>28)</sup>. Proto další příčinou popsaných rozdílných rychlostí disoluce může být i odlišná teplota sklovitého přechodu a MFT obou polymerů. V tomto experimentu se pelety po ukončení nástřiku obalové kapaliny nechaly sušit v pracovní komoře zařízení při teplotě 50 °C po dobu 10 minut a před provedením disolučních testů se obalené pelety skladovaly minimálně po dobu 48 hodin při pokojové teplotě. Při obalování Eudragitem<sup>®</sup> RS, jehož minimální teplota tvorby filmu se pohybuje mezi 20–24 °C<sup>29)</sup> a  $T_g \sim 55$  °C (pro srovnání McConnell et al.<sup>30)</sup> uvádí MFT u Surelease<sup>®</sup>  $\sim 31,5$  °C a  $T_g$  ethylcelulosity  $\sim 125$ –130 °C), teplota 45 °C během nástřiku kapaliny a 50 °C během sušení byla pravděpodobně dostatečná pro splnutí částic polymeru a tvorbu kompaktního filmu, jelikož splňovala obecný požadavek, aby se teplota produktu během obalování tímto polymerem pohybovala kolem 10–20 °C nad hodnotou MFT<sup>29)</sup>. Vznik homogenního filmu byl pozorován u všech tří aplikovaných tlouštěk obalu, jak je patrné ze snímků pořízených elektronovým mikroskopem (obrázky 1 a 2 vždy vpravo). Obalené pelety jsou hladké, bez zjevných povrchových pórů a na řezu je možné odlišit peletové jádro a přiléhající film rovnoměrné tloušťky.

Jak vyplývá z výsledků, nastavené procesní podmínky však zjevně nebyly v případě obalování vodnou disperzí ethylcelulosity optimální a nezabezpečily nezbytnou koalescenci polymerních částic disperze a vytvoření sou-

vislé vrstvy. Na snímcích (obr. 1 a 2 – vždy vlevo) lze pozorovat, že na povrchu pelet daným pracovním postupem vzniká poměrně pórovitý film, proměnlivé tloušťky. Na detailu povrchu obalené pelety (obr. 2 – vlevo zcela dole) je možné rozlišit jednotlivé kapky nanášené kapaliny jednoznačně demonstrující, že aplikovaná kapalina na povrchu nespývá v kontinuální hladký film. To mohlo být způsobeno rychlým odpařením vody. Ačkoli samotný výrobce vodné disperze ethylcelulosity obchodního názvu Surelease<sup>®</sup>, tj. společnost Colorcon, uvádí, že dodatečné tepelné ošetření obalených pelet není nezbytně nutné (za předpokladu optimálního průběhu procesu obalování), četné experimenty ukázaly, že dokonce ani hodinové ošetření při teplotě 60 °C a relativní vlhkosti 75 % není vždy dostatečné pro získání stabilních disolučních profilů. Zpravidla je třeba až 24hodinového ošetření při teplotě 60 °C<sup>29)</sup>.

Povrch pelet před a po 3 hodinách disoluce se zkoumal pomocí skenovací elektronové mikroskopie. Výsledky shrnuje obrázek 3. Pelety obalené akrylátovým Eudragitem<sup>®</sup> RS 30 D zůstaly během této doby neporušené naznačujíc, že akrylátová membrána je schopná účinně řídit proces uvolňování léčivé látky. Obal po 3 hodinách disoluce (obr. 3 – vpravo dole) není ve srovnání s původním obalem (obr. 2 – vpravo dole) tak hladký, což je možné vysvětlit nabobtnáním Eudragitu<sup>®</sup> RS během této zkoušky. Nanesený film je prostupný nejen pro disoluční médium, ale i pro roztok účinné látky, a proto hlavním limitujícím faktorem rychlosti disoluce bude rychlost, jakou bude procházet tento roztok polymerovým obalem pelety do okolí. Na rozdíl od pelet obalených Eudragitem<sup>®</sup> RS 30 D, pelety obalené vodnou disperzí ethylcelulosity se během zkoušky rozpadaly, zanechávajíc za sebou vyluhované jádro z mikrokrytalické celulosity a zbytky rozpadlého ethylcelulosového obalu (obr. 3 – vlevo). Ethylcelulosa tvoří ve vodě nerozpustné semipermeabilní membrány. V počátečních fázích disoluce difunduje disoluční médium přes nanesený film do nitra pelet, kde rozpouští ve vodě rozpustné složky (tj. diklofenak sodnou sůl a laktosu monohydrát). Peletové jádro bobtná a uvnitř roste hydrostatický tlak. Pokud není ve filmu dostatek pórů, hydrostatický tlak brzy překoná pevnost a soudržnost polymerového filmu a začnou v něm vznikat trhliny. Rozpouštění a vymývání ve vodě rozpustných složek přítomných v obalu probíhá ve všech vrstvách obalu po celé jeho šířce. Jejich vymýváním vznikají v membráně slabá místa, jež nejsou schopná odolávat hydrodynamickému stresu, a tak dochází ke vzniku zlomů přednostně v těchto místech. Po ustanovení rovnováhy mezi difuzí čistého rozpouštědla do nitra pelety a roztoku léčivé látky ven se jádro mírně smrští, jak je patrné na obrázku 3 vlevo zcela dole.

V rámci studie se vyzkoušely dvě odlišné, pravděpodobně nejčastěji používané polymerové vodné disperze – Surelease<sup>®</sup> a Eudragit<sup>®</sup> RS 30 D. Výsledky disolučních zkoušek jednoznačně ukázaly, že při daném technologickém postupu obalování vodnou disperzí ethylcelulosity nevedlo k vytvoření obalu, jenž by účinně modifikoval rychlost uvolňování diklofenaku sodné soli. Příčin je pravděpodobně několik od možných interakcí mezi obalovým materiálem a léčivou látkou až po neúplnou ko-

lescenci částic pseudolatexu v důsledku nedostatečného tepelného ošetření. Obalení pelet akrylátovou disperzí Eudragit® RS 30 D účinně zpomalilo uvolňování léčiva již při nejmenší tloušťce obalu. Optimalizace (linearizace) disolučního profilu bude předmětem dalších experimentálních studií.

## LITERATURA

1. **Rowe, R. C.:** Pharm. Techn. Eur., 1996; 8, 48-52.
2. **Cole, G. C.:** Coating Pans and Coating Columns. In: Cole, G. C., Hogan, J., Aulton, N. eds. Pharmaceutical Coating Technology. Londýn, Taylor & Francis Ltd., 1995.
3. **Seitz, J. A.:** Aqueous film coating. In: Swarbrick, J., Boylan, J.C. eds. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 1. vyd. New York, Marcel Dekker, Inc., 1991.
4. **Bauer, K. H. et al.:** Coated Pharmaceutical Dosage Forms. Stuttgart, Medpharm Scientific Publishers, 1998, s. 280.
5. **Jones, D. M.:** Solution and Suspension Layering. In: Ghebre-Sellassie, I. ed. Pharmaceutical Pelletization Technology, 1. vyd. New York, Marcel Dekker, Inc., 1989.
6. **Christensen, F. N., Bertelsen, P.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 1997; 25, 451-463.
7. **Fukumori, Y.:** Coating of multiparticulates using polymeric dispersios: Formulation and process considerations. In: Ghebre-Sellassie, I. ed. Multiparticulate Oral Drug Delivery, New York, Marcel Dekker, Inc., 1994.
8. **Wu, T. et al.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 2000; 26, 95-102.
9. **Jones, D. M.:** Air suspension coating. In: Swarbrick, J., Boylan, J.C. eds. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 1. vyd. New York, Marcel Dekker, Inc., 1991.
10. **Im-Emsap, W., Siepmann, J., Paeratakul, O.:** Disperse Systems. In: Banker, G., Rhodes, Ch. eds. Modern Pharmaceutics, 4. vyd. New York, Marcel Dekker, Inc., 2002.
11. **Chung, T. W. et al.:** J. Microencapsulation, 2002; 19, 463-471.
12. **Lehmann, K.:** Coating of multiparticulates using polymeric solution. In: Ghebre-Sellassie, I. ed. Multiparticulate Oral Drug Delivery, New York, Marcel Dekker, Inc., 1994.
13. **Guteérrez-Rocca, J., McGinity, J. W.:** Int. J. Pharm., 1994; 103, 293-301.
14. **Wang, Ch. Ch. et al.:** Int. J. Pharm., 1997; 152, 153-163.
15. **Okarter, T. U., Singla, K.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 2000; 26, 323-329.
16. **Radebaught, G. W.:** Film coatings and film-forming materials: Evaluation. In: Swarbrick, J., Boylan, J.C. eds. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, New York, Marcel Dekker, Inc., 1991.
17. **Wu, Ch., McGinity, J. W.:** Int. J. Pharm., 1999; 177, 15-27.
18. **Heinämäki, J. T. et al.:** Int. J. Pharm., 1994; 112, 191-196.
19. **Wu, Ch., McGinity, J. W.:** Int. J. Pharm., 2000; 150, 277-284.
20. **Rhodes, C. T., Porter, S. C.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 1997; 24(12), 1139-1154.
21. **Chan, L. W., Chan, W. Y., Heng, P. W. S.:** Int. J. Pharm., 2001; 213, 63-74.
22. **Béchar, S. R., Quaraishi, S. R., Kong, E.:** Int. J. Pharm., 1992; 82, 133-139.
23. **Maul, K. A., Schmidt, P. C.:** Int. J. Pharm., 1995; 118, 103-112.
24. **Vertommen J., Kinget, R.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 1997; 23, 39-46.
25. **Sadeghi, F. et al.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 2000; 26, 651-660.
26. **Sadeghi, F. et al.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 2001; 27, 419-430.
27. **Sadeghi, F., Ford, J. L., Rajabi-Siahboomi, A.:** Int. J. Pharm., 2003; 254, 123-135.
28. **Donbow, M.:** Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy. Boca Raton – Ann Arbor – London, CRC Press, 1991, s. 347.
29. **Lorck, C. A. et al.:** Eur. J. Pharm. Biopharm., 1997; 43, 149-157.
30. **McConnell, E. et al.:** Cellulose, 2007; 14, 25-34.

## Z ČINNOSTI FARMACEUTICKÝCH SPOLEČNOSTÍ

### ● Světový kongres farmaceutické technologie a biofarmacie 2008

Již 6. světový kongres farmaceutické technologie a biofarmacie, který se bude konat 7.–10. dubna 2008 v Barceloně ve Španělsku, je již tradičně významným mezinárodním setkáním vědců zabývajících se farmaceutickou technologií.

Kongresu předchází výstava dodavatelských farmaceutických společností zaměřených na pomocné látky, technologická

a kontrolní zařízení. Přednášky a plakátová sdělení jsou rozděleny do několika tematických celků, např. letos v Ženevě konaný 5. světový kongres obsahoval 15 tematických celků věnovaných biomateriálům, nanočásticím, targetingu, perorálním lékovým formám, transportním systémům pro geny a oligonukleotidy, inhalačním přípravkům, dermálním a transdermálním aplikačním formám, technologickým procesům a jejich optimalizaci a procesu analytické kontroly a stability. Kongresu se zúčastnilo 770 účastníků ze 41 zemí, odeznělo více než 100 přednášek a bylo vystaveno téměř 500 posterů. Všem zájemcům doporučujeme účast na této významné akci. Bližší informace najdete na [www.worldmeeting.org](http://www.worldmeeting.org).

M. Rabišková