Obsah

1. Úvod ... 1
M. Chalabala, P. Komárek, M. Rabišková
1.1. Základní farmaceutické kategorie ... 1
1.2. Technologie léků. Galenika ... 2
1.3. Vývoj technologie léků ... 3
1.4. Lék jako aplikační systém ... 4
1.5. Lék jako disperzní systém ... 4
1.6. Systematické třídění léků ... 4
1.7. Předformulační (preformulační) studie, formulace, design léků ... 5

2. Fyzikální a fyzikálně-chemická teorie léků a jejich forem. Kinetika léků ... 7
F. Kopecký, B. Kopecká
2.1. Systém. Disperzní systém ... 7
2.1.1. Druhy systémů, složky a fáze ... 7
2.1.2. Disperzní systémy (disperze) ... 9
2.2. Systémy kapalných a tuhých látek ... 10
2.2.1. Kapaliny ... 10
2.2.2. Tuhé látky ... 16
2.2.3. Systémy v kapalně krystalickém agregátním stavu ... 25
2.3. Roztoky ... 26
2.3.1. Definice a třídění roztoků ... 26
2.3.2. Koncentrace roztoků ... 27
2.3.3. Termodynamika roztoků ... 28
2.3.4. Rozpustnost ... 29
2.3.5. Rozpustnost elektrolytů ... 32
2.3.6. Zprostředkované rozpouštění (solubilizace) ... 36
2.3.7. Tuhé roztoky ... 37
2.3.8. Koligativní vlastnosti roztoků a izotonie ... 37
2.3.9. Difúze ... 40
2.3.10. Rychlost rozpouštění ... 41
2.4. Fázové přechody a fázová rozhraní v látkových směsích ... 43
2.4.1. Fázový přechod mezi kapalnou a plynnou fází ... 44
2.4.2. Fázové přechody v kondenzovaných směsích ... 46
2.4.3. Jevy na fázových rozhraních ... 50
2.5. Koloidní a hrubě disperzní systémy ... 54
2.5.1. Třídění koloidních systémů, fázové a molekulové koloidy ... 54
2.5.2. Elektrokinetické jevy a koagulace koloidů ... 57
2.5.3. Dialýza a membránová Donnanova rovnováha v koloidních roztocích ... 59
2.5.4. Koloidní systémy s tenzidy ... 60
2.5.5. Sedimentace a sedimentační rovnováha ... 66
2.5.6. Disperzní systémy tuhé látky v kapalině ... 68

2.5.7. Disperzní systémy kapalné látky v kapalině ... 69
2.5.8. Disperze plynů v kapalině ... 71
2.5.9. Disperze plynných, kapalných a tuhých látek v plynu ... 71
2.6. Kinetika léků ... 72
2.6.1. Úvod do kinetiky léků ... 72
2.6.2. Přehled chemické kinetiky ... 72
2.6.3. Katalýza a inhibice ... 78

3. Základní operace a všeobecné postupy v technologii léků ... 83
M. Chalabala, M. Rabišková, M. Pešák, R. Masteiková, J. Šolc, D. Šrámek
3.1. Rozdrobňování ... 83
3.2. Prosévání, síta ... 86
3.2.1. Prosévání ... 86
3.2.2. Síta ... 86
3.3. Sušení ... 87
3.3.1. Popis sušení ... 87
3.3.2. Sušicí zařízení ... 88
3.4. Lyofilizace ... 90
3.4.1. Definice ... 90
3.4.2. Tři fáze lyofilizace ... 91
3.4.3. Princip lyofilizace ... 91
3.4.4. Zmrazování ... 92
3.4.5. Charakteristické teploty ... 94
3.4.6. Primární sušení ... 94
3.4.7. Sekundární sušení ... 96
3.4.8. Ukončení lyofilizace ... 97
3.4.9. Pomocné látky, obaly ... 97
3.4.10. Lyofilizační zařízení a cykly ... 97
3.5. Rozdělování kapalných heterogenních disperzí ... 98
3.5.1. Filtrování ... 98
3.5.2. Lisování ... 101
3.5.3. Odstřeďování ... 102
3.6. Mísení (míchání) ... 102
3.6.1. Míchání kapalin ... 102
3.6.2. Smíchávání tuhých sypkých látek ... 103
3.7. Sterilizace ... 104
3.7.1. Poslání a charakteristika sterilizace ... 104
3.7.2. Sterilizační postupy ... 106
3.7.3. Sterilizace výchozích látek, obalů a pomůcek ... 109
3.7.4. Sterilizace parenterálních léků ... 110
3.8. Získávání vody vyšší a vysoké čistoty ... 113
3.8.1. Vody vysoké čistoty ... 114
3.8.2. Základní metody úpravy vody ... 114
3.9. Měřicí a automatizační technika ve farmaceutické výrobě ... 117
3.9.1. Úvod ... 117
3.9.2. Měřicí technika ... 117
3.9.3. Automatizační technika ... 118
3.9.4. Základní vlastnosti řídicích systémů ... 119
3.9.5. Identifikační systémy ... 119
3.9.6. Zajištění spolehlivosti ... 120

4. Farmaceutické pomocné látky ... 121
M. Chalabala, M. Rabišková, Z. Chalupová, R. Masteiková
4.1. Všeobecná charakteristika, definice ... 121
4.2. Konstitutivní pomocné látky ... 123
4.2.1. Základy roztoků, rozpouštědla a jejich složky ... 123

4.2.2. Plynné složky aerodisperzí ... 127
4.2.3. Základy topických polotuhých léků a jejich složky ... 128
4.2.4. Zásypové základy a jejich složky ... 133
4.2.5. Základy čípků a vaginálních kuliček ... 133
4.2.6. Základy granulátů, tablet, obalovaných přípravků a jejich složky ... 135
4.3. Pomocné látky stabilizující kapalné disperzní systémy ... 140
4.3.1. Emulgátory ... 140
4.3.2. Smáčedla ... 147
4.3.3. Solubilizátory ... 147
4.3.4. Látky zvyšující viskozitu disperzního prostředí ... 149
4.3.5. Peptizátory ... 150
4.4. Pomocné látky stabilizující složení léků ... 150
4.4.1. Antioxidanty ... 150
4.4.2. Chelatotvorné látky ... 152
4.4.3. Tlumivé přísady (tlumivé roztoky) ... 153
4.4.4. Protimikrobní konzervační látky ... 153
4.5. Pomocné látky upravující smyslové vjemy ... 157
4.5.1. Látky izotonizující ... 158
4.5.2. Chuťová a čichová korigencia ... 158
4.5.3. Barviva ... 158
4.6. Technické pomocné látky ... 159

5. Biogalenika ... 161
M. Chalabala, M. Řehula, M. Pešák., M. Rabišková
5.1. Vznik a vývoj biogaleniky ... 161
5.2. Farmakokinetické aspekty biogaleniky ... 162
5.2.1. Farmakokinetický model ... 162
5.2.2. Koncentrační vztahy a biologická dostupnost ... 164
5.2.3. Bioekvivalence ... 166
5.2.4. Ustálený stav, čas zpoždění ... 166
5.2.5. Efekt prvního průchodu játry ... 166
5.2.6. Enterohepatální krevní oběh ... 167
5.3. Liberace léčivých látek z léků ... 167
5.3.1. Liberace léčivých látek z tuhých standardních perorálních léků ... 167
5.3.2. Tuhé perorální léky s rychlou liberací léčivé látky ... 167
5.3.3. Tuhé perorální léky s prodlouženým uvolňováním léčivé látky ... 167
5.3.4. Tuhé perorální léky s pulsním uvolňováním léčivé látky ... 168
5.3.5. Hodnocení liberace léčivé látky z tuhých perorálních léků ... 168
5.4. Absorpce léčiv, vliv léku a jeho formy na průběh absorpce ... 169
5.4.1. Absorpce léčiv z léků podávaných do gastrointestinálního traktu ... 170
5.4.2. Absorpce léčiv z léků dermálních a transdermálních ... 174
5.4.3. Rektální absorpce systémově působících léčivých látek ... 179
5.4.4. Absorpce léčiv z vaginálních a intrauterinárních léků ... 180
5.4.5. Oční léky a průnik léčiva rohovkou ... 182
5.4.6. Léky s léčivy pro absorpci nosní sliznicí ... 182
5.4.7. Absorpce léčiv z inhalací ... 182
5.4.8. Absorpce léčiv z parenterálních léků ... 183

6. Léky jako aplikační systémy ... 191
M. Chalabala, M. Rabišková, Z. Chalupová, R. Masteiková, M. Vitková, S. Gleich, Z. Wirth
6.1. Gastrointestinální léky ... 191
6.1.1. Kapalné léky pro orální a perorální užití ... 191
6.1.2. Tuhé léky pro orální a perorální užití ... 204
6.1.3. Veterinární lék k přívodu léčiva do žaludku skotu ... 248
6.2. Parenterální léky ... 248
6.2.1. Definice parenterálních léků ... 248

6.2.2. Historie parenterálních léků ... 249
6.2.3. Místa parenterální aplikace ... 249
6.2.4. Vlastnosti parenterálních léků ... 250
6.2.5. Výroba parenterálních léků ... 253
6.2.6. Přehled vybraných parenterálií a jejich použití ... 265
6.2.7. Krev, transfúzní přípravky, krevní deriváty ... 273
6.2.8. Hodnocení jakosti parenterálií ... 274
6.3. Topické léky ... 275
6.3.1. Inhalace ... 275
6.3.2. Kapalné léky k aplikaci na kůži ... 280
6.3.3. Topické polotuhé léky ... 287
6.3.4. Tuhé topické léky ... 293
6.3.5. Oční léky ... 294
6.3.6. Nosní a ušní léky ... 299
6.3.7. Rektální a uretrální léky ... 300
6.3.8. Vaginální léky ... 306
6.3.9. Transdermální náplasti ... 308

7. Radiofarmaka ... 311
P. Komárek
7.1. Definice, charakteristika radiofarmak a jejich postavení mezi léky. Význam v diagnostice a terapii ... 311
7.2. Vlastnosti účinných a pomocných látek ... 311
7.2.1. Radionuklidy a ionizující záření ... 311
7.2.2. Jaderné záření ... 312
7.2.3. Detekce záření ... 313
7.3. Výroba a získávání radionuklidů ... 313
7.3.1. Výroba radionuklidů v jaderném reaktoru ... 313
7.3.2. Výroba radionuklidů v cyklotronu ... 314
7.3.3. Získávání radionuklidů z generátorů ... 314
7.4. Aplikace radiofarmak ... 315
7.4.1. Inhalační radiofarmaka ... 316
7.4.2. Parenterální radiofarmaka ... 316
7.4.3. Perorální radiofarmaka ... 317
7.4.4. Topická radiofarmaka ... 317
7.5. Výroba a příprava radiofarmak ... 317
7.5.1. Nosiče radionuklidů ... 318
7.5.2. Zásady výroby a přípravy radiofarmak ... 324
7.6. Hodnocení jakosti radiofarmak ... 326
7.6.1. Fyzikální a chemické metody hodnocení jakosti radiofarmak ... 326
7.6.2. Biologické metody hodnocení jakosti radiofarmak ... 327
7.7. Použití radiofarmak a značených látek ... 327
7.7.1. Hromadně vyráběná a individuálně připravovaná radiofarmaka pro použití v diagnostice a terapii ... 327
7.7.2. Faktory ovlivňující biodistribuci radiofarmak ... 328
7.7.3. Radioaktivně značené látky ve vývoji a výzkumu léčiv ... 330

8. Stabilita a stabilizace ... 333
M. Pešák
8.1. Úvod a definice stability ... 333
8.2. Kompatibilita ... 333
8.2.1. Zátěžové zkoušky léčiv ... 333
8.2.2. Zkoušky kompatibility, pojem inkompatibility ... 333
8.2.3. Inkompatibilita fyzikální ... 334
8.2.4. Chemická inkompatibilita ... 334
8.2.5. Odstraňování inkompatibilit ... 335

8.3. Stabilitní zkoušky ... 335
8.3.1. Podmínky zkoušení ... 335
8.3.2. Klimatická pásma ... 336
8.3.3. Hodnocení stabilitních zkoušek ... 336
8.4. Stabilizace účinné látky a aplikační formy ... 339
8.4.1. Stabilizace fyzikální ... 339
8.5. Stabilizace chemická ... 340
8.5.1. Ochrana před hydrolýzou ... 340
8.5.2. Ochrana před oxidací ... 340
8.5.3. Ochrana před fotolýzou ... 341
8.5.4. Změny optické aktivity ... 341
8.5.5. Další rozkladné reakce ... 341
8.6. Zachování biologické aktivity ... 342
8.6.1. Znaky jakosti ... 342
8.6.2. Biogalenická stálost ... 342
8.7. Mikrobiologická stálost ... 342

9. Farmaceutické obaly ... 345
R. Masteiková
9.1. Typy obalů ... 345
9.2. Funkce obalu ... 345
9.2.1. Stabilitně-ochranná funkce ... 346
9.2.2. Vizuálně-komunikační funkce ... 348
9.2.3. Ekonomická funkce ... 348
9.3. Interakce obalových materiálů s léčivými přípravky ... 348
9.4. Obalové materiály ... 349
9.4.1. Sklo ... 349
9.4.2. Porcelán ... 350
9.4.3. Kovy ... 350
9.4.4. Papír ... 351
9.4.5. Polymerní látky ... 351
9.5. Primární obaly pro různé lékové formy ... 355
9.5.1. Pevné lékové formy ... 355
9.5.2. Polotuhé lékové formy ... 356
9.5.3. Kapalné lékové formy ... 357
9.5.4. Parenterální přípravky ... 357
9.5.5. Transdermální náplasti ... 358
9.6. Hodnocení jakosti obalových materiálů a obalů ... 358

10. Jištění jakosti ve farmaceutické výrobě a kontrole ... 361
M. Janoušek
10.1. Úvod ... 361
10.2. Vývoj požadavků na zabezpečování jakosti léků ... 361
10.3. Základní pojmy při zabezpečování jakosti léků ... 362
10.3.1. Jakost, jištění jakosti (Quality Assurance – QA) ... 362
10.3.2. Správná výrobní praxe – SVP (Good Manufacturing Practice – GMP) ... 363
10.3.3. Kontrola kvality (Quality Control – QC) ... 363
10.4. Legislativa ... 363
10.4.1. Právní předpisy v České republice a ve Slovenské republice ... 363
10.4.2. Legislativa Evropské unie ... 364
10.4.3. Jiné standardy Správné výrobní praxe ... 364
10.5. Kvalifikovaná osoba (Qualified Person – QP) ... 365
10.6. Organizace a pracovníci ... 365
10.6.1. Organizace činností ve firmě ... 365
10.6.2. Vzdělávání pracovníků ... 366
10.6.3. Hygienické požadavky ... 366

NÁRODNÍ KNIHOVNA

10.7. Dokumentace ... 366
10.7.1. Výrobní a kontrolní předpisy ... 367
10.7.2. Standardní operační postupy (SOP) ... 367
10.7.3. Záznamová dokumentace (formuláře) ... 367
10.8. Prostory a jejich vybavení ... 368
10.9. Zařízení a přístroje ... 369
10.10. Výrobní procesy ... 370
10.11. Další požadavky. Správné výrobní praxe ... 371
10.12. Validace ... 371

Významový slovník odborných názvů ... 375

Názvy lékových forem ... 381

Názvy aplikačních cest ... 389

Česko-anglický slovník obalů a aplikačních pomůcek ... 391

Rejstřík ... 393