

Obsah

Úvod.....	8
1. Kvalita substance	9
Stručné schéma vývoje léčiva	9
Klasifikace dle rozpustnosti, vstřebatelnosti, složení a výroby	10
2. Formulace (farmaceutický vývoj) lékové formy	16
Druhy uvolňování.....	16
Lékopisná klasifikace lékových forem s možností zkoušky disoluce.....	19
Klasifikace lékových forem s možností disoluce dle EMA.....	21
3. Fyziologické podmínky jednotlivých částí lidského těla.....	22
Zažívací trakt.....	22
Další orgány a jejich soustavy.....	26
4. Jednotlivé druhy disolučních metod	31
Lékopisné metody	31
Nelékopisné metody	36
5. Disoluční média.....	42
Média zažívacího traktu	42
Média pro další typy podání.....	48
6. Stručná pravidla a doporučení pro vývoj a provoz disoluční metody	55
Volba metody a rychlost otáček	55
Použití držáků.....	55
Objem disolučního média.....	56
Hodnota pH.....	56
Obsah enzymu.....	58
Tenzid.....	59
Biorelevantní médium	59
Přítomnost plynů	60
Stabilita	60
Počet odběrových bodů	61
Celkový čas	62
Limit.....	63
Odchytky	65
Počet měřených jednotek.....	65
Souhrnná kritéria pro jednotlivá uvolňování	66
Filtrace.....	68
Vizuální kontrola.....	68
Detekce.....	69

Čištění zařízení.....	69
Validace.....	70
Doporučení získaná z FDA databáze.....	70
7. Základní výpočetní metody pro porovnání disolučních profilů.....	72
Porovnání disolučních dat za použití faktorů podobnosti a rozdílnosti	73
Metoda bootstrap.....	75
Mahalanobisova vzdálenost	75
Modelově závislý přístup při porovnání disolučních profilů.....	76
Odhad CI pro rozdíl mezi referenčním a testovaným přípravkem.....	76
8. Analýza disolučního profilu a odhad mechanismu uvolňování léčiva	78
Přehled základních matematických modelů pro popis disolučního profilu léčiva.....	79
Doporučené postupy při analýze disolučního profilu.....	83
9. <i>In vitro in vivo</i> korelace (IVIVC)	88
Korelace na úrovni A	88
Korelace na úrovni B.....	89
Korelace na úrovni C.....	90
Vícenásobná korelace na úrovni C.....	90
Korelace na úrovni D	91
Příklady výpočtů korelací.....	91
10. Případy BW na základě srovnání disolučních profilů.....	93
Přípravky s okamžitým uvolňováním.....	94
Přípravky s prodlouženým uvolňováním.....	97
Přípravky se zpožděným uvolňováním.....	100
Disoluční podmínky pro testování změn síly, složení a výroby	103
11. Časté problémy při vývoji disoluční metody (key studies).....	105
Velké množství špatně rozpustné látky	106
Malé množství dobře rozpustné látky.....	107
Nízká rozlišující schopnost médií	108
Léčivo přechází v žaludku na nerozpustnou formu	109
Interakce složek v lékové formě.....	111
Léčivo je v potřebném médiu nestabilní.....	112
Neúplná disoluce vlivem fyzikálních vlastností lékové formy.....	112
Orientační zkouška improvizované disoluce zpožděného uvolňování metodou vizualizace.....	116
Orientační disoluce zpožděného a prodlouženého uvolňování (DR/ER) metodou modelové látky	117
Hodnocení viability bakterií metodou disoluce	119
Souhrn	121
Seznam použitých zkratk.....	122
Použitá literatura	125