

OBSAH

PŘEDMLUVA	15
ÚVOD	17
PLYNNÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY A LÉKY PRO INHALACI A ZEVNÍ UPOTŘEBENÍ	21
1. NÁZVY A DEFINICE	21
2. VLASTNOSTI	22
3. BIOGALENICKÉ ASPEKTY	23
4. POMOCNÉ LÁTKY A OBALY	24
4.1. Hnací plyny	24
4.1.1. Zkapalněné plyny	25
4.1.2. Stlačené plyny	28
4.2. Rozpouštědla	28
4.3. Tenzidy	30
4.4. Obaly	30
4.4.1. Nádoby	30
4.4.2. Ventily, rozprašovače, uzávěry	31
5. VÝROBA	35
5.1. Výrobní zařízení	35
5.2. Výrobní postup	35
5.2.1. Skladování a přísun hnacích plynů	35
5.2.2. Výrobní podmínky	37
5.2.3. Plnění a uzavírání tlakovek	38
6. POUŽITÍ A UPOTŘEBENÍ	40
6.1. Aerodisperze pro inhalaci	40
6.2. Aerodisperze pro zevní upotřebení	41
6.3. Pěny pro zevní aplikaci a do tělních dutin	42
7. HODNOCENÍ JAKOSTI	42
KAPALNÉ PERORÁLNÍ A TOPICKÉ PŘÍPRAVKY A LÉKY	45
1. NÁZVY A DEFINICE	45

2. VLASTNOSTI	45
2.1. Právě roztoky	45
2.1.1. Rozpustnost	46
2.1.2. Typy roztoků	50
2.2. Koloidní disperze	53
2.2.1. Rozdělení a charakteristika koloidních disperzí	53
2.2.2. Optické, kinetické a elektrické vlastnosti koloidních disperzí	53
3. BIOGALENICKÉ ASPEKTY	57
4. POMOČNÉ LÁTKY	58
4.1. Rozpouštědla	58
4.2. Solubilizátory	58
5. VÝROBA	61
5.1. Metody a zařízení	61
5.1.1. Proudění a doprava kapalin	61
5.1.2. Míchání kapalin	65
5.1.3. Filtrace	67
5.1.4. Vylisování	74
5.1.5. Odstředování	75
5.1.6. Destilace	77
5.1.7. Extrakce	81
5.2. Postupy	83
5.2.1. Přípravky získávané rozpouštěním	83
5.2.2. Přípravky získávané extrakcí rostlinných drog	85
6. POUŽITÍ A UPOTŘEBENÍ	87
6.1. Roztoky a kapky	87
6.2. Výluhy z rostlinných drog	88
6.3. Aromatické vody, aromatické lihy	91
6.4. Sirupy	91
6.5. Nosní a ušní kapky, kloktadla	91
6.6. Linimenty	92
7. HODNOCENÍ JAKOSTI	92
KAPALNÉ OČNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY A LÉKY	93
1. NÁZVY A DEFINICE	93
2. Vlastnosti	93
2.1. Osmotický tlak	93
2.2. Aktuální acidita	94
2.3. Viskozita	95
2.4. Povrchové napětí	95
2.5. Sterilita a mikrobiální nezávadnost	95
3. BIOGALENICKÉ ASPEKTY	96
4. POMOČNÉ LÁTKY	97
4.1. Rozpouštědla	97
4.2. Látky upravující osmotický tlak a aktuální aciditu	97
4.3. Látky upravující viskozitu a povrchové napětí	98
4.4. Konzervační látky	98

5. VÝROBA	99
6. POUŽITÍ	100
7. HODNOCENÍ JAKOSTI	101
KAPALNÉ PARENTERÁLNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY A LÉKY	103
1. NÁZVY A DEFINICE	103
2. VLASTNOSTI	105
2.1. Složení přípravků	105
2.2. Aktuální acidita	106
2.3. Osmotický a onkotický tlak	106
2.4. Sterilita	109
2.5. Bezpyrogenost	113
3. BIOGALENICKÉ ASPEKTY	114
4. POMOCNÉ LÁTKY, NÁDOBY A OBALY	114
4.1. Pomocné látky	114
4.1.1. Rozpouštědla	115
4.1.2. Látky upravující osmotický tlak, aktuální aciditu, stabilizující disperzní systémy	117
4.1.3. Stabilizátory látkového složení	118
4.2. Nádoby	118
4.3. Obaly	118
5. VÝROBA	119
5.1. Injekce — pravé roztoky	121
5.1.1. Příprava, filtrace a skladování roztoků	121
5.1.2. Mytí, sušení, sterilizace, plnění a uzavírání ampulek	124
5.1.3. Sterilizace, kontrola, označování, balení	127
5.2. Injekce — olejové roztoky, vodné suspenze	128
5.3. Infundibilia	130
5.3.1. Rozpouštění a dispergování	131
5.3.2. Filtrace	131
5.3.3. Plnění a uzavírání	131
5.3.4. Sterilizace	132
5.4.5. Označování, balení a skladování	132
6. POUŽITÍ	133
6.1. Injekce s okamžitým nebo rychlým nástupem účinku	133
6.2. Injekce s řízeným uvolňováním a prodlouženou dobou účinku	133
6.2.1. Vodné suspenze	134
6.2.2. Olejové roztoky a suspenze	136
6.3. Injekce s řízenou (organovou, tkáňovou, buněčnou) distribucí	136
6.3.1. Injekce obsahující radiofarmaka	136
6.3.2. Injekce s nosnými látkami povahy lipozomů, proteinových mikročástic a polymerových nanočástic	143
6.4. Infúzní přípravky na úpravu poruch objemu a složení tělních tekutin	144
6.5. Infúzní přípravky pro parenterální výživu	145
6.6. Náhrady krevní plazmy	146
6.7. Krev a infúzní krevní přípravky	147

7. HODNOCENÍ JAKOSTI	148
7.1. Totožnost, obsah, čistota, rozkladné produkty, pH	148
7.2. Čirot, zákal, barevnost, cizí částice	148
7.3. Mikrobiologická kontrola pracoviště	149
7.4. Sterilita přípravků	149
7.5. Pyrogenní látky	149
7.6. Hodnocení radiofarmak	150
POLOTUHÉ TOPICKÉ A PERORÁLNÍ PŘÍPRAVKY A LÉKY	151
1. NÁZVY A DEFINICE	151
2. VLASTNOSTI	153
2.1. Charakter vícefázových disperzních systémů	153
2.2. Gelový charakter polotuhých léčivých přípravků	153
2.3. Povrchové a mezipovrchové jevy	154
2.3.1. Fázové rozhraní	154
2.3.2. Povrchové filmy nerozpustných látek	155
2.3.3. Adsorpční vrstvy	156
2.3.4. Hydrofilně lipofilní rovnováha	157
2.3.5. Elektrické vlastnosti fázových rozhraní	159
2.4. Rheologie	160
2.4.1. Deformace těles působením síly	160
2.4.2. Newtonské systémy	161
2.4.3. Neneutonské systémy	163
2.4.4. Faktory ovlivňující viskozitu	169
2.5. Teorie gelů	171
2.5.1. Charakteristika a vlastnosti systémů	171
2.5.2. Klasifikace gelů	172
2.5.3. Bobtnání	172
2.6. Teorie emulzí	173
2.6.1. Typy emulzí	173
2.6.2. Vznik emulzí	174
2.6.3. Faktory rozhodující o vzniku a stálosti emulzí	174
2.6.4. Vlastnosti emulzí	175
2.7. Teorie suspenzí	176
2.7.1. Typy suspenzí	176
2.7.2. Sedimentace	176
2.7.3. Velikost dispergovaných částic	177
2.7.4. Sediment	178
3. BIOGALENICKÉ ASPEKTY	179
3.1. Perorální přípravky	179
3.2. Topické přípravky	181
3.2.1. Transport léčivých látek kůží	182
3.2.2. Faktory ovlivňující transport léčivé látky kůží	183
4. POMOCNÉ LÁTKY	185
4.1. Emulgátory	186
4.1.1. Tenzidy	186
4.1.2. Komplexní emulgátory	191
4.1.3. Nepravé a nerozpustné emulgátory	191
4.2. Stabilizátory suspenzí	191
4.2.1. Stabilizátory agregátního stavu částic	192
4.2.2. Stabilizátory prostorového rozložení částic	192

4.3. Konstitutivní složky mastových a krémových základů	193
4.3.1. Uhlovodíky	193
4.3.2. Mastné alkoholy a mastné kyseliny	193
4.3.3. Glyceridy	194
4.3.4. Vosky	194
4.3.5. Silikony	195
4.3.6. Makrogoly	196
4.3.7. Makromolekulové bobtnající a gelotvorné látky	196
4.4. Složené mastové základy	197
4.4.1. Základy pro oleomasti	198
4.4.2. Základy pro hydromasti	199
4.4.3. Základy pro makrogolomasti	200
4.4.4. Základy pro hydrokrémy	200
4.4.5. Základy pro oleokrémy	201
5. VÝROBA	201
5.1. Nízkoviskózní emulze	201
5.2. Nízkoviskózní suspenze	202
5.3. Oleomasti	203
5.4. Hydromasti	205
5.5. Makrogolové masti	206
5.6. Krémy	207
6. UŽITÍ A UPOTŘEBENÍ	215
7. HODNOCENÍ JAKOSTI	217
POLOTUHÉ A TUHÉ PŘÍPRAVKY DO TĚLNÍCH DUTIN	219
1. NÁZVY A DEFINICE	219
2. VLASTNOSTI	220
3. BIOGALENICKÉ ASPEKTY	221
4. POMOCNÉ LÁTKY	223
4.1. Čípkové základy	224
4.2. Ostatní pomocné látky	226
5. VÝROBA	227
6. UPOTŘEBENÍ	231
7. HODNOCENÍ JAKOSTI	232
TUHÉ PERORÁLNÍ A ORÁLNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY A LÉKY	235
1. NÁZVY A DEFINICE	235
2. VLASTNOSTI	237
2.1. Základní a odvozené vlastnosti prášků	237
2.1.1. Velikost částic, rozdělení velikosti částic	237
2.1.2. Hustota, měrná hmotnost a měrný objem	238

2.1.3. Mezerovitost	238
2.1.4. Sypnost a tokové vlastnosti	239
2.1.5. Mísitelnost	239
2.1.6. Lisovatelnost a zhušťovatelnost	240
2.2. Vazebné mechanismy v zrněných práscích	245
2.3. Řízené rozpouštění a uvolňování léčivých látek	246
2.3.1. Možnosti řízení účinku perorálních léků	246
2.3.2. Zásady formulace přípravků s řízeným uvolňováním léčivé látky	247
3. BIOGALENICKÉ ASPEKTY	249
3.1. Perorální tablety a obalené tablety	249
3.2. Sublingvální tablety	250
3.3. Želatinové tobolky	250
4. POMOCNÉ LÁTKY	250
4.1. Pomocné látky v tabletách	258
4.1.1. Plniva	258
4.1.2. Pojiva	258
4.1.3. Kluzné látky	258
4.1.4. Látky ovlivňující rozpad a rozpouštění	259
4.2. Pomocné látky pro obalené tablety	260
4.2.1. Roztoky pojiv, tuhá plniva, roztoky barviv, leštiva	260
4.2.2. Suspenze pojiv, plniv a barviv	260
4.2.3. Roztoky a disperze filmotvorných látek	261
4.2.4. Tuhé práškovité směsi	262
4.3. Pomocné látky pro přípravky s řízeným uvolňováním léčivé látky	262
4.4. Pomocné látky pro želatinové tobolky	263
5. VÝROBA	263
5.1. Prášky	264
5.1.1. Rozdrobňování (rozmělnování)	264
5.1.2. Třídění	273
5.1.3. Směšování tuhých sypkých látek	276
5.1.4. Sušení	279
5.2. Zrněné prášky	286
5.2.1. Granulace dispergováním	286
5.2.2. Granulace aglomerací	287
5.3. Tablety	289
5.3.1. Matrice a trny	289
5.3.2. Tabletovací lisy	291
5.4. Obalené tablety	295
5.4.1. Obalování roztoky a tuhými plnivými	295
5.4.2. Obalování suspenzemi, roztoky a vodnými disperzemi filmotvorných látek	297
5.4.3. Konečné úpravy	298
5.5. Želatinové tobolky	298
5.5.1. Tvrdé želatinové tobolky	299
5.5.2. Měkké želatinové tobolky bez švu	300
5.5.3. Měkké želatinové tobolky se švem	301
5.6. Přípravky s řízeným uvolňováním léčivé látky	301
5.7. Perorální lékové mikroformy	302
5.7.1. Mikrotobolky	302
5.7.2. Pelety	303
5.7.3. Mikrodražé	303
5.8. Perorální terapeutické systémy	304

6. POUŽITÍ	305
7. HODNOCENÍ JAKOSTI	306
7.1. Průměrná hmotnost, proměnlivost hmotnosti, obsah účinných látek	306
7.2. Hustota a pórovitost	306
7.3. Velikost částic prášků	307
7.4. Tokové vlastnosti prášků	307
7.5. Mechanická odolnost	308
7.6. Rozpad	308
7.7. Rychlost rozpouštění (uvolňování) léčivých látek z perorálních léků	309
TUHÉ PŘEDLÉKOVÉ PŘÍPRAVKY	311
1. NÁZVY A DEFINICE	311
2. VLASTNOSTI	311
3. BIOGALENICKÉ ASPEKTY	312
4. POMOCNÉ LÁTKY	312
5. VÝROBA	313
5.1. Práškovité látky	313
5.2. Mrazová sublimace (lyofilizace)	313
5.2.1. Základní pojmy	313
5.2.2. Operace mrazové sublimace	315
5.2.3. Lyofilizační zařízení	318
5.3. Lisování	320
6. POUŽITÍ A UPOTŘEBENÍ	320
7. HODNOCENÍ JAKOSTI	321
OBALY A BALENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ A LÉKŮ	323
1. FUNKCE OBALU	323
1.1. Vliv světla	323
1.2. Přestup plynů a par	324
1.3. Mikrobiální kontaminace	325
1.4. Záměrné porušení obalu, nežádoucí užití léku dětmi	325
1.5. Dávkovací, identifikační a informační funkce	326
2. OBALOVÉ MATERIÁLY	327
2.1. Sklo	327
2.2. Kovy	327
2.3. Papír	328
2.4. Makromolekulové látky	329
2.5. Elastomery	331
3. INTERAKCE OBALOVÝCH HMOT S LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY	332
4. STERILIZACE OBALOVÝCH HMOT A OBALŮ	333

5. Hlavní typy obalů	334
5.1. Obaly na tuhé lékové formy	334
5.2. Obaly na polotuhé lékové formy	335
5.3. Obaly na kapalné lékové formy	336
5.4. Vnější obaly	337
6. Zařízení na balení léků	337
6.1. Balení do předem vyrobených obalů	339
6.2. Balení do obalů tvořených v baličích automatech	341
Stálost a stabilizace léčivých přípravků a léků	343
1. Nároky kladené na stálost léků, základní pojmy v oblasti stálosti léků	343
2. Chemická stálost	344
2.1. Hydrolytické odbourávání	344
2.1.1. Látky podléhající hydrolyze, faktory ovlivňující hydrolyzu	344
2.1.2. Možnosti stabilizace	345
2.2. Oxidativní odbourávání	346
2.2.1. Látky podléhající oxidaci a faktory ovlivňující oxidaci	346
2.2.2. Ochrana před oxidací	347
2.3. Racemizace	349
2.4. Dekarboxylace	349
2.5. Redukce	350
2.6. Polymerizace	350
2.7. Hodnocení chemické stálosti	350
2.7.1. Orientační zkoušky	350
2.7.2. Urychlený test stálosti	350
2.7.3. Dlouhodobý skladovací test	353
3. Fyzikální stálost	353
3.1. Oddělování fází	353
3.2. Stupeň disperzity	354
3.3. Viskozita	354
3.4. Obsah vody (vlhkosti) a prchavých látek	354
3.5. Sorpce léčivých látek na pomocné látky	354
3.6. Hodnocení fyzikální stálosti	354
4. Biogalenická stálost	355
4.1. Velikost částic	355
4.2. Polymorfie	355
4.3. Nosné látky (základy)	355
4.4. Rozpadavost a rozpustnost	356
5. Mikrobiologická stálost a konzervační látky	356
6. Toxikologická stálost	357
Organizace a obecné zásady výroby léků	359
1. Význam obecných zásad	359

2. VÝROBA LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ	360
2.1. Výrobní organizace	360
2.2. Organizační struktura a zajišťování základních úkolů farmaceutického průmyslu	362
3. PRACOVNÍCI FARMACEUTICKÉHO PRŮMYSLU	365
4. VÝROBNÍ ČINNOST	366
4.1. Výchozí materiál	367
4.2. Výrobní oddělení	368
4.3. Výrobní postupy	370
4.3.1. Výrobní předpisy	370
4.3.2. Základní výrobní dokumentace	371
4.4. Hygienický režim	374
4.4.1. Pracovníci	374
4.4.2. Výrobní prostory	375
4.4.3. Zpracovávané suroviny	377
5. ZAJIŠTĚNÍ KVALITY A BEZPEČNOSTI LÉKŮ SYSTÉMEM KONTROLNÍCH OPATŘENÍ	377
5.1. Kontrola dodržování platných předpisů	378
5.2. Hodnocení jakosti	378
5.2.1. Předvýrobní hodnocení	378
5.2.2. Kontrola vyráběných přípravků	379
5.3. Sledování přípravků po propuštění	380
DOPORUČENÁ LITERATURA	383
REJSTRÍK	384