

APLIKACE BLÍZKÉ INFRAČERVENÉ SPEKTROSKOPIE VE FARMACEUTICKÉ ANALÝZE

JAN MUSELÍK

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42 Brno
muselikj@vfu.cz

Došlo 24.5.11, přijato 23.9.11.

Klíčová slova: blízká infračervená spektroskopie, farmaceutické aplikace, identifikace, stanovení obsahu, homogenizace, polymorfie, kontrola výrobních procesů

Obsah

1. Úvod
2. Kvalitativní analýza
 - 2.1. Metody klasifikace neznámých materiálů
 - 2.2. Potvrzení identity vstupních surovin
 - 2.3. Polymorfie
 - 2.4. Homogenizace
 - 2.5. Další aplikace
3. Kvantitativní analýza
 - 3.1. Multikomponentní analýza
 - 3.2. Stanovení obsahu
 - 3.3. Stanovení vlhkosti
 - 3.4. Vrstvení léčiva a obalování lékových forem
 - 3.5. Další aplikace
4. Závěr

1. Úvod

Infračervená spektroskopie je v současné době běžně používanou analytickou metodou v celé řadě výzkumných i kontrolních laboratoří. Jejím principem je absorpce části infračerveného záření jednotlivými molekulami analyzovaného vzorku. Infračervená spektra zaznamenávají změny ve vibračních a rotačně vibračních pohybech molekul. Infračervené záření je část elektromagnetického spektra v rozsahu vlnových délek 780 nm až 1000 μm (v přepočtu na vlnočty 12 821–10 cm^{-1}). Z praktických důvodů se podle vlnočtů rozlišuje oblast vzdálená (FIR, far infrared), kterou vymezuje vlnočty do 200 cm^{-1} , střední (MIR, middle infrared), které odpovídají vlnočty 4000–200 cm^{-1} a blízká (NIR, near infrared), za kterou je označováno rozmezí vlnočtů 12 821–4000 cm^{-1} . Uvedené rozsahy vlnočtů uvádí Český lékopis¹, u jiných autorů lze nalézt i mírně odlišné rozmezí pro jednotlivé oblasti infračerveného spektra. Střední infračervená spektroskopie má uplat-

nění zejména při identifikaci čistých látek a při řešení strukturního uspořádání v molekule. MIR se v praxi používá již řadu desetiletí. Blízká infračervená spektroskopie zaznamenala průlom jako kontrolní metoda teprve v 90. letech minulého století v souvislosti se zavedením účinných metod matematické statistiky (chemometrie) nutných pro vyhodnocování NIR spekter a s rozvojem citlivých detektorů a sond s optickými vlákny využívaných v průmyslu ke kontrole kvality výrobních procesů² tzv. procesní analytická technologie (PAT, process analytical technology). Uplatňuje se zejména v kvantitativní analýze a při kontrole totožnosti látek. Využití vzdálené infračervené spektroskopie pro analytické účely je mnohem méně rozšířené. Uplatnění nachází např. při studiu polymorfních forem nebo při tzv. chemickém mapování (chemical imaging)³.

Při porovnání s běžně používanými postupy nabízí NIR spektroskopie mnoho výhod: NIR spektrum může být zaznamenáno v několika málo sekundách, charakter analýzy je nedestruktivní, nevyžaduje obvykle žádnou úpravu vzorku a v mnoha případech připouští, že vzorky mohou být po měření znovu použity⁴. Spektra v blízké infračervené oblasti jsou tvořena násobnými přechody neboli overtóny a kombinačními přechody. Většina těchto vibrací pochází z vazeb C-H, O-H, S-H a N-H. Pravděpodobnost vzniku overtónů a kombinačních přechodů je mnohem nižší, než pravděpodobnost vzniku přechodů základních, proto mají NIR spektra 10–1000krát nižší intenzitu než jaká by jim odpovídala ve střední infračervené oblasti⁵. Nižší absorpce záření v NIR spektroskopii způsobuje, že záření proniká několik milimetrů do vzorku, což umožňuje analýzu složitých nehomogenních vzorků (obalované tablety, tobolky, práškové směsi, apod.) a navíc je možné provádět analýzy přímo bez úpravy vzorku (rozpuštění, ředění). Z naměřeného NIR spektra je možné, v závislosti na kalibrační metodě, určit více parametrů, a to jak chemických tak fyzikálních. Nevýhodou je, že metodou NIR spektroskopie nelze provádět stanovení minoritních látek⁶ (obvykle < 1 %).

NIR spektroskopii lze přímo analyzovat téměř všechny typy vzorků: roztoky, suspenze, emulze, prášky, vzorky s nerovným a nepravidelným povrchem i silně absorbující látky. Při měření NIR spekter se používají metody měřící absorpci záření po průchodu vzorkem (transmittance), metody měřící absorpci záření po odrazu od povrchu vzorku (difúzní reflektance) a metody kombinující oba z výše uvedených přístupů (transflektance). Nejčastěji používaná technika ve farmaceutickém průmyslu je difúzní reflektance, která se používá hlavně pro měření pevných látek s nerovným a nepravidelným povrchem nebo práškových látek. Transflektance a transmittance se používají převážně pro měření kapalin, emulzí a pro pevné látky v roztoku nebo v suspenzi. Kromě uvedených postupů, kdy je vzorek

umístěn v držáku přístroje, se často NIR spektra měří pomocí vláknové optiky s různými typy sond, které mohou být umístěny přímo ve výrobním zařízení^{1,7}.

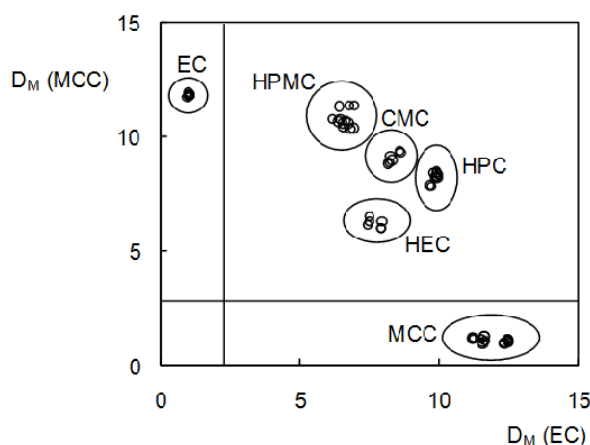
Jedním z důvodů uplatnění, které nachází NIR spektroskopie ve farmaceutickém průmyslu, je snaha kontrolních orgánů jako např. FDA (Food and Drug Administration) o zvýšení kvality vyráběných produktů. Tohoto cíle lze dosáhnout nepřetržitým sledováním kritických výrobních parametrů přímo v průběhu výroby metodami procesní analytické technologie. PAT metody umožňují lepší porozumění výrobním procesům a připívají ke zvýšení kapacity a efektivity výroby, což se projeví snížením provozních nákladů při současném zvýšení kvality vyráběných produktů⁸. Díky výhodám, jako je měření na dálku s využitím vláknové optiky bez úpravy vzorku a získání výsledků analýz v reálném čase, se stala spektroskopie v blízké infračervené oblasti jednou z hlavních metod při zavádění procesní analýzy. Vzhledem k tomu, že výsledky jsou k dispozici okamžitě, je možné na jejich základě výrobu nejen monitorovat, ale i řídit⁹.

Cílem tohoto článku je představit nejrozšířenější aplikace NIR spektroskopie ve farmaceutické technologii, farmaceutickém výzkumu a průmyslové praxi.

2. Kvalitativní analýza

2.1. Metody klasifikace neznámých materiálů

V kvalitativní analýze jsou analyzované vzorky hodnoceny na základě jejich spektrálních odlišností. Výsledkem takového hodnocení je potvrzení nebo zpochybnění identity vzorku nebo zařazení analyzovaného vzorku do různých tříd – klasifikace. Spektrální odlišnosti jednotlivých vzorků jsou hodnoceny metodami matematické statistiky (tzv. chemometrie). Chemometrické metody používané v kvalitativní analýze NIR spekter jsou nejčastěji shluková analýza (cluster analysis), analýza hlavních komponent (PCA, principal component analysis, viz kapitola 2.2.1.) a diskriminační analýza⁶ (discriminant analysis). Shluková analýza slouží k třídění vzorků do skupin (shluků) tak, aby si vzorky náležící do stejné skupiny byly podobnější než vzorky ze skupin různých. Cílem shlukové analýzy je tedy nalézt v datech podmnožiny podobných objektů. Diskriminační analýza určuje třídu (nebo třídy), které jsou nejpodobnější neznámému materiálu. Klasifikace pomocí diskriminační analýzy vyžaduje sestrojení kalibračního modelu, ve kterém jsou specifikovány jednotlivé třídy, přičemž každá třída je popsána libovolným počtem standardů (obvykle 5 a více). Klasifikační pravidla (matematický algoritmus), která jsou používána k vytvoření kalibračního modelu, interpretují NIR spektrum jako bod v dimensionálně redukovaném faktorovém prostoru (obr. 1, cit.¹⁰). Součástí výsledku může být i vzdálenost hodnoceného spektra od těžiště každé třídy (např. Mahalanobisova vzdálenost); takto lze „kvantifikovat“ kvalitu neznámého materiálu^{6,11}.



Obr. 1. Zobrazení NIR spekter derivátů celulosy pomocí diskriminační analýzy. Spektra jsou zobrazena jako Mahalanobisovy vzdálenosti (D_M) od těžiště tříd MCC a EC. (CMC) karboxymethylcelulosa, (EC) ethylcelulosa, (HEC) hydroxyethylcelulosa, (HPC) hydroxypropylcelulosa, (HPMC) hydroxypropylmethylcelulosa, (MCC) mikrokrytalická celulosy

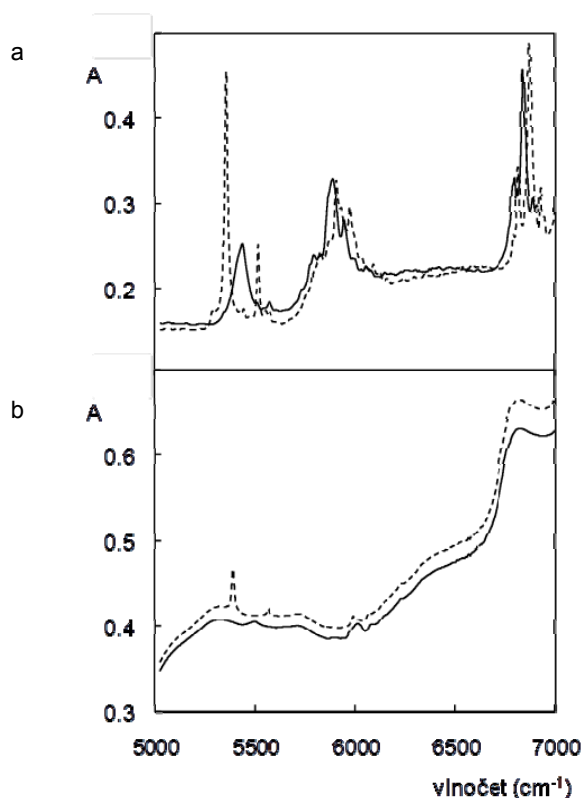
2.2. Potvrzení identity vstupních surovin

Ve farmaceutickém průmyslu je vyžadována, v souladu se správnou výrobní praxí, vstupní kontrola všech surovin určených pro výrobu léčivých přípravků. Vstupní kontrolou jsou speciální testy zaručující totožnost a kvalitu látky. Jako vhodná alternativa běžných analytických časově náročných metod je schválena NIR spektroskopie, která je pro tento účel často využívána. Ve farmaceutickém průmyslu jsou kvalitativní NIR metody validovány a používány pro identifikaci velkých množství surovin bez nutnosti dalších chemických analýz (např. chromatografie). Identifikaci je možné provádět s využitím vláknové optiky přímo v přepravních obalech, tak že se přiloží NIR sonda k analyzované látce a je nasnímáno NIR spektrum, které se ihned porovná s knihovnou referenčních spektrálních dat (vyhodnocení je provedeno metodami matematické statistiky)^{4,6}. Identifikace látek NIR spektroskopií je vhodnější a účinnější než identifikace spektroskopií ve střední infračervené oblasti, která se primárně zaměřuje na chemickou strukturu látky. NIR spektra jsou ovlivněna např. i velikostí a tvarem částic v analyzovaném vzorku, které mají vliv na výsledné vlastnosti lékové formy nebo meziproduktů (např. tabletovin). NIR spektroskopie je tedy účinným nástrojem při ověření kvality vstupních materiálů¹². Příklady aplikací NIR spektroskopie při identifikaci pomocných látek lze najít v řadě literárních zdrojů^{13,14}.

2.3. Polymorfie

NIR spektroskopie umožňuje sledování změn v krystalické struktuře, tj. vznik amorfni formy nebo různých polymorfních forem, a to jak u čistých látek, tak u směsí

nebo lékových forem^{15,16} (obr. 2, cit.¹⁷). To je velmi důležité, protože amorfni forma a různé polymorfni formy téže látky mají různé fyzikálně-chemické vlastnosti (např. rozpustnost, velikost a tvar krystalů, reaktivita, hygroskopicitata, termická stabilita, atd.) a mohou mít rozdílnou biologickou dostupnost, mohou ovlivňovat stabilitu lékové formy nebo mohou ovlivňovat její fyzikálně-chemické vlastnosti (např. tvrdost tablet, syponost práškových směsí nebo granulátů). Odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti amorfni formy a různých polymorfni forem léčivé látky lze ve farmaceutické technologii využít k přípravě lékové formy s obsahem krystalické formy s výhodnějšími vlastnostmi. Příkladem je amorfni pranlukast (antiastmatikum), který vykazuje lepší biologickou dostupnost na laboratorních zvířatech¹⁸. Vzhledem k tomu, že se většina aktivních látek vyskytuje ve více než jedné formě a navíc ke změně krystalické struktury může docházet i ve výrobě (např. mletí, granulace, peletizace, lisování), je každý výrobce nucen řešit polymorfii svých látek^{19,20}. Změna krystalické formy léčivé látky během výroby nebo skladování může negativně ovlivnit stabilitu léčivého přípravku, biodostupnost a následně i bezpečnost terapie. Studium polymorfni přeměn je proto důležitou součástí preformulačních studií.



Obr. 2. (a) NIR spektra dvou krystalických forem léčivé látky; forma I (—) a forma II (---). (b) NIR spektra tablet s obsahem různých krystalických forem léčivé látky; forma I (—) a forma II (---)

Dalším důvodem studia polymorfni forem je problematika patentových sporů farmaceutických společností. Příkladem je patentový spor společností GSK a Novopharm o léčivou látku ranitidin hydrochlorid.

NIR spektroskopii lze využít k přímé identifikaci polymorfni formy v léčivém přípravku, jestliže jsou absorpční pásy odpovídající jednotlivým formám dostatečně intenzivní, aby je bylo možné rozeznat v NIR spektru směsi (obr. 2). V literatuře jsou popsány i aplikace (identifikace případně stanovení polymorfni forem) s využitím některé z chemometrických metod. Příkladem je stanovení polymorfni forem antiepileptika karbamazepinu v tabletách²¹ nebo studium polymorfni přeměn nesteroidního antiflogistika dexketoprofenu ve směsi s laktosou a mikrokrytalickou celulosou v průběhu vlhké granulace²². Jednoduchost a rychlost měření NIR spekter umožňuje kontrolovat polymorfii průběžně v průběhu výrobního procesu, což je velká výhoda proti standardně používaným metodám jako např. rentgenová prášková analýza nebo diferenční skenovací kalorimetrie. Ze získaných dat je možné např. sledovat kinetiku přeměny z jedné krystalické formy na jinou¹⁶.

2.4. Homogenizace

Stupeň homogenity vstupních surovin používaných při výrobě léčivých přípravků ovlivňuje výslednou obsahovou stejnoměrnost produktů a je proto jedním ze základních parametrů, který je při výrobě lékové formy pečlivě sledován. Možnost identifikovat stav, kdy je mísená směs právě homogenní, zvyšuje efektivitu procesu a zaručuje požadovanou obsahovou stejnoměrnost^{5,23}. NIR spektroskopie je vhodná metoda pro sledování průběhu homogenizace a nalezení optimální doby mísení. Při přímém propojení NIR spektrometru s homogenizačním zařízením lze celý proces automatizovat a mísení zastavit okamžitě po dosažení požadované obsahové stejnoměrnosti směsi. Homogenita směsi se vyhodnocuje na základě kvalitativních nebo kvantitativních metod²⁴.

Kvalitativní vyhodnocení homogenity směsi z NIR spekter probíhá nejjednodušeji tak, že jsou spektra snímána v krátkých časových intervalech. Vhodný počet časových intervalů je spojen do bloků. Ze zjištěných absorbancí v jednotlivých časových intervalech a průměrných absorbancí v určených blocích je následně počítána směrodatná odchylka. Pokud je směs homogenní, jsou jednotlivá spektra velmi podobná a směrodatná odchylka se blíží minimu a dále se již nemění. K hodnocení podobnosti NIR spekter lze využít i chemometrických metod jako např. analýza hlavních komponent nebo diskriminační analýza^{24,25} nebo je možné hodnotit podobnost NIR spekter směsi se spektry čistých látek jak bylo v literatuře popsáno u mísení směsi pomocných látek a nesteroidního antiflogistika diklofenaku²⁶. Výhodou tohoto postupu je, že na základě podobnosti spekter lze identifikovat konkrétní složky ve směsi zodpovědné za nežádoucí jevy (např. shlukování nebo segregace částic).

Kvantitativní vyhodnocení homogenity lze provádět stanovením obsahu léčivé látky nebo stanovením všech látek ve směsi. V tomto případě je nutné vytvořit kalibrační modely (viz kapitola 2.2.1.) pro jednotlivé složky směsi a pomocí těchto modelů provádět kvantifikaci složek v různých časech mísení. Takovéto postupy poskytnou úplnou informaci o chemickém složení směsi v průběhu celého procesu mísení^{25,27}.

2.5. Další aplikace

NIR spektroskopii lze využít při odhalování padělaných léčiv, která obvykle buď účinnou látku vůbec neobsahují, nebo obsahují účinné látky neuvedené na obalu nebo nesplňují požadavky na kvalitu (nižší koncentrace účinné látky, vyšší obsah nečistot, nevhodný obal, nízká kvalita léčivého přípravku)^{28,29}.

Využití může nalézt NIR spektroskopie také při kontrole balení lékové formy. Automatická identifikace lékové formy při balení zaručuje vyšší bezpečnost a přispívá ke zvýšení kvality vyráběných produktů³⁰. Také kvalita použitých primárních obalů lékové formy může být sledována NIR spektroskopii. To má svůj význam s ohledem na ochrannou funkci primárních obalů (např. ochrana před vlhkostí, mechanickým poškozením, světlem, mikroorganismy, apod.)³¹.

3. Kvantitativní analýza

3.1. Multikomponentní analýza

Multikomponentní analýza se využívá tehdy, pokud je analyzovaný vzorek směsí více látek a jejich absorpční pásy se navzájem překrývají. Vzhledem k velkému množství overtonů a kombinačních vibrací jsou spektra v NIR oblasti málo charakteristická a můžeme pozorovat pouze obalovou křivku překrývajících se absorpčních čar. Z tohoto důvodu nelze při kvantitativní analýze využít Lambertův-Beerův zákon a pro získání analytický významných informací z NIR spekter je nutné použít některou z metod multikomponentní analýzy. Nejčastěji používanými metodami multikomponentní analýzy při zpracování NIR spekter jsou chemometrické metody, u kterých je hlavním krokem vytvoření kalibračního modelu, který je rozhodující v kvantitativní NIR spektroskopii. Vytvoření kalibračního modelu zahrnuje výběr reprezentativní sady kalibračních vzorků (musí zahrnovat fyzikálně-chemickou variabilitu reálných vzorků), nasnímání spekter a stanovení referenčních hodnot u těchto vzorků, nalezení kalibračního modelu (matematický algoritmus) a následně validaci vytvořeného modelu⁶.

Jedna ze základních chemometrických technik používaných v NIR spektroskopii při vývoji kalibračního modelu je analýza hlavních komponent (PCA). PCA převede původní proměnné (např. absorbance při různých vlnových délkách) do nových proměnných. Tyto nové proměnné (nazývané hlavní komponenty) jsou lineárními kombinace-

mi původních. Dojde k zredukování počtu proměnných a odstranění kolinearit. Nový, menší soubor proměnných popisuje veškerou proměnlivost dat. Základní charakteristikou každé hlavní komponenty je její míra variability čili rozptyl. Většina informace o variabilitě původních dat je přitom soustředěna do první komponenty a každá další komponenta popisuje většinu ze zbývajících variability. Spektrální proměnlivost kalibračních vzorků ve farmaceutické analýze lze obvykle popsat malým počtem komponent bez ztráty důležitých informací obsažených v NIR spektrech. Naopak vysoký počet komponent může negativně ovlivnit popis spektrální proměnlivosti, protože jsou interpretovány informace, které nemají pro analýzu význam (např. variabilita šumu)^{4,6}. PCA je základem pro několik dalších chemometrických technik. Nejčastěji používanými kalibračními metodami kvantitativní analýzy v NIR spektroskopii jsou metoda regrese hlavních komponent (PCR, principal component regression) a metoda partiálních nejmenších čtverců (PLS, partial least-square regression). Hlavní výhodou výše uvedených chemometrických metod je, že umožňují kalibrace za použití absorpčních pásů, které se silně překrývají, což je typické pro NIR spektra. Nevýhodou je potřeba většího počtu kalibračních standardů (obvykle 3 až $10 \times n$, kde n je počet složek v systému). Kalibrační modely poskytují u reálných vzorků správné výsledky pouze v případě, že použité kalibrační vzorky obsahují veškerou variabilitu očekávanou u reálných vzorků (např. změny složení, velikost částic, výrobní parametry, apod.). Z tohoto důvodu je využití NIR spektroskopie a chemometrických metod využíváno zejména při analýzách vzorků, jejichž variabilita podmínek přípravy je známa (např. průmyslové aplikace). Jednou vytvořená kalibrační metoda je snadno aplikovatelná a poskytuje velmi rychle výsledky, a to i pro několik parametrů najednou³².

Všechny vyvinuté kalibrační metody kvantitativní analýzy pomocí NIR spektroskopie a chemometrických metod musí být před použitím validovány. Pro validaci těchto metod je doporučeno hodnocení těchto vlastností³³: specifická, linearita, rozsah, přesnost (opakovatelnost, reprodukovatelnost), robustnost a správnost.

3.2. Stanovení obsahu

V praxi často používanou aplikací NIR spektroskopie je stanovení obsahu léčivé látky resp. obsahové stejnoměrnosti při výstupní kontrole. Nejširší uplatnění je u analýzy tablet^{34–36}, ale množství léčivé látky lze kvantifikovat i v dalších lékových formách jako např. tobolky³⁷, gely³⁸ nebo sirupy³⁹. Analýza je téměř okamžitá (odpadá příprava vzorku) a celý proces může být automatizován. Díky tomu NIR spektroskopie částečně vytlačuje již zavedené metody jako například kapalinovou chromatografii. Příkladem léčivých přípravků u kterých je stanovení obsahu léčivé látky prováděno s využitím NIR spektroskopie je Paralen 500 nebo Ibalgin 400, jejichž výrobcem je společnost Zentiva N.V.

3.3. Stanovení vlhkosti

Voda má v NIR oblasti silné absorpční pásy a tudíž lze velmi dobře pozorovat změny v obsahu vlhkosti ve vzorcích. Stanovení vlhkosti je možné jak u finálních lékových forem, tak u čistých látek nebo jejich směsí^{4,40}. Schopnost NIR spektrometrie monitorovat obsah vody v průběhu výrobních procesů má využití v celé řadě technologických procesů. Mimo sušení se jedná zejména o vlhkou granulaci a peletizaci, tedy procesy, u kterých je obsah vody velmi důležitý výrobní parametr ovlivňující výslednou kvalitu produktů⁴¹.

Standardní metody rozeznávají konec sušícího procesu nepřímou např. na základě měření teploty nebo analýzou vzorku vyjmutého ze sušárny. NIR spektroskopie umožňuje průběžné monitorování stupně vlhkosti a tím optimalizuje sušící čas a zajišťuje tvorbu požadovaného produktu. V současnosti je NIR spektroskopie schválena jako primární metoda stanovení optimálního času sušení ve výrobních procesech⁴². Aplikace NIR spektroskopie u vlhké granulace, případně fluidní granulace⁴³ nebo peletizace⁴⁴ umožňuje v průběhu výroby kontinuálně sledovat vlhkost materiálu a tím zajistit tvorbu produktů žádaných vlastností.

3.4. Vrstvení léčiva a obalování lékových forem

Snaha zajistit požadovanou nebo vyšší kvalitu produktů a umožnit monitorování výrobních procesů vede farmaceutický průmysl k zavádění nových analytických metod⁴⁵. Podobně jako obsah vlhkosti můžeme NIR spektroskopii monitorovat v reálném čase i celou řadu dalších parametrů. Jedním z nich je kontrola množství navrstveného léčiva na inaktivní jádra ve fluidních zařízeních⁵. Řízení výroby na základě aktuálních hodnot vede ke zvýšení obsahové stejnoměrnosti a tím ke zvýšení kvality produktů. Stejně jako množství léčiva můžeme v průběhu výrobního procesu sledovat i množství naneseného polymerního obalu na pelety^{46,47} nebo tablety^{48–50}. Tloušťka obalu je pro dosažení optimálního terapeutického efektu velmi důležitá, a to zejména u přípravků s řízeným uvolňováním. Vůlbu vhodného obalu a jeho tloušťky lze zajistit absorpcí léčivé látky až ve střevním traktu⁵¹, její uvolňování z lékové formy v daném časovém intervalu⁵², či její cílené směřování do určité části střeva⁵³.

3.5. Další aplikace

NIR spektra lze využít i pro předpověď disolučního profilu lékové formy. Obvykle se v rámci kalibrační procedury stanoví procenta uvolněné léčivé látky v různých časech zkoušky disoluce referenční metodou (např. kapalinovou chromatografií nebo spektrofotometricky). Získaná množství uvolněné léčivé látky se dávají do souvislosti s NIR spektry pomocí některé z výše popsaných metod multikomponentní analýzy. Výsledný kalibrační model umožňuje na základě NIR spektra lékové formy předpovědět její disoluční profil, resp. množství léčivé látky uvolněné v konkrétních časech zkoušky disoluce. Příkladem apli-

kací NIR spektroskopie je studium uvolňování clonazepinu⁵⁴ nebo theofylinu⁵⁵ z tablet.

Byly popsány i aplikace NIR spektroskopie při stanovení pevnosti tablet. Kalibrační sada vzorků obvykle zahrnuje několik šarží s různou pevností (např. vyrobené při odlišném lisovacím tlaku). Vytvořený kalibrační model umožňuje předpovědět pevnost tablety z jejího NIR spektra, jak bylo ukázáno na tabletách s obsahem modelového léčiva theofylinu⁵⁶.

4. Závěr

NIR spektroskopie nachází v současné době využití v celé řadě oborů. Také ve farmaceutickém průmyslu nabízí široké spektrum aplikací. Umožňuje nahradit pracnější, náročnější a dražší postupy a metody a využívá se k ověření identity vstupních surovin, ke kontrole kvality finálních léčivých přípravků i ke kontrole výrobních procesů v reálném čase. Využití NIR spektroskopie při monitorování a kontrole výrobního procesu dovoluje zvýšení produkční rychlosti při zachování nebo zvýšení kvality farmaceutických produktů.

LITERATURA

1. Ministerstvo zdravotnictví ČR: *Český lékopis 2005*. Grada, Praha 2005.
2. Jankovská R.: *Kandidátská dizertační práce*. Mendelova zemědělská a lesnická univerzita v Brně, Brno 2004.
3. Zeitler J. A., Taday P. F., Newnham D. A., Pepper M., Gordon K. C., Rades T.: *J. Pharm. Pharmacol.* 59, 209 (2007).
4. Luypaert J., Massart D. L., Heyden Y. V.: *Talanta* 72, 865 (2007).
5. Ciurczak E. W., Drennen J. K.: *Pharmaceutical and Medical Applications of Near-Infrared Spectroscopy*. Marcel Dekker, New York 2002.
6. Reich G.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 57, 1109 (2005).
7. Pekárek T., Jampílek J., v knize: *Moderní přístupy k farmaceutické analýze* (Dohnal J., Jampílek J., Král V., Řezáčová A., ed.), kap. 5. Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Praha 2010.
8. Munson J., Stanfield C. F., Gujral B.: *Curr. Pharm. Anal.* 2, 405 (2006).
9. Rathore A. S., Bhambure R., Ghare V.: *Anal. Bioanal. Chem.* 398, 137 (2010).
10. Muselík J., Doležel P., Vetchý D., Okáčová L.: *Konference Syntéza a analýza léčiv, Modra-Harmónia, 2.-4. září 2010*, Sborník (Tóth J., ed.), str. 98.
11. Nicolet CZ: *Spektroskopický software TQ Analyst*, 2005.
12. Gustafsson C., Nystrom C., Lennholm H., Bonferoni M. C., Caramella C. M.: *J. Pharm. Sci.* 92, 494 (2003).
13. Candolfi A., De Maesschalck R., Massart D. L., Hailey P. A., Harrington A. C. E.: *J. Pharmaceut. Bio-*

- med. 19, 923 (1999).
14. Kramer K., Ebel S.: Anal. Chim. Acta 420, 155 (2000).
 15. Otsuka M., Fukui Y.: Drug Dev. Ind. Pharm. 36, 1404 (2010).
 16. Fevotte G., Calas J., Puel F., Hoff C.: Int. J. Pharmaceut. 273, 159 (2004).
 17. Vetchý D., Franc. A., Smilková L., Doležel P., Muselík J.: dosud nepublikované výsledky.
 18. Okacova L., Vetchy D., Franc A., Rabiskova M.: Chem. Listy 105, 34 (2011).
 19. Alleso M., Tian F., Cornett C., Rantanen J.: J. Pharm. Sci. 99, 3711 (2010).
 20. Eder R. J. P., Schmitt E. K., Grill J., Radl S., Gruber-Woelfler H., Khinast J. G.: Cryst. Res. Technol. 46, 227 (2011).
 21. Otsuka M., Fukui Y.: Drug Dev. Ind. Pharm. 36, 1404 (2010).
 22. Blanco M., Alcalá M., Gonzalez J. M., Torras E.: Anal. Chim. Acta 567, 262 (2006).
 23. Mendez A. S. L., de Carli G., Garcia C. V.: Powder Technol. 198, 310 (2010).
 24. El-Hagrasy A. S., Morris H. R., D'Amico F., Lodder R. A., Drennen J. K.: J. Pharm. Sci. 90, 1298 (2001).
 25. Zhang H., Jiang Z. D., Pi J. Y., Xu H. K., Du R.: J. Pharm. Sci. 98, 1487 (2009).
 26. Doležel P., Muselík J., Dvořáčková K., Šustová K.: Česk. Slov. Farm. 59, 263 (2010).
 27. Sulub Y., Konigsberger M., Cheney J.: J. Pharm. Biomed. 55, 429 (2011).
 28. Rodionova O. Y., Houmoller L. P., Pomerantsev A. L., Geladi P., Burger J., Dorofeyev V. L., Arzamastsev A. P.: Anal. Chim. Acta 549, 151 (2005).
 29. Rodionova O., Pomerantsev A., Houmoller L., Shpak A., Shpigun O.: Anal. Bioanal. Chem. 397, 1927 (2010).
 30. Herkert T., Prinz H., Kovar K. A.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 51, 9 (2001).
 31. Laasonen M., Rantanen J., Harmia-Pulkkinen T., Michiels E., Hiltunen R., Rasanen M., Vuorela H.: Analyst 126, 1122 (2001).
 32. Smith B. C.: *Quantitative Spectroscopy: Theory and Practice*. Elsevier Science, San Diego 2002.
 33. Mark H., Ritchie G. E., Roller R. W., Ciurczak E. W., Tso C., MacDonald S. A.: J. Pharmaceut. Biomed. 28, 251 (2002).
 34. Meza C. P., Santos M. A., Romanach R. J.: AAPS PharmSciTech. 7, 29 (2006).
 35. Karande A. D., Heng P. W. S., Liew C. V.: Int. J. Pharm. 396, 63 (2010).
 36. Tabasi S. H., Fahmy R., Bensley D., O'Brien C., Hoag S. W.: J. Pharm. Sci. 97, 4040 (2008).
 37. Wang X. L., Fu Q. A., Sheng J. F., Yang X., Jia J. Z., Du W.: Vib. Spectrosc. 53, 214 (2010).
 38. Blanco M., Alcalá M., Bautista M.: Eur. J. Pharm. Sci. 33, 409 (2008).
 39. Ziemons E., Mantanus J., Lebrun P., Rozet E., Evrard B., Hubert P.: J. Pharm. Biomed. 53, 510 (2010).
 40. Beyer J., Steffens K. J.: Pharm. Ind. 65, 186 (2003).
 41. Gajdziok J., Bernatoniene J., Muselík J., Masteiková R., Dvořáčková K., Petkeviciute Z., Lazauskas R., Kalveniene Z., Bernatoniene R.: Pharm. Dev. Technol. 16, 520 (2011).
 42. Peinado A., Hammond J., Scott A.: J. Pharm. Biomed. 54, 13 (2011).
 43. Miwa A., Yajima T., Ikuta H., Makado K.: Int. J. Pharm. 352, 202 (2008).
 44. Radtke G., Knop K., Lippold C.: NIR News 10, 4 (1999).
 45. Fitzgerald A. J., Cole B. E., Today P. F.: J. Pharm. Sci. 94, 177 (2005).
 46. Lee M. J., Seo D. Y., Lee H. E., Wang I. C., Kim W. S., Jeong M. Y., Choi G. J.: Int. J. Pharm. 403, 66 (2011).
 47. Muselík J., Dvorackova K., Krejcova K., Rabiskova M., Pazourek J., Marton S., Drackova M., Vorlova L.: Curr. Pharm. Anal. 6, 225 (2010).
 48. Lee M. J., Park C. R., Kim A. Y., Kwon B. S., Bang K. H., Cho Y. S., Jeong M. Y., Choi G. J.: J. Pharm. Sci. 99, 325 (2010).
 49. Pérez-Ramos J., Findlay W. P., Peck G., Morris K. R.: AAPS PharmSciTech. 61, E:20 (2005).
 50. Muselík J., Krejčová K., Rabišková M., Bartošiková A., Dračková M., Vorlová L.: Chem. Listy 104, 41 (2010).
 51. Siepmann F., Siepmann J., Walther M., Macrae R. J., Bodmeier R.: J. Control. Release 125, 1 (2008).
 52. Bose S., Bogner R. H.: AAPS PharmSciTech. 8, 57 (2007).
 53. Dvorackova K., Rabiskova M., Gajdziok J., Vetchy D., Muselík J., Bernatoniene J., Bajerova M., Drottnerova P.: Acta Pol. Pharm. 67, 191 (2010).
 54. Freitas M. P., Sabadin A., Silva L. M., Giannotti F. M., do Couto D. A., Tonhi E., Medeiros R. S., Coco G. L., Russo V. F. T., Martins J. A.: J. Pharm. Biomed. 39, 17 (2005).
 55. Tabasi S. H., Moolchandani V., Fahmy R., Hoag S. W.: Int. J. Pharm. 382, 1 (2009).
 56. Donoso M., Kildsig D. O., Ghaly E. S.: Pharm. Dev. Technol. 8, 357 (2003).

J. Muselík (Department of Pharmaceutics, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno): **Pharmaceutical Applications of Near-Infrared Spectroscopy**

Near-infrared (NIR) spectroscopy offers many advantages for a wide range of industrial applications. In combination with multivariate data analysis NIR spectroscopy offers interesting utilization for both qualitative and quantitative analysis. The method is fast and non-destructive and can be implemented in process analysis. The review presents recent pharmaceutical applications of NIR spectroscopy, e.g. in raw materials testing, direct analysis of dosage forms, and process monitoring and process control.