

VYUŽITÍ INSTRUMENTÁLNÍHO MĚŘENÍ BAREVNOSTI VE VÝVOJI A V KONTROLE JAKOSTI LÉČIV

JAN ŠUBERT a JOZEF ČIŽMÁRIK

*Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Odbojárrov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika
cizmarik@fpharm.uniba.sk*

Došlo 2.10.06, přijato 4.12.06.

Klíčová slova: měření barevnosti, trichromatický systém, vývoj léčiv, kontrola jakosti léčiv

Obsah

1. Úvod
2. Číselný popis barev v trichromatickém systému
3. Aplikace
 - 3.1. Vývoj léčivých přípravků
 - 3.2. Kontrola jakosti léčiv, léčivých přípravků a pomocných látek
4. Závěr

1. Úvod

Měření barevnosti je založeno na číselném vyjádřování barev v trichromatickém systému^{1–3}. Východiskem k instrumentálnímu měření barevnosti je spektrální propustnost nebo spektrální odraz vzorku ve viditelné spektrální oblasti. Trichromatický systém je nutno odlišovat od komplementárního trichromatického systému, který vychází z hodnot absorpance⁴. Tento systém byl používán zejména při studiu chemických rovnováh a reakcí doprovázených barevnými změnami, včetně studia barevných přechodů indikátorů používaných v odměrné analýze⁴, případně i v kvantitativní analýze⁵. Později však jeho aplikace nebyly příliš rozvíjeny.

Instrumentální měření barevnosti dosud není ve vývoji, výrobě a v kontrole jakosti léčiv běžně používanou metodou. Tradičně konzervativní lékopisy^{6–8} se většinou dosud spokojují s vizuálním hodnocením za pomoci porovnávacích barevných roztoků. Výjimkou je lékopis USA (cit.⁹), ve kterém jsou mimoto uvedeny samostatně základní vztahy a některé praktické pokyny k instrumentálnímu měření barevnosti v trichromatickém systému. Tento přístup se uplatňuje již ve vydání platném od roku 1980 (cit.¹⁰), zatímco v souvislosti s Evropským lékopisem se objevují příznaky možné harmonizace zavedením instrumentálního měření barevnosti až v posledních letech¹¹. Vzhledem k tomu, že problematika využití instrumentálního měření barevnosti ve vývoji, výrobě a v kontrole jakosti

léčiv nebyla delší dobu přehledně zpracována, shrnuje tento referát výběrově práce publikované v posledních dvou desetiletích, čímž volně navazuje na předcházející zpracování problematiky^{12,13}.

2. Číselný popis barevnosti v trichromatickém systému

Současná kolorimetrická měrná soustava, přijatá Mezinárodní komisí pro osvětlování (Comission Internationale de l'Eclairage, dále CIE) v roce 1931 (cit.^{1–3}), je v podstatě založena na skutečnosti, že aditivním mísením tří vhodně volených měrných barevných světél lze vzbudit vjem libovolné barvy. Kolorimetrická množství těchto měrných světél jsou pak měřítkem, pomocí něhož lze danou barvu číselně charakterizovat. Ta je vystižena buď velikostí trichromatických složek v pravoúhlém systému X, Y, Z, nebo jejich poměrem. Definičním základem trichromatické soustavy CIE jsou hodnoty trichromatických členitelů $\bar{x}(\lambda)$, $\bar{y}(\lambda)$, $\bar{z}(\lambda)$, které jsou tabelovány. Tyto distribuční funkce také do určité míry charakterizují proces barevného vidění průměrného lidského oka. Vzhledem k tomu, že na vzniku barevného vjemu se podílejí mimo pozorovaný předmět i zdroj světla a pozorovatel, je pro měření barevnosti nutno specifikovat standardní podmínky osvětlování a pozorování. Zatímco dříve byl převážně uvažován CIE normalizovaný zdroj světla C, který odpovídá průměrnému dennímu světlu bez přímého slunečního světla, v současnosti je používáno nejčastěji světlo D65, které rovněž odpovídá svým spektrálním složením průměrnému dennímu světlu. Původně byly hodnoty trichromatických členitelů CIE definovány pro úhel pozorování 2°, později lze konstatovat přechod k použití hodnot pro tzv. doplňkového pozorovatele, odvozených z měření pro zorný úhel 10°. Základní způsob vyčíslení trichromatických složek X, Y, Z je jejich výpočet z výsledků spektrofotometrických měření hodnot spektrálního činitele odrazu nebo prostupu ve viditelné části spektra podle vztahů

$$X = k \int_{\lambda} E(\lambda) R(\lambda) \bar{x}(\lambda) d\lambda$$

$$Y = k \int_{\lambda} E(\lambda) R(\lambda) \bar{y}(\lambda) d\lambda$$

$$Z = k \int_{\lambda} E(\lambda) R(\lambda) \bar{z}(\lambda) d\lambda$$

v nichž $E(\lambda)$ je spektrální distribuce energie zdroje světla, $R(\lambda)$ spektrální odraz, místo kterého v případě měření propustnosti figuruje transmitance T a k je normalizační faktor. Integrace se provádí přes vlnové délky λ viditelného

spektra, často od 380 do 780 nm. Původně pracně vyčíslování hodnot X , Y , Z podle těchto vztahů dnes řeší používání vhodných výpočetních programů pro PC, které jsou dostupné i komerčně. Jiným možným přístupem je použití srovnávacích kolorimetrů, které pracují na odlišném principu a umožňují přímé získání hodnot trichromatických složek X , Y , Z bez nutnosti jejich výpočtu. Tato měření jsou rychlejší a pohodlnější, obvykle ale méně přesná. Při řadě aplikací však vyhovují. Barevný prostor CIE XYZ není rovnoměrný. To značí, že stejným barevným rozdílem v jeho různých částech neodpovídají stejné vzdálenosti. K řešení tohoto nedostatku jsou používány různé transformace trichromatických souřadnic X , Y , Z . V posledních desetiletích je to zejména rovnoměrný barevný prostor $L^*a^*b^*$ CIE 1976. Vztahy potřebné k transformaci hodnot souřadnic X , Y , Z do tohoto prostoru jsou uvedeny např. v^{1–3,9,11}. V kolorimetrickém prostoru CIE $L^*a^*b^*$ hodnoty souřadnic a^* a b^* charakterizují barevný odstín vzorku a L^* jeho jas. Vzdálenost dvou bodů ΔE^* v tomto prostoru, kterou lze vyčíslet podle vztahu $\Delta E^* = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$, odpovídá v různých částech prostoru podstatně lépe vizuálně vnímaným rozdílům barevnosti, než analogicky vyčíslená vzdálenost v prostoru CIE XYZ. Podrobnější informace k teorii číselného popisu barevnosti a jejího měření lze nalézt v literatuře^{1–3}.

3. Aplikace

3.1. Vývoj léčivých přípravků

Důležitou etapou ve vývoji léčivých přípravků je testování stability léčiv, léčivých přípravků a farmaceutických pomocných látek jako vlastnosti zachovat si ve stanovených mezích po určitou dobu a za stanovených podmínek určené jakostní znaky. Vzhledem k tomu, že v průběhu testů stability dochází nečistě k jistým, organoleptickým posouzením však obtížně hodnotitelným změ-

nám zbarvení vzorků, lze pozorovat snahu objektivizovat toto hodnocení použitím instrumentální techniky měření a číselného popisu. Instrumentální měření barevnosti v trichromatickém systému CIE je sice metodou nespecifickou, v některých případech však může být citlivější, než je HPLC¹⁴. Ve stabilitních studiích léčiv bylo použito instrumentální měření barevnosti např. při sledování rozkladu kyseliny askorbové působením vlhkosti¹⁴. Hodnoty souřadnic L^* , a^* , b^* byly měřeny přímo a z nich byly vyčísleny barevné rozdíly ΔE^* vzorků, jejichž zbarvení se měnilo v průběhu studie z bílého do hnědého, v závislosti na podmínkách experimentu (procento vlhkosti a doba uchovávání). V příspěvku¹⁵ bylo použito přímé měření rozdílu zbarvení jako ΔE ke sledování stability cefixim trihydrátu v pevné fázi, při jeho rozměňování v automatickém moždíři, v závislosti na době rozměňování a teplotě. Ve studii¹⁶ byly hodnoty souřadnic L^* , a^* , b^* a zejména rozdíly barevnosti ΔE^* použity při sledování vlivu různé povrchové úpravy na fotostabilitu methyldopy jako modelové látky. Příklady použití instrumentálního měření barevnosti při sledování stability léčivých přípravků jsou uvedeny v tabulce I. Pokud jde o farmaceutické pomocné látky, bylo instrumentální měření barevnosti použito při sledování stability olivového oleje, který je zařazen v Českém lékopise, vůči oxidaci. Oxidace měla u všech vzorků za následek změny kolorimetrického parametru C^* charakterizujícího barevný odstín vzorku v systému cylindrických souřadnic^{1,2} a pouze u některých vzorků pokles hodnoty L^* . U různých vzorků byla zjištěna lineární závislost změn ΔE^* na době jejich uchovávání při 20 °C (cit.²²). Ve sdělení²³ byla sledována fotostabilita barviv z přírodních zdrojů v tabletách. Byla zjištěna lineární závislost hodnot ΔE^* na době uchovávání tablet a na základě menších změn ΔE^* byla vybrána dvě ze tří testovaných barviv jako vhodná k barvení tablet.

Mezi odlišné aplikace patří použití instrumentálního měření barevnosti při sledování kompatibility součástí a dalších vlastností dvousložkových směsí žlutě zbarvené kyseliny niflumové s různými deriváty celulosy, anebo

Tabulka I

Využití instrumentálního měření barevnosti při stabilitních testech léčivých přípravků

Testovaný přípravek	Použitý kolorimetrický parametr a další údaje	Lit.
Tableta metoprololu	ze spektrálního odrazu hodnoty L^* , a^* , b^* a ΔE^* , v testu stability se měnily hodnoty L^* a b^*	17
Tableta kaptoprilu, tobolka sodné soli flukloxacilinu, sodná sůl cefoxitinu k injekci, tableta theofylinu	ze spektrálního odrazu hodnoty X , Y , Z , z nich L^* , a^* , b^* a ΔE^* , nárůst hodnot ΔE^* v testu závisel u prvních tří přípravků lineárně na poklesu obsahu léčiva	18
Tableta blíže nespecifikované látky (derivát piperidinu)	technikou odrazu měřeny hodnoty L^* , a^* , b^* , ΔE^* a další, během testů narůstaly zejména hodnoty b^*	19
Castellanův roztok bez fuchsinu	ze spektru propustnosti hodnoty ΔE^* , sledována stabilita a možnosti stabilizace nízké úrovně zbarvení přípravku edetanem disodným	20, 21

s ibuprofenem²⁴. Jako ukazatel byly v této práci použity hodnoty poměru indexu bělosti a indexu žlutosti podle ASTM (cit.^{1,2}) vypočtených z trichromatických složek X, Y, Z. Souřadnice barevného prostoru $L^*a^*b^*$ zjištěné instrumentálním měřením byly použity ke sledování procesu krystalizace²⁵. Zatímco hodnota L^* poskytla informace o kinetice a dynamice krystalizačního procesu, hodnoty a^* a b^* umožnily rozlišení mezi různými hydráty. V práci²⁶ bylo instrumentální měření barevnosti použito při hledání optimálních podmínek pro barevné pokrytí pelet. Bylo měřeno zbarvení jednotlivých pelet a k charakterizaci rovnoměrnosti jejich barevného pokrytí za různých pracovních podmínek byla použita hodnota směrodatné odchylky ΔE^* . Metodika měření byla dále zdokonalována v navazující studii²⁷ zaměřené na kontrolu stejnoměrnosti barevného pokrytí pelet. Autoři²⁸ měřili hodnoty L^* , a^* , b^* a sledovali vzájemný vztah rozdílů barevnosti ΔE^* a změn objemu při bobtnání adhezivních tablet obsahujících klotrimazol, ornidazol (anebo jen pomocné látky) ve vodě po dobu 24 hodin. Navrhli používat v dané aplikaci měření rozdílů barevnosti jako alternativní méně pracný postup. V práci²⁹ byly použity kolorimetrické parametry (ΔE^* a další) chlorofylu a riboflavinu jako barevných indikátorů v roztocích k desinfekci kontaktních čoček, založených na účinku peroxidu vodíku. Výsledky byly diskutovány také v kontextu barevného vidění lidského oka.

3.2. Kontrola jakosti léčiv, léčivých přípravků a pomocných látek

Aplikace instrumentálního měření barevnosti v trichromatickém systému byly původně zaměřeny zejména na sledování kvality barevných přechodů indikátorů používaných při vizuální indikaci v odměrné analýze. Poznatky publikované před rokem 1994 jsou shrnuty v přehledu³. V souvislosti s nahrazováním vizuální indikace titrací potenciometrickou indikací však tyto aplikace nebyly v posledním desetiletí rozvíjeny. Příkladem práce nezahnuté v literatuře³ může být studie zabývající se kvalitou barevných přechodů různých indikátorů při titraci sulfanilamidu dusitanem sodným³⁰. Větší pozornost ve sledovaném období byla věnována problematice porovnávání barevných roztoků používaných lékopisy při vizuálním hodnocení zbarvení tekutin. Ve sdělení³¹ byly změněny a vyčísleny kolorimetrické parametry L^* , a^* , b^* , ΔE^* a další porovnávání barevných roztoků používaných Maďarským lékopisem a jako nejvýznamnější ukazatel byl označen rozdíl barevnosti ΔE^* . Tyto roztoky byly připravovány ze čtyř základních barevných roztoků, zatímco současné lékopisy používají tři základní barevné roztoky (chlorid železitý, chlorid kobaltnatý a síran měďnatý). Stabilita zbarvení některých porovnávání barevných roztoků připravených z těchto základních roztoků podle Českého lékopisu⁷ byla sledována za podmínek jejich uchovávání předepsaných lékopisem jako rozdíl hodnot ΔE^* od hodnoty zjištěné ze spekter transmitance měřených bezprostředně po přípravě roztoků proti čištěné vodě³². Rozdíly hodnot ΔE^* v průběhu sledování byly

u koncentrovanějších porovnávání barevných roztoků menší než u zředěnějších, změny však byly zjištěny ve všech případech. Z výsledků vyplývá, že není důvod tolerovat při vizuálním hodnocení zbarvení tekutin podle Českého lékopisu metodou I použití roztoků s časově neomezenou dobou uchovávání a k provedení zkoušky metodou II pro roztoky identického složení požadovat jejich přípravu vždy až těsně před použitím. Porovnávací barevné roztoky podle Evropského lékopisu⁸ byly proměřeny a popsány kolorimetrickými parametry CIE L^* , a^* , b^* autory¹¹. Blíže byly vlastnosti těchto roztoků sledovány pomocí parametrů barevného prostoru CIE $L^*a^*b^*$ v práci³³. Hodnoty ΔE^* zjištěné proti čištěné vodě se s výjimkou červených porovnávání barevných roztoků měnily v závislosti na koncentraci barevné složky nelineárně. Malé hodnoty ΔE^* zjištěné u nejméně koncentrovaných hnědých a hnědožlutých porovnávání barevných roztoků mohou být příčinou problémů při jejich použití k vizuálnímu hodnocení³³.

Jiným zkoumadlem používaným v kontrole jakosti léčiv je vodný roztok naftylethylendiamindihydrochloridu. Tento roztok je nestálý a rozkládá se za vzniku barevných produktů. Sledováním stability a možností stabilizace s použitím hodnot ΔE^* bylo zjištěno, že již uchovávání roztoku v obalu z hnědě zbarveného skla přináší zlepšení a příprava roztoku pouze v čas potřeby není nutná³⁴.

Autoři³⁵, na rozdíl od předcházejících prací, získávali hodnoty rozdílů barevnosti ΔE^* z měření vzorků v pevné fázi technikou odrazu a upozorňují na vyšší citlivost postupu ve srovnání s měřením z transmitance roztoků. V příspěvku³⁶ byly z měření spektrálního odrazu stanoveny kolorimetrické parametry X, Y, Z, L^* , a^* , b^* a další u řady barevných léčiv, např. ethakridin-laktátu, kyseliny listové, rutinu a taninu jako jejich charakteristiky. Současně bylo upozorněno na větší objektivnost měření barevnosti v trichromatickém systému v porovnání s vizuálním hodnocením. V navazujícím sdělení³⁷ bylo instrumentální měření barevnosti použito při kontrole jakosti léčivých přípravků typu tablet a obdruktet. K objektivnímu popisu zbarvení olivového oleje byly použity souřadnice barevných prostorů CIE XYZ a $L^*a^*b^*$ a méně běžného barevného prostoru CIE $L^*u^*v^*$ (cit.^{1,2}) získané ze spekter transmitance se závěrem, že nejhodnější v dané aplikaci se z nich jevil prostor $L^*a^*b^*$ (cit.³⁸). Ve sdělení³⁹ byly technikou odrazu změřeny a vyčísleny hodnoty X, Y, Z a L^* , a^* , b^* různých vzorků mastku pro farmaceutické použití a jako ukazatele jeho čistoty byly zvažovány hodnoty souřadnic Z, L^* a indexu bělosti CIE (cit.^{1,2}), který se ukázal jako nejhodnější. Byla stanovena limitní hodnota tohoto indexu pro mastek odpovídající lékopisu USA (cit.³⁹). Některé další aplikace instrumentálního měření barevnosti, které by mohly být uvedeny v souvislosti s kontrolou jakosti léčiv, léčivých přípravků a pomocných látek byly zmíněny již v části 3.1. Jiný směr možného budoucího uplatnění metody je při zkouškách čistoty léčiv, jako alternativy k metodám instrumentálně náročnějším. Naznačují jej práce^{40–42}, v nichž byly metodou odrazu měřeny kolorimetrické parametry produktů barevných reakcí některých

anorganických iontů s vhodnými činidly po zakoncentrování na pevném nosiči a následně byly použity ke stanovení malých množství příslušných iontů. U hlinitých iontů byl činidlem eriochromcyanin R a nejvyšší citlivosti bylo dosaženo při použití indexu žlutosti počítaného z hodnot souřadnic X, Y, Z (cit.^{1,2}). Limit detekce byl v tomto případě $4 \mu\text{g l}^{-1}$, při použití hodnot souřadnice Y a dalších kolorimetrických parametrů byla citlivost nižší⁴⁰. Analytický postup byl aplikován na stanovení hlinitých iontů jako znečištěnin v octanu sodném, který je uveden jako léčivo v Českém lékopise. V příspěvku⁴¹ byla stanovována malá množství rtuťnatých iontů po jejich barevné reakci s thiothenoyltrifluoracetone a vhodným parametrem měnicím se s koncentrací analytu byla hodnota souřadnice b*. Stopová množství kobaltnatých, nikelnatých, železnatých a železitých iontů byla stanovována po jejich reakci s jiným chromogenním činidlem s využitím hodnot Δa^* a Δb^* (cit.⁴²). Při stanovení stopových množství arsenu s využitím analogického principu byl dosažen limit detekce $0,5 \mu\text{g l}^{-1}$ a výsledky byly v dobré shodě s výsledky dosaženými AAS (cit.⁴³).

4. Závěr

Měření barevnosti se přes poměrně snadnou dostupnost potřebné instrumentace dosud nestalo metodou používanou při řešení problémů vývoje a kontroly jakosti léčiv, léčivých přípravků a pomocných látek stejně často, jako v některých jiných oborech (viz např. přehled⁴³). Přispívá k tomu i fakt, že tradičně konzervativní lékopisy se většinou dosud spokojují se subjektivním vizuálním hodnocením. Vzhledem k výhodnosti objektivního hodnocení a číselné specifikace barevnosti a jejich rozdílů lze však očekávat nárůst aplikací, mimo jiné při sledování stability léčiv a léčivých přípravků. Pravděpodobně je také brzké zařazení instrumentálního měření barevnosti v trichromatickém systému CIE jako pracovní metody do Evropského lékopisu.

LITERATURA

1. Wyszecki G., Stiles W. S.: *Color Science. Concepts and Methods, Quantitative Data and Formulae*. Druhé vydání, Wiley, New York 2000.
2. Berger – Schunn A.: *Practical Color Measurement*. Wiley, New York 1994.
3. Krishna Prasad K. M. M., Raheem S., Vijayalekshmi P., Kamala Sastri C.: *Talanta* 43, 1187 (1996).
4. Vytrás K., Vytrásová J., Kotrlý S.: *Chem. Listy* 70, 234 (1976).
5. Yoshida S., Oda K., Hirose S.: *Chem. Pharm. Bull.* 32, 1011 (1984).
6. *Český lékopis 2005*, první díl, str. 145. Grada Publishing a.s., Praha 2005.
7. *Český lékopis 2002*, první díl, str. 106–110. Grada Publishing a.s., Praha 2002.
8. *European Pharmacopoeia*, páté vydání, svazek první, str. 24–26. Council of Europe, Strasbourg 2004.
9. *The United States Pharmacopeia*, dvacátá osmá revize (USP 28), str. 2616–2618. United States Pharmacopoeial Convention, Rockville 2004.
10. *The United States Pharmacopeia*, dvacátá revize (USP XX), str. 994–995. United States Pharmacopoeial Convention, Rockville 1979.
11. Ali S. L., Castle P.: *Pharmeuropa* 15, 262 (2003).
12. Šubert J., Kučera J., Fečák B., Čížmárik J., Mandák M.: *Česk. Farm.* 27, 152 (1978).
13. Lukács G., Szalay E., Vincze-Pál Berezvai E., Horváth Kovács M.: *Hung. Sci. Instrum.* 1985, (60), 13.
14. Shephard A. B., Nichols S. C., Braitwaite A.: *Talanta* 48, 585 (1999).
15. Kitamura S., Miyame A., Koda S., Morimoto Y.: *Int. J. Pharm.* 56, 125 (1989).
16. Ramadan A., El-Massik M., El-Khordagui L., Daabis N., Hammouda Y.: *Int. J. Pharm.* 307, 141 (2006).
17. Wirth M.: *J. Pharm. Sci.* 80, 1177 (1991).
18. Stark G., Fawcett J. P., Tucker I. G., Wheatherall I. L.: *Int. J. Pharm.* 143, 93 (1996).
19. Berberich J., Dee K.-H., Hayauchi Y., Pörtner C.: *Int. J. Pharm.* 234, 55 (2002).
20. Šubert J., Cieslarová M.: *Čes. Slov. Farm.* 55, 29 (2006).
21. Šubert J., Farsa O., Cieslarová M.: *Pharmazie* 61, 1049 (2006).
22. Ceballos C., Moyano M. J., Vicario I. M., Alba J., Heredia F. J.: *J. Am. Oil Chem. Soc.* 80, 257 (2003).
23. Dehner E. J., Shiromani P. K.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19, 1659 (1993).
24. Barra J., Ullrich A., Falson – Rieg F., Doelker E.: *Pharm. Dev. Technol.* 5, 87 (2000).
25. Campbell K., Clapham D., Thomas K.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 4, Supplement 1, S163 (1996).
26. Heng P. W. S., Chan L. W., Chan W. Y.: *S.T.P. Pharm. Sci.* 9, 554 (1999).
27. Chan L. W., Chan W. Y., Heng P. W. S.: *Int. J. Pharm.* 213, 63 (2001).
28. Balogh E., Hizarcioglu S. Y., Karavana H. A.: *Pharm. Dev. Technol.* 9, 233 (2004).
29. García – Monlleó R. M., Rivas M. J., Huertas R., Melgosa M.: *Optom. Vis. Sci.* 83, 160 (2006).
30. Sastry C. S. P., Srinivas K. R., Rao D. N. Krishna Prasad K. M. M.: *Mikrochim. Acta* 118, 51 (1995).
31. Stampf G., Jelinekné Nikolics M.: *Acta Pharm. Hung.* 59, 42 (1989).
32. Šubert J., Farsa O., Gajdošová Z.: *Čes. Slov. Farm.* 55, 189 (2006).
33. Šubert J., Farsa O., Gajdošová Z.: *Pharmazie* 61, 1047 (2006).
34. Šubert J., Farsa O., Cieslarová M.: *Farm. Obzor* 75, 323 (2005).
35. Oram P. D., Strine J.: *J. Pharm. Biomed. Anal.* 40, 1021 (2006).
36. Azizov I. K., Popkov V. A., Rešetnjak V. J.: *Farmacija* 36, (2), 37 (1987).
37. Azizov I. K., Popkov V. A., Movšovič I. M., Rešetn-

- jak V. J.: Farmacija 37, (5), 43 (1988).
38. Escolar D., Haro M. R., Saucedo A., Ayuso J., Jimenez A., Alvarez J. A.: J. Am. Oil Chem. Soc. 71, 1337 (1994).
 39. Soriano M., Melgosa M., Sánchez – Maranon M., Delgado G., Gámiz E., Delgado R.: Color Res. Appl. 23, 178 (1998).
 40. Ershova N. I., Ivanov V. M.: Anal. Chim. Acta 408, 145 (2000).
 41. Yokota F., Abe S.: Bunseki Kagaku 46, 689 (1997).
 42. Yokota F., Endo M., Abe S.: Bunseki Kagaku 48, 1135 (1999).
 43. Rahman M., Seike Y., Okumura M.: Anal. Sci. 22, 475 (2006).
 44. Ivanov V. M., Kuznecova O. V.: Uspechi chimii 70, 411 (2001).

J. Šubert and J. Čižmárik (*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic*): **Application of Instrumental Colour Measurement in Development and Quality Control of Drugs**

This review covers applications of instrumental colour measurement using the tristimulus system in development, production and quality control of drugs in the last two decades. Although it has not been a commonly used method, the number of its applications in stability testing of drugs, medicinal preparations and excipients increases. Incorporation of instrumental colour measurement into the European Pharmacopoeia is also probable.

APROCHEM 2007

16. Konference • Chemické technologie • Ropa • Petrochemie • Polymery

Udržitelný rozvoj průmyslu • Výzkum • Školství • Prostředí • Bezpečnost • Legislativa
16. – 18. duben 2007 • Milovy – Sněžné na Moravě • Hotel Devět Skal

ODPADOVÉ FÓRUM 2007

2. Symposium • Výsledky výzkumu a vývoje pro odpadové hospodářství

Nebezpečné, chemické, biodegradabilní a inertní odpady • Termické využití • Recyklace
Sanace zátěží • Systémové otázky • Odpadní vody • Odpadní plyny • Čištění exhalací
18. – 20. duben 2007 • Milovy – Sněžné na Moravě • Hotel Devět Skal

Doprovodná technická výstava • Firemní prezentace • Možnosti inzercí

Plná znění příspěvků na CD i v tištěné formě • Pro obě dílčí akce jediná registrace

Nabídky odborných příspěvků prosíme do 15.1.2007, výjimečně 31. 1. 2007 nebo jako dodatečně pro Konečný program. Plná znění příspěvků pro tištěný sborník a CD budou třeba do 15.3.2007.

2. Cirkulář – Pozvánka, Přihláška účasti a Program: na webových stránkách a poštou v únoru 2007

Připravuje: PCHE s ČSPCH, ČSCH, ČSCH, VŠCHT Praha, SCHP ČR, ÚCHP AV ČR a CEMC

Kontakty: PCHE – PetroCHemEng, Ing. Jaromír Škarka, CSc., Na Dračkách 13, 162 00 Praha 6
T/F: 220 518 698 • M: 607 671 866 • T/F: 233 336 138 (jen do 31. 5. 2007)

www.aprochem.cz • pche@csvts.cz