

# SPECIÁLNÍ PRAKTICKÁ CVIČENÍ Z FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

Jitka Mužíková

a kolektiv

KAROLINUM

## Speciální praktická cvičení z farmaceutické technologie

Jitka Mužíková a kolektiv

---

Recenzenti:

doc. RNDr. Pavel Doležal, CSc.

PharmDr. Aleš Franc, Ph.D.

Autoři:

PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

PharmDr. Ondřej Holas, Ph.D.

PharmDr. Pavel Ondřejček, Ph.D.

PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D.

Vydala Univerzita Karlova

Nakladatelství Karolinum

Sazba DTP Nakladatelství Karolinum

Vydání první

© Univerzita Karlova, 2019

© Jitka Mužíková a kol., 2019

ISBN 978-80-246-4274-1

ISBN 978-80-246-4275-8 (online : pdf)



Univerzita Karlova

Nakladatelství Karolinum 2019

[www.karolinum.cz](http://www.karolinum.cz)

[ebooks@karolinum.cz](mailto:ebooks@karolinum.cz)

# OBSAH

Úvod .....	5
<b>1/ Zrněný prášek .....</b>	<b>7</b>
1.1 Charakteristika zrněného prášku .....	7
1.2 Výroba zrněného prášku .....	8
Úloha č. 1: Příprava prostého zrněného prášku .....	8
1.3 Hodnocení zrněného prášku .....	9
1.3.1 Sítová analýza .....	9
Úloha č. 2: Stanovení distribuce velikosti částic zrněného prášku sítovou analýzou .....	10
1.3.2 Mechanická odolnost zrněného prášku .....	11
Úloha č. 3: Stanovení mechanické odolnosti zrněného prášku .....	11
1.3.3 Vlhkost zrněného prášku .....	12
Úloha č. 4: Stanovení vlhkosti zrněného prášku .....	12
<b>2/ Tokové vlastnosti prášků .....</b>	<b>14</b>
2.1 Sypnost prášků .....	14
2.2 Hodnocení toku prášku .....	14
Úloha č. 5: Porovnání vlivu kluzných látek na sypnost z hlediska jejich typu a koncentrace .....	15
Úloha č. 6: Stanovení zdánlivých objemů a hustot prášků, výpočet indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru. ....	17
<b>3/ Mikročástice .....</b>	<b>19</b>
3.1 Charakteristika mikročástic .....	19
3.2 Typy mikročástic .....	19
3.3 Příprava mikročástic .....	20
Úloha č. 7: Příprava cetanolových mikročástic se sulfathiazolem .....	20
<b>4/ Tablety .....</b>	<b>22</b>
4.1 Charakteristika tablet .....	22
4.2 Metody pro hodnocení neobalených tablet .....	24
4.2.1 Zkouška na obsahovou stejnoměrnost léčivé látky v tabletách (ČL 2017) .....	24
4.2.2 Zkouška na hmotnostní stejnoměrnost tablet (ČL 2017) .....	24
Úloha č. 8: Stanovení hmotnostní stejnoměrnosti tablet .....	25
4.2.3 Pevnost tablet (ČL 2017) .....	26
Úloha č. 9: Stanovení radiální pevnosti tablet .....	26
4.2.4 Oděr neobalených tablet (ČL 2017) .....	27
Úloha č. 10: Stanovení oděru tablet .....	27
4.2.5 Zdánlivá hustota a pórovitost tablet .....	28
Úloha č. 11: Stanovení zdánlivé hustoty a pórovitosti tablet .....	28
4.2.6 Rozpadavost tablet (ČL 2017) .....	29
Úloha č. 12: Stanovení doby rozpadu tablet .....	29
Úloha č. 13: Výběr optimálního vzorku tablet na základě provedených lékopisných zkoušek .....	30

4.3 Obalené tablety . . . . .	31
Úloha č. 14: Obalování jader tuhým plnivem a roztokem pojiva . . . . .	31
<b>5/ Zkouška disoluce . . . . .</b>	<b>33</b>
5.1 Disoluce pevných lékových forem (ČL 2017) . . . . .	33
Úloha č. 15: Stanovení disoluce léčivé látky z tablet s prodlouženým uvolňováním léčivé látky . . . . .	34
5.2 Enterosolventní materiály . . . . .	35
Úloha č. 16: Vliv pH vodného média na liberaci modelové látky z membrán . . . . .	35
<b>6/ Reologické vlastnosti kapalných a polotuhých látek . . . . .</b>	<b>37</b>
Úloha č. 17: Měření viskozity kapilárním viskozimetrem . . . . .	39
Úloha č. 18: Měření viskozity vřetenovým viskozimetrem . . . . .	41
Úloha č. 19: Stanovení tokové a viskozitní křivky na rotačním reometru a jejich analýza . . . . .	43
Úloha č. 20: Měření konzistence vazelíny penetrometricky . . . . .	45

# ÚVOD

Speciální praktická cvičení z farmaceutické technologie jsou zaměřena na praktické využití teoretických poznatků, které jsou prezentovány v přednáškách z farmaceutické technologie a to v oblastech lékových forem tablet, granulátů, mikročastic, dále tokových vlastností prášků a reologických charakteristik tekutých a polotuhých přípravků.

Konkrétně se jedná o podchycení základních výrobních a zkušebních kroků při výrobě granulátu, mikročastic, neobalených tablet, dražé, potahovaných tablet a tablet s řízeným uvolňováním, ať už se zpožděným nebo prodlouženým uvolňováním. Řešena je i problematika tekutých a polotuhých přípravků z hlediska jejich reologických vlastností. Praktické úlohy by měly objasnit studentům funkci různých pomocných látek ve všech výše uvedených lékových formách. Studenti se seznámí také s lékopisným i nelékopisným hodnocením těchto lékových forem.

Témata všech kapitol uvádí stručný teoretický úvod k dané problematice. Skripta obsahují tabulky, do nichž si studenti mohou zapisovat výsledky svého měření. Následné matematické a statistické zpracování budou provádět pomocí programu Excel v příslušných šablonách, které jsou umístěny v počítačích v laboratoři pevných lékových forem.

Na vypracování skript se podíleli vedle hlavního autora PharmDr. Jitky Mužíkové, Ph.D. další pracovníci Katedry farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy. Autoři jednotlivých kapitol jsou:

PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D. – Tokové vlastnosti prášků a Tablety

PharmDr. Ondřej Holas, Ph.D. – Mikročastice

PharmDr. Pavel Ondrejček, Ph.D. – Obalené tablety, Zkouška disoluce.

PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D. – Zrněný prášek

PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D. – Reologické vlastnosti kapalných a polotuhých látek

Za technickou pomoc při sestavování skript patří poděkování paní Lence Svobodové a paní Soně Koblížkové.

Cílem autorů těchto skript je propojení teoretické výuky s praktickou v uvedených oblastech a tím i další zkvalitnění výuky předmětu farmaceutická technologie.

*Za autorský kolektiv Jitka Mužíková*



# 1/ Zrněný prášek

## 1.1 Charakteristika zrněného prášku

Zrněné prášky se také označují jako granuláty, granulata, granule nebo pulveres granulati. *Český lékopis 2017* je definuje jako léčivé přípravky tvořené z pevných suchých shluků částic prášků dostatečně odolných při mechanickém namáhání. Jsou určeny k perorálnímu podání. Polykají se přímo, žvýkají nebo se před podáním rozpustí nebo dispergují ve vodě nebo v jiné vhodné tekutině. Mohou být jednodávkové nebo vícedávkové. U vícedávkových přípravků se jednotlivá dávka podává pomocí odměrky či jiné pomůcky. U jednodávkových přípravků je každá dávka v samostatném obalu (např. tobolka, sáček, lahvička).

Důležitý význam mají zrněné prášky také jako poloprodukt určený pro výrobu tablet. A to hlavně z důvodu zlepšení sypnosti, lisovatelnosti a fixace léčivé látky na pomocné látky, což je předpokladem vyhovující obsahové stejnoměrnosti léčiva v tabletách. Zrněné prášky obsahují jednu nebo více léčivých látek s pomocnými látkami (např. plniva, pojiva) nebo bez nich. Je-li potřeba, mohou obsahovat barviva a korigencia chuti např. aromatické přísady.

*Český lékopis 2017* definuje 4 typy zrněného prášku:

*Šumivé zrněné prášky – Granula effervescentia*

Jedná se o neobalené zrněné prášky, které obsahují kyselé látky (např. kyselinu citronovou, jablečnou, vinnou) a zásady, jako jsou uhličitany nebo hydrogenuhličitany, které spolu v přítomnosti vody reagují a uvolňují oxid uhličitý. Jsou určeny k rozpuštění nebo dispergaci ve vodě před podáním.

*Obalené zrněné prášky – Granula obducta*

Jsou to zpravidla vícedávkové přípravky, které obsahují zrna obalená nebo potažená jednou nebo více vrstvami směsí různých pomocných látek. Tyto obalové látky se obvykle nanášejí jako roztok nebo suspenze za podmínek umožňujících odpaření rozpouštědla.

*Zrněné prášky s řízeným uvolňováním – Granula cum liberatione modificata*

Tento typ zrněného prášku je tvořen obalenými nebo neobalenými zrny připravenými za použití vybraných pomocných látek nebo vybraných postupů (popř. kombinací obou možností) tak, aby se dosáhla

vhodná rychlost, místo nebo čas uvolňování léčivé látky. Zrněné prášky s řízeným uvolňováním zahrnují zrněné prášky s prodlouženým uvolňováním a zrněné prášky se zpožděným uvolňováním.

#### *Enterosolventní zrněné prášky – Granula enterosolventia, Acidoresistentní zrněné prášky*

Jsou to přípravky se zpožděným uvolňováním, které odolávají žaludeční šťávě a uvolňují léčivou látku až ve střevní tekutině. Toho se dosáhne obalením zrn enterosolventním materiálem nebo jinými vhodnými postupy.

## **1.2 Výroba zrněného prášku**

Granulace je jednou z nejdůležitějších operací při výrobě pevných lékových forem. Zrněné prášky jsou vyráběny především suchou nebo vlhkou granulací. Pro vlhkou granulaci bylo vyvinuto několik postupů a metod. Nejčastěji používanými jsou granulace hnětením a granulace ve fluidní vrstvě. Při granulaci hnětením dochází nejdříve k homogenizaci částic léčivé látky a pomocných látek (plniva a případně pojiva v suchém stavu). Následně je tato směs provlhčena samotným vlhčivem nebo roztokem pojiva ve vlhčivu a granule vznikají shlukováním částic při nárazech na vysokorychlostní míchadlo (vysokosmykový granulátor) anebo je následně vlhká granulovina protlačována přes síto. Velikost zrn je dána velikostí ok síta. Vlhký zrněný prášek je usušen. Při granulaci ve fluidní vrstvě je směs práškových látek uvedena do vznosu pomocí proudícího vzduchu a roztok pojiva je nastříkovan tryskami.

Při suché granulaci se směs léčivých a pomocných látek slisuje vysokým tlakem pomocí tabletovacích lisů do velkých tablet resp. briket nebo pomocí válcových kompaktorů do výlisků tvaru destiček. Vzniklé výlisky se následně rozdrtí a přesítují, čímž se získá požadovaná velikost granulátu. Tento způsob granulace je vhodný pro léčiva citlivá na vlhkost.

### **Úloha č. 1**

#### **Příprava prostého zrněného prášku**

Podstatou úlohy je připravit granulát vlhkou granulací hnětením a vystíráním.

**Suroviny:** bramborový škrob, laktosa monohydrát, želatina, glycerol 85%, čištěná voda

**Pomůcky:** kádinka, skleněná tyčinka, teploměr, plato s filtračním papírem, síto o velikosti ok 1,00 nebo 2,00 mm

**Zařízení:** váhy, vodní lázeň, hnětací zařízení, síto o velikosti ok 1,00 nebo 2,00 mm (nebo víceúčelové zařízení Erweka AR 401 s FGS nástavcem pro vlhkou granulaci včetně síta, pro které se připravuje větší množství granuloviny uvedené v závorkách)

#### **Pracovní postup:**

1. Připravte roztok pojiva a navažte plniva dle následujícího rozpisu:

##### ***Roztok pojiva***

Želatina	2,5 g (10,0 g)
Voda	46,5 g (186,0 g)
Glycerol 85%	1,0 g (4,0 g)



- a) Želatinu nechte asi 10 minut nabobtnat v kádince ve studené vodě.
- b) Obsah kádinky zahřívajte na vodní lázni do rozpuštění želatiny (maximálně do teploty 70 °C, nesmí se intenzivně míchat).
- c) Vzniklý roztok nechte vychladnout přibližně na 30 °C a poté přidejte dané množství glycerolu a promíchejte.

#### **Složení prostého zrněného prášku**

Bramborový škrob	62,5 g (250,0 g)
Laktosa monohydrát	37,5 g (150,0 g)
Roztok pojiva	q.s.

2. Do hnětacího zařízení navažte dané množství bramborového škrobu a laktosy. Míchejte po dobu 1 minuty.
3. Za stálého míchání postupně přidávejte přibližně polovinu připraveného roztoku pojiva a nechte promíchat 1 minutu.
4. Zkontrolujte konzistenci granuloviny, v případě potřeby přidejte za stálého míchání další část roztoku pojiva a opět zkontrolujte konzistenci granuloviny.
5. Pokud je granulovina dostatečně zvlhčená, ukončete fázi hnětení.
6. Vlhkou granulovinu protlačte přes síto o velikosti ok 1,00 nebo 2,00 mm na plato s filtračním papírem, rovnoměrně ji rozprostřete a nechte sušit.

**Při použití víceúčelového zařízení Erweka** nejdříve zkontrolujte kompletnost zařízení včetně síta (1,0 mm), zařízení zapněte a nastavte vhodnou rychlost vystírání.

7. Pod granulární nástavec vložte plato s filtračním papírem.
8. Na povrch síta postupně nanášejte vlhkou granulovinu. Ta je pod tlakem způsobeným rotací oscilátoru protlačována přes síto.
9. Po protlačení veškerého množství vlhké granuloviny přístroj vypněte.
10. Vlhký granulát rovnoměrně rozprostřete po filtračním papíře a nechte schnout.

**Téma do diskuze:** Metody přípravy zrněného prášku.

## **1.3 Hodnocení zrněného prášku**

U zrněných prášků je důležité, aby měly vhodné vlastnosti pro jejich aplikaci nebo další zpracování.

Pro jednodávkové zrněné prášky předepisuje **Český lékopis 2017** stanovení stejnoměrnosti dávkových jednotek, obsahové stejnoměrnosti (při obsahu léčivé látky menším než 2 mg nebo 2 % celkové hmotnosti), hmotnostní stejnoměrnosti a pro vícedávkové přípravky stanovení hmotnostní stejnoměrnosti jednotlivých dávek. U šumivých zrněných prášků je požadována ještě zkouška rozpadavosti, u obalených zrněných prášků, prášků z řízeným uvolňováním a enterosolventních prášků je to zkouška disoluce.

Zrněné prášky určené pro výrobu tablet jsou hodnoceny dalšími lékopisnými metodami. Vlastnosti jako je velikost částic, mechanická odolnost, vlhkost nebo tokové vlastnosti ovlivňují průběh lisovacího procesu a následně také vlastnosti tablet. Jejich hodnocení je tak důležitou součástí procesu výroby tablet.

### **1.3.1 Sítová analýza**

Sítová analýza je jednou z metod hodnocení velikosti částic prášků a granulátů. Velikost částic je důležitou charakteristikou, která ovlivňuje všechny fáze výroby tablet. Během přípravy tabletoviny má

vliv na homogenizaci zrněného prášku. Při plnění matrice ovlivňuje tokové vlastnosti tabletoviny. S rostoucí velikostí částic se zmenšuje jejich měrný povrch, tím se sníží tření mezi částicemi a zlepší se tokové vlastnosti. Během lisovacího procesu je u zrněného prášku s většími částicemi obvykle potřebná nižší lisovací síla. Zároveň se ale také sníží množství kontaktních míst, která jsou dostupná pro tvorbu vazeb mezi částicemi. Optimální velikost zrn se tak vztahuje k velikosti lisovaných tablet. Průměrná velikost částic zrněného prášku by měla být přibližně 10krát menší než je průměr lisovaných tablet.

Během hodnocení velikosti částic pomocí sítové analýzy se stanovuje distribuce velikosti částic, průměrná velikost částic a podíl prachu v zrněném prášku. Jako prach se obvykle označují částice, které projdou sítím o velikosti ok 0,20 mm a jeho podíl by měl být 5–10 %. Vyšší podíl prachu poukazuje na použití nedostatečného množství vlhčiva nebo roztoku pojiva během granulace.

## Úloha č. 2

### Stanovení distribuce velikosti částic zrněného prášku síťovou analýzou

Podstatou úlohy je provedení sítové analýzy u dvou velikostních typů granulátů a porovnání distribuce velikosti částic.

**Suroviny:** zrněné prášky připravené vystíráním přes síta o velikosti ok 1,00 a 2,00 mm

**Zařízení:** váhy, síťovací zařízení Retsch AS 200 se sadou sít

#### Pracovní postup:

1. Analýzu zrněného prášku proveďte se sadou sít o velikosti ok 0,20; 0,30; 0,40; 0,50; 0,63; 0,71; 1,00; 1,40; 1,60; 2,00; 2,50 mm. Při hodnocení 1mm granulátu použijte síta do velikosti 1,0 mm. Při hodnocení 2mm granulátu použijte síta všechna, ale jelikož je není možné použít najednou, stanovení proveďte nadvakrát, nejprve použijte síta 1,00–2,50 mm, pak frakci na dně přesítujte přes síta menší.
2. Přístroj zapněte v levé dolní části, amplituda vibrací by měla být nastavena na 30 %. Na síťovačku položte podložní nádobu a na ni síta od nejmenší velikosti ok po největší. Na horní síto nasypete 100,0 g vzorku. Na toto síto vložte horní kovové víko, podložky a upevněte vše pomocí šroubů. Dobu síťování nastavte na 5 minut. Přístroj se uvede do chodu. Pokud jste síťovali větší granulát, proveďte další síťování s řadou menších sít.
3. Po ukončení prosévání zvažte množství zrněného prášku na jednotlivých sítích a hmotnosti uveďte do tabulky č. 1 a následně do Excelové šablony v počítači, pomocí níž získáte výsledky frekvenční a kumulativní četnosti částic a jejich grafické znázornění.

Tabulka č. 1: Velikostní frakce zrněného prášku

Velikost ok sít [mm]	Hmotnost zrněného prášku [g]	
	1 mm	2 mm
pod 0,20		
0,20		
0,30		
0,40		
0,50		
0,63		

Tabulka č. 1: pokračování

Velikost ok sít [mm]	Hmotnost zrněného prášku [g]	
	1 mm	2 mm
0,71		
1,00		
1,40		
1,60		
2,00		
2,50		

**Téma do diskuze:** Vliv velikosti částic zrněného prášku na lisování tablet.

**Závěr:** Na základě síťové analýzy porovnejte distribuci velikosti částic zrněného prášku připraveného s použitím sít o různé velikosti ok. Zhodnoťte obsah prachu v granulátu.

### 1.3.2 Mechanická odolnost zrněného prášku

Pro výrobu tablet je důležité, aby měl připravený zrněný prášek dostatečnou mechanickou odolnost. Příliš nízká odolnost vede k rozpadu zrněného prášku, k vyššímu podílu prachu a je také příčinou nízké pevnosti tablet. Naopak vysoká mechanická odolnost způsobuje delší dobu rozpadu tablet a tím i pomalejší uvolňování léčivé látky.

Na mechanickou odolnost zrněného prášku mají vliv různé faktory. Jedním z nich je způsob přípravy. Druhým faktorem je typ použitého pojiva. Pojivo musí mít dostatečné pojivé vlastnosti, nesmí však bránit rozpadu tablet a rozpouštění a uvolňování léčivé látky. Krystalická pojiva (např. sacharosa) vytvářejí mezi částicemi plniv a léčivých látek křehké krystalické můstky. Zrněný prášek tak bývá méně mechanicky odolný. Polymerní pojiva (např. želatina, polyvinylpyrrolidon, deriváty celulosy) vytvářejí mezi částicemi práškových látek filmové vrstvy a zároveň filmem pokrývají vzniklá zrna.

### Úloha č. 3

#### Stanovení mechanické odolnosti zrněného prášku

Podstatou úlohy je porovnat mechanickou odolnost zrněných prášků připravených pomocí různého typu pojiva.

**Suroviny:** zrněné prášky (ZP) obsahující jako pojiva 1,3% roztok želatiny, sacharosy, polyvinylpyrrolidonu 25 (PVP 25) a polyvinylpyrrolidonu 90 (PVP 90)

**Pomůcky a zařízení:** váhy, síto o velikosti ok 0,20 mm, širokohrdlé lékovky s uzávěry, třepačka

#### Pracovní postup:

1. Stanovení mechanické odolnosti provedte pro jednotlivé zrněné prášky.
2. Do dvou širokohrdlých lékovek navažte 30 g zrněného prášku zbaveného prachu přes síto o velikosti ok 0,20 mm, lékovku dobře uzavřete a uchyťte pomocí přepážek na třepačku.

3. Třepačku zapněte na požadovanou dobu třepání. Granuláty hodnotěte po 1, 3, 5 a 10 minutách namáhání. Celkový čas namáhání je 10 minut.
4. Po zastavení třepačky vždy zbavte vzorek prachu přes síto 0,20 mm a zvažte. Zvážený vzorek opět nasypete do širokohrdlé lékovky a podrobte dalšímu třepání.
5. Získané hmotnosti zrněného prášku запиšte do tabulky č. 2 a následně do tabulky v Excelu, který spočítá hmotnostní úbytek v % a vynese závislost hmotnosti zrněného prášku na čase namáhání do grafu.

Tabulka č. 2: Hodnoty hmotností granulátů zbavených prachu po mechanickém namáhání

Čas třepání [min]	ZP se sacharosou		ZP se želatinou		ZP s PVP 25		ZP s PVP 90	
	m <sub>1</sub> [g]	m <sub>2</sub> [g]	m <sub>1</sub> [g]	m <sub>2</sub> [g]	m <sub>1</sub> [g]	m <sub>2</sub> [g]	m <sub>1</sub> [g]	m <sub>2</sub> [g]
0	30	30	30	30	30	30	30	30
1								
3								
5								
10								

**Témata do diskuze:** Faktory ovlivňující mechanickou odolnost zrněného prášku. Možné problémy vznikající vlivem vysoké nebo nízké mechanické odolnosti během přípravy tablet, jejich možná řešení a vliv mechanické odolnosti zrněného prášku na vlastnosti tablet.

**Závěr:** Zhodnoťte vliv použitého pojiva na mechanickou odolnost zrněného prášku.

### 1.3.3 Vlhkost zrněného prášku

Obsah vlhkosti hraje významnou roli při výrobě pevných lékových forem. Ovlivňuje homogenizaci tabletoviny, tokové vlastnosti a má vliv také na samotný lisovací proces. Optimální obsah vlhkosti zrněného prášku umožňuje jeho homogenizaci s dalšími pomocnými látkami, násyp tabletoviny do násypky a ve fázi lisování se podílí na vzniku vazeb mezi povrchy jednotlivých částic. Nadměrný obsah vlhkosti však zhoršuje tokové vlastnosti, posiluje tendenci k tvorbě aglomerátů, během lisovacího procesu způsobuje lepení tabletoviny na části lisovacího zařízení a projevuje se také v pevnosti zrněného prášku a tablet. Obsah vlhkosti může také negativně ovlivnit stabilitu léčivých látek, které se jejím vlivem rozkládají.

#### Úloha č. 4

##### Stanovení vlhkosti zrněného prášku

Podstatou úlohy je porovnání obsahu vlhkosti v samotných plnivech, granulovaných plnivech a v prostém zrněném prášku.

**Suroviny:** laktosa monohydrát (L), bramborový škrob (BŠ), zrněný prášek z laktosy monohydrátu (ZP – L), zrněný prášek z bramborového škrobu (ZP – BŠ), prostý zrněný prášek (placebo ZP obsahující obě plniva – viz úloha č. 1)

**Pomůcky:** hliníkové misky pro navažování vzorku, kleště, lžička