

Milan Řehula
a kolektiv

NÁVODY K SPECIÁLNÍM PRAKTICKÝM CVIČENÍM Z FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



UČEBNÍ TEXTY UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

Návody k speciálním praktickým cvičením z farmaceutické technologie

doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.
a kolektiv

Autorský kolektiv:

doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.
Mgr. Pavel Berka
doc. RNDr. Milan Dittrich, CSc.
PharmDr. Jitka Mužíková, PhD.
PharmDr. Eva Šnejdrová, PhD.

Recenzovali:

doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD.
doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.

Vydala Univerzita Karlova v Praze
Nakladatelství Karolinum, Praha 1, Ovocný trh 3
jako učební text pro posluchače Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové
Sazba DTP Nakladatelství Karolinum
Druhé vydání

© Univerzita Karlova v Praze, 2014
© Milan Řehula a kolektiv, 2014

Text neprošel jazykovou ani redakční úpravou nakladatelství

ISBN 978-80-246-2692-5
ISBN 978-80-246-2816-5 (online : pdf)



Univerzita Karlova v Praze
Nakladatelství Karolinum 2014

<http://www.cupress.cuni.cz>

OBSAH

Úvod	5
1. ZRNĚNÝ PRÁŠEK	7
1.1 Charakterizace a rozdělení zrněného prášku	7
1.2 Výroba zrněného prášku	8
<i>Úloha č. 1 Příprava prostého zrněného prášku</i>	8
1.3 Hodnocení zrněného prášku	9
1.3.1 Sítová analýza zrněného prášku	9
<i>Úloha č. 2 Stanovení sítové analýzy zrněného prášku</i>	9
1.3.2 Mechanická odolnost zrněného prášku	11
<i>Úloha č. 3 Stanovení mechanické odolnosti zrněného prášku</i>	11
1.3.3 Vlhkost zrněného prášku	12
<i>Úloha č. 4 Stanovení vlhkosti zrněných prášků</i>	12
1.3.4 Sypnost prášků a zrněných prášků	13
<i>Úloha č. 5 Vliv velikosti zrn granulátů na jejich sypnost</i>	14
<i>Úloha č. 6 Stanovení optimálního množství kluzné látky v granulátu</i>	15
<i>Úloha č. 7 Porovnání účinnosti kluzných látek</i>	15
<i>Úloha č. 8 Stanovení zdánlivých objemů a hustot prášků a výpočet indexu stlačitelnosti, Hausnerova poměru</i>	16
<i>Úloha č. 9 Stanovení sypného úhlu</i>	18
2. MIKROČÁSTICE	20
2.1 Charakterizace mikročástic	20
<i>Úloha č. 10 Cetanolové mikročástice se sulfonamidem</i>	21
3. NEOBALENÉ TABLETY	23
3.1 Charakterizace a rozdělení tablet	23
3.2 Metody na hodnocení jakosti neobalených tablet	24
3.2.1 Metody na hodnocení dávky léčivé látky v tabletě	25
<i>Úloha č. 11 Stanovení hmotnostní stejnoměrnosti tablet</i>	26
3.2.2 Pevnost tablet	28
<i>Úloha č. 12 Stanovení radiální pevnosti tablet</i>	28
3.2.3 Oděr tablet	30
<i>Úloha č. 13 Stanovení oděru tablet</i>	31
3.2.4 Pórovitosti tablet	31
<i>Úloha č. 14 Stanovení pórovitosti tablet</i>	32
3.2.5 Rozpadavost tablet	33
<i>Úloha č. 15 Stanovení rozpadavosti tablet</i>	34
3.2.6 Posouzení vlivu lisovacího tlaku na jakostní ukazatele lisovaných tablet	35
<i>Úloha č. 16 Výběr optimálního lisovacího tlaku pro výrobu tablet z prostého zrněného prášku</i>	35
3.2.7 Disoluce léčivých látek z tablet	36
<i>Úloha č. 17 Stanovení disoluce léčivé látky z retardet</i>	36
3.2.8 Disoluce léčivých látek s enterosolventních tablet	37
<i>Úloha č. 18 Stanovení disoluce léčivé látky z enterosolventních tablet</i>	37

3.3 Obalené tablety	38
<i>Úloha č. 19 Obalování jader tuhým plnivem a roztokem pojiva</i>	39
<i>Úloha č. 20 Obalování jader suspenzí plniv a pojiv</i>	41
4. POLOTUHÉ DERMÁLNÍ PŘÍPRAVKY	43
4.1 Charakterizace soustav s ohledem na reologické vlastnosti	43
<i>Úloha č. 21 Měření tokových křivek neneutonských kapalin na rotačním viskozimetru Rheotest 2</i>	44
<i>Úloha č. 22 Měření viskozity na Ubbelohdeho kapilárním viskozimetru</i>	46
<i>Úloha č. 23 Penetrometrické měření konzistence mastových základů</i>	48

ÚVOD

Farmaceutická technologie je rychle se rozvíjející farmaceutický obor. Jeho vývoj urychluje především zvyšování požadavků na optimální biodostupnost léčivých látek, využívání nově vyvíjených polosyntetických nebo syntetických pomocných látek a konstrukce výkonnějších výrobních zařízení. Výstupem tohoto vývoje je výroba moderních lékových forem s modifikovaným uvolňováním léčivých látek nebo systémů s cílenou biodistribucí léčivých látek.

Speciální praktikum z farmaceutické technologie je zaměřeno na praktické ověřování teoretických poznatků, prezentovaných v přednáškách oboru farmaceutická technologie. Pozornost je soustředěna na studium zrněných prášků, mikročastic, neobalených tablet, enterosolventních tablet, dražé a polotuhých dermálních přípravků.

Studenti se seznámí s výrobou a lékopisným nebo nelékopisným hodnocením výše uvedených lékových forem. Zároveň mají možnost při zpracování výsledků hodnotit vliv výrobních faktorů na jakost lékových forem. Získané výsledky mohou přímo zapisovat do příslušných tabulek ve skriptech. Matematické výpočty a grafy mohou zpracovávat na počítačích v laboratoři, ve které probíhají praktická cvičení.

Na vypracování skript se vedle hlavního autora **doc. RNDr. Milana Řehuly, CSc.**, podíleli pracovníci katedry farmaceutické technologie, kteří jsou autory těchto kapitol:

Mgr. Pavel Berka, kapitola 1.3.4, úloha č. 9 – Stanovení sypného úhlu;

doc. RNDr. Milan Dittrich, CSc., kapitola 2. Mikročastice;

PharmDr. Jitka Mužíková, PhD., kapitola 1.3.4 Sypnost prášků a zrněných prášků, mimo úlohu č. 9 – Stanovení sypného úhlu;

PharmDr. Eva Šnejdřová, PhD., kapitola 4. Polotuhé dermální přípravky.

Za technickou spolupráci autoři skript děkují Lence Svobodové.

Autoři svým dílem chtějí přispět ke zkvalitnění výuky oboru farmaceutická technologie, propojit přednáškovou teoretickou výuku s praktickými aspekty oboru.

*Za autorský kolektiv
Milan Řehula*

1. ZRNĚNÝ PRÁŠEK

1.1 CHARAKTERIZACE A ROZDĚLENÍ ZRNĚNÉHO PRÁŠKU

Zrněné prášky se také označují jako pulveres granulati, granulata, granule, zrnka, granuláty. Jsou to léčivé přípravky tvořené z pevných, suchých shluků částic prášků dostatečně odolných při mechanickém namáhání. Jsou určeny k perorálnímu podání. Jsou polykány přímo, žvýkány nebo se před podáním rozpustí, dispergují ve vodě nebo jiné vhodné tekutině.

Zrněné prášky obsahují jednu nebo více léčivých látek s pomocnými látkami nebo bez nich, a je-li třeba, barviva schválená oprávněnou autoritou a aromatické přísady.

Zrněné prášky jsou jednodávkové nebo vícedávkové přípravky. Jednotlivá dávka u vícedávkového přípravku se podává pomocí odměrky či jiné pomůcky umožňující odměření předepsaného množství. Každá dávka jednodávkového zrněného prášku je v samostatném obalu, např. v sáčku nebo lahvičce.

Zrněné prášky zahrnují čtyři druhy:

Šumivé zrněné prášky – Granula effervescentia

Jsou to neobalené zrněné prášky obvykle obsahující kyselé látky a uhličitany nebo hydrogenuhličitany, které za přítomnosti vody prudce reagují za vzniku oxidu uhličitého. Jsou určeny k rozpouštění nebo dispergaci ve vodě před podáním.

Obalené zrněné prášky – Granula obducta

Jsou to obvykle vícedávkové přípravky obsahující zrna obalená nebo potažená jednou nebo více vrstvami směsí různých pomocných látek. Látky používané k obalování se obvykle nanášejí ve formě roztoku nebo suspenze za podmínek umožňujících odpaření rozpouštědla.

Zrněné prášky s řízeným uvolňováním – Granula cum liberatione modificata

Jsou tvořeny obalenými nebo neobalenými zrny připravenými za použití vybraných pomocných látek nebo vybraných postupů použitých samostatně, nebo v kombinaci tak, aby se dosáhla vhodná rychlost, místo nebo čas uvolňování léčivé látky nebo látek, které jsou uvolňovány. Zrněné prášky s řízeným uvolňováním zahrnují zrněné prášky s prodlouženým uvolňováním a zrněné prášky se zpožděným uvolňováním.

Enterosolventní zrněné prášky – Granula enterosolventia – Acidorezistentní zrněné prášky

Jsou to přípravky se zpožděným uvolňováním, a to tak, že jsou odolné vůči žaludeční šťávě a uvolňují léčivou látku (léčivé látky) ve střevní tekutině. Těchto vlastností se dosahuje obalením zrn enterosolventním materiálem (enterosolventní obalená zrna) nebo jinými vhodnými postupy.

Uvedené druhy zrněných prášků jsou určeny pro přímou perorální aplikaci. Zrněné prášky mají velký význam ve výrobě tablet. Oproti prachům mají podstatně větší průměr částic a tím i menší povrch. Zrněné prášky mají proto lepší tokové vlastnosti a lisovatelnost.

1.2 VÝROBA ZRNĚNÉHO PRÁŠKU

Zrněné prášky se vyrábějí vlhkou nebo suchou granulací.

Vlhká granulace je mnohem rozšířenější než suchá. Při vlhké granulaci se homogenizují částice léčivé látky a plniv. Zhomogenizovaná směs se provlhčí roztokem pojiva a vlhčiva. Poté se vlhká granulovina protlačí přes síto. Získaný vlhký granulát se vysuší. Získá se zrněný prášek, který má vysušením fixované mechanické vlastnosti, potřebné pro výrobu tablet.

Při suché granulaci se zhomogenizují částice léčivé látky a plniv. Tato směs se slisuje velkým tlakem v tabletovacích lisech do briket. Brikety se rozdrtí a odsítuje se frakce aglomerátů o požadované velikosti.

Úloha č. 1

Příprava prostého zrněného prášku

Podstata úlohy:

Podstatou úlohy je seznámit studenty s postupem vlhké granulace vystíráním a připravit prostý zrněný prášek.

Potřeby:

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

Pomůcky: plato s filtračním papírem, síto o velikosti ok 1,0 mm nebo 2,0 mm, vodní lázeň, kádinka, skleněná tyčinka, teploměr, váhy, hnětač.

Pracovní postup:

1. Příprava roztoku pojiva

Složení roztoku pojiva:

Želatina	2,5 g
Voda	46,5 g
Glycerol 85%	1,0 g

Postup přípravy:

1. Želatina v množství 2,5 g se nechá asi 10 minut nabobtnat v kádince s 46,5 g studené vody.
2. Obsah kádinky se zahřívá maximálně do teploty 70 °C na vodní lázni do rozpuštění želatiny.
3. Vzniklý roztok se nechá vychladnout na 30 °C. Po vychladnutí se přidá 1,0 g glycerolu 85% a roztok se zamíchá.

2. Příprava prostého zrněného prášku

Složení prostého zrněného prášku:

Bramborový škrob	62,5 g
Laktosa	37,5 g
Roztok pojiva	q. s. (asi 25 g)

Postup přípravy:

1. Do mísicí nádoby hnětače se naváže 62,5 g bramborového škrobu a 37,5 g laktosy.
2. Směs se míchá při rychlostním stupni 1 po dobu 1 minuty.
3. Za stálého míchání se přidá asi 25 g roztoku pojiva.
4. Granulovina se míchá 1 minutu.
5. Vlhká granulovina se protlačí přes síto o velikosti ok 1,0 mm nebo 2,0 mm na plato s filtračním papírem.
6. Vlhký zrněný prášek se rovnoměrně rozprostře na filtračním papíru a nechá sušit.