

ÚVOD

Druhé rozšířené a doplněné vydání druhého dílu učebních textů *Tuhé léky – návody na praktická cvičení* navazuje na předchozí díl pojednávající o kapalných a polotuhých lékových formách a slouží k praktické výuce povinného předmětu Lékové formy a biofarmacie. Je doplněnou a přepracovanou verzí prvního vydání a odráží změny v platném Českém lékopisu 2005, jeho Doplnku 2006 a 2007. Text je rozdělen do tří kapitol na tuhé léky pro perorální užití, tuhé topické léky a metody hodnocení jejich jakosti. Jak názvy kapitol napovídají, první dvě kapitoly stručně charakterizují jednotlivé lékové formy, zabývají se jejich přípravou, případně poloproduční výrobou. Třetí kapitola obsahuje lékopisné a některé nelékopisné, avšak při vývoji lékových forem používané, zkoušky pro hodnocení jakosti tuhých lékových forem.

Učební text zahrnuje úlohy z přípravy prášků, granulátů, tablet, obalených tablet, čípků a vaginálních kuliček. Zařadily jsme také vybrané úlohy reprezentující perorální lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva, jejichž podrobnější charakteristikou, přípravou a jakostí se zabývá povinně volitelný předmět Lékové formy vyšších generací.

Jednotlivé úlohy jsme vybrali podle možnosti realizace v laboratořích Ústavu technologie léků Farmaceutické fakulty VFU Brno, také výběr léčiv a pomocných látek je přizpůsobený technickému zázemí ústavu.

Naše poděkování patří recenzentům učebního textu doc. RNDr. Josefu Kolářovi, CSc. a RNDr. Ermi Poláškoví, CSc. za posouzení, cenné rady a připomínky. Za praktickou pomoc při vypracování úlohy věnované přípravě granulátu pseudofluidní technikou a úlohy zaměřené na přípravu pelet rotační aglomerací děkujeme odbornému asistentovi ústavu PharmDr. Davidovi Vetchému, Ph.D. a za technickou spolupráci Květoslavě Svěrákové a Ludmile Weiglové.

V Brně, březen 2009

Doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.
vedoucí autorského kolektivu

OBSAH

1.	Tuhé léky pro perorální užití	3
1.1.	Perorální prášky, nedělené, dělené	3
1.2.	Granulované prášky	11
1.3.	Tablety	18
1.4.	Obalené tablety	24
1.4.1.	Dražování	25
1.4.2.	Filmové obalování	28
1.5.	Perorální lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva	30
1.5.1.	Matricové tablety	30
1.5.2.	Pelety	33
2.	Tuhé topické léky	39
2.1.	Rektální léky	39
2.2.	Vaginální léky	47
2.3.	Zásypy	50
3.	Metody hodnocení jakosti	54
3.1.	Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem	54
3.2.	Hmotnostní stejnoměrnost pevných dávkových lékových forem	55
3.3.	Stejnoměrnost dávkových jednotek	56
3.4.	Klasifikace velikosti částic	58
3.4.1.	Sítová analýza	58
3.4.2.	Mikroskopické stanovení velikosti a tvaru částic	60
3.5.	Zdánlivé hustoty a zdánlivé objemy	60
3.6.	Sypnost prášků, granulátů a pelet	61
3.6.1.	Stanovení sypného úhlu	61
3.6.2.	Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr	63
3.6.3.	Rychlost vytékání otvorem	65
3.6.4.	Stříhová cela	65
3.7.	Pyknometrické stanovení hustoty tuhých látek	66
3.8.	Hodnocení mechanické odolnosti v oděru	67
3.9.	Pevnost neobalených tablet a pelet	69
3.10.	Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek	70
3.11.	Zkouška disoluce tablet a tobolek	71

1. Tuhé léky pro perorální užití

1.1. Perorální prášky, nedělené, dělené

Perorální prášky (pulveres perorales) jsou léky tvořené tuhými sypkými částicemi různé velikosti. Obsahují léčivo (léčiva) a pomocné látky např. barviva, chuťová a aromatická korigencia. Podávají se rozpuštěné nebo dispergované ve vodě nebo se polykají přímo jako takové. Mohou být jednodávkové (dělené) nebo vícedávkové (nedělené). Vícedávkové perorální prášky jsou vždy opatřené odměrkou, která umožňuje podání předepsané dávky. Mezi perorální prášky patří i šumivé prášky, šumivé práškované směsi (pulveres effervescentes). Z fyzikálního hlediska to jsou disperzní systémy, ve kterých tuhé částice jsou vnitřní fází a vzduch fází vnější.

Při výrobě se vyžadují rozdrobněné produkty s malými částicemi, protože pouze takové zabezpečují nutnou homogenitu směsi. Mimo to se rozdrobněním, zvětšením povrchu zvýší rychlost rozpouštění a vytvoří se tak předpoklady pro příznivou absorpci léčiva. Při získávání prášků s částicemi žádané velikosti se využívají výkonné mlýny, srážení produktu, popř. sušení rozprašováním. Mechanické rozdrobňování je spojeno s kontaminací prostoru, ve velkých provozech i s nebezpečím výbuchu částic, které získají elektrický náboj. Při rozdrobňování většího množství léčiv se pracovníci musí chránit vhodnými pomůckami (respirátory) před vdechnutím prachu.

K mísení, které je důležitou součástí procesu přípravy perorálních prášků, se využívá třenka s třerkou, bubnové mísiče, turbula, planetové mísiče, fluidní mísiče a jiná zařízení. Ke zlepšení reologických vlastností perorálních prášků se používá přísada koloidního oxidu křemičitého, laktosy a stearanu hořečnatého.

Perorální prášky jsou *jednoduché* nebo *složené*, nedělené nebo dělené. Jednoduché prášky se skládají jen z jediného léčiva, složené prášky mohou obsahovat několik léčiv, oba typy obsahují potřebné pomocné látky. Složené prášky tvořené směsí se získávají důkladným promícháváním v drsné porcelánové třence při současném stírání ze stěn. Přitom se odstraní větší shluky a nerozdrobněné částice. Podle potřeby se směs proseje. Plní se do papírových nebo plastových obalů, pokud zůstávají nedělené nebo do želatinových tobolek, mají-li být dělené.

Před adjustací do papírových nebo plastových váčků se musí směs léčiv buď rozvážit na jednotlivé dávky a každou z těchto dávek naplnit do váčku a váček pečlivě uzavřít nebo se postupuje tak, že se směs nejprve rozváží na několik stejných dílů a ty se pak odhadem rozsypávají na dělicí karty. Např. při přípravě 20 váčků se směs rozváží na poloviny a každá z těchto polovin se rozdělí odsypáváním na 10 dělicích karet. Z dělicích karet se léčiva vsypou do váčků a ty se pečlivě uzavřou.

Pokud směs léčiv obsahuje silně účinné léčivo, je nepřipustné dávkování po lžičkách nebo odsypáváním na dělicí karty. V tomto případě se vždy musí jednotlivé dávky pečlivě odvážit.

K lékopisným zkouškám hodnocení jakosti dělených perorálních prášků patří stanovení obsahové a hmotnostní stejnoměrnosti (ČL 2005) a stejnoměrnosti dávkových jednotek (Doplněk ČL 2006 a 2007). Ve výzkumu, vývoji a v průmyslové výrobě se často charakterizují zdánlivé objemy, sypanost, velikost částic prášků, někdy také jejich tvar.

V lékopisech se velikost částic charakterizuje údaji založenými na rozměru oka sít v μm . Starší lékopisy označovaly velikost sít římskými číslicemi I – VII, novější vydání lékopisů uvádějí síta podle velikosti ok. Specifikují navíc i průměr drátů a povolené odchylky.

Tabulka 1. Staré a nové označení sít, původní a praktické použití

Staré označení	Použití	Průměr otvoru (μm)	Evropské číslo síta
I	řezané drogy	5 600	5 600
II	drobně řezané drogy	2 800	2 800
III	velmi drobně řezané drogy	2 000	2 000
		1 250	1 250
		1 000	1 000
		800	-
		710	710
IV	hrubý prášek	500	500
		355	355
V	jemný prášek	250	250
		180	180
VI	velmi jemný prášek	125	125
		90	90
VII	nejjemnější prášek	80	-
		63	63
		45	45

Poznámka: tučně vyznačená síta se prakticky používají při přípravě a hodnocení tuhých lékových forem

Pro recepturní ale i průmyslové využití jsou vhodné tvrdé tobolky. Tvrdé tobolky se skládají ze dvou válcovitých, do sebe zapadajících částí, jejichž jeden konec je zakulacený a uzavřený a druhý je otevřený. Vyrábějí se v 8 velikostech, nejčastěji ze želatiny a dalších pomocných látek, např. glycerolu, sorbitolu, vody a protimikrobních látek. Mohou obsahovat barviva schválená pro perorální podání. Velikost tobolky je dána jejím objemem. V lékárně se používají pouze 2 druhy tobolek: tobolky s objemem $0,67 \text{ cm}^3$ (ml), označované jako 0 a tobolky s objemem $0,92 \text{ cm}^3$ (ml) označované jako 00. V průmyslu se většinou používají tobolky 0 a menší.

Aby se zachovalo rovnoměrné rozdělení léčiv do všech tobolek, je nutno, aby se vyplnil celý jejich objem. Proto se množství směsi léčiv a pomocných látek nestanovuje vážením, ale měřením objemu. Je vždy nutné dosáhnout takového objemu, který se rovná součinu objemu jedné použité tobolky a počtu tobolek, do kterých se má léčivo rozdělit. Protože množství směsi použitých léčiv samo o sobě často neodpovídá požadovanému objemu, je třeba použít vhodné pomocné látky na jeho doplnění. Jako plnivo se nejčastěji používá laktosa, sorbitol, manitol, mikrokrytalická celulóza. Reologické vlastnosti zlepšuje např. koloidní oxid křemičitý nebo stearan hořečnatý. Antistaticky působí hydrogenfosforečnan vápenatý a laktosa.

Při přípravě dělených prášků v želatinových tobolkách se postupuje takto:

- a) Pozorně se čte předpis a zkontroluje se dávkování.
- b) Vezme se v úvahu, je-li předpis na jednu tobolku (na receptu označeno jako d.t.d.) nebo na všechny tobolky (na receptu označeno jako div. in dos.).
- c) Směs se připravuje v drsné třence. Před samotnou přípravou se doporučuje zatřít póry v třence malým množstvím laktosy nebo tobolkové směsi.
- d) Jednotlivá léčiva se navažují zvlášť od nejmenšího množství po největší. Postupně se přidávají do třenky a po každé navážce se směs promíchá. Při přípravě dělených prášků se silně nebo velmi silně účinnými léčivy předepsanými v malých množstvích nepřesahujících 1 g celkem na všechny prášky, je nutno toto léčivo přidat do třenky, ve které byly zatřeny póry plnivem, k přibližně stejnému množství plniva.
Velmi silně účinné látky bývají předepisovány v malých množstvích. Je-li toto množství menší než 0,05 g, používají se z důvodu přesnějších navážek trituratione, což jsou směsi léčiva s indiferentní látkou, většinou laktosou. Tyto směsi bývají 1% nebo 10%. Je tedy nutno nejprve přepočítat, kolik je třeba navážet trituratione tak, aby její množství odpovídalo množství předepsaného léčiva.
- e) Jsou-li všechna léčiva již navážena a postupně smíchána, ještě jednou se celá směs důkladně promíchá za současného seškrabávání prachů ze stěn třenky.

f) Takto připravená směs se vsype do odměrného válce. Válec musí být předem vysypaný laktosou nebo tobolkovou směsí tak, aby na dně a stěnách zůstala slabá vrstva těchto pomocných látek.

g) Ve válci se objem směsi léčiv doplní pomocnou látkou na požadovaný celkový objem. Potom je nutno válec asi 3 x lehce sklepnout a znovu doplnit pomocnou látkou na požadovaný objem. Pokud je objem léčivých látek větší než součin objemu jedné tobolky a jejich počtu, zvolí se větší tobolky a podle toho se upraví objem směsi nebo se objem ve válci doplní na objem dvojnásobného počtu tobolek (v tomto případě se musí upravit dávkování, např. místo 1 předepsané tobolky užije pacient 2 tobolky).

h) Po získání požadovaného objemu se směs z válce vysype a zváží, aby bylo možno stanovit množství použitého plniva v g.

i) Směs se potom opět vpraví do třenky a důkladně se promíchá. Jsou-li patrný větší shluky částic nebo neroztřené částice, je nutno směs prosít.

j) Takto připravenou směsí se plní tobolky.

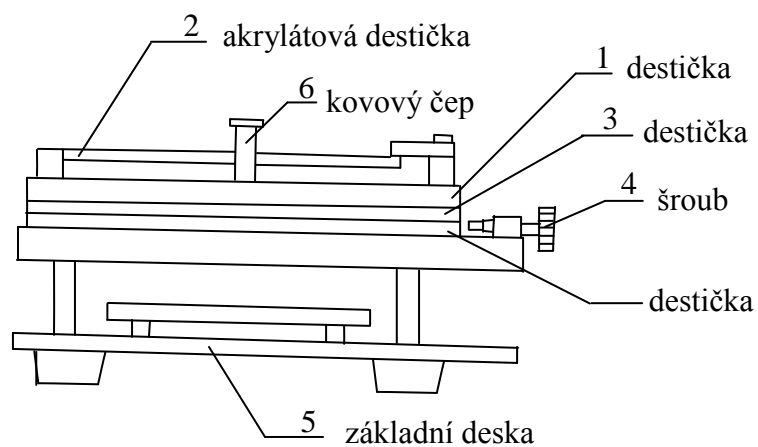
k) Návod na použití strojku:

Želatinové tobolky se nasadí do otvorů v destičce (1) a mírným tlakem průsvitné akrylátové destičky (2) na vršky tobolek se zajistí jejich dosednutí. Šroub (4) musí být povolený. Po dosednutí tobolek se tento šroub mírně přitáhne. Pomocí dvou kovových čepů (6) vyčnívajících z destičky (1) se zdvihne destička (1) a tím se tobolky otevrou. Pak se šroub povolí a rukou se stlačí vyčnívající spodní části tobolek na úroveň destičky (3). Po naplnění spodního dílu tobolek se nasadí destička (1) s jejich vrchními částmi. Stlačením základní desky (5) a desky (1) se tobolky uzavřou.

l) Hotové tobolky se adjustují do papírových krabiček, širokohrdlých lékovek nebo kelímků, vhodné je zatavit je před touto adjustací do polyethylenové folie.

U tvrdých tobolek lékopis předepisuje stanovení obsahové a hmotnostní stejnoměrnosti, stejnoměrnosti dávkových jednotek, disoluce a rozpadavosti. Je-li předepsána zkouška disoluce, zkouška rozpadavosti se neprovádí.

Obr. 1. Schéma strojku pro ruční plnění tvrdých želatinových tobolek



Úloha č. 1.1.1

Rp.

Magnesii oxidi 0,5

Calcii phosphatis 0,5

M. f. pulv.

D. t. d. No X (decem), ad chart. papyr.

S. Při potížích 1 prášek

Používá se jako antacidum.

Úloha č. 1.1.2

Rp.

Bismuthi subnitratu 0,4

Calcii carbonatis 0,6

M. f. pulv.

D. t. d. No X (decem), ad chart. papyr.

S. 3 x 1 prášek

Používá se jako antacidum a „krycí směs“.

Úloha č. 1.1.3

Rp.

Natrii hydrogenocarbonatis

Magnesii subcarbonatis

Carbonis activatis aa ad 12,0

M. f. pulv.

D. S. Při potížích 1 kávovou lžičku

Antacidum a adsorbens při zažívacích potížích.

Úloha č. 1.1.4

Rp.

Natrii benzoatis

Natrii hydrogenocarbonatis

Natrii chloridi

Natrii tetraboratis aa 10,0

Menthae piperitae etherolei gtt VII

M. f. pulv.

S. Na špičku nože rozpustit ve sklenici vody a kloktat 3 x denně.

Nejprve se způsobem uvedeným výše připraví kloktadlo bez mátové silice. Část takto připraveného prášku se důkladně rozetře s mátovou silicí (v třence) a k tomuto podílu se postupně přidává zbytek kloktadla. Vše se opět důkladně promíchá.

Používá se při zánětech nosohltanu ke kloktání nebo k inhalaci.

Úloha č. 1.1.5

Rp.

Acidi acetylsalicylici 2,5

Paracetamoli 2,0

Coffeini 1,0

M. f. pulv.

Div. in dos. aeq. No X (decem)

D.S. 3 x 1 toboleku

Analgetikum a antipyretikum

Úloha č. 1.1.6

Rp.
Acidi acetylsalicylici 0,3
Coffeini 0,08
Phenobarbitali
Codeini phosphatis aa 0,2
M. f. pulv.
D. t. d. No XX (viginti)
S. 3 x 1 tobolku
Analgetikum

Úloha č. 1.1.7

Rp.
Paracetamoli 4,8
Codeini phosphatis 0,5
M. f. pulv.
Div. in dos. aeq. No XX (viginti)
D.S. Při bolesti 1 tobolku
Analgetikum

Úloha č. 1.1.8

Rp.
Atropini sulfatis 0,0003
Phenobarbitali 0,02
M. f. pulv.
D. t. d. No XX (viginti)
S. 3 x 1 tobolku
Spazmolytikum

Úloha č. 1.1.9

Rp.
Belladonnae extracti sicci 0,3
Ergotamini tartratis 0,006
Phenobarbitali 0,4
M. f. pulv.
Div. in dos. aeq. No XX (viginti)
D.S. Při bolesti 1 tobolku
Sedativum

Sledování tokových vlastností prášků v závislosti na množství přidané kluzné látky

Sypnost prášků nebo granulátů lze zlepšit přidáním kluzných látek, které tvoří na částicích mezipovrchový film, povrch se stává hladším a tření částic se snižuje. Optimální množství kluzné látky závisí na celkovém povrchu prášku i kluzné látky. Nadbytečné množství kluzné látky může sypnost naopak zhoršit. K běžně používaným kluzným látkám patří stearan hořečnatý v koncentraci 0,25-5 %, mastek v koncentraci do 1-10 %, koloidní oxid křemičitý (Aerosil) v koncentraci do 0,5 % nebo kukuřičný škrob v koncentraci 5-10 %.

Úloha č. 1.1.10

Směs č. 1:

Lactosum monohydricum	104,0
Cellulosum microcristallinum	82,0
Povidonum	1,0
Carboxymethylamylum natricum	12,0
Magnesii stearas	1,0

Směs č. 2:

Lactosum monohydricum	102,0
Cellulosum microcristallinum	82,0
Povidonum	1,0
Carboxymethylamylum natricum	12,0
Magnesii stearas	3,0

Směs č. 3:

Lactosum monohydricum	100,0
Cellulosum microcristallinum	82,0
Povidonum	1,0
Carboxymethylamylum natricum	12,0
Magnesii stearas	5,0

Postup:

Navází se jednotlivé složky a následně se zhomogenizují v míchacím zařízení Turbula po dobu 10 minut. U připravených směsí se stanoví sypná a setřesná hustota podle kapitoly 3.5 a hodnotí se sypnost podle postupu v kapitole 3.6.1, 3.6.2 a 3.6.3.

1.2. Granulované prášky

Zrněné prášky (pulveres granulati, granulata), granule, zrnka, granuláty jsou léky tvořené z tuhých, suchých shluků částic prášků, dostatečně pevných (odolných) při mechanickém namáhání, určené k vnitřnímu užití. Skládají se z léčiva (léčiv) a pomocných látek. Mohou být jednodávkové (dělené) nebo vícedávkové (nedělené). Druhé se dávkuje odměrkami.

Rozlišují se šumivé zrněné prášky (granula effervescentia), obalené zrněné prášky (granula obducta), zrněné prášky s řízeným uvolňováním (granula cum liberatione modificata), enterosolventní zrněné prášky (granula enterosolventia).

Šumivé zrněné prášky jsou neobalené granuláty s obsahem zásadité (uhličitany nebo hydrogenuhličitany) a kyselé složky (slabá organická kyselina), které spolu ve vodě reagují a uvolňují oxid uhličitý. Podávají se ve formě šumivého roztoku.

Obalené zrněné prášky mají zrna obalená jednou nebo více vrstvami různých pomocných látek nanášených ve formě roztoku nebo disperze.

Zrněné prášky s řízeným uvolňováním léčiva mohou tvořit obalené nebo neobalené granuláty připravené za použití vybraných pomocných látek nebo postupů samostatně nebo v kombinaci k dosažení požadované rychlosti, místa nebo času uvolňování léčivé látky (léčivých látek).

Enterosolventní zrněné prášky jsou odolné vůči žaludeční šťávě, uvolňují léčivou látku až po změně pH ve střevním traktu, mají tedy zpožděné uvolňování a řadí se ke granulátům s řízeným uvolňováním léčiva.

Zrněné prášky jsou lékovou formou pro přímé perorální podání, větší význam však mají jako meziprodukty při výrobě tablet, jader obalených tablet a náplně tvrdých tobolek. Ve srovnání s prášky mají větší částice, menší povrch, lepší tokové vlastnosti a lisovatelnost.

Jako pomocné látky se uplatňují plniva (α – monohydrát laktosy, hydrogenfosforečnan vápenatý, škrob, uhličitán vápenatý, sacharosa, manitol, glukosa); pojivky jsou škroby ve formě 10 – 25% hydrogelu, povidon, želatina, celulosové deriváty, práškovaná a mikrokrytalická celuloza; kluznou látkou může být například vysokodisperzní oxid křemičitý (Aerosil) nebo další látky uvedené v předchozí kapitole. Škrob v granulátech obsažený působí i jako rozvolňovadlo.

Jednoduchým způsobem přípravy je vlhká granulace, při které se přidáním vlhčiva spojí primární částice. Po jeho odpaření a ztuhnutí se vytváří mezičásticové tuhé můstky. Výhodná je i suchá granulace, při které se nejdříve vytvoří zhuštěním částic výlisky, které se pak rozdrobní na granulát se zrnny žádané velikosti. Speciálním postupem je granulace tavením, při

kteří vznikají spoje roztavením a ztuhnutím pomocných látek typu vyšších mastných alkoholů a vosků (termoplastická granulace).

Granuláty se suší ve skříňových a fluidních sušárnách, možné je použití i sušárny mikrovlnné.

Důvody pro granulaci jsou převážně technologické a jsou spojeny s lepší manipulací granulátů ve srovnání s prášky. Často se zlepšuje obsahová stejnoměrnost léčiva v produktu.

U granulátů se zkouší podle lékopisu obsahová a hmotnostní stejnoměrnosti (ČL 2005) a stejnoměrnost dávkových jednotek (Doplněk ČL 2006 a 2007). U šumivých granulátů je předepsána zkouška rozpadavosti, u obalených zrněných prášků a granulátů s řízeným uvolňováním léčivé látky zkouška disoluce.

Příprava šumivého zrněného prášku

Úloha č. 1.2.1

Natrii hydrogenocarbonas	51,0
Acidum tartaricum	24,0
Acidum citricum	21,0
Lactosum	4,0

Postup:

Jednotlivé látky se důkladně roztřou každá zvlášť v drsné porcelánové třence. V nerezové nebo smaltované třence se rozetřené látky důkladně promíchají a tato směs se zahřívá na vodní lázni při teplotě 80 – 90 °C za stálého promíchávání ode dna. Aby se směs lépe promíchávala a stejnoměrně vlhla, je lépe dané množství rozdělit na 2 části. Směs postupně vlhne uvolňující se krystalickou vodou z kyseliny citronové. Jakmile hmota získá konzistenci vhodnou ke granulování, protlačí se pomocí karty přes síto (s velikostí ok 1,25 mm) na vhodnou podložku, takovou, na které se může granulát umístit do sušárny. Tato vhodná podložka může být např. hliníková folie (alobal). Protlačený granulát musí být na podložce pouze v tenké vrstvě. Na vysušení celé směsi je třeba použít asi 6lobalových čtverců. Granulát se suší v předem vyhřáté sušárně při teplotě 100 – 110 °C. Sušení musí probíhat velmi rychle (1 – 3 min.), aby se předešlo průběhu reakce, při které by se uvolňoval CO₂. Usušený granulát se rozpouští ve vodě za vzniku šumivého roztoku.

U získaného granulátu se provede zkouška rozpadavosti podle ČL 2005. Zkouška se provádí s šesti dávkami granulátu tak, že se vždy jedna dávka převede do 200 ml čišťené vody o teplotě 15 – 25 °C a sleduje se vznik bublin plynu. V okamžiku, kdy se uvolňování bublin plynu zastaví, má být zrněný prášek rozpadlý, a to buď rozpuštěný, nebo dispergovaný. Přípravek vyhovuje zkoušce, když se každá z šesti zkoušených dávek rozpadne do 5 min.

Příprava granulátů vlhkou granulací

Úloha č. 1.2.2

Příprava jednoduchého granulátu

Maydis amyllum	208,0
Lactosum	125,0
Carmelosi mucilago 3%	q.s.

Postup:

Sliz karmelosity se připraví rozpuštěním sodné soli karmelosity ve vodě 80 °C teplé za neustálého míchání a nechá se vychladnout. Laktosa a škrob se roztřou a důkladně promíchají v drsné porcelánové třence. Jednotlivé látky se roztírají každá zvlášť. Jsou-li látky důkladně rozetřeny, pečlivě se promíchají v nerezové třence a k takto připravené směsi se přidává po malých částech sliz, až hmota nabude konzistence vhodné pro granulaci. Granulát se protlačuje pomocí karty přes síto (s velikostí ok 1,0 mm) na podložku vhodnou k umístění do sušárny. Protlačený granulát musí být na podložce pouze v tenké vrstvě. Vhodnou podložkou může být např. alobal, na vysušení celé směsi je třeba asi 10 čtverců. Suší se v předem vyhřáté sušárně při teplotě 50 °C asi 20 min. Vysušený granulát se opět prosije přes síto (s velikostí ok 1,0 mm) z důvodu rozdělení případných sušením sekundárně vzniklých aglomerátů.

Jednoduchý granulát je plnivem na výrobu tablet. Tablety z něho vyrobené mohou splnit i funkci placeba tj. produktu zevně se podobajícímu léku s léčivem (verum) při srovnávacím klinickém hodnocení nového léku.

Úloha č. 1.2.3

Lactosum	130,0
Cellulosum microcristallinum	67,5
Povidonum	1,0
Ferri oxidum	1,0
Aqua purificata	60,0

Postup:

Oxid železitý se přesítuje (síto o velikosti ok 250 µm), naváží se s ostatními pomocnými látkami a zhomogenizuje se ve vysokoobrátkovém granulátoru (mixeru) po dobu 2 minut. Připravená směs se zvlhčí 60,0 g vlhčiva rychlostí 30,0 g za minutu a přesítuje (síto o velikosti ok 0,8 mm). Vzniklý granulát se suší v horkovzdušné sušárně při 60 °C po dobu 1 hodiny. Vysušený granulát se opět prosítuje (síto o velikosti ok 1,0 mm).

Úloha č. 1.2.4

Lactosum	130,0
Povidonum	1,0
Červené barvivo	0,9
Aqua purificata	35,0

Postup:

Barvivo se rozpustí v 35,0 ml čištěné vody. Laktosa a povidon se zhomogenizují v Turbule 10 minut. Směs se zvlhčí 35,0 ml roztoku barviva pomocí mechanického rozprašovače, důkladně se ručně promíchá a prosítuje přes síto o velikosti ok 0,8 mm. Vzniklý granulát se suší v horkovzdušné sušárně při teplotě 60 °C 1 hodinu. Vysušený granulát se opět prosítuje sítem o velikosti strany oka 1,0 mm.

Úloha č. 1.2.5

Tritici amyllum	125,0
Lactosum	75,0
Saccharosi solutio 15 %	q.s.

Postup:

Rozpuštěním sacharosy ve vodě se připraví 15% roztok. Zhomogenizovaná směs laktosy a škrobu (Turbula, 10 min.) se vlhčí připraveným sacharosovým roztokem až do získání granuloviny vhodné konzistence. Po důkladném ručním promíchání se směs prosítuje přes síto s otvory 0,8 mm. Granulát se po usušení (horkovzdušná sušárna, 60 °C, 1 hod.) prosítuje sítem s otvory 1,0 mm.

Úloha č. 1.2.6

Calcii carbonas	80,0
Tritici amyllum	120,0
Gelatinae solutio 5 %	q.s.

Postup:

5 % roztok želatiny (asi 300 g) se připraví bobtnáním želatiny ve studené vodě asi 10 – 15 minut, pak se roztok opatrně zahřeje za stálého míchání až do úplného rozpuštění. Ke zhomogenizované směsi látek (Turbula, 10 min.) se přidává roztok želatiny, až se získá granulovina vhodné konzistence. Po důkladném ručním promíchání se směs prosítuje přes síto s otvory 0,8 mm. Granulát se po usušení (horkovzdušná sušárna, 60 °C, 1 hod.) prosítuje sítem s otvory 1,0 mm.

Úloha č. 1.2.7

Solani amylum	125,0
Lactosum	75,0
Povidoni solutio 5 %	q.s.

Postup:

Roztok povidonu (Kollidon[®] 25) se připraví rozmícháním povidonu v menším množství studené vody a postupným zředováním na požadovanou koncentraci. Vytvoří-li se nestejnorodá disperze, upraví se intenzivním mícháním, např. v mixeru. Zhomogenizovaná směs laktosy a škrobu (Turbula, 10 min.) se vlhčí roztokem povidonu, až se získá granulovina vhodné vlhkosti. Po důkladném ručním promíchání se směs prosítuje sítem s otvory 0,8 mm. Granulát se po usušení (horkovzdušná sušárna, 60 °C, 1 hod.) prosítuje sítem s otvory 1,0 mm.

Úloha č. 1.2.8

Natrii hydrogenocarbonas	100,0
Lactosum	100,0
Amyli hydrogelatum 10%	q.s.

Postup:

Hydrogel škrobu (škrobový maz) se připraví dispergováním vody k naváženému množství škrobu za stálého míchání. Vzniklá suspenze přechází v hydrogel zahříváním na vodní lázni asi 80 °C teplé za intenzivního míchání. Směs hydrogenuhlčitanu sodného a laktosy po homogenizaci (Tubula, 10 min.) se vlhčí škrobovým mazem až vznikne granulovina. Po důkladném ručním promíchání se směs prosítuje sítem s otvory 0,8 mm. Granulát se po usušení (horkovzdušná sušárna, 60 °C, 1 hod.) prosítuje sítem s otvory 1,0 mm.

Úloha č. 1.2.9

Příprava granulátu pseudofluidní technikou

Lactosum	1950,0
Maydis amylum	1050,0
Povidonum	60,0
Aqua purificata	750,0

Postup:

Povidon (Kollidon[®] 25) se rozpustí v čištěné vodě. Do pracovní komory fluidní jednotky Multiprocessoru MP-1 se vloží laktosa a škrob. Po uzavření přístroje se směs prášků zahřívá, granuluje a suší podle podmínek uvedených v tabulce 2.

Tabulka 2. Podmínky přípravy granulátu pseudofluidní technikou

FÁZE	OHŘEV	GRANULACE	SUŠENÍ
Teplota vstupujícího vzduchu (°C)	50	50	50
Teplota produktu (°C)	24	24	30
Průtok vzduchu (m ³ /hod)	200	200	200
Tlak vzduchu v trysce (kPa)	-	150	-
Rychlost postřikování (g/min)	-	30	-
Interval čištění filtru (s)	20	20	20
Doba trvání fáze (min)	10	cca 30	10

Granulace pseudofluidní technikou se provádí ve fluidních zařízeních a využívá princip pseudofluidní (tekoucí) vrstvy, ve které je práškový materiál udržován v pohybu vzduchem vhnáným zesponu děrovaným dnem. Na pohybující se práškové částice se stříká tryskou roztok pojiva, formují se aglomeráty, které se suší teplým vzduchem. Granuláty připravené touto metodou se vyznačují souměrnými zrny a dobrými tokovými vlastnostmi.

Příprava granulátu tavením

Úloha č. 1.2.10

Lactosum	120,0
Hypromellosem	100,0
Alcohol cetylicus	30,0

Postup:

Cetylalkohol se přesítuje (sítu velikosti ok 1,00 mm). Směs pomocných látek se promíchá v homogenizačním zařízení Turbula po dobu 15 minut. Směs se taví v předem vyhřáté horkovzdušné sušárně při teplotě 80 °C po dobu 30 minut na vhodné podložce (např. papír na pečení). Po prohnětení se granulovina protlačuje pomocí karty přes síto (s velikostí ok 1,25 mm).

Granuláty, jejichž součástí jsou bobtnající polymery (např. hypromelosa) a mastné alkoholy (např. cetylalkohol) nebo vosky (např. montanglykolový vosk), se používají pro přípravu tablet s řízeným uvolňováním léčiva. Pomocná látka s nízkou teplotou tání nahrazuje při vyšších teplotách vlhčivo a je iniciátorem vzniku granulátových zrn. Po ztuhnutí zastává současně funkci pojiva.

Vliv typu pojiv na vlastnosti granulátů

Úloha č. 1.2.11

Granuláty připravené v úlohách 1.2.5. a 1.2.8. se hodnotí na distribuci velikosti částic sítovou analýzou, sypnou a setřesnou hustotu podle postupů v kapitole 3.

Sledování sypnosti granulátů v závislosti na typu a množství přidané kluzné látky

Úloha 1.2.12

K připravenému granulátu z úlohy 1.2.3. se přidají stearan hořečnatý, bramborový škrob a mastek v koncentraci 2 %.

Plv. granulatus	98,0
Magnesii stearas	2,0
Plv. granulatus	98,0
Solani amyllum	2,0
Plv. granulatus	98,0
Talcum	2,0

Hodnotí se vliv přidaných kluzných látek na sypnost granulátů. Hodnocení sypnosti se provede podle postupu popsaného v kapitole 3.6.3.

1.3. Tablety

Tablety (tabulettae, compressi) jsou tuhé, perorální léky s obsahem jedné dávky léčiva (léčiv) v jedné tabletě. Jsou určeny k orálnímu a perorálnímu podání. Získávají se lisováním suchých práškových nebo granulovaných směsí. Zpravidla obsahují pomocné látky, např. plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovadla, látky kluzné, látky modifikující uvolňování v nich obsažených léčiv, barviva a látky korigující vzhled a chuť.

Rozlišují se neobalené tablety (tabulettae non obductae), obalené tablety (tabulettae obductae), šumivé tablety (tabulettae effervescentes), tablety pro přípravu roztoků (tabulettae pro solutione), tablety pro přípravu disperze (tabulettae pro dispersione), tablety dispergovatelné v ústech (tabulettae perorales pro dispersione), tablety s řízeným uvolňováním (tabulettae cum liberatione modificata), tablety enterosolventní (tabulettae enterosolventes), tablety působící v dutině ústní (tabulettae orales).

Neobalené tablety jsou jedno- nebo vícevrstevné tablety bez obalu, vzniklé slisováním léčivé (léčivých) a pomocných látek, které nejsou určené k řízení uvolňování.

Obalené (obalované) tablety se skládají z jádra a jedno- nebo vícevrstevného obalu. Obal tvoří různé pomocné látky a nanáší se ve formě roztoků nebo disperzí.

Šumivé tablety jsou neobalené tablety s obsahem zásadité (uhličitaný nebo hydrogenuhličitaný) a kyselý složky (slabá organická kyselina), které spolu ve vodě reagují a uvolňují oxid uhličitý. Podávají se ve formě šumivého roztoku.

Tablety pro přípravu disperze (dispergovatelné tablety) jsou neobalené tablety, které se podávají rozptýlené ve vodě ve formě homogenní disperze.

Tablety dispergovatelné v ústech jsou neobalené tablety, které se v ústech velmi rychle dispergují bez přítomnosti vody; vzniklá jemná suspenze se polyká.

Tablety s řízeným uvolňováním léčiva jsou obalené nebo neobalené tablety připravené pomocí vybraných pomocných látek nebo postupů, nebo v kombinaci obou k dosažení požadované rychlosti, místa nebo času uvolňování léčivé látky (léčivých látek). Podle charakteru uvolňování se dělí na tablety s prodlouženým uvolňováním, zpožděným uvolňováním a tablety s pulzním uvolňováním.

Enterosolventní (acidorezistentní) tablety jsou tablety se zpožděným uvolňováním léčiva, odolné vůči žaludeční tekutině, které uvolňují léčivo až po změně pH ve střevním traktu.

Orální tablety (tablety působící v dutině ústní) patří k neobaleným tabletám s místním účinkem léčivé látky (léčivých látek) v ústech nebo k uvolňování a absorpci léčivé látky (léčivých látek) v určité části úst (např. sublingvální nebo bukalní tablety).

Žvýkácí tablety (compressi manducabiles) neobsahují rozvolňovadla, proto se nerozpadají, ale pomalu rozpouštějí při žvýkání v ústech. Obsahují speciální pomocné látky pro ně určené a korigencia. Léčivé látky v nich obsažené mohou mít systémový (antacida, vitaminy) nebo lokální účinek (léčiva tlumící kašel).

Při formulaci tablet se často sledují dva cíle. Výlisek musí mít dostatečnou mechanickou odolnost a po podání musí uvolňovat léčivo. Předpokladem pro získání mechanicky stabilních tablet je dostatečně plastická deformovatelnost tabletoviny. Hranice toku, tj. to materiálové napětí, nad kterým začíná plastický tok, má být co nejnižší. Křehké látky, které se při nadelastickém namáhání lámou (drtí) a též vysoce elastické látky se na tabletování nehodí. Výlisky, jejichž soudržnost se zakládá na kohezních a adhezních silách, se snadno rozpadají, při přítomnosti můstků z tuhých látek (můstků z pojiv) je rozpad omezený, tableta se zvolna rozpouští.

Tabletovina (směs léčiv a pomocných látek nebo granulátu a pomocných látek) musí mít vhodnou sypanost, vlhkost, zrnitost a lisovatelnost, aby se zabezpečilo přesné dávkování a snadné lisování. Proto je výroba tablet nemyslitelná bez pomocných látek. Jsou to:

Plniva: nejběžnější uvádí kapitola o granulátech.

Pojiva: disperze makromolekulových látek např. želatiny, arabské klovatiny, dextrinu, pektinu, tragantu, guar - gummy, galaktomananu, alginan sodný. Často jsou to i celulosové deriváty a povidon. Účinnost pojiv podporuje přísada koloidního oxidu křemičitého (Aerosil). Rozvolňovadla: škroby, pektin, kyselina alginová, alginan draselný, hydrogenuhličitan sodný.

Plniva, pojiva a někdy i rozvolňovadla se označují jako pomocné látky vnitřní fáze (intragranulární látky), kluzné a antiadhezivní látky patří do fáze vnější (extragranulární látky).

Kluzné látky (mazadla, antiadheziva): koloidní oxid křemičitý, hořečnatá a vápenatá mýdla, mastek.

Tablety se získávají lisováním ve výstředníkových a rotorových lisech. V podmínkách laboratorních nebo poloprovozních jsou vhodnější lisy výstředníkové. Součástí tohoto lisu jsou výstředník s horním razidlem, násypka a matrice, ve které se pohybuje dolní razidlo.

Lisuje se ve čtyřech krocích:

- horní razidlo je vysunuto mimo matrici, vnitřní prostor matrice je naplněn tabletovinou, násypka je mimo prostor matrice.
- horní razidlo sestupuje do matrice a slisuje tabletu. Spodní razidlo nemění polohu.
- násypka se dostává do polohy nad matrici a odsunuje přitom hotovou tabletu, kterou vysunuje spodní razidlo, to se současně vrací do výchozí polohy a tabletovina z násypky plní vnitřní prostor matrice.

Lisování probíhá silou 20 – 200 kN.

Při práci s výstředníkovým lisem se nejprve nastaví hmotnost tablet snížením nebo zvýšením dolního razidla. Pevnost tablety ovlivňuje lisovací tlak, zvětšením nebo zmenšením výstřednosti výstředníku (horní razidlo se dostává různě hluboko do matrice).

Před samotným spuštěním tabletovačky je nejprve nutno vylisovat několik tablet ručním otáčením kola, které pohybuje výstředníkem a razidly. U takto vylisovaných tablet se orientačně zjistí, zda mají požadovanou hmotnost a pevnost. Zároveň se tím zabrání zablokování tabletovačky, pokud se zvolí výstřednost výstředníku nevhodně. Po spuštění tabletovacího lisu je třeba sledovat pravidelný chod stroje a v případě jakýchkoliv potíží tabletování přerušit.

Platný lékopis ČL 2005 a jeho doplňky 2006 a 2007 předepisují pro hodnocení jakosti tablet zkoušku obsahové a hmotnostní stejnoměrnosti, zkoušku stejnoměrnosti dávkových jednotek, zkoušku disoluce a pokud se zkouška disoluce nevyžaduje, pak je předepsána zkouška rozpadavosti. U neobalených tablet se zpravidla hodnotí i jejich mechanická odolnost zkouškami pevnosti a oděru. Podrobný popis zkoušek a hodnocení dosažených výsledků uvádí kapitola 3.

Příprava tablet z granulátu

Úloha č. 1.3.1

Ke granulátu připravenému v úloze 1.2.2 a 1.2.3 se přidá 0,5 g mastku a směs se zhomogenizuje v Turbule 10 min. Tablety tvaru čočky s hmotností 7 mg se lisují na výstředníkovém lisu s použitím matrice a razidel s průměrem 5 mm.

U hotových tablet se provede hodnocení na hmotnostní stejnoměrnost, pevnost, oděr a rozpadavost podle postupů uvedených v kapitole 3.

Úloha č. 1.3.2

Granulát připravený v úloze 1.2.4 se doplní 67,6 g mikrokrystalické celulosy a 0,5 g stearanu hořečnatého. Směs se zhomogenizuje v Turbule 10 min. Tabletovina se umístí do násypky výstředníkového lisu a lisují se tablety s hmotností 200 mg na razidlech s průměrem 10 mm.

U hotových tablet se provedou zkoušky hmotnostní stejnoměrnosti, pevnosti, oděru a rozpadavosti podle postupů uvedených v kapitole 3.

Úloha č. 1.3.3

Acidum acetylsalicylicum	40,0
Pulvis granulatus simplex	159,0
Magnesii stearan	1,0

Postup:

Odvážené množství kyseliny acetylsalicylové se přimíchá k jednoduchému granulátu připravenému v úloze č. 1.2.2, přidá se kluzná látka a směs se 10 minut homogenizuje. Z připravené tabletoviny se lisují ploché tablety s průměrem 10 mm a hmotností 500 mg na výstředníkovém lisu.

U tablet se provede zkouška na obsahovou stejnoměrnost podle ČL 2005.

Stanovení obsahu kyseliny acetylsalicylové:

Pět tablet se rozdrtí v třence s drsným dnem. Na analytických vahách se odváží přibližně přesně množství odpovídající 0,350 g kyseliny acetylsalicylové. Přidá se 50,0 ml 95% lihu předem zneutralizovaného odměrným roztokem hydroxidu sodného 0,1 mol/l na 5 kapek roztoku fenolftaleinu do slabě červeného zbarvení a dobře se promíchá. Titruje se týmž odměrným roztokem do stejného zbarvení.

1 ml odměrného roztoku hydroxidu sodného 0,1 mol/l odpovídá 0,01802 mg $C_9H_8O_4$.

Příprava tablet přímým lisováním

Úloha č. 1.3.4

Sledování vlivu množství rozvolňovačů na rozpadavost tablet

Směs č. 1:

Lactosum monohydricum	100,0
Cellulosum microcristallinum	97,0
Povidonum	1,0
Magnesii stearas	2,0

Směs č. 2:

Lactosum monohydricum	85,0
Cellulosum microcristallinum	97,0
Povidonum	1,0
Amylum tritici	15,0
Magnesii stearas	2,0

Směs č. 3:

Lactosum monohydricum	70,0
Cellulosum microcristallinum	97,0
Povidonum	1,0
Amylum tritici	30,0
Magnesii stearas	2,0

Postup:

Navází se jednotlivé složky a následně se zhomogenizují v míchacím zařízení Turbula po dobu 10 minut. Tabletovina se dále lisuje na výstředníkovém tabletovém lisu Korsch s použitím plochých razidel o průměru 10 mm, hmotnost tablet se nastaví na 200 mg a pevnost tablet se nastaví na stejnou hodnotu 50 kN. Stejně postupujeme i u směsi č. 2 a č. 3.

U vylisovaných tablet se hodnotí rozpadavost podle postupu v kapitole 3.

Úloha č. 1.3.5

Sledování vlivu množství plniva na tokové vlastnosti tabletoviny a mechanické vlastnosti tablet

Směs č. 1:

Calcii hydrogenophosphas dihydricus	100,0
Cellulosum microcristallinum	97,0
Povidonum	1,0
Magnesii stearas	2,0

Směs č. 2:

Calcii hydrogenophosphas dihydricus	130,0
Cellulosum microcristallinum	67,0
Povidonum	1,0
Magnesii stearas	2,0

Směs č. 3:

Calcii hydrogenophosphas dihydricus	160,0
Cellulosum microcristallinum	37,0
Povidonum	1,0
Magnesii stearas	2,0

Postup:

Navází se jednotlivé složky hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, mikrokrystalická celuloza, povidon a stearan hořečnatý a zhomogenizují se v míchacím zařízení Turbula po dobu 10 minut. Tabletovina se lisuje na výstředníkovém tabletovém lisu Korsch s použitím plochých razidel o průměru 10 mm, hmotnost tablet se nastaví na 200 mg. Stejně postupujeme i u směsi č. 2 a č. 3.

U připravené tabletoviny se provede zkouška sypnosti podle postupu popsaného v kapitole 3.6.3 a u vylisovaných tablet zkoušky na pevnost a oděr podle postupů v kapitole 3.8 a 3.9.

Úloha č. 1.3.6

Tabletovinu připravenou podle úlohy č. 1.1.13 umístíme do násypky výstředníkového tabletového lisu Korsch a lisujeme tablety s použitím plochých razidel o průměru 10 mm.

Hmotnost tablet se nastaví na 200 mg. U vylisovaných tablet se hodnotí pevnost podle postupu uvedeného v kapitole 3.9.

Příprava šumivých tablet přímým lisováním

Úloha č. 1.3.7

Lactosum	50,0
Calcii hydrogenophosphas	45,0
Acidum citricum	50,0
Natrii hydrogenocarbonas	50,0
Magnesii stearas	5,0

Postup:

Kyselina citronová se rozdrtí v třence s těrkou, hydrogenuhlíčan sodný se přesítuje sítem o velikosti strany oka 0,50 mm. Laktosa, hydrogenfosforečnan vápenatý pro přímé lisování (např. Pharmcompress[®]), kyselina citronová a hydrogenuhlíčan sodný se homogenizují v Turbule 10 min., pak se přidá kluzná látka a homogenizují se dalších 5 min. Z připravené tabletoviny se lisují ploché tablety s hmotností 500 mg a průměrem 10 mm.

U hotových tablet se stanoví rozpadavost podle postupů uvedených v kapitole 3.

Úloha č. 1.3.8

Zkouška disoluce HVLP tablet s glukonanem hořečnatým

Postup zkoušky:

Zkouška disoluce se provádí způsobem uvedeným ve stati Zkouška disoluce v kap. 3 s 6 tabletami. Disolučním prostředím je 1000 ml čištěné vody. Ke stanovení uvolněného množství léčiva (Mg) se odebere po uplynutí 45 min. z disoluční nádoby 100 ml roztoku, který se v 250 ml titrační baňce zředí čištěnou vodou na 200 ml. Přidá se 10,0 ml tlumivého roztoku s chloridem amonným o pH 10,0 a asi 50 mg černě eriochromové s chloridem sodným. Zahřeje se na 40 °C a při této teplotě se titruje odměrným roztokem edetanu disodného 0,02 mol/l do změny fialového zbarvení na sytě modré.

1 ml odměrného roztoku edetanu disodného 0,02 mol/l odpovídá 0,4862 mg Mg.

1.4. Obalené tablety

Obalené tablety (*tablettae obductetae*) jsou tuhé, pevné, tvarově určité dávkované léky složené z jádra, kterým je zpravidla výlisek, a z jedno- nebo vícevrstevného obalu. Obal většinou tvoří pomocné látky, mezi nimiž převládá sacharosa (dražé) nebo filmotvorné látky (potahované tablety). Léčivo nemusí být podle potřeby přítomno pouze v jádře, ale také z kinetických nebo stabilitních důvodů v obalu. Při styku s vodou a trávicími šťávami se musí obdukteta ve stanoveném čase rozpadat nebo rozpouštět a uvolňovat léčivo. Léčivo se může uvolňovat i permeací obalem bez toho, aby se obalená tableta celá rozpustila nebo rozpadla. Mají čochovitý, podlouhlý nebo kulatý tvar, jejich velikost je přizpůsobená k polknutí vcelku. Obalené tablety, které se nerozpouštějí v žaludku, ale až v tenkém střevě, se označují jako *enterosolventní*.

Dražé jsou obalené tablety vyráběné v dražovacích bubnech. Při výrobě se uplatňují plniva (sacharosa, škroby, uhličitán vápenatý, síran vápenatý, mastek aj.) a roztoky pojiv (škrobový sirup, roztoky sacharosy, želatiny, arabské klovatiny, roztoky celulosových derivátů a povidonu). Dále se používají barviva a leštiva. Dražování – obalování cukrem je starší, ale často používaný způsob výroby obduktet. Skládá se z pěti fází:

a) izolace jádra, kdy se vytváří vrstva, která je bariérou proti vlhkosti obsažené v dražovacích tekutinách. Tvoří ji deriváty celulosy nebo polyakrylátů. Vrstva nesmí brzdit rozpouštění obduktety.

b) zaoblení hran jádra, nanesení krycí vrstvy. V této fázi se musí dbát na to, aby nanesená vrstva byla pravidelná a dobře vysušená. Krycí vrstva umožňuje pravidelnou rotaci jader.

c) nanášení obalových vrstev do vytvoření žádané hmotnosti. Je třeba, aby se každá další vrstva (celkem 7-8) nanášela až po dokonalém vysušení vrstvy předchozí.

d) barvení, kdy dražé získává konečný vzhled. Na jádra se nanášejí barevné pigmenty dispergované v 70 % roztoku sacharosy, nezasyývají se, ale pouze suší teplým vzduchem.

e) leštění – vytvoření hydrofobní vrstvy, která zlepšuje vzhled a má i ochrannou funkci. Dražé se leští včelím nebo karnaubským voskem, které se přidávají buď ve formě prášku, roztoku nebo suspenze. Leštiva chrání dražé před vzdušnou vlhkostí.

Dražé se vyrábějí buď střídavým nanášením pojivých roztoků vlhčiv a tuhých plniv nebo pokrýváním jader suspenzemi plniv v pojivém roztoku.

Při výrobě *potahovaných tablet* se používají především fluidní aparatury nebo upravené bubny. Jejich obal je několikanásobně tenší a je tvořen filmotvornými látkami, nejčastěji deriváty celulosy nebo polyakrylátů. Filmotvorné látky se nanášejí na jádra ve vnosu nebo na rotující jádra ve formě vodného roztoku nebo vodné disperze pomocí trysky. Dříve často používaná organická rozpouštědla se dnes aplikují spíše výjimečně.

K filmotvorným látkám se často přidávají změkčovadla, která zvyšují pružnost a pevnost vytvořeného filmu, např. makrogoly, ricinový olej, ftaláty, triethylcitrát, případně protilepivé pomocné látky, např. mastek a barviva.

U obalených tablet lékopis vyžaduje zkoušku obsahové a hmotnostní stejnoměrnosti, zkoušku stejnoměrnosti dávkových jednotek, zkoušku disoluce, a pokud se zkouška disoluce nevyžaduje, pak je předepsána zkouška rozpadavosti. Zkouška rozpadavosti má pro dražé a potahované tablety odlišná kritéria. U jader neobalených tablet se zpravidla hodnotí jejich mechanická odolnost zkouškami pevnosti a oděru. Bližší vysvětlení zkoušek a hodnocení dosažených výsledků uvádí kapitola 3.

1.4.1. Dražování – cukerné obalování

Při dražování je zapotřebí nejprve upravit povrch bubnu tak, aby po něm jádra neklouzala. Pro rovnoměrné nanášení obalu je důležitý rotační pohyb jader, ke kterému přispívá zdrsnění povrchu bubnu. Vnitřní povrch bubnu se nejprve vytře roztokem nebo hydrogelem pojiva, např. 4 % hydrogelem karboxymethylcelulosity a vlhká vrstva se zasype mastkem nebo práškovanou sacharosou za současné rotace bubnu. Upravený povrch se nechá vyschnout.

Úloha č. 1.4.1

Dražování tuhým plnivem a pojivem v roztoku

Tablety připravené v úloze 1.3.1. o násadě 300 g se vloží do upraveného dražovacího bubnu a nechají se v něm asi 5 min. rotovat. Poté se tablety vyjmou a odstraní se z nich prach a případné úlomky na sítích. Tímto postupem se obrousí jejich hrany, které by mohly negativně ovlivnit další proces dražování.

Jádra se vloží zpět do bubnu, upraví se rychlost rotace a sklon bubnu tak, aby se jádra optimálně převalovala. Na jádra se nanese izolační vrstva, kterou může tvořit např. hypromelosa typu E aplikovatelná ve vodném nebo lihovém roztoku.

Teprve po izolaci jader se provede nanášení jednotlivých vrstev.

Příklady plniv:

Plnivo č. 1:	
Saccharosum	25,0
Talcum	25,0
Calcii carbonas	34,0
Silica colloidalis anhydrica	16,0

Prášková sacharosa, mastek, uhličitán vápenatý a bezvodý koloidní oxid křemičitý (Aerosil[®]) se smíchají a přesítují sítím o velikosti oka 0,50 mm.

Plnivo č. 2:	
Saccharosum	70,0
Talcum	20,0
Solani amyllum	10,0

Plnivo č. 3:	
Calcii carbonas	50,0
Talcum	50,0

Plniva č. 2 a 3 se připravují stejným způsobem jako plnivo č. 1.

Příklad roztoku pojiva:

Gelatina	1,5
Saccharosum	60,0
Aqua purificata	38,5

Postup:

Připraví se 10% roztok želatiny ve vodě tak, že se nejprve želatina nechá ve vodě 15 min. nabobtnat, roztok vznikne zahříváním na vodní lázni teplé 50 - 60 °C. Sacharosa se rozpustí ve zbylém množství čištěné vody; oba roztoky se smíchají a podle potřeby přefiltrují. Nanášejí se 50 – 60 °C teplé.

Na rotující jádra v bubnu se opatrně nalije roztok pojiva tak, aby všechna jádra byla stejnoměrně vlhká. Jakmile se jádra začnou lepit na stěnu bubnu a k sobě navzájem, přidá se plnivo tak, aby se jádra začala znovu volně pohybovat a aby plnivo vstřebalo vlhkost. Nanesená vrstva se suší teplým vzduchem. Další vrstvy se nanášejí, až jsou jádra suchá. Když jádra získají předepsanou hmotnost, mohou se podle potřeby vyhladit tak, že se na ně nanese prostý sirup a vysuší se bez přívodu teplého vzduchu. Do sirupu je možné přidat barvivo a spojit stupeň hlazení s barvením.

Leštění jader se provádí s 1 – 2 ml roztoku leštiva při pomalých otáčkách bubnu; leštivem může být 5% roztok bílého vosku v horkém ethanolu 96% nebo leštící emulze (pasta).

Draží se nechají doschnout při pokojové teplotě na vhodné podložce 24 hod.

U draží se provede zkouška na rozpadavost a hmotnostní stejnoměrnost podle zkoušek v kapitole 3. Stanoví se výtěžek.

Úloha č. 1.4.2

Dražování plnivem a pojivem v suspenzi

Příklad suspenze:

Gelatinae solutio 10 %	150,0
Sirupus simplex	800,0
Talcum	25,0
Titanii dioxidum	5,0
Solani amyllum	100,0
Silica colloidalis anhydrica	20,0

Postup:

Roztok želatiny se připraví jako v úloze č. 1.4.1 a smíchá se se sirupem. Tuhé práškovité přísady přesáté přes síto o velikosti ok 0,25 mm se přidávají po malých dávkách za stálého míchání. Suspenze se zhomogenizuje v mixeru.

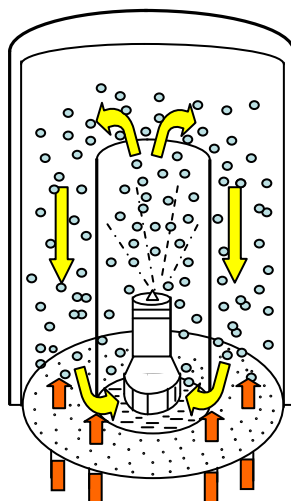
300 g jader se upraví a obalí izolační vrstvou stejným způsobem jako v úloze 1.4.1. Nanášení teplé suspenze (50 – 60 °C) se provádí při nejvyšší rychlosti otáčení a velkém úhlu sklonu bubnu. Suspenze se nalévá tenkým proudem, až jsou všechna jádra rovnoměrně zvlhčená. Další vrstvy se nanášejí až po vysušení předchozí vrstvy.

U dražé se provede zkouška na rozpadavost a hmotnostní stejnoměrnost podle zkoušek popsaných v kapitole 3. Stanoví se výtěžek.

1.4.2. Filmové obalování

Filmové obalování – potahování se může provádět například v laboratorním zařízení s Wursterovou kolonou. Schéma pracovní komory je uvedeno na obrázku 2.

Obr. 2 Schéma pracovní komory fluidního zařízení s Wursterovou kolonou



Úloha č. 1.4.3

Hypromellosem		5,0
Methylrosanilinii chloridum		0,05
Aqua purificata	ad	50,0

Postup:

Hypromelosa (Pharmacoat[®]) se rozpustí v přibližně 20 g čištěné vody zahřáté na teplotu asi 80 °C. Přidá se zbytek vody (pokojové teploty) a vymíchá se do vychladnutí. Do roztoku se přidá barvivo a nechá se rozpustit.

100 g tablet tvaru čočky s průměrem 5 mm se umístí do pracovní komory fluidního zařízení typu Wurster M-100. Přístroj se uzavře a postupuje se podle podmínek uvedených v následující tabulce 3:

U potahovaných tablet se hodnotí stejnoměrnost obalu (na průřezu pod mikroskopem) a výtěžek.

Tabulka 3. Podmínky obalování vodným roztokem

Procesní parametry	Podmínky při		
	fázi ohřevu	fázi nástřiku kapaliny	fázi sušení
Teplota vstupujícího vzduchu (°C)	50	50	50
Tlak vzduchu v trysce (kPa)	-	80	-
Rychlost nanášení roztoku	-	1-4 g/min	-
Trvání fáze (min)	5	cca 60	5

Úloha č. 1.4.4

Ethylcellulosum	1,3
Acidum stearicum	4,0
Ethanolum 96 %	q.s.

Postup:

Ethylcelulosa se rozpustí po malých částech v přibližně 20ti násobném množství ethanolu 96% za stálého míchání a zahřívání na vodní lázni (40-50 °C), po rozpuštění ethylcelulosity se rozpustí i kyselina stearová, která je v ethanolu rozpustnější. Vzniklá disperze se nechá vychladnout a použije se na vlastní obalení tablet.

Na 100 g jader tvaru čocky se nanáší ethanolový roztok ethylcelulosity a kyseliny stearové podle podmínek uvedených v tabulce 4. U obalených tablet se po usušení stanoví množství naneseného obalu, stanovení se provádí třikrát.

Tabulka 4. Podmínky obalování ethanolovým roztokem

Procesní parametry	Podmínky při		
	fázi ohřevu	fázi nástřiku kapaliny	fázi sušení
Teplota vstupujícího vzduchu (°C)	do 40	do 40	do 40
Tlak vzduchu v trysce (kPa)	-	80	-
Rychlost nanášení roztoku	-	1-2 g/min	-
Trvání fáze (min)	5	podle objemu disperze	5

1.5. Perorální lékové formy s řízeným uvolňováním léčiva

Perorální léky s řízeným uvolňováním léčiva se vyrábějí za použití speciálních přísad nebo postupů, měnících rychlost, místo nebo čas uvolňování léčivé látky v gastrointestinálním traktu. Z hlediska uvolňování léčivé látky se rozlišují přípravky s prodlouženým, zpožděným nebo pulzním uvolňováním. Z hlediska lékové formy se mohou dělit na matricové tablety, obalované tablety a lékové mikroformy. Matricové tablety se v závislosti na použité nosné pomocné látce rozlišují na hydrofilní matricové tablety, tukové matrice a nerozpustné matrice (skeletové tablety). K perorálním lékovým mikroformám řadíme pelety a mikrotobolky.

Formulace perorálních lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva je omezena velikostí dávky léčivé látky, její rozpustností ve vodě, délkou účinku, šířkou terapeutického indexu a dalšími faktory v závislosti na zvolené formě a způsobu zpracování. Jako vehikula se používají pomocné látky zpomalující rozpouštění léčiva: nerozpustné polymery založené na derivátech kyseliny akrylové a metakrylové, bobtnající polymery založené na celulosových derivátech a tukové nebo voskové látky.

Z lékopisných zkoušek je jednoznačně předepsána zkouška disoluce v požadovaném časovém intervalu a určeném disolučním médiu. Ostatní zkoušky jsou stejné jako pro ostatní tuhé dávkové jednotky.

1.5.1. Matricové tablety

Hydrofilní matrice jsou systémy založené na bobtnavých polymerech, u kterých při styku s vodným prostředím probíhají procesy zvlhčení, hydratace a rozpouštění polymeru. Po zvlhčení povrchu výlisku polymer začne částečně hydratovat a tvoří se gelová vrstva. V průběhu této počáteční fáze se uvolňuje iniciální dávka rozpuštěného léčiva z povrchu matrice s následným navozením jeho terapeutické koncentrace v krevní plazmě. Tvorba gelové bariéry na základě hydratace je prvním základním krokem k dosažení kontrolovaného uvolňování léčiva z této lékové formy. Ochranná vrstva gelu umožňuje vodě kontinuálně pronikat do tablety. Rozpouštědlo zvýší pohyblivost polymerních řetězců, dochází k jejich rozvolnění a přeměně v nabobtnalý gel. Původní gelová bariéra se rozpouští, nahrazuje ji vrstva nová, která musí být dostatečně pevná, aby zpomalovala difúzi a dále prodlužovala uvolňování léčiva. Konzistenci gelu podmiňuje viskozita, koncentrace polymeru a jeho chemická struktura. Výsledkem je téměř lineární zmenšení velikosti průměru tablety, k němuž přispívá také eroze polymeru.

Uvolňování léčiva z těchto systémů se děje v závislosti na rozpustnosti léčiva ve vodném prostředí difúzí (převažuje u léčiv dobře rozpustných), erozí (převažuje u léčiv špatně rozpustných), kombinací obou v závislosti na rozpustnosti léčiva a relaxací polymerových řetězců.

Nejčastějšími polymery používanými pro hydrofilní gelové matrice jsou deriváty celulosy: hypromelosa, hydroxypropylcelulosa, methylcelulosa jako neiontové polymery a karmelosa sodná sůl jako iontový polymer. Z dalších polymerních látek lze použít modifikované škroby, modifikované polymerní karbohydráty, algináty, povidon, makrogol a další. Jejich využití a znalosti o nich jsou však v porovnání s deriváty celulosy velmi malé.

Hypromelosa (HPMC) je známá pod obchodními názvy Pharmacoat[®] nebo Methocel[®]. Na základě svých vlastností jako jsou stupeň substituce, poměr methoxylových a hydroxypropoxylových skupin, stupně polymerizace a z toho plynoucí molekulové hmotnosti a viskozity se rozlišují tři skupiny označené E, F a K. Pro matricové tablety je nejvhodnější typ K, který nejrychleji hydratuje. Na rychlost uvolňování léčiva mají vliv viskozita polymeru, jeho koncentrace, rozpustnost léčiva, další přidané pomocné látky, případně také interakce léčiva s polymerem (nejčastěji vznik komplexu).

Lipofilní matrice jsou založené na tucích a voscích. Nejčastěji se používají mastné alkoholy, např. cetylalkohol, estery, např. glyceroldibehenát, glyceroltribehenát nebo montanglykolový vosk. Podobně jako u předchozího typu matricových tablet je léčivá látka dispergována v nosiči a tableta často obsahuje další pomocnou látku, zejména pojiva nebo plniva, která mohou ovlivnit rychlost uvolňování léčiva. Uvolňování léčiva se děje na základě eroze, postupného zmenšování tablety v důsledku hydrolyzy, rozpouštění tuků a vosků vlivem působení enzymů a změny pH v trávicím traktu.

Základem polymerních nerozpustných matric jsou nerozpustné polymery. Z nich se nejčastěji uplatňují nerozpustné amonioalkylmethakrylátové kopolymery (Eudragit RS a propustnější Eudragit RL) a ethylcelulosa, méně jsou zastoupeny polyvinylchlorid, polyethylen a polystyren. Nosný polymer dává po slisování vznik pevné pórovité struktury – skeletu, a proto se tyto matricové tablety často označují jako skeletové tablety. Skelet zabezpečuje zpomalené rozpouštění dispergované léčivé látky v gastrointestinálním traktu a tím také její prodlouženou absorpci a účinek. Tvar tablety se nemění, z organismu odchází vyluhovaný polymerový skelet.

Při výrobě matric se používají postupy přímého lisování, vlhké a termoplastické granulace, případně obalování. Disoluční profily léků vyrobených přímým lisováním nebo vlhkou granulací nevykazují výrazné rozdíly v rychlosti uvolňování léčiva. Předpokladem je ovšem stejnoměrné rozdělení polymeru v každé z takto připravených matric. Obalení matrice vede ke snížení rychlosti hydratace polymeru: léčivo se z vytvořené obduktety uvolňuje pomaleji než z neobaleného jádra a nástup jeho účinku se oddaluje.

Úloha č. 1.5.1 Příprava matricových tablet I metodou přímého lisování

Diltiazemi hydrochloridum	50,0
Lactosum monohydricum	49,0
Hypromellosum	100,0
Magnesii stearas	1,0

Postup:

Léčivo se promíchá s laktosou, hypromelosou typu K4M CR a stearanem hořečnatým v homogenizačním zařízení Turbula po dobu 15 minut. Tablety o hmotnosti 200 mg se lisují na výstředníkovém tabletovacím lisu Korsch EK 0 s použitím plochých razidel o průměru 10 mm.

U připravených tablet se hodnotí oděr a pevnost podle postupů uvedených v kapitolách 3.8 a 3.9.

Úloha č. 1.5.2 Příprava matricových tablet II metodou přímého lisování

Diltiazemi hydrochloridum	50,0
Cellulosum microcristallinum	49,0
Hypromellosum	100,0
Magnesii stearas	1,0

Postup:

Léčivo se promíchá s mikrokrytalickou celulosou, hypromelosou typu K100M CR a stearanem hořečnatým v homogenizačním zařízení Turbula po dobu 15 minut. Tablety o hmotnosti 200 mg se lisují na výstředníkovém tabletovacím lisu Korsch EK 0 s použitím plochých razidel o průměru 10 mm.

U připravených tablet se hodnotí oděr a pevnost podle postupů uvedených v kapitolách 3.8 a 3.9.

Úloha č. 1.5.3 Lisování tablet z granulátu připraveného tavením

Ke 200 g granulátu připravenému v úloze 1.2.10 se přidá 2,5 % stearanu hořečnatého a 0,5 % Aerosilu, směs se promíchá v Turbule po dobu 10 minut. Tablety o hmotnosti 200 mg se lisují na výstředníkovém tabletovacím lisu Korsch EK 0 s použitím plochých razidel o průměru 10 mm. U připravených tablet se stanoví oděr a pevnost podle postupů uvedených v kapitolách 3.8 a 3.9.

Úloha č. 1.5.4. Stanovení disolučního profilu kofeinu z matricových tablet

Zkouška disoluce se provede s šesti náhodně vybranými matricovými tabletami, z nichž každá obsahuje 100 mg kofeinu. Uvolňování kofeinu z tablet by mělo být prodloužené, v intervalu 12 hodin.

Postup:

Zkouška disoluce se provádí způsobem popsáním v kapitole 3 Metody hodnocení jakosti (Zkouška disoluce). Pro pádlovou metodu se jako disoluční prostředí použije fosforečnanový tlumivý roztok o pH 6,8. Rychlost otáčení pádla je 100 ot./min. Množství uvolněného kofeinu se zjišťuje v intervalech 30 min., 60 min., 120 min. a dále každých 60 min. v průběhu disoluční zkoušky trvající 12 hodin. Odběr vzorků probíhá automaticky. Množství kofeinu uvolněného z matricové tablety se zjišťuje spektrofotometricky při vlnové délce 275 nm. Ze získaných disolučních dat se sestrojí graf závislosti množství uvolněného kofeinu v % (osa y) na čase t (osa x), tj. disoluční profil léčiva se směrodatnou odchylkou pro jednotlivé tablety.

Příprava fosforečnanového tlumivého roztoku o pH 6,8 podle ČL 2005:

K 51,0 ml roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného (27,2 g/l) se přidá 49,0 ml roztoku hydrogenfosforečnanu sodného (71,6 g/l). pH se ověří pomocí pH-metru. Je-li třeba, pH se upraví.

1.5.2. Pelety

Pelety jsou malé, volně tekoucí sférické nebo semisférické jednotky, jejich průměr se pohybuje zpravidla v rozmezí 0,5 - 1,5 mm, zřídka mívají jinou velikost v závislosti na použitém technologickém procesu. Pelety jsou poloproduktem, který se transformuje na finální lék plněním do tvrdých želatinových tobolek anebo formováním do výlisků.

V současné době se pelety využívají při formulaci a výrobě tzv. násobných lékových forem, které nejčastěji modifikují uvolňování léčiva. Pro jejich využití v technologii léků je více dobrých důvodů (kombinace inkompatibilních léčiv v jedné dávce, zvýšení stability léčiv nebo snížení jejich nežádoucích účinků), ale doprovází je jistá omezení, protože technologie pelet, stejně jako jiných sofistikovaných léků je drahá, vyžaduje specifická a nákladná zařízení a vývoj léků na nich založený je časově náročný proces.

Pelety se formují postupy, ve kterých se uplatňuje zvlhčení primárních částic rozpouštědlem nebo roztokem pojiva, nanášení vrstev na jádro pelety, sušení suspenzí, chlazení z tavením vzniklých primárních částic nebo tvarováním plastické hmoty. Částice získané odlišnými postupy mají různé fyzikální vlastnosti (hustota, pórovitost, pevnost, rozpustnost), na kterých se podílejí i zvolené pomocné látky.

Pelety se od jiných tuhých aglomerátů (granulátů) liší vyrovnaným povrchem, pravidelným tvarem a kompaktností, zatímco granulátová zrna jsou aglomeráty asymetrické, s

nerovným drsným povrchem, vyznačují se velkou pórovitostí a malou mechanickou odolností.

Pelety patří k částicovým systémům, tj. k léčivým přípravkům, jejichž dávku tvoří větší počet částic. Proto také hodnocení jakostních parametrů pelet zahrnuje na jedné straně zkoušky běžné pro prášky a zrněné prášky (velikost částic, distribuce jejich velikosti, tvar částic, hustota, zdánlivé objemy a zdánlivé hustoty nebo sypnost) a na druhé straně zkoušky typické pro tablety (pevnost, oděr, tloušťka a homogenita obalu, disoluce). Vzhledem k tomu, že pelety jsou poměrně mladou lékovou formou, není hodnocení výsledků zkoušek lékopisně podchyceno a srovnává se s publikovanou vědeckou literaturou. To samozřejmě neplatí pro lékopisem požadované zkoušky, např. zkoušky obsahové a hmotnostní stejnoměrnosti nebo zkoušku disoluce.

Nejužívanější metodou výroby je **vrstvení léčiva** na inaktivní jádra složená nejčastěji z laktosy a škrobu nebo mikrokrytalické celulosy. Léčivo se vrství ve formě roztoku, suspenze nebo prášku. Výhodou metody je úzké distribuční rozpětí velikosti částic, které je předpokladem pro úspěšné obalování.

Úloha 1.5.4 Příprava pelet vrstvením léčiva na inaktivní jádra

Proces výroby pelet v laboratorním fluidním zařízení lze rozdělit do tří fází.

V první fázi se připraví diltiazemový roztok.

Tabulka 5. Složení diltiazemového roztoku

Složky	Množství	%
Diltiazemi hydrochloridum	100,0	32,7
Povidonum	6,0	2,0
Aqua purificata	200,0	65,3

Postup:

K čištěné vodě se po částech za stálého míchání přidává diltiazem-hydrochlorid. Rozpouštění probíhá v míchacím zařízení Eurostar Digital s nastavitelnou rychlostí otáček. Po rozpouštění léčiva se přidá povidon (Kollidon 25) a po jeho rozpouštění se roztok přefiltruje.

V druhé fázi se roztok léčiva nanáší na 200 g indiferentních pelet Celphere s velikostí částic 1,0 mm. Částice se umístí do přístroje a zahřejí na teplotu 45 °C při teplotě vhaněného vzduchu 80 °C. Na zahřátá jádra se nanáší roztok rychlostí 10 – 30 g/min (začíná se rychlostí 10 g/min. a ta se postupně zvyšuje). Teplota vstupního vzduchu je 65 °C, teplota produktu 45 °C.

Třetí fázi je sušení pelet při teplotě vstupního vzduchu 80 °C a teplotě produktu 45 °C.

Po vysušení se u pelet hodnotí celkový výtěžek zvážením, distribuce velikosti částic, pevnost, oděr, tvar a hustota (viz kapitola 3. Metody hodnocení jakosti).

Proces **extruze a sferonizace** vychází z protlačování plastické hmoty děrovanou přepážkou. Proces se skládá z několika stupňů, které zahrnují homogenizaci léčiva a pomocných látek, vlhčení a aglomeraci práškové směsi, protlačení vzniklé plastické hmoty a sferonizaci - zaoblení zformovaných válečků do sférických částic. Následuje sušení pelet.

Míchání a vlhčení je proces podobný vlhké granulaci, výsledkem je však plastická hmota vhodná pro extruzi a sferonizaci. Prachová směs se během procesu vlhčí a roztok slouží nejen jako pojivo, ale také jako pomocná látka s vhodnými mazacími vlastnostmi, které se uplatní při extruzi. Plastická hmota se šnekovým dopravníkem extruderu přivádí k děrované přepážce, kterou se protlačuje. Vzniklé "provazce" jsou 2 - 20 cm dlouhé. Množství použité vody nebo jiného rozpouštědla a potřebné přidávání pojiva jsou závislé na povaze tvarované směsi.

Extrudát se zpracovává ve sferonizeru, kde se provazce rozdělují na délku válečku odpovídající průměru. Rozdělené části provazců jsou talířem sferonizeru působením odstředivé síly usměřovány k okraji, kde se na hladkých stěnách válce zaoblují v kuličky. Ke vzniku pelet je zapotřebí dostatečně plastický materiál vhodné vlhkosti. Důležitými faktory jsou také optimální rychlost talíře, doba sferonizace a množství vyrobených pelet.

Úloha 1.5.5 Příprava pelet extruzí a sferonizací

Tabulka 6. Složení směsi pro extruzi

	Zastoupení složek	Navážka	Směs/Vlhčivo
	[%]	[g]	[%]
Laktosa	45,7	114,25	67,3
Avicel PH 101	50	125,0	
Methocel E 5	2,9	7,25	
Mg stearát	1,4	3,5	
Čištěná voda		243,0	32,7
	100,0	250,0	100,0

Postup:

1. *Homogenizace*: naváží se jednotlivé složky: laktosa, mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 101), hypromelosa (Methocel E 5) a stearan hořečnatý a zhomogenizují se v míchacím zařízení Stephan při 1000 ot./min. po dobu 10 min.

2. *Vlhčení*: prášková směs se za stálého míchání ve stejném míchacím zařízení (Stephan) při rychlosti 1000 ot./min. postupně zvlhčí čištěnou vodou.

3. *Extruze*: zvlhčená směs se najednou umístí na plát zásobníku extruderu a po zapnutí přístroje se protlačí děrovanou přepážkou.

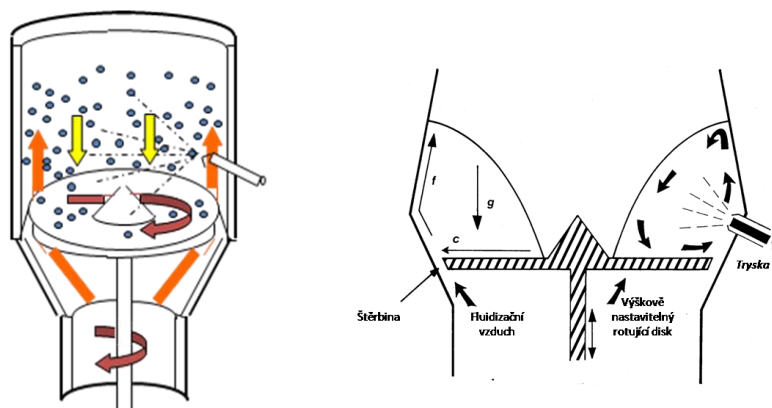
4. *Sferonizace*: vzniklé provazce – *extrudát* – se ihned přemístí do sferonizeru nastaveného na rychlost 760 ot./min. a sferonizuje se 3 minuty.

5. *Sušení*: Pelety se suší v horkovzdušné sušárně při teplotě 60 °C do konstantní hmotnosti.

U pelet se provede hodnocení distribuce velikosti částic síťovou analýzou, stanovení oděru, tvaru a hustoty (viz kapitola 3. Metody hodnocení jakosti).

Technologie **rotační aglomerace** využívá zařízení, které funguje na principu odstředivé síly a patří k nejnovějším a nejnávýspějším technologiím výroby pelet. Přístroj je kombinací fluidního zařízení a sferonizeru. Z fluidních zařízení se uplatňuje systém proudícího vzduchu, pracovní a expanzní komory, filtrů a tryskový systém. Jedinečný je rotující disk. Na vyráběný produkt působí tři síly: odstředivá, fluidizační a gravitační (obr. 3). Rotující disk je zdrojem odstředivé síly, která usměřňuje pelety ke stěnám komory na periférii rotoru. Síla proudícího vzduchu působí vertikálně a tlačí částice vzhůru. V určité vzdálenosti tato síla slábne a převažuje gravitační síla, která vrací částice zpět na rotující disk. Kombinované působení těchto tří sil má za následek typický spirálovitý pohyb materiálu. Velká rychlost disku odpovídá vysoké účinnosti těchto zařízení. Novým prvkem je také umístění trysky produktu. Roztok se stříká tangenciálně na rotující pelety současně s jejich pohybem. Nespornou výhodou je, že pelety v jednom zařízení vznikají, suší se i obalují.

Obr. 3. Schéma rotoprocesoru



Úloha 1.5.6 Příprava pelet rotační aglomerací

Proces výroby pelet rotační aglomerací v rotoprocesoru firmy Aeromatic MP-1 lze rozdělit do čtyř částí.

V 1. fázi dochází k vlhčení práškové směsi pomocných látek, popř. pomocných látek a léčiva ve vnitřní části rotoprocesoru postřikem. Jako vlhčivo lze vedle vody použít i vodné roztoky pojiv. Rotoprocessor se nehodí k homogenizaci práškových složek, protože se nedá dosáhnout dokonalého promísení. Je proto nutné práškovou směs připravit v jiném homogenizačním zařízení (např. Stephan). Množství a složení práškové směsi, rychlost otáček rotačního talíře, rychlost vlhčení a celkové množství přidaného vlhčiva jsou hlavní proměnné ovlivňující v této fázi tvorby pelet. Vedlejšími proměnnými s menším významem pro utváření pelet jsou tlak vzduchu v postřikové trysce, tlak vzduchu ve štěrbině mezi rotačním talířem a vnitřní stěnou a teplota při vlhčení.

Ve 2. fázi se sferonizuje navlhčená prášková směs při vyšších otáčkách talíře. V této fázi má velký vliv na finální produkt rychlost otáčení talíře a doba sferonizace. Vedlejšími proměnnými zůstávají teplota a tlak vzduchu ve štěrbině mezi rotačním talířem a vnitřní stěnou.

Ve 3. fázi se pelety suší. Nazdvihne se vnitřní část rotoprocesoru, pelety se dostávají mezi vnitřní a vnější stěnu zařízení, kde se teplým vzduchem nadnáší, suší a padají zpět do vnitřní části rotoprocesoru. Celý proces se opakuje až do vysušení pelet.

Následuje poslední, 4. fáze, fáze chlazení. Pelety konají stejný pohyb jako ve fázi sušení, ale při klesající teplotě. Poté se vyrobené pelety vyjmou z rotoprocesoru. Fáze sušení a chlazení již nemají vliv na výsledné vlastnosti produktu.

Postup:

Složení práškové směsi: 350 g mikrokrystalické celulosy (Avicel PH 101)
650 g laktosy (200 mesh)

Homogenizace: Stephan, 5 min, 1500 ot/min

Příprava vlhčiva: 440 g čištěné vody

Prášková směs se umístí do rotoprocesoru a na pohybující směs se nastříkuje vlhčivo při následujících podmínkách:

vstupní teplota vzduchu: 30 °C

teplota produktu: 30 °C

průtok vzduchu: 100 m³/hod

tlak vzduchu ve štěrbině mezi talířem a vnitřní stěnou: 100 kPa (1,0 bar)

rychlost rotačního talíře: 0 - 1000 (= 0 - 2000 ot./min)

tlak vzduchu v postřikové trysce: 80 kPa (0,8 bar)

rychlost vlhčení: 30 g/min

Zvlhčená směs se sferonizuje při dodržení těchto parametrů:

vstupní teplota vzduchu: 30 °C

teplota produktu: 30 °C

průtok vzduchu: 100 m³/hod

tlak vzduchu ve štěrbině mezi talířem a vnitřní stěnou: 200kPa (2,0 bar)

rychlost rotačního talíře: 900 (= 1800 ot./min)

doba sferonizace: 2 min

Pelety se suší při: vstupní teplota vzduchu: 80 °C

teplota produktu: 50 °C

průtok vzduchu: 470 m³/hod

tlak vzduchu ve štěrbině mezi talířem a vnitřní stěnou: 200kPa (2,0 bar)

rychlost rotačního talíře: 300 (= 600 ot./min)

Chlazení probíhá: vstupní teplota vzduchu: 20 °C

teplota produktu: 40 °C

průtok vzduchu: 470 m³/hod

tlak vzduchu ve štěrbině mezi talířem a vnitřní stěnou: 200kPa (2,0 bar)

rychlost rotačního talíře: 300 (= 600 ot./min)

U vyrobených pelet se hodnotí celkový výtěžek, distribuce velikosti částic sítovou analýzou, oděr, tvar částic a hustota (viz kapitola 3. Metody hodnocení jakosti).

2. Tuhé topické léky

K tuhým topickým lékům se řadí léky určené k rektální aplikaci, vaginální léky a zásypy. Jsme si vědomi určité nepřesnosti v rozdělení, protože řada předpisů na přípravu čípků obsahuje systémově působící léčiva.

2.1. Rektální léky

Rektální aplikace nepatří k tak často užívaným aplikačním cestám jako např. podání perorální nebo parenterální, má však své výhody, pro které si stále udržuje svou oblibu. Je vhodná pro léčiva se špatnou resorpcí v horní části gastrointestinálního traktu, u některých skupin pacientů (pediatrie, pacienti s potížemi při polykání) i u některých stavů (migréna, kinetózy). Samozřejmě je použití rektálních léků při místním ošetření rektální sliznice.

Největší použití nacházejí čípky, používají se však také rektální tobolky, ve formě klyzmat a mikroklyzmat také roztoky, emulze a suspenze. K místnímu ošetření mohou sloužit rektální masti, krémy, gely, pěny nebo tampony s léčivem.

Čípky

Čípky (suppositoria) jsou tuhé jednodávkové přípravky; tvarem, velikostí a konzistencí jsou vhodné pro podání do konečníku. Mohou obsahovat jedno nebo více léčiv dispergovaných nebo rozpuštěných ve vhodném čípkovém základu, který je rozpustný nebo dispergovatelný ve vodě nebo taje při teplotě těla. Mohou obsahovat i další pomocné látky.

Čípky se připravují lisováním nebo litím. Pro přípravu litím se jako základ používá kakaový olej (převážně v lékárnách), ztužený (neutrální) tuk, makrogoly nebo různé gelotvorné směsi.

Při přípravě čípků může docházet k určitým chybám, které jsou způsobeny tím, že:

- formy používané k přípravě čípků se liší objemem tvarovacích dutin (označení hmotnosti na formách 1 g, 2 g, 3 g je pouze orientační),
- při formování čípků je nutno počítat se ztrátami čípkoviny,
- suroviny používané na přípravu čípkoviny se navažují, kdežto se samotné čípky dávají podle objemu.

Tyto nepřesnosti se mohou opravit výpočtem nebo experimentálně.

Při výpočtu potřebného množství čípkového základu používáme následující koeficienty:

- cejchovací,
- ztrátový,
- vytěšňovací.

Cejchovací koeficient

Uvádí poměr skutečné a teoretické hmotnosti čípků a slouží ke zjištění skutečné hmotnosti čípků pro danou formu za předpokladu, že základ je stejně natavený.

Příklad: průměrná hmotnost jednoho čípku odlitého do formy pro dospělé je 1,9 g, potom cejchovací koeficient = $1,9/2,0 = 0,95$. Skutečná hmotnost čípku je dána součinem teoretické hodnoty a cejchovacího koeficientu ($2 \times 0,95 = 1,9$).

Zrátový koeficient

Udává objem zrátové čípkoviny. Podle počtu připravovaných čípků se přidává 2-10 % čípkoviny na vyrovnání ztrát.

Při přípravě čípků do 20 kusů se při výpočtech počítá se 2 čípky navíc u dětských čípků, nebo s 1 čípkem navíc v případě čípků pro dospělé, a to včetně léčiva.

Vytěšňovací koeficient

Určuje hmotnost čípkového základu, který je vytěšněn daným léčivem. Při přípravě suspenzí a emulzí čípků, léčivo vytlačí z otvoru formy stejný objem základu, jaký má léčivo samotné (objemy jsou stejné, hustoty a hmotnosti nikoliv). Jakou hmotnost má vytěšněné množství základu, zjistíme pomocí vytěšňovacího koeficientu, který uvádí, kolik gramů základu je vytěšněno jedním gramem léčiva (např. hodnota 0,7 znamená, že 1 g léčiva vytěšní 0,7 g čípkového základu).

Vytěšňovací koeficient je pro každou látku jiný a vyhledává se v tabulkách. Pro organické látky má většinou hodnotu přibližně 0,7.

Experimentální zjištění vytěšňovacího koeficientu

Postupuje se tak, že se připraví 10 čípků ze samotného čípkového základu (kakaový olej, ztužený tuk), zváží se, zjistí se hmotnost A. Pak se připraví čípkovina na 10 čípků s a gramy léčiva, ale s výrazně menším množstvím základu. Pro formu na dětské čípky (1 g) se vezme 1 g léčiva a asi 6-7 g základu, pro formu na čípky pro dospělé (2 g) se vezmou 2 g léčiva a přibližně 17 g základu. Čípkovina vhodné konzistence se rozdělí (vylíje) rovnoměrně do deseti otvorů formy na čípky. Zbytek formy se doplní s menším přebytkem samotným nataveným základem. Hotové čípky se po odstranění přebytku ztuhlého základu zváží a tak se získá hmotnost B.

Vytěšňovací koeficient f , tj. množství základu vytěšněné 1 g léčiva se vypočítá ze vztahu:

$$f = \frac{A - C}{a} \quad \text{nebo} \quad f = \frac{A - (B - a)}{a}$$

kde

a hmotnost léčiva v g

A hmotnost 10 čípků ze samotného základu v g

B hmotnost 10 čípků s léčivem v g

$C = B - a$...hmotnost samotného základu v čípcích s léčivem

$A - C$ rozdíl v množstvích základu v čípcích bez léčiva a s léčivem.

Jednou zjištěný vytěšňovací koeficient léčiva se za podmínky, že se dodrží stejný stupeň rozdrobnění léčiva a natavení základu pro tentýž základ se může používat stále i u jiné formy.

Výpočet potřebného množství čípkového základu

Množství základu potřebného na přípravu předepsaného počtu čípků se zjišťuje:

a) s použitím známého vytěšňovacího koeficientu podle rovnice:

$$x = M - (f_1m_1 + f_2m_2 + \dots + f_nm_n)$$

kde

x potřebné množství základu

M hmotnost připravovaných čípků ze samotného čípkového základu
(hmotnost 1 čípku vynásobena počtem čípků)

$f_1, f_2 \dots f_n$ vytěšňovací koeficient pro léčiva 1 až n

$m_1, m_2 \dots m_n$ hmotnost léčiva 1 až n ve všech čípcích

Je-li léčiva do 5% hmotnosti čípku, nemusí se počítat s vytěšňovacím koeficientem

Tabulka 7. Vytěšňovací koeficienty některých léčiv a pomocných látek pro kakaový olej a ztužený (neutrální) tuk

Název léčiva (pomocné látky)	Kakaový olej	Tuk ztužený (neutrální)
Acidum boricum	0,67	
Acidum acetylsalicylicum	0,65	0,62
Acidum salicylicum	0,71	
Aminophenazonum	0,78	0,68
Balsamum peruvianum	0,83	
Barbitalum	0,81	0,72
Belladonnae extractum siccum	0,75	
Bismuthi subgallas	0,37	
Camphora	1,49	0,98
Cera alba	1,0	
Codeini phosphas		0,80
Ethylmorphini hydrochloridum		0,71
Glycerolum 85 %	0,78	0,75
Ichthammolum	0,91	0,72
Mentholum	1,52	1,08
Papaverini hydrochloridum		0,89
Paraffinum solidum	1,0	
Phenacetinum	0,63	0,61
Phenobarbitalum		0,62
Quinini hydrochloridum	0,83	
Resorcinolum	0,71	0,43
Sulfathiazolum	0,62	0,48
Zinci oxidum	0,2	

b) experimentálně, pokud vytěšňovací koeficient není znám (viz obr. 4):

Rp.

Coffeini 0,1

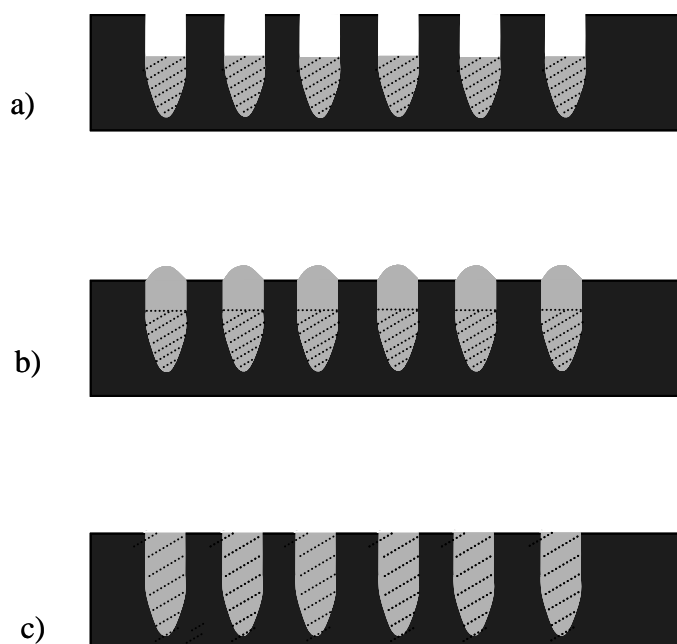
Acidi acetylsalicylici 0,25

Massae ad suppos. q.s.

ut fiant supp. pro adult.

D.t.d. No X (decem)

Obr. 4. Příprava čípků s neznámým vytěšňovacím koeficientem



Při počátečních výpočtech se počítá s 1 čípkem navíc. Samotný postup se velice podobá experimentálnímu zjišťování vytěšňovacího koeficientu, tj. spočítá se množství léčiva na 11 čípků a základu se vezme výrazně méně, než je předpokládaná spotřeba, např. pro dvougramový čípek přibližně 1 až 1,5 g:

Coffeinum	$11 \times 0,1 = 1,1 \text{ g}$
Acidum acetylsalicylicum	$11 \times 0,25 = 2,75 \text{ g}$
Massae ad suppos.	$11 \times 1,0 (1,5) = 11,0(16,5) \text{ g}$ (méně než předpokládaná spotřeba)

Natavená čípkovina se beze zbytku rozlijí do 11 otvorů formy (a), zbytek formy se doplní čistým nataveným základem (b). Po ztuhnutí, seříznutí a vyjmutí z formy se získá 11 čípků s nerovnoměrně rozděleným léčivem. Proto se čípky nastrouhají či pokrájají na menší

kousky, opatrně se nataví, směs se důkladně zhomogenizuje a vylije do 10 otvorů formy. Hotové čípky (c) se zváží a množství čistého základu na 1 čípek se vypočítá podle rovnice:

$$x = \frac{B - (m_1 + m_2)}{n}$$

kde

x ... množství základu na 1 čípek

B ... hmotnost čípků s léčivem

m_1, m_2 ... hmotnost léčiva v čípcích

n ... počet čípků.

Postup přípravy

Vylévá se na správnou konzistenci natavená a řádně zhomogenizovaná směs léčiv a čípkového základu. Léčivo se předem rozdrobí na požadovaný stupeň. Čípkovina se taví na vodní lázni nebo pod infračervenou (IF) lampou. Tavení na vodní lázni je vhodnější, může se zde zahřívat směs základu a léčiv, kdežto pod IF lampou by se měl zahřívat pouze čistý základ, který se pak přidává k rozdrobněnému léčivu (směsi léčiv). Při tavení se čípkovina důkladně promíchává za občasného odstavení od zdroje tepla, aby se dosáhlo rovnoměrného natavení.

Čípky se odlévají do kovových forem nebo do jednorázových plastových forem, které současně slouží jako primární obal. Při odlévání do kovových forem je často nutno tyto předem vymazat, a to u hydrofobních základů hydrofilní kapalinou (např. mýdlový líh), u hydrofilních základů hydrofobní kapalinou (např. tekutý parafín). Pokud je forma opatřena nepřilnavým povrchem (teflon, silikon), nebo u základů s velkou objemovou kontrakcí (základy typu ztuženého tuku) není nezbytné formu vymazávat.

Při odlévání se čípkovina lije do formy tenkým proudem za stálého promíchávání, což je obzvláště důležité u suspenzních čípků. Forma se plní mírným nadbytkem čípkoviny, aby po ztuhnutí v důsledku objemových kontrakcí se nevytvořily v horní části čípků prohlubiny. Po odlití se nechají čípky částečně ztuhnout za pokojové teploty, přebytečná čípkovina se odřízne a další chlazení již může probíhat v ledničce (nikoliv v mrazničce!). V žádném případě se čípky nesmějí prudce ochladit ani se odlévat do vymražených forem, protože to vede ke vzniku nekvalitních čípků. Licí formy se z odlitků snímají až po dokonalém ztuhnutí celé hmoty, jinak by se čípky mohly zdeformovat.

U čípků se hodnotí obsahová a hmotnostní stejnoměrnost, stejnoměrnost dávkových jednotek, disoluce, případně rozpavost. U suspenzních čípků lze hodnotit velikost částic. U lipofilních čípků se může hodnotit doba deformace a/nebo zkouška pevnosti čípků.

Lékopisné čípky: Glyceroli suppositorium – Glycerolový čípek.

Úloha č.2.1.1 Glyceroli suppositorium – Glycerolový čípek

Natrii carbonas decahydricus	5,0
Acidum stearicum	9,0
Glycerolum 85 %	100,0
Aqua purificata	q.s.

Postup:

Uhličitan sodný a kyselina stearová se zahřívají na vodní lázni s glycerolem až do ukončení neutralizace a odpařením nebo přidáním čištěné vody se hmotnost upraví na 100 g. Takto připravená čípkovina se vylije do vhodných forem.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 2.1.2

Rp.
Bismuthi subgallatis 0,1
Cacao olei q.s.
ut fiant supp. pro infantibus
D.t.d. No X (decem)
S. 1 čípek večer

Úloha č. 2.1.3

Rp.
Sulfathiazoli 0,5
Cacao olei q.s.
ut fiant supp. pro adult.
D.t.d. No X (decem)
S. 3 krát denně 1 čípek

Úloha č. 2.1.4

Rp.
Kebuzoni 0,25
Cinchocaini hydrochloridi 0,015
Massae ad suppos. q.s.
ut fiant supp. pro adult.
D.t.d. No X (decem)
S. 1 čípek večer

Úloha č. 2.1.5

Rp.
Ergotamini tartratis 0,001
Coffeini 0,1
Phenobarbitali 0,02
Cacao olei q.s.
ut fiant supp. pro adult.
D.t.d. No X (decem)
S. při bolestech 1 čípek

Úloha č. 2.1.6

Rp.
Codeini phosphatis 0,003
Phenobarbitali 0,015
Massae ad suppos. q.s.
ut fiant supp. pro infant.
D.t.d. No X (decem)
S. 1 čípek večer

Úloha č. 2.1.7

Rp.
Belladonnae extr. sicc. 0,003
Indomethacini 0,1
Codeini phosphatis 0,01
Coffeini 0,05
Massae ad suppos. q.s.
ut fiant supp. pro adult.
D.t.d. No X (decem)
S. 1 čípek při bolestech

Úloha č. 2.1.8

Rp.
Paracetamoli 0,2
Cacao olei q.s.
ut fiant supp. pro infantibus
D.t.d. No X (decem)
S. při horečce 1 čípek

Úloha č. 2.1.9

Rp.
Kebuzoni 0,5
Massae ad suppos. q.s.
ut fiant supp. pro adult.
D.t.d. No X (decem)
S. 1 čípek večer

Úloha č.2.1.10

Rp.
Papaverini hydrochloridi 0,04
Phenobarbitali 0,015
Massae ad suppos. q.s.
ut fiant supp. pro infant.
D.t.d. No X (decem)
S. 1 čípek večer

U vybraných čípků se provede zkouška na hmotnostní stejnoměrnost podle postupu v kapitole 3.

2.2. Vaginální léky

Tuhé vaginální léky zahrnují vaginální kuličky, tablety, tobolky a tampony. Použití nacházejí také vaginální pěny, roztoky, popř. emulze a suspenze a léky polotuhé konzistence: vaginální gely a krémy. Obecně jsou vaginální léky určené k aplikaci do pochvy a obsahují léčiva, která jsou dispergována ve vhodném základu a mají zpravidla místní účinek.

Vaginální kuličky

Vaginální kuličky jsou tuhé jednodávkové přípravky kulovitého nebo vejčitého tvaru. Mají objem a konzistenci vhodné k aplikaci do pochvy. Léčivá látka (léčivé látky) je dispergována nebo rozpuštěna v jednoduchém nebo složeném základu, který může být rozpustný nebo dispergovatelný ve vodě nebo tající při teplotě těla. Používají se základy lipofilní (kakaový olej, ztužený tuk) nebo hydrofilní (glycerogel želatiny, makrogoly). V případě silné vaginální sekrece, nebo když v předpise není uveden druh základu, upřednostňují se lipofilní základy. Kromě konstitutivních pomocných látek mohou vaginální kuličky obsahovat další pomocné látky, jako jsou rozpouštědla, adsorbenty, povrchově aktivní látky, protimikrobní látky a barviva.

Vaginální kuličky se obvykle vyrábějí litím do forem.

Lipofilní vaginální kuličky obvykle obsahují léčivo v suspendované podobě a při jejich přípravě se postupuje stejně jako při přípravě suspenzních lipofilních čípků (viz Rektální léky).

Standardním základem pro hydrofilní vaginální kuličky je glycerogel želatiny (ČL 2005):

Gelatina	12,5
Aqua conservans	25,0
Glycerolum 85%	62,5

Ten se připraví tak, že rozdrobňená želatina se nechá 15 min. nabobtnat v konzervační vodě, přidá se glycerol a zahříváním na vodní lázni při teplotě přibližně 65 °C se rozpustí. Směs se doplní horkou čištěnou vodou do 100 g a dobře se promíchá. Odlitím do vhodné formy se z daného množství glycerogelu získá přibližně 25 vaginálních kuliček.

Samotný postup zpracování léčiva do glycerogelových základů vychází ze skutečnosti, že objem základu během přípravy se může měnit odpařením části vody. Proto se nejdříve připraví kuličky bez léčiva (mohou být připravené předem do zásoby). Do kádinky se odpočítá předepsaný počet kuliček, plus 1 navíc k pokrytí ztrát a na vodní lázni se roztaví. Na kádince se označí výška, kam sahá roztavená hmota, část taveniny se odlije do pomocné nádoby, do glycerogelu v kádince se přidá léčivo a po rozpuštění či suspendování se doplní odlitým glycerogelem po značku. Po důkladném promíchání se směsí vyplní dutiny formy tak, aby se získal předepsaný počet vaginálních kuliček.

Při přípravě vaginálních kuliček z libovolného základu se musí brát zřetel na konstrukci forem, protože hmota se vylévá úzkým otvorem – krčkem, který se rozšiřuje do příslušného tvaru kuličky. Pokud je krček delší, musí se u hotové kuličky odstranit. V takovém případě se musí zajistit, aby v kuličce bez krčku bylo předepsané množství léčiva. Napomáhá tomu tzv. přepočítávací faktor (*g*), který udává poměr hmotností kuliček ze samotného základu s krčkem (*a*) a bez krčku (*b*) a který se pro každou formu a základ stanoví experimentálně. Tímto faktorem se pak vynásobí předepsané množství léčiva.

U vaginálních kuliček se hodnotí rozpadavost.

Lékopisné vaginální kuličky: Natrii tetraboratis globulus – Vaginální kulička s tetraboritanem sodným a Sulfathiazoli globulus – Vaginální kulička se sulfathiazolem.

Úloha č. 2.2.1

Natrii tetraboratis globulus – Vaginální kulička s tetraboritanem sodným

Natrii tetraboras decahydricus	0,3	0,6
Glycerogelatum gelatinae	q.s.	q.s.

Postup:

V roztaveném želatinovém glycerogelu se rozpustí tetraboritan sodný dekahydrát, směs se promíchá a ještě za tepla se nalije do vhodné formy.

Příklady lékařských předpisů:

Úloha č. 2.2.2

Rp.
Sulfathiazoli 0,5
Massae ad suppos. q.s.
ut fiant globul. vagin.
D.t.d. No VI (sex)
S. 1 kuličku večer

Úloha č. 2.2.3

Rp.
Chloramphenicoli 0,2
Massae ad suppos. q.s.
ut fiant globul. vagin.
D.t.d. No VI (sex)
S. 2 x 1 kuličku

Úloha č. 2.2.4

Rp.
Ichthammoli 3,5
Glycerogelati gelatinae q.s.
ut fiant glob. vagin.
Div. in dos. eq. No VI (sex)
D.S. 2 x 1 kuličku

Úloha č. 2.2.5

Rp.
Sulfathiazoli 0,5
Glycerogelati gelatinae q.s.
ut fiant glob. vagin.
D.t.d. No X (decem)
S. 1 kuličku večer

Úloha č. 2.2.6

Rp.
Tetracaini hydrochloridi 0,003
Natrii tetraboratis 0,3
Glycerogelati gelatinae q.s.
ut fiant glob. vagin.
D.t.d. No X (decem)
S. 1 kuličku večer

U vybraných vaginálních kuliček se hodnotí hmotnostní stejnoměrnost podle postupu v kapitole 3.

2.3. Zásypy

Zásypy patří mezi nedělené prášky, jsou určeny pro topickou aplikaci. Mohou plnit funkci terapeutickou, ochrannou nebo krycí. Jejich příprava se řídí zásadami používanými při přípravě nedělených prášků: připravují se v drsné třence s třerkou; léčiva musí být důkladně rozetřena, pokud nejsou dostatečně rozdrobněna, musí se přesít. Léčiva se navažují jednotlivě, postupně se přidávají do třenky a důkladně promíchávají za současného seškrabování ze stěn třenky kartou. Hotový produkt je třeba opět přesít. Pomocné látky používané v zásypech mohou být indiferentní, mnohdy však spolupůsobí při dosažení žádaného terapeutického účinku. Měly by plnit funkci adsorpční, měly by být přilnavé a zlepšovat tokové vlastnosti. Mastek a oxid zinečnatý patří k často užívaným pomocným látkám. Z dalších lze uvést hydratovaný křemičitan hlinitý, oxid hořečnatý, uhličitan vápenatý a z organických látek stearany hlinitý, hořečnatý nebo zinečnatý a laktosu. Zásypy se adjustují do širokohrdlých lékovek nebo kelímků se sypacím víčkem, do nádob s mechanickým rozprašovačem nebo do tlakovek.

Nesmí obsahovat silně nebo velmi silně účinná léčiva. Zásypy určené na rány nebo silně poškozenou kůži jsou sterilní.

Hodnocení zásypů zohledňuje velikost částic, stejnoměrnost dávkových jednotek, obsahovou a hmotnostní stejnoměrnost pokud je uvedeno.

Úloha č. 2.3.1

Rp.	
Sulfuris	1,0
Acidi salicylici	0,6
Zinci oxidi	14,2
Talci	14,2
M. f. pulv.	
D. S. Zásyp.	

Používá se jako zásyp především na akné.

Úloha č. 2.3.2

Rp.

Tannini		1,5
Acidi salicylici		0,6
Zinci oxidi		
Talci	aa ad	30,0
M. f. pulv.		
D. S. Zásyp.		

Používá se v dermatologii jako antihydrotikum.

Úloha č. 2.3.3

Rp.

Chloroxini		0,6
Zinci oxidi		
Talci veneti	aa ad	30,0
M. f. pulv.		
D.S. Zásyp.		

Používá se v dermatologii jako antimykotikum a mírné antiflogistikum.

Úloha č. 2.3.4

Rp.

Acidi borici		2,0
Talci	ad	20,0
M. f. pulv.		
D.S. Zásyp.		

Používá se jako dermatologikum s protizánětlivým účinkem.

Úloha č. 2.3.5

Rp.		
Mentholi		0,1
Camphorae		0,1
Zinci oxidi		
Talcii	aa ad	40,0
M. f. pulv.		
D. S. Zásyp.		

Postup:

Nejprve se způsobem uvedeným výše připraví nedělený prášek z oxidu zinečnatého a talku. Tato směs se rozdělí na polovinu. V hladké třence se v malém množství lihu (asi 1 g) rozpustí mentol a důkladně se promísí s polovinou směsi zinku a talku. V jiné hladké třence se rozpustí kafr v malém množství lihu (asi 1 g) a důkladně se promísí se zbývající polovinou směsi zinku a talku. Směs prášků s kafrem se přidá ke směsi prášků s mentolem a vše se opět důkladně promísí. Při tomto postupu většina lihu vyprchá a vznikne jemná disperze mentolu, kafru, zinku a talku.

Používá se v dermatologii ke zklidnění podrážděné pokožky.

Úloha č. 2.3.6

Rp.		
Lithantracis picis		2,0
Zinci oxidi		
Talci	aa ad	50,0
M.f. pulv.		
D.S. Zásyp.		

Postup:

Nejprve se připraví směs oxidu zinečnatého a talku způsobem uvedeným výše. Dehet se naváže do nerezové třenky, v digestoři se přidá nejméně 10 g etheru a směs se lehce zamíchá. K této směsi se po částech přidává oxid zinečnatý s talkem a stále se důkladně míchá za současného seškrabávání ze stěn třenky. Stále se pracuje v digestoři. Směs se míchá do úplného vyprchání rozpouštědla.

Používá se jako antipsoriatikum nebo jako antimykotikum.

Úloha č. 2.3.7

Rp.

Adipis lanae 2,0

Tritici amyllum

Talci aa ad 25,0

M.f. pulv.

D.S. Mastný zásyp.

Postup:

Nejprve se připraví směs škrobu a talku způsobem uvedeným výše. Tuk z ovčí vlny se nahřeje v nerezové třence pod infralampou a postupně se přidává směs škrobu a talku za stálého promíchávání.

Používá se v dermatologii.

U vybraných zásypů se hodnotí mikroskopicky velikost částic postupem uvedeným v kapitole 3.

3. Metody hodnocení jakosti

3.1. Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem (ČL 2005)

Ve zkoušce na obsahovou stejnoměrnost jednodávkových lékových forem se jednotlivě stanoví obsah účinné látky v předepsaném počtu jednotek zkoušeného léčivého přípravku. Vypočítají se odchylky jednotlivých obsahů od průměrného obsahu účinné látky a určí se, zda jsou tyto odchylky v povolených mezích.

Postup:

Za použití vhodné analytické metody se stanoví jednotlivě obsah účinné látky u 10 náhodně vybraných jednotek zkoušeného přípravku a vypočítají se odchylky jednotlivých obsahů od průměrného obsahu účinné látky.

Zkouška A

Tablety.

Přípravek vyhovuje zkoušce, jestliže obsah účinné látky v každé jednotlivé jednotce je v rozmezí 85 % až 115 % průměrného obsahu. Přípravek nevyhovuje zkoušce, jestliže více než jeden jednotlivý obsah účinné látky je mimo toto rozmezí nebo jestliže jeden jednotlivý obsah účinné látky je mimo rozmezí 75 % až 125 % průměrného obsahu účinné látky.

Jestliže jeden jednotlivý obsah účinné látky je mimo rozmezí 85 % až 115 % a žádný není mimo rozmezí 75 % až 125 %, stanoví se jednotlivě obsah účinné látky ve 20 jiných, náhodně vybraných jednotkách. Přípravek vyhovuje zkoušce, jestliže jeden jednotlivý obsah účinné látky ze 30 jednotek zkoušeného přípravku je mimo rozmezí 85 % až 115 % průměrného obsahu a není mimo rozmezí 75 % až 125 % průměrného obsahu účinné látky.

Zkouška B

Tobolky, prášky pro jiné než parenterální použití, zrněné prášky, pelety, čípky a vaginální kuličky.

Přípravek vyhovuje zkoušce, jestliže nejvýše jeden jednotlivý obsah účinné látky je mimo rozmezí 85 % až 115 % průměrného obsahu a žádný není mimo rozmezí 75 % až 125 % průměrného obsahu účinné látky. Přípravek nevyhovuje zkoušce, jestliže více než tři jednotlivé obsahy jsou mimo rozmezí 85 % až 115 % průměrného obsahu nebo jestliže je jeden nebo více jednotlivých obalů mimo rozmezí 75 % až 125 % průměrného obsahu.

Jestliže nejvýše tři jednotlivé obsahy účinné látky jsou mimo rozmezí 85 % až 115 % a žádný není mimo rozmezí 75 % až 125 %, stanoví se jednotlivě obsah účinné látky u náhodně vybraných dalších 20 jednotek zkoušeného přípravku. Přípravek vyhovuje zkoušce, jestliže nejvýše tři jednotlivé obsahy ze 30 jednotek zkoušeného přípravku jsou mimo rozmezí 85 % až 115 % průměrného obsahu a žádný jednotlivý obsah účinné látky není mimo rozmezí 75 % až 125 % průměrného obsahu účinné látky.

3.2. Hmotnostní stejnoměrnost pevných dávkových lékových forem (ČL 2005)

Při stanovení hmotnostní stejnoměrnosti u 20 jednotek pevných dávkových lékových forem se zjišťují hmotnosti jednotlivých jednotek zkoušené lékové formy, vypočítá se průměrná hmotnost, odchylky jednotlivých hmotností od vypočtené průměrné hmotnosti a určí se, zda jsou tyto odchylky v povolených mezích.

Postup:

Dvacet náhodně odebraných jednotek zkoušeného přípravku se jednotlivě zváží a stanoví se jejich průměrná hmotnost. U tvrdých tobolek se postupuje následovně:

Neporušená tobolka se zváží a otevře se tak, aby nedošlo ke ztrátě částí obalu. Obsah se beze zbytku vyprázdní. Prázdné tobolky se jednotlivě zváží a z rozdílu hmotností tobolky a prázdné tobolky se vypočítá hmotnost obsahu.

Z 20 jednotlivě stanovených hmotností jednotek pevné lékové formy se smí nejvýše dvě hmotnosti lišit od povolené odchylky uvedené v tabulce 8. Žádná jednotlivě stanovená hmotnost se nesmí lišit o více než dvojnásobek této odchylky.

Tabulka 8. Povolené odchylky pro hmotnostní stejnoměrnost tuhých lékových forem

Léková forma	Průměrná hmotnost	Odchylky jednotlivých hmotností v %
Tablety neobalené a potahované	80 mg nebo méně více než 80 mg a méně než 250 mg 250 mg nebo více	10 7,5 5
Tobolky, změněné prášky neobalené (jednodávkové) a prášky (jednodávkové)	méně než 300 mg 300 mg nebo více	10 7,5
Prášky pro parenterální použití (jednodávkové)*	více než 40 mg	10
Čípky a globule	všechny hmotnosti	5

*Jestliže je průměrná hmotnost přípravku nižší nebo rovna 40 mg, neprovádí se zkouška hmotnostní stejnoměrnosti, provede se zkouška obsahové stejnoměrnosti.

3.3. Stejnóměrnost dávkových jednotek (Doplňk 2006, 2007)

Jedním ze základních požadavků na tuhé dávkové lékové formy je zabezpečení požadovaného obsahu léčivé látky v každé jednotce. Termín „*stejnóměrnost dávkových jednotek*“ je definován jako míra stejnoměrnosti množství léčivé látky mezi dávkovými jednotkami. *Dávkovou jednotkou* se rozumí léková forma obsahující jednu dávku (nebo část dávky) léčivé látky v každé jednotce, např. tablety, tobolky. V každé dávkové jednotce by se měl nacházet obsah léčivé látky v úzkém rozmezí kolem obsahu deklarovaného (obsahu uvedeného v označení na obalu, teoretického obsahu).

Stejnóměrnost dávkových jednotek se může prokazovat některou ze dvou metod: obsahovou stejnoměrností nebo hmotnostní proměnlivostí podle tabulky 9.

Tabulka 9. Používání zkoušek obsahové stejnoměrnosti a hmotnostní proměnlivosti

Léková forma	Typ	Podtyp	Dávka léčivé látky	
			≥25 mg a ≥25 %	<25 mg a <25 %
tablety	neobalené		hmotnostní proměnlivost	obsahová stejnoměrnost
	obalené	potahované	hmotnostní proměnlivost	obsahová stejnoměrnost
		dražé	obsahová stejnoměrnost	obsahová stejnoměrnost
tobolky	tvrdé		hmotnostní proměnlivost	obsahová stejnoměrnost
pevné lékové formy v jednodávkovém obalu	jednosložkové		hmotnostní proměnlivost	obsahová stejnoměrnost
	vícesložkové	lyofilizovaný roztok	hmotnostní proměnlivost	hmotnostní proměnlivost
		jiné	obsahová stejnoměrnost	obsahová stejnoměrnost

Obsahová stejnoměrnost

Zkouška na *obsahovou stejnoměrnost* dávkových jednotek přípravků je založena na stanovení jednotlivých obsahů léčivé látky (léčivých látek) v určitém počtu dávkových jednotek a zjištění, zda jsou jednotlivé obsahy v požadovaných limitech. Tuto metodu

obsahové stejnoměrnosti lze použít ve všech případech a vyžaduje se u těch lékových forem (neobalených tablet, potahovaných tablet, tvrdých tobolek), které obsahují 25 mg nebo více léčivé látky tvořící 25 % nebo více hmotnosti dávkové jednotky (tabulka 8).

Postup:

Pomocí vhodné analytické metody se jednotlivě stanoví obsahy deseti jednotek. Vypočítá se hodnota přijatelnosti podle vzorce:

$$AV = |M - \bar{X}| + ks$$

kde

AV hodnota přijatelnosti

M teoretický obsah (referenční hodnota)

\bar{X} průměr jednotlivých obsahů (x_1, x_2, \dots, x_{10}) vyjádřený v % hodnoty teoretického obsahu

k konstanta přijatelnosti: pro počet jednotek $n = 10$ $k = 2,4$

s směrodatná odchylka vzorku.

Směrodatná odchylka vzorku se vypočítá podle vzorce:

$$s = \left[\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{1/2}$$

kde

x_1 až x_i jednotlivé obsahy zkoušených dávkových jednotek vyjádřené v % hodnoty teoretického obsahu

n počet dávkových jednotek.

Hmotnostní proměnlivost

Stanoví se obsah léčivé látky (léčivých látek) vzorku za použití vhodné analytické metody. Tato hodnota je výsledek A vyjádřený v % hodnoty teoretického obsahu. Předpokládá se, že koncentrace léčivé látky (hmotnost léčivé látky v hmotnosti dávkové jednotky) je rovnoměrná.

Postup pro tablety:

Zváží se deset tablet (neobalených, potahovaných) jednotlivě. Vypočítá se obsah léčivé látky vyjádřený jako % hodnoty teoretického obsahu pro každou tabletu z její hmotnosti a výsledku stanovení obsahu.

Postup pro tvrdé tobolky:

Zváží se deset tobolek jednotlivě. Obsah každé z nich se beze zbytku vyprázdní. Přesně se zváží jednotlivé prázdné tobolky a pro každou tobolku se vypočítají hmotnosti obsahu z rozdílu hmotnosti neporušené tobolky a hmotnosti prázdné tobolky. Vypočítá se obsah léčivé látky v každé tobolce z hmotnosti náplně vyjmuté z jednotlivých tobolek a výsledku stanovení obsahu.

Vypočítá se hodnota přijatelnosti (AV) tak, jak je uveden u obsahové stejnoměrnosti,

$$AV = |M - \bar{X}| / + ks$$

s výjimkou, že se jednotlivé obsahy jednotek nahradí jednotlivými předpokládanými obsahy $x_1 \dots x_n$, které se vypočítají podle vzorce:

$$x_i = w_i \cdot A / \bar{W}$$

kde

$w_1, w_2 \dots$ jednotlivé hmotnosti zkoušených dávkových jednotek

A obsah léčivé látky (v % hodnoty teoretického obsahu)

\bar{W} průměrná hmotnost.

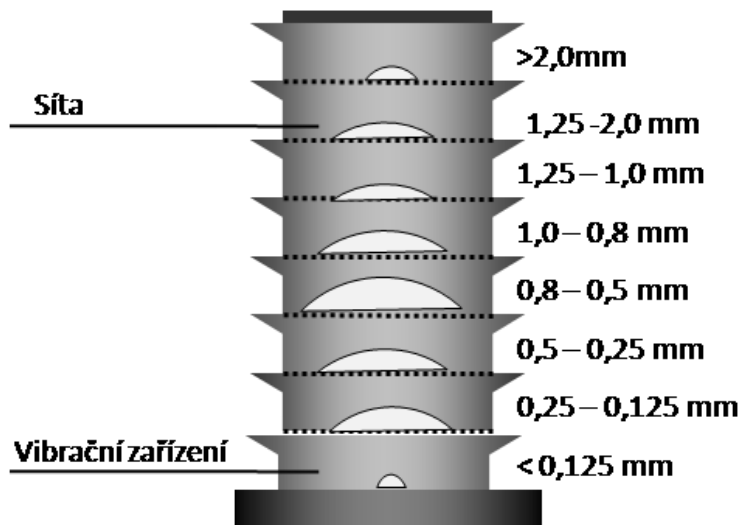
3.4. Klasifikace velikosti částic

Velikost částic je důležitou charakteristikou tuhých lékových forem. Velikost částic léčivé látky a přidaných pomocných látek obecně má vliv na přípravu nebo výrobu lékové formy i na výsledky hodnocení její jakosti. Velikost částic prášků nebo granulátů má vliv na vzájemné mísení jejich jednotlivých složek – homogenizaci směsi. Ovlivňuje také jejich tokové vlastnosti tj. sypanost. Velikost částic léčivé látky je důležitou vlastností zejména u látek pomalu anebo špatně rozpustných, protože může ovlivnit uvolňování léčivé látky z lékové formy a tím i její biologickou dostupnost *in vivo*.

3.4.1. Sítová analýza

U hrubších prášků, granulátů, mikročástic nebo pelet s velikostí nad 40 μm se používá ke stanovení velikosti částic sítová analýza (obr. 5). Velikost částic, resp. jejich distribuce se stanoví pomocí sady sít umístěných nad sebou od nejjemnějšího síta po síto s největší velikostí otvorů (síto, kterým projde celý vzorek). Sadu sít uzavírají v dolní části sběrná miska a v horní části víko. Prášek nebo částice (vzorek nejméně 25 g) se umístí na horní síto a třesením se rozdělí na podíly podle velikosti částic.

Obr. 5 Schéma sítové analýzy



Zkouškou se zjistí dva důležité údaje: distribuce velikosti částic a střední průměr částic, který se z ní vypočítá podle vzorce:

$$\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i \cdot d_i}{100}$$

kde

\bar{d} střední průměr pelet

X_i průměr velikosti vrchního a spodního oka síta frakce i

d_i procento hmotnostního podílu frakce

n počet sít.

Postup:

Nejprve se zváží prázdná síta o velikosti závislé na přibližné velikosti hodnocených částic a jejich hmotnost se zaznamená. Pak se sestaví sada sít podle stoupající velikosti ok od spodu směrem nahoru. Na horní síto se umístí zkoušený vzorek, který se pomocí třepačky (10 minut) rozdělí na podíly podle velikosti částic. Síta se vzorky rozdělených částic se zváží a vypočte se hmotnost jednotlivých podílů částic. Pro hodnocení pelet se používají síta o velikosti ok 250 μm , 500 μm , 800 μm , 1000 μm , 1250 μm a 2000 μm . Prášky se hodnotí na sítích č. VII – IV, t.j. 80 μm , 125 μm , 250 μm a 800 μm .

Vyjádření výsledku.

Rozdělení velikosti částic (prášku, pelet) určené sítováním se vyjadřuje jako podíl prášku v hmotnostních procentech procházející použitými sítí. Po vynesení hodnot do grafu závislosti % podílu každé velikostní frakce na velikosti částic se získá distribuce velikosti částic daného vzorku.

3.4.2. Mikroskopické stanovení velikosti a tvaru částic

Velikost jemnějších práškových částic (pod 40 μm) nad 1 μm se provádí pomocí optického mikroskopu. Optickou mikroskopii je výhodné použít pro charakterizaci tvaru jemných i hrubších částic, k pozorování jejich povrchu, případně ke sledování stupně shlukování kohezních částic.

Postup:

Preparát se připraví za použití vhodného mikroskopického média, ve kterém se látka nerozpouští. Vzorek musí být reprezentativní z hlediska distribuce částic. Naváží se vhodné množství prášku (např. 10 mg až 100 mg) nebo adekvátní množství částic a disperguje se v 10 ml vhodného média. Pokud je to nutné přidá se smáčedlo. Část homogenní suspenze se přenese do počítací cely a pod mikroskopem se prohlédne plocha odpovídající nejméně 10 μg zkoušeného prášku. Stanoví se velikost částic a zhodnotí se jejich tvar. U větších částic (pelet) je možné přímé pozorování bez použití kapaliny. Výsledné hodnocení velikosti je podobné jako při klasifikaci velikosti částic síťovou analýzou. Tvar částic se zdokumentuje pomocí vestavěné kamery.

Při charakterizaci velikosti sférických částic se využívá jejich průměr, u tvarově nepravidelných částic se velikost vyjadřuje různými typy průměru (např. Feretův, Martinův, plošně ekvivalentní) popř. délkou nebo šířkou částice. U částic nepravidelného tvaru musí charakterizaci jejich velikosti doplňovat údaj o jejich tvaru (částice jehlicové, hranolovité, šupinkovité, destičkovité aj.).

3.5. Zdánlivé objemy a zdánlivé hustoty

Zdánlivé objemy jsou objemy prášků nebo jiných souborů částic stanovené za definovaných podmínek před a po setřesení. Ovlivňují je například velikost a tvar částic a slouží k výpočtu zdánlivých hustot, pórovitosti prášků nebo souboru částic jako soustavy a ke zjištění sypanosti pomocí indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru.

Postup:

Do suchého odměrného válce o objemu 250 ml se volně nasype 100,0 g zkoušené látky. Není-li to možné, zvolí se zkoušený vzorek o zdánlivém objemu od 50 ml do 250 ml a jeho hmotnost se uvede při vyjádření výsledků. Odměrný válec se upevní do držáku přístroje a odečte se zdánlivý objem V_0 zaokrouhlený na celý mililitr. Provede se 10, 500, a 1250 sklepnutí a odečtou se odpovídající zdánlivé objemy V_{10} , V_{500} a V_{1250} zaokrouhlené na celý mililitr. Je-li rozdíl mezi V_{500} a V_{1250} větší než 2 ml, provede se dalších 1250 sklepnutí.

Vyjádření výsledků:

a) Zdánlivé objemy

- zdánlivý objem před setřesením, tj. *sypaný objem* V_0 ml,
- zdánlivý objem po setřesení, tj. *setřesný objem* V_{1250} ml nebo V_{2500} ml.

b) Míra setřesení: rozdíl V_{10} ml – V_{500} ml.

c) Zdánlivé hustoty se vypočtou podle vzorce $\rho = m/V$:

- zdánlivá hustota před setřesením, tj. *sypná hustota*: m/V_0 (g/ml),
- zdánlivá hustota po setřesení, tj. *setřesná hustota*: m/V_{1250} nebo m/V_{2500} (g/ml).

3.6. Sypnost prášků, granulátů a pelet

Sypnost prášků vyjadřuje schopnost práškovitých látek nebo souborů částic „téci“ a označuje se proto také jako tok nebo tokové vlastnosti. Sypnost je důležitá při procesu mísení – tedy pro homogenitu prášku nebo tabletoviny, při procesu plnění prášků nebo granulátů do tvrdých tobolek, plnění tabletoviny do matric tabletových lisů. Souvisí tedy přímo s hmotnostní stejnoměrností. Sypnost prášků je dána fyzikálními vlastnostmi jednotlivých složek tj. velikostí a tvarem částic, jejich elektrostatickým nábojem nebo obsahem vlhkosti. Špatnou sypnost vykazují částice jehličkovité, vláknité nebo do sebe zapadající. Výbornou sypnost mají kulaté částice s hladkým povrchem, např. pelety. Se sypností souvisí i zařízení, které se k jejímu stanovení používá a je třeba ho vždy uvést.

Český lékopis 2005 ve svém Doplnku 2006 uvádí čtyři metody pro zkoušení toku prášku, které mohou být dobře využitelné jak ve farmaceutickém průmyslu, tak i při vývoji nových tuhých léčivých přípravků. Chování prášků z hlediska toku je velmi rozdílné, proto i charakterizace toku je obtížná. Vhodné je vždy použít pro zkoušený vzorek více metod, protože výsledky získané jednou metodou nemohou tokové vlastnosti dostatečně charakterizovat.

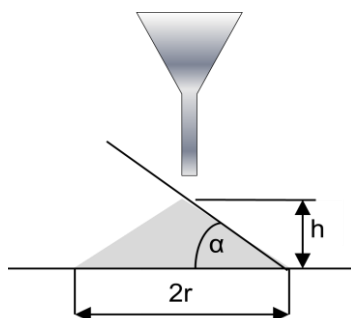
V lékopise jsou následující metody stanovení:

- sypný úhel,
- index stlačitelnosti nebo Hausnerův poměr,
- rychlost vytékání otvorem,
- stříhová cela.

3.6.1. Stanovení sypného úhlu

Sypným úhlem se rozumí úhel, který svírá stěna kužele vzniklého nasypáním prášku (souboru částic) z nálevky s vhodnou vodorovnou podložkou (obr. 6). Jeho velikost závisí na tření částic prášku (granulátu, pelet) mezi sebou a na použité metodě.

Obr. 6. Schéma stanovení sypného úhlu



$$\operatorname{tg}(\alpha) = \frac{h}{r}$$

kde

h výška kužele

r poloměr základny kužele.

Výsledky stanovení závisí na několika experimentálních proměnných, především na:

- výšce upevnění nálevky, kterou prášek či soubor částic protéká, a jejím případným pohybem v průběhu zkoušky;
- průměru kužele, který se na základně vytváří; může být daný (fixní) nebo se může měnit s tvořícím se kuželem.

Postup:

Stanovení sypného úhlu se provádí pomocí skleněné nálevky o průměru 10 cm pevně ukotvené ve výšce 2-4 cm nad vrcholem kužele. Výška nálevky je 18 cm. Vzorek může tvořit prášek, granulát, tabletovina nebo pelety. Před vlastním zahájením zkoušky necháme 50 g vzorku vytékat nálevkou za vytvoření kužele na podložce. Poté upevníme nálevku do předepsané výšky nad zkušebně vytvořeným kuželem. Zkoušený vzorek protéká nálevkou a vytváří kužel na milimetrovém papíru umístěném pod nálevkou. Poloměr základny kužele r se odečte pomocí milimetrového papíru, výška kužele h se měří pravítkem. Sypný úhel α se vypočítá podle výše uvedeného vztahu.

Hodnocení výsledků

Tokové vlastnosti podle změřeného sypného úhlu se přiřazují podle tabulky 10. Prášek se sypným úhlem větším než 50° se považuje za nepoužitelný pro výrobní účely.

Tabulka 10. Tokové vlastnosti a sypný úhel podle Carra

Sypný úhel (ve stupních)	Tok
25 – 30	výborný
31 – 35	dobry
36 – 40	přiměřený (není nutná pomoc)
41 – 45	průměrný (může se zdržovat)
46 – 55	špatný (nutné třepání, vibrace)
56 – 65	velmi špatný
> 66	velmi, velmi špatný

3.6.2. Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr

Stanovení *indexu stlačitelnosti* a *Hausnerova poměru* jsou jednoduchou a rychlou metodou k charakterizaci toku prášku (souboru částic). Oba parametry se stanovují výpočtem ze zdánlivých objemů (sypného a setřesného) nebo zdánlivých hustot (sypné a setřesné). Závisí na velikosti a tvaru částic, jejich povrchu, kohezi materiálu a obsahu vlhkosti.

Postup:

Změří se sypný objem V_0 a konečný setřesný objem V_f (tj. V_{1250} nebo V_{2500}) tak, jak je uvedeno v kapitole 3.4. Pro zkoušení se použije 250 ml odměrný válec a 100 g vzorku. Může se použít i menší množství vzorku a objem válce. Provedou se tři měření a určí se průměrná hodnota. Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr se vypočítají podle vzorců:

$$\text{index stlačitelnosti} = 100 \cdot \frac{V_0 - V_f}{V_0}$$

$$\text{Hausnerův poměr} = \frac{V_0}{V_f}$$

Alternativně se index stlačitelnosti a Hausnerův poměr mohou vypočítat ze změřených hodnot sypné hustoty $\rho_{sypná}$ a setřesné hustoty $\rho_{setřesná}$ s použitím vzorců:

$$index\ stlačitelnosti = 100 \cdot \frac{\rho_{setřes} - \rho_{sypná}}{\rho_{setřes}}$$

$$Hausnerův\ poměr = \frac{\rho_{setřes}}{\rho_{sypná}}$$

Hodnocení výsledků

Tokové vlastnosti podle indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru se přiřazují podle tabulky 11.

Tabulka 11. Charakterizace toku podle indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru

Index stlačitelnosti	Charakter toku	Hausnerův poměr
1 – 10	výborný	1,00 – 1,11
11 – 15	dobrý	1,12 – 1,18
16 – 20	přiměřený	1,19 – 1,25
21 – 25	průměrný	1,26 – 1,34
26 – 31	špatný	1,35 – 1,45
32 – 37	velmi špatný	1,46 – 1,59
> 38	velmi velmi špatný	> 1,60

3.6.3. Rychlost vytékání otvorem

Rychlost toku materiálu závisí na charakteru částic i na zvolené metodě. Výsledky metody jsou ovlivnitelné zásobníkem, ze kterého prášek vytéká, tj. jeho typem (válec, násypka, nálevka), jeho materiálem (kov, sklo, plast), velikostí a tvarem výstupního otvoru; dále násadou prášku, zejména průměrem a výškou lože prášku. Metoda je vhodná pouze pro volně tekoucí materiály.

Rychlost vytékání otvorem se měří jako

- a) množství materiálu, které vyteklo za určený čas;
- b) čas, za který vyteklo definované množství materiálu.

Vzhledem k tomu, že je rychlost průtoku závislá na mnoha proměnných, nejsou určeny žádné obecné kategorie pro tok prášků.

Postup:

Do suché násypky, jejíž dolní otvor je vhodným způsobem uzavřen, se volně nasype zkoušený vzorek zvážený s přesností 0,5 %. Množství vzorku závisí na zdánlivém objemu a použitém přístroji. Dolní otvor násypky se otevře a měří se doba vysypání celého množství vzorku. Provedou se tři stanovení.

Velikost průměru dolního otvoru nálevky může být dle ČL 2005 10, 15 a 25 mm; velikost použité koncovky je třeba při stanovení uvést.

Vyjádření výsledků:

Sypnost se vyjadřuje jako doba sypání 100 g vzorku v sekundách a desetinách sekundy.

Výsledky se mohou vyjádřit jako:

- a) aritmetický průměr měření, jestliže se žádná naměřená hodnota neodchyluje od průměrné hodnoty o více než $\pm 10\%$,
- b) rozmezí hodnot, jestliže se jednotlivé hodnoty liší od průměrné hodnoty o více než $\pm 10\%$,
- c) graf závislosti hmotnosti na době sypání,
- d) nekonečný čas, jestliže se nevysype celý vzorek.

3.6.4. Stříhová cela

Ve snaze zdokonalit studie o toku prášku a provedení násypek byla vyvinuta stříhová cela. Je to zařízení např. válcovitého tvaru s horní pohyblivou částí a dolní nepohyblivou základnou. Stanovuje se síla potřebná k průniku pohyblivé vrchní části do vrstvy prášku. Jde o časově náročnou metodu, která vyžaduje značné množství materiálu a školený personál. Používá se zejména při konstrukci násypek a zásobníků.

3.7. Pyknometrické stanovení hustoty tuhých látek

Zkouškou se stanoví objem plynu vytlačeného za definovaných podmínek práškem o známé hmotnosti a vypočítá se pyknometrická hustota tohoto prášku.

Zařízení se skládá z:

- hermeticky uzavíratelné zkušební nádoby o objemu (V_c) v prázdném stavu spojenou ventilem s referenční nádobkou o referenčním objemu (V_r),
- systému schopného naplnit zkušební nádobku měřicím plynem do dosažení definovaného tlaku (P), který je měřen manometrem,
- připojením ke zdroji měřicího plynu, jímž je helium. Teplota plynového pyknometru je 15 °C až 30 °C a nesmí se během měření měnit o více než 2 °C. Zařízení je kalibrováno, to znamená, že objemy (V_c) a (V_r) jsou stanoveny za použití kalibrovaných vyleštěných ocelových kuliček, jejichž celkový objem (asi 6 cm³) je znám s přesností 0.001 cm³. Postup popsany dále se provádí dvakrát. Nejprve s prázdnou zkušební nádobkou a potom s nádobkou naplněnou ocelovými zkušebními kuličkami. Objemy (V_c) a (V_r) se vypočítají za použití rovnice pro objem vzorku, přičemž je nutno brát v úvahu, že při první zkoušce je objem rovný nule.

Postup:

Zváží se zkušební nádobka pyknometru a zaznamená se její hmotnost. Nádobka se naplní daným množstvím prášku zkoušené látky. Zkušební nádobka pyknometru se neprodyšně uzavře. Těkavé nečistoty v prášku se odstraní jeho odplyněním konstantním proplachováním plynem, někdy musí být zpočátku plyn z prášku odstraněn ve vakuu. Zaznamená se referenční tlak systému (P_r) odečtený na manometru, přičemž je ventil spojující referenční nádobku se zkušební nádobkou otevřený. Ventil se uzavře, čímž se oddělí referenční nádobka od zkušební nádoby. Zkušební nádobka se naplní plynem pod tlakem do počátečního tlaku (P_i) a získaný údaj se zaznamená. Ventil spojující zkušební a referenční nádoby se otevře a zaznamená se konečný tlak (P_f). Postup měření se pro stejný vzorek prášku opakuje, až po sobě následující vypočítané objemy vzorku (V_s) se neliší o více než 0,5 %. Objem vzorku se vyjadřuje v cm³. Zkušební nádobka se vyprázdní a konečná hmotnost (m) prášku se vyjádří v gramech.

Vyjádření výsledků

Objem vzorku (V_s) je dán jedním z následujících dvou výrazů (které jsou ekvivalentní) :

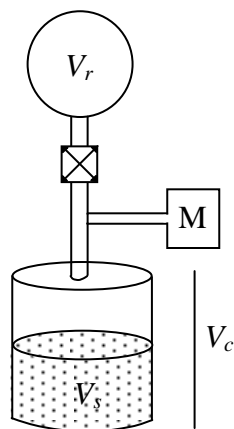
$$V_s = V_c - \frac{V_r}{\frac{P_i - P_r}{P_f - P_r} - 1}$$

Hustota ρ je vyjádřena rovnicí:

m

$$\rho = \frac{m}{V_s}$$

Obr. 7. Schéma plynového pyknometru



V_r - referenční objem
 V_s - objem vzorku

V_c - objem nádoby
M - manometr

3.8. Hodnocení mechanické odolnosti v oděru

Hodnocení mechanické odolnosti se provádí u neobalených tablet a pelet. Zkouška informuje o vlastnostech nezbytných pro další zpracování: obalování a adjustaci.

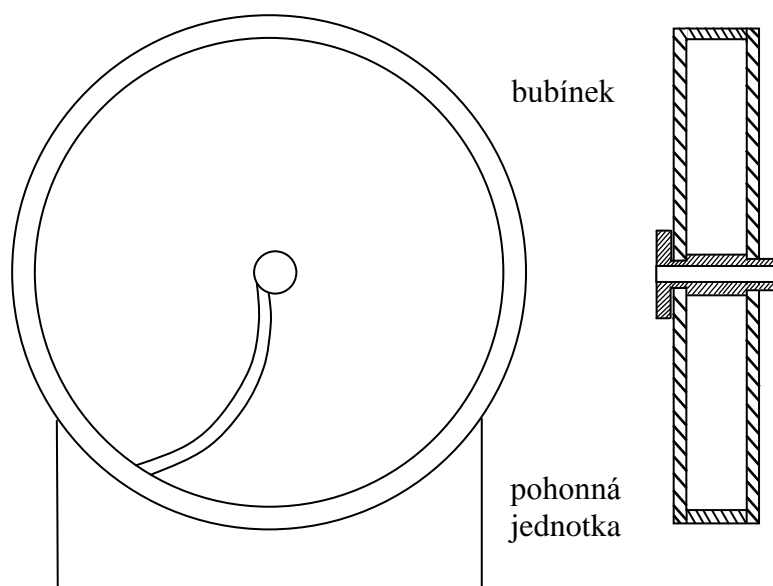
Oděrem se rozumí poškození neobalených tablet (pelet) mechanickým namáháním za definovaných podmínek, při kterém jsou vystaveny vzájemnému odírání, nárazům a pádům, čímž dochází k narušování jejich povrchu, lámání a štěpení tablet (pelet).

Přístroj

Používá se bubínek, viz obr. 8, o vnitřním průměru přibližně 28 cm a hloubce přibližně 4 cm, zhotovený z průhledného plastu s hladkým vnitřním povrchem pro neobalené tablety, jedna strana bubínku je odnímatelná. Pro hodnocení pelet se používá bubínek stejných rozměrů zhotovený z nerezové oceli.

Tablety (pelety) kloužají a převalují se při každé otáčce bubínku po zakřivené přepážce, která vede ze středu bubínku k jeho vnější obvodové stěně. Bubínek je ve středu připevněn k vodorovné hřídeli pohonu, který zabezpečuje otáčení bubínku přibližně 25krát za minutu a tablety nebo pelety padají přibližně z výšky 13 cm na obvodovou stěnu bubínku nebo narážejí navzájem na sebe. Při hodnocení oděru pelet se často přidávají skleněné kuličky (200 ks) definovaného průměru (4 mm). Pro pelety jsou metody značně variabilní co do počtu kuliček, jejich průměru i materiálu. Platný Český lékopis prozatím upřesnění neuvádí.

Obr. 8. Schéma otočného bubínku



Postup:

Pro tablety do hmotnosti 650 mg včetně se jako zkoušený vzorek hodnotí celé tablety odpovídající hmotnosti 6,5 g; počet tablet se zaznamená. Pro tablety větší než 650 mg je zkoušený vzorek 10 tablet. Před zkouškou se tablety pečlivě zbaví prachu (jemným kartáčkem popř. tlakovým vzduchem a na sítu č. 1000). Vzorek tablet se potom přesně zváží, umístí do bubínku a spustí se otáčení. Po 100 otáčkách bubínku (4 minuty) se tablety vyjmou a odstraní se z nich volný prach stejně jako před zkoušením a opět se přesně zváží.

U pelet se zkouška provádí s 10 g pelet. Při zkoušce se umístí ke vzorku pelet do bubínku 200 kusů skleněných kuliček o průměru 4 mm. Bubínek se otáčí po dobu 10 minut přibližně 20krát v průběhu jedné minuty. Zvolí se síto o vhodné velikosti podle velikosti pelet. Propad se považuje za oděr.

Hodnocení:

Oděr tablet se vyjadřuje jako procentuální úbytek výchozí hmotnosti tablet. Obvykle se zkouška provádí jednou. Pokud jsou ve vzorku tablet přítomny tablety zřetelně rozbité, rozlomené nebo s odštípnutými částmi, vzorek nevyhovuje zkoušce. Pokud nejsou výsledky jednoznačné, nebo když je úbytek hmotnosti tablet větší než plánovaná hodnota, opakuje se zkouška dvakrát a vypočítá se průměr ze všech tří stanovení. Úbytek hmotnosti zkoušených tablet, který není větší než 1 %, se pro většinu přípravků považuje za vyhovující.

U pelet se považuje za vyhovující úbytek do 1,7 %.

Šumivé a žvýkácké tablety mohou mít odlišnou specifikaci z hlediska oděru.

3.9. Pevnost neobalených tablet a pelet

Zkouškou se zjišťuje odolnost tablet (pelet) proti rozdrčení za definovaných podmínek. Měří se síla potřebná k rozdrčení tablety (pelety).

Přístroj se skládá ze dvou proti sobě postavených čelistí, z nichž se jedna pohybuje směrem k druhé. Rovné a hladké povrchy čelistí jsou kolmé ke směru pohybu. Plocha čelistí musí být větší, než je plocha kontaktu čelistí s tabletou. Přístroj je kalibrován s přesností na 1 newton (buňka pro stanovení pevnosti pelet na 0,1 N).

Postup:

Tableta (peleta) se umístí mezi čelisti, a to v případě potřeby s ohledem na tvar, půlící rýhu a značení. Zkouška se provede s 10 jednotkami. Při měření jsou jednotlivé tablety orientovány vždy identicky vzhledem k působící síle. Je třeba dbát, aby před každým měřením byly z čelistí i z prostoru mezi nimi odstraněny všechny zbytky rozdrčených tablet (pelet).

Hodnocení

Výsledek zkoušky se vyjadřuje v průměrné, minimální a maximální hodnotě naměřené síly vždy v jednotkách newton.

Je nutno zaznamenat typ použitého přístroje a v případě, že byly tablety nějakým způsobem mezi čelistmi přístroje orientovány, i způsob orientace tablet.

Pro zjištění pevnosti v tlaku nezávislé na velikosti tablety lze použít vzorec:

$$\sigma_{f(s)} = \frac{2 \times F}{\pi \times d \times v}$$

Podobný vzorec lze použít i pro pelety:

$$\sigma_{f(s)} = \frac{0,4 \times F}{\pi \times r^2}$$

kde

$\sigma_{f(s)}$ pevnost v tlaku

F destrukční síla

d průměr tablety

v výška tablety

r poloměr pelet.

Jednotkou $\sigma_{f(s)}$ je Nm^2 (Pascal).

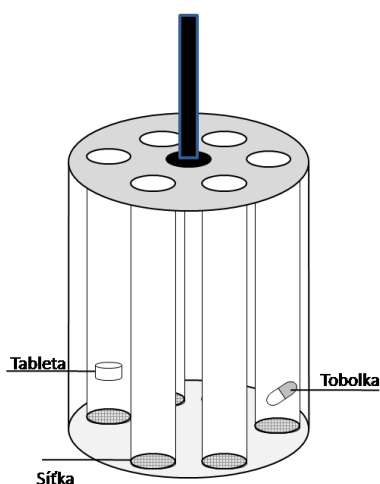
3.10. Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek

Zkouškou se zjišťuje, zda se tablety nebo tobolky za daných experimentálních podmínek rozpadnou v tekutém médiu během předepsané doby.

Přístroj (pro tablety a tvrdé tobolky s velikostí menší než 18 mm):

Přístroj (obr. 9) se skládá ze závěsného zařízení na košíčky, kádinky pro tekutinu o objemu 1 l nízkého tvaru, termostatické jednotky pro zahřívání tekutiny na teplotu 35 °C až 39 °C a ze zařízení, které umožňuje pohyb košíčků v tekutině ve svislé poloze stálou frekvencí 29 – 32 cyklů za minutu. Během zkoušky se zkoušený vzorek nesmí dostat nikdy mimo kapalinu. Závěsné zařízení na košíčky se skládá z šesti průhledných na koncích otevřených trubic s přesně definovanými rozměry. Trubice jsou ze spodní strany uzavřeny sítkou z nerezového drátu o velikosti otvorů ($2,0 \pm 0,2$) mm. Do těchto trubic se vkládají zkoušené vzorky. Každá trubice je opatřena malým vyjímatelným válcovitým diskem z průhledného plastu. Disky se mohou použít pouze, je-li specifikováno nebo povoleno.

Obr. 9. Schéma přístroje ke stanovení rozpadavosti tablet a tobolek



Postup:

Do každé z šesti trubic se vloží jedna dávková jednotka (tableta, tvrdá tobolka) a přidají se, pokud jsou předepsány, disky. Spustí se přístroj a zkouška probíhá v předepsaném médiu, které je udržováno při teplotě (37 ± 2) °C. Po dosažení předepsaného času se kontroluje stav lékových forem.

Hodnocení:

Neobalené tablety – 15 minut; tablety vyhovují zkoušce, jestliže se rozpadlo všech šest tablet. Při přilepení tablet na disky je nutno zkoušku opakovat.

Tvrdé tobolky – 30 minut; tobolky vyhovují zkoušce, jestliže se rozpadlo všech šest tobolek.

Potahované tablety – 30 minut; obalené tablety vyhovují zkoušce, jestliže se rozpadlo všech šest tablet. Při přilepení lékové formy na disky je nutno zkoušku opakovat.

Dražé – 60 minut s diskem; cukrem obalené tablety vyhovují zkoušce, jestliže se rozpadlo všech šest tablet.

Enterosolventní tablety - jako tekutina použije kyselina chlorovodíková 0,1 mol/l. Přístroj bez disků se uvede do chodu na 120 minut. Žádná tableta nesmí během této doby vykazovat známky rozpadu (kromě úlomků obalu) nebo praskliny, které by umožnily únik obsahu. Pak se kyselina nahradí fosforečnanovým tlumivým roztokem o pH 6,8 a do každé trubice se přidá disk. Pak se přístroj uvede do chodu na 60 minut. Pokud se tablety přilepí na disky, zkoušku nelze hodnotit a zkouška se opakuje s šesti dalšími tabletami bez disků. Tablety vyhovují zkoušce, jestliže se rozpadlo všech šest tablet.

Zkouška rozpadavosti pro **šumivé tablety**:

Zkouška se provádí s šesti tabletami. Zkoušená tableta se umístí do čištěné vody o objemu 200 ml při teplotě 15 až 25 °C a sleduje se vznik bublinek. V okamžiku, kdy se zastaví uvolňování plynu z tablety nebo jejich částí, tableta je rozpadlá, a to buď rozpuštěná nebo dispergovaná ve vodě tak, že nezbyly žádné shluky částic. Tablety vyhovují zkoušce, když se každá z šesti tablet rozpadne za popsaných podmínek do 5 minut.

3.11. Zkouška disoluce tablet a tobolek

Zkouškou disoluce se stanovuje uvolňování léčivé látky z lékové formy v předepsané kapalině (disoluční médium) v předepsaném čase. Zkouška se používá ve vývoji a výzkumu k odhadu chování lékové formy v gastrointestinálním traktu. Ve farmaceutickém průmyslu se tato zkouška používá ke stanovení shody s danými požadavky na disoluci perorálních pevných lékových forem. Disoluce se stanovuje v jednom ze čtyř přístrojů uvedených v lékopise.

Při stanovení disoluce léčivé látky/léčivých látek je třeba specifikovat:

- přístroj, který se má použít
- složení, objem a teplotu disolučního média
- rychlost otáčení nebo průtok disolučního média
- dobu, metodu a množství zkoušeného roztoku pro vzorkování nebo podmínky průběžného sledování

- metodu analýzy
- kritéria přijatelnosti.

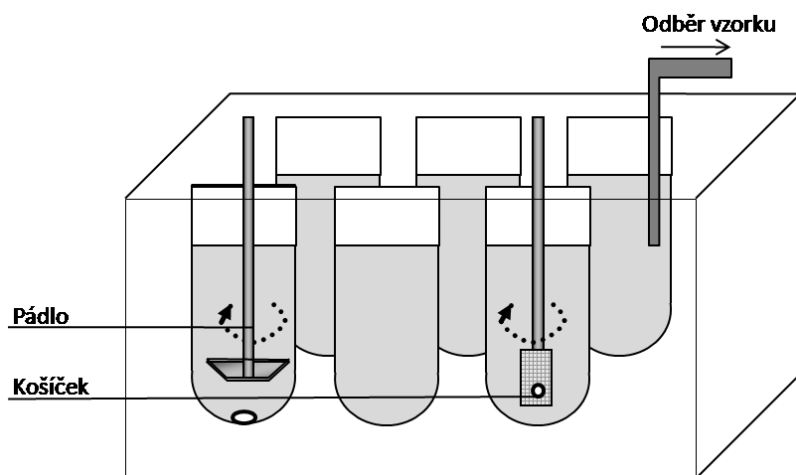
Podle ČL 2005 jeho Doplnku 2006 a 2007 je ke zkoušce možno použít přístroj s košíčkem, pádlem (míchadlem), vratným válcem a průtokovou celou. Použité materiály nesmí adsorbovat zkoušený vzorek nebo s ním reagovat.

Přístroj s košíčkem.

Zařízení (obr. 10) se skládá z:

- válcovité nádoby předepsaných rozměrů s půlkulatým dnem o objemu jeden litr; ke zpomalení odpařování může být nádoba zakrytá víkem ze skla nebo jiného inertního materiálu; víko je opatřeno vhodnými otvory pro vsunutí teploměru a vyjmutí vzorku; nádoba je z části ponořena do vhodné vodní lázně nebo je opatřena vyhřívaným pláštěm, což umožňuje udržovat teplotu uvnitř nádoby během zkoušky při $(37 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$
- motoru
- hnací hřídele z nerezové oceli, která musí být vystředěna a zařízení pro regulaci rychlosti otáček, které umožňuje nastavení specifikovatelné rychlosti otáčení hřídele a její udržování v rozmezí $\pm 4 \%$; rotace hřídele musí být plynulá bez znatelného chvění
- válcovitého košíčku z nerezové oceli, horní částí je košíček připevněn ke hnací hřídeli.

Obr. 10. Schéma přístroje pro disoluci tablet a tobolek



Přístroj s pádlem.

Zařízení se skládá z:

- válcovité nádoby popsané u přístroje s košíčkem
- motoru
- hnací hřídele popsané u přístroje s košíčkem
- pádla tj. lopatkového míchadla specifikovaných rozměrů vyrobeného z kovu nebo jiného inertního materiálu, které vytváří s hřídelí jeden celek; vzdálenost mezi spodní částí míchadla a vnitřním dnem nádoby se během zkoušky udržuje na 25 mm.

Disoluční média

Předepsaný objem disolučního média (při použití přístroje s pádlem (míchadlem) nebo košíčkem 500 ml až 1000 ml) se odměřuje při 20 °C až 25 °C. Pokud je disoluční tekutinou tlumivý roztok, je nutno pH udržovat v rozmezí 0,05 jednotky od předepsané hodnoty pH, viz tabulka 12. Voda jako disoluční médium se doporučuje pouze v tom případě, že různé hodnoty pH nemají vliv na disoluční profil hodnocené léčivé látky nebo lékové formy. Disoluční médium může ve specifických případech obsahovat enzymy, povrchově aktivní látky aj.

Tabulka 11. Příklady disolučních médií

pH	Disoluční média
1,0	HCl
1,2	NaCl, HCl
1,5	NaCl, HCl
4,5	tlumivý roztok fosforečnanový nebo acetátový
5,5 a 5,8	tlumivý roztok fosforečnanový nebo acetátový
6,8	tlumivý roztok fosforečnanový
7,2 a 7,5	tlumivý roztok fosforečnanový

Postup:

Nádoby přístroje se naplní stanoveným objemem disoluční tekutiny ($\pm 1 \%$). Disoluční médium se vytemperuje na teplotu ($37 \pm 0,5$) °C. Do přístroje se vloží jedna dávková jednotka (tj. jedna tableta, tobolka nebo specifikované množství) tak, aby z jejího povrchu byly odstraněny vzduchové bubliny. U přístroje s košíčkem se vkládá do suchého košíčku, který se umístí na hnací hřídel. U přístroje s pádlem klesá dávková jednotka na dno nádoby. Aby neplavala na povrchu, může se použít malý kousek nereaktivního materiálu, např. spirálka z drátu aj. Nastaví se doba disoluce a předepsaná rychlost otáčení. Při použití přístroje s míchadlem nebo košíčkem se rychlost míchání pohybuje v rozmezí 50 ot./min až 100 ot./min, nesmí přesáhnout 150 ot./min.

Odběr vzorku:

V určeném časovém intervalu, nebo v každém stanoveném čase, se vzorek odebere z místa uprostřed mezi hladinou disolučního média a horní hranou rotujícího košíčku nebo míchadla, ne méně než 1 cm od stěny nádoby.

V případě, že je určen několikanásobný odběr vzorku, nahradí se objem odebraný pro analýzu stejným objemem čerstvého disolučního média 37 °C teplého, případně se počítá s jeho úbytkem. Po odběru se vzorky většinou ihned filtrují přes inertní filtr, který neadsorbuje léčivou látku nebo neobsahuje extrahovatelné látky, které by rušily analýzu. Při použití automatického zařízení pro odběr vzorků se vzorky filtrují automaticky a při on line odběru se disoluční médium vrací zpět do nádoby a médium není nutné doplňovat.

Specifikace a hodnocení disoluce pro perorální lékové formy:

Specifikace disoluce je vyjádřena jako množství léčivé látky v procentech obsahu deklarovaného uvedeného na obalu (teoretický obsah), které se uvolní ve specifikovaném časovém úseku.

Pro pevné lékové formy s běžným uvolňováním léčiva se musí uvolnit minimálně 80 % léčivé látky během 45 minut.

Pro lékové formy s prodlouženým uvolňováním léčiva se specifikace dané lékové formy skládá ze tří nebo více bodů. První bod specifikace je nastaven pro interval zkoušky, který odpovídá 20 % až 30 % uvolněného množství léčivé látky (přináší informace o nechtěném rychlém uvolnění léčivé látky). Druhý bod specifikace definuje disoluční model a je nastaven pro interval, kdy se uvolní přibližně 50 % léčivé látky. Poslední bod specifikace je určen k zaručení téměř úplného uvolnění léčivé látky; tím se obvykle rozumí uvolnění léčivé látky z více než 80 %.

Výsledky disoluce se porovnávají s požadovanými výsledky na základě faktoru rozdílnosti f_1 a faktoru podobnosti f_2 .

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^n R_i} \times 100$$

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{i=1}^n |R_i - T_i|^2 \right]^{0,5} \times 100 \right\}$$

kde

n počet časových bodů

R_i a T_i množství uvolněné léčivé látky srovnávacího (R) a hodnoceného (T) vzorku v daném čase.

Jestliže faktor rozdílnosti f_1 nabývá hodnoty mezi 0-15 jsou disoluční profily považovány za ekvivalentní. Faktor podobnosti f_2 nabývá hodnot 0-100. Jestliže je jeho hodnota rovna 100, disoluční profily jsou shodné. Nabývá-li f_2 hodnot 50-100, disoluční profily jsou si navzájem podobné. Nabývá-li f_2 hodnot 0-50, disoluční profily jsou považovány za nepodobné, existuje mezi nimi statisticky významný rozdíl.