

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmaceutické technologie

HODNOCENÍ INDIVIDUÁLNĚ PŘIPRAVOVANÝCH
POLOTUHÝCH PŘÍPRAVKŮ

Rigorózní práce

Hradec Králové

Mgr. Ivana Černá

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Děkuji PharmDr. Evě Šnejdrové Ph.D za cenné rady a odborné vedení při vypracování rigorózní práce a Mgr. Haně Šnajdrové za umožnění realizace této práce.

Mgr. Ivana Černá

1 OBSAH

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | OBSAH | 3 |
| 2 | ABSTRAKT | 5 |
| 3 | ABSTRACT | 6 |
| 4 | ÚVOD | 7 |
| 5 | ZADÁNÍ PRÁCE | 8 |
| 6 | TEORETICKÁ ČÁST | 9 |
| 6.1 | Technologie UNGUATOR® | 9 |
| 6.2 | Gelotvorné látky | 14 |
| 6.2.1 | Methylcelulosa | 14 |
| 6.2.2 | Hypromelosa | 16 |
| 6.2.3 | Karbomery | 17 |
| 6.3 | Stabilizační přísady v přípravě polotuhých léčivých přípravků | 19 |
| 6.3.1 | Pomocné látky | 19 |
| 6.3.2 | Protimikrobní přísady | 20 |
| 6.4 | Polotuhé přípravky individuálně připravované v lékárně | 23 |
| 7 | EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST | 28 |
| 7.1 | Použité suroviny | 28 |
| 7.2 | Použité přístroje | 30 |
| 7.3 | Přehled hodnocených přípravků a metod hodnocení | 31 |
| 7.4 | Měření viskozity na Brookfieldově viskozimetru | 33 |
| 7.5 | Měření viskozity na Ubbelohdeho viskozimetru | 34 |
| 7.6 | Testování adhezivních vlastností | 35 |
| 7.6.1 | Příprava podkladu pro adhezivní testy | 35 |
| 7.6.2 | Měření adhezivní metody I | 36 |

| | | |
|-------|---|----|
| 7.6.3 | Měření adhezivní metody II..... | 38 |
| 7.7 | Doba rozpadu dávkovaných orálních gelů želatiny a agaru..... | 38 |
| 8 | VÝSLEDKY | 40 |
| 8.1 | Výsledky měření zdánlivé dynamické viskozity..... | 40 |
| 8.2 | Výsledky testů adheze | 56 |
| 8.3 | Měření viskozity na Ubbelohdeho kapilárním viskozimetru | 60 |
| 8.4 | Rozpad dávkovaných gelů k aplikaci do dutiny ústní..... | 63 |
| 9 | DISKUZE..... | 64 |
| 9.1 | Komentář k přípravě hodnocených receptur | 64 |
| 9.2 | Porovnání přípravy polotuhých přípravků v Unguátoru a v třence z reologického hlediska..... | 64 |
| 9.3 | Reologické hodnocení magistraliter připravovaných gelů..... | 66 |
| 9.4 | Adhezivní vlastnosti gelů | 69 |
| 9.5 | Komentář k dávkovaným přípravkům aplikovaným do dutiny ústní | 70 |
| 10 | ZÁVĚRY..... | 73 |
| 11 | Příloha: Revidované technologické předpisy pro individuální přípravu polotuhých přípravků | 74 |
| 12 | SEZNAM LITERATURY | 83 |

2 ABSTRAKT

Cílem rigorózní práce bylo zhodnotit technologii přípravy vybraných polotuhých přípravků magistraliter připravovaných v lékárně, provést případně optimalizaci složení a postupu přípravy a revidovat technologické předpisy, podle kterých se v lékárně postupuje. Bylo hodnoceno reologické chování polotuhých přípravků, adhezivní vlastnosti gelů a doba rozpouštění dávkovaných gelů určených k aplikaci do dutiny ústní. Viskozita byla měřena digitálním viskozimetrem Brookfield nebo Ubbelohdeho kapilárním viskozimetrem. Nebyl zjištěn významný rozdíl v reologickém chování polotuhých přípravků připravených v unguátoru a polotuhých přípravků připravených v třence. Adhezivita byla testována na mucinový podklad dvěma metodami; metodou průtokovou a metodou odtrhávání adheziva od podkladu za využití materiálového zkušebního stroje firmy Zwick/Roell. Provedené testy adheze prokázaly, že pro aplikaci na sliznici dutiny ústní jsou z hlediska síly a doby adheze nejvhodnější gely methylcelulosity. Gely určené k rozpuštění v dutině ústní byly vylity do forem na vaginální kuličky, čímž bylo zpřesněno dávkování. Byla provedena zkouška doby rozpadu kuliček lékopisnou metodou. Bylo zjištěno, že gely agaru nejsou pro tuto aplikaci vhodné z důvodu extrémně dlouhé doby rozpouštění. Byly formulovány gely želatiny s přídavkem plastifikátoru a chuťového korigencia.

Klíčová slova: viskozita, konzistence, adhezivní vlastnosti, polotuhé přípravky, Unguátor

3 ABSTRACT

The aim of the rigorous thesis was to evaluate the preparation of chosen semisolid dosage forms prepared at the pharmacy, optimize the composition and procedure, and revise technological regulations for compounding. Rheological behaviour of semisolid preparations, adhesive properties of the gels and dissolution time of gels intended for application into the oral cavity were studied. Viscosity was measured using digital Brookfield viscometer, or Ubbelohde capillary viscometer. There was no significant difference between the rheological behaviour of preparation prepared using Unguator,[®] or using mortar. Two different methods were used for testing of adhesivity on mucin substrate; flow-through method, and method of the adhesive material detachment of from the substrate using material testing machine Zwick/Roell. With regard to force and duration of adhesion the gels of methylcellulose were showed as the most suitable for application onto the mucus of the oral cavity. Gel intended for dissolution in the oral cavity were formed into the vaginal suppositories mould to specify the dosing. The pharmacopoeia test for disintegration of tablets and capsules was performed to determine the dissolution time of the globules. It was found, that the gels of agar are not suitable for this type of application due to the extremely long dissolution time. The globules made from gelatine with the plasticizer and flavoring ingredients were formed.

Key words: viscosity, consistency, adhesive properties, semisolid preparations, Unguator

4 ÚVOD

Individuálně připravované polotuhé přípravky jsou stále aktuální téma v českých lékárnách. Jejich význam neklesá ani přes celkem širokou škálou dostupných hromadně vyráběných přípravků. Tuto přípravu je možné rozšiřovat podle aktuálních potřeb a samozřejmě v návaznosti na zavádění nových farmaceutických surovin do distribuce.

Vlastnosti polotuhých přípravků jsou ovlivněny zejména použitými pomocnými látkami a technologií přípravy. I při individuální přípravě je v dnešní době možné, a taky nutné, používat moderní pomocné látky a postupy, které jsou v průmyslové výrobě běžné. Existuje celá řada informačních zdrojů, které uvádějí vlastnosti a příklady využití farmaceutických surovin, konkrétní receptury a technologie. Rovněž jsou na trhu dostupné poloprovozní či laboratorní přístroje a zařízení, které je možno pro individuální přípravu v lékárně využívat. Například technologie UNGUATOR[®], používaná v mnohých lékárnách, zkvalitnila a zjednodušila přípravu polotuhých přípravků. Při zavádění nových pomocných látek, technologií a zařízení je nezbytné zhodnotit jejich přínos z různých hledisek, zejména vliv na kvalitu výsledného produktu, ale neposlední řadě i ekonomický přínos pro lékárnou.

5 ZADÁNÍ PRÁCE

V zadání rigorózní práce bylo zhodnotit technologii přípravy vybraných polotuhých přípravků magistraliter připravovaných v lékárně, provést případně optimalizaci složení a postupu přípravy a revidovat technologické předpisy, podle kterých se v lékárně postupuje.

Zadání práce lze rozdělit do následujících úkolů:

1. Připravit vzorky polotuhých přípravků v Unguátoru a v třence.
2. Hodnotit jejich reologické vlastnosti pomocí Brookfieldova vřetenového viskozimetru a Ubbelohdeho kapilárního viskozimetru.
3. Porovnat polotuhé přípravky připravené technologií UNGUATOR[®] a klasicky v třence z hlediska tokových vlastností.
4. Hodnotit adhezi polotuhých přípravků určených k aplikaci do dutiny ústní dvěma různými metodami; průtokovou metodou a odtrhávací metodou na materiálovém zkušebním přístroji Zwick Roell. V obou testech použít jako modelový podklad mucin.
5. Formovat kuličky pomocí formy na vaginální kuličky z gelů agaru určených k rozpuštění v dutině ústní. Testovat dobu rozpadu kuliček dle lékopisné metody 2.9.1 doba rozpadu tablet a tobolek. Optimalizovat složení gelu s ohledem na zjištěnou dobu rozpadu, chuťové vlastnosti a elasticitu gelu.

6 TEORETICKÁ ČÁST

6.1 Technologie UNGUATOR®

V roce 1994 se podařilo zavést do lékárenské praxe technologii UNGUATOR® a tuto přípravu validovat za splnění podmínek správné lékárenské praxe.¹ Od roku 2003 se úspěšně prosazuje i v českých lékárnách.² Použití této technologie zejména usnadní a zkrátí dobu přípravy polotuhých přípravků a mnohdy i zvýší kvalitu produktu v porovnání s přípravou v třence. Zvýší se hygiena přípravy, odpadá čištění běžných pomůcek.¹

Obr. 1: Přístroj UNGUATOR® 2000¹



K přístroji UNGUATOR® jsou dodávány speciální kelímky. Kelímky mají posuvné dno a uzavírají se šroubovacím víčkem s centrálním otvorem pro míchadlo, který se po domíchání uzavírá šroubovací čepičkou. Unguátorový kelímeček je zároveň míchací,

skladovací a dispenzační nádoba s posuvným pístovým dnem.³ K přístroji UNGUATOR[®] jsou dodávány kelímky o objemu 15 – 1000 ml.

Obr. 2: Kelímky UNGUATOR[®] 15-1000 ml¹



Vlastní míchací nástroj je křídlové míchadlo s průměrem přesně přizpůsobeným průměru kelímku. Standardní míchadlo je plně oplachovatelné a před použitím se musí řádně očistit. Míchadlo je postaveno takovým způsobem, aby zasáhlo veškerý objem vnitřního prostoru včetně stěn. Krystalické materiály jsou efektivně rozdrobněny tím, že procházejí mezi křídélky standardního míchadla a stěnou míchacího kelímku.

Obr. 3: Standardní míchadla UNGUATOR[®] 1



Materiály použité pro výrobu míchadel jsou odolné proti zabarvení. Přesto může dojít k mírnému zabarvení míchadla při míchání některých materiálů. Míchadlo musí být před dalším použitím důkladně očištěno, nebo je možno pro míchání nestálobarevných materiálů použít jednorázové míchadlo.¹ Jednorázové míchadlo je po

ukončení přípravy odlomeno od hřídele a je možné ho buď odstranit, nebo v kelímku ponechat.

Obr. 4: Jednorázová míchadla UNGUATOR®¹



Míchadlo na konci míchacího procesu rotuje při vyšších otáčkách v horní části kelímku, tím dojde k jeho očištění vlivem odstředivé síly. Jednorázové kelímky dodává výrobce uzavřené a jejich mytí nebo dezinfekce se nedoporučuje. Kelímek UNGUATOR® jako nádoba pro míchání umožňuje nejen přípravu bez rizika kontaminace, ale i zamezuje odpaření složek receptury díky minimálnímu kontaktu se vzduchem. Odběr připraveného produktu je jednoduchý a hygienický. Posuvné dno minimalizuje podíl vzduchu v kelímku před procesem míchání a je zároveň pomůckou při odběru produktu. UNGUATOR®-kelímek může být zahříván na vodní lázni (až na 85°C) nebo v mikrovlnné troubě. Vyšší teploty (např. myčka nádobí) mohou negativně ovlivnit těsnost a lehkost posuvu dna kelímku. Do centrálního otvoru šroubovacího víčka lze nasadit variotrysky. Redukují tak otvor kelímku UNGUATOR® z průměru 8 mm až na průměr 1 mm. Kelímek UNGUATOR® je tedy optimálním dávkovačem pro nízkoviskózní a středněviskózní přípravky a cenově výhodnou a hygienickou alternativou obalu pro individuálně připravované přípravky. UNGUATOR®-aplikátory zabraňují vytlačení nadměrného množství nízkoviskózního obsahu kelímku a umožňují přesné dávkování polotuhého přípravku.¹

Obr. 5: Variotrysky UNGUATOR®¹



Obr. 6: Aplikátory UNGUATOR®¹



Na obrazovce přístroje se po zapnutí objeví uvítací menu, v dalším kroku se objeví nabídka programů, ve které se pohybuje pomocí tlačítek + a – a potvrzení tlačítkem OK. V dalším kroku se zvolí velikost kelímku a potvrdí tlačítkem OK. Držák najede do startovací polohy. Z víčka kelímku se odšroubuje malá čepička a víčko se našroubuje na pohyblivé rameno přístroje UNGUATOR®. Podle pokynu na displeji se centrálním otvorem ve víčku prostrčí dřík s míchadlem a upevní se v přístroji lehkým pootočením a zaháknutím. Našroubuje se kelímek a spustí se program. Po dokončení programu míchání se na displeji zobrazí hlášení o údajích o míchání: počet otočení míchadla, počet kmitů a číslo přípravy. Nakonec se odšroubuje kelímek, vyjme se míchadlo a kelímek se uzavře.

Všeobecně platí, že se všechny složky připravované receptury navažují do UNGUATOR® kelímku najednou. Při přípravě suspenzních mastí a past se doporučuje

navázat do kelímku nejprve část základu (asi 3-5% objemu připravovaného produktu), rozetřít po okrajích dna a následně dovážít suroviny, které se budou suspendovat a nakonec dovážít základ. Výsledkem takového postupu je rychlejší homogenizace.

Tab. 1: Přehled programovatelných funkcí přístroje UNGUATOR® 1

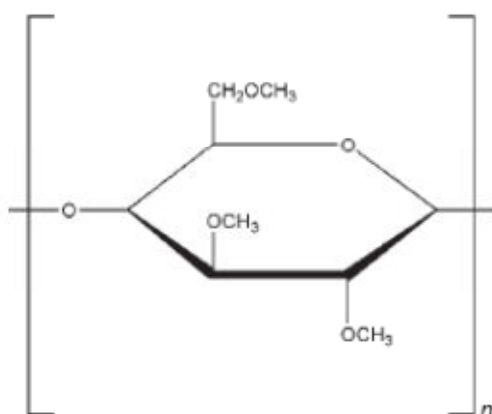
| Program | Charakteristika |
|--|---|
| Normální | Míchání polotuhých substancí od nízkoviskózních po pasty |
| | Příklady: HVLP mast + mast'ový základ účinná látka v mast'ovém základu + základ |
| Emulze (plný program míchání) | Emulgace kapalin do polotuhých základů (pokojová teplota) |
| | Příklad: Synderman – Calcii hydroxidi solutio |
| Emulze+ (intervalové míchání s chlazením až na pokojovou teplotu) | Emulgace vody asi 75°C teplé do polotuhých substancí |
| | Příklad: Cera alba |
| Suspenze > 2% (bez předmíchání) | Dispergace velmi jemných tuhých částic do polotuhých základů (podíl tuhé fáze je vyšší než 2%). |
| | Příklady: Zinci oxidum, Acidum salicylicum |
| Suspenze < 2% (s předmícháním) | Dispergace jemných tuhých krystalických částic do polotuhých základů |
| | Podíl substancí je méně než 2%. |
| | Příklady: Betamethason, Sulfur praecipitatum, Metronidazol |
| Gel | Intervalové míchání až k nabobtnání |
| | Příklady: Hypromelosa |
| Pasta, čípky | Dispergace čípkoviny nebo pasty po předcházejícím zahřátí (Pasty/čípky) pod lampou nebo v mikrovlnné troubě. |
| | Pasty mícháme do vychladnutí. Pro čípky platí, že plnění čípkových forem provádíme za pomoci aplikátoru, který je možno zkrátit pro zvětšení výtokového otvoru. |
| Prášky | Míchání prášků (zvětšení těsnícího otvoru víčka nebo namazání osy míchadla parafinovým olejem, aby se zamezilo nepříjemným zvukům vznikajících při tření) |
| | Příklady: prášky k plnění do tobolek: mannitol + aerosil + účinná látka |
| | Plnění přes otvor ve víčku. |

6.2 Gelotvorné látky

6.2.1 Methylcelulosa

Methylcelulosa je široce používána v perorálních a topických farmaceutických přípravcích. Stejně tak se používá v kosmetice a potravinářství. Je všeobecně považována za netoxickou, nealergizující a nedráždivou surovinu.

Obr. 7: Methylcelulosa⁴



Hydroxylové skupiny jsou v řetězci nejčastěji methylovány z 27-32%. Stupeň substituce určuje průměrný počet CH₃O skupin a ovlivňuje fyzikální vlastnosti methylcelulosity jako například rozpustnost.

Methylcelulosa v nižší koncentraci se používá jako viskozifiant v perorálních roztocích a suspenzích.⁵ Methylcelulosa zpomaluje rychlost sedimentace suspenzí a prodlužuje dobu kontaktu léčiva se sliznicí, a tím se zvýší biodostupnost. Ve vyšších koncentracích se methylcelulosa využívá ke zvýšení viskozity a konzistence topicky aplikovaných přípravků.

Tab. 2: Přehled použití methylcelulosity⁴

| Použití | Koncentrace [%] |
|---------------------|-----------------|
| Objemové laxativum | 5,0-30,0 |
| Krémy, gely a masti | 1,0-5,0 |
| Emulze | 1,0-5,0 |
| Oční přípravky | 0,5-1,0 |
| Suspenze | 1,0-2,0 |

Methylcelulosa je prakticky nerozpustná v acetonu, metanolu, chloroformu, etanolu (95%), etheru, nasycených roztocích solí, toluenu a v horké vodě. Rozpustná v ledové kyselině octové a ve směsi etanolu a chloroformu (1:1). Ve studené vodě se methylcelulosa rozpouští a tvoří čiré, viskózní koloidní roztoky. Vodné roztoky o koncentraci 2% mají výslednou viskozitu mezi 5 a 75 000 mPa.s. Při zvýšení teploty na 50-60°C se viskozita roztoků snižuje, při teplotě vyšší než 80°C dochází k jejímu vylučování z roztoku. Tento proces je reverzibilní a po ochlazení se methylcelulosa opět rozpustí.

Roztoky methylcelulosity jsou stabilní v rozmezí pH 3-11. Při pH nižším než 3 dochází ke kyselé katalyzované hydrolyze vazeb glukosa – glukosa a viskozita roztoků methylcelulosity se snižuje.⁶ Roztoky methylcelulosity jsou náchylné k mikrobiální kontaminaci, a proto by měly být používány protimikrobní přísady. Hotové roztoky mohou být také sterilizovány v autoklávu, ale tento proces může snížit výslednou viskozitu roztoku.⁷ Změna viskozity po sterilizaci souvisí i s pH, roztoky s pH nižším než 4 dochází k poklesu viskozity o 20%.

Methylcelulosa je inkompatibilní s látkami: chlorkresol; chlorid rtuťnatý; fenol; resorcinol; tanin; dusičnan stříbrný; cetylpyridinium-chlorid; 4-aminobenzoová kyselina; methylparaben; propylparaben; a butylparaben.

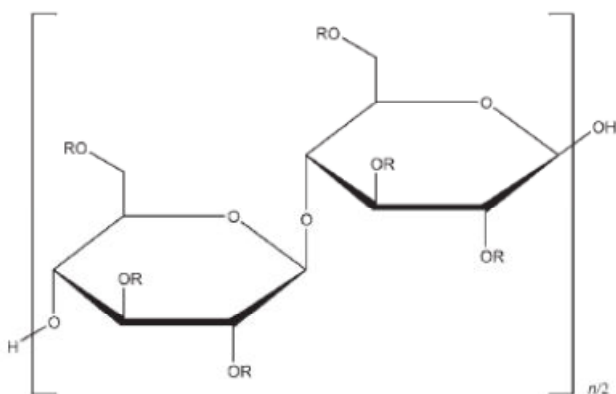
Soli minerálních kyselin (zvláště kyseliny s více bazickými skupinami), fenoly, a taniny koagulují roztoky methylcelulosity, tomu se předchází přidáním 95% ethanolu.

Tvorba komplexů methylcelulosity se projevuje u vysoce povrchově aktivních sloučenin jako je tetralin. Vysoká koncentrace elektrolytů zvyšuje viskozitu methylcelulosových přípravků díky vysolování methylcelulosity. Při velmi vysoké koncentraci elektrolytů může být methylcelulosa kompletně vysrážena ve formě nespojitého nebo souvislého gelu. Methylcelulosa je inkompatibilní se silnými oxidačními činidly. Přítomnost dalších pomocných látek stejně tak i léčiv může ovlivnit závislost gelace na teplotě.⁸

Nejvhodnější metodou přípravy roztoků a gelů methylcelulosity je metoda řízeného bobtnání, realizovaná změnou teploty (přidání methylcelulosity do poloviny celkového objemu vody cca 70°C horké a poté doplnění na požadované množství studenou vodou nebo ledem). Přípravu lze také realizovat smísením methylcelulosity s dispergačními agens, nebo lze methylcelulosu zvlhčit organickým rozpouštědlem, např. ethanolem 96% před přidáním do vody.

6.2.2 Hypromelosa

Obr. 8: Hypromelosa⁹



Hypromelosa je částečně O-methylovaná a O-(2-hydroxypropylovaná) celuloza. Je široce používaná v očních, perorálních, nosních a topických léčivých přípravcích. V tekutých perorálních přípravcích se používá ke zvýšení viskozity v koncentraci mezi 0,25 a 5,0%. Ve srovnání s methylcelulosou vytváří více čiré roztoky s nižším procentem nerozpuštěných vláken, je proto preferována v přípravcích pro oční použití. V nosních přípravcích se používá v koncentraci 0,1%; v očních přípravcích (i jako umělé slzy) se využívá v koncentraci 0,45-1,0%. Hypromelosa se používá i jako viskozifikant u roztoků, stabilizátor suspenzních přípravků, nebo gelotvorná látka, brání shlukování částic a tvorbě sedimentů.

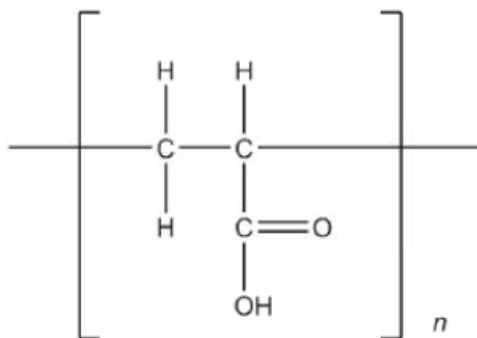
Je rozpustná ve studené vodě, tvoří viskózní koloidní roztok. Je prakticky nerozpustná v horké vodě, chloroformu, etanolu (95%) a etheru. Nejčastěji připravované jsou vodné roztoky. Při přípravě vodných roztoků se za intenzivního míchání přidává hypromelosa do části objemu vody 80-90°C horké. Po dispergaci se doplní na požadované množství studenou vodou. Pokud se použije směs organického rozpouštědla (ethanol nebo glykoly), disperguje se hypromelosa nejprve v tomto rozpouštědle v poměru 1:5-8 a nakonec se do požadovaného objemu doplní studenou vodou.

Roztoky hypromelosy jsou stabilní při pH 3-11, jsou odolné vůči enzymům, vykazují stálé hodnoty viskozity i během dlouhého skladování. Vodné roztoky jsou náchylné k mikrobiální kontaminaci a měly by být chráněny protimikrobní přísadou. Pokud je použita hypromelosa ke zvýšení viskozity v očních roztocích, používá se jako protimikrobní přísada benzalkonium chlorid. Vodné roztoky mohou být také sterilizovány v autoklávu, koagulovaný polymer ale musí být při chladnutí roztřepán.

Hypromelosa je inkompatibilní s některými oxidačními činidly. Je neionogenní, takže netvoří komplexy s kovovými ionty za tvorby nerozpustných sloučenin.

6.2.3 Karbomery

Obr. 9: Karbomery - monomerní jednotka kyselina akrylová¹⁰



Karbomery jsou vysokomolekulární aniontové polymery akrylové kyseliny, které jsou zesítěné polyalkenylethery cukrů (sacharosa) nebo polyalkoholů (pentaerythritol).

Na trhu je řada druhů karbomerů, které se liší svou chemickou strukturou, stupněm zesíťení a množstvím reziduí. Tyto rozdíly se projeví v různých vlastnostech, zejména viskozitě. Všeobecně platí, že karbomery s označením „P“, například Carbopol 971P, jsou suroviny vhodné i pro perorální podání a aplikaci na sliznice.

Karbomery se používají k úpravě reologických vlastností tekutých a polotuhých přípravků, dále jako bioadhezivní materiál, stabilizátor emulzí a jako pojivo tablet.

Surovina může obsahovat rozpouštědla z výroby. Reziduální obsah benzenu podle lékopisu nesmí přesáhnout 2µg/g.¹¹ Další z novějších rozpouštědel používaných při výrobě je ethyl acetát nebo cyklohexan-ethyl acetát. Karbomery obsahující nízká rezidua ethyl acetátu, jako Carbopol 971P NF nebo Carbopol 974P NF, mohou být použity v perorálních přípravcích, kapslích nebo tabletách.¹² Karbomery jsou využívány také jako emulgátory v emulzích typu olej ve vodě k externímu použití. Z terapeutických možností lze zmínit účinek na zmírnění symptomů středně těžkého a těžkého syndromu suchého oka.

Tab. 3: Přehled použití Karbomerů ¹⁰

| Použití | Koncentrace [%] |
|----------------------------|-----------------|
| Emulgátor | 0,1-0,5 |
| Gelotvorná látka | 0,5-2,0 |
| Zvýšení viskozity suspenzí | 0,5-1,0 |

Karbomery ve vodě, glycerolu nebo v ethanolu bobtnají a po neutralizaci vytváří trojrozměrný síťovaný mikrogel. S vodou vytváří kyselá koloidní disperze, které po neutralizaci tvoří vysoce viskózní gely. 0,2% vodná disperze má pH v rozmezí 2,5-4,0. Látka se disperguje ve vodě za intenzivního míchání, tak aby nevznikly shluky, potom se neutralizuje. K neutralizaci lze použít aminokyseliny, hydroxid draselný, uhličitán sodný, hydroxid sodný a organické aminy jako trolamin. K neutralizaci 1 g karbomerů je potřeba přibližně 0,4 g hydroxidu sodného. Během neutralizace se doporučuje pomalé míchání, aby se předešlo vmíchání vzduchových bublin. Gel má nejvyšší viskozitu při pH 6-11. Viskozita významně klesá při hodnotě pH nižší než 3 a vyšší než 12, nebo v přítomnosti silných elektrolytů. Gely rychle ztrácí viskozitu při vystavení UV záření, toto lze omezit přidáním vhodných antioxidantů.¹³

Suchá prášková forma nepodporuje růst plísní, naproti tomu mikroorganismy dobře rostou ve vodných disperzích bez protimikrobní přísady. Jako protimikrobní přísady se doporučuje 0,1% chlorkresol, 0,18% methylparaben – 0,02% propylparaben nebo 0,1% thiomersal. Přidání takových protimikrobních látek jako je benzalkonium chlorid nebo benzoan sodný ve vysokých koncentracích (0,1%) může způsobit zakalení a snížení viskozity karbomerových disperzí.¹³ Vodné gely lze sterilizovat v autoklávu za minimální změny viskozity nebo pH. Za pokojové teploty je možné hotový gel skladovat bez vlivu na změnu viskozity. Hotový gel je však nutné chránit před světlem, světlo způsobuje oxidaci, která má za následek snížení viskozity. Stabilita může být zvýšena přidáním 0,05-0,1% benzofenonu-2 nebo benzofenonu-4 v kombinaci s 0,05-0,1% kyseliny edetové.¹³

Karbomery nejsou kompatibilní s resorcinem, fenolem, kationovými polymery, silnými kyselinami a se silnými elektrolyty. Stopy těžkých kovů mohou katalyzovat degradaci karbomerových disperzí.

6.3 Stabilizační přísady v přípravě polotuhých léčivých přípravků

6.3.1 Pomocné látky

Pomocné látky jsou chemicky jednotné nebo nejjednotné suroviny nebo jejich směsi potřebné pro přípravu nebo výrobu léčivých přípravků. Pomocné látky se rozlišují jako technické pomocné látky, které se uplatňují v určité fázi technologického procesu a v hotovém přípravku se nenacházejí (ether, aceton) a farmaceutické pomocné látky.

Svémi chemickými, fyzikálními a mechanickými vlastnostmi umožňují nebo usnadňují zpracování léčivých látek na léčivý přípravek, zvyšují stabilitu, ovlivňují míru účinku léčiv, případně upravují smyslové vjemy, které vyvolávají.

Pomocné látky stabilizující látkové složení léku mají za úkol udržet přípravek nezměněný po celou dobu garantované použitelnosti, a tak zaručit jeho deklarovaný účinek. Patří sem antioxidanty, chelatovné látky, tlumivé přísady a protimikrobní látky.¹⁴

Antioxidanty chrání léčivé a pomocné látky před rozkladným účinkem kyslíku, omezují vznik rozkladných produktů. Jejich úkolem je zabránit průběhu již prvních fází oxidačních reakcí. Antioxidant je schopný zasáhnout do reakce jen když je rozpuštěný, z toho vyplývá, že se rozlišují antioxidanty rozpustné ve vodě a v olejích. Antioxidanty v hydrofilních soustavách musí mít nižší redoxní potenciál než ochraňovaná látka. Vliv na rychlost oxidace má i pH. Z anorganických látek se používá siřičitan sodný pro alkalické prostředí; disiřičitan sodný a draselný pro kyselé prostředí. Z organických látek se jako antioxidant využívá kyselina askorbová a cystein. V hydrofobních soustavách obsahujících dvojně vazby slouží jako ochrana uhlovodíků, tuků, vosků apod. Používá se např. propyl-gallát, butylhydroxyanizol, butylhydroxytoluen a tokoferoly.

Účinek antioxidantů se zvyšuje jejich kombinováním se synergisty. Např. kyselina citronová, vinná nebo lecitin. Jsou to látky, které rozkládají vznikající peroxidy, váží radikály, nebo váží do komplexu kovy katalyzující oxidaci. Při jejich použití lze snížit koncentraci antioxidantů.¹⁴

Chelatovné látky inhibují oxidační procesy tím, že pevně váží stopy kovových iontů přítomných v použitých surovinách a zabraňují tak jejich katalytickému působení na průběh reakce. Nejdůležitější používanou látkou je edetan disodný.

Tlumivé přísady nastavují určité pH a udržují ho v určitém rozmezí. Slouží ke kontrole stability účinné látky, případně celého přípravku, pH může ovlivňovat rychlost

rozkladných reakcí, ale i narušovat přirozené pH ochranného kožního filmu. Používají se kombinace slabá kyselina a sůl, nebo slabá zásada sůl.¹⁵

6.3.2 Protimikrobní přísady

Použití protimikrobních přísad má dvojí účel. Za prvé zabránit množení a růstu mikroorganismů způsobujících změny ve složení přípravků, pokud jsou přítomny z výroby. A za druhé zabránit sekundární kontaminaci vícedávkových přípravků kvůli možnosti přenosu mikroorganismů na pacienta a případné poškození zdraví.¹⁴

Aktivitu konzervačních látek ovlivňuje jejich koncentrace, aktuální acidita, ostatní pomocné látky, reakce s jinými složkami přípravku, v emulzních soustavách jejich rozdělovací koeficient olej/voda a mají na ni vliv některé obaly. Aktuální acidita prostředí je významným faktorem u disociujících konzervantů. Nejvhodnější je pH, při kterém je největší podíl protimikrobní látky přítomný v nedisociované formě, protože jen tehdy může penetrovat buněčnou membránou. Aktivitu konzervačních látek snižují tenzidy tím, že je uzavírají do micel, na některé jiné pomocné látky se konzervanty adsorbují. Adsorbují se i na plastové obaly a na elastomerové (pryžové) uzávěry skleněných obalů.

Při výběru protimikrobních přísad je nutné vždy zvážit dráždivost a toxicitu vzhledem k místu aplikace. Například u nosních přípravků není vhodné použít parabeny vzhledem k jejich dráždivosti sliznice, nebo kyselinu boritou kvůli jejímu vysokému vstřebávání. Přestože kvarterní amoniové sloučeniny jsou lépe tolerovány nosní sliznicí, byla popsána závažná poškození po použití benzalkonium chloridu. Naproti tomu kalium-sorbát nezpůsobuje žádné klinicky významné poškození nosní sliznice ve srovnání s kontrolní skupinou.¹⁶ Důležitou roli hraje i nádoba použitá k adjustaci; plastové nádoby nebo gumové zátky mohou vyvázat část konzervantu a snížit tak jeho dostupnost v přípravku. Účinnost antioxidantů může být snížena i tvorbou komplexů s ostatními látkami v přípravku.¹⁷

Tab. 4: Schválené konzervační přísady podle způsobů podání¹⁸

| Způsob podání | Konzervační látka |
|-------------------------|---|
| Perorální | Methyl, ethyl, propyl paraben a kombinace |
| | Benzoan sodný, benzoová kyselina |
| | Kyselina sorbová, kalium-sorbát |
| Topické (vč. nasálního) | Benzalkonium chlorid, cetrimonium bromid, benzethonium chlorid, alkyltrimethyl amonium bromid |
| | Methyl, ethyl, propyl, butyl paraben a jejich kombinace |
| | Kyselina benzoová, kyselina sorbová |
| | Thiomersal |
| | Chlorhexidin |
| Parenterální | Methyl, ethyl, propyl, butyl parabeny a kombinace |
| | Kyselina benzoová, kyselina sorbová |
| | Chlorhexidin |
| | Thiomersal |
| Oční | Benzalkonium chlorid |
| | Kvartérní amoniové sloučeniny / EDTA |
| | Thiomersal |
| | Kyselina benzoová, benzoan sodný, kyselina sorbová, kalium-sorbát |
| | Chlorhexidin, Polyaminopropylbiguanid |
| | Imidurea |

Vybrané protimikrobní přísady¹⁹:

Karbethopendecinium bromid

Běžně používaný v koncentraci 0,01-0,02%. Jedná se o kvartérní aminiovou sůl, snadno rozpustnou ve vodě. Inkompatibilní s aniontovými tenzidy.

Kyselina sorbová

Používá se v koncentraci 0,05-0,2%, zvláště v přípravcích, které obsahují neiontové tenzidy. Kvůli vyšší rozpustnosti se častěji používá její sodná sůl. Inkompatibilní s oxidačními činidly a bazemi.

Kyselina benzoová

Běžně používaná koncentrace 0,01-0,2%. Ztrácí protimikrobní účinek při pH nad 5. Protimikrobní účinek snižuje kaolin. Používá se i jako sodná sůl.

Parabeny: Methylparaben, Propylparaben

Protimikrobní aktivita roste s délkou řetězce, ale současně klesá rozpustnost ve vodě, proto se často používá směs parabenů. Konzervační účinek se zvýší po přidání 2-5% propylenglykolu. Díky nízké rozpustnosti se často používá sodná sůl, to může ovlivnit pH přípravků směrem do zásadité části. Často se používá v koncentraci 0,02% v kombinaci s methylparabenem 0,18%. Inkompatibilní s neiontovými tensidy (polysorbát 80), byla popsána sorpce na plasty.

Thiomersal

Používá se jako alternativa benzalkonium chloridu a organických sloučenin rtuti. Rozsah účinné koncentrace je 0,001-0,02%. Inkompatibilní s kovy, silnými kyselinami a zásadami, fenylrtuťnatými solemi, kvartérními dusíkatými sloučeninami. Z roztoků se adsorbuje na plasty (PE) a elastomery.

6.4 Polotuhé přípravky individuálně připravované v lékárně

Složení přípravků a postup jejich přípravy jsou převzaty z technologických postupů používaných na pracovišti autorky rigorózní práce. Pro účely této práce byly připraveny vzorky bez účinných látek, jejichž vynechání neovlivnilo hodnocené vlastnosti přípravků (viz kapitola 7.3).

Belogentamicinová mast

| | |
|---------------------------|--------|
| Cloroxinum | 1,0 |
| Gentamicini sulfas | 0,04 |
| Betamethazoni dipropionas | 0,015 |
| Vaselinum album | 28,945 |

Postup přípravy: Jednotlivé substance se naváží do vhodné nádoby a důkladně promísí. Přidá se požadované množství bílé vazelíny a zatepla (pod infračervenou lampou) se smísí se substancemi a vymíchá v homogenní mast.

Mast na konečník

| | |
|---------------------------------|------|
| Carbethopendecinii bromidum | 0,15 |
| Dexamethasoni acetat solutio 1% | 0,2 |
| Cremor neoaquasorbi | 30,0 |

Postup přípravy: Septonex se ve třence rozetře s roztokem dexamethasonu, postupně se přidává neoaquasorbový krém a důkladně se promísí.

Mast s vitamínem E

| | |
|--------------------------------|------|
| Natrii tetraboras decahydricus | 0,5 |
| Glycerolum 85% | 2,5 |
| Tocoferoli alfa acetat | 0,3 |
| Olivae oleum raffinatum | 4,0 |
| Synderman | 12,7 |

Postup přípravy: Tetraboritan sodný se za tepla rozpustí v glycerolu. Tokoferol se naváží a smísí se syndermanem. Přidá se směs tetraboritanu a glycerolu a promísí. Nakonec se po částech přidává olivový olej a mast se důkladně promísí.²⁰

Pasta Schmieden

| | |
|--------------------|------|
| Bismuthi subgallas | 17,0 |
| Zinci oxidum | 20,0 |
| Tritici amyllum | 20,0 |
| Helianthi oleum | 18,0 |
| Adeps lanae | 18,7 |
| Aqua purificata | 6,3 |

Postup přípravy: K rozetřené směsi prachových substancí se po částech za stálého promíchávání přidá roztavená směs tuku z ovčí vlny, vody a slunečnicového oleje. Míchá se do vychladnutí.

Ung. Göppert

| | |
|---------------------------------|------|
| Aluminii acetotartratis solutio | 10,0 |
| Adeps lanae | 40,0 |
| Paraffinum liquidum | 50,0 |

Postup přípravy: Natavený tuk z ovčí vlny se smísí s parafínem, po zchladnutí se postupně přidává roztok octanu a vinanu hlinitého a vymíchá se do homogenní masti.

Krém s panthenolem

| | |
|-------------------------|------|
| Dexpanthenolum | 5,0 |
| Olivae oleum raffinatum | 5,0 |
| Cremor neoaquasorb | 90,0 |

Postup přípravy: Panthenol se rozpustí v horké vodě a postupně se vmíchá do základu s olivovým olejem.

Kloroxinová pasta

| | |
|--------------------|---------|
| Cloroxinum | 1,5 |
| Zinci oxidum | 3,6 |
| Talcum | 1,5 |
| Cremor neoaquasorb | ad 30,0 |

Postup přípravy: Kloroxin se smísí s mastkem a přidá se oxid zinečnatý. Směs se řádně promísí. Ke směsi se přidává postupně neoaquasorbový krém za vzniku homogenní světle žluté pasty.

Synderman – Calcii hydroxidi solutio

Synderman

Calcii hydroxidi solutio aa ad 100,0

Postup přípravy: Do roztaveného syndermanu se vmíchá roztok hydroxidu vápenatého zahřátý na stejnou teplotu. Míchá se do vychladnutí.

Nystatin gel 100000 IU/g

| | |
|------------------|-------------|
| Nystatinum | 1,504 |
| Methylcellulosum | 4,2 |
| Glycerolum 85% | 3,0 |
| Aqua purificata | ad 100,0 |

Postup přípravy: Požadované množství methylcelulosy se v kádince smísí s vroucí vodou a za stálého míchání dokonale suspenduje, směs se nechá vychladnout a poté se umístí do lednice až do vytvoření téměř čirého gelu. V nerezové třence se rozetře požadované množství nystatinu s glycerolem na suspenzi. Pro zvýšení viskozity se po částech přidává methylcelulosový sliz až vznikne homogenní žlutá suspenze.²¹

Prednison suspenze 10mg/ml

| | |
|-----------------------------|--------------|
| Prednisonum | 1,0 |
| Natrii benzoas solutio 0,1% | 60,0 |
| Tragacantha | 0,6 |
| Acaciae gummi | 0,6 |
| Anisi etheroleum | gtt I (unam) |
| Sirupus q.s. | ad 100 ml |

tj. sirupus simplex + aurantii v poměru 2:1

Postup přípravy: K 10 ml roztoku natrium-benzoátu 0,1% se přidá nejprve 0,6 g tragantu, poté 0,6 g arabské klovatiny. Po promíchání se postupně doplní až do objemu 20,0 ml. Po krátkém uchování směsi v chladu vznikne jemné slizovité médium. Prostý sirup se smíchá s pomerančovým sirupem v poměru 2:1. Do širokohrdlé lékovky se naváží 1,0 g prednisonu. Přidá se 20 ml roztoku natrium-benzoátu 0,1%. Míchá se, dokud se všechny prednison nesuspenduje. Přidá se 20,0 ml tragant-acaciové směsi. Zbylými 20 ml roztoku natrium-benzoátu 0,1% se vypláchne kádinka po tragant-acaciové směsi. Přidá korigenční směs do konečného objemu 100,0 ml (porovnávací lékovka s čištěnou vodou a s označenou ryskou 100,0 ml).

Na maskování zápachu se přikápně 1 kapka anýzové silice.^{22, 23}

Gel na zubní

| | |
|-------------------------|------|
| Hydrogeni peroxidum 30% | 15,0 |
| Urea | 15,0 |
| Glycerolum 85% | 2,0 |
| Methylcellulosum | 9,0 |
| Aqua purificata | 59,0 |

Postup přípravy: Methylcellulosa se rozpustí v části vody (v teplé vodě rozmíchat a po vychladnutí nechat bobtnat v chladu), k tomuto slizu se poté přidá roztok močoviny ve zbylé vodě, glycerol a peroxid vodíku. Gel se důkladně promísí.

Gel s dexamethasonem

| | |
|-----------------------------|---------|
| Dexamethasoni acetat | 0,02 |
| Methylcellulosae solutio 5% | ad 20,0 |

Framykoinový agar

| | |
|------------------|-------|
| Pamycon plv | 1 lag |
| Aqua purificata | 5,0 |
| Agar | 1,35 |
| Aqua conservans | 43,65 |
| Sirupus aurantii | 50,0 |

Postup přípravy: V kádince se smísí Pamycon plv. rozpuštěný v čištěné vodě s pomerančovým sirupem. V jiné nádobě se uvaří agar v konzervační vodě. Obě složky se smísí a směs se rozplní.

Prokainový agar

| | |
|-------------------------|-------|
| Procaini hydrochloridum | 2,0 |
| Aqua purificata | 3,0 |
| Agar | 1,35 |
| Aqua conservans | 43,65 |
| Sirupus aurantii | 50,0 |

Postup přípravy: Roztok prokainu v čištěné vodě se smísí s pomerančovým sirupem, v jiné nádobě se uvaří agar v konzervační vodě a obě části se smísí.

Prokain želatina

| | | |
|-------------------------|----|-------|
| Procaini hydrochloridum | | 2,0 |
| Gelatina | | 4,0 |
| Sirupus aurantii | | 50,0 |
| Aqua purificata | ad | 100,0 |

Indogel

| | | |
|-------------------------------|--|------|
| Carbomera | | 1,0 |
| Indometacinum | | 1,0 |
| Ethanolum 96% | | 10,0 |
| Propylenglycolum | | 10,0 |
| Aqua purificata | | 78,0 |
| Natrii hydroxidi solutio 1,5% | | q.s. |

Postup přípravy: Ve vodě se po částech rozmíchá (rozmixuje) karbomera, do poslední dávky se přidá indometacin. Smísí se s ethanolem a propylenglykolem a nechá se cca 4 hodiny bobtnat. Pak se zneutralizuje 1,5% roztokem NaOH až do zgelovatění (spotřeba na 5 kg indogelu nepřesáhne 100 ml roztoku).

Lidokain gel 4%

| | | |
|---------------------|--|------|
| Lidocainum | | 4,0 |
| Mentholum racemicum | | 1,0 |
| Carbomerum 980 | | 0,8 |
| Propylenglycolum | | 18,8 |
| Aqua purificata | | 75,4 |

Postup přípravy: Lidokain se smísí s mentholem za vzniku eutektické směsi. Přidá se propylenglykol a směs se promísí. Potom se přidá voda a směs se promísí. Carbomerum 980 se nasype na povrch směsi, řádně se promísí a nechá se bobtnat za stálého míchání až do vytvoření gelu.

7 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

7.1 Použité suroviny

Acidum citricum monohydricum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Adeps lanae (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Agar (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Alumini acetotartratis solutio (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Aqua conservans (VAKOS XT a.s.)

Aqua purificata (FaF UK HK/ lékárna Thomayerovy nemocnice, Praha)

Bismuthi subgallas (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Borax (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Carbethopendecinii bromidum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Carbomera (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Carbomerum 980 (Fagron a.s.)

Cloroxinum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Cremor neoaquasorb CSC (VAKOS XT a.s.)

Dexamethasoni acetat solutio 1% (Lékárna Thomayerovy nemocnice, Praha)

Dexpanthenolum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Ethanolum 96 per centum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Gelatina (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Glycerolum 85% (Fagron a.s.)

Helianthi annui oleum raffinatum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Hydrogenii peroxidum 30% (Overlack s.r.o.)

Hypromellosem (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Indigo syntetické (Sigma-Aldrich)

Levomentholum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Masťový základ S CSC (VAKOS XT a.s.)

Methylcellulosum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Methylenová modř (Sigma-Aldrich)

Mucin from porcine stomach, TYPE III (Sigma)

Natrii Hydrogenphosphas dodecahydricus (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Natrii hydroxidum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Olivae oleum raffinatum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Paraffinum liquidum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

Propylenglycolum (Fagron a.s.)
Sirupus aurantii (Fagron a.s.)
Sirupus simplex (Lékárna Thomayerovy nemocnice, Praha)
Sol. Dexamethasoni 1% (Lékárna Thomayerovy nemocnice, Praha)
Spiritus dilutus (Lékárna Thomayerovy nemocnice, Praha)
Talcum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)
Tocoferoli alfa acetat (Dr. Kulich Pharma s.r.o)
Tritici amyllum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)
Ureum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)
Vaselinum album (Fagron a.s.)
Zinci oxidum (Dr. Kulich Pharma s.r.o)

7.2 Použité přístroje

UNGUATOR[®] 2100 (Dr. Kulich Pharma)

Brookfieldův digitální viskozimetr model DV-E (SYNPO a.s. Pardubice)

Digitální váhy KERN 440 – 33 (max.200 g, d = 0,01 g) (Fisher Scientific)

Digitální váhy KERN 440 – 35 (max. 400 g, d = 0,01 g) (Fisher Scientific)

Digitální analytické váhy KERN ABS 220 – 4 (max. 220 g, d = 0,0001 g) (Fisher Scientific)

Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet a tobolek ERWEKA ZT 301 (ERWEKA GmbH, SRN)

Třepačka GFL 1083 (Jena, SRN)

Digitální pH - metr HANNA pH 221 (Fisher Scientific)

Centrifuga EBA 20 (Hettich Zentrifugen, SRN)

Spektrofotometr Specord 205 (Analytic Jena, SRN)

7.3 Přehled hodnocených přípravků a metod hodnocení

Polotuhé přípravky, které byly v této práci hodnoceny, byly připraveny podle technologických předpisů používaných na pracovišti autorky práce a uvedených v kapitole 6.4. Některé přípravky byly z ekonomických důvodů připraveny bez přídavku léčivé látky (Tab. 5). Jednalo se o přípravky obsahující malé množství léčivých látek, jejichž vynechání nemá vliv na vlastnosti hodnocené v této rigorózní práci.

Tab. 5: Přehled hodnocených polotuhých přípravků

| Přípravky připravené dle technologických předpisů lékárny | Přípravky, u nichž byla vynechána léčivá látka |
|---|--|
| Mast na konečník | Belogentamicinová mast |
| Mast s vitamínem E | Nystatin gel 100000 IU/g |
| Pasta Schmieden | Gel s dexamethasonem |
| Ung. Göppert | Framykoinový agar |
| Krém s panthenolem | Prokainový agar |
| Kloroxinová pasta | Prokain želatina |
| Synderman – Calcii hydroxidi solutio | Indogel |
| Gel na zubní | Lidokain gel 4% |

U vybraných polotuhých léčivých přípravků magistraliter připravovaných v lékárně byly hodnoceny reologické vlastnosti, adhezivní vlastnosti a rozpadavost. Přehled testovaných přípravků a použitých metodik uvádí tabulka 6.

Tab. 6: Přehled testovaných přípravků a použitých metodik

| Léčivý přípravek | Metody použité k hodnocení přípravků | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------|
| | Rotační viskozimetrie | Kapilární viskozimetrie | Test adhezivity (metoda I) | Test adhezivity (metoda II) | Doba rozpadu |
| Belogentamicinová mast | X | | | | |
| Mast na konečník | X | | | | |
| Mast s vitamínem E | X | | | | |
| Pasta Schmieden | X | | | | |
| Ung. Göppert | X | | | | |
| Krém s panthenolem | X | | | | |
| Kloroxinová pasta | X | | | | |
| Synderman – Calcii hydroxidi solutio | X | | | | |
| Nystatin gel 100000 IU/g | X | | X | X | |
| Gel na zubní | X | | | X | |
| Gel s dexamethasonem | X | | X | X | |
| Framykoinový agar | | | X | | X |
| Prokainový agar | | | X | | X |
| Prokain želatina | | | X | | X |
| Indogel | | | | X | |
| Lidokain gel 4% | X | | | X | |
| Methylcelulosa 0,5-2% roztok | | X | | | |
| Hypromelosa 0,1-0,6% roztok | | X | | | |

Polotuhé přípravky jsou v lékárně připravovány klasicky v třence nebo s využitím přístroje UNGUATOR[®]. Přehled přípravků připravených v přístroji UNGUATOR[®] a podmínky přípravy uvádí tabulka 7.

Tab. 7: Příprava vzorků technologií UNGUATOR[®]

| Přípravek | Použitý program | Čas | Celkový počet otáček | Celkový počet kmitů |
|--------------------------------------|-----------------|------|----------------------|---------------------|
| Pasta Schmieden | Suspense > 2% | 3:03 | 6049 | 85 |
| Mast s vitamínem E | Normal | 1:45 | 3661 | 44 |
| Mast na konečník | Normal | 1:45 | 3658 | 50 |
| Belogentamicinová mast | Suspense > 2% | 3:03 | 6047 | 85 |
| Kloroxinová pasta | Suspense > 2% | 3:03 | 6047 | 86 |
| Krém s panthenolem | Normal | 1:45 | 3659 | 40 |
| Synderman – Calcii hydroxidi solutio | Normal | 1:45 | 3663 | 55 |

7.4 Měření viskozity na Brookfieldově viskozimetru

K měření zdánlivé dynamické viskozity byl použit vřetenový rotační viskozimetr Brookfield typu DV-E. Velikost vřetena, rychlost otáčení a nádoba vhodná pro umístění měřeného vzorku byly zvoleny podle předpokládané hodnoty viskozity vzorku nebo dle požadavku ČL 2009. Měření bylo realizováno při teplotě 25 °C, pokud ČL 2009 nepředepisuje teplotu 20 °C. Teplota byla realizována během měření, nebo byly vzorky před měřením vytemperovány v termostatu.

Měření zdánlivé viskozity masť, krémů a past bylo realizováno vřetenem 7. Přibližně 10,0 g vzorku bylo vpraveno do plastové válcovité nádoby o průměru 15 mm a výšce 55 mm. Roztoky derivátů celulosy a polyakrylové kyseliny byly měřeny vřeteny 3 až 6 (Tab. 8). Tato vřetena mají diskovitý tvar, a proto musela být použita širší nádoba. Pro měření byl vzorek vpraven do vysoké kádinky o objemu 150 ml.

Byl nastaven kód vřetena, rychlost otáčení vřetena, spuštěn motor a po pěti otáčkách vřetena byla na displeji odečtena hodnota dynamické viskozity v mPa.s. Aby byla zaručena přesnost měření, byly odečítány pouze hodnoty v rozsahu 10 % až 90 % měřitelných hodnot. Měření bylo opakováno vždy třikrát, se třemi různými vzorky. Pokud nebylo k dispozici dostatečné množství vzorku, bylo opakováno měření stejného vzorku po 60 minutách. Hodnoty dynamické viskozity v mPa.s byly zaneseny do tabulky a byl sestrojen graf závislosti viskozity na rychlosti otáčení vřetena.

Tab. 8: Vzorky a podmínky měření na Brookfieldově viskozimetru

| Vzorek | Vřeteno | ot/min |
|--------------------------------------|---------|----------|
| Pasta Schmieden | 7 | 3-100 |
| Mast s vitamínem E | 7 | 5-100 |
| Mast na konečník | 7 | 5-100 |
| Belogentamicinová mast | 7 | 5-100 |
| Kloroxinová pasta | 7 | 5-100 |
| Krém s panthenolem | 7 | 5-100 |
| Synderman – Calcii hydroxidi solutio | 7 | 3-100 |
| Gel na zubní | 7 | 1-100 |
| Gel s dexamethasonem | 6 | 1-100 |
| Nystatin gel 100000 IU/g | 6 | 1-100 |
| Indogel | 7 | 10-50 |
| Lidokain gel (Carbomera) | 7 | 5-100 |
| Lidokain gel (Carbomerum 980) | 7 | 5-100 |
| Hypromelosa 2% gel | 6 | 1-100 |
| | 3 | 12, 60 |
| | 4 | 3, 6, 60 |
| Carbomera 0,5% gel | 6 | 20 |
| Carbomerum 980 0,5% gel | 6 | 20 |

7.5 Měření viskozity na Ubbelohdeho viskozimetru

Ke stanovení viskozity newtonských kapalin byl použit Ubbelohdeho kapilární viskozimetr o vhodném průměru kapiláry. Před měřením byly vzorky vytemperovány na 25°C v termostatu. Měření probíhalo ve vodní lázni, ve které byla po celou dobu měření udržována teplota 25°C±0,1°C. Viskozimetr byl naplněn měřeným vzorkem tak, aby se v trubici nevytvořily žádné bubliny. Potom byl zavěšen do svislé polohy ve vodní lázni a po 30 minutách bylo provedeno vlastní měření.

Čas nutný k tomu, aby hladina kapaliny klesla od jedné značky ke druhé, byl měřen s přesností na jednu pětinu sekundy. Tři po sobě jdoucí měření se nesmí lišit o více než 1%. Výpočet kinematické a dynamické viskozity byl proveden podle Lékopisu.¹¹

Dynamická viskozita η [mPa.s]: $\eta = k \cdot \rho \cdot t$ (1)

Kinematická viskozita ν [mm².s⁻¹]: $\nu = k \cdot t$ (2)

k ... konstanta viskozimetru [mm².s⁻²]

ρ ... hustota zkušební kapaliny [mg.mm⁻³]

t ... doba průtoku zkoušené kapaliny [s]

Hustota vzorků, potřebná pro výpočet, byla stanovena pyknometricky podle ČL 2009¹¹ (2.2.5).

Tab. 9: Měření kapilárním viskozimetrem - vzorky a velikosti viskozimetrů

| Viskozimetr | k [mm ² .s ⁻²] | Měřený vzorek |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| I | 0,010219 | Methylcelulosa 0,5 % roztok |
| | | Hypromelosa 0,1% roztok |
| II | 0,0999 | Methylcelulosa 0,75% roztok |
| | | Methylcelulosa 1% roztok |
| | | Hypromelosa 0,2% roztok |
| | | Hypromelosa 0,3% roztok |
| IIa | 0,2994 | Methylcelulosa 1,25% roztok |
| | | Methylcelulosa 1,5% roztok |
| | | Methylcelulosa 2% roztok |
| | 0,3001 | Hypromelosa 0,4% roztok |
| III | 0,999 | Hypromelosa 0,6% roztok |
| IIIa | 2,994 | Methylcelulosa 3% roztok |

7.6 Testování adhezivních vlastností

Adhezivní test byl proveden u přípravků, u kterých se očekává vazba na sliznici dutiny ústní.

7.6.1 Příprava podkladu pro adhezivní testy

Modelovým podkladem pro adhezivní testy byl mucin z prasečích žaludků, hydratovaný fosfátcitrátovým pufrům pH 7,4. Pufr byl připraven podle laboratorních tabulek firmy Merck.²⁴ Pro adhezivní testy metodou I, realizované v třepačce, byl mucin smísen s pufrům v poměru 2:5, pro měření adheze na materiálovém zkušebním stroji (metoda II) v poměru 1:7.

7.6.2 Měření adhezivity metodou I

Adhezivní test byl proveden v třepačce s vodní lázní vytemperovanou na 37 °C. Vzorky byly obarveny methylenovou modří v koncentraci 0,1%. Množství vzorku uvolněné z podkladu v daný časový interval bylo zjištěno z intenzity zabarvení disolučního média.

Test probíhal tak, že na korkovou podložku o průměru 4,5 cm byla rovnoměrně nanesena tenká vrstva hydratovaného mucinu (asi 0,3 g). Bylo odváženo 1,0 g vzorku a v tenké vrstvě rozetřeno po podkladu. Vzorky, které nebyly za obvyčejné teploty roztíratelné (gel želatiny, gel agaru) byly před nanesením na mucin zahřány. Korková podložka s mucinem a vzorkem byla umístěna do 150 ml kádinek a zalita 20,0 ml fosfátcitrátového pufru. Kádinky byly zakryty hodinovým sklíčkem a umístěny do třepačky s vodní lázní.

Test byl realizován jako destruktivní, pro každý interval odběru byl nasazen jeden vzorek. Byly stanoveny časové intervaly 5, 10, 15 a 30 minut, ve kterých byl odebrán fosfátcitrátový pufr. Fosfátcitrátový pufr byl odstředěn v centrifuze při 5000 ot/min po dobu 10 min, aby byly odstraněny zbytky mucinu. Byla měřena absorbance při vlnové délce 595 nm proti fosfátcitrátovému pufru, z kalibrační přímky vypočítáno množství uvolněného barviva a přepočteno na podíl vzorku, který se v daný časový interval odlepil z podkladu (viz rovnice 3-5).

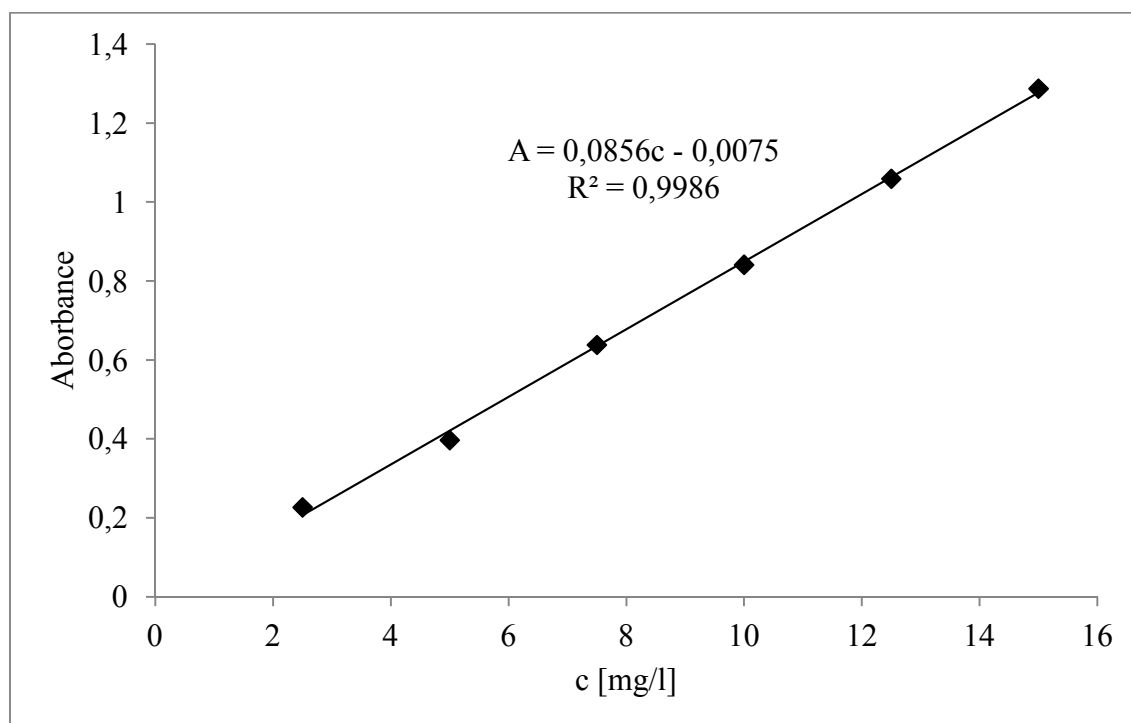
Sestrojení kalibrační křivky methylenové modři:

Byl připraven výchozí roztok methylenové modři o koncentraci 0,05% ve fosfátcitrátovém pufru pro přípravu šesti roztoků o klesající koncentraci. Absorbance naředěných roztoků byla měřena při vlnové délce 595 nm proti vodě.

Tab. 10: Hodnoty absorbance methylenové modři v závislosti na koncentraci

| c [mg/l] | 2,5 | 5 | 7,5 | 10 | 12,5 | 15 |
|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| A | 0,2269 | 0,3972 | 0,6384 | 0,8414 | 1,0594 | 1,2877 |

Obr. 10: Kalibrační přímka methylenové modři – měřeno proti vodě při 595 nm.



Výpočet množství uvolněného gelu

$$c = \frac{A + 0,0075}{0,0856} \quad (3)$$

$$X = c \cdot 0,02 \cdot D \quad (4)$$

$$X \% = \frac{100 \cdot X}{0,001 \cdot m} \quad (5)$$

c koncentrace [mg/l]

A absorbance

D ředění

X množství uvolněného barviva [g]

X % procentuální podíl uvolněného barviva

m navážka vzorku [g]

7.6.3 Měření adhezivity metodou II

V této metodě byla adhezivita vzorků hodnocena na materiálovém zkušebním stroji firmy Zwick Roell jako síla potřebná pro odtržení adheziva od podkladu. Na fixní dolní kontaktní plochu byl nanesen v tenké vrstvě hydratovaný mucin. Na horní pohyblivou kontaktní plochu byl nanesen vzorek v navážce 0,15 g a rozetřen rovnoměrně do tenké vrstvy. Po spuštění zkoušky horní kontaktní plocha klesala rychlostí 10 mm/min až do okamžiku kontaktu se vzorkem. Po kontaktní dobu 180 s byla aplikována konstantní síla 10 N. Poté byla horní kontaktní plocha odtržena od podkladu rychlostí 300 mm/min.

Byla zaznamenána maximální síla F_{\max} potřebná pro odtržení vzorku od podkladu. Každý testovaný vzorek byl změřen desetkrát. Hodnota F_{\max} byla přepočtena na velikost kontaktní plochy a vyjádřena jako F_{\max}/S v jednotkách mN/mm^2 . Byla vypočtena průměrná hodnota a směrodatná odchylka.

7.7 Doba rozpadu dávkovaných orálních gelů želatiny a agaru

Byly připraveny gely agaru a želatiny různého kvalitativního i kvantitativního složení (viz. Tab. 11), ze kterých byly tvarovány kuličky pomocí formy na vaginální kuličky. Gely agaru byly připraveny zahřátím agaru v konzervační vodě na vodní lázni, poté byl přidán prostý nebo pomerančový sirup a byla dovážena odpařená voda. Gel byl obarven přídavkem malého množství methylenové modři. Následně byl gel za tepla odlit do formy na vaginální kuličky.

Gely želatiny byly připraveny bobtnáním želatiny za studena v prostém sirupu, sorbitolu nebo roztoku sacharinu ve vodě. Poté byl přidán glycerol 85% a následným zahřátím na vodní lázni byla želatina rozpuštěna. Byla dovážena odpařená voda a ve formě na vaginální kuličky, předem vymazané tekutým parafínem, byly formovány kuličky určené k cucání v ústech.

Rozpad kuliček byl hodnocen na přístroji Erweka modifikovanou metodou lékopisné zkoušky rozpadavosti tablet a tobolek.¹¹ Byl měřen čas úplného rozpadu tří kuliček při teplotě 37°C. Jako disoluční médium byla použita čištěná voda.

Tab. 11: Složení gelů agaru a želatiny

| | | | | | |
|-----------------|----|-------|------------------|----|-------|
| Agar | | 1,35 | Agar | | 1,35 |
| Aqua conservans | | 48,65 | Aqua conservans | | 48,65 |
| Sirupus simplex | ad | 100,0 | Sirupus aurantii | ad | 100,0 |
| <hr/> | | | <hr/> | | |
| Gelatina | | 12,5 | Gelatina | | 7,5 |
| Aqua purificata | | 25,0 | Glycerolum 85 % | | 46,25 |
| Glycerolum 85% | ad | 100,0 | Sirupus simplex | ad | 100,0 |
| <hr/> | | | <hr/> | | |
| Gelatina | | 5,0 | Gelatina | | 5,0 |
| Glycerolum 85 % | | 31,7 | Glycerolum 85 % | | 63,3 |
| Neosorb | ad | 100,0 | Sirupus simplex | ad | 100,0 |
| <hr/> | | | <hr/> | | |
| Gelatina | | 7,5 | Gelatina | | 5,0 |
| Glycerolum 85 % | | 46,25 | Glycerolum 85 % | | 31,7 |
| Saccharinum | | 0,1 | Saccharinum | | 0,1 |
| Aqua purificata | ad | 100,0 | Aqua purificata | ad | 100,0 |

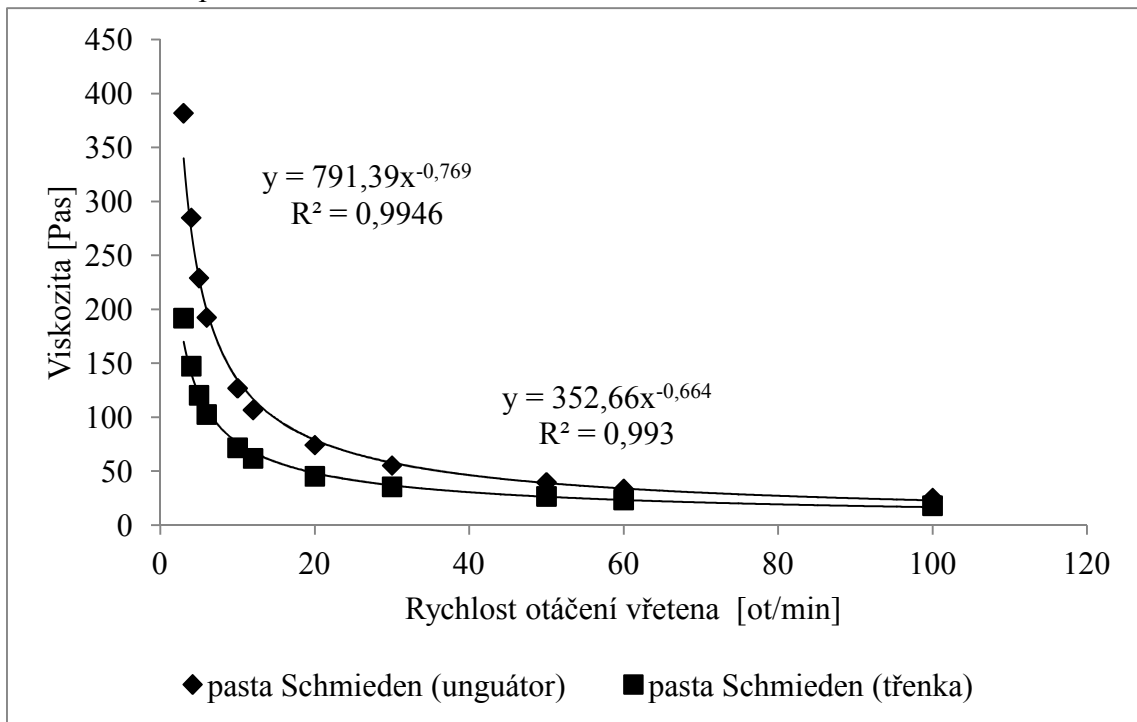
8 VÝSLEDKY

8.1 Výsledky měření zdánlivé dynamické viskozity

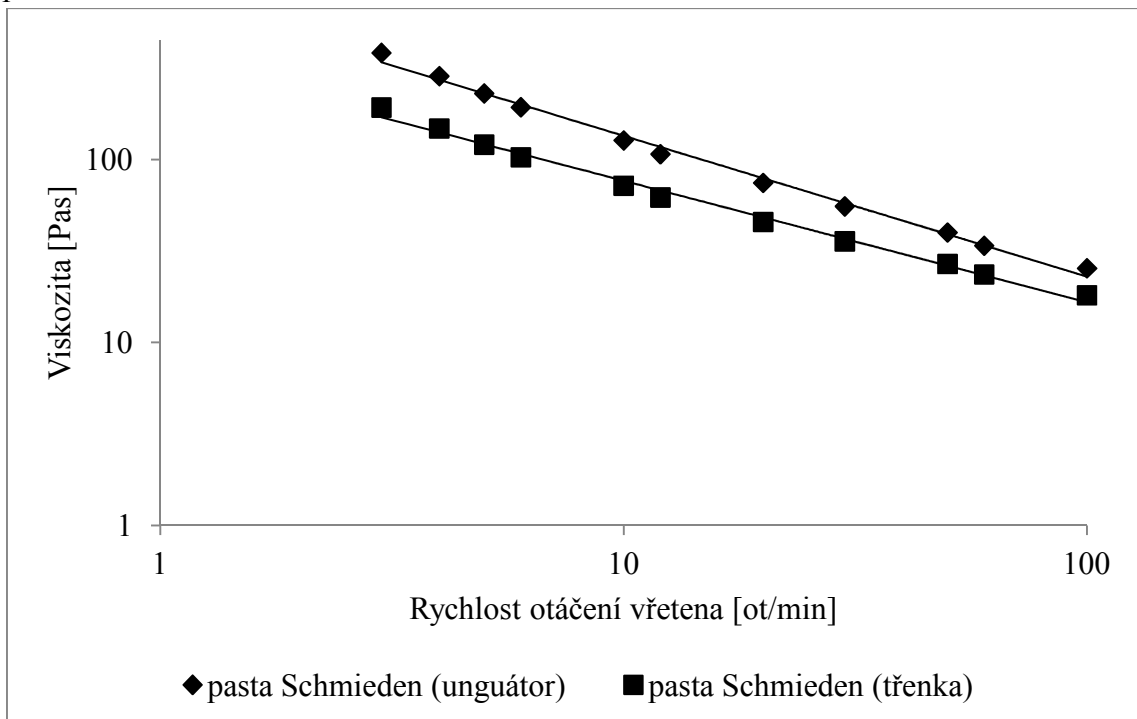
Tab. 12: Zdánlivá dynamická viskozita – Schmiedenova pasta

| vřeteno 7 ot/min | Zdánlivá dynamická viskozita [mPa s] | | | | | | | |
|---------------------|--------------------------------------|----------|----------|--------|-------------------|----------|----------|--------|
| | Příprava v Unguátoru | | | | Příprava v třence | | | |
| | měření 1 | měření 2 | měření 3 | průměr | měření 1 | měření 2 | měření 3 | průměr |
| 3 | 394000 | 372000 | 380000 | 382000 | 194000 | 192000 | 190000 | 192000 |
| 4 | 301000 | 271000 | 283000 | 285000 | 149000 | 148000 | 145500 | 147500 |
| 5 | 241000 | 219400 | 227200 | 229200 | 122060 | 121000 | 118530 | 120530 |
| 6 | 203000 | 184300 | 190650 | 192650 | 104300 | 103000 | 100650 | 102650 |
| 10 | 134200 | 121800 | 125000 | 127000 | 74200 | 71400 | 69800 | 71800 |
| 12 | 113000 | 102700 | 104850 | 106850 | 64700 | 61300 | 60000 | 62000 |
| 20 | 78000 | 72800 | 72400 | 74400 | 47800 | 45200 | 43500 | 45500 |
| 30 | 57900 | 54900 | 53400 | 55400 | 37400 | 35900 | 33650 | 35650 |
| 50 | 41500 | 40200 | 37850 | 39850 | 28520 | 27160 | 24840 | 26840 |
| 60 | 35200 | 34330 | 31765 | 33765 | 25100 | 23900 | 21500 | 23500 |
| 100 | 26500 | 26300 | 23400 | 25400 | 19200 | 19000 | 16100 | 18100 |

Obr. 11: Pokles viskozity v závislosti na rostoucí rychlosti otáčení vřetena – Schmiedenova pasta



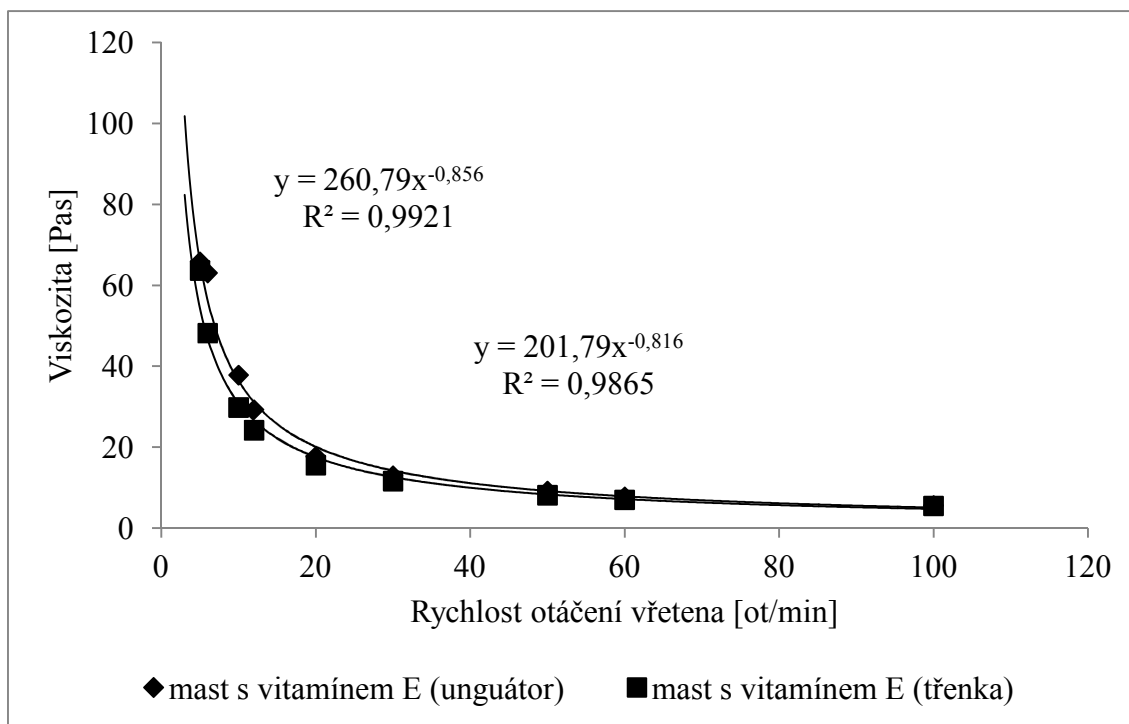
Obr. 12: Linearizace závislosti viskozity na rychlosti otáčení vřetena - Schmiedenova pasta



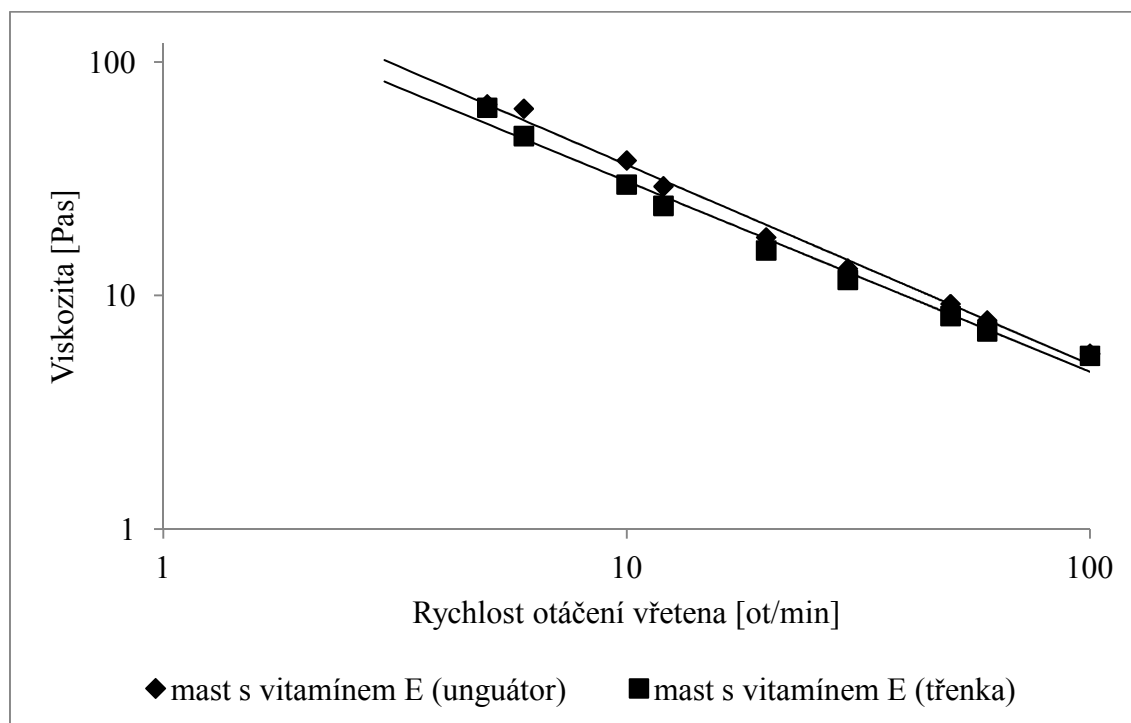
Tab. 13: Zdánlivá dynamická viskozita - Mast s vitamínem E

| vřeteno 7 ot/min | Zdánlivá dynamická viskozita [mPa·s] | | | | | | | |
|---------------------|--------------------------------------|----------|----------|--------|-------------------|----------|----------|--------|
| | Příprava v Unguátoru | | | | Příprava v třence | | | |
| | měření 1 | měření 2 | měření 3 | průměr | měření 1 | měření 2 | měření 3 | průměr |
| 5 | 54400 | 67200 | 76000 | 65867 | 55200 | 64000 | 72000 | 63733 |
| 6 | 66000 | 54000 | 69300 | 63100 | 42000 | 48700 | 54000 | 48233 |
| 10 | 36800 | 32000 | 44800 | 37867 | 25200 | 31200 | 33200 | 29867 |
| 12 | 28000 | 25300 | 34700 | 29333 | 20700 | 25000 | 27000 | 24233 |
| 20 | 15400 | 16000 | 21800 | 17733 | 13400 | 16200 | 17200 | 15600 |
| 30 | 11600 | 11900 | 15600 | 13033 | 10300 | 11900 | 12800 | 11667 |
| 50 | 8400 | 8400 | 10800 | 9200 | 7200 | 8100 | 9200 | 8167 |
| 60 | 7240 | 7130 | 9100 | 7823 | 6200 | 7000 | 7870 | 7023 |
| 100 | 5300 | 5200 | 6400 | 5633 | 5800 | 5000 | 5760 | 5520 |

Obr. 13: Pokles viskozity v závislosti na rostoucí rychlosti otáčení vřetena - Mast s vitamínem E



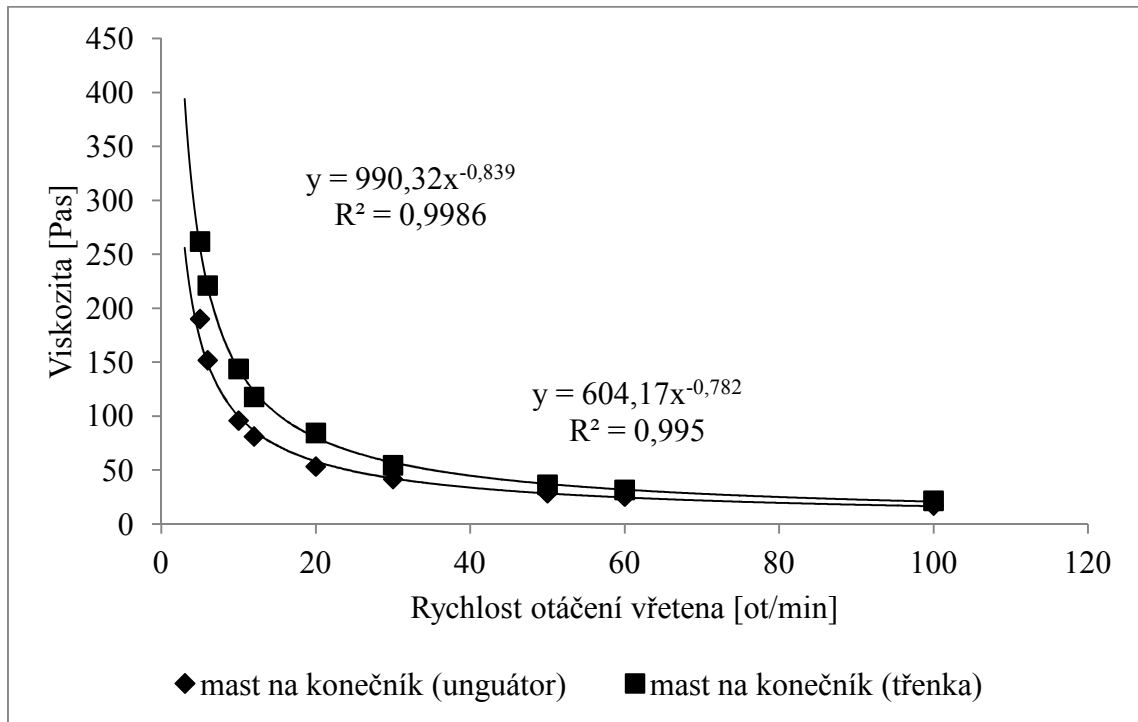
Obr. 14: : Linearizace závislosti viskozity na rychlosti otáčení vřetena – Mast s vitamínem E



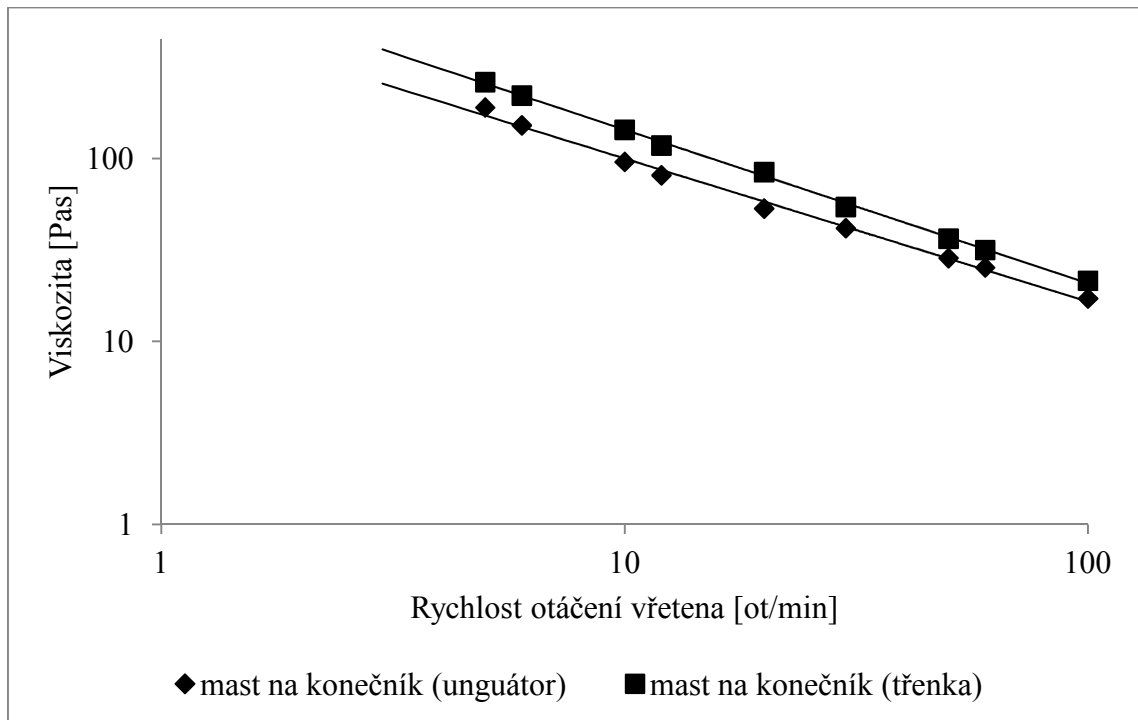
Tab. 14: Zdánlivá dynamická viskozita - Mast na konečník

| vř. 7 ot/min | Zdánlivá dynamická viskozita [mPa·s] | | | | | | | |
|-----------------|--------------------------------------|----------|----------|--------|-------------------|----------|----------|--------|
| | Příprava v Unguátoru | | | | Příprava v třence | | | |
| | měření 1 | měření 2 | měření 3 | průměr | měření 1 | měření 2 | měření 3 | průměr |
| 5 | 192000 | 194400 | 184000 | 190133 | 264000 | 240000 | 281600 | 261867 |
| 6 | 158700 | 150000 | 146700 | 151800 | 212700 | 228700 | 222000 | 221133 |
| 10 | 100000 | 94400 | 93200 | 95867 | 134000 | 153200 | 144000 | 143733 |
| 12 | 82300 | 76000 | 85000 | 81100 | 109000 | 125700 | 118700 | 117800 |
| 20 | 56000 | 49200 | 54600 | 53267 | 96600 | 76200 | 80400 | 84400 |
| 30 | 44700 | 39100 | 41100 | 41633 | 49700 | 55200 | 58400 | 54433 |
| 50 | 29680 | 28300 | 27760 | 28580 | 33300 | 37040 | 39100 | 36480 |
| 60 | 27000 | 24800 | 24330 | 25377 | 28600 | 32800 | 33530 | 31643 |
| 100 | 18360 | 17040 | 16200 | 17200 | 19500 | 22200 | 22800 | 21500 |

Obr. 15: Pokles viskozity v závislosti na rostoucí rychlosti otáčení vřetena - Mast na konečník



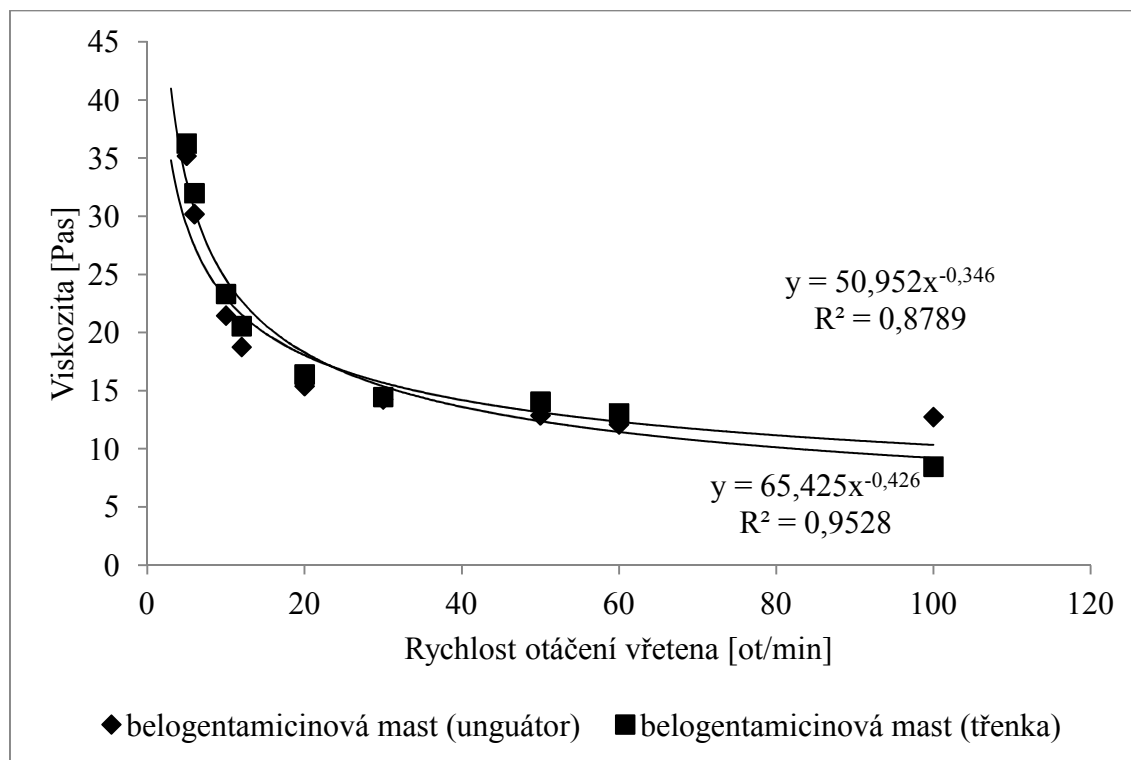
Obr. 16: : Linearizace závislosti viskozity na rychlosti otáčení vřetena - Mast na konečník



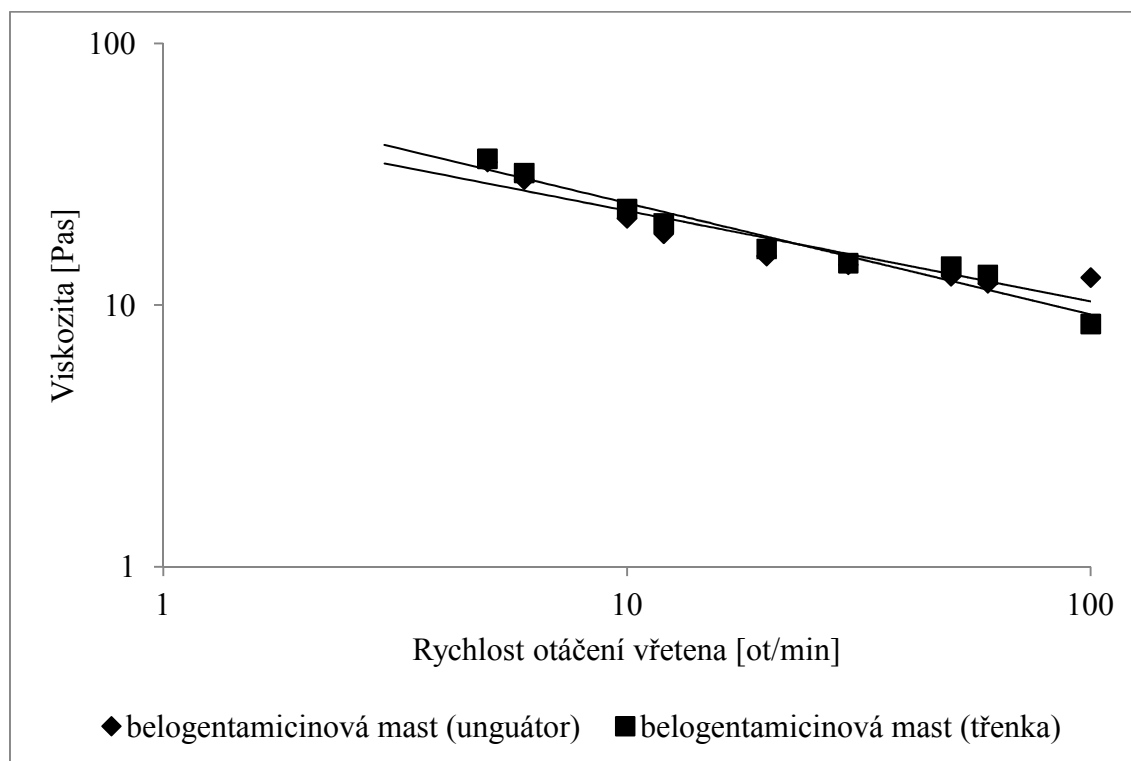
Tab. 15: Zdánlivá dynamická viskozita - Belogentamicinová mast

| vř. 7 ot/min | Zdánlivá dynamická viskozita [mPa·s] | | | | | | | |
|-----------------|--------------------------------------|----------|----------|--------|-------------------|----------|----------|--------|
| | Příprava v Unguátoru | | | | Příprava v třence | | | |
| | měření 1 | měření 2 | měření 3 | průměr | měření 1 | měření 2 | měření 3 | průměr |
| 5 | 28000 | 40000 | 37600 | 35200 | 32800 | 37600 | 38400 | 36267 |
| 6 | 22000 | 33300 | 35300 | 30200 | 29300 | 36000 | 30700 | 32000 |
| 10 | 18800 | 21600 | 24000 | 21467 | 22800 | 25200 | 22000 | 23333 |
| 12 | 17300 | 18700 | 20300 | 18767 | 20300 | 21700 | 19700 | 20567 |
| 20 | 15400 | 15000 | 15800 | 15400 | 15600 | 17200 | 16400 | 16400 |
| 30 | 15500 | 13600 | 13700 | 14267 | 15200 | 13500 | 14700 | 14467 |
| 50 | 14560 | 12320 | 11760 | 12880 | 13920 | 14160 | 14100 | 14060 |
| 60 | 13300 | 12200 | 10800 | 12100 | 10670 | 15130 | 13400 | 13067 |
| 100 | 10360 | 14400 | 13500 | 12753 | 6720 | 9800 | 8900 | 8473 |

Obr. 17: Pokles viskozity v závislosti na rostoucí rychlosti otáčení vřetena - Belogentamicinová mast



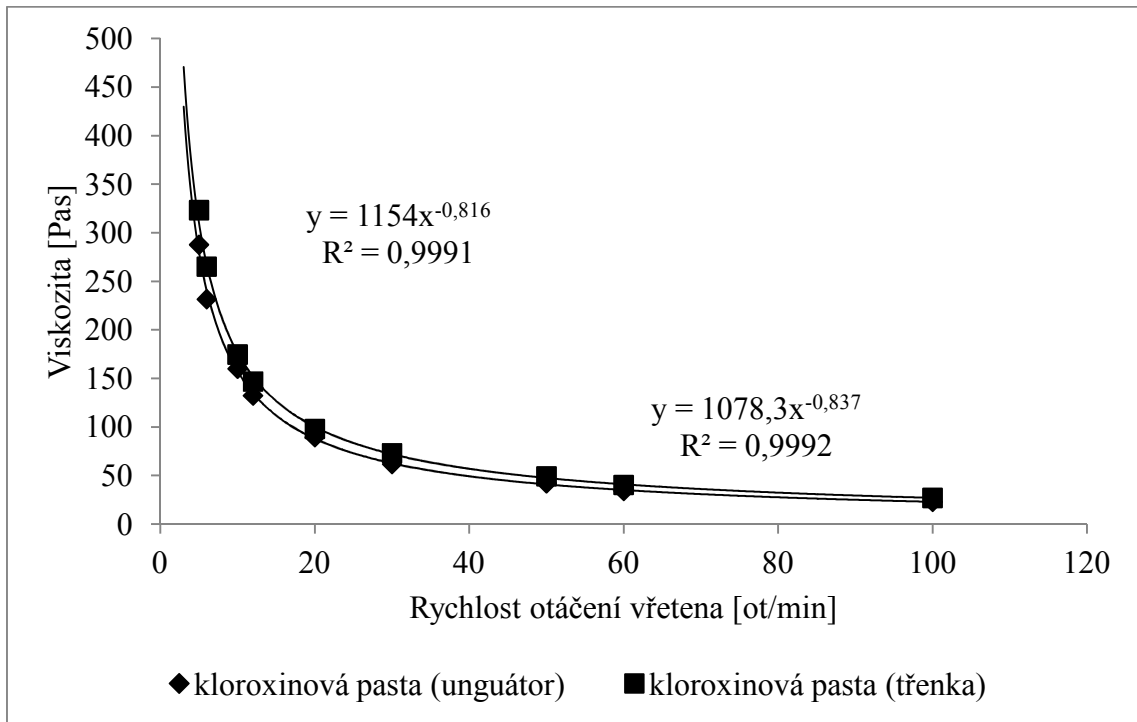
Obr. 18: Linearizace závislosti viskozity na rychlosti otáčení vřetena - Belogentamicinová mast



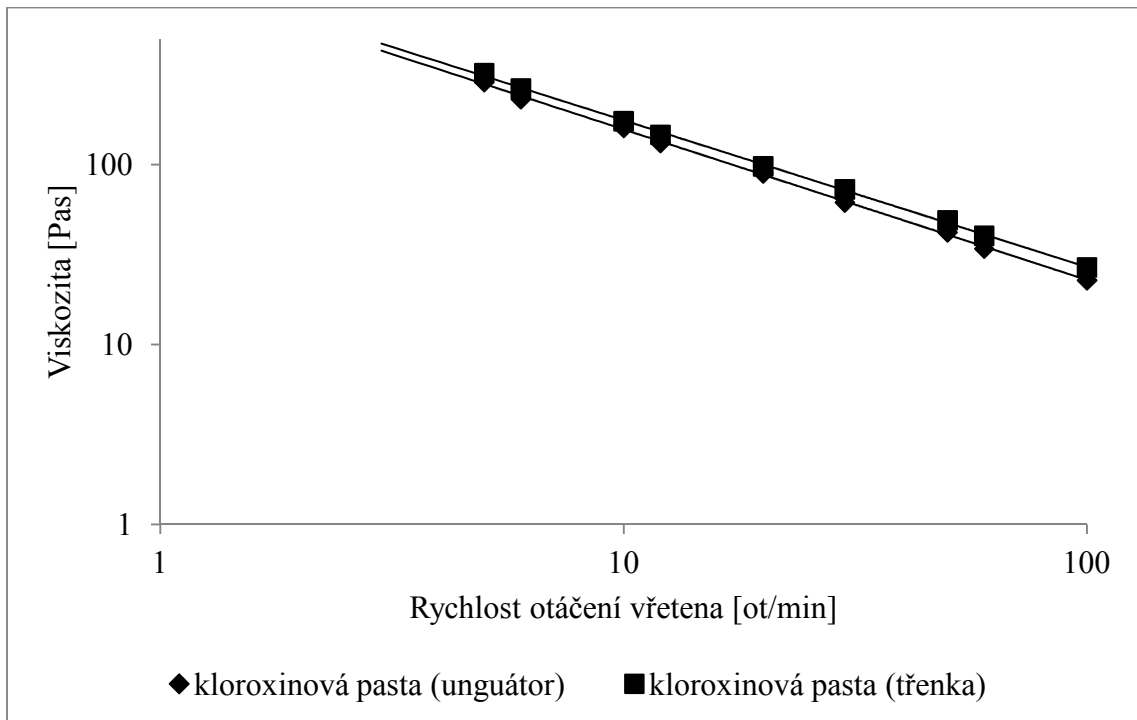
Tab. 16: Zdánlivá dynamická viskozita - Kloroxinová pasta

| vř. 7 ot/min | Zdánlivá dynamická viskozita [mPa·s] | | | | | | | |
|-----------------|--------------------------------------|----------|----------|--------|-------------------|----------|----------|--------|
| | Příprava v Unguátoru | | | | Příprava v třence | | | |
| | měření 1 | měření 2 | měření 3 | průměr | měření 1 | měření 2 | měření 3 | průměr |
| 5 | 280000 | 289600 | 293600 | 287733 | 342400 | 312000 | 315200 | 323200 |
| 6 | 218000 | 236000 | 240700 | 231567 | 266700 | 283300 | 245300 | 265100 |
| 10 | 172400 | 153600 | 154000 | 160000 | 187200 | 167200 | 169200 | 174533 |
| 12 | 136700 | 126000 | 134300 | 132333 | 154700 | 140700 | 145000 | 146800 |
| 20 | 90600 | 80600 | 97000 | 89400 | 98800 | 95200 | 99800 | 97933 |
| 30 | 63500 | 55500 | 66300 | 61767 | 76900 | 68300 | 73700 | 72967 |
| 50 | 42600 | 35900 | 47800 | 42100 | 52700 | 45400 | 49400 | 49167 |
| 60 | 35400 | 30700 | 36400 | 34167 | 39600 | 38600 | 42600 | 40267 |
| 100 | 23000 | 20800 | 24600 | 22800 | 24600 | 26400 | 29700 | 26900 |

Obr. 19: Pokles viskozity v závislosti na rostoucí rychlosti otáčení vřetena - Kloroxinová pasta



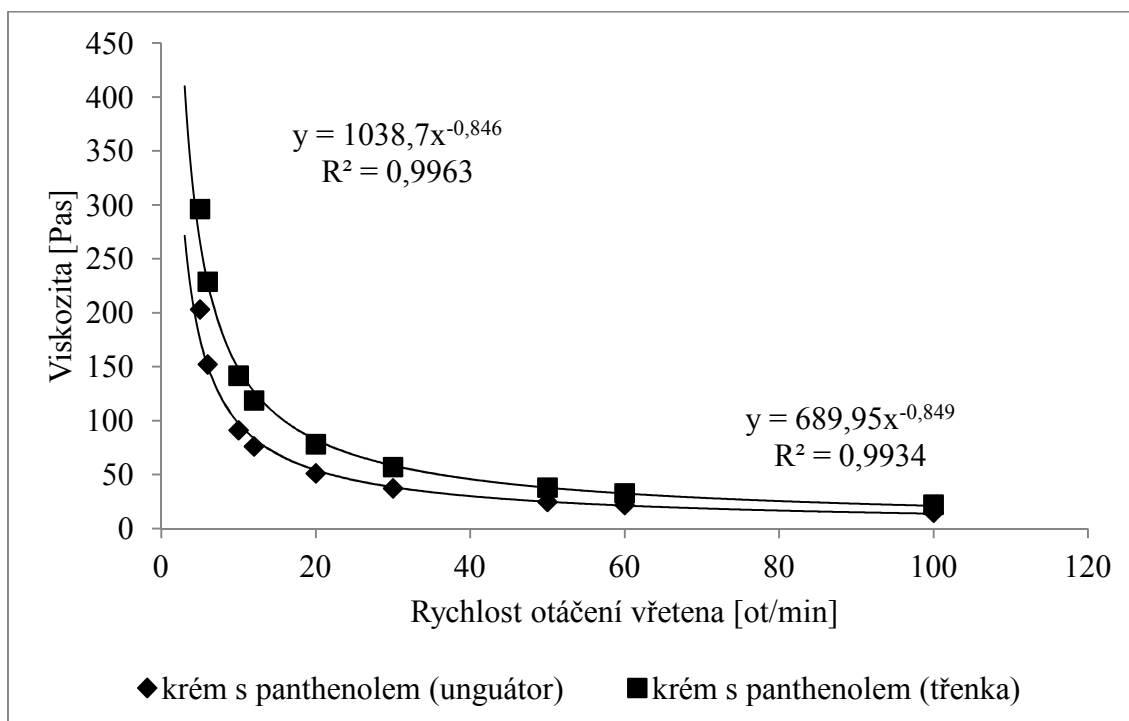
Obr. 20: : Linearizace závislosti viskozity na rychlosti otáčení vřetena - Kloroxinová pasta



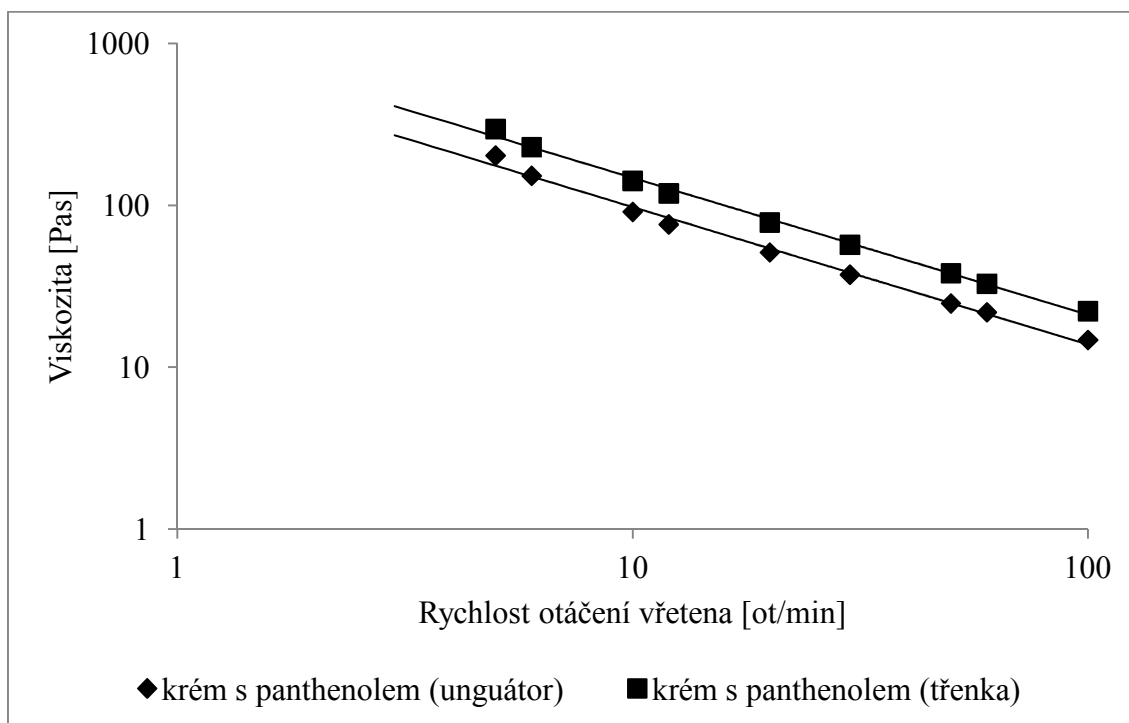
Tab. 17: Zdánlivá dynamická viskozita - Krém s panthenolem

| vř. 7 ot/min | Zdánlivá dynamická viskozita [mPa·s] | | | | | | | |
|-----------------|--------------------------------------|----------|----------|--------|-------------------|----------|----------|--------|
| | Příprava v Unguátoru | | | | Příprava v třence | | | |
| | měření 1 | měření 2 | měření 3 | průměr | měření 1 | měření 2 | měření 3 | průměr |
| 5 | 196000 | 196700 | 216800 | 203167 | 305600 | 292800 | 290400 | 296267 |
| 6 | 150000 | 154700 | 152000 | 152233 | 219300 | 228700 | 238700 | 228900 |
| 10 | 92800 | 88000 | 92800 | 91200 | 130800 | 142800 | 152000 | 141867 |
| 12 | 82300 | 71000 | 75300 | 76200 | 106300 | 122300 | 127700 | 118767 |
| 20 | 54200 | 45400 | 54000 | 51200 | 68800 | 83800 | 82400 | 78333 |
| 30 | 40000 | 33600 | 38300 | 37300 | 49600 | 61900 | 59700 | 57067 |
| 50 | 26700 | 22100 | 25600 | 24800 | 33600 | 40880 | 39800 | 38093 |
| 60 | 23600 | 19070 | 22900 | 21857 | 29270 | 35200 | 33900 | 32790 |
| 100 | 16080 | 12800 | 15300 | 14727 | 20080 | 23600 | 23000 | 22227 |

Obr. 21: Pokles viskozity v závislosti na rostoucí rychlosti otáčení vřetena - Krém s panthenolem



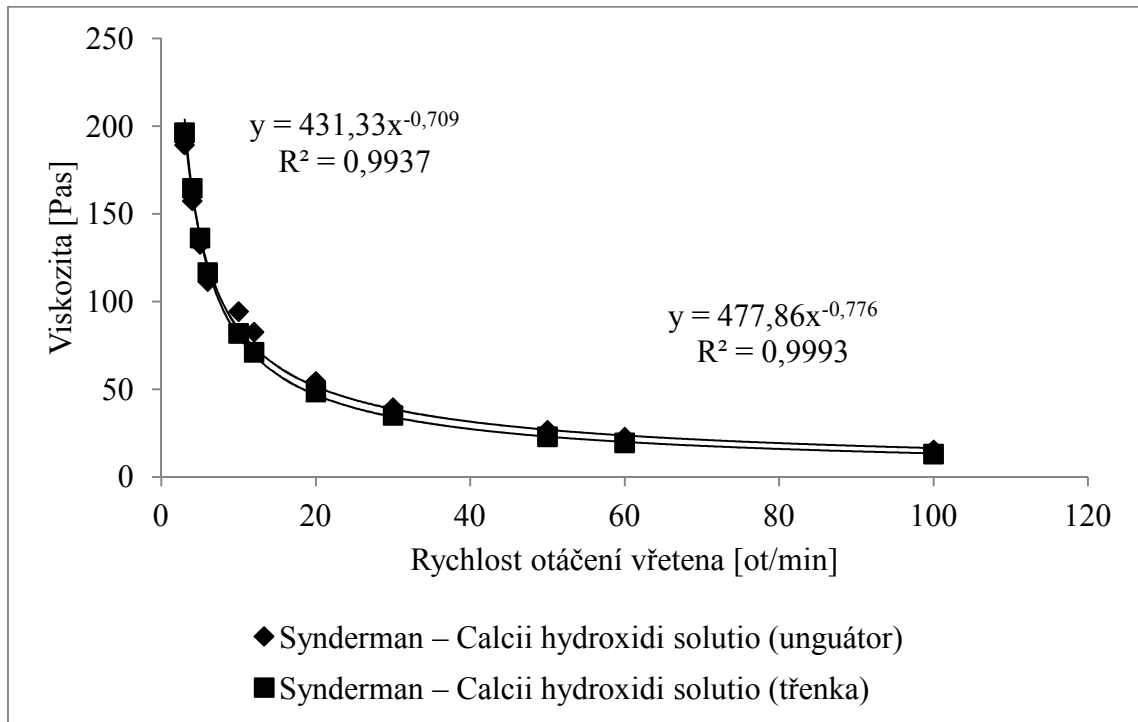
Obr. 22: Linearizace závislosti viskozity na rychlosti otáčení vřetena - Krém s panthenolem



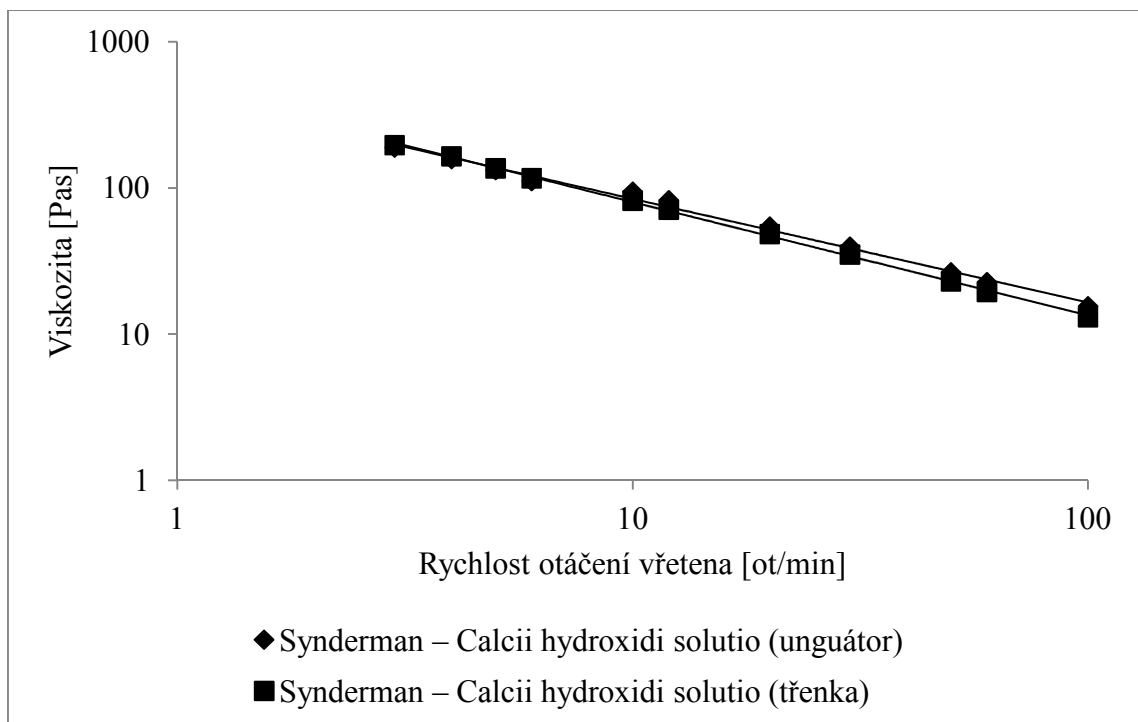
Tab. 18: Zdánlivá dynamická viskozita – krém Synderman – Calcii hydroxidi solutio

| vř. 7 ot/min | Zdánlivá dynamická viskozita [mPa·s] | | | | | | | |
|-----------------|--------------------------------------|----------|----------|--------|-------------------|----------|----------|--------|
| | Příprava v Unguátoru | | | | Příprava v třence | | | |
| | měření 1 | měření 2 | měření 3 | průměr | měření 1 | měření 2 | měření 3 | průměr |
| 3 | 188000 | 184000 | 196000 | 189333 | 196000 | 201000 | 192000 | 196333 |
| 4 | 157000 | 151000 | 164000 | 157333 | 160000 | 171000 | 163000 | 164667 |
| 5 | 130400 | 128000 | 139200 | 132533 | 128800 | 136000 | 144000 | 136267 |
| 6 | 109300 | 108000 | 116700 | 111333 | 110000 | 114700 | 125300 | 116667 |
| 10 | 92000 | 91000 | 100000 | 94333 | 77200 | 82000 | 86400 | 81867 |
| 12 | 81300 | 79700 | 86700 | 82567 | 67300 | 71300 | 74700 | 71100 |
| 20 | 54000 | 52400 | 57200 | 54533 | 46200 | 48200 | 50800 | 48400 |
| 30 | 39200 | 38100 | 41500 | 39600 | 33900 | 34400 | 36800 | 35033 |
| 50 | 26240 | 25600 | 27760 | 26533 | 22400 | 22480 | 24000 | 22960 |
| 60 | 22330 | 21930 | 23800 | 22687 | 19070 | 18900 | 20470 | 19480 |
| 100 | 15240 | 14960 | 16280 | 15493 | 12720 | 12560 | 13890 | 13057 |

Obr. 23: Pokles viskozity v závislosti na rostoucí rychlosti otáčení vřetena - krém Synderman – Calcii hydroxidi solutio



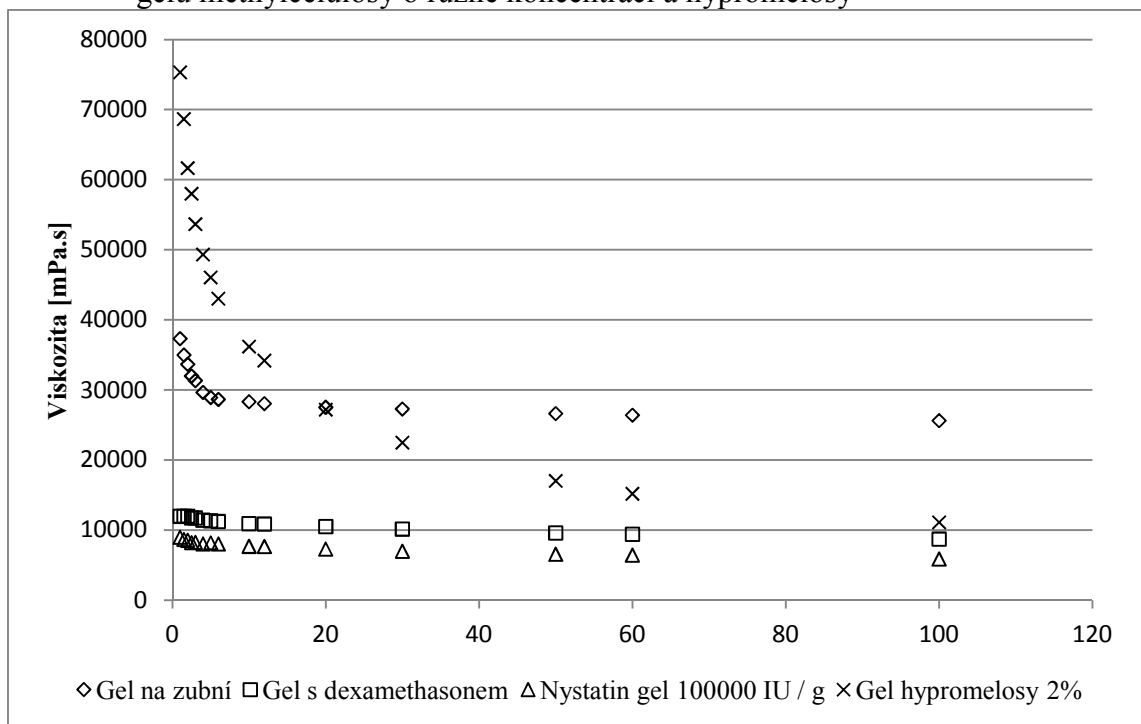
Obr. 24: Linearizace závislosti viskozity na rychlosti otáčení vřetena - krém Synderman – Calcii hydroxidi solutio



Tab. 19: Zdánlivá dynamická viskozita gelů derivátů celulosy

| vřeteno 7 ot/min | Zdánlivá dynamická viskozita [mPa·s] | | | |
|------------------------|--------------------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | Gel na zubní | Gel s dexamethasonem | Nystatin gel 10000IU/g | Gel hypromelosity 2 % |
| 1 | 37333 | 12000 | 9000 | 69000 |
| 1,5 | 35000 | 12000 | 8700 | 62233 |
| 2 | 33667 | 12000 | 8567 | 59333 |
| 2,5 | 32000 | 11733 | 8233 | 56267 |
| 3 | 31333 | 11733 | 8267 | 53333 |
| 4 | 29667 | 11433 | 8033 | 49200 |
| 5 | 28933 | 11333 | 8200 | 45933 |
| 6 | 28667 | 11233 | 8033 | 43100 |
| 10 | 28333 | 10933 | 7700 | 35133 |
| 12 | 28067 | 10867 | 7677 | 32527 |
| 20 | 27533 | 10517 | 7317 | 25583 |
| 30 | 27300 | 10170 | 7010 | 20657 |
| 50 | 26640 | 9607 | 6573 | 15447 |
| 60 | 26423 | 9420 | 6450 | 13790 |
| 100 | 25627 | 8720 | 5897 | 9937 |

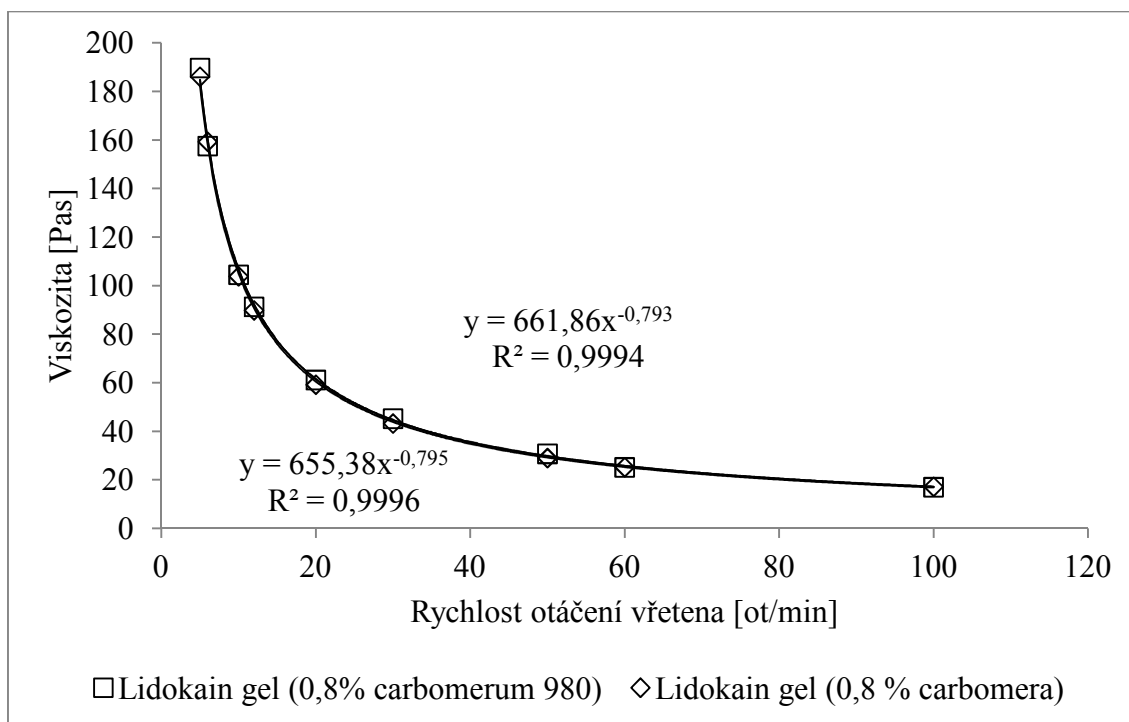
Obr. 25: Pokles viskozity v závislosti na rostoucí rychlosti otáčení vřetena – porovnání gelů methylcelulosity o různé koncentraci a hypromelosity



Tab. 20: Zdánlivá dynamická viskozita gelů karbomerů

| vřeteno 7 ot/min | Indogel (1% Carbomera) | Lidokain gel (0,8% Carbomerum 980) | Lidokain gel (0,8% Carbomera) |
|---------------------|---------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| 5 | - | 189733 | 186133 |
| 6 | - | 157567 | 159333 |
| 10 | 133867 | 104533 | 103867 |
| 12 | 82233 | 91333 | 89867 |
| 20 | 75800 | 61200 | 59267 |
| 30 | 54867 | 45267 | 43267 |
| 50 | 36587 | 30773 | 29040 |
| 60 | - | 25200 | 25243 |
| 100 | - | 17027 | 17227 |

Obr. 26: Porovnání reologického chování 0,8 % karbomerových gelů připravených ze surovin dodaných pod různým názvem



Tab. 21: Stanovení zdánlivé viskozity methylcelulosy dle ČL 2009

| | | |
|---------------------------------|---|-----------|
| Surovina | Methylcellulosum | |
| Viskozita deklarovaná výrobcem | neudána | |
| Požadavek ČL 2011 | 80 % - 120 % hodnoty deklarované výrobcem | |
| Hustota | 1,0296 g.cm ⁻³ | |
| Konstanta viskozimetru <i>K</i> | 0,2994 mm ² .s ⁻² | |
| Čas průtoku | 627,8 s | Ø 632,5 s |
| | 636,6 s | |
| | 633,0 s | |
| Kinematická viskozita <i>v</i> | 189,3 mm ² .s ⁻¹ | |
| Dynamická viskozita η | 194,9 mPa.s | |

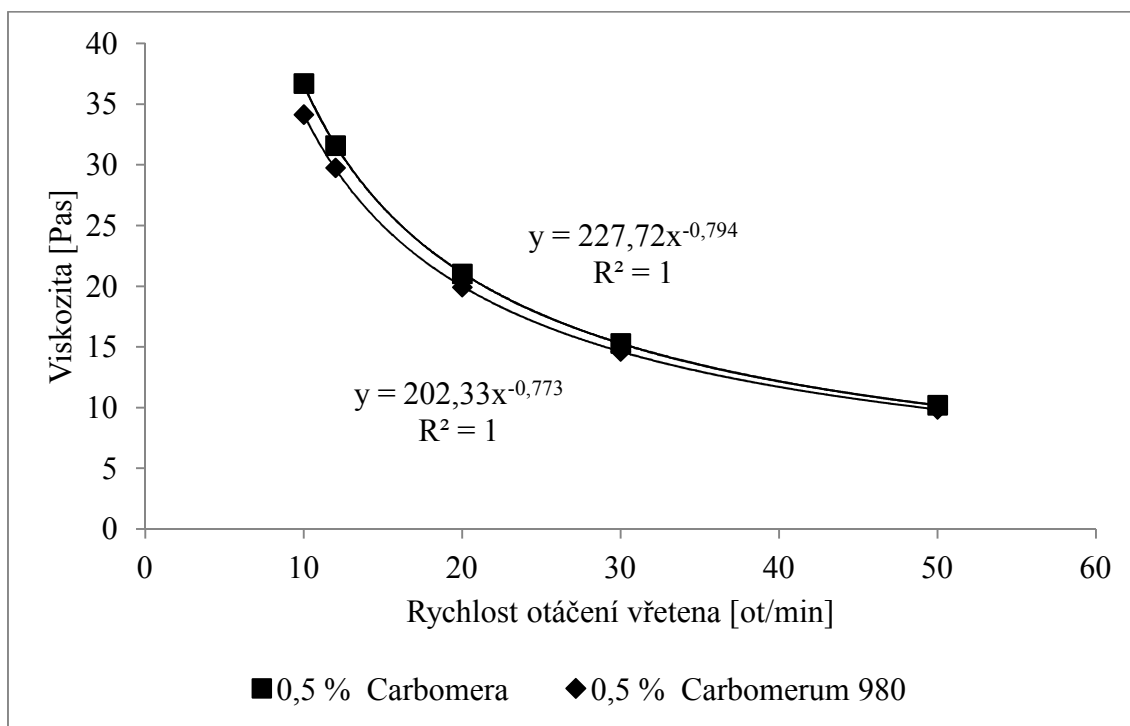
Tab. 22: Stanovení zdánlivé viskozity hypromelosy dle ČL 2009

| | | | |
|--------------------------------|--|------------|------------|
| Surovina | Hypromellosum | | |
| Viskozita deklarovaná výrobcem | 4437 mPa.s | | |
| Požadavek ČL 2011 | 75 % - 140 % hodnoty deklarované výrobcem tj. 3328 - 6212mPa.s | | |
| Podmínky měření | Brookfield Digital Viscometer RVDV-E Vřeteno RV 4 Rychlost rotace vřetena 6 RPM Teplota měření 20 °C Koncentrace 2 % ve vodě | | |
| Naměřené hodnoty: | 4450 mPa.s | 4360 mPa.s | 4500 mPa.s |
| průměr: | 4436 mPa.s | | |
| Výsledek: | VYHOVUJE | | |

Tab. 23: Zdánlivá viskozita 0,5% gelů karbomerů

| vř. 6 ot/min | Carbomera | | | | Carbomerum 980 | | | |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| | měření 1 | měření 2 | měření 3 | Ø | měření 1 | měření 2 | měření 3 | Ø |
| 10 | 36300 | 37000 | 36800 | 36700 | 33900 | 34300 | 34200 | 34133 |
| 12 | 31420 | 32000 | 31330 | 31583 | 29670 | 29830 | 29750 | 29750 |
| 20 | 20800 | 21200 | 21050 | 21017 | 19850 | 20000 | 19900 | 19917 |
| 30 | 15070 | 15430 | 15370 | 15290 | 14570 | 14670 | 14600 | 14613 |
| 50 | 10080 | 10280 | 10240 | 10200 | 9820 | 9900 | 9860 | 9860 |

Obr. 27: Poklesu viskozity gelů karbomerů v závislosti na rostoucí rychlosti otáčení vřetena



8.2 Výsledky testů adheze

Tab. 24: Doba adheze gelu prokainového / framykoinového agaru

| čas | A | MM (mg/ml) | MM % | kumulativní % |
|--------|--------|------------|-------|---------------|
| 5 min | 0,3326 | 0,0795 | 7,95 | 7,95 |
| 10 min | 0,6749 | 0,1594 | 15,94 | 23,89 |
| 15 min | 0,7689 | 0,1814 | 18,14 | 42,03 |
| 30 min | 0,8099 | 0,1910 | 19,10 | 61,13 |

Tab. 25: Doba adheze hypromelosy 2 % gelu

| čas | A | MM (mg/ml) | MM % | kumulativní % |
|--------|--------|------------|-------|---------------|
| 5 min | 0,3193 | 0,0764 | 7,64 | 7,64 |
| 10 min | 0,2338 | 0,0564 | 5,64 | 13,27 |
| 15 min | 0,3883 | 0,0925 | 9,25 | 22,52 |
| 30 min | 1,8802 | 0,4411 | 44,11 | 66,63 |

Tab. 26: Doba adheze Nystatin gelu 100000 IU/g

| čas | A | MM (mg/ml) | MM % | kumulativní % |
|--------|--------|------------|------|---------------|
| 5 min | 0,1257 | 0,0311 | 3,11 | 3,11 |
| 10 min | 0,0758 | 0,0195 | 1,95 | 5,06 |
| 15 min | 0,2372 | 0,0572 | 5,72 | 10,78 |
| 30 min | 0,2191 | 0,0529 | 5,29 | 16,07 |

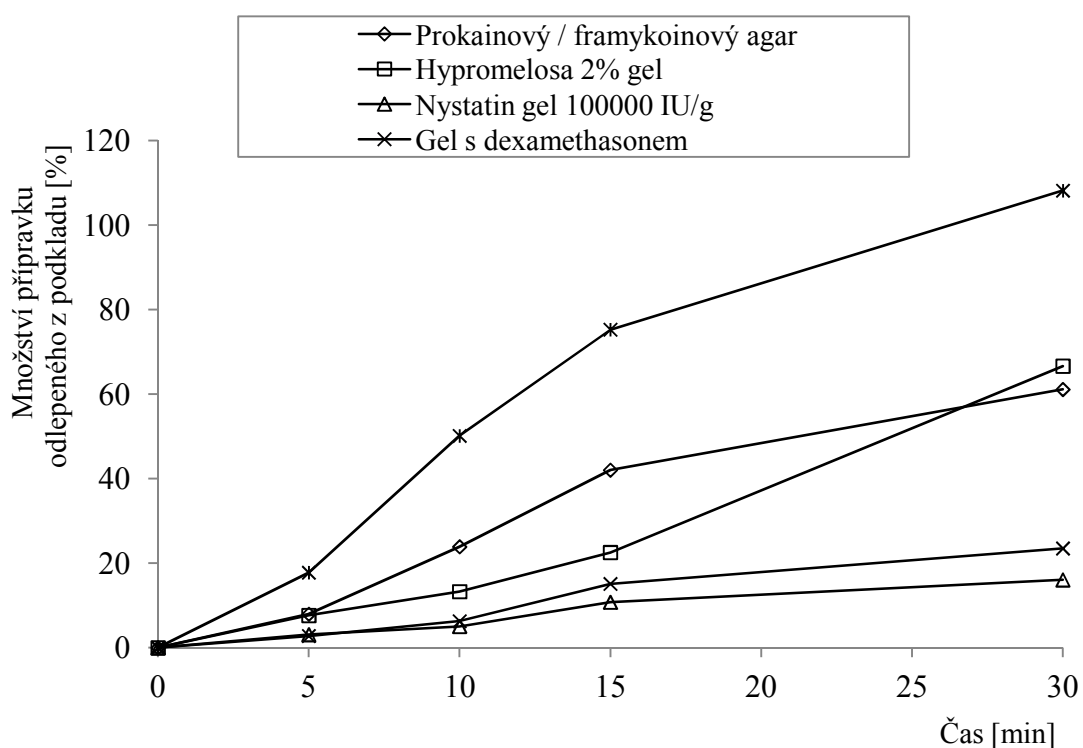
Tab. 27: Doba adheze Gelu s dexamethasonem

| čas | A | MM (mg/ml) | MM % | kumulativní % |
|--------|--------|------------|------|---------------|
| 5 min | 0,1115 | 0,0278 | 2,78 | 2,78 |
| 10 min | 0,1430 | 0,0352 | 3,52 | 6,30 |
| 15 min | 0,3698 | 0,0882 | 8,82 | 15,11 |
| 30 min | 0,3513 | 0,0838 | 8,38 | 23,50 |

Tab. 28: Doba adheze Prokain želatiny

| čas | A | ředění | MM (mg/ml) | MM % | kumulativní % |
|--------|--------|--------|------------|-------|---------------|
| 5 min | 0,3727 | 2 | 0,1777 | 17,77 | 17,77 |
| 10 min | 0,6855 | 2 | 0,3238 | 32,38 | 50,15 |
| 15 min | 0,5301 | 2 | 0,2512 | 25,12 | 75,27 |
| 30 min | 0,6964 | 2 | 0,3289 | 32,89 | 108,16 |

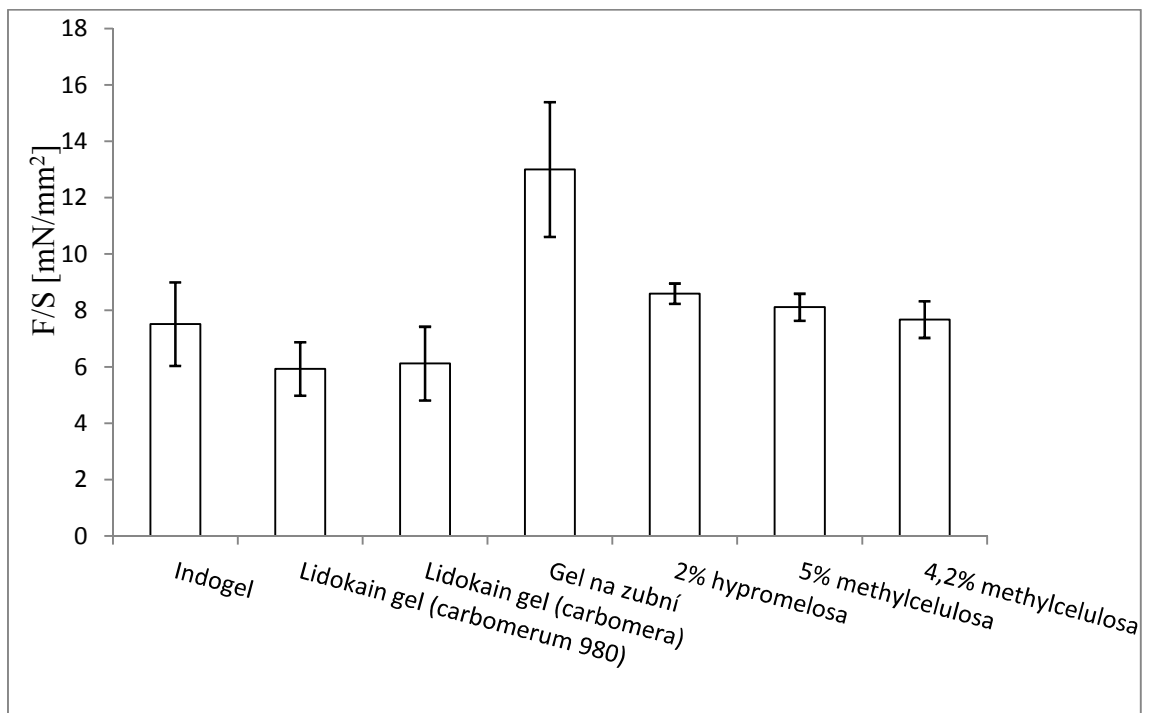
Obr. 28: Srovnání adhezivitu gelů pro aplikaci do dutiny ústní



Tab. 29: Adhezivita gelů testovaná metodou II – vyjádřená jako síla potřebná k odtržení gelu od podkladu, vztažená k adhezivní ploše

| | Indogel (1% carbomera) | Lidokain gel (0,8% carbomerum 980) | Lidokain gel (0,8% carbomera) | 5% methylcelulosa | Gel na zubní (9% methylcelulosa) | 2% hypromelosa | Nystatin gel (4,2% methylcelulosa) |
|---------------|--|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------|---------------------------------------|
| Měření | Adhezivní síla vztažená k adhezivní ploše F/S [mN/mm ²] | | | | | | |
| 1 | 8,92 | 5,2 | 4,04 | 7,37 | 8,12 | 9,28 | 7,34 |
| 2 | 9,37 | 5,45 | 4,43 | 8,47 | 10,88 | 8,44 | 7,53 |
| 3 | 8,64 | 5,24 | 4,98 | 8,84 | 11,12 | 8,47 | 7,65 |
| 4 | 8,15 | 5,11 | 5,37 | 8,58 | 13,81 | 8,70 | 7,73 |
| 5 | 8,00 | 5,98 | 6,44 | 8,13 | 14,62 | 8,61 | 8,68 |
| 6 | 7,47 | 5,96 | 7,37 | 7,91 | 12,57 | 8,35 | 6,93 |
| 7 | 7,68 | 5,15 | 6,81 | 7,75 | 13,91 | 8,02 | 7,07 |
| 8 | 4,94 | 5,99 | 6,8 | 7,65 | 14,31 | 8,32 | 8,03 |
| 9 | 5,25 | 7,46 | 7,22 | 7,90 | 15,43 | 8,85 | 7,08 |
| 10 | 6,82 | 7,71 | 7,55 | 8,54 | 15,77 | 8,95 | 8,81 |
| Průměr | 7,52 | 5,93 | 6,12 | 8,12 | 13,05 | 8,60 | 7,68 |
| Sm. odchylka | 1,48 | 0,95 | 1,31 | 0,48 | 2,39 | 0,36 | 0,65 |

Obr. 29: Srovnání síly adheze gelů



8.3 Měření viskozity na Ubbelohdeho kapilárním viskozimetru

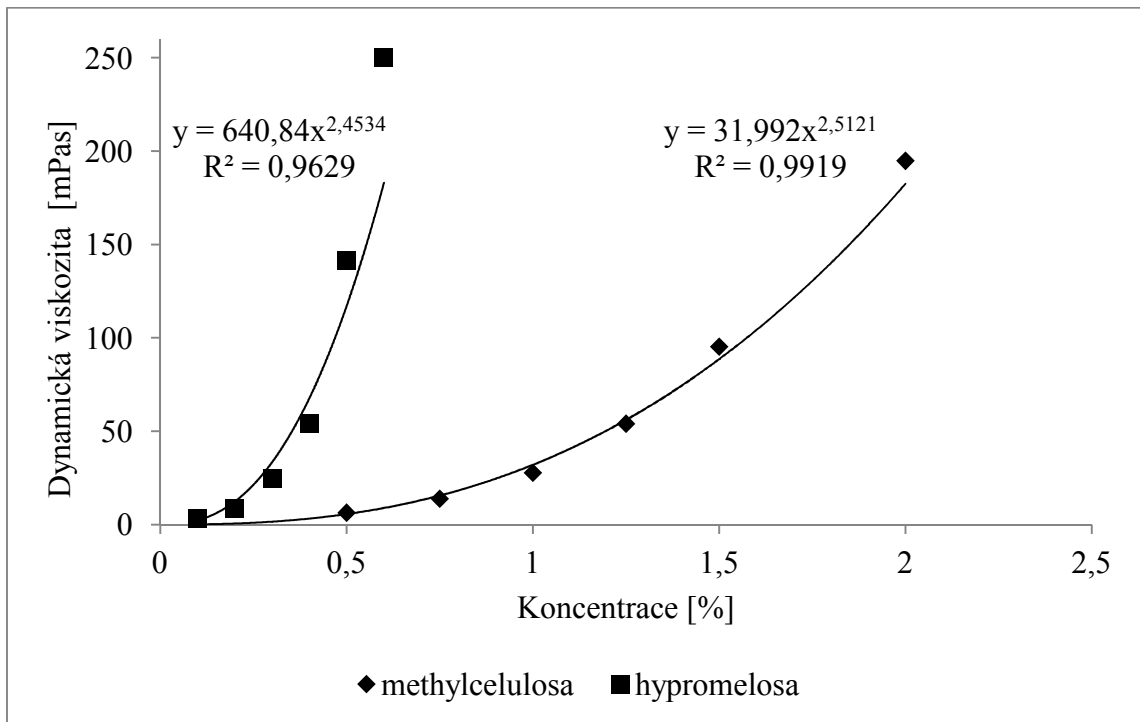
Tab. 30: Viskozita roztoků methylcelulosy

| Vzorek | Hustota [$\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$] | Konstanta viskozimetru K [$\text{mm}^2\cdot\text{s}^{-2}$] | Čas [s] | Kinematická viskozita ν [$\text{mm}^2\cdot\text{s}^{-1}$] | Dynamická viskozita η [mPa.s] |
|-----------------------------|---|---|---------|--|---------------------------------------|
| Methylcelulosa 0,5% roztok | 1,0103 | 0,010219 | 626,43 | 6,41 | 6,48 |
| | | | 628,60 | | |
| | | | 627,84 | | |
| Methylcelulosa 0,75% roztok | 1,0122 | 0,0999 | 136,86 | 13,74 | 13,91 |
| | | | 137,74 | | |
| | | | 137,94 | | |
| Methylcelulosa 1% roztok | 1,0130 | 0,0999 | 273,66 | 27,46 | 27,81 |
| | | | 275,76 | | |
| | | | 275,12 | | |
| Methylcelulosa 1,25% roztok | 1,0140 | 0,2994 | 178,22 | 53,39 | 54,14 |
| | | | 178,07 | | |
| | | | 178,72 | | |
| Methylcelulosa 1,5% roztok | 1,0151 | 0,2994 | 313,69 | 94,02 | 95,44 |
| | | | 314,54 | | |
| | | | 313,89 | | |
| Methylcelulosa 2% roztok | 1,0296 | 0,2994 | 627,7 | 189,34 | 194,94 |
| | | | 636,53 | | |
| | | | 632,98 | | |

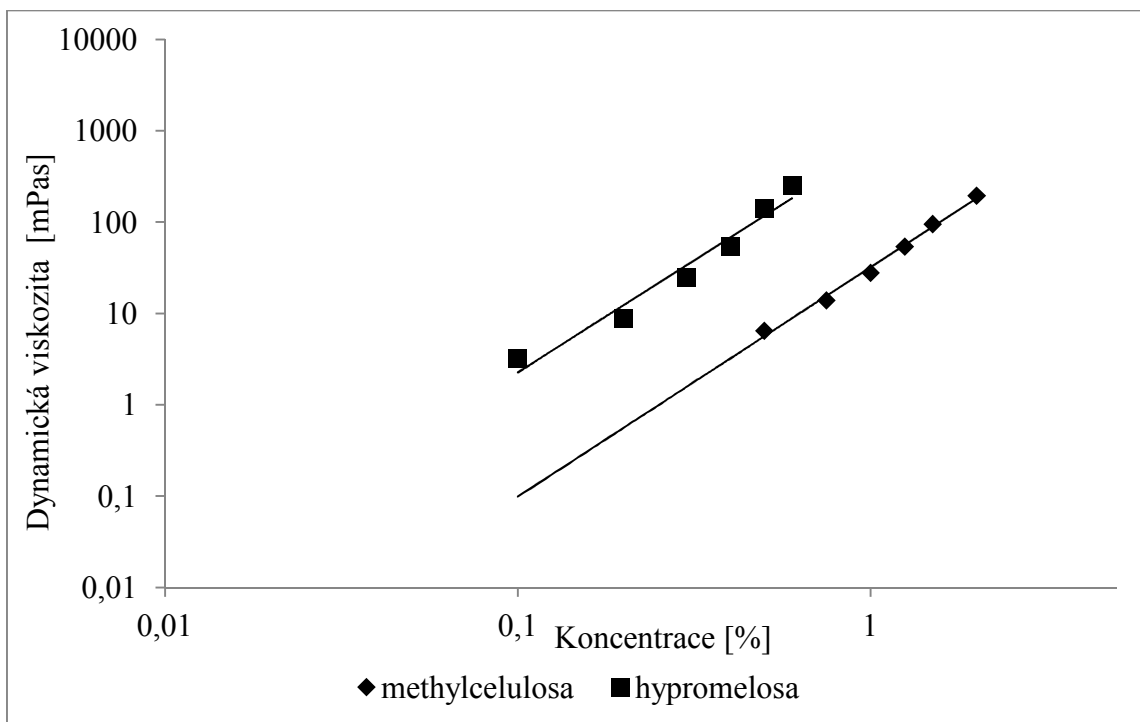
Tab. 31: Viskozita roztoků roztoků hypromelosy

| Vzorek | Hustota [g.cm ⁻³] | Konstanta viskozimetru K [mm ² .s ²] | Čas [s] | Kinematická viskozita ν [mm ² .s ⁻¹] | Dynamická viskozita η [mPa.s] |
|-------------------------|-------------------------------|--|---------|--|----------------------------------|
| Hypromelosa 0,1% roztok | 1,0108 | 0,010219 | 312,44 | 3,18 | 3,21 |
| | | | 309,91 | | |
| | | | 309,81 | | |
| Hypromelosa 0,2% roztok | 1,0110 | 0,0999 | 87,73 | 8,73 | 8,83 |
| | | | 87,55 | | |
| | | | 86,97 | | |
| Hypromelosa 0,3% roztok | 1,0113 | 0,0999 | 244,91 | 24,46 | 24,74 |
| | | | 244,72 | | |
| | | | 244,89 | | |
| Hypromelosa 0,4% roztok | 1,0116 | 0,3001 | 178,81 | 53,77 | 54,40 |
| | | | 179,26 | | |
| | | | 179,45 | | |
| Hypromelosa 0,5% roztok | 1,0120 | 0,2994 | 466,45 | 139,88 | 141,55 |
| | | | 467,48 | | |
| | | | 467,66 | | |
| Hypromelosa 0,6% roztok | 1,0125 | 0,999 | 247,11 | 247,02 | 250,10 |
| | | | 246,54 | | |
| | | | 248,16 | | |

Obr. 30: Obr.: Závislost viskozity na koncentraci methylcelulosy a hypromelosy



Obr. 31: Linearizace závislosti viskozity na koncentraci methylcelulosy a hypromelosy



8.4 Rozpad dávkovaných gelů k aplikaci do dutiny ústní

Tab. 32: Doba rozpadu kuliček z gelu agaru a želatiny

| Složení gelu | Průměrná Hmotnost kuličky [g] | Průměrná doba rozpadu [min:s] | Hmotnost po ukončení zkoušky g] |
|--|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Agar 1,35 % Aqua conservans 48,65 % Sirupus simplex 50,0 % | 3,50 | > 60:00 | 3,39 |
| Agar 1,35 % Aqua conservans 48,65 % Sirupus aurantii 50,0 % | 3,55 | > 60:00 | 3,33 |
| Gelatina 12,50 % Aqua purificata 25,0 % Glycerolum 85% ad 100,0 % | 3,38 | 26:33 | 0 |
| Gelatina 7,50 % Sirupus simplex 46,25 % Glycerolum 85 % ad 100,0 % | 4,07 | 18:49 | 0 |
| Gelatina 5,0 % Neosorb 63,30 % Glycerolum 85 % ad 100,0 % | 4,05 | 14:22 | 0 |
| Gelatina 5,0 % Sirupus simplex 31,70 % Glycerolum 85 % ad 100,0 % | 3,93 | 13:30 | 0 |
| Gelatina 7,50 % Saccharinum 0,10 % Aqua purificata 46,15 % Glycerolum 85 % ad 100,0 % | 3,50 | 3:10 | 0 |
| Gelatina 5,0 % Saccharinum 0,10 % Aqua purificata 63,20 % Glycerolum 85 % ad 100,0 % | 3,41 | 2:10 | 0 |

9 DISKUZE

9.1 Komentář k přípravě hodnocených receptur

I přes rozsáhlou hromadnou výrobu přípravků, neztrácí individuálně připravované přípravky své místo v českých lékárnách. Dochází k zavádění nových surovin do distribuce, a tím je umožněno rozšiřovat magistraliter přípravu. Z poslední doby se jedná např. o dexpanthenol, tokoferol, nystatin nebo gentamicin. Nové receptury často publikuje časopis Praktické lékařství v oddíle věnovaném farmaceutické technologii, nebo je nutné v případě požadavku experimentovat.

V lékárně je většina receptur zpracována v podobě technologických předpisů, po podrobnějším přezkoumání by bylo možné některé z nich upravit, případně aktualizovat. U většiny technologických postupů není zohledněno řízené bobtnání methylcelulosity a příprava se tím úměrně prodlužuje.

V případě karbomer, které se standardně připravují v kádince, by bylo vhodné při přípravě upřednostnit třenku s těrku, předejde se tím tvorbě shluků. Příprava karbomerových gelů je problematická právě kvůli vzniku hrudek, v praxi by bylo možné zavedený způsob přípravy (kapitola 6.4) změnit, karbomery připravovat roztíráním suroviny v třence.

V receptuře agarů je historicky zavedeno ředění účinné látky čištěnou vodou, zatímco agar se vaří v konzervační vodě. Dochází tím k naředění parabenů ve výsledném produktu, vhodnější by bylo pro celou přípravu používat konzervační vodu.

Při přípravě suspenzních masť pomocí přístroje UNGUATOR[®] na základě uvážení připravujícího lékárníka je možné proces přípravy opakovat, aby došlo k úplné dispergaci práškové látky v masťovém základu.

Další poznámky a optimalizované postupy přípravy tvoří přílohu této práce.

9.2 Porovnání přípravy polotuhých přípravků v Unguátoru a v třence z reologického hlediska

Na základě dlouhodobého používání technologie unguátor především v Německu, je možné zcela srovnat kvalitu přípravků vyrobených technologií unguátor a klasickou cestou míchání v třence. U polotuhých přípravků byla prokázána vyšší homogenita po zpracování technologií Unguátor.²⁵ V případě použití mikrobiálně nezávadných vstupních surovin a minimalizace rizika sekundární kontaminace je možné prodloužit i dobu použitelnosti.

K hodnocení byly vybrány polotuhé přípravky, které se po zavedení unguátoru do lékárny připravují již výhradně s jeho použitím. Existuje řada publikací zaměřených na hodnocení homogenity a stability přípravků připravených v unguátoru a na řešení problematiky zahřívání mastí během přípravy v unguátoru.^{2,26} V předložené rigorózní práci byla porovnána kvalita polotuhých přípravků připravených v Unguátoru a klasicky v třence z reologického hlediska.

Z naměřených hodnot zdánlivé dynamické viskozity při dané rychlosti otáčení vřetena byly sestrojeny grafy programu Microsoft Excel 2010, zvolena mocninná regrese, zobrazena rovnice regresní křivky a koeficient determinace. Volba mocninné regrese vychází z Ostwald de Waelova mocninného vztahu, který popisuje tokové chování neneutonských soustav.

$$\eta = K \cdot \dot{\gamma}^{n-1} \quad (6)$$

| | |
|----------------|-------------------------------------|
| η | zdánlivá dynamická viskozita [Pa·s] |
| $\dot{\gamma}$ | rychlostní spád [s ⁻¹] |
| K | koeficient konzistence |
| n | index tokového chování |

Index konzistence K je číselně roven hodnotě viskozity (na viskozitní křivce) nebo hodnotě posuvného napětí (v reogramu) při rychlostním spádu 1 s⁻¹. Index tokového chování určuje odchylku neneutonské soustavy od newtonova zákona. Newtonské soustavy mají n = 1, u pseudoplastických soustav je hodnota indexu tokového chování mezi 0 a 1, u dilatantních (méně obvyklé) je větší než 1. Předností mocninového zákona je jednoduchost, oba parametry je možné získat z experimentálních dat.

Na obr. 11-24 je znázorněn pokles dynamické viskozity testovaných polotuhých přípravků v závislosti na rychlosti otáčení vřetena v [ot/min], nikoli na hodnotách rychlostního spádu v [s⁻¹]. Z toho důvodu byla testované přípravky porovnány mezi sebou pomocí relativních koeficientů K' a n'. Z obr. 11-24 a z hodnot v tab. 33 vyplývá, že u Masti s vitamínem E, Belogentamicinové masti, Kloroxinové pasty a Syndermanu s vápennou vodou významné rozdíly v reologickém chování při přípravě v Unguátoru nebo v třence zjištěny nebyly. Schmiedenova pasta připravená v Unguátoru vykazovala vyšší konzistenci a rychlejší pokles viskozity při mechanickém namáhání než při přípravě v třence (Obr. 12). U Masti na konečník byla naopak zjištěna vyšší konzistence a rychlejší pokles viskozity při přípravě v třence (Obr. 16). Krém s panthenolem

připravený v Unguátoru má vyšší konzistenci než krém připravený v třence, ale k poklesu viskozity vlivem mechanického namáhání dochází stejně rychle (Obr. 22). Ze zjištěných výsledků nelze vyvodit obecný závěr o vlivu metody přípravy na reologické chování polotuhých přípravků typu mastí a past.

Tab. 33: Reologické charakteristiky přípravků připravených různou technologií

| Přípravek | Metoda přípravy | Rovnice regresní křivky | R ² | K' | n |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------------|----------------|--------|-------|
| Schmiedenova pasta | Unguátor | $y = 791,39x^{-0,769}$ | 0,9946 | 791,39 | 0,231 |
| | třenka | $y = 352,66x^{-0,664}$ | 0,9930 | 352,66 | 0,336 |
| Mast s vitamínem E | Unguátor | $y = 260,79x^{-0,856}$ | 0,9921 | 260,79 | 0,144 |
| | třenka | $y = 201,79x^{-0,816}$ | 0,9865 | 201,79 | 0,184 |
| Mast na konečník | Unguátor | $y = 604,17x^{-0,782}$ | 0,9950 | 604,17 | 0,218 |
| | třenka | $y = 990,32x^{-0,839}$ | 0,9986 | 990,32 | 0,161 |
| Belogentamicinová mast | Unguátor | $y = 50,952x^{-0,346}$ | 0,8789 | 50,952 | 0,654 |
| | třenka | $y = 65,425x^{-0,426}$ | 0,9528 | 65,425 | 0,574 |
| Kloroxinová pasta | Unguátor | $y = 1078,3x^{-0,837}$ | 0,9992 | 1078,3 | 0,163 |
| | třenka | $y = 1154x^{-0,816}$ | 0,9991 | 1154,0 | 0,184 |
| Krém s panthenolem | Unguátor | $y = 689,95x^{-0,849}$ | 0,9934 | 689,95 | 0,151 |
| | třenka | $y = 1038,7x^{-0,846}$ | 0,9963 | 1038,7 | 0,154 |
| Synderman –Calcii hydroxidi solutio | Unguátor | $y = 431,33x^{-0,709}$ | 0,9937 | 431,33 | 0,291 |
| | třenka | $y = 477,86x^{-0,776}$ | 0,9993 | 477,86 | 0,224 |
| Lidokain gel | Carbomerum 80 | $y = 661,86x^{-0,793}$ | 0,9994 | 661,86 | 0,207 |
| | Carbomera | $y = 655,38x^{-0,795}$ | 0,9996 | 655,38 | 0,205 |
| 0,5% gel karbomerů | Carbomerum 980 | $y = 202,33x^{-0,773}$ | 1 | 202,33 | 0,227 |
| | Carbomera | $y = 227,72x^{-0,794}$ | 1 | 227,72 | 0,206 |

K' relativní koeficient konzistence
n' relativní index tokového chování
R² koeficient determinace

9.3 Reologické hodnocení magistraliter připravovaných gelů

V lékárně jsou magistraliter připravovány Gel na zubní, Gel s dexamethasonem a Nystatin gel. Jedná se o gely methylcelulosy v různých koncentracích (9 %; 5 %; 4,2 %). Do lékárny je dodávána surovina s označením Methylcellulosum (Dr. Kulich Pharma s.r.o). Deklarovaná hodnota viskozity 2 % roztoku není v označení na obalu

uvedena, proto byla stanovena dle ČL 2009. Lékopis předepisuje stanovení viskozity kapilárním viskozimetrem (2.2.9) pro látku s viskozitou nižší než 600 mPa.s a jednoválcovým vřetenovým viskozimetrem (2.2.10) pro látku s viskozitou rovnou nebo vyšší než 600 mPa.s. Byl připraven 2% roztok methylcelulosity a na základě vizuálního zhodnocení viskozity byla pro stanovení zdánlivé viskozity zvolena kapilární viskozimetrie. Naměřené hodnoty uvádí tabulka 21. Hodnota viskozity je nižší než 600 mPa.s, metoda kapilární viskozimetrie byla zvolena správně a nebylo nutné měřit viskozitu vřetenovým viskozimetrem.

Methylcelulosa může být při magistraliter přípravě nahrazena hypromelosou. Technologie přípravy je stejná, hypromelosa je rovněž rozpustná ve vodě za snížené teploty, ale poskytuje roztoky o vyšší viskozitě (Obr. 30 a 31).

Byla měřena zdánlivá dynamická viskozita 2 % gelu hypromelosity. Byla použita surovina s označením Hypromellosum (Dr. Kulich Pharma s.r.o) s deklarovanou hodnotou viskozity 2 % roztoku 4437 mPa.s. Byla provedena zkouška zdánlivé viskozity této suroviny dle ČL 2009. S ohledem na deklarovanou hodnotu viskozity byla zdánlivá viskozita stanovena vřetenovým viskozimetrem. Lékopis předepisuje měření rotorem číslo 4 při rychlosti otáčení 60 ot/min. Maximální měřitelná hodnota viskozity při těchto podmínkách měření je však pouze 3333 mPa.s. Zkouška je tedy nerealizovatelná. Bylo použito vřetenem 4, ale rychlost otáčení 6 ot/min. Zjištěná hodnota zdánlivé viskozity je 4436 mPa.s, surovina vyhovuje požadavkům ČL 2009 (Tab. 22).

Byla porovnána viskozita Gelu na zubní, Gelu s dexamethasonem, Nystatin gelu a 2 % gelu hypromelosity měřená za stejných podmínek (Tab. 19). Z průběhu viskozitních křivek na obr. 25 vyplývá, že gel hypromelosity má při nízkých rychlostech otáčení vřetena nejvyšší konzistenci, ale vlivem namáhání dochází k rychlému poklesu hodnot viskozity. Gel na zubní, Gel s dexamethasonem a Nystatin gel obsahující 9 %, 5 %, resp. 4,2 % methylcelulosity mají konzistenci nižší, ale vlivem mechanického namáhání klesá jejich viskozita jen pozvolna.

Základem přípravků Indogel a Nystatin gel, které se připravují v lékárně, je karbomerový gel. Pro jeho přípravu se používají suroviny s označením Carbomera (Dr. Kulich Pharma s.r.o) nebo Carbomerum 980 (Fagron a.s.). Byla provedena zkouška zdánlivé viskozity těchto dvou surovin podle ČL 2009. Lékopis předepisuje měření rotačním viskozimetrem s tělískem rotujícím rychlostí 20 ot/min, které je vhodné pro předpokládané rozmezí viskozity. Volba velikosti vřetene je tedy limitována jen

měřitelností při dané rychlosti otáčení 20 ot/min. Z uvedeného vyplývá, že se použije vřetenový viskozimetr a velikost vřetena se zvolí dle rozsahu viskozity při 20 ot/min. Lékopis nepožaduje, aby se měření dvakrát opakovalo. Patrně z důvodu širokého rozmezí viskozit karbomerů (300 mPa.s až 115000 m.s) a vysoké povolené odchylky v hodnotách viskozity ($\pm 30\%$ pro karbomery s viskozitou rovnou nebo vyšší než 20 000 mPa.s, resp. $\pm 50\%$ pro karbomery s viskozitou nižší než 20 000 mPa.s)

Byla měřena zdánlivá viskozita surovin s označením Carbomera a Carbomerum 980 vřetenem 6 při rostoucí rychlosti otáčení od 10 ot/min do 50 ot/min. Výsledky měření uvádí Tab. 23. Zdánlivá viskozita surovin je v rozmezí povoleném Lékopisem. Surovina s označením Carbomerum 980 má zdánlivou viskozitu těsně pod hraniční hodnotou 20000 mPa.s, povolená odchylka je tedy $\pm 50\%$. Surovina s označením Carbomera má zdánlivou viskozitu těsně nad hraniční hodnotou 20000 mPa.s, povolená odchylka je tedy $\pm 30\%$. Zda suroviny splňují tento požadavek nemohlo být určeno, protože dodavatel na označení obalu neuvádí deklarovanou hodnotu zdánlivé viskozity. Z průběhu křivek závislosti viskozity na rychlosti otáčení vřetena (Obr. 27) vyplývá, že se patrně jedná o tokově shodné suroviny, pouze dodavatelem odlišně označené.

Byla měřena zdánlivá dynamická viskozita Indogelu a dvou Lidokainových gelů připravených z odlišně označených karbomerů. Koncentrace karbomerů v těchto přípravcích je 1 %, resp. 0,8 %. Zdánlivá viskozita byla měřena vřetenem 7, v rozsahu rychlosti otáčení 5 ot/min až 100 ot/min (Tab. 20). Lidokainové gely připravené z odlišně označených karbomerů měly shodné tokové chování (Obr. 26). Důkazem jsou hodnoty koeficientu konzistence a indexu tokového chování zjištěné z rovnic regresních křivek (Tab. 34).

Tab. 34: Reologické charakteristiky gelů karbomerů připravených ze surovin s označením Carbomerum 80 a Carbomera

| Přípravek | Název karbomerů | Rovnice regresní křivky | R ² | K' | n |
|--------------------|-----------------|-------------------------|----------------|--------|-------|
| Lidokain gel | Carbomerum 80 | $y = 661,86x^{-0,793}$ | 0,9994 | 661,86 | 0,207 |
| | Carbomera | $y = 655,38x^{-0,795}$ | 0,9996 | 655,38 | 0,205 |
| 0,5% gel karbomerů | Carbomerum 980 | $y = 202,33x^{-0,773}$ | 1 | 202,33 | 0,227 |
| | Carbomera | $y = 227,72x^{-0,794}$ | 1 | 227,72 | 0,206 |

K' relativní koeficient konzistence
n' relativní index tokového chování
R² koeficient determinace

9.4 Adhezivní vlastnosti gelů

Použití topických přípravků s adhezivními vlastnostmi zvyšuje retenční čas léčiva v místě aplikace, a tím jeho účinek. Existuje řada faktorů, které ovlivňují sílu a dobu adheze přípravku na sliznici či pokožce. Jde především o vlastnosti polymeru, a to molekulovou hmotnost, flexibilitu řetězce molekuly polymeru a jeho schopnost tvořit vodíkové vazby. Další významnou roli má vliv prostředí jako je pH, tlak aplikovaný na soustavu při aplikaci, doba kontaktu v místě aplikace a vlhkost prostředí. Rovněž se musí zohlednit dynamika v místě aplikace, zejména v dutině ústní.^{27,28,29}

Byly testovány adhezivní vlastnosti gelových přípravků určených k aplikaci do dutiny ústní dvěma různými metodami. Metoda I spočívala v tom, že přípravek byl nanesen na mucinový podklad a po dobu 30 min byl omýván pufrem pH 7,4 při teplotě 37 °C. Metoda II spočívala v měření síly potřebné k odtržení adheziva od podkladu. Zkušební vzorky pro adhezivní testy byly připraveny bez účinných látek.

Metodou I byly testovány přípravky Prokainový agar, Framykoinový agar, Nystatin gel, Gel s dexamethasonem a Prokain želatina. Nejnižší adhezivita byla zjištěna u přípravku Prokain želatina, kde gelotvornou látkou je želatina v koncentraci 4 %. Za 30 min se z podkladu uvolnilo veškeré množství naneseného vzorku (Tab. 28). U přípravků Prokainový agar a Framykoinový agar, tvořených 1,35 % gelem agaru, zůstalo po 30 min na podkladu adherováno přibližně 40 % původního množství (Tab. 24). U Dexamethason gelu, který obsahuje 5 % methylcelulosity, se po 30 min z podkladu odlepilo asi 25 % (Tab. 27). Nejvyšší adhezivita byla zjištěna u přípravku Nystatin gel, jehož základem je 4,2 % gel methylcelulosity. Za 30 min testu se z podkladu uvolnilo pouze 16 % (Tab. 26). Gely aplikované do dutiny ústní mohou být

rovněž připraveny z hypromelosity, proto byla testována adhezivita 2 % gelu hypromelosity. Předpoklad, že adhezivita bude srovnatelná s přípravky obsahujícími methylcelulosu, se nepotvrdil. Adhezivita byla srovnatelná s gelem agaru; za 30 min se z podkladu uvolnilo 67 % naneseného vzorku (Tab. 25). Průběh adheze testovaných přípravků na mucinový podklad po dobu 30 min je porovnán na obr. 28. Pro adhezi do dutiny ústní jsou výhodnější přípravky s nižší konzistencí (resp. viskozitou), které se v místě aplikace lépe rozprostřou, čímž se zvýší síla adheze.

Adhezivita gelů byla rovněž testována tzv. odtrhávací zkouškou (Metoda II). Testování bylo realizováno na materiálovém zkušebním stroji, kde je, na rozdíl od většiny v literatuře popisovaných zařízení, možno přesně nastavit konsolidační sílu působící během zkoušky, dobu kontaktu a sílu, kterou je testovaný materiál odtržen od podkladu. Bylo prokázáno, že právě tyto zkušební parametry mají na výsledek zkoušky adheze největší vliv.³⁰ V literatuře je uvedena jako optimální doba kontaktu hydrofilního gelu s povrchem mucinu 2 minuty. Další zvýšení kontaktní doby již nemá vliv na velikost mukoadhezivní síly, zatímco ale snížení doby kontaktu má za následek snížení mukoadhezivní síly v důsledku nedostatečnosti času na vytvoření vazeb mezi řetězci polymeru a mucinu.³¹ Vzhledem k tomu, že mucin se přirozeně na sliznicích trávicí soustavy vyskytuje v tloušťce 40-300 μm ,³² byla při testování snaha nanášet co nejtenčí vrstvu hydratovaného mucinu.

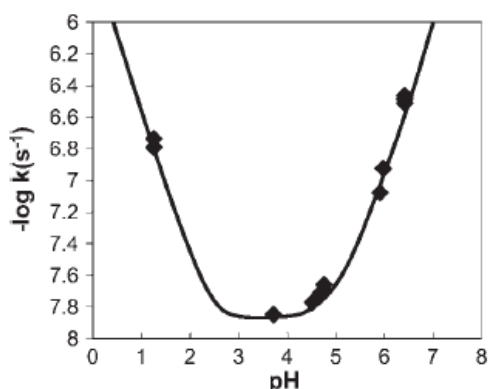
Byla měřena maximální síla potřebná pro odtržení gelů karbomerů, methylcelulosity a hypromelosity. Zjištěné hodnoty v [mN] byly vztaženy na velikost kontaktní plochy a adhezivita testovaných vzorků interpretována v jednotkách [mN/mm²]. Nejvyšší adhezivní sílu měl přípravek Gel na zubní, obsahující 9 % methylcelulosity. Nižší adhezivitu vykazovaly 2 % gel hypromelosity a gely s nižší koncentrací methylcelulosity (5 % gel, Nystatin gel s 4,2 % methylcelulosity). Nejnižší adhezivní síly byla naměřena u gelů karbomerů (Obr. 29). Výsledky testování adhezivity metodou I korelují s výsledky získanými metodou II.

9.5 Komentář k dávkovaným přípravkům aplikovaným do dutiny ústní

V lékárně jsou opakovaně připravovány gely agaru s lokálními anestetiky nebo antibiotiky k aplikaci do dutiny ústní (prokainový a framykoinový agar, složení viz. kap. 7.3). Na lékařském předpise je obvykle uvedeno dávkování „na lžičku, cucat“ (3x

denně před jídlem event. po jídle). Vzhledem k tomu, že gel agaru v předepsané koncentraci 1,35 % je velice tuhý a křehký, je dávkování velmi nepřesné. Dávkování přípravku je možné zpřesnit vylitím gelu do formy na vaginální kuličky. Byla testována doba rozpadu kuliček z gelu agaru a byly rovněž formovány a hodnoceny kuličky z gelu želatiny. Složení gelů želatiny (koncentrace želatiny, přídavek glycerolu ve funkci plastifikátoru a přídavek různých sladidel) bylo modifikováno s ohledem na dobu rozpadu. Glycerol plní v gelu želatiny funkci plastifikátoru a díky sladké chuti i funkci chuťového korigencia. K chuťové korekci lze dále použít prostý sirup, nebo umělá sladidla.³³ Pokud se do gelu inkorporuje jako účinná látka prokain, je proto nutné vzít ohled na jeho stabilitu ve vodných roztocích. Nejvhodnější pH z hlediska stability prokainu je 3 - 4,5.³⁵ Želatina typu A vykazuje pH 3,8-6,0³⁴ želatina typu B pH 5-7. Během přípravy bylo zjištěno pH roztoku agaru (5,4) a 4% roztoku želatiny (4,3).

Obr. 32. Hydrolýza roztoku prokainu při 50°C³⁵



Stanovení doby rozpadu bylo provedeno dle lékopisné metody Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek (2.9.1).

Agarové kuličky se nerozpadly ani po 60 minutách, proto byla zkouška ukončena a kuličky byly zváženy. Byl zjištěn minimální hmotnostní úbytek. Při cucání v ústech se kuličky vlivem mechanického namáhání po několika minutách rozdrobily na malé kousky. Kuličky tvořené gelem želatiny se rozpouštěly již od začátku zkoušky rozpadavosti, což bylo díky obarvení methylenovou modří možno vizuálně sledovat. K jejich úplnému rozpuštění došlo v intervalu od 2 minut do 27 minut, v závislosti na složení gelu. Nejdéle se rozpouštěly kuličky tvořené 12,5 % želatiny s přídavkem 62,5 % glycerolu 85 %, což je glycerogel želatiny používaný jako základ pro vaginální kuličky. S cílem zkrátit dobu rozpadu se snížila koncentrace želatiny a přidala se

chuťová korigencia. Vyzkoušel se prostý sirup, roztok sorbitolu a sacharin. Doba rozpadu se výrazně zkrátila v případě použití sacharinu (Tab. 32).

Pro pacienta lze považovat za přijatelnou dobu cucání do 15 minut. Po této stránce se jako nejvhodnější jeví kuličky složené z 5 % až 7,5 % želatiny, prostého sirupu a glycerolu v poměru 1:1 případně 1:2.

10 ZÁVĚRY

Z výsledků předložené rigorózní práce je možné odvodit tyto závěry:

1. Byly revidovány a aktualizovány technologické listy, podle kterých se postupuje při individuální přípravě léčivých přípravků na pracovišti autorky.
2. Nebyl zjištěn významný rozdíl v reologickém chování polotuhých přípravků připravených v Unguátoru a polotuhých přípravků připravených v třence. Z rozdílů konzistence a z odchylek v tokovém chování od Newtonova zákona, zjištěných u některých polotuhých přípravků nelze vyvodit obecné závěry o vlivu použitých metod přípravy na kvalitu polotuhých přípravků.
3. Při přípravě gelů methylcelulosity a hypromelosity je vhodné použít metodu řízeného bobtnání, založenou na změně teploty. Dispergace těchto látek v horké vodě a postupné chlazení soustavy vede ke kvalitnějšímu přípravku a zkrácení doby přípravy. Vzájemná záměna methylcelulosity a hypromelosity při přípravě gelů je možná za podmínky, že zvolené množství polymeru poskytne přípravek s přibližně stejným tokovým chování.
4. Některé suroviny pro přípravu slizů a gelů jsou do lékárny dodávány nedostatečně označené; není deklarována hodnota viskozity. Bylo zjištěno, že některé suroviny tohoto typu, dodávané pod různým označením, jsou z reologického hlediska látky totožné.
5. Provedené testy adheze prokázaly, že pro aplikaci na sliznici dutiny ústní jsou z hlediska síly a doby adheze nejvhodnější slizy nebo gely methylcelulosity.
6. Bylo navrženo, jak zpřesnit a usnadnit dávkování gelů s lokálními anestetiky a antibiotiky, které jsou určeny k rozpuštění v ústech a pacient si je dosud dával na lžičku. Je možno využít formu na vaginální kuličky a připravit tak dávkovaný přípravek o stejné hmotnosti jednotlivých dávek. Bylo zjištěno, že gely agaru nejsou pro tuto aplikaci vhodné, protože se v ústech nerozpouští, ale roztříbí vlivem mechanického namáhání. Bylo navrženo použít gely želatiny s vhodnou koncentrací glycerolu ve funkci plastifikátoru a s přísadkou sirupu nebo umělého sladidla.

11 Příloha: Revidované technologické předpisy pro individuální přípravu polotuhých přípravků

Belogentamicinová mast

| | |
|---------------------------|--------|
| Cloroxinum | 1,0 |
| Gentamicini sulfas | 0,04 |
| Betamethazoni dipropionas | 0,015 |
| Vaselinum album | 28,945 |

Postup přípravy:

Do jedné třenky se naváží práškové látky. Bílá vaselina se roztaví ve druhé třence. (na vodní lázni nebo pod infračervenou lampou). Roztavený mastový základ se přidává postupně, vždy přibližně v poměru 1:1. Vzniklá koncentrovaná suspenze se roztírá tak dlouho, až dojde k rozvolnění shluků částic dispergovaných léčivých látek.

Pasta Schmieden

| | |
|--------------------|------|
| Bismuthi subgallas | 17,0 |
| Zinci oxidum | 20,0 |
| Tritici amyllum | 20,0 |
| Helianthi oleum | 18,0 |
| Adeps lanae | 18,7 |
| Aqua purificata | 6,3 |

Postup přípravy:

V třence smísíme navážené práškové látky. Roztavený tuk z ovčí vlny (na vodní lázni nebo pod infračervenou lampou) se přidá k práškovým látkám a na vodní lázni se roztírá tak dlouho, až dojde k rozvolnění shluků částic dispergovaných léčivých látek. K suspenzi se vmísí čištěná voda. Ještě za tepla se pasta doplní slunečnicovým olejem a míchá se do vychladnutí.

Mast na konečník

| | |
|----------------------------------|------|
| Carbethopendecinii bromidum | 0,15 |
| Dexamethasoni acetate solutio 1% | 0,2 |
| Cremor neoaquasorbi | 30,0 |

Postup přípravy:

Karboethopendecinium-bromid se smísí s 1 % roztokem dexamethason-acetátu v propylenglykolu. Postupně se přidává neoaquasorbový krém.

Pozn.: Dexamethasoni acetate solutio 1% se v TN připravuje rozpuštěním 1 g dexamethason-acetátu ve 40g etanolu 96% a doplněním do 100 g propylenglykolem.

Mast s vitamínem E

| | |
|--------------------------------|------|
| Natrii tetraboras decahydricus | 0,5 |
| Glycerolum 85% | 2,5 |
| Tocoferoli alfa acetate | 0,3 |
| Olivae oleum raffinatum | 4,0 |
| Synderman | 12,7 |

Postup přípravy:

V kádince se za tepla rozpustí tetraboritan sodný v glycerolu. V třence se nechá změkknout synderman s olivovým olejem a tokoferol-alfa-acetátem (pod infračervenou lampou nebo na vodní lázni). Obě soustavy (hydrofobní a hydrofilní) se smísí, za přibližně stejné teploty.

Pozn.: Synderman: krémový základ v/o

Ung. Göppert

| | |
|---------------------------------|------|
| Aluminii acetotartratis solutio | 10,0 |
| Adeps lanae | 40,0 |
| Paraffinum liquidum | 50,0 |

Postup přípravy:

Tuk u ovčí vlny a tekutý parafin se společně roztaví a promísí (na vodní lázni nebo pod infračervenou lampou). Po částečném zchladnutí se postupně přidává roztok octanu a vinanu hlinitého a míchá se do vychladnutí.

Pozn.: Adeps lanae je emulgátor typu v/o.

Krém s panthenolem

| | |
|-------------------------|------|
| Dexpanthenolum | 5,0 |
| Aqua purificata | 10,0 |
| Olivae oleum raffinatum | 5,0 |
| Cremor neoaquasorb | 80,0 |

Postup přípravy:

Panthenol se rozpustí v horké vodě a postupně se emulguje do neoaquasorbového krému s olivovým olejem. Odpařená voda se dováží.

Pozn.: Cremor neoaquasorb je hydrofilní krémový základ (o/v), pokud není požadavek na přípravu bez konzervantů, je vhodnější použít v receptuře konzervační vodu.

Krém s panthenolem

| | |
|-------------------------|------|
| Dexpanthenolum | 5,0 |
| Olivae oleum raffinatum | 5,0 |
| Cremor neoaquasorb | 80,0 |

Postup přípravy:

Panthenol se rozetře s olivovým olejem a postupně se vmíchá do neoaquasorbového krému.

Kloroxinová pasta

| | | |
|--------------------|----|------|
| Cloroxinum | | 1,5 |
| Zinci oxidum | | 3,6 |
| Talcum | | 1,5 |
| Cremor neoaquasorb | ad | 30,0 |

Postup přípravy:

Kloroxin se smísí s mastkem a přidá se oxid zinečnatý. Směs se řádně promísí. Ke směsi se přidává postupně neoaquasorbový krém za vzniku homogenní světle žluté pasty. Roztírá se tak dlouho, až dojde k rozvolnění shluků částic dispergovaných léčivých látek.

Synderman – Calcii hydroxidi solutio

Synderman

Calcii hydroxidi solutio aa ad 100,0

Postup přípravy:

Do lehce roztaveného syndermanu (na vodní lázni nebo pod infračervenou lampou) se vmíchá roztok hydroxidu vápenatého zahřátý na stejnou teplotu. Míchá se do vychladnutí.

Nystatin gel 100000 IU/g

| | | |
|------------------|----|-------|
| Nystatinum | | 1,5 |
| Methylcellulosum | | 4,2 |
| Glycerolum 85% | | 3,0 |
| Aqua purificata | ad | 100,0 |

Postup přípravy:

Celkové množství čištěné vody se rozdělí na dvě části. Jedna se dá do lednice a druhá se zahřeje na teplotu vyšší než 80°C. Na povrch se nasype methylcelulosa a když klesne ke dnu, doplní se vychlazenou vodou a nechá se v lednici do vytvoření čirého gelu. V nerezové třence se rozetře požadované množství nystatinu s glycerolem na suspenzi. Po částech se přidává methylcelulosový gel až vznikne homogenní žlutá suspenze.

Gel s dexamethasonem

| | | |
|----------------------|----|------|
| Dexamethasoni acetat | | 0,02 |
| Methylcellulosa | | 1,0 |
| Aqua purificata | ad | 20,0 |

Postup přípravy:

Celkové množství čištěné vody rozdělíme na 2 poloviny. Jednu dáme chladit do lednice. Druhá se zahřeje na teplotu vyšší než 80°C. Na hladinu se nasype methylcelulosa, když klesne ke dnu, přidá se studený díl vody a uloží se do lednice.

Pozn.: Při přípravě se snažit omezit vmíchání vzduchových bublin. Je vhodná protimikrobní stabilizace, ale nelze použít konzervační vodu (methylcelulosa váže do komplexu parabeny) – je kompatibilní s karbethodecinium-bromidem nebo chlorhexidinem.

Gel na zubní

| | |
|-------------------------|------|
| Hydrogeni peroxidum 30% | 15,0 |
| Urea | 15,0 |
| Glycerolum 85% | 2,0 |
| Methylcellulosum | 9,0 |
| Aqua purificata | 59,0 |

Postup přípravy:

Čištěná voda se rozdělí na tři díly. Jeden díl vody se dá chladit do lednice. V další části se rozpustí močovina, přidá se glycerol a peroxid vodíku. Methylcelulosa se rozpustí ve vodě zahřáté na více než 80°C. Rozmíchá se a doplní se studenou vodou, po vychladnutí se nechá bobtnat v chladu. Potom se oba rotoky důkladně promísí.

Pozn.: Gel kvůli vysoké viskozitě, připravovat v porcelánové třence.

Prednison suspenze 10mg/ml

| | |
|-----------------------------|--------------|
| Prednisonum | 1,0 |
| Natrii benzoas solutio 0,1% | 60,0 |
| Tragacantha | 0,6 |
| Acaciae gummi | 0,6 |
| Anisi etheroleum | gtt I (unam) |
| Sirupus q.s. | ad 100 ml |

tj. sirupus simplex + aurantii v poměru 2:1

Postup přípravy:

Připravíme 60 ml 0,1% roztoku natrium-benzoátu. V porcelánové třence rozetřeme 0,6 g tragant a 0,6 g arabské klovatiny. K rozetření lze použít etanol 96%, jako technickou pomocnou látku. Postupně se doplní roztokem natrium-benzoátu až do objemu 20,0 ml. Připravíme korigenční směs: v kádince se promísí 30 ml prostého sirupu s 15 ml pomerančového sirupu.

Přímo v lékovce roztřepeme 1 g prednisonu s 40 ml 0,1% roztoku natrium-benzoátu. Přidáme sliz tragantu a arabské klovatiny a doplníme korigenční směsí do objemu 100 ml.

K zamaskování chuti se přidá 1 kapka anýzové silice.

Pozn.: Při přípravě dochází k bobtnání basorinu a rozpuštění tragakantinu. Není možné předem určit, kolik korigencia se použije do výsledného objemu suspenze.

Přesnější stanovení objemu se dosáhne doplňováním v odměrném válci.

Framykoinový agar

| | |
|------------------|-------|
| Pamycon plv | 1 lag |
| Agar | 1,35 |
| Aqua conservans | 48,65 |
| Sirupus aurantii | 50,0 |

Postup přípravy:

Použijeme 10 ml aqua conservans na rozpuštění Pamyconu. Agar a zbytek konzervační vody se zahřejí k varu a vaří na vodní lázni do rozpuštění agaru. Po přerušení zahřívání se přidá pomerančový sirup a roztok Pamyconu. Vylije se do širokohrdlé lékovky nebo jiné formy a soustava se rychle ochladí.

Prokainový agar

| | |
|-------------------------|-------|
| Procaini hydrochloridum | 2,0 |
| Agar | 1,35 |
| Aqua conservans | 46,65 |
| Sirupus aurantii | 50,0 |

Postup přípravy:

Agar a konzervační voda se zahřívají k varu a vaří do rozpuštění agaru. Prokainhydrochlorid se rozpustí v konzervační vodě a smísí s pomerančovým sirupem. Roztok se přidá k chladnoucímu agaru (asi 40°C), promísí, odlije do vhodné nádoby a rychle ochladí.

Pozn.: Gel agaru ve vodě nelze použít k odlití do formy na globule, protože je příliš křehký.

Prokain želatina

| | |
|-------------------------|----------|
| Procaini hydrochloridum | 2,0 |
| Gelatina | 4,0 |
| Sirupus aurantii | 50,0 |
| Aqua purificata | ad 100,0 |

Postup přípravy:

V části čištěné vody se rozpustí prokain-hydrochlorid. Želatina se nasype do čištěné vody s pomerančovým sirupem pokojové teploty. Směs se ihned promíchá a nechá se minimálně 15 minut bobtnat. Na vodní lázni se zahřeje na 70°C. Přidá se roztok prokain-hydrochloridu a doplní se odpařená čištěná voda. Vylije se do požadované nádoby nebo formy a ponechá ztuhnout.

Pozn.: Viskoelastické vlastnosti želatiny (elasticita a plasticita) lze výhodně ovlivnit přidáním plastifikátoru (glycerol 85%).

Indogel

| | |
|-------------------------------|------|
| Carbomera | 1,0 |
| Indometacinum | 1,0 |
| Ethanolum 96% | 10,0 |
| Propylenglycolum | 10,0 |
| Aqua purificata | 78,0 |
| Natrii hydroxidi solutio 1,5% | q.s. |

Postup přípravy:

V porcelánové třence se smísí karbomer s čištěnou vodou a nechá se 5 – 10 minut bobtnat. V nerezové třence se rozetře indometacin v etanolu 96% a propylenglykolu. Po částech se vmíchá do roztoku karbomery a důkladně se promísí. Gel vznikne neutralizací roztokem hydroxidu sodného.

Pozn.: Indometacin je v přípravku v suspenzní formě.

Karbomerové gely jsou příkladem jednofázových gelů – jedna složka tvoří trojrozměrnou síť z jednotlivých síťovaných polymerních řetězců spojených zpravidla kovalentními vazbami.

Spotřeba 1,5% roztoku hydroxidu sodného na 5 kg indogelu nepřesáhne 100 ml roztoku. K neutralizaci lze použít hydroxidy jiných alkalických kovů, nebo trolamin.

Lidokain gel 4%

| | |
|---------------------|------|
| Lidocainum | 4,0 |
| Mentholum racemicum | 1,0 |
| Carbomerum 980 | 0,8 |
| Propylenglycolum | 18,8 |
| Aqua purificata | 75,4 |

Postup přípravy:

Carbomerum 980 se rozetře v porcelánové třence v čištěné vodě, směs se nechá bobtnat. V kádince se smísí lidokain s mentolem a s propylenglykolem – tato se soustava se přidá do karbomerového gelu a dobře se promísí.

Pozn.: Díky bazickému dusíku dojde k neutralizaci gelu (bez přidání NaOH).

12 SEZNAM LITERATURY

- 1 UNGUATOR[®] - Technologie – Webnode [online]. © 2009 [vid. 16. září 2012]. Dostupné z: http://files.unguator.webnode.cz/200000014-98309992a5/unguator_CZmanual_verze_2.0.pdf
- 2 NEDOPILOVÁ Lucie., Aleš NEDOPIL. *UNGUATOR – míchačka na masti nového typu*. Časopis českých lékárníků. 2005. 8: 17
- 3 ZOBEL H.P., I. BRINKMANN a B. FROSTE. *Alternativen zum Salbenrühren im Vergleich*. Pharm. Ztg. 1997. 142(36). 24-31
- 4 ROWE Raymond, Paul SHESKEY, Marian QUINN. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Vyd. 6. London: Pharmaceutical Press. 2009. ISBN 978-0-85369-79-3. 438
- 5 DALAL Paresh S., Milind M. NARURKAR. *In vitro and in vivo evaluation of sustained release suspensions of ibuprofen*. Int J Pharm. 1991. 73. 157–162.
- 6 HUIKARI A, A. KARLSSON. *Viscosity stability of methylcellulose solutions at different pH and temperature*. Acta Pharm Fenn. 1989. 98(4). 231–238
- 7 HUIKARI A. *Effect of heat sterilization on the viscosity of methylcellulose solutions*. Acta Pharm Fenn. 1986. 95(1). 9–17
- 8 MITCHELL K., J.L. FORD a D.J. Armstrong: *Influence of drugs on the properties of gels and swelling characteristics of matrices containing methylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose*. Int J Pharm. 1993. 100(1–3). 165–173
- 9 ROWE Raymond, Paul SHESKEY, Marian QUINN. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Vyd. 6. London: Pharmaceutical Press. 2009. ISBN 978-0-85369-79-3. 326
- 10 ROWE Raymond, Paul SHESKEY, Marian QUINN. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Vyd. 6. London: Pharmaceutical Press. 2009. ISBN 978-0-85369-79-3. 110
- 11 Ministerstvo Zdravotnictví ČR. *Český lékopis 2009*. Praha: Grada Publishing. 2009. ISBN: 978-80-247-3785-0
- 12 The Lubrizol Corporation – Pharmaceutical Bulletin. *Oral suspensions*. [online]. © 2012 [vid. 29. září 2012]. Dostupné z: <http://www.lubrizol.com/Pharmaceutical/Literature/Bulletins.html>
- 13 ROWE Raymond, Paul SHESKEY, Marian QUINN. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Vyd. 6. London: Pharmaceutical Press. 2009. ISBN 978-0-85369-79-3. 112
- 14 KOMÁREK Pavel a Miloslava RABIŠKOVÁ. *Technologie léků*. Vyd.3. Praha: Galén. 2006. ISBN 80-7262-423-7. 150-157

-
- 15 ŘEHULA Milan. *Pomocné látky* [přednáška]. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové. 9.10.2012
- 16 HO C-Y, M-C, WU , M-Y, LAN, C-T, TAN a A-H YANG. *In vitro effects of preservatives in nasal sprays on human nasal epithelial cells*. Am J Rhinol. 2008. 22(2).125-9
- 17 SANDHU Premjeet, Ajay BILANDI, Sunil KUMAR, Bhawana KAPOOR, Sahil KATARIA, Divashish RATHORE a Sudeep BHARDWAJ. *Additives in topical dosage forms*. IJPCBS. 2012. 2(1). 78-96
- 18 ELDER, D.P., P.J. CROWLEY. *Antimicrobial Preservatives Part One: Choosing a Preservative System*. American Pharmaceutical Business and Technology. 2012
- 19 ROWE Raymond, Paul SHESKEY, Marian QUINN. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Vyd. 6. London: Pharmaceutical Press. 2009. ISBN 978-0-85369-79-3
- 20 SKLENÁŘ Zdeněk, Kateřina HORÁČKOVÁ. *Nové léčivé látky v magistraliter receptuře VII – tokoferol-alfa-acetát*. Praktické lékařství. 2011. 7 (1). 30-33
- 21 SKLENÁŘ Zdeněk, Jan HAŠEK. *Nové léčivé přípravky v magistraliter receptuře I – Nystatin*. Praktické lékařství. 2010. 6 (1). 30-35
- 22 KOPICOVÁ Irena, Lucie KOTLÁŘOVÁ. *Prednison v pediatrické praxi a jeho magistraliter příprava per os*. Farminews. 2008. 4. 172-173
- 23 Pharmazeutische Zeitung [online]. *Prednison und Prednisolon zur Einnahme*. © 2012 [vid. 29. září 2012]. Dostupné z: http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=nrf_datbank
- 24 MERCK: Tables for the laboratory, [B. r.]. 57-59
- 25 UNGUATOR® TECHNOLOGIE [online]. © 2009 [vid. 22. září 2012]. Dostupné z: <http://www.unguator.cz/reference>
- 26 ALBERG Ulrike, Cordula MESCHKAT a Markus DIESING. *Der Unguator, ein neuartiges Salbenrührwerk*. Pharm. Ztg. 1996. 141(30). 30-33
- 27 KHARENKO E.A., N. I. LARIONOVA a N. B. DEMINA. *Mucoadhesive drug delivery systems*. Pharm Chem J. 2009. 43:21-9
- 28 BANSAL K., M. K. RAWAT a A. JAIN. *Development of Satranidazole Mucoadhesive Gel for the Treatment of Periodontitis*. PharmSciTech. 2009. 10(3). 716-23

-
- 29 FINI Adamo, Valentina BERGAMANTE a Gian Carlo CESCHEL. *Mucoadhesive Gels Designed for the Controlled Release of Chlorhexidin in the Oral Cavity*. Pharmaceutics. 2011. 3(4). 665-679
- 30 BASU Shyamoshree, Subrata CHAKRABARTY a Amal K. BANDYOPADHYAY. *Development and Evaluation of a Mucoadhesive Nasal Gel of Midazolam Prepared with Linum usitatissimum L. Seed Mucilage*. Sci Pharm. 2009. 77. 899-910
- 31 MAJITHIA Rita J., Pradip K. GHOSH, Manish L. UMRETHIA a Rayasa S.R. MURTHY. *Thermoreversible-mucoadhesive Gel for Nasal Delivery of Sumatriptan*. PharmSciTech. 2006. 7(3). E80-E86
- 32 KHAIRNAR G.A. a F.J. SAYYAD. *Development of buccal drug delivery system based on mucoadhesive polymers*. Pharmtech. 2010. 2(1). 719-735
- 33 ROWE Raymond, Paul SHESKEY, Marian QUINN. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Vyd. 6. London: Pharmaceutical Press. 2009. ISBN 978-0-85369-79-3. 679-682
- 34 SINGH S. K.V. RAO, K. VENUGOPAL, a R. MANIKANDAN. *Alteration in dissolution characteristics of gelatin-containing formulations*. Pharm. Technol. April 2002. 36-58
- 35 GUERRIERI Peter, Kjell JARRING a Lynne S. TAYLOR. *Impact of counterion on the chemical stability of crystalline salts of procaine*. J Pharm Sci. 2010. 99(9). 3719-30