

VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÁ UNIVERZITA BRNO

FARMACEUTICKÁ FAKULTA

ÚSTAV TECHNOLOGIE LÉKŮ

**TEXTURNÍ ANALÝZA JAKO MODERNÍ PŘÍSTUP
K HODNOCENÍ LÉKOVÝCH FOREM**

Podklady pro praktická cvičení

PharmDr. Veronika Pechová

doc. PharmDr. Jan Gajdziok, Ph.D.

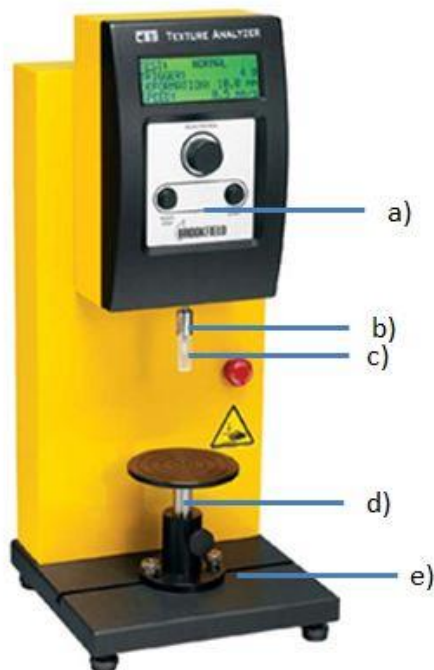
Brno 2016

Obsah

1. Analyzátor textury – popis přístroje	3
2. Matricové tablety.....	4
3. Orální filmy.....	6
4. Extruze polotuhých lékových forem	7

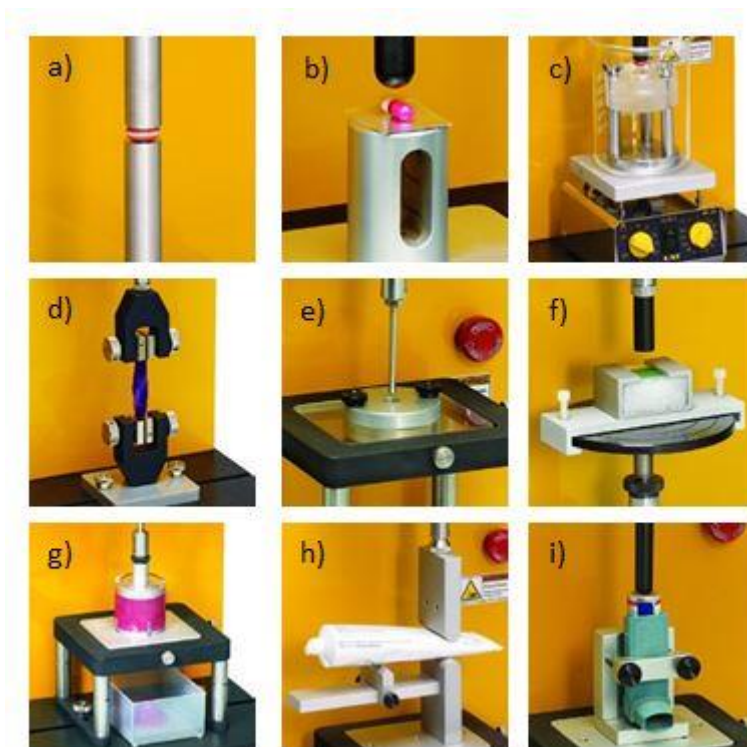
1. Analyzátor textury – popis přístroje

Analyzátor textury / textuometr typ CT3 (AT) se skládá z ovládacího panelu (Obrázek 1 a), pohyblivého ramene s tenzometrem (Obrázek 1 b) a stacionární části přístroje (Obrázek 1 e). Pohyblivé rameno slouží pro připevnění různých sond a držáků (Obrázek 1 c). Ke stacionární části přístroje se fixuje vzorek pomocí různých držáků a nástavců. Příklady sond pro analyzátor textury CT3 jsou uvedeny na Obrázku 2.



Obrázek 1: CT3 Texture Analyzer, Brookfield (USA).

Popis přístroje: a) Ovládací panel; b) pohyblivé rameno s tenzometrem; c) měřící sonda; d) nástavec pro fixaci vzorku; e) základna přístroje.



Obrázek 2: Sondy pro CT3 Texture Analyzer.

Sonda pro měření: a) adheze obalu k jádru tablety; b) síly potřebné k vytlačení lékové formy z blistrového balení; c) síly mukoadheze; d) odolnosti lékové formy proti roztržení (tahová zkouška); e) odolnosti lékové formy proti protržení (penetrační test); f) lepidlosti náplasti; g) extruze polotuhých lékových forem; h) síly potřebné pro vytlačení přípravku z tuby; i) síly potřebné k stlačení inhalátoru.

2. Matricové tablety

Matricové tablety jsou široce využívanou lékovou formou zajišťující zejména prodloužené uvolňování léčiva. Jsou charakteristické rovnoměrnou dispergací léčiva v nosné pomocné látce. Podle charakteru nosiče se matricové tablety dělí na *hydrofilní gelové matricové tablety*, které obsahují hydrofilní bobtnající polymery; *lipofilní matricové tablety*, charakteristické obsahem pomocných látek ze skupiny tuků a vosků a *nerozpustné (skeletové) matrice*, složené např. z nerozpustné ethylcelulosity. *Směsné matrice* obsahují různé typy nosných pomocných látek (např. hydrofilní polymer a lipofilní vosk).

Hydrofilní gelové matrice

Prodloužené uvolňování léčiva z hydrofilní gelové matrice je řízeno vznikem gelové vrstvy na povrchu tablety. Podstatou vzniku gelové vrstvy je pronikání molekul vody mezi řetězce polymeru vedoucí k snížení soudržnosti a rozplétání řetězců polymeru. Na povrchu gelové

vrstvy dochází ke ztrátě integrity rozpleteného polymeru a nastane jeho uvolňování v podobě molekul nebo shluků. Tento proces se označuje jako eroze.

Tloušťku gelové vrstvy určuje míra bobtnání a eroze. Ke sledování vzniku gelové vrstvy se při vývoji matricové lékové formy používá AT, který poskytuje jednoduché a přesné určení tloušťky gelové vrstvy matricové tablety pomocí hodnocení hloubky vpichu sondy přístroje do těla tablety. Provedené měření současně poskytuje informaci o rigiditě gelové vrstvy vyjádřené vykonanou prací použité sondy.

Úloha č. 1: Hodnocení tloušťky gelové vrstvy pomocí analýzy textury

Materiál: Hydrofilní gelové matricové tablety, fosfátový tlumivý roztok o pH 6,0

Sonda: Válcová sonda s plochým koncem TA-39

Fixace vzorku: Cylindrický podstavec pro tablety z PVC

Postup:

a) Příprava vzorků pro měření

Každá tableta se umístí do cylindrického podstavce pro tablety, který umožňuje vznik gelové vrstvy pouze jedním směrem – vertikálně vzhůru. Tablety ukotvené v podstavcích se vloží do kádinky s obsahem 900 ml fosfátového tlumivého roztoku o pH 6,0 a teplotě 37 °C. Pro měření na AT se tablety z tlumivého roztoku vyjmou v časech 15; 30; 45 a 60 min.

b) Postup měření

Matricová tableta ukotvená v podstavci se umístí pod válcovou sondu. Rychlost přibližování sondy ke vzorku se nastaví na $0,5 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ a počátek snímání hloubky penetrace při dosažení zatížení sondy odpovídající 5 g (bod dotyku sondy a horní části gelové vrstvy). Sonda proniká gelovou vrstvou do zaznamenání odporu 200 g, který odpovídá dosažení suchého, nehydratovaného jádra. Následně se sonda vrací do své původní polohy rychlostí $10 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$.

Výstup měření: Získaná data se vyhodnotí pomocí softwaru TextureProCT Brookfield (USA) a vyjádří se průměrná hodnota tloušťky gelové vrstvy a její směrodatná odchylka. Při měření tloušťky gelové vrstvy se dále zaznamenají hodnoty práce potřebné k prostupu sondy

gelovou vrstvou, které vypovídají o rigiditě gelové vrstvy. Do protokolu se uvede graf závislosti tloušťky gelové vrstvy na čase měření a graf závislosti práce na čase měření.

3. Orální filmy

Orální filmy jsou moderní formulace v podobě tenkého plátku z polymerního materiálu určené pro podání do dutiny ústní. Rozlišujeme dva základní typy orálních filmů. První skupinou jsou *bukální mukoadhezivní filmy (BMF)*, které po zvlhčení slinami vytváří hydrogel, který přilne k sliznici tváře. Tato léková forma umožňuje pohodlnou lokální léčbu afekcí sliznice dutiny ústní nebo rychlý transbukální přívod léčiv do organismu. Druhou skupinou jsou *orodispergovatelé filmy*, které se po podání do dutiny ústní rychle dispergují a pacient polkne roztok nebo suspenzi s obsahem léčiva. U obou skupin orálních filmů se pro hodnocení mechanických vlastností využívá AT. Vyhovující mechanické vlastnosti orálních filmů jsou nezbytné pro zajištění vysoké kvality konečné lékové formy a snižují riziko poškození filmu během výroby, balení a při další manipulaci.

Úloha č. 2: Hodnocení mechanických vlastností BMF pomocí analýzy textury

Materiál: BMF, razidlo A (1 x 4 cm) a razidlo B (2,5 x 2,5 cm)

Sondy: Sonda TA-DGA (tahová zkouška), sonda TA-39 (penetrační test)

Fixace vzorku: držák TA-CJ (penetrační test)

Postup:

a) Tahová zkouška

Pomocí razidla A se z BMF připraví vzorek o rozměrech 1 x 4 cm a fixuje se do čelistí sondy TA-DGA, které jsou od sebe umístěné ve vzdálenosti 2 cm. Spodní čelist sondy je stacionární, horní čelist sondy se pohybuje rychlostí $0,5 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ od spodní čelisti za účelem roztržení vzorku.

b) Penetrační test

Pomocí razidla B se z BMF připraví vzorek o rozměrech 2,5 x 2,5 cm a fixuje se do držáku TA-CJ. Rychlost pohybu měřící válcové sondy TA-39 se nastaví na $0,5 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$. Sonda se

pohybuje směrem dolů ke vzorku. Při kontaktu sondy se vzorkem dojde k deformaci vzorku a následuje penetrace sondy vzorkem.

Výstup měření: Získaná data se vyhodnotí pomocí softwaru TextureProCT Brookfield (USA) a vyjádří se průměrná hodnota síly a práce potřebné k roztržení filmu a průměrná hodnota síly a práce potřebné k protržení filmu. Výsledky se uvedou s příslušnými směrodatnými odchylkami měření.

4. Extruze polotuhých lékových forem

Dle tradičního dělení se ve skupině topických polotuhých léků rozlišují masti, krémy, gely a pasty. Jedná se o lékové formy určené k aplikaci na kůži nebo na některé slizniční povrchy (např. sliznice dutiny ústní, rektální nebo vaginální). Pro všechny zmíněné lékové formy lze pro hodnocení mechanických parametrů, tzn. pro určení tvrdosti, síly adheze nebo stlačitelnosti přípravku použít *duální extruzní celu*. Duální extruzní cela představuje speciální sondu pro AT. Skládá se z válcové nádoby pro umístění polotuhého vzorku. Na dně válcové nádoby je umístěn disk s malým kruhovým otvorem ve středu disku. Kruhová sonda o velikosti vnitřního průměru válcové nádoby se pohybuje směrem dolů, stlačuje polotuhý vzorek a vytlačuje ho skrz kruhový otvor na dně válcové nádoby. Duální extruzní cela se využívá např. pro stanovení síly potřebné k stlačení pístu injekce při parenterální aplikaci viskózních tekutin.

Úloha č. 3: Hodnocení gelů pomocí duální extruzní cely

Materiál: Hydrofilní gel o dvou různých viskozitách

Sondy: Duální extruzní cela TA-DEC

Postup: Do válcové nádoby se umístí zkoušený vzorek gelu a umístí se do polohy, která přesně odpovídá dráze kruhové sondy. Kruhová sonda se pohybuje směrem dolů rychlostí $1 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$. Dochází k stlačení a gelu a k jeho postupnému vytlačení skrz kruhový otvor v základně válcové nádoby. Test probíhá do dosažení odporu 200 g, což odpovídá kontaktu kruhové sondy se dnem válcové nádoby.

Výstup měření: Získaná data se vyhodnotí pomocí softwaru TextureProCT Brookfield (USA) a vyjádří se průměrná extruzní síla příslušného gelu a její směrodatná odchylka. Do protokolu se dále uvede graf závislosti extruzní síly na čase měření.