Farmacie 2-07 9.5.2007 10:45 Str. 67
proLékaře.cz | 16.9.2024

Příprava pelet vrstvením léčivé látky na inaktivní jádra v rotoprocesoru

ŠVARCOVÁ, M., VETCHÝ, D.
Farmaceutická fakulta, Veterinární a Farmaceutická Univerzita Brno, Ústav technologie léků

Došlo: 1. 2. 2007 / Přijato: 20. 2. 2007

SOUHRN

Příprava pelet vrstvením léčivé látky na inaktivní jádra v rotoprocesoru
Technologie vrstvení zahrnuje nanášení postupných vrstev léčivé látky na inaktivní jádra. Využívá se zejména pro formulaci násobných lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva. Proces peletizace metodou vrstvení může probíhat buď v klasických dražovacích bubnech, nebo ve fluidních zařízeních. Vrstvení léčivé látky na inaktivní jádra v centrifugálním fluidním zařízení rotoprocesoru představuje moderní technologii ve výrobě pelet zahrnující mnoho formulačních proměnných, které je třeba, stejně jako podmínky procesu, přesně rozpoznat a kontrolovat. Cílem článku je podat přehledný souhrn o jedné z nejnovějších technologií výroby pelet – vrstvení léčivé látky na inaktivní jádra v rotoprocesoru, naznačit její možnosti a popsat zejména vliv formulačních a procesních proměnných na vlastnosti výsledných produktů.
Klíčová slova: pelety – vrstvení prášku – vrstvení suspenze a roztoku – rotoprocesor

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 67–72

SUMMARY

Pellets preparation by the drug layering technique in a rotary processor
Pelletization by the layering technique can be carried out by applying a liquid (a drug solution or suspension) or a drug powder using either coating drums or a fluidized bed equipment. This technique is used particularly for the formulation of multiparticulate controlled release dosage forms. Application of a drug on inactive beads in a centrifugal fluid-bed equipment (a rotary processor) represents the up-to-date technique of pellets production. Pelletization by the tangential drug-layering process is a multivariate process, and it is important to identify as well as to control the process variables and conditions. The goal of this paper is to give a summary about one of the newest pelletizing technologies – drug layering in a rotary processor, to outline its possibilities, and particularly to describe the influence of formulation and process parameters on the properties of the final product.
Key words: pellets – powder layering – suspension and solution layering – rotoprocessor

Čes. slov. Farm., 2007; 56, 67–72 *Má*

V současné době se pelety, volně tekoucí sférické nebo semisférické jednotky o velikosti v rozmezí 0,5–1,5 mm, využívají ve farmaceutickém průmyslu zejména při formulaci lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva. Tyto lékové formy umožňují zlepšení „compliance pacienta“ prostřednictvím zjednodušeného dávkovacího režimu, zefektivnění léčby pacienta a výrazné snížení nežádoucích účinků léčiva. Funkci konečné lékové formy v tomto případě plní buď peletami naplněná želatinová tobolka anebo z pelet slisovaná tableta [1, 2].

Peletová léková forma nabízí nespočet výhod, má ovšem i jistá omezení. Hlavním důvodem jejich omezení je především finanční náročnost jejich výroby a potřeba specifických zařízení. Farmaceutický průmysl se proto zaměřuje na vývoj nových a efektivních technologií výroby pelet [3–7].

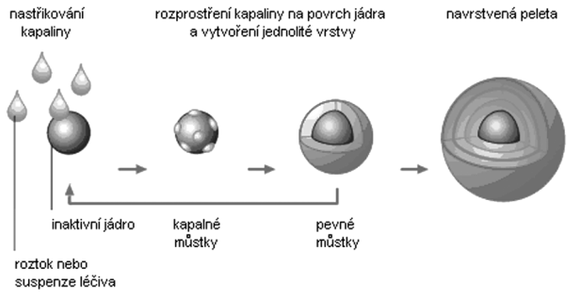
Adresa pro korespondenci:
PharmDr. Michaela Švarcová
Ústav technologie léků FaF VFU
Palackého 1–3, 612 42 Brno
e-mail: svarcovam@email.cz

Farmacie 2-07 9.5.2007 10:45 Str. 68
proLékaře.cz | 16.9.2024

Nejpoužívanějšími metodami výroby pelet jsou technologie extruze – sferonizace, rotační aglomerace a vrstvení léčivé látky na inaktivní jádra. Hlavní nevýhodou technologie *extruze a sferonizace* je skutečnost, že se jedná o diskontinuální a otevřený proces [8].Tuto překážku měla odstranit technologie *rotační aglomerace*, která se v současné době stále vyvíjí [9, 10]. Technologie *vrstvení léčivé látky na inaktivní jádra* představuje velice efektivní metodu výroby pelet. Principem je nanášení léčivé látky na inaktivní jádra z roztoku nebo suspenze nebo ve formě prášku. Nevýhodou této technologie je především potřeba inaktivních jader a v případě nanášení velkého objemu rozpouštědla i časová náročnost. Výhodou procesu je vysoká kvalita vyrobených pelet, vysoké výtěžky a reprodukovatelnost procesu, které dříve jmenované nedostatky převažují [4, 5].

Vrstvení roztoku a suspenze léčivé látky

Vrstvení roztoku a suspenze léčiva zahrnuje postupné nanášení vrstev léčiva na inaktivní jádra z roztoku nebo suspenze (obr. 1). Léčivá látka a látky pomocné jsou v tomto případě rozpuštěny nebo suspendovány ve vhodném vehikulu, kterým je obvykle čištěná voda samotná nebo obsahující rozpuštěnou pojivou látku. Z důvodů ochrany životního prostředí se méně využívají organická rozpouštědla nebo jejich binární směsi s vodou [5, 11]. Kapky roztoku nebo suspenze se rozprašují na inaktivní jádra a díky kohezivním silám kapalných můstků a přítomnosti pojiva pevně přilnou na povrch jader. Následuje fáze sušení, ve které se z povrchu pelet proudem fluidizačního vzduchu odpařuje přebytečné rozpouštědlo. Při sušení dochází ke krystalizaci rozpuštěné léčivé látky a k formování pevných můstků mezi inaktivním jádrem a iniciální vrstvou léčiva a posléze i mezi následujícími vrstvami léčivé látky [4, 5, 11].



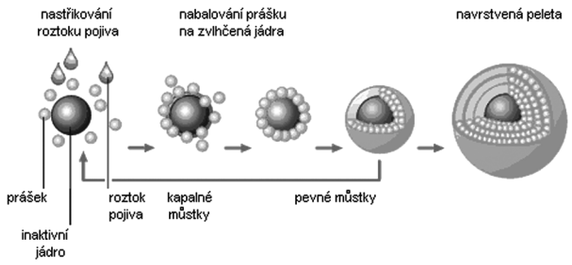
Obr. 1. Vrstvení roztoku a suspenze léčivé látky na inaktivní jádra (přepracováno dle [13])

Metody založené na vrstvení roztoku nebo suspenze léčiva jsou časově poměrně náročné. Je to dáno skutečností, že v roztoku nebo suspenzi může být léčivá látka přítomná jen v relativně nízké koncentraci. Přítomnost většího množství rozpouštědla, které je třeba během procesu odpařit, prodlužuje dobu trvání procesu a nese s sebou také vyšší finanční náročnost [11].

Pro vrstvení roztoku nebo suspenze léčivé látky se využívají dražovací bubny nebo fluidní zařízení s vrchním, spodním nebo tangenciálním nástřikem [4, 5].

Vrstvení prášku léčivé látky

Při vrstvení prášku léčivé látky na inaktivní jádra dochází k postupnému nanášení vrstev léčivé látky ve formě prášku, popřípadě směsi prášku léčiva s pomocnými látkami, za současného přivádění roztoku pojiva tangenciálně umístěnou tryskou (obr. 2). Prášek se dávkuje nejčastěji šnekovým dopravníkem [4]. V iniciální fázi přilne prášek léčivé látky na jádra zvlhčená roztokem pojiva. Mezi částicemi práškové směsi léčivé látky a inaktivními jádry se prostřednictvím roztoku pojiva vytvářejí kapalné můstky. Během následující fáze sušení se kapalné můstky nahrazují můstky pevnými. Celý proces se cyklicky opakuje tak dlouho, až se získají pelety požadované velikosti nebo s požadovaným obsahem léčivé látky [4, 5, 13].



Obr. 2. Vrstvení prášku léčivé látky na inaktivní jádra (přepracováno dle [13])

Vrstvení na inaktivní jádra může probíhat diskontinuálně nebo kontinuálně. Při diskontinuálním postupu se prášek a roztok pojiva aplikují střídavě. Ve většině procesů se používá vrstvení kontinuální, kdy se prášek léčivé látky a roztok pojiva přidávají současně a je dosaženo požadované rovnováhy mezi rychlostí přívodu prášku léčivé látky a roztoku pojiva [11].

Zařízení pro vrstvení léčivé látky

Na počátku zavedení technologie vrstvení léčivé látky do praxe se pro výrobu pelet používaly *dražovací bubny*. V dražovacích bubnech se inaktivní jádra zvlhčovala rozpouštědlem nebo roztokem pojiva, zasypávala se práškem pevné látky a sušila se. Proces se cyklicky opakoval do vzniku částic požadované velikosti nebo požadovaného obsahu léčivé látky. Nanášení vrstev na jádra představovalo zdlouhavý proces, protože sušení nanesených vrstev bylo málo účinné a pelety se tak musely dosušovat mimo výrobní zařízení. V současné době se dražovací bubny pro výrobu pelet používají minimálně a stále více se upřednostňují fluidní zařízení, a to zejména díky rychlosti, efektivitě, flexibilitě a možnosti kontroly průběhu procesu [4, 5].

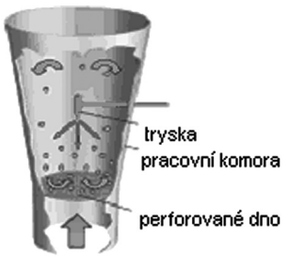
Principem všech typů *fluidních zařízení* je udržování vloženého materiálu v proudu fluidizačního vzduchu. Nespornou výhodou těchto zařízení je, že nanášení vrstev a sušení vyrobených pelet probíhá současně bez nutnosti dosušování v jiném zařízení, díky čemuž se snižují ztráty materiálu a nemůže dojít k případné kontaminaci

Farmacie 2-07 9.5.2007 10:45 Str. 69
proLékaře.cz | 16.9.2024

produktu. Dalšími výhodami fluidních zařízení jsou vysoké výtěžky, stejnoměrnost tloušťky a hustoty vrstvy nanesené na inaktivní jádra a vysoká reprodukovatelnost procesu [5].

Pro vrstvení pelet se využívají tři typy fluidních zařízení – zařízení s vrchním nástřikem (top-spray), zařízení se spodním nástřikem (bottom-spray) a zařízení s tangenciálním nástřikem (tangential-spray, rotoprocesor). Zařízení se skládají z pracovní komory, ve které fluidují částice pomocí vzduchu přiváděného děrovanou přepážkou na dně komory. V horní části je systém filtrů bránící úletu jemného prášku. Materiál se vlivem fluidizačního vzduchu posunuje do expanzní komory, kde působením gravitační síly spadává zpět do pracovní komory [4, 5, 14].

Zařízení s vrchním nástřikem (obr. 3) využívá trysky umístěné ve středu expanzní komory. Kapalina se na jádra rozprašuje proti směru jejich pohybu. Zajistit rovnoměrné navrstvení jader je poměrně obtížné, především



Obr. 3. Zařízení s vrchním nástřikem (přepracováno dle [15])

kvůli neorganizovanému pohybu fluidujících částic. Zařízení s vrchním nástřikem proto nacházejí uplatnění především při výrobě granulátů metodou vlhké granulace [4, 15].

Nejčastěji používaným typem fluidního zařízení pro vrstvení léčivé látky je zařízení se spodním nástřikem, tzv. Wurster systém (obr. 4). Pracovní komora tohoto zařízení je válcovitého nebo kónického tvaru a v jejím středu je umístěn vnitřní válec přibližně polovičního prů-

Obr. 4. Zařízení se spodním nástřikem (Wurster systém) (přepracováno dle [15])

měru, označovaný jako Wursterova kolona. Jádra vlivem proudu fluidizačního vzduchu stoupají z pracovní komory vnitřním válcem vzhůru. Zde se na ně ve směru jejich pohybu z trysky umístěné ve středu děrovaného dna nastřikuje kapalina. Nanesené vrstvy léčivé látky se vlivem proudícího vzduchu suší. Po opuštění pracovní komory se navrstvená jádra dostávají do expanzního prostoru, kde dochází vlivem gravitace ke zpomalení jejich rychlosti a spadávání zpět do pracovní komory. Hlavní nevýhodou Wurster systému je nepřístupnost trysky. Jestliže se v průběhu procesu tryska ucpe, proces se musí přerušit a tryska vyčistit [4, 16, 17].

Novinkou v přípravě pelet metodou vrstvení léčivé látky na inaktivní jádra je použití fluidního centrifugálního zařízení s tangenciálním nástřikem (obr. 5). Tangenciální nastřikování poskytuje lepší techniku vrstvení léčivé látky než postřikování shora a je také dobrou alternativou

Obr. 5. Zařízení s tangenciálním nástřikem (přepracováno dle [15])

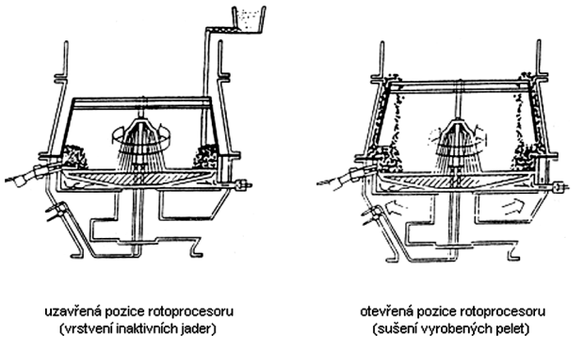
k Wurster systému. Pracovní komora těchto zařízení je obecně širší v porovnání s ostatními typy fluidních zařízení a materiál v ní tak může více expandovat. V centrifugálních zařízeních (rotačních granulátorech) konají jádra kratší cyklický pohyb a častěji se dostávají do oblasti nástřiku. Výhodou je tedy možnost dosáhnout vyšší rychlosti nástřiku kapaliny a zkrátit tak dobu celého procesu [4, 5, 14].

Unikátním prvkem rotačních granulátorů je rotační disk umístěný v základně pracovní komory, který nahrazuje perforované dno klasických fluidních zařízení a jehož rychlost otáčení je možné měnit. Po obvodu rotačního talíře je prostor, kterým do pracovní komory proudí vzduch. Během procesu vrstvení se uplatňují tři síly, které vzájemnou interakcí a kombinací vytvářejí požadovaný pohyb materiálu – odstředivá síla, gravitační a fluidizační síla. Zdrojem odstředivé síly je rotační disk, který usměrňuje jádra směrem ke stěnám komory. Zdrojem fluidizační síly je proud fluidizačního vzduchu, který proudí z otvorů po obvodu rotačního disku a zvedá jádra vzhůru do expanzního prostoru. Zde, v určité vzdálenosti od rotačního talíře, převažuje gravitační síla, jejímž vlivem částice ztrácí svoji rychlost a spadávají zpět na dno rotačního talíře [3, 4, 9].

Existuje několik typů centrifugálních zařízení, které se vzájemně odlišují některými konstrukčními prvky, jako je polohovatelnost výšky disku a přítomnost pohyblivé vnitřní stěny. U zařízení, kde není možné výšku disku měnit, jako je například rotoprocesor Aeromatic MP1, se rychlost fluidizačního vzduchu ovlivňuje pouze změnami v jeho objemu, nikoliv šířkou štěrbiny. V pracovní komoře tohoto přístroje se nachází pohyblivá vnitřní stěna, která umožňuje dosažení dvou pozic rotačního talíře, tzv. uzavřené a otevřené pozice. Pro vrstvení léčivé látky ve formě prášku na inaktivní jádra v rotoprocesoru se

Farmacie 2-07 9.5.2007 10:45 Str. 70
proLékaře.cz | 16.9.2024

využívá tzv. uzavřená pozice, kdy vnitřní stěna zůstává stále na spodu pracovní komory a znemožňuje prostup jader do prostoru mezi vnitřní a vnější stěnu. Po navrstvení všech jader dojde ke zdvižení vnitřní stěny a rotoprocesor přejde do tzv. otevřené pozice, ve které se pelety suší vlivem horkého fluidujícího vzduchu. Schéma pozic zařízení je zobrazeno na obrázku 6. Vrstvení suspenze nebo roztoku léčivé látky v rotoprocesoru probíhá v otevřené poloze [4, 5, 18].



Obr. 6. Schéma rotoprocesoru Aeromatic MP1 v uzavřené pozici při vrstvení prášku léčivé látky na inaktivní jádra a v otevřené pozici při sušení navrstvených pelet [19]

Vrstvení léčivé látky v rotoprocesoru – formulační a procesní proměnné

Mezi nejvýznamnější *formulační proměnné* patří *fyzikálně–chemické vlastnosti inaktivních jader* a *velikost jejich násady, vlastnosti léčivé látky (rozpustnost ve vodě, velikost částic a tokové vlastnosti)* a *typ a koncentrace pojiva.*

Startovním materiálem nezbytným pro přípravu pelet procesem vrstvení jsou inaktivní jádra, na která se léčivá látka vrství. Inaktivní jádra velkou mírou ovlivňují vlastnosti a kvalitu vyrobených pelet. Mohou být tvořena sacharosou, mikrokrystalickou celulosou (depolymerizovanou α-celulosou) nebo např. škrobem. Jádra z mikrokrystalické celulosy jsou nerozpustná ve vodě, proto se jejich struktura po interakci s vlhčivem nemění. V porovnání s jádry ze sacharosy se vyznačují lepšími mechanickými vlastnostmi, především pevností a oděrem. Jádra ze sacharosy se po kontaktu s vlhčivem částečně rozpouští a mohou vytvářet nežádoucí shluky. Kvůli obsahu cukru jsou nevhodná pro diabetiky [5, 19, 20]. Nejčastěji používanými jsou jádra z mikrokrystalické celulosy, která se komerčně dodávají pod obchodním názvem Celphere® (Asahi Kasei, Japonsko), Cellets® (Syntapharm, Německo), aj. [21] Celphere® se vyrábí ve velikostech od 75 do 850 μm a kromě velikosti částic se liší také svými fyzikálními vlastnostmi, především sypnou hustotou, schopností absorbovat vodu a sfericitou. Nejpoužívanějšími typy jsou Celphere® CP 305 o velikosti částic 300 až 500 μm a Celphere® CP 507 o velikosti částic 500 až 710 μm. Cellets® se vyrábí ve velikostech 100–1400 μm lišících se svými fyzikálními vlastnostmi [19, 20].

Velikost násady inaktivních jader by měla být taková, aby dostatečně pokryla trysku přivádějící kapalinu. V opačném případě se kapky kapaliny rozstřikují na stěnu pracovní komory a do proudu fluidizačního vzduchu, kde jsou předčasně vysušené. Předčasným vysušením vznikají nežádoucí „nová jádra“. Velikost vsádky vždy závisí na typu použitého výrobního zařízení. Laboratorní zařízení mívají vsádku inaktivních jader 300–1000 g [4].

Významnou roli hraje rozpustnost, velikost částic a tokové vlastnosti léčivé látky. Rozpustnost je důležitá zejména při vrstvení roztoku, případně suspenze léčivé látky. V případě, že léčivá látka není ve vodě snadno rozpustná, je nezbytné přidání většího množství pojiva [22]. Velikost částic léčivé látky je důležitým parametrem především při vrstvení prášku, ale má svůj význam také při vrstvení suspenze. Jemnější částice se lépe pojí na povrch jader a vyrobené pelety mají hladší povrch. Je-li velikost částic léčivé látky větší, nemají vyrobené pelety tak hladký povrch a nelze vyrobit pelety o vyšším obsahu léčiva, i když se použije větší množství pojiva. Poměr mezi velikostí inaktivních jader a vrstvených částic by měl být minimálně 50:1 [13, 23]. Při vrstvení léčivé látky ve formě prášku představují její tokové vlastnosti velmi důležitý parametr. Dobré tokové vlastnosti zajišťují konstantní přívod práškové směsi, který je kritickým procesním parametrem zajišťujícím homogenní nárůst velikosti pelet. Pro dosažení požadovaných tokových vlastností se využívá mletí, kypření nebo přídavek kluzných látek. Nejčastěji používanými kluznými látkami jsou koloidní oxid křemičitý (Aerosil®, Cab-O-Sil® aj.) v koncentraci 0,1–0,5 % a talek v koncentraci 1–10 %, který je současně antiadhezivní látkou bránící segregaci částic během procesu [13, 22–24].

Pojivo významně ovlivňuje fyzikální a mechanické vlastnosti a kvalitu vyrobených pelet. Roztok pojiva by měl mít vhodnou viskozitu, aby se zajistila vysoká přilnavost léčivé látky na povrch jader [25]. Jako pojiva se používají nízkomolekulární polymery kompatibilní s použitým léčivem, nejčastěji povidon (PVP), hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC) a hydroxypropylcelulosa (HPC) [4, 5, 22, 23, 26]. Povidon se vyrábí pod různými obchodními názvy (Plasdone®, Kollidon® aj.), které se liší velikostí částic a viskozitou svých roztoků. Jednotlivé typy HPC a HPMC se liší také viskozitou svých roztoků, ovšem v porovnání s PVP tvoří viskóznější roztoky, které mohou mít za následek vznik většího množství nežádoucích aglomerátů během procesu vrstvení. Použití méně viskózního roztoku povidonu může zase vést ke vzniku nových částic tvořených pouze léčivou látkou, které fungují jako nové jádra pro vrstvení [22–24]. Proto se s výhodou pracuje i se směsí obou pojivých látek. HPMC a HPC se používají ve 4% koncentraci, nižší koncentrace vede k nízké hustotě, vysoké pórovitosti a nepravidelnému povrchu vyrobených pelet [23, 26].

Mezi *procesní proměnné* při vrstvení léčivé látky na inaktivní jádra v rotoprocesoru, které významně ovlivňují kvalitu výsledného produktu, patří *rychlost rotačního disku, rychlost přívodu kapaliny, atomizační tlak v postřikové trysce, rychlost průtoku fluidizačního vzduchu (jeho teplota a vlhkost)* a v případě vrstvení léčivé látky ve formě prášku také *rychlost přívodu práškové směsi* a *její poměr k rychlosti nanášení roztoku pojiva*.

proLékaře.cz | 16.9.2024

Rychlost rotačního disku (otáčky/min) ovlivňuje homogenitu vznikajícího produktu. Příliš vysoká rychlost disku ale vede k odírání léčivé látky z povrchu a k tvorbě jemného prachu. Z něho dalším vlhčením vznikají nežádoucí nová jádra, která jsou dále vrstvena. Pro optimální průběh procesu by měla být rychlost rotačního talíře v první fázi procesu nižší a postupně by se měla zvyšovat s navrstvováním jader a zvětšováním jejich velikosti. V poslední fázi sušení by se rychlost měla opět snížit tak, aby se předešlo případnému oděru pelet [4, 27]. Byla provedena studie porovnávající vliv rychlosti rotačního talíře – 150, 200, 250 ot./min – na obsah léčiva ve vyrobených peletách a na přítomnost aglomerátů. Zjistilo se, že čím byla rychlost rotačního talíře vyšší, tím nižší byl obsah léčivé látky ve vyrobených peletách a také tím vyšší podíl tvořily nežádoucí aglomeráty. Tento jev se vysvětlil tím, že při vyšší rychlosti rotačního talíře pelety častěji procházejí oblastí nástřiku, zvlhčují se a následně dochází ke tvorbě aglomerátů. Jako optimální se osvědčila rychlost disku 150 ot./min [27].

Přívod kapaliny (tzn. přívod roztoku a suspenze léčivé látky v případě vrstvení roztoku a suspenze nebo přívod roztoku pojiva v případě vrstvení prášku), se kontroluje definováním průměru otvoru trysky (mm), rychlostí nástřiku (g/min) a tlakem vzduchu v atomizační trysce (Pa), resp. rychlostí toku vzduchu v trysce (l/min) [13]. Při zvýšení tlaku vzduchu v trysce se kapalina rozprašuje na menší kapky, což příznivě ovlivňuje rovnoměrnost nanesení kapaliny na povrch jader a současně se snižuje možnost převlhčení jader a tvorba aglomerátů. Potvrdila to i studie provedená na univerzitě v Helsinkách, ve které se porovnávaly tři zvyšující se hodnoty rychlosti toku vzduchu v trysce, a to 10, 16 a 22 l/min. Zjistilo se, že zvýšení toku vzduchu v trysce mělo pozitivní vliv na přítomnost nežádoucích aglomerátů ve výsledném produktu. Vysvětlením je, že při vyšším toku vzduchu v trysce je kapalina rozprašována na jemnější částice a nedochází tedy k převlhčení, které se pozorovalo při použití nižšího toku vzduchu v trysce [27].

Rychlost průtoku fluidizačního vzduchu (m^3/hod) a jeho teplota výrazně ovlivňují rychlost odpařování použitého rozpouštědla. Při procesu vrstvení léčiva ve formě roztoku nebo suspenze je důležité, aby co nejdříve po rozprostření kapek roztoku nebo suspenze na povrch jader následovalo vysušení navrstvených pelet. Průtok vzduchu i jeho teplota ovlivňují průběh probíhajícího procesu přímo úměrně: Zvýšením průtoku vzduchu a zvýšením jeho teploty se urychlí proces sušení materiálu, je tedy možné zvýšit rychlost nástřiku kapaliny a dosáhnout zkrácení doby trvání výrobního procesu. Je-li ale rychlost průtoku vzduchu příliš vysoká, kapky rozpouštědla se vysuší ještě dříve, než dosáhnou povrchu jader, tvoří se velké množství jemného prachu a léčivá látka se nenavrství na jádra [4, 27]. Při procesu vrstvení léčivé látky ve formě prášku by měl být průtok fluidizačního vzduchu nižší, aby se mohla přiváděná prášková směs uchytit na navlhčená jádra. Podle Rashida, který ve své studii při vrstvení prášku léčiva porovnával tři hodnoty fluidizačního vzduchu proudícího štěrbinou – 100, 200, 300 m^3/hod., se jako optimální ukázala hodnota 100 m^3/hod., při které se vyrobily pelety s nejvyšším obsahem léčiva, nejnižším zastoupením aglomerátů a současně s nejkulatějším tvarem a nejhladším povrchem [27].

Během procesu vrstvení prášku léčiva je velmi důležité zajistit rovnováhu mezi rychlostí nanášení roztoku pojiva a rychlostí přívodu práškové směsi, jinak se jádra převlhčují nebo se naopak tvoří jemný prach [11, 13]. Poměr mezi rychlostí přívodu práškové směsi a rychlostí nanášení roztoku pojiva se pohybuje v intervalu 1:10 až 10:1, nejčastěji v intervalu od 2:1 po 1:1 [22]. Osvědčeným postupem při vrstvení prášku léčiva je prvotní zvlhčení inaktivních jader nanesením roztoku pojiva a teprve poté aplikace prášku. Prášek snadněji ulpívá na zvlhčeném povrchu jader a jeho ztráty jsou tak minimální. Je výhodné, aby se roztok pojiva nanášel v intervalu 10–30 sekund před aplikací prášku a aby se jeho aplikace ukončila teprve po nanesení veškerého prášku léčiva. Tím se zajistí navrstvení celého množství léčiva a zamezí se ztrátám léčivé látky [11, 18]. Vuppala a Rashid považují za optimální dobu 30 sekund. Konkrétní podmínky přívodu roztoku pojiva a prášku léčivé látky závisí na typu a koncentraci použité pojivé látky a vyplývají z jejích vlastností [18, 27].

ZÁVĚR

Metoda vrstvení léčiva na inaktivní jádra ve fluidním zařízení s tangenciálním nástřikem je nová metoda přípravy pelet a její technologie se neustále zdokonaluje. Pro její využití je nezbytné optimalizovat veškeré procesní a formulační proměnné tak, aby se získaly pelety požadovaného tvaru, velikosti a fyzikálně–chemických vlastností.

LITERATURA

1. **Rabišková, M.:** Praktické lékárenství, 2005; 1, 32-34.
2. **Rabišková, M.:** Remedia, 2006; 16 (6), 605-608.
3. **Rabišková, M.:** Čes. a Slov. Farm., 1998; 47, 199-205.
4. **Ghebre–Sellasie, I.:** Pharmaceutical Pelletization Technology, New York and Bassel, Marcel Dekker, 1989, 274 s.
5. **Swarbrick, J., Boylan, J. C.:** Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, New York, Marcel Dekker, 1997, 263-301, 369-395.
6. **Rabišková, M.:** Remedia, 2006; 16, 427-431.
7. **Dvořáčková, K., Masteiková, R.:** Čes. slov. Farm., 2006; 55, 93.
8. **Pérez, J. P., Rabišková, M.:** Int. J. Pharm., 2002; 242, 349-351.
9. **Vetchý, D., Rabišková, M.: Int**. J. Pharm., 2002; 242, 353-356.
10. **Vertommen, J., Rombaut, P., Kinget, R.:** Int. J. Pharm., 1998; 161, 225-236.
11. US Patent 6569462, http://www.pharmcast.com/Patents/Yr2003/May2003/052703/6569462_Layering052703.htm,
18. 1. 2007.
12. http://www.glatt.com, 20.1.2007.
13. **Eichler, K.:** Pharm. Manuf. Rew., 1995; 9, 2-3.

Farmacie 2-07 9.5.2007 10:45 Str. 72
proLékaře.cz | 16.9.2024

14. http://www.fte.ugent.be/presentaties/brussels2002.pdf, 24.1.2007.
15. **Iyer, R. M., Augsburger, L. L., Parikh, D. M.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 1993; 19, 981-998.
16. **Christensen, F. N., Bertelsen, P.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 1997; 23, 451-463.
17. http://www.encap.com/process.htm, 27. 1. 2007.
18. **Vuppala, M. K., Parikh, D. M., Bhagat, H. R.:** Drug Dev. Pharm. Ind., 1997; 23, 687-694.
19. http://www.ceolus.com/eng/product/celphere/index.html, 24. 1. 2007.
20. http://www.syntapharm.com/news/newsindex.php3?id=4, 20. 1. 2007.
21. **Rabišková, M. et al.:** Chem. Listy, 2007; 101, 70-77.
22. US Patent 7060293, http://www.pharmcast.com/Patents 100/Yr2006/June2006/061306/7060293_Powdered 061306.htm, 8. 1. 2007.
23. **Nastruzzi, C. et al.:** AAPS Pharm. Sci. Tech., 2000; 1, article 9.
24. **Rowe C. R., Sheskey P. J., Owen S. C.:** Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5. vyd., London, Washington, The Pharmaceutical Press, 2006, 918 s.
25. **Chalupová, Z., Masteiková, R., Savicas, A.:** Čes. slov. Farm., 2005; 54, 55-59.
26. **Sinchaipanid, N., Chitropas, P., Mitrejev, A.:** Pharm. Dev. Technol., 2004; 9, 163-170.
27. **Rashid, H. A. et al.:** Eur. J. Pharm. Biopharm., 2001; 51, 227-234.

NOVÉ KNIHY

Huwer, E.: **Das Deutsche Apotheken-Museum.** Regensburg, Schnell + Steiner, 2006. 309 s., 372 hlavně bar. obr., cena 29,90 €, 52,26 SFr.

Tato publikace seznamuje čtenáře se zajímavým odborným farmaceutickým muzeem, které navazuje na Paracelsovo heslo, že celý svět je jedinou lékárnou. Její autorkou je kurátorka muzea, která je historičkou a středověkou archeoložkou se zaměřením na historický vývoj farmacie a o muzeu se stará s deseti dalšími spolupracovníky. V poslední době si výstavy muzea prohlédlo ročně víc než půl milionů zájemců.

V úvodu je blíže osvětlen účel muzea a jeho historie: od založení (1939), kdy vzniklo z darů lékárenských starožitnosti a také několika soukromých sbírek a nejdříve bylo instalováno v Mnichově. Během druhé světové války se muselo několikrát přestěhovat až konečně v roce 1957 bylo instalováno v místnostech zámku v Heidelbergu. Muzeum tvoří stálé expozice, které zachycují časový vývoj farmacie od léčitelství až do konce 20. století; dále zde jsou vystaveny lékárenské oficíny se svým vybavením jako zdravotnická pracoviště a značná pozornost je vhodně věnována historickému vývoji léčiv typických pro německý farmaceutický průmysl. Tematické sbírky muzea se zaměřují na historické vybavení lékárenských oficín, demonstrují lékárenské stojatky z různých materiálů a jejich označování, různé typy kovových hmoždířů, lékárenské váhy a závaží, lékárenské výrobní přístroje, příp. možnosti dávkování prášků, způsoby označování lékáren (znakem), používané signatury a možnosti reklamy. Ve sbírkách jsou i různé farmaceutické medaile a plakety, lékárenské symboly používané na známkách, jakož ex libris v grafických sbírkách a na karikaturách. Muzeum vystavuje staré archiválie, lékárenská osvědčení, příklady diplomů, inventurní zápisy, historické receptáře, nejrůznější herbáře a také staré lékopisy.

Na konci publikace je připojen vlastní plán expozic muzea, které má celkem jedenáct velkých výstavních prostor. V úvodních dvou místnostech je historie lékárenství v Německu a na to navazující odborné podklady pro vzdělávání farmaceutů a jejich možné specializace. Zvláštní expozice (dvě místnosti) předvádějí typické historické oficíny lékáren s vnitřním vybavením, dále s materiálkou a skladem léčivých bylin. Prostorově nejrozsáhlejší jsou staré lékárenské laboratoře s nejrůznějšími výrobními zařízeními. K příležitostem monotematické výstavy je zde rezervována vhodná místnost. Publikaci vedle exponátů doplnila autorka také fotografiemi dokumentů a předmětů, které má muzeum ve svých depozitářích.

J. Malý