

A gyógyszertechnológia kémiai ellenőrző vizsgálatai



Semicolon Kiadó

A GYÓGYSZERTECHNOLÓGIA KÉMIAI ELLENŐRZŐ VIZSGÁLATAI

Egyetemi jegyzet
IV. éves gyógyszerészhallgatók részére





Semmelweis Egyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszerészeti Intézet
Igazgató: Dr. Klebovich Imre, egyetemi tanár

Összeállították ABC sorrendben:

Dr. Antal István, egyetemi docens
Dr. Dávid Ádám Zoltán, egyetemi tanársegéd
Dr. Klebovich Imre, egyetemi tanár
Dr. Ludányi Krisztina, tudományos főmunkatárs
Dr. Marton Sylvia, egyetemi tanár
Dr. Odri Sándor, tudományos munkatárs
Dr. Plachy János, egyetemi docens

Az e-könyv alapja
A GYÓGYSZERTECHNOLÓGIA KÉMIAI ELLENŐRZŐ VIZSGÁLATAI, 2007-es
évben kiadott egyetemi jegyzet (ISBN 978 963 9656 53 4)

© *Semmelweis Kiadó*, 2007, 2010e

e-ISBN 978-963-331-057-1

A könyv és adathordozó (legyen az e-könyv, CD vagy egyéb digitális megjelenés) szerzői jogi tartalom és kizárólagos kiadói felhasználási jog alatt áll. Az e-könyv kódrendszer – DRM, avagy digitális másolásvédelem – feltörése bűncselekmény! Bármely részének vagy egészének mindennemű többszörözése kizárólag a szerző és a kiadó előzetes írásbeli engedélye alapján jogszerű.



Felelős kiadó: dr. Tánkos László igazgató
Felelős szerkesztő: dr. Vincze Judit
Borító: Tánkos László
SKD: 104-e

Tartalom

Előszó	7
1. Bevezetés	9
1.1. Laboratóriumi rendszabályok	10
1.2. Jegyzőkönyv és dokumentáció	12
1.2.1. Alapelvek	12
1.2.2. Általános szempontok	12
1.2.3. Dokumentáció	13
1.2.4. Vizsgálat	13
1.3. Mintavétel	14
2. Analitikai módszerek	17
2.1. Klasszikus analitikai módszerek	17
2.2. Műszeres mérési módszerek	17
2.2.1. Konduktometria	17
2.2.2. Oszcillometria	18
2.2.2.1. Alapkapcsolások	19
2.2.2.2. Mérési alapelv	20
2.2.2.3. További alkalmazási területek	21
2.2.3. Polarográfia	22
2.2.3.1. Polarográfiás áramok	23
2.2.3.2. Polarográfiás készülékek	23
2.2.3.3. Alkalmazási területek	23
2.2.4. Amperometria	24
2.2.5. Potenciometria	25
2.2.5.1. A potenciometriában alkalmazott elektródok	25
2.2.5.2. Alkalmazási területek	25
2.2.6. Refraktometria	26
2.2.7. Polarimetria	26
2.2.8. Spektrofotometriás és spektroszkópiás módszerek	27
2.2.8.1. Ultraibolya (és látható fény) spektrofotometria	27
2.2.8.2. Infravörös spektrofotometria	27
2.2.8.3. Fényreflexiós vizsgálatok az UV/VIS/NIR tartományban	28
2.2.9. Lángfotometria	31
2.2.10. Fluorimetria	32
2.2.11. Tömegspektrometria	33
2.3. Kromatográfiás eljárások	34
2.3.1. A kromatográfia elméleti alapjai	35
2.3.1.1. Kromatogram	35
2.3.1.2. Retenciós adatok	35
2.3.1.3. Kromatográfiás adatok	36
2.3.1.4. Elválasztási adatok	37
2.3.2. A kromatogramok értékelése	37
2.3.2.1. Minőségi (kvalitatív) értékelés	37
2.3.2.2. Mennyiségi (kvantitatív) értékelés	38

2.3.3.	Gázkromatográfia	38
2.3.4.	Folyadékromatográfia	40
2.3.5.	Rétegekromatográfia	42
2.3.6.	Elektroforézis, kapilláris elektroforézis	43
2.4.	Kérdések a felkészüléshez	44
3.	Gyógyszerstabilitási vizsgálatok	45
3.1.	Reakciókinetikai alapok	45
3.1.1.	A homogén folyadékfázisú reakciók kinetikai törvényszerűségei	46
3.1.1.1.	Nulladrendű folyamatok	46
3.1.1.2.	Elsőrendű reakciók	47
3.1.1.3.	Másodrendű reakciók	50
3.1.2.	Enzimreakciók kinetikája, enzimaktivitás vizsgálata	51
3.1.2.1.	Az enzimes reakciót befolyásoló tényezők	53
3.1.2.2.	Enzimreakciók vizsgálata	55
3.1.3.	A reakciósebesség változása a hőmérséklettel	55
3.2.	Gyógyszerkészítmények stabilitási vizsgálata	57
3.2.1.	A gyógyszerstabilitás fogalma és jelentősége	57
3.2.2.	A gyógyszerstabilitást befolyásoló tényezők	58
3.2.2.1.	Fizikai, kolloidfizikai változások	59
3.2.2.2.	Kémiai változások	60
3.2.2.2.1.	Hidrolízis	60
3.2.2.2.2.	Oxidáció	61
3.2.2.2.3.	Térbeli átrendeződések, addíciós reakciók.	61
3.2.2.2.4.	Enzimatiszus bomlás	62
3.2.2.3.	Mikrobiológiai változások	62
3.2.3.	A gyógyszerstabilitás gyakorlati vonatkozásai	62
3.2.3.1.	Gyógyszerhatóanyagok stabilitásának vizsgálata	63
3.2.3.2.	Gyógyszerkészítmények stabilitásának vizsgálata	63
3.2.3.3.	Stabilitás vizsgálati adatok kiértékelése	65
3.2.3.4.	Fotostabilitás vizsgálat	65
3.2.3.5.	A „bracketing” vagy „matrixing”	67
3.2.3.6.	Klímaazonnák	68
3.2.3.7.	Biotechnológiai és biológiai termékek stabilitás vizsgálata	68
3.3.	Számítási feladatpéldák	70
3.3.1.	Példa sebességi állandó meghatározására	70
3.3.2.	Példa eltarthatósági időtartam számítására I.	70
3.3.3.	Példa eltarthatósági időtartam számítására II.	70
3.3.4.	Példa aktiválási energia kiszámítására	72
3.4.	Laboratóriumi gyakorlatok	73
3.4.1.	Feladat. Az aszkorbinsav katalitikus oxidációjának vizsgálata	73
3.4.2.	Feladat. A fenobarbitál bomlásának termákinetikai vizsgálata	75
3.4.3.	Feladat. Penicillintartalmú oldatok stabilitás vizsgálata egyéb gyógyszeranyagok jelenlétében	78
3.4.4.	Feladat. Hidrokortizon-hemiszukcinát-oldatok stabilitásának vizsgálata	79
3.4.5.	Feladat. Spiritus antirheumaticus (FoNo VII.) tárolás közbeni ecetsavtartalom-csökkenésének vizsgálata	80

3.4.6.	Feladat. A szappanosítás folyamatának kinetikai vizsgálata	81
3.4.7.	Feladat. Pankreatin hatóanyagú készítmény lipáz-aktivitásának meghatározása	82
3.4.8.	Feladat. Gyógyszeres oldatok izoterm predikációs kémiai stabilitás vizsgálata	83
3.5.	Kérdések a felkészüléshez	83
4.	Gyógyszerformulálási vizsgálatok	85
4.1.	Csomagolóanyagok vizsgálata	85
4.1.1.	Gyógyszeres üvegek vizsgálata	85
4.1.1.1.	A hidrolitikai rezisztencia vizsgálata	86
4.1.1.2.	A fizikai rezisztencia vizsgálata	87
4.1.1.3.	A fényáteresztő képesség vizsgálata	87
4.1.2.	Műanyagok vizsgálata	88
4.1.2.1.	Anyagtranszport folyamatok vizsgálata	89
4.1.3.	Gumidugók vizsgálata	90
4.1.4.	Fém tárolóedények vizsgálata	90
4.2.	A komplexképződés szerepe a gyógyszer-technológiában	90
4.2.1.	Komplexképződés vizsgálata spektrofotometriával	91
4.2.2.	Komplexképződés vizsgálata dialízissel.	92
4.2.3.	Komplexképződés vizsgálata potenciometriával.	94
4.2.4.	Komplexképződés analitikai alkalmazása – ionpárképzés	94
4.3.	A tárolási körülmények szerepe.	95
4.4.	Hatóanyagleadás módosításának kémiai vonatkozásai	96
4.4.1.	Beágyazásos eljárás olvadékképzéssel.	97
4.4.2.	Mikrokapszulák előállítása fáziselkülönítéssel	97
4.5.	Egyéb in vitro módszerekkel szimulálható in vivo folyamatok	98
4.5.1.	Antacid hatású készítmények hatékonyságának in vitro kémiai értékelése	98
4.5.2.	Az antacid hatékonyság in vitro ellenőrző módszerei	99
4.5.3.	Az oldódás és savsemlegesítés kinetikája	99
4.6.	A készítmény összetevőinek inkompatibilitási vizsgálata	100
4.7.	Laboratóriumi gyakorlatok	101
4.7.1.	Feladat. Szabványosított normál 50 ml-es gyógyszeres üveg hidrolitikai ellenálló képességének (rezisztenciájának) vizsgálata	101
4.7.2.	Feladat. Gyógyszeres üvegek fizikai rezisztenciájának vizsgálata	103
4.7.3.	Feladat. Gyógyszeres üvegek fényáteresztő képességének vizsgálata	104
4.7.4.	Feladat. Műanyag tárolóedény jódabszorpciójának vizsgálata	105
4.7.5.	Feladat. Szorpciós és „leaching” vizsgálatok alufóliával fedett fészekcsomagolású kúpok esetén	106
4.7.6.	Feladat. Buborékcsomagolás zárásának ellenőrzése vákuumban	108
4.7.7.	Feladat. Acetil-szalicilsav és a koffein közötti kölcsönhatás vizsgálata	109
4.7.8.	Feladat. Metil-p-hidroxi-benzoát és makromolekulák kölcsönhatásának vizsgálata dinamikus dialízises módszerrel.	110

4.7.9.	Feladat. A papaverin-klorid és a fenobarbitál-nátrium inkompatibilitásának vizsgálata potenciometriás módszerrel . . .	112
4.7.10.	Feladat. Ionpár-képzési módszer alkalmazása a minőségvizsgálat során	113
4.7.11.	Feladat. A nedvességtartalom szerepe az acetil-szalicilsav tartalmú szilárd gyógyszerkészítmények formulálásában	115
4.7.12.	Feladat. Termolabilis alumínium-hidroxid gélek savmegkötő képességének vizsgálata	117
4.7.13.	Feladat. Mikrokapszulázott acetil-szalicilsav tartalmú készítmény hatóanyagleadásának vizsgálata	118
4.7.14.	Feladat. Oldódási sebesség meghatározása oszcillometriás módszerrel	119
4.7.15.	Feladat. Kálium-klorid retard kapszulakészítmény formulálása és hatóanyag-leadásának vizsgálata	120
4.7.16.	Feladat. Oxitetraciklin tartalmú mikrokapszulák előállítása és vizsgálata	122
4.7.17.	Feladat. Kémiai oldódás kinetikai vizsgálata pH-stat titrálással (konstans pH módszer)	124
4.7.18.	Feladat. Antacidkészítmények aktivitásának vizsgálata a pH-idő függvény tanulmányozásával (Rossett–Rice-teszt) . . .	125
4.7.19.	Feladat. Gyógyszeres oldatok formulálása – számítógépes gyakorlat	126
4.8.	Kérdések a felkészüléshez	129
5.	Függelék	133
7.	Ajánlott és felhasznált irodalom	135

Előszó

A gyógyszer technológia kémiai ellenőrző vizsgálataival kapcsolatos gyakorlati ismeretanyag a korábban megjelent „Kémiai ellenőrző vizsgálatok” c. jegyzet több, egymást követő kiadására, valamint „A gyógyszer technológia és a biofarmácia kémiai ellenőrző módszerei” c. egyetemi segéd tankönyv anyagára épül. A Medicina Kiadó gondozásában segéd tankönyv formában megjelent anyag később a Biofarmácia tárgy bevezetésével kettévált és a biofarmáciai résztől a kémiai vizsgálati rész „A gyógyszer technológia kémiai ellenőrzős vizsgálatai” címmel jelent meg.

A gyógyszer technológia folyamatosan bővülő ismeretei mellett a kiadás időszerűségét a VIII. Magyar Gyógyszerkönyv kiadásának 2006. augusztus 1-én törént hatálybalépése, a Formulae Normales VII. megjelenése és a hatósági irányelvek fejlődése indokolja. Jegyzetünkben a „gyógyszer-technológia” kifejezést, a hivatalos magyar helyesírási szabályzattól eltérően, végig egy szóban, „gyógyszer technológia”-ként jelenítjük meg. Ezzel szeretnénk kifejezni azt a szoros kapcsolatot, mely a gyógyszer, mint gyógyító anyag, illetve az előállítására vonatkozó technológia, mint különleges szakértelem között van.

A jegyzet jelenlegi, új kiadását megelőző jegyzetek, valamint a segéd tankönyv anyagául szolgáló, még nem elavult ismeretanyag összegyűjtésében való közreműködésükért köszönet illeti a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszerészeti Intézetének volt és jelenlegi munkatársai közül elsősorban *dr. Rácz István* professzort és *dr. Gyarmati László* professzort, valamint *dr. Csontos András*t.

Dr. Rácz István professzor évtizedeken keresztül hatalmas és egyre megújuló ismeretanyagot gyűjtött össze, szerkesztette és bővítette munkatársai segítségével az egyetemi segéd tankönyv és a jegyzetek anyagát. Így jelentős mértékben hozzájárult ahhoz, hogy a kémiai gyakorlatok jegyzetének korszerűsített, 2006. évi kiadása egy már bevált, klasszikus és megalapozott ismerethalmazra támaszkodhat.

Dr. Gyarmati László professzor és *dr. Csontos András* a már 1982-ben megjelent, a biofarmáciai részt is tartalmazó egyetemi segéd tankönyv szerzőiként járultak hozzá az ismeretanyag bázisának megalkotásához. Gyarmati professzor külön érdeme volt a biofarmáciai rész beépítése az anyagba.

Szintén köszönet illeti a korábbi jegyzetekben napvilágot látott bázisanyag összegyűjtésében, illetve azok kiadásában való közreműködésükért az Intézet volt munkatársai közül *dr. Mezei Jánost*, *dr. Küttel Sándort* és *dr. Muskáth Zsoltot*.

Reméljük, hogy a kémiai vizsgálatok gyakorlati anyagának jelenlegi összeállítása segíti a hallgatóság gyakorlatokra való felkészülését és megkönnyíti a tananyag megértését, el-sajátítását.

A szerzők



TER
OX
ly

A Simmelweis Kiadó új szolgáltatásai:

- **könyveit, jegyzeteit kinyomtathatja digitális műhelyünkben!**

Rendelésfelvétel:



Budapest, Nagyvárad tér 4.
Simmelweis Egyetem, NET Aula
Tel., fax: 210-4408



Budapest IX., Tűzoltó utca 37-47.
Tel.: 459-1500/60000

- **nyomdai szolgáltatások!**

Tájékoztatjuk Tisztelt Olvasóinkat, hogy a Simmelweis Kiadó hivatalosan átvette a házinyomda eddig végzett tevékenységeit. Ezeket a továbbiakban digitális műhelyünk szolgáltatja! A részletekről érdeklődjön az alábbi elérhetőségeken:



Konferencia-, művészeti, dekorációs posztterek nyomtatása, tervezése papírra, vászonra hozott téma alapján vagy a kínálatból
Prezentációkészítés
Fénymásolás
Digitális nyomtatás

A Simmelweis Egyetem központjában!
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Simmelweis Egyetem, NET, 1. emelet,
a büfével szemben
Tel.: 459-1500/56218, 06 20 374-0160
E-mail: bralaj@net.sote.hu