

KARLOVA UNIVERZITA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

RIGORÓZNÍ PRÁCE

Stanovení kinetiky drcení průmyslově vyráběných tablet

Determination of the Kinetics of Crushing of Mass-Produced Tablets

Student : Mgr. Kateřina Čechalová

Konzultant : Doc. RNDr. Milan Řehula , CSc.

Rok : 2007

Ráda bych poděkovala Doc. RNDr. Milanu Řehulovi , CSc. a paní Lence Svobodové za cenné rady, trpělivost , ochotu a věnovaný čas.

| | |
|--|----|
| 1.ÚVOD..... | 5 |
| 2.TEORETICKÁ ČÁST..... | 6 |
| 2.1 Charakterizace a rozdělení tablet | 6 |
| 2.1.1.Tabuletae (tablety)..... | 6 |
| 2.1.2. Rectalia (rektální přípravky) | 9 |
| 2.1.3 Vaginalia (vaginální přípravky) | 9 |
| 2.2 VÝROBA ZRNĚNÉHO PRÁŠKU..... | 10 |
| 2.2.1 Zrněné prášky | 10 |
| 2.2.2 Vazby v částicích zrněných prášků | 10 |
| 2.2.3 Výroba zrněných prášků..... | 11 |
| 2.2.3.1 Úprava velikosti částic | 11 |
| 2.2.3.2. Triturace,homogenizace | 11 |
| 2.2.3.3. Granulace | 12 |
| 2.2.3.4. Sušení | 14 |
| 2.2.3.5.Sítování..... | 14 |
| 2.2.3.6 Balení..... | 15 |
| 2.3. Hodnocení mechanické odolnosti tablet | 16 |
| 2.4 Faktory ovlivňující pevnost tablet..... | 19 |
| 2.4.1 Fyzikální vlastnosti prášků..... | 19 |
| 2.4.1.1 Velikost částic | 19 |
| 2.4.1.2 Tvar částic prášků..... | 20 |
| 2.4.1.3 Polymorfie krystalů | 21 |
| 2.4.1.4. Tokové vlastnosti prášků..... | 22 |
| 2.4.1.5 Mísitelnost prášků | 22 |
| 2.4.1.6. Hustota prášků..... | 22 |
| 2.4.1.7. Pórovitost | 22 |
| 2.4.1.8 Obsah vody v práscích | 23 |
| 2.4.2 Pomocné látky | 23 |
| 2.4.2.1 Plniva..... | 23 |

| | |
|---|----|
| 2.4.2.2 Pojiva..... | 25 |
| 2.4.2.3 Látky podporující rozpad tablety- rozvolňovadla..... | 26 |
| 2.4.2.4 Kluzné a antiadhezivní látky..... | 27 |
| 2.5 ÚKOL PRÁCE | 28 |
| 3.EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST..... | 29 |
| 3.1 Použité suroviny | 29 |
| 3.2 Použité přístroje..... | 29 |
| 3.3 Postup práce | 29 |
| 3.4 Schémata | 31 |
| 4.TABULKY A GRAFY | 34 |
| 4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům | 34 |
| 4.2. Tabulky a grafy | 35 |
| 5.DISKUZE..... | 53 |
| 5.1 Vliv nastavení trhacího lisu na parametry drtícího procesu..... | 53 |
| 5.1.1 Vliv rychlosti předzatížení na parametry drtícího procesu u tablet Paralenu a Acylpyrinu | 53 |
| 5.1.2 Vliv předzatížení na parametry drtícího procesu u tablet Paralenu a Acylpyrinu..... | 54 |
| 5.1.3 Vliv rychlosti cyklu na parametry drtícího procesu u tablet Paralenu a Acylpyrinu..... | 54 |
| 5.2 Vliv nastavení trhacího lisu na vyhodnotitelnost destrukčních křivek | 54 |
| 5.3 Vliv předzatížení na počátek destrukčních křivek | 55 |
| 5.4 Určení optimálního nastavení trhacího lisu pro standardní stanovení pevnosti tablet..... | 55 |
| 6.ZÁVĚR..... | 56 |
| 7.SOUHRN V ČESKÉM A ANGLICKÉM JAZYCE | 57 |
| 7.1. Souhrn | 57 |
| 7.2.Summary | 58 |
| 8.Literatura | 59 |

1. ÚVOD

K důležitým jakostním ukazatelům tablet patří mechanická odolnost.

V současné době se podle Českého lékopisu 2005 hodnotí dvěma metodami, stanovením oděru a pevnosti.

Při stanovení oděru se hodnotí spíše povrchová mechanická odolnost tablety, namáhání tablety při zkoušce se podobá namáhání tablety v průběhu balení a transportu.

Naopak druhá zkouška, stanovení pevnosti tablety, hodnotí strukturu tablety.

Při dané zkoušce se zjišťuje síla, při které tableta praskne. Novým pohledem na měření mechanické odolnosti tablety je zjišťování i dráhy trnu, při které dochází k destrukci tablety.

Tato práce se zabývá určením optimálních přístrojových parametrů pro hodnocení mechanické odolnosti tablety ze záznamu síla – dráha.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Charakterizace a rozdělení tablet

2.1.1. Tabuletae (tablety)

Jsou to pevné přípravky s obsahem jedné dávky jedné nebo více léčivých látek v jedné tabletě. Jsou určeny k perorálnímu podání, obvykle se získávají slisováním stejných objemů částic. Některé tablety se polykají celé, některé po rozžvýkání, některé se před podáním rozpouštějí nebo dispergují ve vodě a některé se ponechají v ústech, kde se z nich uvolňuje léčivá látka.

Částice jsou tvořeny jednou nebo více léčivými látkami s pomocnými látkami nebo bez nich. Pomocnými látkami jsou plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovala, kluzné látky, látky modifikující chování přípravku v trávicím traktu, barviva schválená oprávněnou autoritou a chuťové a aromatické přísady.

Tablety jsou obvykle válcovitého tvaru, ploché nebo čokovitého, hrany mohou mít zkosené. Mohou mít rýhy k usnadnění jejich rozdělení a mohou být označeny nápisem nebo značkami. Tablety mohou být obalené.¹⁾

Pro perorální tablety se rozlišuje několik druhů tablet:

- Tabuletae non obductae (neobalené tablety)

Jsou to jednovrstvé tablety vzniklé prostým lisováním částic a vícevrstvé tablety skládající se ze soustředných nebo souběžných vrstev získaných postupným

lisování částic různého složení. Použité pomocné látky nejsou výslovně určeny k řízení uvolňování léčivé látky v trávicích tekutinách.

Neobalené tablety odpovídají obecné definici tablet. Na lomu pozorovaném pod lupou je patrná buď poměrně stejnoměrná struktura (jednovrstvé tablety), nebo vrstevnatá struktura (vícevrstvé tablety), ale nejsou patrné žádné známky obalování.

-Tabulettae obductae (obalené tablety)

Obalené tablety jsou tablety tvořené jádrem pokrytými jednou vrstvou nebo více vrstvami směsí různých látek, jako jsou přírodní nebo syntetické pryskyřice, gummy, želatina, neaktivní a nerozpustná plniva, cukry, změkčovadla, polyoly, vosky, barviva, chuťové a aromatické přísady, léčivé látky. Látky určené k obalování jsou obvykle nanášeny ve formě roztoků nebo suspenzí, za podmínek umožňujících odpaření rozpouštědla. Je-li obalovou vrstvou velmi tenká vrstva polymeru, jedná se o filmem obalené tablety. Obalené tablety mají hladký povrch, který je často zabarven a může být i leštěný. Na lomu pozorovaném pod lupou je patrné jádro obklopené jednou nebo více souvislými vrstvami rozdílné struktury.

-Tabulettae effervescentes (šumivé tablety)

Jsou to neobalené tablety zpravidla obsahující kyselé látky a uhličitany nebo hydrogenuhličitany, které za přítomnosti vody prudce reagují za vzniku oxidu uhličitého. Jsou určeny k rozpuštění nebo dispergaci ve vodě před podáním.

-Tabulettae pro solutione (tablety pro přípravu roztoku)

Jsou to neobalené nebo filmem potažené tablety. Jsou určeny k rozpuštění ve vodě před podáním. Vzniklý roztok může slabě opalizovat v závislosti na vlastnostech pomocných látek použitých při výrobě tablet.

-Tabulettae pro dispersione (tablety pro přípravu disperze)

Jsou to neobalené nebo filmem potažené tablety určené před podáním k dispergaci ve vodě za vzniku homogenní disperze.

-Tabulettae perorales pro dispersione (perorální tablety dispergovatelné v ústech)

Jsou to neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím.

-Tabulettae cum liberatione modificata (tablety s řízeným uvolňováním)

Jsou to obalené nebo neobalené tablety připravené pomocí vybraných pomocných látek nebo vybraných postupů, nebo v kombinaci obou tak, aby se dosáhlo vhodné rychlosti místa nebo času uvolňování léčivé látky.

Tablety s řízeným uvolňováním zahrnují tablety s prodlouženým uvolňováním, tablety se zpožděným uvolňováním a tablety s pulzním uvolňováním.

-Tabulettae enterosolventes (enterosolventní tablety)

Jsou to tablety se zpožděným uvolňováním, odolné vůči žaludeční tekutině a uvolňující léčivou látku ve střevní tekutině. Obvykle se připravují ze zrněných prášků nebo částic již potažených enterosolventním obalem, nebo v určitých případech pokrytím tablet enterosolventním obalem. Tablety s enterosolventním obalem mají charakter obalených tablet.

-Tabulettae orales (orální tablety)

Jsou to obvykle neobalené tablety. Jejich složení napomáhá k pomalému uvolňování a místnímu účinku léčivé látky nebo k uvolňování a vstřebávání léčivé látky v určité části úst. ¹⁾

2.1.2. Rectalia (rektální přípravky)

Jsou to přípravky určené k rektálnímu podání s místním nebo systémovým účinkem nebo podávané k diagnostickým účelům.

-Pulveres et tabulettae rectales pro solutionibus et suspensionibus (Prášky a tablety pro rektální roztoky a suspenze)

Jsou to jednodávkové přípravky, které se rozpouštějí nebo dispergují ve vodě těsně před podáním. Mohou obsahovat pomocné látky k usnadnění rozpouštění nebo dispergování nebo k zabránění shlukování částic .¹⁾

2.1.3 Vaginalia (vaginální přípravky)

Jsou to přípravky určené k aplikaci do pochvy, zpravidla k místnímu účinku. Obsahují jednu nebo více léčivých látek ve vhodném základu.

-Tabulettae vaginales (vaginální tablety)

Jsou to pevné jednodávkové přípravky. Obvykle odpovídají definici neobalených nebo potahovaných tablet.

-Tabulettae pro solutione aut suspensione vaginali (tablety pro přípravu vaginálních roztoků a suspenzí)

Jsou to jednodávkové přípravky, které se před podáním rozpouštějí nebo dispergují ve vodě. Mohou obsahovat pomocné látky k usnadnění rozpouštění nebo dispergace a k zabránění shlukování.¹⁾

2.2 VÝROBA ZRNĚNÉHO PRÁŠKU

2.2.1 Zrněné prášky

Zrněné prášky jsou sypké, tvarem i velikostí nestejněměrné shluky práškových částic a to většinou homogenních směsí účinných a pomocných látek .²⁾

Hlavní význam mají jako poloproducty pro výrobu tablet. Pro granulování směsí určených na lisování tablet jsou dva důvody : zlepšení tokových vlastností, které nastává zhuštěním primárních částic , a fixace léčiva na pomocné látky , která je předpokladem stejnorodosti směsi a tím významným příspěvkem ke stejnorodosti obsahu (dávky) léčiva v každé jednotlivé tabletě .³⁾

2.2.2 Vazby v částicích zrněných prášků

Soudružnost granulátových zrn vznikajících z primárních částic se vysvětluje účinkem elektrostatického náboje , kohezními interakcemi a vznikem můstků kapalinových nebo z tuhých látek.

a) Aglomerace elektrostatickým nábojem může být důsledkem tření mezi částicemi. Pro vznik granulátů má poměrně malý význam, protože se projevuje zhoršením tokových vlastností práškovitých látek.

b) Kohezivní interakce umožňují vrstvičky vody vázané sorpcí na povrchu primárních částic. Proto prášky, které jsou suché, nejsou kohezivní.

c) Při zvětšování vrstvy vody poutané sorpcí na povrchu částic vznikají mezi nimi kapalinové můstky a aglomeraci způsobují kapilární síly. Mezi zakřivenými povrchy částic vznikající tlakový rozdíl a podtlak v interpartikulární tekutině částice spojuje a imobilizuje.

d) Můstky z tuhých látek vznikají buď z roztoků pojiv, nebo z roztoků léčiva při sušení, odpaření kapalně fáze. Podle toho se rozlišují granuláty slepené, na jejichž tvorbě se zúčastňuje pojivo, a krustovité, v nichž se využívá pojivová

schopnost koncentrovaného roztoku přítomného léčiva. Tvorbě mŕstku z suchých látek předchází aglomerace částic kapalinovými mŕstky. Polymerová pojiva zaručují značnou pevnost vazby. Takto vzniklé aglomeráty se rozpadají při rozpuštění mŕstku na původní částice, což je výhodné z hlediska biologické dostupnosti léčiva. U krustovitých granulátů, které se tvoří rekrystalizací rozpuštěného léčiva, primární částice ztrácejí svoji individualitu a pevně spojují celé zrno .³⁾

2.2.3 Výroba zrněných prášků

Výrobní kroky zahrnují: -navazování

- úprava velikosti částic
- triturace, homogenizace
- granulace
- sušení
- sítování
- balení

2.2.3.1 Úprava velikosti částic

U některých surovin je často nutné upravit velikosti částic. Důvodem je lepší homogenita směsi prachů před začátkem výroby granulí. Nejčastěji se provádí sítováním .²⁾

2.2.3.2. Triturace, homogenizace

Homogenizace směsi prachů před granulací se většinou provádí přímo v granulovacím zařízení před zahájením procesu granulace. Pokud je některá složka zastoupena ve směsi ve velmi malém množství, je možno použít trituraci..²⁾

2.2.3.3. Granulace

Granulační metody se obvykle rozdělují na granulaci suchou a vlhkou.

a) Suchá granulace

Suchá granulace je postup, při kterém se z homogenní směsi prachů tvoří shluky těchto prachů bez použití vlhčiva. Děje se tak použitím tlaku .²⁾

Je vhodná pro látky citlivé na vlhkost. Na druhé straně není vhodná pro léčiva, která se inaktivují teplem, kvůli potřebě vyšších lisovacích tlaků a větší vynaložené energii. Výlisky se dobře rozpadají a rozpouštějí, lehce přijímají vodu, protože částice nespojují pojiva. Odpadá energeticky náročný proces sušení. Předpokladem suché granulace je dostatečná kohezivnost práškovité směsi. Granulace za sucha nepřináší tak dobré výsledky jako granulace za vlhka, a proto se uplatňuje ve výrobě těch léčiv, které jsou nestálé a vlhkou granulaci nesnášejí (např. kyselina acetylsalicylová) .³⁾

Běžně se používají dva způsoby granulace suchou cestou. Prvním je tzv. briketace, kdy se směs prachů slisuje do větších tablet (briquet). Tyto tablety se pak na vhodném zařízení rozdrťí přes síto o určité velikosti a vznikají tak shluky částic směsi prachů, tj. granule.

Druhým způsobem je tzv. kompaktace , kdy se směs prachů lisuje mezi válci v zařízení kompaktor. Z kompaktoru většinou již vypadává přes síťovací zařízení granulát o vhodné velikosti částic, používá se zde hlavně oscilační síťovačka .³⁾

b) Vlhká granulace

Vlhká granulace je postup mnohem rozšířenější. Na směs prachů se působí roztokem pojiva, případně se používá i vlhčivo, když jsou látky typu pojiv obsaženy již přímo ve směsi prachů. Jako pojiva se nejčastěji používají rozpouštědla (zpravidla líh o různé koncentraci) nebo roztoky polymerů. Jako vlhčiva se používají zpravidla škrobový hydrogel (5-15%), roztok želatiny (1-3%), roztok polyvinylpyrolidonu (3-5%) a velmi často roztoky celulóзовých éterů (metylcelulóza a hydroxymetylcelulóza) v koncentraci 1-5% .³⁾

Běžně se používají dva typy vlhké granulace.

Prvním typem je granulace ve vysokorychlostních granulátorech, tzv. granulace hnětením. Zařízení má hlavní míchadlo nejčastěji na dně nádoby granulátoru. To slouží k promíchání směsi prachů, homogennímu zvlhčení celé směsi a dále tuto vlhkou směs hněte a přivádí ke granulátoru (rozrušovači), který je umístěn na stěně zařízení. Rozrušovač odděluje z hnětené vlhké směsi zrna granulí, která postupně celým procesem narůstají. Granulace je ukončena při dosažení vhodné velikosti nahnětených zrn. Celý proces trvá většinou přibližně 5-20 minut.

Granulát lze v případě potřeby ze zařízení vypouštět ještě přes síťovačku vlhkého granulátu, která upraví velikost částic vlhké hmoty před sušením .²⁾ Řízení procesu granulace, který zaručuje standardní vlastností jednotlivých šarží granulátů je automatizováno. Řízení se zakládá buď na změně hybnosti granulátových zrn v průběhu formování, která se sleduje mezi zrny a míchadlem, nebo mezi zrny a čidlem .³⁾

Druhým typem vlhké granulace je fluidní granulace. Ve fluidních granulátorech je směs prachů udržována ve vzhledu proudem vhněteného vzduchu přes perforované dno materiálové nádoby v pracovní komoře zařízení. V horní části pracovní komory je umístěn filtr, který brání úniku materiálu ze stroje. Filtr se pravidelně oklepává, aby se zabránilo jeho postupnému zanesení. Ve vyšší části pracovní komory je umístěna tryska, kterou se nadnášený materiál postříkuje roztokem pojiva a postupně tak dochází k aglomeraci prachových částic do

shluků. Materiál je v průběhu fluidní granulace postupně odsoušen. Po skončení granulace a dosušení granulí, tak ze zařízení vychází již suchý granulát, který je po prosítování připraven k dalšímu použití. Většinou celý proces trvá 30-90 minut . ²⁾

2.2.3.4. Sušení

Ve farmaceutické technologii se běžně používají dva způsoby sušení.

Prvním způsobem je sušení v boxových sušárnách. Vlhký granulát se rozprostře na tácy, které se vkládají nad sebou do boxových sušáren. Tyto sušárny mají zajištěnou cirkulaci sušícího vzduchu. V sušárnách lze nastavit požadovanou teplotu sušení, která je pomocí regulace udržována po celou dobu sušení. Doba sušení závisí na vstupní vlhkosti granulátu, teplotě sušení, požadované výstupní vlhkosti granulátu, síle vrstvy materiálu, stupni negrnulování. Po sušení se musí materiál prosítovat . ²⁾

Pro speciální případy lze použít sušení v boxových sušárnách za vakua. Tento způsob je šetrnější k materiálu, protože probíhá při nižší teplotě.

Druhým způsobem sušení je fluidní sušení. Probíhá ve fluidních sušárnách, kde vlhký materiál je nadnášen odspodu proudem sušícího vzduchu. Důležité pro celý proces je sledování teploty vstupního i výstupního vzduchu, množství přiváděného a odváděného vzduchu, četnost a doba oklepu filtru a teplota produktu. Po skončení sušení se materiál ochladí proudem nevyhřívávaného vzduchu a pak se materiál prosítuje . ²⁾

2.2.3.5. Sítování

Usušený granulát má velmi nestejnou velikost částic a shluků, proto je nutné jej prosítovat přes síto o určité velikosti ok. Zařízení, typ síta a velikost ok se používá podle typu usušeného materiálu a podle toho, k čemu se granulát

bude dále používat. Nejběžněji se používají oscilační a rotační sítovačky, případně kladívkový mlýn.

Dnes se pro výrobu granulátů často používají komplexní zařízení, většinou nazývaná procesory. V těchto zařízeních se probíhají tři technologické operace – vlhká granulace, sušení, sítování .²⁾

2.2.3.6 Balení

Granuláty se často používají dále ke zpracování do lékových forem tablety a také do lékové formy želatinové tobolky .²⁾

2.3. Hodnocení mechanické odolnosti tablet

Mechanická odolnost tablet se stanovuje z několika důvodů: ke zjišťování mechanických vlastností materiálů, pro vysvětlení principu deformace tablet a jako hodnotící parametr tablet. Určitá mechanická odolnost je nutná pro dosažení vhodné biologické dostupnosti a také pro manipulaci s tabletou v průběhu výrobního procesu léčivého přípravku.

Dle Českého lékopisu 2005 se mechanická odolnost tablet hodnotí dvěma způsoby:

a) Stanovení oděru neobalených tablet

Tato metoda zkoušení je všeobecně použitelná pro většinu tablet vyrobených lisováním. Měření oděru tablet doplňují další fyzikální zátěžové zkoušky, jako je pevnost tablet .¹⁾

Používá se bubínek o vnitřním průměru 283 mm až 291 mm a o hloubce 36 mm až 40 mm, zhotovený z průhledného plastu s hladkým vnitřním povrchem , který vyvolává minimum statické elektřiny. Jedna strana bubínku je odnímatelná.

Tablety kloužou a převalují se při každé otáčce bubínku po přepážce se zakřivením o vnitřním poloměru 75,5 mm až 85,5 mm. Přepážka vede ze středu bubínku k jeho vnější stěně. Vnější průměr středu bubínku sloužícího k připevnění k hřídeli pohonu je 24,5 mm až 25,5 mm. Pohon zabezpečuje otáčení bubínku rychlostí 25 ± 1 ot./min. Tablety pak při každé otáčce bubínku kloužou nebo se převalují po přepážce a padají na stěnu bubínku nebo narážejí navzájem na sebe .¹⁾

Pro tablety do hmotnosti 650 mg včetně se jako zkoušený vzorek hodnotí celé tablety odpovídající co možná nejvíce hmotnosti 6,5 g. Pro tablety o hmotnosti větší než 650 mg je zkoušený vzorek deset celých tablet. Před zkouškou se tablety pečlivě zbaví prachu. Vzorek tablet se potom přesně zváží, umístí do

bubínku a spustí se otáčení. Po 100 otáčkách bubínku se tablety vyjmou a odstraní se z nich volný prach stejně jako před zkoušením a opět se přesně zváží. Obvykle se zkouška provádí jednou. Pokud jsou ve vzorku tablet po zkoušce přítomny tablety zřetelně rozbité, rozlomené nebo s odštípnutými částmi, vzorek nevyhovuje zkoušce. Pokud nejsou výsledky jednoznačné, nebo když je úbytek hmotnosti větší než plánovaná hodnota, opakuje se zkouška dvakrát a vypočítá se průměr ze všech tří stanovení. Úbytek hmotnosti zkoušených tablet, který není větší než 1,0 % se pro většinu přípravků považuje za vyhovující.

Pokud velikost a tvar tablet vedou k tomu, že pohyb tablet v bubínku je nepravidelný, nakloní se bubínek tak, aby jeho osa tvořila s vodorovnou základnou úhel přibližně 10°. Tím se zabrání vzájemnému řazení tablet jedné za druhou, které má pak za následek, že tablety nepadají volně.

Šumivé tablety a žvýkací tablety mohou mít odlišnou specifikaci z hlediska oděru. V případě, že se zkouší tablety hygroskopické, požaduje se provádění zkoušky v prostředí s kontrolovanou vlhkostí.

Pro zkoušení oděru se také povolují přístroje s dvojitou přepážkou nebo přístroje s více než jedním bubínkem pro zkoušení více vzorků najednou .¹⁾

b) Stanovení pevnosti tablet

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

Přístroj na měření pevnosti tablet se skládá ze dvou proti sobě postavených čelistí, z nichž se jedna pohybuje směrem ke druhé. Rovné a hladké povrchy čelistí jsou kolmé na směr pohybu. Plocha čelisti musí být větší, než je plocha kontaktu čelisti s tabletou. Přístroj je kalibrován s přesností na 1 newton..

Při měření se tableta umístí mezi čelisti, a to v případě potřeby s ohledem na tvar, dělicí rýhu a značení. Při měření jsou jednotlivé tablety orientovány vždy identicky vzhledem ke směru působící síly. Zkouška se provede s 10 tabletami.

Je třeba dbát, aby před každým měřením byly z čelistí i z prostoru mezi nimi odstraněny všechny zbytky rozdrčených tablet.

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

Nutno zaznamenat typ použitého přístroje a v případě, že byly tablety nějakým způsobem mezi čelistmi orientovány, i způsob orientace tablet .¹⁾

2.4 Faktory ovlivňující pevnost tablet

Pevnost tablet je ovlivněna fyzikálními vlastnostmi prášků jako výchozí látky a užitými pomocnými látkami při výrobě tablet.

2.4.1 Fyzikální vlastnosti prášků

2.4.1.1 Velikost částic

Velikost částic je základní vlastnost prášků, kterou je potřeba znát při formulování, výrobě a předpovědi stability. To proto, že velikost částic výrazně ovlivňuje chemické, ale hlavně fyzikální, mechanické a biogalenické vlastnosti léků .³⁾

Tradiční koncept uvádí , že pevnost tablet ukazuje nepřímou úměrnost s průměrem částic .⁴⁾

Dále se uvádí, že menší velikost částic ve výlisku zvyšuje lomovou houževnatost pevné látky .⁵⁾

Velikost částic ovlivňuje pevnost tablet různými způsoby.

Ke změnám ve struktuře a tudíž i ke změnám v pevnosti tablet může dojít až v průběhu skladování.

Erikson a Aldeborn navrhuji dva mechanismy označované jako α a β , které jsou zodpovědné za změny v pevnosti tablet. U mechanismu α je pevnost tablet ovlivněna relativní vlhkostí prostředí ve kterém jsou uchovávány, naopak u mechanismu β je pevnost tablet nezávislá na relativní vlhkosti prostředí.

Byl zkoumán vliv velikosti částic na pevnost tablet.⁶⁾

Pro cukr a chlorid sodný byly připraveny tři prášky o různé velikosti částic pomocí sítování. Pro paracetamol byly připraveny tři skupiny s různou velikostí částic pomocí krystalizace . Prášky byly lisovány do tablet a pak byla určována pevnost tablet. Bylo zjištěno, že velikost částic nemá vliv na pevnost tablet

měřenou ihned po vylisování, ale může mít vliv na pevnost tablet měřenou po krátkodobém uskladnění.

U tablet z chloridu sodného byla pevnost tablet po krátkodobém uskladnění ovlivněna velikostí částic a nebyla ovlivněna relativní vlhkostí prostředí. U tablet z menších částic byl vzestup pevnosti tablet nižší než u tablet z větších částic. Na druhou stranu u tablet z cukru velikost částic neovlivňuje změnu v pevnosti tablet, tu ovlivňuje pouze relativní vlhkost prostředí. Tablety byly stabilní v prostředí o nižší relativní vlhkosti a jejich pevnost se zvyšovala v prostředí o vyšší relativní vlhkosti . ⁷⁾

2.4.1.2 Tvar částic prášků

Tvar částic se nejjednodušeji určuje na základě vzhledu habitů krystalů.

Habitem se rozumí hrubý údaj o tvaru.

Přitom se rozlišují: a) částice isometrické

b) částice anisometrické

Isometrické částice jsou takové , které mají přibližně stejné rozměry ve všech prostorových směrech, jako jsou koule, krychle. Mnoho krystalů je anisometrických – tehdy se jejich habitus vyjadřuje slovy jehličkovitý, destičkovitý.

Další hrubá charakteristika krystalů je možná na základě tvarových faktorů jako je faktor povrchový, faktor objemový a geometrický tvarový faktor.

Všeobecně platí, že prášky jako poloproduct se nejnáze zpracovávají jsou-li isometrické a granulometricky homogenní tj.prášek se skládá ve větší míře z částic stejné velikosti . ³⁾

Byl zkoumán vliv morfologie částic na pevnost tablet. Byly použity dva typy mikrokystalické celulózy: Avicel ®PH-101 a Ceolus ®KG 801. U

Ceolusu®KG 801 převládají částice tyčinkovité a u Avicelu®PH-101

převládají částice kulovité. Bylo zjištěno, že pevnost tablet stoupá se zvyšujícím

se poměrem délka/tloušťka částic, to znamená že částice tyčinkovité tvoří pevnější tablety než částice kulovité .⁸⁾

2.4.1.3 Polymorfie krystalů

Léčiva existují ve více krystalických podobách, každé z nich má jiné uspořádání krystalické mřížky. Rozličné krystalové podoby jedné látky jsou tzv. krystalové modifikace (polymorfy).

Krystalové modifikace jedné a téže látky se liší ve více fyzikálních vlastnostech, zejména v rozpustnosti, rychlosti rozpouštění, hustotě, zhušťovatelnosti, tokových vlastnostech a stálosti v tuhém stavu.

Morfologie krystalů závisí na uspořádání krystalické mřížky, to znamená, měnila se krystalová mřížka, mění se i tvar krystalů.

Lisování tuhé látky je proces, při kterém se materiál uspořádává vyplňováním volných prostorů v matici, drtí se, prochází stádiem elastické a plastické deformace a to podle vlastností krystalů zpracovávaných látek .³⁾

Bylo zjištěno, že použitím amorfnní laktózy jako pojiva se tvoří pevnější tablety než při použití krystalické laktózy. Je to vysvětlováno tím, že u amorfnní laktózy je kontakt částic větší než u krystalické laktózy a je tak lépe lisovatelná .⁹⁾

Sacharidy byly rozděleny na dvě skupiny. Manitol, laktóza a glukóza tvoří méně pevné tablety s dobrou rozpadavostí, na druhou stranu maltóza a multitol tvoří pevnější tablety s horší rozpadavostí. Kombinací manitolu a maltózy byly získány tablety pevné s dobrou rozpadavostí. Další zvýšení pevnosti lze dosáhnou přeměnou amorfnní maltózy na krystalickou. Mechanismus je popsán tak, že maltóza existuje na povrchu částic manitolu. Krystalizací manitol absorbuje vlhkost a částice se na sebe navazují silněji a tím roste i pevnost tablet.¹⁰⁾

2.4.1.4. Tokové vlastnosti prášků

Při zpracování prachových surovin do formy tuhých léků je důležitá jejich sypnost, která se projevuje různými tokovými vlastnostmi. Existují prášky volně tekoucí až netekoucí. Tok prachových materiálů se z hlediska reologie podobá plastickému či dilatantnímu toku kapalin.

Větší částice do určité míry zlepšují tokové vlastnosti, velké množství jemných částic tokové vlastnosti zhoršuje. Lepší tokové vlastnosti mají částice pravidelného tvaru s hladkým povrchem. Negativně působí ploché a jehličkovité krystaly a zvýšený obsah vlhkosti .³⁾

2.4.1.5 Mísitelnost prášků

Tato vlastnost úzce souvisí s tokovými vlastnostmi .Mísitelnost závisí především na velikosti částic a jejich distribuci .³⁾

2.4.1.6. Hustota prášků

Hustota je poměr hmotnosti a objemu prášků.

Zatímco hmotnost se vážením určí jednoznačně, objem prášku je jiný, jde-li o objem samotných částic nebo o objem zahrnující interpartikulární a intrapartikulární volné prostory vyplněné vzduchem. Podle toho se rozlišuje sypná hustota a stlačená hustota. Sypná hustota je hustota do nádoby volně nasypaného prášku. Částice jsou uspořádány nepravidelně. Zhuštěný stav, navozený mechanickým otřásáním, označujeme jako stlačenou hustotu.

Přetřásáním se na částice prášku může převést tolik energie, že překonají tření mezi sebou a získají vyšší stupeň uspořádaného stavu. Poměr stlačené a sypné hustoty je mírou lisovatelnosti prášku .³⁾

2.4.1.7. Pórovitost

Pórovitost prášků je poměr objemu plynu k celkovému objemu prášku.³⁾

2.4.1.8 Obsah vody v prášcích

Tuhé práškovité látky mohou obsahovat vodu krystalickou či vodu vázanou sorpcí. Krystalická, pevně vázaná voda je součástí hydrátů, které mají menší rozpustnost než látky bezvodé. Sorbovaná voda, jejíž vazba je volnější, způsobuje zvýšení kohezivnosti, zhoršuje tokové vlastnosti a posiluje tendenci k tvorbě aglomerátů a projevuje se i v pevnosti a tvrdosti granulátů a tablet .³⁾

Byl zkoumán vliv obsahu vlhkosti na pevnost tablet tvořené z laktózy. Se zvyšujícím se obsahem vlhkosti stoupá i pevnost tablet. Je to vysvětlováno tak, že pokud je vyšší obsah vlhkosti, tak se ve vodě rozpustí více laktózy, následně se vytvoří více krystalů laktózy, které vyplní prostor mezi částicemi laktózy a tak vzniknou pevnější tablety. Když byl obsah vlhkosti v granulátu 8,56 % praskliny mezi jednotlivými částicemi byly jasně viditelné, ale když byl obsah vlhkosti 18,8 %, vzniklo tolik krystalů laktózy, že vyplnily prakticky všechny trhliny mezi částicemi .¹¹⁾

2.4.2 Pomocné látky

2.4.2.1 Plniva

Mnohá léčiva mají nižší dávkování a proto jejich jednotkové množství se na uvedenou hranici zvyšuje indierentní látkou-plnivem. Nejčastěji používaná plniva jsou: laktóza, nativní škroby, modifikované škroby, mikrokrystalická celulóza .³⁾

Byla zkoumána lisovatelnost jedno-,dvou- a tříložkových směsí, skládajících se z amorfnní laktózy, polyvinylpyrolidonu jako stabilizačního polymeru a polysorbátu 80 jako antiadhezivní látky. Částice amorfnní laktózy jsou lépe lisovatelné než částice krystalické laktózy a tvoří tablety s větší pevností. Bylo

zjištěno, že dvousložkové směsi měly stejné lisovací vlastnosti jako samotná laktóza a naopak přídavek polysorbátu snižoval lisovatelnost.

Pevnost tablet se zvyšuje se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Pevnost tablet tříložkových směsí má tendenci se zvyšovat v celém rozsahu použitých lisovacích tlaků. Naopak pro jedno- a dvousložkové směsi se zvyšuje do určitého lisovacího tlaku a pak při vyšších tlacích dosáhne plateau fáze. Pro laktózu a polyvinylpyrolidon tato plateau fáze nastává kolem 100MPa lisovacího tlaku .¹²⁾

Byla zjišťována pevnost tablet při použití mikrokystalické celulózy (MCC) a nízko substituované hydroxypropylcelulózy (L-HPC). Tablety z MCC vykazují větší pevnost než tablety z L-HPC a to ze dvou důvodů:

- 1) MCC je tvořena menšími částicemi s větší kulatostí ve srovnání s L-HPC, tím se množství kontaktních míst mezi částicemi zvyšuje a tím se zvyšuje i pevnost tablet.
- 2) MCC má více volných hydroxylových skupin než L-HPC (u L-HPC jsou některé hydroxylové skupiny substituovány hydroxypropyl skupinou) , tím se zvyšují i síly interakcí mezi částicemi, protože vodíkové vazby hydroxylových skupin jsou pevnější než vodíkové vazby hydroxypropyllových skupin .¹¹⁾

V práci Mullarney et.al. porovnával pevnost tablet pěti běžných farmaceutických plniv. Byly použity α – laktóza, sprejově sušené laktóza (SD laktóza), mikrokystalická celulóza (MCC), hydroxypropylcelulóza (HPC) a aspartam. Byla zjištěna pevnost kubických kompakťů z těchto materiálů a pořadí podle pevnosti bylo toto: MCC > SD laktóza > aspartam > HPC > α -laktóza .¹³⁾

Byla porovnáována pevnost tablet při použití tří různých plniv. Byly použity Vitacel M80K, ELC a Avicel PH 101. Vitacel M80K je prášková celulóza pokryta 2% koloidním oxidem křemičitým, ELC se směs Elcemy P050, 2% Aerosilu a mikrokystalické celulózy. Bylo zjištěno, že pevnost tablet je také

ovlivněna účinnou látkou, která je v nich obsažena. Proto byla pevnost tablet porovnávána za použití tří účinných látek a to kyseliny askorbové, cimetidinu a paracetamolu. Tablety s kyselinou askorbovou při použití M80K a Avicelu vykazují vysokou a srovnatelnost pevnost, na druhou stranu při použití ELC se pevnost tablet výrazně snižuje. Tablety s cimetidinem za použití M80K vykazují vysokou pevnost, která byla ovšem menší než u tablet s kyselinou askorbovou. Pevnost tablet za použití různých plniv klesá v tomto pořadí: M80K > ELC > Avicel. Tablety s paracetamolem za použití M80K a ELC vykazují vysokou a srovnatelnou pevnost, která byla vyšší než pevnost tablet za použití Avicelu. Tablety s cimetidinem vykazovali větší pevnost než tablety s paracetamolem .¹⁴⁾

Byla zjišťována pevnost tablet za použití směsi mikrokrystalické celulózy (MCC), fosforečnanu vápenatého (FC) a laury síranu sodného (LSS). Bylo zjištěno, že vazby mezi FC a MCC jsou silnější než vazby mezi MCC-MCC a FC-FC, proto byla pevnost tablet nejvyšší za použití 50% MCC a 50% FC bez přidání LSS. Bylo zjištěno, že vliv procentuelního obsahu MCC na pevnost tablet je závislá na koncentraci LSS, pevnost tablet je více ovlivněna pokud je koncentrace LSS nižší. Na druhou stranu vliv procentuelního obsahu FC na pevnost tablet je nezávislá na koncentraci LSS .¹⁵⁾

2.4.2.2 Pojiva

Pojiva se přidávají do tablet na zvýšení pojivových vlastností jejich součástí. Primárním kritériem je kompatibilita pojiva s ostatními součástmi tabletoviny. Pojiva se přidávají do tabletoviny buď jako roztok až gel nebo jako látky tuhé, které se aktivují rozpouštědlem použitým při granulaci. Nejdůležitější pojiva jsou škrob, želatina, celulózové deriváty a polyvinylpyrolidon. Při přímém lisování se uplatňují suchá pojiva. Patří k nim mikrokrystalická celulóza, chlorid sodný, fosforečnan vápenatý a upravená laktóza .³⁾

Pevnost tablet byla měřena pro směsi tvořené z mikrokrystalické celulózy, uhličitanu vápenatého, polyvinylpyrolidonu a jako kluzná látka byl použit stearan hořečnatý. Přítomnost polyvinylpyrolidonu a stearanu hořečnatého ve granulátech má pozitivní vliv na pevnost tablet. To, jak je pevnost tablet ovlivněna přítomností pojiva a kluzné látky závisí na způsobu a efektivnosti míchání směsi. Tato efektivnost a následně kompatibilita směsi klesá v pořadí: sprejové sušení > vlhká granulace > mísení suchých prachů .¹⁶⁾

Dále byla měřena pevnost tablet pro tablety tvořené z čistého chloridu sodného, z čistého bramborového škrobu a z jejich směsi. Většinou se pevnost tablet lisovaných ze dvou různých materiálů nedá předpovědět z pevností tablet z jednotlivých materiálů, protože může být ovlivněna interakcemi mezi materiály v průběhu lisování. Bylo zjištěno, že pevnost tablet ze 100 % bramborového škrobu je vyšší než u tablet ze 100 % chloridu sodného. To ukazuje na silnější kohezivní síly mezi částicemi bramborového škrobu. Pro směsi chloridu sodného a bramborového škrobu byla pevnost tablet nižší než pro tablety ze 100 % škrobu a zvyšovala s procentuelním nárůstem obsahu bramborového škrobu .¹⁷⁾

2.4.2.3 Látky podporující rozpad tablety- rozvolňovadla

Mají usnadnit rozpad výlisků po aplikaci. Rozpad tablety vytváří předpoklad pro rozpouštění, uvolňování a absorpci léčiva. Rozvolňovala se přidávají k tabletovině buď před granulací, pak jsou přítomny intragranulárně nebo až k suchému granulátu a pak jsou přítomny extragranulárně. Nejčastěji používaná rozvolňovadla jsou škroby a mikrokrystalická celulóza .³⁾

Byl zkoumán vliv použitých rozvolňovadel na pevnost tablet. Jako rozvolňovadla byla použita Avicel PH-101®, Avicel PH 102®, Ac- Di- Sol®, Explotab®, Encompress® a CLC-C25. CLC-C25 bylo získáno jednoduchou reakcí celulózy s epichlorohydrinem v silně zásaditém prostředí.

Tablety s CLC-C25 byly nejtvrdší při použití 10-20% CLC-C25 ve srovnání s Avicemem PH 101® a Avicemem PH 102®. Při použití Expotab® a Ac-Di-Sol® Se pevnost tablet snižuje, když se jejich koncentrace zvyšuje. U tablet s Encompressem® se jejich pevnost zvyšovala se zvyšující se koncentrací .¹⁸⁾

2.4.2.4 Kluzné a antiadhezivní látky

Tyto látky plní dvě funkce: a) zlepšují tokové vlastnosti tabletoviny

b) zlepšuje tření mezi tabletou a stěnou matrice

Kluzné látky vyplňují povrchové nerovnosti částic, povrch částic se stává hladkým a tření mezi částicemi se snižuje. Nejpoužívanější kluzné látky jsou stearan hořečnatý, mastek a koloidní oxid křemičitý.

Antiadhezivní látky mohou působit dvojitým mechanismem, kapalinovým (hydromechanickým) nebo stykovým (dotykovým) mazáním. Antiadhezivní látky mění také charakter povrchu částic, ovlivňují vazebné síly mezi nimi a výsledkem jsou méně pevné tablety. Mazadla se přidávají extragranulárně v koncentraci do 1%. Jako mazadla se nejčastěji používají stearany, kyselina stearová, mastek, benzoan sodný, octan sodný, chlorid sodný a laurylsíran hořečnatý .³⁾

Bylo uvedeno, že použití stearanu hořečnatého jako klouzala má vliv na změny pevnosti tablet v průběhu skladování. U chloridu sodného a cukru se tyto změny zmírňují. Klouzalo může zabránit restrukturalizaci tablety nebo může zasahovat do vytváření mezičásticových vazeb v průběhu skladování .⁷⁾

2.5 ÚKOL PRÁCE

V rámci řešení problematiky mechanické odolnosti tablet na katedře farmaceutické technologie byl hlavní úkol této práce rozčleněn na tyto dílčí problémy:

1. Vliv nastavení trhacího lisu na parametry drtícího procesu.
2. Vliv nastavení trhacího lisu na vyhodnotitelnost destrukčních křivek.
3. Vliv předzatížení na počátek destrukčních křivek.
4. Určení optimálních nastavení trhacího lisu pro standardní stanovení pevnosti tablet.

3.EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1 Použité suroviny

Paralen ® 500 (paracetamol); šarže 3140205
Zentiva a.s., U Kabelovny 130, Praha 10, 102 37,
Dolní Měcholupy, Česká republika

Acylypyrin ® (kyselina acetylsalicylová); šarže 5020105
Slovakofarma a.s., Železničná ulice 12, 920 27,
Hlohovec, Slovenská republika

3.2 Použité přístroje

Přístroj pro zkoušení materiálů Zwick/Roell Z 050.
Výrobce: Zwick GmbH and Co., Ulm, Germany
Zařízení testuje materiály v tlaku a tahu v rozsahu síly od 0 do 50 kN při
kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destruktivní silou. Je možné měnit i
vzájemnou vzdálenost čelistí. Přístroj se použil pro lisování tablet.

3.3 Postup práce

Pro drcení tablet byl používán přístroj Zwick/Roell Z 050.
Na tento přístroj je připojen počítač, který zaznamenává grafický průběh
destrukce tablety – na ose x je zaznamenávána dráha posunu čelisti v mm a na
ose y drtící síla v N.

Pro grafické a statistické zpracování výsledků a pro vytvoření schémat byl použit program Origin Professional 7.5.

Na přístroji jsem měřila při těchto nastaveních:

Rychlost cyklu 5, 10, 15, 20 N/s

Předzatížení 1, 2, 3, 4 N

Rychlost předzatížení 0,01, 0,05, 0,1 mm/s

Proměřila jsem všechny možné kombinace těchto parametrů a to vždy s 10 tabletami Paralenu a Acylpyrinu.

3.4 Schémata

Schéma č.1: Křivka deformace Paralenu

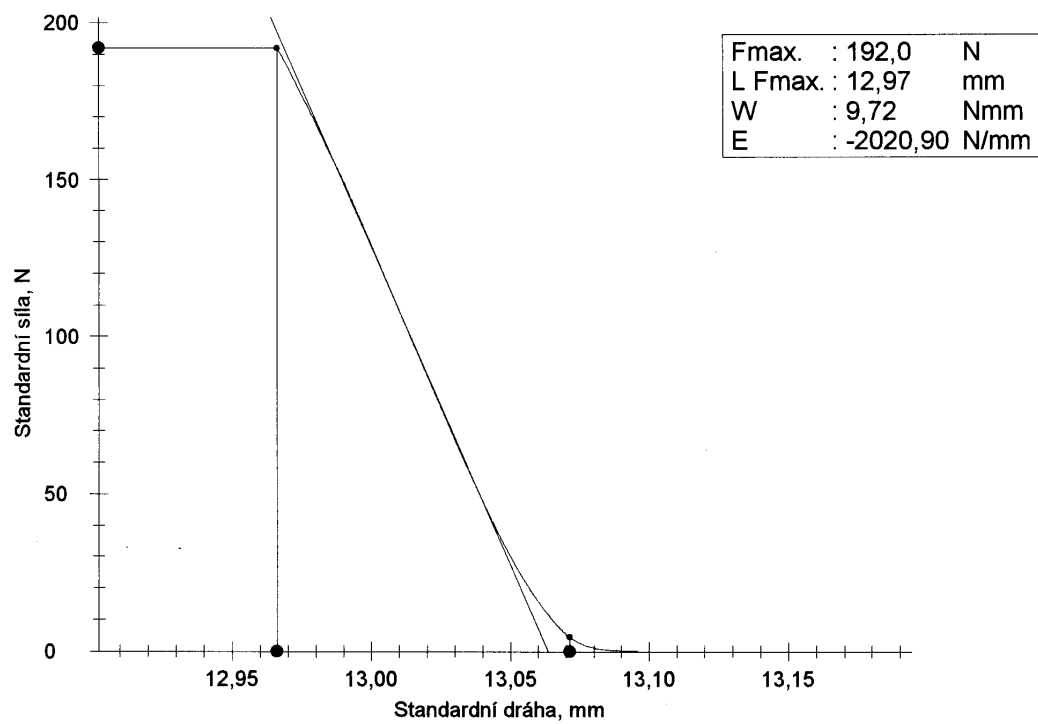


Schéma č.2 : Křivka deformace Paralenu – roztřesení ve 1. fázi

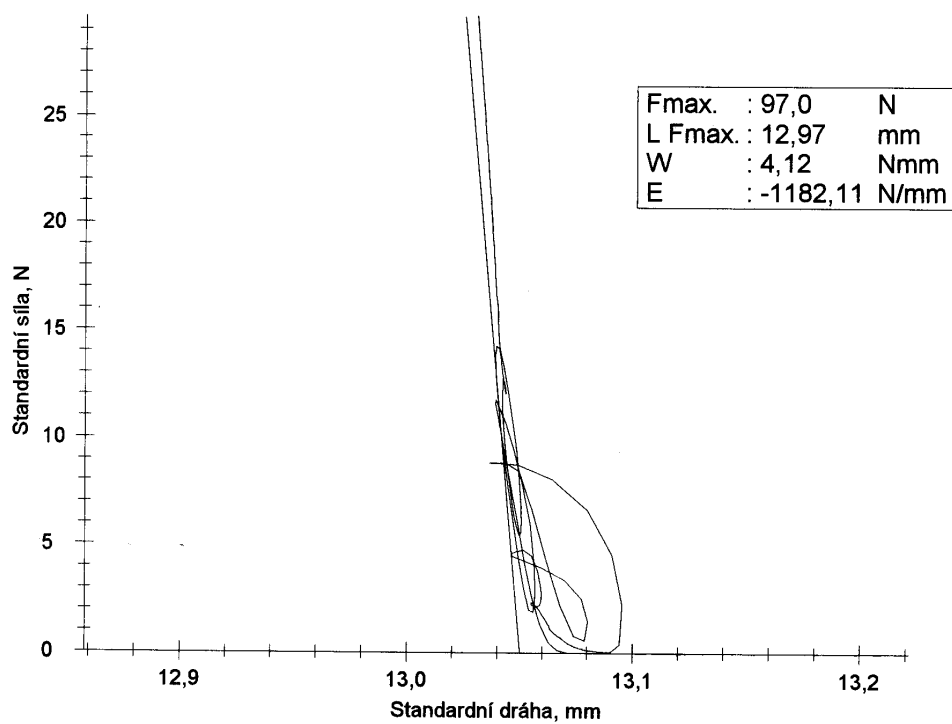
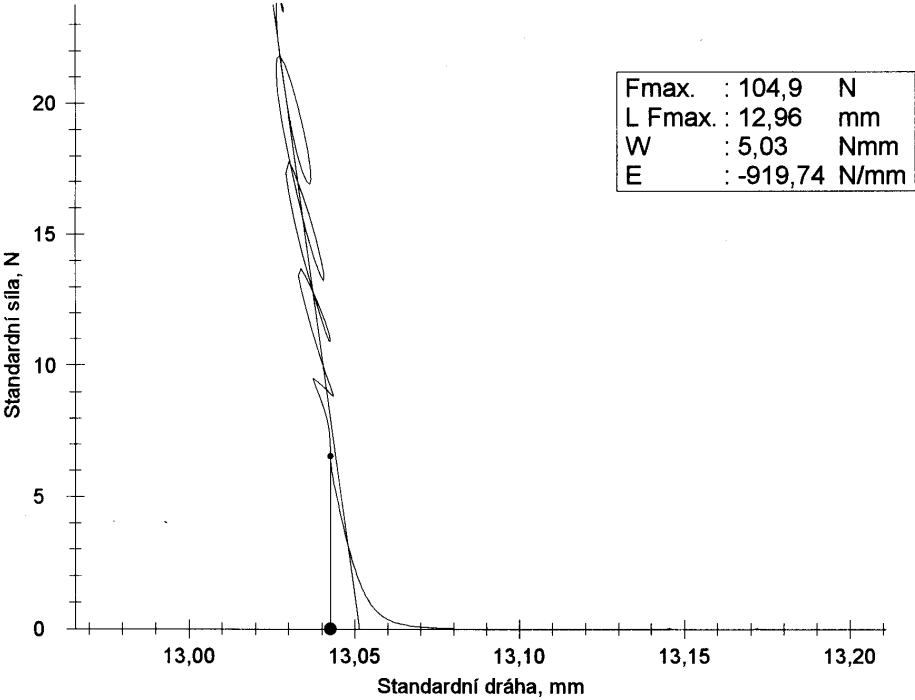


Schéma č.3 : Křivka deformace Paralenu – roztřesení v 2.fázi



4.TABULKY A GRAFY

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

D.....dráha drcení [mm]

E.....energie drcení [N.mm]

F.....drtící síla [N]

K.....počet odečitatelných křivek

Př.....předzatížení [N]

Rc.....rychlost cyklu [N/s]

Rpř....rychlost předzatížení [mm/s]

axx.....rychlost cyklu 5 [N/s]

bxx....rychlost cyklu 10 [N/s]

cxx....rychlost cyklu 15 [N/s]

dxs....rychlost cyklu 20 [N/s]

xax....předzatížení 1 [N]

xbx....předzatížení 2 [N]

xcx....předzatížení 3 [N]

xdx....předzatížení 4 [N]

xxa....rychlost předzatížení 0,01 [mm/s]

xxb....rychlost předzatížení 0,05[mm/s]

xxc....rychlost předzatížení 0,1 [mm/s]

4.2. Tabulky a grafy

Tabulka 1a-Parametry drtíciho procesu u tablet Paralenu

| | D [mm] | | F[N] | | E[N.mm] | |
|-----|--------|-------|-------|------|---------|------|
| | x | s | x | s | x | s |
| aaa | 0,112 | 0,008 | 170,7 | 10,4 | 7,33 | 1,02 |
| aab | 0,139 | 0,041 | 166,1 | 11,0 | 6,79 | 1,26 |
| aac | 0,143 | 0,072 | 170,4 | 10,1 | 6,36 | 2,07 |
| aba | 0,100 | 0,012 | 171,9 | 2,3 | 7,55 | 0,43 |
| abb | 0,114 | 0,010 | 169,8 | 7,4 | 7,05 | 0,87 |
| abc | 0,104 | 0,014 | 166,0 | 8,9 | 7,05 | 0,93 |
| aca | 0,099 | 0,011 | 169,6 | 7,7 | 7,61 | 0,77 |
| acb | 0,099 | 0,010 | 165,8 | 10,3 | 7,06 | 0,92 |
| acc | 0,095 | 0,019 | 165,5 | 10,8 | 7,29 | 1,16 |
| ada | 0,092 | 0,008 | 176,5 | 9,3 | 7,84 | 0,98 |
| adb | 0,089 | 0,005 | 171,5 | 9,7 | 7,55 | 0,79 |
| adc | 0,096 | 0,018 | 175,8 | 10,3 | 8,00 | 0,97 |

Tabulka 1b-Parametry drtíciho procesu u tablet Paralenu

| | D [mm] | | F[N] | | E[N.mm] | |
|-----|--------|-------|-------|------|---------|------|
| | x | s | x | s | x | s |
| baa | 0,131 | 0,016 | 170,7 | 8,3 | 6,80 | 0,52 |
| bab | 0,155 | 0,042 | 175,1 | 7,0 | 6,09 | 1,80 |
| bac | 0,160 | 0,061 | 173,5 | 7,0 | 5,86 | 1,97 |
| bba | 0,100 | 0,006 | 167,4 | 7,4 | 7,04 | 0,64 |
| bbb | 0,128 | 0,032 | 171,6 | 9,8 | 7,01 | 0,42 |
| bbc | 0,126 | 0,038 | 171,8 | 6,3 | 6,94 | 1,22 |
| bca | 0,093 | 0,004 | 166,6 | 11,0 | 7,22 | 0,89 |
| bcb | 0,106 | 0,011 | 162,8 | 7,5 | 6,51 | 0,76 |
| bcc | 0,111 | 0,022 | 165,9 | 16,7 | 6,87 | 0,63 |
| bda | 0,094 | 0,006 | 170,0 | 9,7 | 7,50 | 0,84 |
| bdb | 0,096 | 0,005 | 171,6 | 9,4 | 7,56 | 0,84 |
| bdc | 0,085 | 0,011 | 167,7 | 5,55 | 6,96 | 0,47 |

Tabulka č.1c - Parametry drtícího procesu u tablet Paralenu

| | D [mm] | | F[N] | | E[N.mm] | |
|-----|--------|-------|-------|------|---------|------|
| | X | s | x | s | x | s |
| caa | 0,147 | 0,018 | 169,0 | 6,8 | 5,83 | 0,64 |
| cab | 0,169 | 0,093 | 166,7 | 11,9 | 4,70 | 2,04 |
| cac | 0,180 | 0,058 | 172,3 | 10,3 | 4,18 | 2,60 |
| cba | 0,105 | 0,013 | 164,5 | 7,2 | 6,57 | 0,66 |
| cbb | 0,128 | 0,022 | 167,4 | 8,0 | 5,82 | 0,95 |
| cbc | 0,118 | 0,034 | 169,6 | 7,7 | 6,08 | 1,69 |
| cca | 0,106 | 0,031 | 166,5 | 9,1 | 7,60 | 1,37 |
| ccb | 0,112 | 0,018 | 169,8 | 7,1 | 6,72 | 0,41 |
| ccc | 0,097 | 0,016 | 170,6 | 7,8 | 6,54 | 1,34 |
| cda | 0,091 | 0,006 | 169,4 | 8,3 | 7,44 | 0,78 |
| cdb | 0,104 | 0,017 | 172,5 | 8,2 | 7,26 | 0,82 |
| cdc | 0,101 | 0,036 | 171,4 | 11,8 | 8,08 | 1,90 |

Tabulka č.1d – Parametry drtícího procesu u tablet Paralenu

| | D [mm] | | F[N] | | E[N.mm] | |
|-----|--------|-------|-------|------|---------|------|
| | x | s | x | s | x | s |
| daa | 0,148 | 0,021 | 169,3 | 7,2 | 5,95 | 0,78 |
| dab | 0,150 | 0,043 | 174,4 | 8,1 | 5,43 | 2,48 |
| dac | 0,141 | 0,067 | 165,4 | 9,0 | 5,13 | 2,90 |
| dba | 0,110 | 0,009 | 170,5 | 8,9 | 6,74 | 0,57 |
| dbb | 0,135 | 0,029 | 172,1 | 5,3 | 6,18 | 0,87 |
| dbc | 0,128 | 0,039 | 166,0 | 12,4 | 5,61 | 1,58 |
| dca | 0,092 | 0,008 | 168,5 | 6,6 | 7,00 | 0,38 |
| dcb | 0,117 | 0,019 | 169,5 | 9,0 | 6,54 | 1,13 |
| dcc | 0,094 | 0,023 | 165,5 | 6,0 | 6,46 | 0,59 |
| dda | 0,090 | 0,005 | 169,1 | 8,7 | 7,29 | 0,78 |
| ddb | 0,125 | 0,013 | 174,4 | 8,0 | 6,71 | 0,80 |
| ddc | 0,093 | 0,015 | 169,9 | 6,2 | 6,96 | 0,78 |

Tabulka 2a - Parametry drtíciho procesu u tablet Acylpyrinu

| | D [mm] | | F[N] | | E[N.mm] | |
|-----|--------|-------|-------|------|---------|------|
| | x | s | x | s | x | s |
| aaa | 0,116 | 0,011 | 110,1 | 8,3 | 5,62 | 0,91 |
| aab | 0,133 | 0,039 | 106,1 | 9,5 | 4,56 | 1,41 |
| aac | 0,108 | 0,025 | 105,6 | 9,4 | 5,02 | 0,87 |
| aba | 0,106 | 0,016 | 102,1 | 5,9 | 5,00 | 0,67 |
| abb | 0,114 | 0,022 | 100,2 | 10,0 | 4,78 | 1,08 |
| abc | 0,125 | 0,034 | 114,8 | 9,5 | 6,49 | 1,37 |
| aca | 0,107 | 0,022 | 106,2 | 6,4 | 5,58 | 1,18 |
| acb | 0,101 | 0,009 | 110,8 | 6,9 | 5,68 | 0,70 |
| acc | 0,102 | 0,022 | 105,0 | 4,9 | 5,39 | 1,15 |
| ada | 0,098 | 0,009 | 109,2 | 6,9 | 5,68 | 0,73 |
| adb | 0,095 | 0,007 | 109,6 | 7,2 | 5,56 | 0,70 |
| adc | 0,099 | 0,020 | 104,8 | 12,6 | 5,32 | 1,30 |

Tabulka 2b – Parametry drtíciho procesu u tablet Acylpyrinu

| | D [mm] | | F[N] | | E[N.mm] | |
|-----|--------|-------|-------|------|---------|------|
| | x | s | x | x | s | x |
| baa | 0,118 | 0,011 | 100,8 | 8,6 | 4,84 | 1,01 |
| bab | 0,156 | 0,053 | 108,1 | 6,9 | 4,34 | 0,78 |
| bac | 0,120 | 0,024 | 102,7 | 11,3 | 4,18 | 1,38 |
| bba | 0,122 | 0,040 | 106,5 | 12,7 | 5,57 | 1,04 |
| bbb | 0,119 | 0,022 | 101,7 | 11,0 | 4,66 | 1,35 |
| bbc | 0,117 | 0,034 | 111,1 | 8,5 | 5,70 | 0,72 |
| bca | 0,094 | 0,013 | 104,0 | 10,7 | 5,03 | 1,07 |
| bcb | 0,113 | 0,021 | 108,8 | 11,4 | 5,45 | 0,96 |
| bcc | 0,105 | 0,016 | 106,6 | 11,3 | 4,62 | 0,93 |
| bda | 0,098 | 0,023 | 105,3 | 7,4 | 5,21 | 0,88 |
| bdb | 0,092 | 0,011 | 107,0 | 11,3 | 5,32 | 1,17 |
| bdc | 0,098 | 0,011 | 108,3 | 6,7 | 5,47 | 0,63 |

Tabulka 2c – Parametry drtíciho procesu u tablet Acylpyrinu

| | D [mm] | | F[N] | | E[N.mm] | |
|-----|--------|-------|-------|------|---------|------|
| | x | s | x | x | s | x |
| caa | 0,122 | 0,008 | 101,4 | 8,8 | 4,20 | 0,78 |
| cab | 0,157 | 0,041 | 107,6 | 6,5 | 3,98 | 1,21 |
| cac | 0,144 | 0,072 | 100,3 | 13,1 | 3,36 | 1,99 |
| cba | 0,115 | 0,022 | 107,7 | 3,3 | 5,65 | 0,68 |
| cbb | 0,125 | 0,017 | 108,2 | 6,2 | 4,99 | 0,77 |
| cbc | 0,120 | 0,028 | 104,8 | 7,6 | 4,24 | 1,29 |
| cca | 0,095 | 0,009 | 104,2 | 9,5 | 5,06 | 0,90 |
| ccb | 0,113 | 0,011 | 106,3 | 10,0 | 5,29 | 0,91 |
| ccc | 0,110 | 0,019 | 102,5 | 8,9 | 4,62 | 1,47 |
| cda | 0,088 | 0,008 | 101,8 | 7,2 | 4,76 | 0,72 |
| cdb | 0,104 | 0,014 | 110,6 | 10,8 | 5,52 | 1,33 |
| cdc | 0,103 | 0,008 | 108,7 | 10,9 | 5,06 | 1,21 |

Tabulka 2d – Parametry drtíciho procesu u tablet Acylpyrinu

| | D [mm] | | F[N] | | E[N.mm] | |
|-----|--------|-------|-------|------|---------|------|
| | x | s | x | x | s | x |
| daa | 0,147 | 0,017 | 105,5 | 11,2 | 3,92 | 2,18 |
| dab | 0,189 | 0,030 | 107,8 | 9,9 | 3,05 | 1,61 |
| dac | 0,170 | 0,053 | 105,7 | 8,6 | 3,35 | 2,00 |
| dba | 0,108 | 0,019 | 103,7 | 10,3 | 5,02 | 1,25 |
| dbb | 0,126 | 0,023 | 103,5 | 9,7 | 3,95 | 1,40 |
| dbc | 0,133 | 0,025 | 105,9 | 12,0 | 3,66 | 1,45 |
| dca | 0,094 | 0,013 | 100,2 | 6,7 | 4,74 | 0,86 |
| dcb | 0,125 | 0,015 | 108,7 | 7,3 | 4,71 | 1,08 |
| dcc | 0,112 | 0,016 | 101,8 | 11,1 | 3,72 | 1,22 |
| dda | 0,095 | 0,009 | 107,1 | 9,0 | 5,26 | 0,79 |
| ddb | 0,103 | 0,015 | 107,2 | 11,0 | 5,12 | 1,38 |
| ddc | 0,108 | 0,027 | 104,5 | 6,6 | 4,73 | 1,13 |

Tabulka č.3 a – Počet odečitatelných křivek (K) u stanovení mechanické odolnosti tablet Paralenu

| Skupina | K |
|----------------|----------|
| aaa | 0 |
| aab | 0 |
| aac | 3 |
| aba | 10 |
| abb | 1 |
| abc | 6 |
| aca | 10 |
| acb | 7 |
| acc | 9 |
| ada | 10 |
| adb | 10 |
| adc | 10 |

Tabulka č.3b – Počet odečitatelných křivek (K) u stanovení mechanické odolnosti tablet Paralenu

| Skupina | K |
|----------------|----------|
| baa | 0 |
| bab | 1 |
| bac | 3 |
| bba | 5 |
| bbb | 4 |
| bbc | 6 |
| bca | 10 |
| bcb | 3 |
| bcc | 6 |
| bda | 10 |
| bdb | 7 |
| bdc | 8 |

Tabulka č.3c – Počet odečitatelných křivek (K) u stanovení mechanické odolnosti tablet Paralenu

| Skupina | K |
|----------------|----------|
| caa | 0 |
| cab | 2 |
| cac | 0 |
| cba | 2 |
| cbb | 0 |
| cbc | 5 |
| cca | 9 |
| ccb | 3 |
| ccc | 6 |
| cda | 10 |
| cdb | 5 |
| cdc | 8 |

Tabulka č.3d – Počet odečitatelných křivek (K) u stanovení mechanické odolnosti tablet Paralenu

| Skupina | K |
|----------------|----------|
| daa | 0 |
| dab | 2 |
| dac | 4 |
| dba | 1 |
| dbb | 2 |
| dbc | 2 |
| dca | 9 |
| dcb | 1 |
| dcc | 6 |
| dda | 6 |
| ddb | 1 |
| ddc | 6 |

Tabulka č.4a – Počet odečitatelných křivek (K) u stanovení mechanické odolnosti tablet Acylpyrinu

| Skupina | K |
|----------------|----------|
| aaa | 4 |
| aab | 1 |
| aac | 8 |
| aba | 10 |
| abb | 5 |
| abc | 7 |
| aca | 10 |
| acb | 8 |
| acc | 8 |
| ada | 10 |
| adb | 10 |
| adc | 8 |

Tabulka č.4b – Počet odečitatelných křivek (K) u stanovení mechanické odolnosti tablet Acylpyrinu

| Skupina | K |
|----------------|----------|
| baa | 1 |
| bab | 2 |
| bac | 6 |
| bba | 4 |
| bbb | 3 |
| bbc | 7 |
| bca | 10 |
| bcb | 4 |
| bcc | 4 |
| bda | 10 |
| bdb | 10 |
| bdc | 10 |

Tabulka č.4c – Počet odečitatelných křivek (K) u stanovení mechanické odolnosti tablet Acylpyrinu

| Skupina | K |
|----------------|----------|
| caa | 1 |
| cab | 0 |
| cac | 5 |
| cba | 6 |
| cbb | 1 |
| cbc | 3 |
| cca | 10 |
| ccb | 5 |
| ccc | 6 |
| cda | 10 |
| cdb | 5 |
| cdc | 3 |

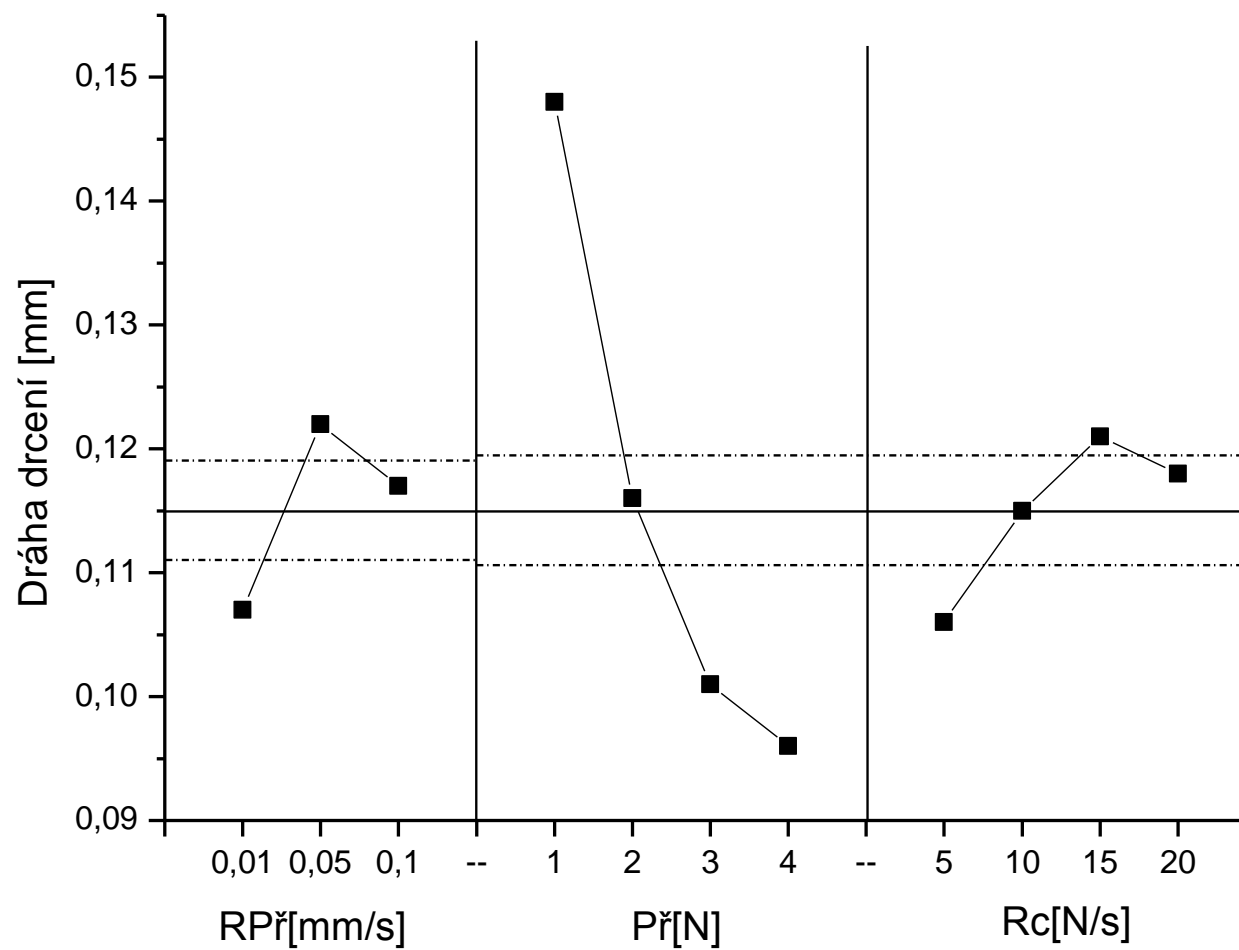
Tabulka č.4d – Počet odečitatelných křivek (K) u stanovení mechanické odolnosti tablet Acylpyrinu

| Skupina | K |
|----------------|----------|
| daa | 0 |
| dab | 0 |
| dac | 2 |
| dba | 6 |
| dbb | 7 |
| dbc | 0 |
| dca | 10 |
| dcb | 1 |
| dcc | 1 |
| dda | 9 |
| ddb | 7 |
| ddc | 6 |

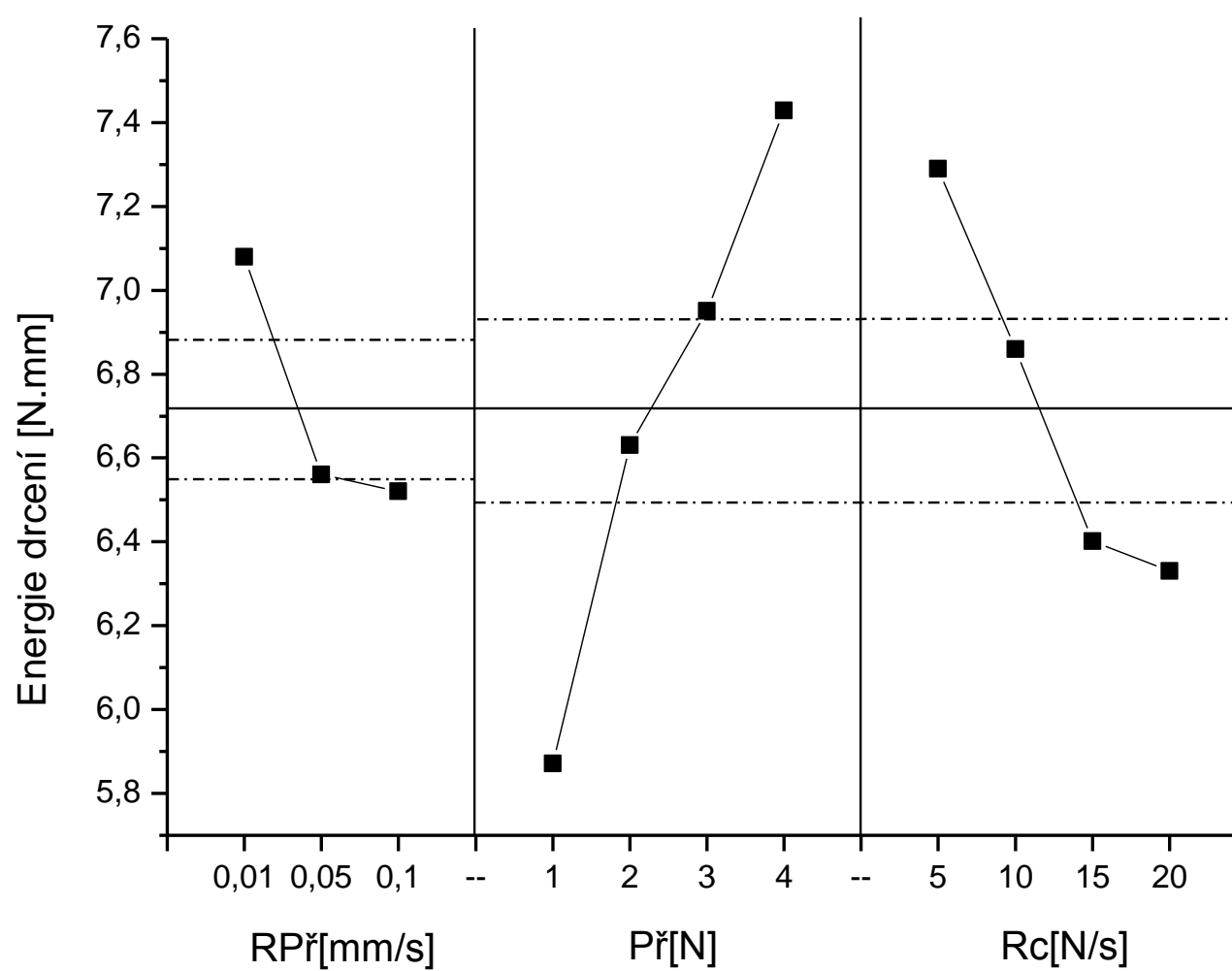
Tabulka č.5 – Rozdíl mezi přístrojovým a manuálním odpočtu počátků na deformační křivce (Δd)

| Rc | Δd Paralen [mm] | | Δd Acylpyrin [mm] | |
|-----------|---|----------|---|----------|
| | x | s | x | s |
| 3 | 0,0208 | 0,010 | 0,0291 | 0,0142 |
| 4 | 0,0219 | 0,013 | 0,0312 | 0,0147 |

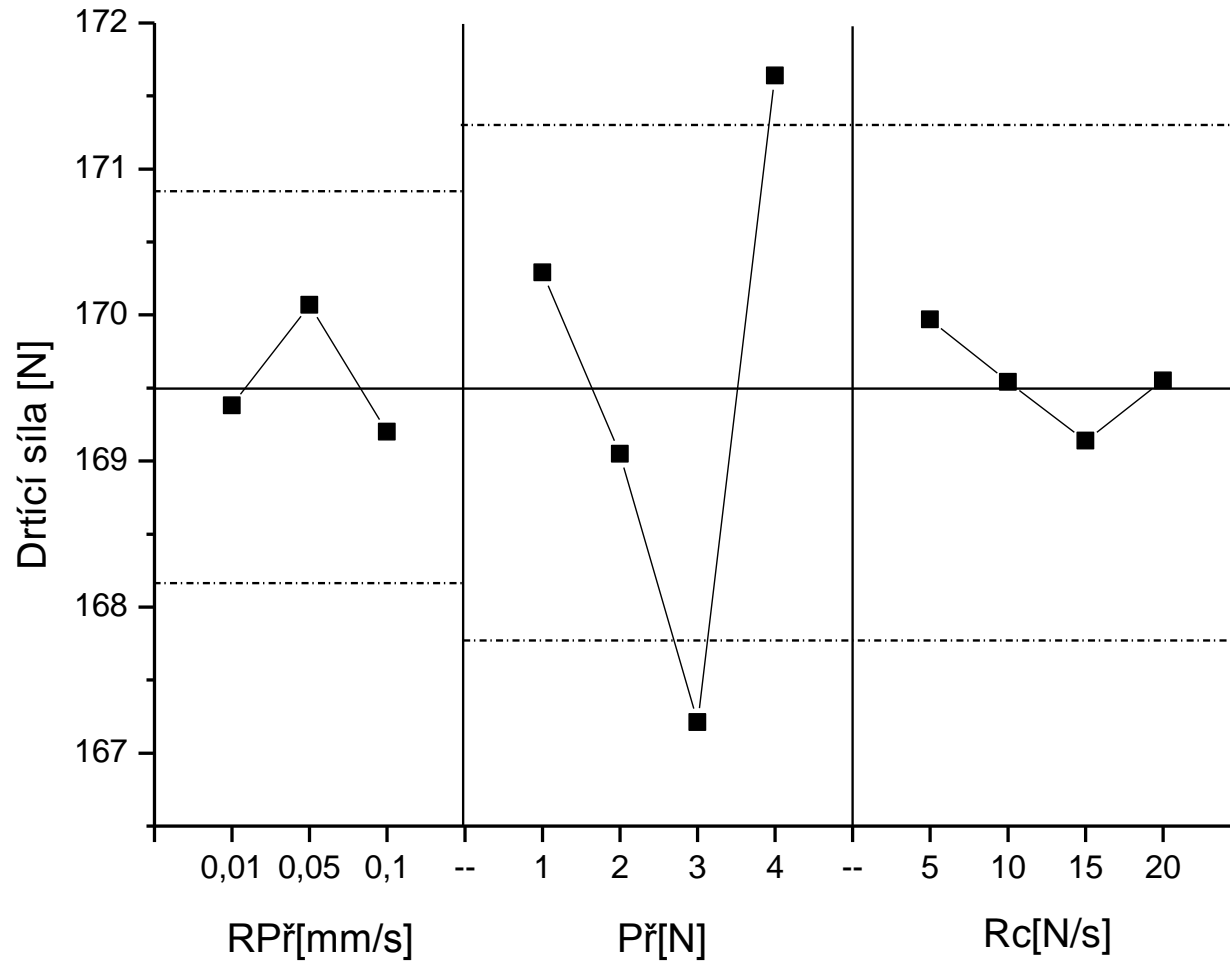
Graf č.1:Vliv nastavení měření u tablet Paralenu na dráhu drcení



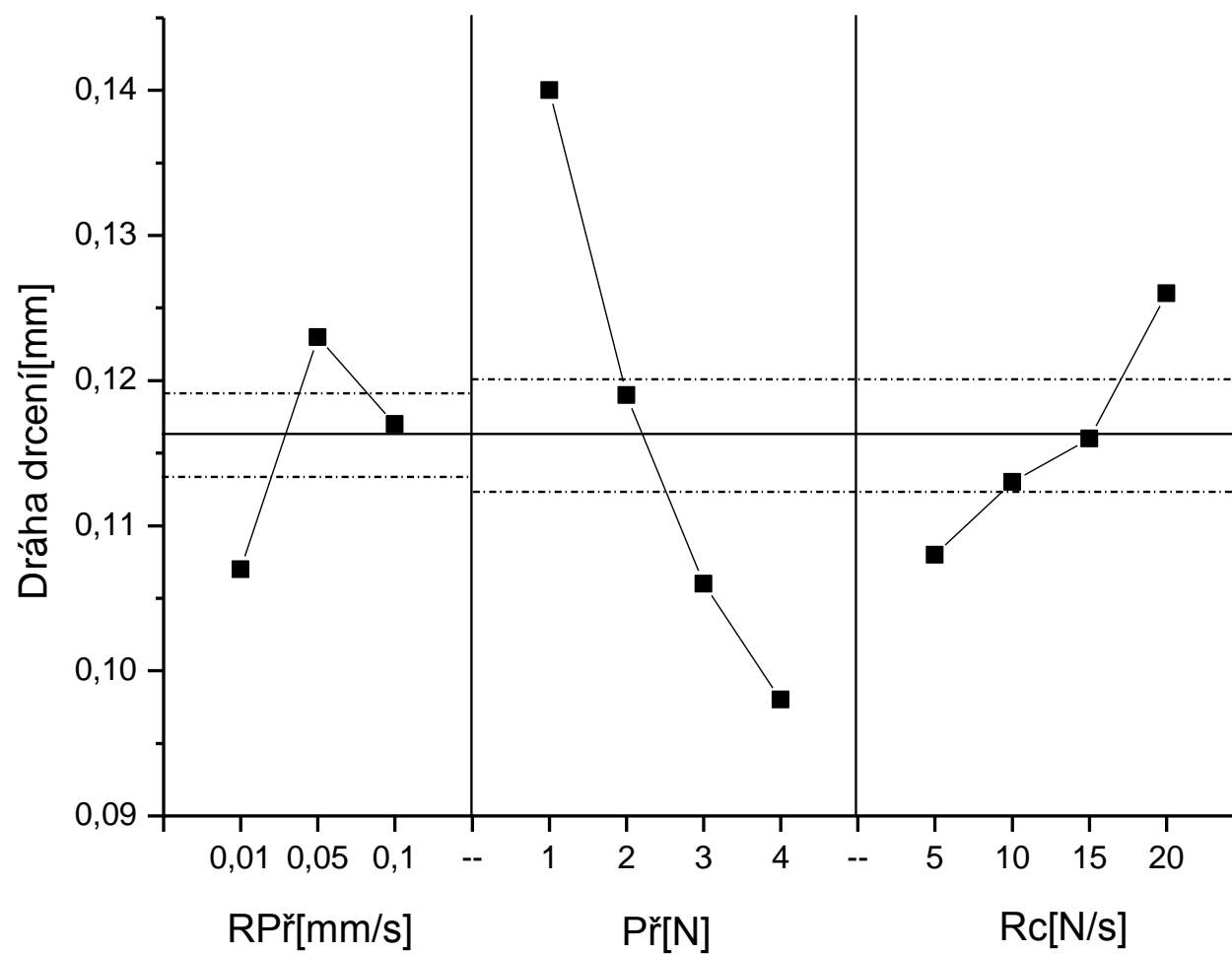
Graf č.2:Vliv nastavení měření u tablet Paralenu na energii drcení



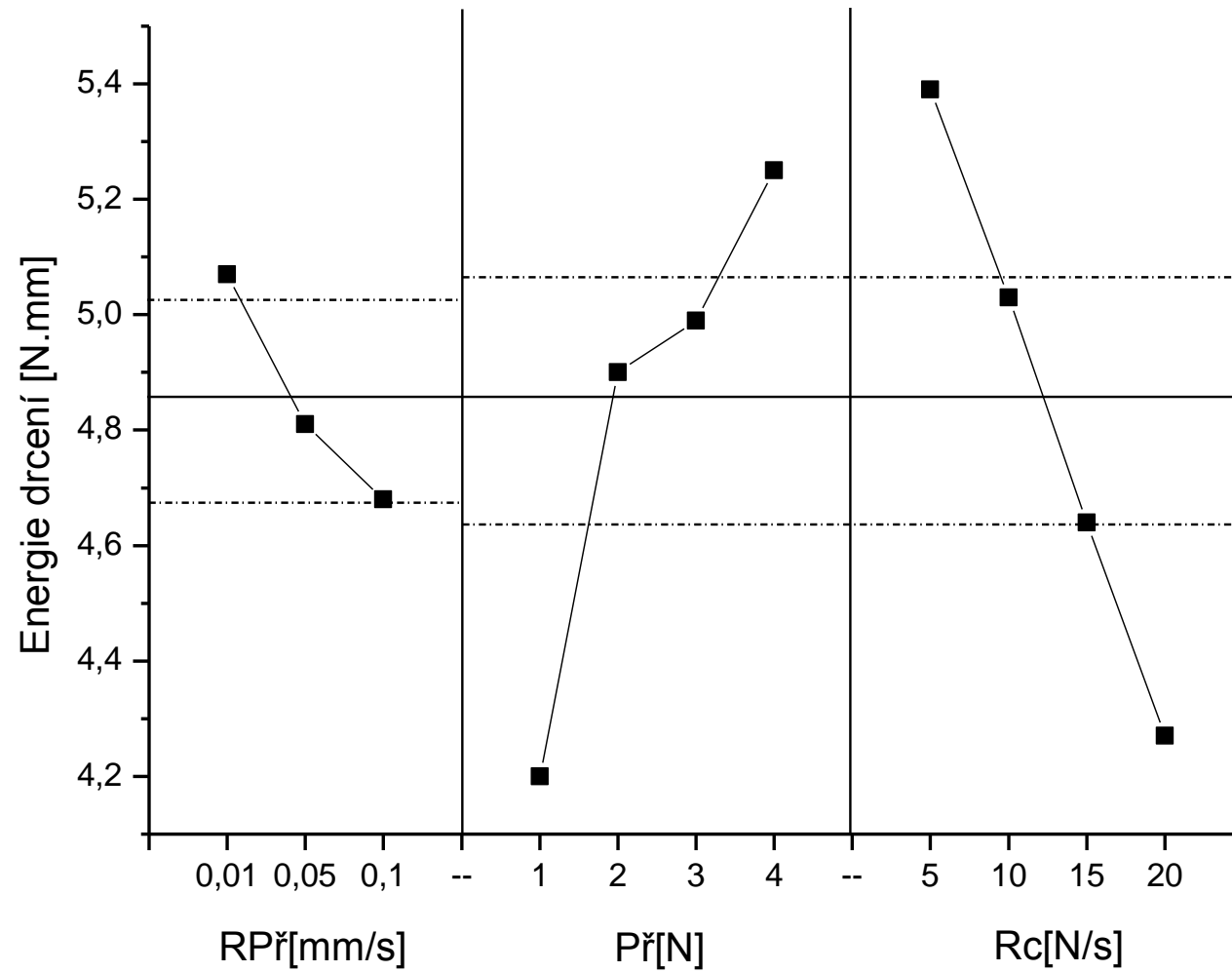
Graf č.3:Vliv nastavení měření u tablet Paralenu na drtící sílu



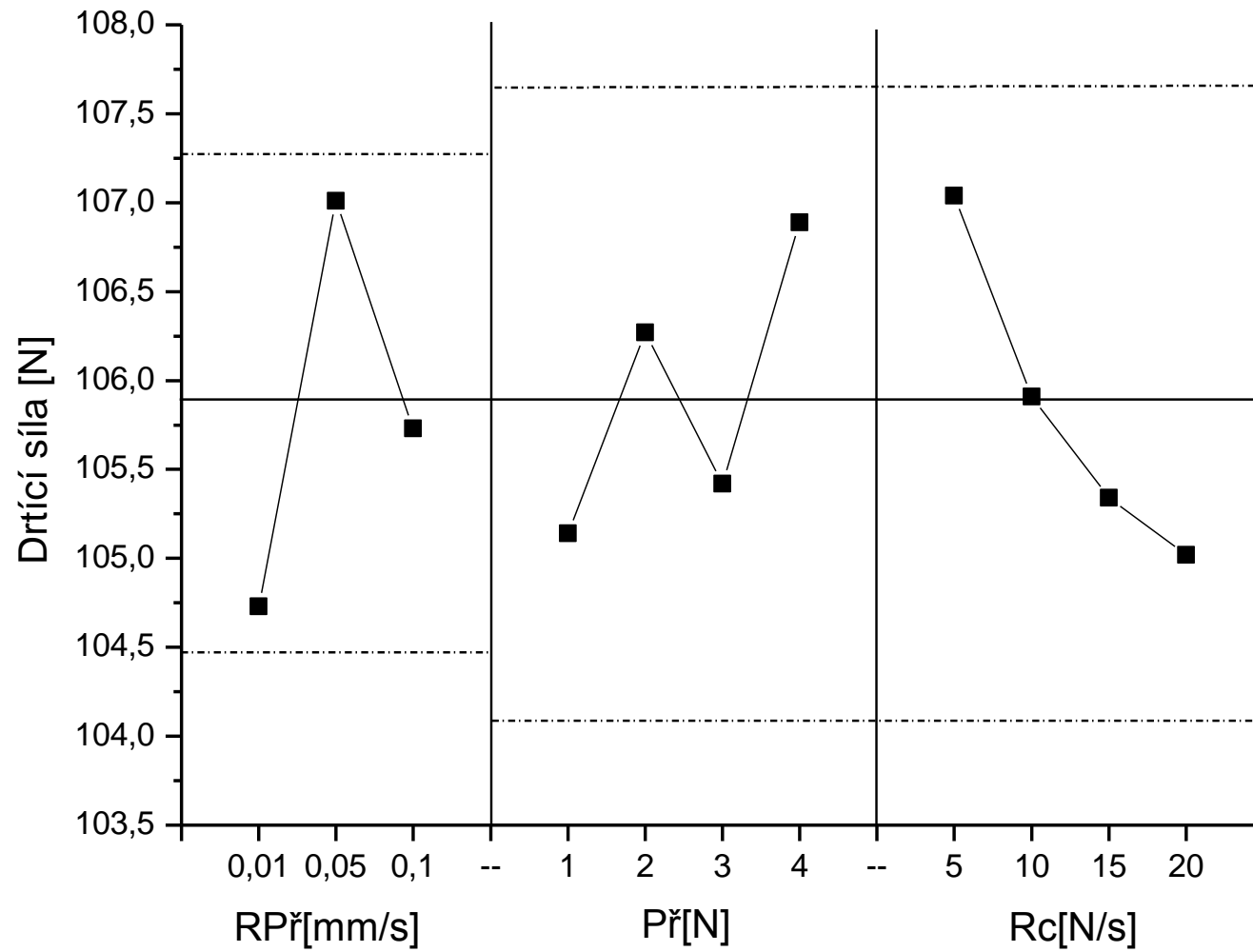
Graf č.4:Vliv nastavení měření u tablet Acylpyrinu na dráhu drcení



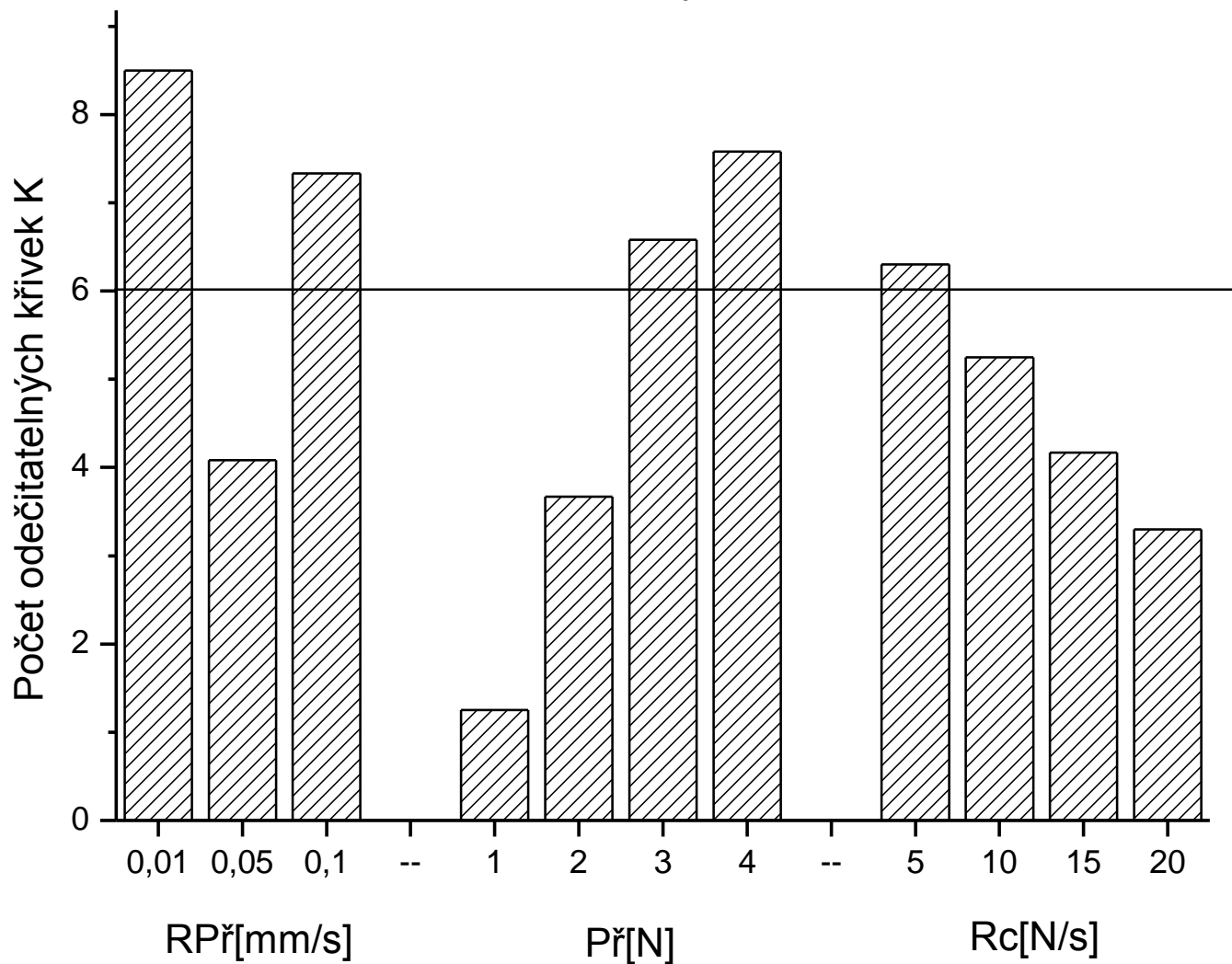
Graf č.5:Vliv nastavení měření u tablet Acylpyrinu na energii drcení



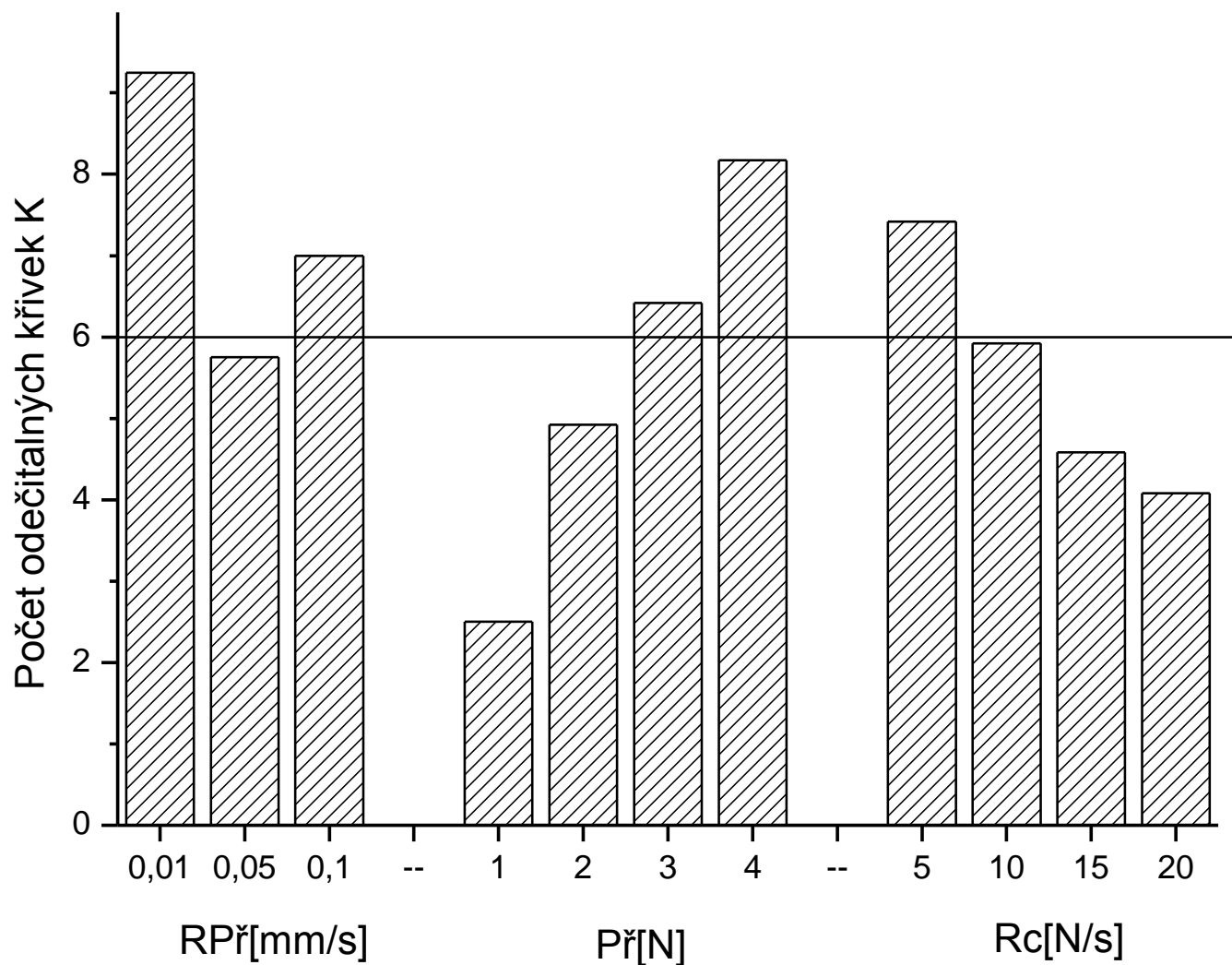
Graf č.6:Vliv nastavení měření u tablet Acylpyrinu na drtící sílu



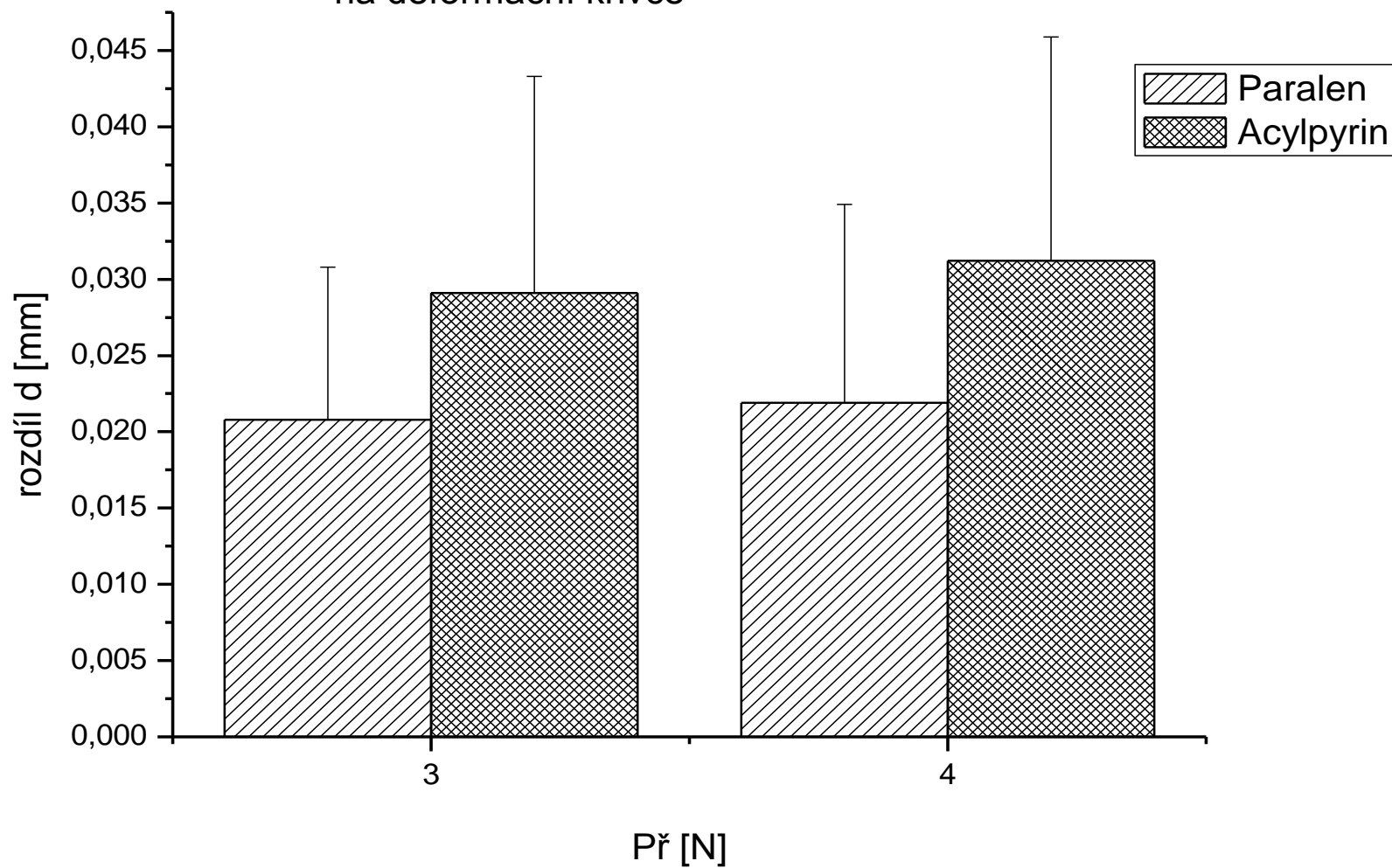
Graf č.7:Počet odečitatelných křivek u tablet Paralenu



Graf č.8:Počet odečítateľných kriviek u tablet Acylpyrinu



Graf č.9:Rozdíl mezi přístrojovým a manuálním odpočtem počátků na deformační křivce



5.DISKUZE

5.1 Vliv nastavení trhacího lisu na parametry drtícího procesu

Na trhacím lisu byly nastaveny tři parametry . Rychlost předzatížení na úrovni 0,01, 0,05, 0,1 mm/s. Druhým nastaveným parametrem bylo předzatížení na úrovni 1, 2, 3 a 4 N. Třetím nastaveným parametrem byla rychlost cyklu na úrovni 5, 10, 15, 20 N/s. Ze záznamu síla-dráha pak byly hodnoceny 3 parametry: dráha drcení v mm, síla drcení v N a energie drcení v N.mm.

5.1.1 Vliv rychlosti předzatížení na parametry drtícího procesu u tablet Paralenu a Acylpyrinu

Získané výsledky ze stanovení vlivu rychlosti předzatížení jsou uvedeny v tabulkách č. 1, 2 a grafech č.1, 2, 3, 4, 5, 6.

S rostoucí rychlostí předzatížení od 0,01 po 0,05 mm/s stoupá dráha drcení a energie drcení, při dalším zvyšování od 0,05 do 0,1 se již dráha drcení i energie drcení nemění. V celém rozsahu růstu rychlosti předzatížení.se drtící síla nemění.

Z hlediska získaných výsledků se jeví jako nejvhodnější rychlost předzatížení 0,01 mm/s.

5.1.2 Vliv předzatížení na parametry drtícího procesu u tablet Paralenu a Acylpyrinu

Získané výsledky ze stanovení vlivu předzatížení jsou uvedeny v tabulkách č.1, 2 a grafech č. 1, 2, 3, 4, 5, 6.

Při vzrůstu předzatížení od 1 ke 4 N klesá dráha drcení a zároveň stoupá energie drcení. Rovněž i v tomto případě se dá předpokládat, že předzatížení nemá vliv na drtící sílu. Určitá anomálie byla zjištěna u tablet Paralenu, kdy mezi předzatíženími 3-4 N byl zjištěn statisticky významný rozdíl.

Z hlediska praktického použití je nejvhodnější předzatížení 4 N.

5.1.3 Vliv rychlosti cyklu na parametry drtícího procesu u tablet Paralenu a Acylpyrinu.

Získané výsledky ze stanovení vlivu rychlosti cyklu jsou uvedeny v tabulkách č.1, 2 a grafech č. 1, 2, 3, 4, 5, 6.

Se stoupající rychlostí cyklu od 5 do 20 N/s stoupala dráha drcení a zároveň klesala energie drcení. Na drtící sílu neměla rychlost cyklu podstatný vliv.

Jako nejvhodnější se v tomto případě jeví rychlost cyklu 5 N/s.

5.2 Vliv nastavení trhacího lisu na vyhodnotitelnost destrukčních křivek

V této části práce se hodnotí vyhodnotitelnost destrukčních křivek.

Při nevhodných kombinacích rychlosti předzatížení, předzatížení a rychlosti cyklu byly získány v počátku měření roztřesené křivky. Tyto křivky jsme

označily jako neodečítalné a tudíž nevhodné pro standardní měření mechanických vlastností tablet.

Metodou analýzy průměru byly zhodnoceny získané výsledky. Byl hodnocen počet odečítatelných křivek v každé kombinaci faktorů. Optimální počet byl 10 a minimální 0. Pro obecné posouzení odečítatelnosti byl zvolen počet 6.

Získané výsledky jsou v tabulkách č.3, 4 a grafech č.7, 8.

Z výsledku vyplývá, že optimální předzatížení je rovněž 0,1 N/mm, předzatížení 3 nebo 4 a rychlost předzatížení 5 N/s.

Jedná se tedy o stejné parametry jako v tomu bylo v bodě 5.1.

5.3 Vliv předzatížení na počátek destrukčních křivek

Z předcházejícího hodnocení se jevílo jako optimální předzatížení 3 a 4 N. U těchto dvou skupin u odečítatelných křivek se zjišťoval rozdíl mezi přístrojovým odpočtem počátku křivek a manuálním odpočtem při docílení předzatížení 0,1 N. Získaný výsledek je uveden v tabulce č.5 a grafu č.9.

Z výsledku vyplývá, že dané rozdíly se pohybují v rozmezí od 0,02 u Paralenu a 0,03 u Acylpyrinu, to je rozdíl v rozmezí 15% -20%. Tyto hodnoty se zdají poměrně vysoké, je třeba ovšem konstatovat, že tato chyba v počátku dráhy nemá vliv na hodnotu drtící síly a zároveň minimálně ovlivňuje energii drcení, jelikož v počáteční fázi je velmi nízká hodnota drtící síly.

5.4 Určení optimálního nastavení trhacího lisu pro standardní stanovení pevnosti tablet

Z výše uvedených hodnocení vyplývá, že optimální rychlost cyklu je 0,01 mm/s, předzatížení 4 N a rychlost předzatížení 5 N/s.

6.ZÁVĚR

Z výsledků této práce je možné vyvodit následující závěry:

1.Z komplexního hodnocení energie drcení jsou nejvhodnější tyto přístrojové parametry: Rychlost předzatížení 0,01 mm/s

Předzatížení 4 N

Rychlost cyklu 5 N/s

2.Z hodnocení odčitelnosti křivek vyplývá , že optimální přístrojové parametry jsou: Rychlost předzatížení 0,01 mm/s

Předzatížení 4 N

Rychlost cyklu 5 N/s

3.Při porovnání počátku deformační křivky zjištěným přístrojovým a manuálním odpočtem se zjistilo, že při manuálním odpočtu je dráha o 15% - 20% delší. Tento rozdíl v drahách nemá vliv na hodnotu drtící síly a minimální vliv na energii drcení (méně než 1 %)

4.Z výše uvedených hodnocení vyplývá, že optimální přístrojové parametry pro standardní stanovení pevnosti tablet jsou:

Rychlost předzatížení 0,01 mm/s

Předzatížení 4 N

Rychlost cyklu 5 N/s

7.SOUHRN V ČESKÉM A ANGLICKÉM JAZYCE

7.1. Souhrn

Stanovení kinetiky drcení u průmyslově vyráběných tablet

Cílem této rigorózní práce bylo určit optimální přístrojové parametry pro hodnocení pevnosti tablet.

Byly testovány rychlosti předzátížení od 0,01 do 0,1 mm/s , předzátížení od 1 do 4 N a rychlosti cyklu od 5 do 20 N/s. Tyto parametry byly hodnoceny na základě záznamů síla – dráha. Z deformačních křivek byla vypočtena dráha drcení v mm , drtící síla v N a energie drcení v N.mm.

Zároveň byla hodnocena odčitelnost křivek.

Získané výsledky byly hodnoceny metodou analýzy průměrů podle Otta.

Z výsledků vyplývá, že pro standardní stanovení mechanické odolnosti tablet je vhodné toto nastavení přístroje: Rychlost cyklu 0,01 N/s

Předzátížení 4 N

Rychlost předzátížení 5 mm/s

7.2.Summary

Determination of the Kinetics of Crushing of Mass-Produced Tablets

The degree paper aimed to determine the optimal parameters of the devices for the evaluation of the strength of tablets.

Rates of preloading from 0.01 to 0.1 mm/s, preloading from 1 to 4 N, and rates of the cycle from 5 to 20 N/s were tested. These parameters were evaluated on the basis of the records of the force–course. Deformation curves were employed to calculate the course of crushing in mm, crushing force in N, and energy of crushing in N.mm.

The reading of the curves was evaluated as well.

The obtained results were evaluated using the method of the analysis of diameters following Otto.

The results show that for the standard determination of mechanic resistance of tablets, the following adjustment of the device is suitable: rate of the cycle, 0.01 N/s, preloading, 4 N, rate of preloading, 5.mm/s.

8.Literatura

1. Český lékopis 2005,1.díl, Praha ,Grada 2005, s.270-271, s.866- 876.
2. TOMÁŠEK , V. : Kurz pro kvalifikované osoby výrobců léčivých přípravků – Tuhé lékové formy . Praha, IPVZ 2002, s.5-9.
3. CHALABALA, M.,:Technologie léků. 2.vydání ,Praha, Galén 2001 ,s.145-149, s.212-220, s. 222-225.
4. ALDEBORN, G.: Material properties of importance for powder volume reduction and compact strength: particle dimensions.In ALDEBORN, G.,NYSTRÖM , C.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology. New York, Marcel Dekker 1996, s.245-282.
5. KENDALL, K.: Agglomeration strength. Powder Metalurgy, 31, 1988, s.28-31.
6. ERICSON, M., ALDEBORN, G.: Mechanisms for post-compaction changes in tensile strength of sodium chloride compacts prepared from particles of different dimensions. International Journal of Pharmaceutics, 109, 1994, s.59-72.

7. FICHTNER, F., RASMUSON, A., ALDERBORN, G.: Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction. *International Journal of Pharmaceutics*, 292, 2005, s.211-225.
8. OBAE, K., IJIMA, H., IMADA, K.: Morphological effect of microcrystalline cellulose particles on tablet tensile strength. *International Journal of Pharmaceutics*, 182, 1999, s.155-164.
9. SEBHATU, T., ALDERBORN, G.: Relationships between the effective interparticulate contact area and the tensile strength of amorphous and crystalline lactose of varying particle size. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8, 1999, s.235-242.
10. MIZUMOTO, T., MASUDA, Y., YAMAMOTO, T., YONEMOCHI, E., TERADA, K.: Formulation design of novel fast-disintegrating tablet. *International Journal of Pharmaceutics*, 306, 2005, s.83-90.
11. SUNADA, H., BI, Y.: Preparation, evaluation and optimization of rapidly disintegrating tablets. *Powder Technology*, 122, 2002, s.188-198.
12. BERGGREN, J., FRENNING, G., ALDERBORN, G.: Compression behaviour and tablet-forming ability of spray-dried amorphous composite particles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22, 2004, s.191-200.

13. MULLARNEY, M. P., HANCOCK, B. C. : Mechanical property anisotropy of pharmaceutical excipient compacts. *International Journal of Pharmaceutics*, 314, 2006, s. 9 – 14.
14. NADA, A. H., GRAF, E.: Evaluation of Vitacel M80K as a new direct compressible vehicle. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 46, 1998, s.347 – 353.
15. CASTILLO, S., VILLAFUERTE, L.: Compactibility of ternary mixtures of pharmaceutical powders. *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 70, 1995, s. 329 – 337.
16. GARZON SERRA, M.de L., VILLAFUERTE ROBLES, L.: Compactibility of agglomerated mixtures of calcium carbonate and microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 258, 2003, s.153-163.
17. VAN VEEN, B., VAN DER VOORT MAARSCHALK, K., BOLHUIS, G. K., ZUURMAN, K., FRIJLINK, H.W.: Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour. *International Journal of Pharmaceutics*, 203, 2000, s.71-79.
18. CHEBLI, C., CARTILIER, L.: Cross-linked cellulose as a tablet excipient: A binding/disintegrating agent. *International Journal of Pharmaceutics*, 171, 1998, s.101-110.
19. OTT, E. R., : *Process Quality Control*. New York, USA, McGraw – Hill. Inc., 1975, s.254 - 257.

