

**Karlova Univerzita v Praze
Farmaceutická Fakulta v Hradci Králové
Katedra Farmaceutické Technologie**

**Stanovení kinetiky drcení tablet
z mikrokrystalické celulózy**

**Determination of Crushing of Tablets from
Microcrystalline Cellulose**

Rigorózní práce

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

OBSAH

1. ÚVOD.....	5
2. TEORETICKÁ ČÁST	6
2.1. Výroba tablet.....	6
2.2. Hodnocení tablet.....	12
2.2.1. Zkouška rozpadavosti tablet.....	12
2.2.2. Zkouška rozpadavosti rektálních a vaginálních přípravků	13
2.2.3. Zkouška disoluce pevných lékových forem:.....	15
2.2.3.1. Přístroj s míchadlem:.....	15
2.2.3.2. Přístroj s košíčkem:	15
2.2.4. Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem	16
2.2.5. Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem	16
2.2.6. Stejnoměrnost dávkových jednotek	17
2.2.7. Oděr neobalených tablet.....	19
2.2.8. Pevnost tablet.....	20
2.3. Faktory ovlivňující pevnost tablet.....	22
2.3.1. Podmínky lisovacího procesu a technika přípravy tablet	23
2.3.1.1. Lisovací tlak.....	23
2.3.1.2. Rychlost lisování.....	23
2.3.1.3. Poměr jednotlivých složek	24
2.3.1.4. Technika přípravy tablet	25
2.3.1.5. Tvar tablet.....	25
2.3.2. Fyzikální vlastnosti lisovaného prášku.....	26
2.3.2.1. Vliv různé velikosti částic prášků	26
2.3.2.2. Ovlivnění tvarem částic prášků.....	27
2.3.2.3. Tokové vlastnosti prášků	27
2.3.2.4. Mísitelnost prášků.....	28
2.3.2.5. Polymorfie krystalů	28
2.3.2.6. Množství vody v prášcích	29
2.3.2.7. Hustota prášků	29
2.3.2.8. Pórovitost prášků.....	30

2.3.2.9.	Teplota tání prášků.....	30
2.3.3.	Pomocné látky při tabletování.....	32
2.3.3.1.	Plniva.....	32
2.3.3.2.	Pojiva.....	32
2.3.3.3.	Kluzné a antiadhezivní látky.....	32
2.3.3.4.	Látky podporující rozpad tablety- rozvolňovala.....	35
2.3.3.5.	Plastifikátor.....	35
2.3.4.	Post-kompresní podmínky skladování tablet.....	37
3.	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	39
3.1.	Použité suroviny.....	39
3.2.	Použité přístroje.....	39
3.3.	Postup práce.....	39
4.	TABULKY A GRAFY.....	41
4.1.	Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	41
4.2.	Tabulky.....	43
4.3.	Grafy.....	47
5.	DISKUSE.....	52
5.1.	Vliv nastavení trhacího lisu na parametry drtícího procesu.....	52
5.1.1.	Vliv rychlosti předzatížení na parametry drtícího procesu.....	52
5.1.2.	Vliv předzatížení na parametry drtícího procesu.....	52
5.1.3.	Vliv rychlosti cyklu na parametry drtícího procesu.....	53
5.2.	Nastavení trhacího lisu na vyhodnotitelnost deformačních křivek.....	53
5.3.	Vliv předzatížení na odpočet počátku deformační křivky.....	53
5.4.	Určení optimálního nastavení trhacího lisu pro stanovení destrukčního procesu tablet.....	54
6.	ZÁVĚR.....	55
7.	SOUHRN.....	56
7.1.	Souhrn v českém jazyce.....	56
7.2.	Summary.....	57
8.	LITERATURA.....	58

1. ÚVOD

Při klasickém postupu měření pevnosti tablet se zjišťuje síla, při které dojde k prasknutí tablety. Tuto drticí sílu v Newtonech (N) je možno přepočítat na radiální pevnost v MPa. Radiální pevnost je přepočtená drticí síla na průměr a výšku tablety. Radiální pevností proto můžeme porovnávat mechanickou odolnost tablet o rozdílném průměru nebo výšce. Optimální hodnoty radiální pevnosti se pohybují v rozmezí od 0,56 MPa do 1,12 MPa.

Mechanickou odolnost tablet je možno hodnotit ze záznamu síla-dráha. Pomocí této metody se hodnotí mechanická odolnost destrukční energií v joulech (J). Nejedná se ovšem o standardní metodu. Za účelem standardizace této metody, tato rigorózní práce řeší určení optimální rychlosti předzatížení, vlastního předzatížení a rychlosti cyklu. Hodnocení je prováděno na tabletách z mikrokrystalické celulosy.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Výroba tablet

Tablety jsou jednou z velmi často používaných lékových (aplikačních) forem. Tento pojem zahrnuje nejen tvar léku, ale i jeho složení a fyzikální strukturu.¹

Tablety (Tabulettae, Compressi) jsou tuhé, pevné, tvarově určité výlisky z práškovitých nebo granulovaných léčiv a pomocných látek (tabletoviny), disperzního systému plynné fáze (vzduchu) ve fázi tuhé, v kterém obsah vzduchu (pórovitost) může být velmi malý.¹

Obsahují jednu dávku léčivé látky nebo látek.

Rozlišujeme řadu různých tablet pro různá použití.

Nejrozšířenější léková forma jsou tablety perorální.²

Lékopis rozlišuje v článku Tabulettae několik druhů tablet pro perorální podání: neobalené tablety, obalené tablety, šumivé tablety, tablety pro přípravu roztoku, tablety pro přípravu disperze, perorální tablety dispergovatelné v ústech, enterosolventní tablety a tablety s řízeným uvolňováním.³

Podle způsobu a místa podání se rozlišují tablety na perorální a orální, rektální a vaginální. Podle místa uvolnění léčiva v gastrointestinálním traktu se perorální tablety rozlišují na tablety s liberací v dutině ústní, v žaludku a v tenkém střevě.

Tablety mohou mít různý tvar, nejčastěji jsou ploché (tvar nízkého válce s rovnými nebo zkosenými hranami), čočkovité (tvar nízkého válce s čočkovitými vypouklými základnami), trojúhelníkovité, kosočtvercovité, čtvercovité.

Pro snadnější dávkování jsou často opatřeny půlicí ryskou nebo křížem, z identifikačních důvodů mají někdy nápis.¹

Výroba tablet začíná přípravou tabletoviny.

Uskutečňuje se buď smícháním léčiv a pomocných látek v předepsaném poměru, nebo smícháním granulátu s extragranulárními pomocnými látkami, tj. rozvolňovadly a kluznými látkami.¹

Pomocné látky, které se uplatňují při výrobě tablet přímým lisováním jsou plniva, suchá pojiva, kluzné látky a rozvolňovadla.

Plniva jsou fyziologicky inertní, dobře snášené látky, doplňující objem léčiva na technologicky potřebnou hmotnost tablety a zlepšující vnitřní strukturu výlisků (mléčný cukr, škrob).

Suchá pojiva se používají na zlepšení plastické deformovatelnosti tabletoviny (mikrokrystalická celulóza).

Kluzné látky snižují tření v násypce tabletovacího lisu, zlepšují skluz tabletoviny do matrice (mastek) a brání ulpívání tablety na stěnách matrice a razidel (stearan hořečnatý).

Rozvolňovadla jsou látky podporující rozpad a rozpouštění tablety. Buď ve vodě bobtnají (škrob, škrobové deriváty), nebo reagují s kyselým prostředím žaludku (hydrogenuhličitan sodný).

Při výrobě tablet vlhkou granulací se používají také rozvolňovadla a kluzné látky, a dále pojiva pro přípravu lepidých roztoků (=vlhčiva, želatina, škrobový hydrogel, celulózové étery).

Nejčastěji se k výrobě tablet používají granuláty připravené různými technologickými postupy (vlhká granulace hnětením, fluidní granulace, suchá granulace) nebo se použije technologie „příмого tabletování“ (přímé lisování), kdy není potřeba granulát, ale tabletuje se přímo homogenní směs prachů.²

Tento postup je velmi ekonomický a produktivní, protože odpadá pracná výroba granulátů, lze jej však použít jen v omezeném počtu případů, protože pomocné látky jsou většinou speciálně určené pro tuto technologii a mají upravené fyzikální parametry, jako jsou tokové vlastnosti a velikost částic. Tato technologie se aplikuje zejména u přípravků s nižším procentuálním zastoupením účinné látky, a proto jsou často používány triturační postupy, postupná homogenizace a/nebo několikanásobná homogenizace.²

Při lisování tablet se využívá schopnost diskrétních, volně nasypných práškových částic látek zhušťovat se působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru.

Lisovatelnost je složitá vlastnost sypkého materiálu, kterou lze vysvětlit plastickou deformací, zvýšenou adhezí styčných ploch a vzájemným vklíněním (zaklesnutím) částic.

Lisovatelnost ovlivňuje krystalický tvar (optimální jsou látky, které krystalizují v soustavě kubické), velikost částic a zrn (optimální velikost zrn 0,25 až 0,30 mm), pórovitost (pórovitý granulát se lisuje obtížně), teplota tání, vlhkost.¹

Tvarování lisováním lze rozdělit na čtyři stádia:

- počáteční stadium, kdy je tabletovina volně nasypaná do matrice
- stadium zhutnění, kdy dochází k prostorovému uspořádání částic v počátku působení lisovací síly
- stadium elastické (vratné) deformace, kdy se homogenní izotropní tuhá látka řídí Hookovým zákonem
- stadium plastické deformace, kdy dojde k fixaci trvalého tvaru tablety

Rozhodující operací je formování tablet v tabletovacích lisech. Vlastním nástrojem lisování jsou matrice a razidla (trny).¹

Z homogenní tabletoviny se v těchto strojích připravují pevné výlisky různých tvarů.

Tabletovací lisy se rozdělují na výstředníkové (excentrické) a rotorové (rotační).

Tablety připravené na odlišných typech tabletovacích lisů se liší fyzikálními vlastnostmi, vnitřní strukturou, povrchovou tvrdostí a pórovitostí. Značný je rozdíl mezi výkonností obou typů lisů.¹

Výstředníkové lisy jsou vybaveny jednou matricí a k ní příslušným párem razidel, rotorové lisy mají větší počet matric a tomu odpovídající počet trnů.

Stavba horního a dolního trnu je u výstředníkových lisů odlišná, u rotorových lisů shodná.

Povrch trnů musí být hladký a leštěný. Razidla rozhodují o velikosti a tvaru výlisků.

Matrice a trny mají rozhodující význam pro hladký a úspěšný průběh tabletování, proto se musí pečlivě udržovat, čistit a mazat.

Pro výrobu velkých šarží jsou výhodnější lisy rotorové, protože tablety v nich slisované mají vyšší jakost.

Objemově odměřené množství tabletoviny lisují v matici proti sobě působící horní a spodní razidlo.²

Excentrické stroje mají jednu pracovní stanici, tj. jeden pár razidel. Matrice je upevněna v nepohyblivém stole. Pohyb razidel se děje pomocí výstředníku (excentru). Tyto tabletovačky mají nízkou produktivitu a dnes se používají spíše pouze pro speciální druhy tablet.²

Rotační tabletovačky jsou různé velikosti a mají velmi různý počet tabletovacích stanic, např. 10-60. Mají jeden nebo dva násypy. Výkon rotačních tabletovaček se většinou pohybuje od desítek tisíc po stovky tisíc tablet za hodinu.²

Pro celý proces tabletování jsou velmi důležitá další zařízení.

Přídavná zařízení tabletovacích lisů jsou mechanismy pro nucené plnění matrice, odprašovací zařízení a přístroje sledující a registrující celý proces lisování.¹

Nucené plnění matrice je potřebné při lisování látek, které mají špatné tokové vlastnosti, a proto plní matrice nepravidelně. Neúplné naplnění matrice se projeví v chybné pevnosti a hmotnosti výlisku.¹

Dnes se často používá plnění tabletovaček samospádem, kdy je zásobník s tabletovinou umístěn nad tabletovačkou a k plnění je využíváno gravitační síly.²

Plnění málo sypných materiálů zlepšují násypky s míchadly a vibrátory, případně násypky, z nichž lze odsávat vzduch. Mísením a stlačováním se překonává tření mezi částicemi.¹

Tablety vycházející z tabletovačky je nutno zbavit zbytků prachů, které mohou ulpět na povrchu tablet.²

Odprašovací zařízení řeší různé firmy různě. Používají se válcová síta nebo bubny, popř. zařízení s rotujícími kartáči. Uvolněný prach a úlomky se odsávají do zásobníku.¹

Tablety na výstupu tabletovačky mohou dále procházet přes detektor kovů, který vyřídí tablety s případným obsahem malých částíček kovů ze zařízení.²

K standardnímu vybavení vysokovýkonných tabletovacích lisů patří i přístroje automaticky sledující a kontrolující celý proces lisování. Při zjištění nepovolené odchylky stroj zastavují. Mohou pracovat na různých principech.¹

Registrační a kontrolní zařízení snímá signál přicházející z tenzometrických pásků, zesiluje ho a uvádí digitálně hodnotu lisovacího tlaku. Registrační přístroj se nastavuje na nejnižší a nejvyšší přípustnou hodnotu lisovacího tlaku, sleduje tedy toleranční meze. Dostane-li se naměřená hodnota mimo ně, lis se zastaví a opticky se signalizuje překročení dolní či horní toleranční meze.¹

Obdobnou funkci má řídicí a kontrolní zařízení udávající digitálně lisovací tlak s procentuálními odchylkami a udržující hmotnost tablet ve zvolených mezích.¹

Na kontrolu lisování byly doporučeny i tekuté krystaly, jimiž lze sledovat teplotní změny výlisků. Je možné stanovit teplo vznikající při lisování, na něž se promění asi 90 % mechanické energie vynaložené při lisování, protože jen 10 % se spotřebovává ve výlisku.¹

Vícevrstevné a plášťové tablety se připraví tak, že v tabletovacím lisu na vícevrstevné tablety je každá násypka naplněna jiným granulátem. Lisuje se nejdříve třetina nebo polovina konečného produktu relativně nízkým tlakem,

potom se nalisuje další vrstva nebo vrstvy a nakonec se předlisovaná tableta dostane pod hlavní lisovací kotouč, kde získá svoji konečnou podobu a pevnost.¹

Při výrobě plášťových tablet se matrice naplní asi polovinou tabletoviny pro plášť a po jejím předběžném slisování se na ni vloží jádro nebo směs tvořící jádro. Po naplnění matrice zbytkem materiálu tvořícího plášť se vše lisuje do finální podoby.

Lisy na vložkové tablety se podobají lisům na plášťové tablety. Rozdíl je v tom, že plášť se lisuje jen na jednu stranu jádra, druhá je volná.

Konečným stadiem výroby je automatizované plnění a balení tablet.

Pro balení tablet a ostatních dávkovaných kusových léků se používají zejména protlačovací a pásová balení, která vystřídala rourky ze skla, hliníku nebo plastů. Tyto typy obalů se udržují u šumivých tablet.¹

2.2. Hodnocení tablet

Všechny tablety, stejně jako ostatní lékové formy, musí vyhovovat zkouškám předepsaným platným lékopisem.

Při hodnocení jakosti tablet se vyžaduje zkouška rozpadavosti, disoluce, stanovení průměrné hmotnosti a hmotnostní proměnlivosti, stanovení obsahu popela, obsahu účinné látky a obsahové stejnoměrnosti.¹

K stanovení mechanické odolnosti patří zejména zkoušky pevnosti (pevnosti v tlaku) a zkoušky na lámavost, opotřebení (oděr).

Lékopisný článek „Tabulettae“ se nutně nevztahuje na tablety, které jsou určeny k jiné aplikaci než perorální. Lékopisné požadavky na tablety pro vaginální aplikaci jsou určeny v článku „Vaginalia“, na tablety pro rektální aplikaci v článku „Rectalia“.³

2.2.1. Zkouška rozpadavosti tablet

Zkouškou se zjišťuje, zda se tableta v předepsané tekutině rozpadne v předepsané době.

Jestliže se tableta rozpadá, lze předpokládat, že se léčivo bude rozpouštět a bude přístupné pro absorpci.¹

Přístroje pro zkoušku rozpadavosti tablet jsou dvojího typu a vybírají se podle velikosti zkoušených tablet. Pro tablety do 18 mm se zkouška provádí v přístroji s šesti trubicemi, pro tablety větší se použije přístroj se třemi trubicemi.

Popis přístroje pro tablety do velikosti 18 mm:

Hlavní částí přístroje je pevný závěsný košík, v němž je umístěno šest průhledných trubic. Každá trubice je opatřena vyjímatelným válcovitým diskem z průhledného plastu. Disky mají pět otvorů, z nichž jeden je ve středu disku a ostatní čtyři jsou rovnoměrně rozmístěny v kruhu. Na obvodu disku jsou pravidelně rozmístěny čtyři zářezy. Trubice jsou drženy ve vertikální poloze dvěma oddělenými pevně přiloženými plastovými deskami s šesti otvory. Dolní

otvor trubic je uzavřen sítkou z nerezového drátu. Vzdálenost obou desek je udržována kolmými kovovými tyčkami rozmístěnými po obvodu desek. Ve středu horní desky je připojena další kovová tyčka k upevnění k mechanickému zařízení, které zabezpečuje pohyb košíku ve vertikální poloze stálou frekvencí.³

Košík se vkládá do vhodné nádoby, většinou do kádinky o objemu 1000 ml, s předepsanou tekutinou. Objem kapaliny je takový, že pokud je zařízení v horní úvrati, je drátěná síťka alespoň 15 mm pod hladinou kapaliny, a je-li zařízení v dolní úvrati, je drátěná síťka alespoň 25 mm nade dnem kádinky a horní otevřené konce trubic zůstávají pod povrchem kapaliny. Tekutina se vhodným zařízením udržuje při teplotě 35 °C až 39 °C.³

Provedení závěsného košíku může být různé, při zachování parametrů trubic a drátěné sítě. Každá část přístroje má přesně stanoveny rozměry včetně povolených odchylek.

Do každé ze šesti trubic se vloží jedna tableta nebo tobolka, je-li předepsáno, použije se disk. Závěsný košík se umístí do kádinky obsahující předepsanou tekutinu. Přístroj se uvede do chodu na předepsanou dobu, košík se vyjme a potom se kontroluje stav tablet.

Vzorek vyhovuje zkoušce, jestliže se rozpadly všechny tablety.³

Přístroj pro zkoušku tablet o velikosti větší než 18 mm má pouze 3 průhledné trubice a jiné rozměry všech částí přístroje. Zkouší se 6 tablet buď za použití dvou závěsných košíků paralelně, nebo opakovaně v jednom zařízení.

Tableta se pokládá za rozpadlou, jestliže na síťce nezůstal žádný zbytek, zůstal zde měkký zbytek bez tvrdého nezvlhčeného jádra, na síťce nebo přilepené ke spodní části disku zůstaly úlomky obalu obalovaných tablet.³

2.2.2. Zkouška rozpadavosti rektálních a vaginálních přípravků

Zkouškou se zjišťuje, zda rektální nebo vaginální přípravek umístěný v tekutém prostředí za níže popsaných podmínek se rozpadne nebo změkne během předepsané doby.³

Přístroj je tvořen trubicí ze skla nebo vhodné plastické průhledné hmoty, na niž se uvnitř připevňuje třemi úchytkami kovová část skládající se ze dvou děrovaných disků z nerezavějícího kovu. Každý disk, jehož průměr je prakticky shodný s vnitřním průměrem trubice, má 39 otvorů. Ke zkoušce se použijí tři přístroje, z nichž každý obsahuje jednu jednotku zkoušené lékové formy. Přístroj je umístěn v nádobě o minimálním objemu 4 l nebo všechny tři přístroje jsou umístěny v nádobě o minimálním objemu 12 l. Nádoba je naplněna vodou temperovanou na teplotu 36 °C až 37 °C. Nádoba je vybavena pomaloběžným míchadlem a držákem, který udržuje trubice ve svislé poloze nejméně 90 mm pod hladinou vody a umožňuje jejich převrácení bez vymoření z vody.³

Zkouší se tři jednotky sledované lékové formy. Každá jednotka se umístí na spodní disk kovové části, která se upevní do trubice. Přístroje se každých 10 min obrátí a po uplynutí předepsané doby se hodnotí rozpad jednotlivých jednotek zkoušené lékové formy. Rozpad zkoušené lékové formy je vyhovující, jestliže se všechny tři jednotky rozpadly nebo změkly.

Rozpadu je dosaženo, jestliže se přípravek rozpustil, složky přípravku se oddělily /nastalo změknutí přípravku, provázeno změnou tvaru, nesmí zůstat pevné jádro, které klade odpor tlaku skleněné tyčinky/, na disku nezůstal žádný zbytek vaginální tablety nebo byl tento zbytek tvořen pouze měkkou nebo pěnovou hmotou bez pevného jádra kladoucího odpor tlaku skleněné tyčinky.³

Pro zkoušku rozpadavosti vaginálních tablet se použije kovová část výše popsaného přístroje, která se postaví na úchytky disků do nádoby vhodného průměru obsahující vodu temperovanou na teplotu 36 °C až 37 °C. Hladina vody se nastaví těsně pod horní disk a pipetou se zvýší tak, aby se vytvořila souvislá tenká vrstva pokrývající otvory horního disku. Zkouška se provede se třemi jednotkami zkoušených vaginálních tablet jednotlivě. Každá jednotka se umístí na horní disk a přístroj se překryje skleněnou deskou, aby byla dosažena vhodná vlhkost. Po uplynutí předepsané doby se hodnotí rozpad zkoušených jednotek. Rozpad zkoušených vaginálních tablet vyhovuje, jestliže se všechny tři jednotky rozpadly nebo změkly.³

2.2.3. Zkouška disoluce pevných lékových forem:

Zkouškou disoluce se stanoví množství uvolněné léčivé látky z pevné lékové formy.³

Není-li předepsána a schválena určitá metoda, lze použít přístroje s míchadly nebo přístroje s košíčky. Ve zvláštních případech lze použít přístroje s průtokovou celou, ale tato metoda zde popisována nebude, protože se pro tablety nepoužívá.

Pro každý léčivý přípravek, u něhož je předepsána zkouška disoluce, jsou stanoveny následující podmínky k provedení zkoušky: přístroj, který má být použit; složení, objem a teplota disoluční kapaliny; počet otáček; čas, způsob a množství roztoku odebraného ke stanovení obsahu účinné látky; metoda stanovení obsahu účinné látky a požadavek na množství uvolňované (ých) účinné (ých) látky (ek) z přípravku v předepsaném čase.³

2.2.3.1. Přístroj s míchadlem:

Tento přístroj se skládá z válcovité nádoby s kulatým dnem z inertního průhledného materiálu o objemu 1000 ml. Nádoba má víko, ve víku je středový otvor pro hnací hřídel, otvor pro teploměr a otvor pro odběr a přidávání disoluční kapaliny. Dále z míchadla, sestávajícího z hnací hřídele a dvou lopatek na jejím spodním konci, a horní konec hřídele je připojen k motorové jednotce s regulací otáček. A nakonec z vodní lázně zaručující během celé zkoušky teplotu disoluční tekutiny $37 \pm 0,5$ °C.

2.2.3.2. Přístroj s košíčkem:

Tento přístroj se skládá také z válcovité nádoby, popsané u přístroje s míchadlem. Z hnací hřídele, která je na spodním konci zakončená válcovitým košíčkem, do něhož se vkládá zkoušený vzorek. Horní konec hřídele je připojen k motorové jednotce s regulací otáček. A také z vodní lázně zaručující během celé zkoušky teplotu disoluční tekutiny $37 \pm 0,5$ °C.

Předepsané množství disoluční kapaliny se odměří do nádoby, sestaví se přístroj, disoluční kapalina se vytemperuje a odstraní se teploměr.³

U přístroje s míchadlem se jednotka zkoušeného přípravku vloží na dno nádoby před spuštěním přístroje s tím, že přípravky, které plavou nebo se

vznášejí v disoluční kapalině se přidrží vodorovně u dna za použití vhodné pomůcky. U přístroje s košíčkem se jednotka zkoušeného přípravku před spuštěním vloží do suchého košíčku, který se upevní na hnací hřídel. Otáčky přístroje se nastaví na předepsaný počet s přesností $\pm 4\%$ a přístroj se ihned uvede do chodu. V předepsaném čase nebo v předepsaných časových intervalech, nebo průběžně se odebere předepsané množství roztoku z nádoby ve středu mezi hladinou disoluční tekutiny a horní hranou lopatky míchadla, respektive košíčku, minimálně 10 mm od stěny nádoby. Odebraný vzorek se zfiltruje přes inertní filtr o vhodné velikosti pórů, který neadsorbuje zkoušený vzorek z disoluční kapaliny a neobsahuje látky, které se extrahují disoluční kapalinou a interferují při použití předepsaného způsobu stanovení. Obsah se stanoví způsobem uvedeným v příslušném článku.

Množství uvolněné účinné látky v předepsaném čase se vyjadřuje v procentech deklarovaného množství.³

2.2.4. Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem

Dvacet náhodně odebraných jednotek zkoušeného přípravku se jednotlivě zváží, nebo u jednodávkových přípravků v samostatných obalech se jednotlivě zváží obsah 20 jednotek a stanoví se jejich průměrná hmotnost.³

Z dvaceti jednotlivě stanovených hmotností jednotek pevné lékové formy se smí nejvýše dvě hmotnosti lišit od povolené odchylky. Žádná jednotlivě stanovená hmotnost se nesmí lišit o více než dvojnásobek této odchylky.

Tablety neobalené a potahované s průměrnou hmotností 80 mg nebo méně mají odchylky jednotlivých hmotností 10 %, s hmotností více než 80 mg a méně než 250 mg 7,5 % a s průměrnou hmotností 250 mg nebo více 5 %.³

2.2.5. Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem

Zkouška na obsahovou stejnoměrnost jednodávkových lékových forem je založena na stanovení jednotlivých obsahů léčivé látky v předepsaném počtu

jednotek zkoušeného přípravku a určení, zda jednotlivé obsahy jsou v povolených mezích vzhledem k průměrné hodnotě obsahu.

Zkouška se neprovádí u polyvitamínových přípravků, u přípravků se stopovými prvky nebo v jiných zdůvodněných a povolených případech.³

Za použití vhodné analytické metody se stanoví jednotlivě obsahy léčivé látky u deseti náhodně vybraných jednotek zkoušeného přípravku. K hodnocení se použijí kritéria zkoušky A, která je mj. pro tablety.

Přípravek vyhovuje zkoušce, jestliže obsah účinné látky v každé jednotlivé jednotce je v rozmezí 85 % až 115 % průměrného obsahu. Přípravek nevyhovuje zkoušce, jestliže více než jeden jednotlivý obsah účinné látky je mimo rozmezí 75 % až 125 % průměrného obsahu účinné látky.

Jestliže jeden jednotlivý obsah účinné látky je mimo rozmezí 85 % až 115 % a žádný není mimo rozmezí 75 % až 125 %, stanoví se jednotlivě obsah účinné látky ve 20 jiných, náhodně vybraných jednotkách. Přípravek vyhovuje zkoušce, jestliže jeden jednotlivý obsah účinné látky ze 30 jednotek zkoušeného přípravku je mimo rozmezí 85 % až 115% průměrného obsahu a není mimo rozmezí 75 % až 125 % průměrného obsahu účinné látky.³

2.2.6. Stejnomenost dávkových jednotek

Dávkové jednotky jsou definovány jako lékové formy obsahující jednu dávku nebo část dávky léčivé látky v každé jednotce.

K zajištění konzistence dávkových jednotek by měla každá jednotka v šarži mít obsah léčivé látky v úzkém rozmezí kolem údaje uvedeného v označení na obalu.

Termín „stejnomenost dávkových jednotek“ je definován jako míra stejnoměrnosti množství léčivé látky mezi dávkovými jednotkami.³

Stejnomenost dávkových jednotek se může prokazovat některou ze dvou metod: obsahovou stejnoměrností nebo hmotnostní proměnlivostí.

Metodu obsahové stejnoměrnosti lze použít ve všech případech.³

Zkouška hmotnostní proměnlivosti je použitelná pro mj. tvrdé tobolky, neobalené tablety nebo filmem potažené tablety obsahující 25 mg nebo více léčivé látky tvořící 25 % nebo více hmotnosti dávkové jednotky, nebo v případě tvrdých tobolek obsahu tobolek, s výjimkou přípravků, v nichž jsou přítomné další léčivé látky v menších množstvích, a ty jsou sledovány podle požadavků na obsahovou stejnoměrnost.³

Zkouška na obsahovou stejnoměrnost se vyžaduje u všech lékových forem, které nevyhovují výše uvedeným podmínkám pro zkoušku hmotnostní proměnlivosti. Přípravky, které nevyhovují prahovému limitu 25 mg/25 % se mohou alternativně zkusit na stejnoměrnost dávkových jednotek hmotnostní proměnlivostí místo obsahové stejnoměrnosti za následujících podmínek: relativní směrodatná odchylka /RSD/ koncentrace léčivé látky v konečné dávkové jednotce není větší než 2 %, založeno na údajích z vývoje a procesní validace, a když byla tato změna schválena oprávněnou autoritou. Koncentrační RSD je RSD koncentrace na dávkovou jednotku (m/m nebo m/V), kde koncentrace v dávkové jednotce je rovna stanovenému obsahu v jednotce dělenému hmotností jednotlivé dávkové jednotky.

OBSAHOVÁ STEJNOMĚRNOST

Vybere se nejméně 30 jednotek a postupuje se následovně. Použijí-li se rozdílné postupy pro stanovení obsahu přípravku a pro zkoušku obsahové stejnoměrnosti, může být nezbytné zavedení korekčního faktoru a jeho použití na posledně jmenované výsledky.

Pevné lékové formy- pomocí vhodné analytické metody se jednotlivě stanoví obsahy deseti jednotek a vypočítá se hodnota přijatelnosti AV.³

$$AV = |M - \bar{X}| + ks$$

HMOTNOSTNÍ PROMĚNLIVOST

Stanoví se obsah léčivé látky reprezentativního vzorku šarže za použití vhodné analytické metody. Tato hodnota je výsledek A vyjádřený jako procenta obsahu uvedeného v označení na obalu. Předpokládá se, že koncentrace (hmotnost léčivé látky v hmotnosti dávkové jednotky) je rovnoměrná. Vybere se

nejméně 30 dávkových jednotek a postupuje se pro neobalené nebo filmem potažené tablety následovně:

Zváží se přesně deset tablet jednotlivě. Vypočítá se obsah léčivé látky vyjádřený jako procento obsahu uvedeného v označení na obalu pro každou tabletu z hmotnosti jednotlivých tablet a výsledku stanovení obsahu. Vypočítá se hodnota přijatelnosti.

Hodnoty přijatelnosti (AV) se vypočítají tak, jak je uvedeno u obsahové stejnoměrnosti s výjimkou, že jednotlivé obsahy jednotek se nahradí jednotlivými předpokládanými obsahy.³

2.2.7. Oděr neobalených tablet

Tato metoda je všeobecně použitelná pro většinu tablet vyrobených lisováním.

Používá se bubínek (tzv. friabilátor), 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. Přepážka vede ze středu bubínku k jeho vnější stěně. Pohon zabezpečuje otáčení bubínku rychlostí 25 ± 1 otáček/min. Tablety pak při každé otáčce bubínku kloužou nebo se převalují po přepážce a padají na stěnu bubínku nebo narážejí navzájem na sebe.³

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 tablet 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, bubínek se nakloní.³

Šumivé tablety a žvýkáci tablety mohou mít odlišnou specifikaci z hlediska oděru.

2.2.8. Pevnost tablet

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

Tato zkouška patří mezi fyzikální zátěžovou zkoušku a doplňuje měření oděru tablet.

Přístroj 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 čelistí musí být větší, než je plocha kontaktu čelistí s tabletou. Přístroj je kalibrován s přesností na 1 newton.

Tableta se 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.

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

Nutno zaznamenat typ použitého přístroje i způsob orientace tablet.

Na tlak potřebný k rozdrčení tablety má vliv velikost tablety. Pro korekci tohoto faktoru se používá u tablet pevnost v tlaku T_s :

$$T_s = \frac{2F}{\pi d v}$$

Kde F je síla potřebná k rozdrčení tablety, d je průměr tablety a v je její výška.

Jinou metodou pro stanovení pevnosti v tlaku u tablet je výraz zahrnující porozitu tablety P :

$$T_s = \frac{2F}{\pi d v (1 - P)}$$

Potřebná průměrná destrukční síla v radiálním směru je 40-60 N .¹

2.3. Faktory ovlivňující pevnost tablet

Jak uvedl Kuentz (1999) ve své práci, pevnost tablet je důležitá vlastnost pro bezpečný transport tablet a manipulaci pacienty s nimi, stejně jako pro dokončení procesu v balicím stroji.⁴

Podle Ando (2007) je třeba vzít v úvahu, že mechanická pevnost okolo 1 MPa je pro tabletu nezbytná, aby byla distribuovaná bez problémů.⁵

Proto se poměrně značná část vědeckých prací které se týkají tablet zabývá zjištěním, co přesně a jakým způsobem pevnost tablet ovlivňuje.

Z publikovaných prací vyplývá, že zásadní vliv na výslednou pevnost tablet mají:

- podmínky lisovacího procesu a technika použitá k přípravě tablet
- fyzikální vlastnosti lisovaného prášku
- pomocné látky
- post-kompresní podmínky skladování tablet

2.3.1. Podmínky lisovacího procesu a technika přípravy tablet

Na výslednou pevnost tablet má vliv: lisovací tlak, rychlost lisování, poměr jednotlivých složek, technika přípravy tablet, tvar tablet.

2.3.1.1. Lisovací tlak

Farmaceutické materiály, které se lisují, nejsou jednotné, často jsou to směsi několika léčiv a pomocných látek. Různorodost materiálu způsobuje, že jednotlivé částice se při působení tlaku chovají různě. Některé se vůbec nedeformují, jen se v prostoru účelně uspořádají, jiné se deformují jen elasticky, další se drtí, vytvářejí nové mezipovrchy a deformují se i plasticky.¹

Vliv různého lisovacího tlaku na tendenci α -celulóзовých a laktózových tablet lámat se hodnotil Uhumwangho a Okor (2004). Kromě pevnosti tablet hodnotili BFI- index křehkosti lomu, který je měřen srovnáním pevnosti tablet s centrální dutinou a bez ní a vyjadřuje tendenci tablet víčkovat během dekompresní fáze. Polymer α -celulóza prokázal charakteristiky plastické komprese- nízké BFI ale vysokou pevnost tablet, zatímco laktóza prokázala charakteristiky elastické komprese- vysoké BFI a nízkou pevnost tablet. S rostoucím lisovacím tlakem rostla pevnost tablet a hodnota BFI u laktózových tablet, zatímco BFI α -celulóзовých tablet klesala. Rozdíl v odpovědi tablet na změnu lisovacího tlaku souvisí s rozdílnou plastoelasticitou testovaných materiálů.⁶

2.3.1.2. Rychlost lisování

Rychlost lisování má vliv na průběh všech fází lisování a ve většině případů také na pevnost výlisků. Obecně platí, že čím větší význam má deformace v mechanismu zpevnění tuhé látky, tím více bude její lisovatelnost ovlivněna rychlostí lisování.¹

Van Veenem (2005) a jeho kolegy byla provedena práce, ve které byl - mimo jiné - pozorován vliv rychlosti lisovacího cyklu na pevnost výsledných

tablet. Tablety z mikrokrystalické celulózy a kopolymeru mikrokrystalické celulózy s oxidem křemičitým byly lisovány v přítomnosti stearanu jako lubrikantu nebo bez něho při dvou základních lisovacích rychlostech - 3 mm/s a 300 mm/s. Při vyšší lisovací rychlosti byl pozorován daleko větší výskyt víčkování tablet oproti nižší lisovací rychlosti.⁷

V jiné práci se Katikaneni (1995) s kolektivem zabývali vlivem velikosti částic, rychlosti lisování a přítomnosti lubrikantu u etylcelulózy na výslednou kvalitu lisovaných tablet. Použití různé rychlosti lisování k prokázání mechanismu zpevnění tablet je založeno na časové závislosti plastické deformace a časové nezávislosti křehkosti zlomu. Zpomalení lisovací rychlosti a zvýšení fáze prodlení podporuje více časově závislou deformaci vytvořením pevnějších tablet z plastických materiálů. Pro křehké materiály, zlomení nastává ihned po aplikaci dostatečné síly, proto změny v lisovací rychlosti nemají vliv na pevnost tablet lisovaných z křehkých materiálů. Rychlost lisování byla 10, 20, 30 40 a 50 tablet za minutu. Velikost částic etylcelulózy pro tento pokus byla 250-420 μm a lisovací síla 10 kN. Zvýšení lisovací rychlosti z 10 na 50 tablet za minutu způsobilo 10 % pokles v pevnosti tablet, což je projev chování u plasticky deformujícího materiálu.⁸

2.3.1.3. Poměr jednotlivých složek

Značná část pomocných látek má schopnost plnit více funkcí. Například mikrokrystalická celulóza může plnit funkci plniva i pojiva, škroby se používají jako plniva, pojiva a rozvolňovadla, atd.¹

Mohammed, Briscoe a Pitt (2005) připravili dvousložkové tablety lisováním směsi paracetamolu, jako špatně stlačitelné látky, a mikrokrystalické celulózy (MCC), jako velice dobře lisovatelné látky. Byly připraveny směsi MCC a paracetamolu v různých poměrech od 1:9 do 9:1. Při složení 100 až 46 % paracetamolu byla pevnost tablet ovlivňována paracetamolem a pozvolna klesala s jeho zvyšujícím se poměrem. Naproti tomu při složení 0 až 39 % paracetamolu byla pevnost tablet pod kontrolou MCC a opět klesala

s rostoucím poměrem paracetamolu, ale výrazněji. Čím větší poměr MCC ku paracetamolu, tím větší tuhost tablet.⁹

Obdobná studie byla provedena Kuentzem a Leuenbergerem (2000), kteří také sledovali vliv poměru mikrokrystalické celulózy - Avicelu PH101, jako dobře lisovatelné látky ku poměru paracetamolu, jako velice špatně lisovatelné látky, v dvousložkové směsi prášků.¹⁰

2.3.1.4. Technika přípravy tablet

Al-mohizea (2007) a spolupracovníci připravili a porovnávali tablety ze sušených kvasnic připravených přímou kompresí a suchou granulací ve srovnání s konvenční přípravou - mokrou granulací. Mokrý granulace není vhodná z důvodů změny barvy a snížení fermentační síly kvasnic. Pevnost tablet připravených všemi způsoby byla dostatečná, ale tablety se lišily časem disintegrace, který byl nejlepší pro tablety připravené přímým lisováním. Disintegrace lisovaných tablet na granule či částice je limitující krok při rozpouštění léčiva. Byly zkoušeny různé druhy rozvolňovadel - škrob, cross-povidon, cross-karmelóza, explotab. Výsledkem práce bylo, že nejvhodnější vlastnosti mají tablety ze sušených kvasnic připravených přímým lisováním.¹¹

2.3.1.5. Tvar tablet

Davies (2007) se svým kolektivem hodnotil vliv různého tvaru plochých tablet na jejich mechanickou pevnost. Z mikrokrystalické celulózy (Avicel PH102), bezvodé β -laktózy (DCL 21) a dihydrátu fosforečnanu vápenatého (Emcompress) byly připraveny kruhové, čtvercové a šestihranné tablety. Připravené tablety měly dvě velikosti a to vždy tak, aby vepsaná kružnice měla 10 nebo 20 mm. Bylo zjištěno, že tablety těchto tří tvarů mají srovnatelnou pevnost, pokud jsou tvarovány za stejných lisovacích tlaků.¹²

2.3.2. Fyzikální vlastnosti lisovaného prášku

Technologie kusových dávkovaných léků, které z prášků vycházejí, se musí odvíjet od jejich vlastností, jako jsou velikost a tvar částic, polymorfie krystalů, teplota tání, hustota, specifický povrch, pórovitost, obsah vody, tokové vlastnosti, mísitelnost.¹

2.3.2.1. Vliv různé velikosti částic prášků

Prášky jsou disperzní systémy, které se skládají z tuhé dispergované fáze a plynné dispergující fáze. Jejich dispergovaná fáze není kontinuální, tuhé částice se vzájemně dotýkají a tato skutečnost se promítá do jejich fyzikálních vlastností.¹

Velikost částic je základní vlastností prášků, kterou je třeba znát při formulování, výrobě a předpovědi stability i jiných vlastností léků. To proto, že velikost částic a tím i povrch tuhého léčiva výrazně ovlivňuje chemické, ale hlavně fyzikální, mechanické a biogalenické vlastnosti léků, např. hustotu prášků, jejich adsorpční schopnost, tokové vlastnosti, důležité při plnění tobolek a při tabletování granulátů, pevnost a rozpadavost tablet apod. Na velikosti částic závisí rychlost rozpouštění tuhých účinných látek a jí podmíněná rychlost jejich uvolňování z léků. V biogalenice se velikost částic pokládá za jeden z nejdůležitějších fyzikálních faktorů ovlivňujících biologickou dostupnost léčiva.¹

V několika vědeckých pracích byl studován vliv velikosti částic na výslednou pevnost tablet.

Katikaneni (1995) ve své práci sledoval mimo jiné vliv velikosti částic etylcelulosity na pevnost tablet. Bylo připraveno pět frakcí etylcelulosity o různé velikosti částic, od 105 μm do 840 μm . Různé frakce látky lišící se velikostí částic mají různé počáteční hustoty. Hustota prášku je ovlivněna velikostí částic, tvarem částic a mezičásticovými silami. Obecně, menší částice mají větší hustotu po počáteční fázi zpevnění a větší počet kontaktních bodů pro mezičásticové vazby. Čím menší byla velikost částic ve zkoušeném vzorku, tím

větší byla při stejném lisovacím tlaku pevnost tablet. Toto chování etylcelulosity zároveň dokazuje, že jako materiál je více tažná, než křehká a že při lisování deformuje hlavně plasticky. Porosita etylcelulosových tablet je proto závislá na počáteční porositě prášku. Naopak pro křehký materiál je typické, že pevnost vzniklých tablet je nezávislá na počáteční velikosti částic.⁸

2.3.2.2. Ovlivnění tvarem částic prášků

Tvar částic se nejjednodušeji určuje na základě vzhledu habitu krystalů. Habitem se rozumí hrubý údaj o tvaru. Přitom se rozlišují:

- částice izometrické nebo izodimenzionální
- částice anizometrické, popř. anizodimenzionální

Izometrické jsou částice, které ve třech prostorových směrech mají přibližně stejné rozměry, jako jsou koule, krychle, krátký hranol. Mnoho krystalů je anizometrických- tehdy se jejich habitus vyjadřuje slovy: jehličkovitý, destičkovitý, apod.

Další hrubá charakteristika tvaru krystalů je možná na základě tvarových faktorů (faktor povrchový, faktor objemový, geometrický tvarový faktor).

Všeobecně platí, že prášky jako poloproduct se nejnáze zpracovávají, jsou-li izometrické a když se pravidelný tvar spojuje s granulometrickou homogeností, tj. prášek se skládá v převažující míře z částic stejné velikosti.¹

2.3.2.3. Tokové vlastnosti prášků

Pro 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. Ploché a jehličkovité krystaly a částice

s rozbrázděným povrchem ovlivňují tokové vlastnosti negativně. Negativně působí také zvýšený obsah vlhkosti.¹

2.3.2.4. Mísitelnost prášků

Tato vlastnost úzce souvisí s tokovými vlastnostmi. Ideální homogenity prachových směsí nelze dosáhnout.

Mísitelnost závisí především na velikosti částic a jejich distribuci. Důležitý je poměr průměrů. Velké množství jemných podílů zhoršuje mísitelnost. Stejně tak jako nepravidelný a hrubý, rozbrázděný povrch částic. Negativní vliv má také sklon k tvorbě aglomerátů, např. jako důsledek elektrostatického náboje.¹

2.3.2.5. Polymorfie krystalů

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

Biologická dostupnost (absorpce) léčiva je limitovaná pomalým rozpouštěním.

Různé krystalické modifikace se odlišují morfologií, pevností a hustotou práškové vrstvy. Tyto vlastnosti určují tokové vlastnosti a zhušťovatelnost tuhé látky. Zhušťování (lisování) tuhé látky je proces, při kterém se materiál uspořádává vyplňováním volných prostorů v matici, drtí se, prochází stadiem elastické a plastické deformace, a to podle vlastností krystalů (krystalových modifikací) zpracovávaných látek.¹

Maggi , Conte a Bettinetti (1998) ve své práci studovali technologické vlastnosti několika krystalických a amorfních modifikací α -cyklodextrinu (α -cd).

Byly použity: hexahdrát α -cd v čistém stavu (vzorky B a H), hexahdrát s obsahem malého množství dehydratovaného α -cd (vzorek A), hydrát s 7,57 mol krystalické vody (vzorek C), rehydratované vzorky z dehydratovaného α -cd (vzorek G, I a E), a dva amorfní produkty (vzorek D a F). Byly hodnoceny některé parametry, mimo jiné pevnost, porosita a desintegrační čas vzniklých

tablet. Lisovací síla byla použita v pěti různých hodnotách, od 50 do 300 kN. Vzorek α -cd s krystalickou vodou (C) a obě amorfní formy (D a F) poskytly tablety s nevhodnějšími technologickými vlastnostmi a tyto vlastnosti byly nezávislé na použitém tlaku. Podle těchto výsledků, lepší lisovací vlastnosti amorfního α -cd a pokles v krystalinitě má za následek dobrou pevnost tablet a desintegrační čas jako v případě β -Cd.¹³

2.3.2.6. Množství vody v prášcích

Tuhé práškovité látky (léčiva i pomocné látky) mohou obsahovat vodu krystalickou či vodu vázanou sorpcí. Krystalická, pevně vázaná voda je součástí hydrátů (pseudopolymorfů), 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 tvrdosti a pevnosti granulátů a tablet.

Léčiva a pomocné látky, které přijímají vodu (vlhkost) ze svého okolí, jsou hygroskopické.¹

2.3.2.7. Hustota prášků

Hustota je poměr hmotnosti a objemu prášku.

Rozlišuje se sypná hustota, stlačená hustota, zdánlivá a skutečná (pravá) hustota.

Sypná hustota je hustota do nádoby volně nasypaného prášku. Objem, z kterého se sypná hustota počítá, je sypný objem. Zhuštěný stav se označuje jako konsolidovaná (setřesená) hustota. Odpovídající objem je konsolidovaný objem.

Sypná a stlačená hustota jsou hustotami souboru práškovitých částic (bulk), tedy popisují hustotu včetně přítomných prostor vyplněných vzduchem. Mají velký technologický význam. Rozdíl mezi sypnou a stlačenou hustotou nesmí být velký, nemají-li vznikat technologické těžkosti. Hauserův faktor je

poměr stlačené hustoty k sypané hustotě, je mírou stlačitelnosti (lisovatelnosti) práškového souboru.

Zdánlivá hustota se zakládá na objemu látky, do které v rtuťovém pyknometru nepronikne rtuť. Rtuť vyplní prostory mezi částicemi, nepronikne však do existujících prázdných prostorů intrapartikulárních.

Skutečná (pravá) hustota se stanovuje kapalinami s nízkým povrchovým napětím a viskozitou anebo plyny, které vyplňují nejen prostor mezi částicemi, ale vytlačují vzduch i z jemných prostorů v částicích. Skutečná hustota je hustota tuhé fáze, ale zahrnuje i uzavřené póry.¹

Wu (2005) se svým kolektivem připravili tablety z mikrokrystalické celulózy, hydroxypropylmethylcelulózy a škrobu. Tablety byly dvousložkové, s různým poměrem prášků, připravené vždy ve dvou velikostech o průměru 8 mm a 13 mm. Dokázali, že pravá hustota dvousložkových směsí prášků může být vyjádřena jako funkce pravých hustot jednotlivých složek a že pevnost tablet je nezávislá na jejich rozměru, ale primárně závisí na relativní hustotě nebo porozitě.¹⁴

2.3.2.8. Pórovitost prášků

Pórovitost prášků je podíl objemu plynu (volného prostoru) k celkovému objemu prášku.

2.3.2.9. Teplota tání prášků

Nízká teplota tání působí obtíže při lisování, kdy se vlivem mechanické energie materiál zahřívá a spolu s pomocnými látkami tvoří eutektika o nižší teplotě tání, což může mít též negativní vliv na jejich zpracování.

Byly hodnoceny vlastnosti rychle se rozpadajících tablet /RD/ připravených metodou fázového přechodu lisováním směsi obsahující erythritol (teplota tání 122 °C) a xylitol (teplota tání 93-95 °C). Tablety byly zahřívány při teplotě 93 °C po dobu 15 minut. Pevnost tablet a jejich rozpouštění v dutině ústní rostla s rostoucím obsahem xylitolu, zatímco bez zahřívání se neměnila. Tento

výsledek dokázal, že proces zahřívání a obsah xylitolu ovlivňuje vlastnosti RD tablet. Zvýšení pevnosti tablet zahříváním nebylo závislé na krystalickém stavu nízkotajícího cukerného alkoholu. Za normálních okolností, se zvětšující se velikostí pórů klesá pevnost tablet. Nicméně v tomto případě po procesu zahřívání pevnost tablet s rostoucí velikostí pórů roste. Kuno se svým týmem se domnívají, že zvýšení pevnosti tablet zároveň se zvyšující se velikostí pórů je způsobeno difúzí xylitolu v tabletách a že pevnost tablet souvisí se zvyšujícími se mezičásticovými vazbami nebo vazbami na povrchu částic vyvolanými fázovým přechodem nízkotajícího cukerného alkoholu.¹⁵

2.3.3. Pomocné látky při tabletování

Základy granulátů a tablet jsou plniva, pojiva, kluzné a antiadhezivní látky, látky podporující rozpad a rozpuštění, plastifikátor.

2.3.3.1. Plniva

Za plniva se vybírají látky, které příznivě ovlivňují vlastnosti příslušného léku.

Nejpoužívanější plniva jsou: laktóza, nativní škroby, modifikované škroby, mikrokrystalická celulóza, sacharóza, fosforečnan vápenatý, síran vápenatý.¹

2.3.3.2. Pojiva

Pojiva se přidávají do granulátů a tablet na zvýšení pojivých vlastností jejich součástí. Primárním kritériem je kompatibilita pojiva s ostatními součástmi tabletoviny. Práškovité směsi musí dodávat dostatečné kohezivní vlastnosti, nesmí však bránit rozpadu tablet, rozpouštění léčivé látky a jejímu uvolňování k absorpci. Pojiva se přidávají do tabletoviny buď jako roztok až gel, nebo jako látky tuhé, které se aktivují rozpouštědlem použitým při granulaci.

Nejdůležitější pojiva jsou: suchá pojiva (mikrokrystalická celulóza, fosforečnan vápenatý, chlorid sodný, upravená laktóza), metylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, sacharóza, glukóza, kyselina alginová a její soli, polysacharidové kyseliny, klovatina gust, polyvinylpyrolidon, škrobový sirup.¹

2.3.3.3. Kluzné a antiadhezivní látky

Tyto látky plní při výrobě tablet dvě funkce:

- a) zlepšují tokové vlastnosti tabletoviny a ulehčují plnění matrice,
- b) zmenšují tření mezi tabletou a stěnou matrice při vysouvání tablety a zabraňují lepení tablet na stěny matrice a plochy razidel.

Podle těchto funkcí rozlišujeme kluzné látky a antiadhezivní látky (antiadherencia, mazadla). Většina pomocných látek této skupiny má schopnost plnit obě úlohy, hranice mezi nimi není ostrá.

Kluzné látky podporují plynulý tok tabletoviny do matrice. Jejich účinek se vysvětluje tím, že vyplňují povrchové nerovnosti částic (zrn granulátu), povrch se stává hladkým a tření mezi částicemi (interpartikulární) se sníží.

Nejpoužívanější kluznou látkou je stearan hořečnatý a mastek, účinný je i kukuřičný škrob a koloidní oxid křemičitý.

Antiadhezivní látky mohou působit dvojitým mechanismem: kapalinovým (hydromechanickým) nebo stykovým (dotykovým) mazáním.

Příklady: stearany, kyselina stearová, mastek, vosky, benzoan sodný, octan sodný, chlorid sodný, atd.¹

Ohta (2003) se svým týmem zkoumali efekt geometrické struktury a povrchové smáčivosti různých kluzných látek na pevnost tablet. Geometrickou strukturou ve své práci rozuměli trojrozměrnou strukturu jako je porosita, velikost částic a specifická povrchová plocha částic. Různé druhy křemíku byly smíchány s plnivem a se stearem hořečnatým v koncentraci 0,5 % nebo bez něho. Byl pozorován vliv koncentrace a fyzikálních vlastností přidaných kluzných látek. Efektivní koncentrace kluzné látky závisí i na povrchové afinitě mezi plnivem a kluznou látkou. Dále je důležitá hustota SiOH skupin, typ SiOH skupin a porozita. Byly použity: hydrofobní Aerosil R974 a Nipsil SS-50, hydrofilní Aerosil 200, Aerosil 50, SO-C1, SO-C5, Adsolider 101, Carplex CS-5 a Carplex CS-7. Poslední tři jmenované hydrofilní a Nipsil SS-50 jsou porózní, ostatní jsou neporózní.

V případě tablet bez stearanu hořečnatého všechny vzorky s hydrofilními křemíky (a zejména ty neporózní s malými křemičitými částicemi- Aerosil 200 a Aerosil 50) vykazovaly zhoubný vliv na pevnost tablet. Tyto výsledky potvrzují, že pokles v pevnosti tablet týkající se hydrofilních křemíků je ovlivněn geometrickou strukturou a ne pouze povrchovou smáčivostí. Při zvyšování procentuálního pokrytí povrchu částic plniva křemíkem klesala logaritmicky pevnost tablet. Z toho vyplývá, že pevnost tablet je přímo závislá na pokrytí

povrchu plniva křemíkem a jeho geometrické struktury. V případě použití hydrofobních křemíků, byl vliv na pevnost tablet také negativní, ale mnohem horší než při použití hydrofilních křemíků. Vazba křemík- plnivo je slabší pro hydrofobní křemíky než pro hydrofilní.

V případě tablet se stearem hořečnatým byl vliv křemíků na pevnost tablet zcela změněn. Naproti nelubrikovaným tabletám čtyři ze sedmi hydrofilních vzorků (neporózní Aerosil 200 a tři porózní) zvyšovaly pevnost tablet. Pravděpodobný mechanismus je zrušení špatného vlivu stearamu hořečnatého na pevnost tablet. Zároveň tyto křemíky podstatně zlepšily tokové vlastnosti směsi prášků ve srovnání se zbylými třemi neporózními křemíky. Tato skutečnost potvrzuje, že zlepšení tokových vlastností závisí na geometrické struktuře křemíkových částic. V případě hydrofobních křemíků, tyto nestačí potlačit negativní vliv stearamu hořečnatého a vznikají opět tablety s nízkou pevností, afinita křemíků k plnivu je slabší než částic plniva k sobě navzájem. Hydrofobicita má přímý efekt a hydrofobní křemíky zhoršují pevnost tablet bez ohledu na přítomnost stearamu hořečnatého.¹⁶

Garzón a Villafuerte (2002) ve své práci uvádí, že materiály, které se zpevňují převážně roztříštěním jsou málo citlivé k přidavku lubrikantu, zatímco materiály, které se chovají plasticky ukazují významnou ztrátu v jejich kapacitě tvořit vazby.¹⁷

Aoshima (2005) s kolegy provedl studii, ve které porovnávali vlastnosti různých lubrikantů. Použili estery mastných kyselin s glycerinem, stearam hořečnatý a ester mastné kyseliny a sacharózy. Byly použity různé koncentrace (0,5%, 1%, 2%, 3%), různá doba míchání lubrikantu s plnivem a pojivem (5 min, 10 min, 30 min, 60 min), různý lisovací tlak. Lubrikanty zlepšují tokové vlastnosti prášků, ale mohou je také zhoršit, pokud jsou použity v nadbytku. Se zvyšující se koncentrací lubrikantu, stearam hořečnatý jako jediný z použitých lubrikantů snižoval pevnost tablet. Zároveň jako jediný snižoval pevnost tablet při delším míchání směsi prášků a lubrikantu. Vědci potvrdili, že estery mastných kyselin s glycerinem prokázali charakteristiky lubrikantů podobné stearamu

hořečnatému a v otázkách pevnost tablet, disintegrace a stabilita ho dokonce předčily.¹⁸

2.3.3.4. Látky podporující rozpad tablety- rozvolňovala

Mají usnadnit rozpad výlisků po aplikaci.

Rozvolňovala se přidávají k tabletovině buď před granulací, pak jsou přítomny intragranulárně, nebo až k suchému granulátu a pak jsou přítomny extragranulárně. Extragranulárně přidaná rozvolňovala působí rychleji, tableta se rozpadá na jemnější částice.

Používají se především: škroby a mikrokrystalická celulóza.¹

Fukami (2006) hodnotil rychle se rozpouštějící tablety s glycinem jako rozvolňovadlem a karboxymethylcelulózou (NS-300) v dutině ústní připravené přímým lisováním. Namáčecí čas tablet z NS-300 o pevnosti 4 kg byl 3 s. Ethenzamid a kyselina askorbová byly přidány do formulace jako modelové drogy s různou rozpustností a také jejich rozpouštěcí chování bylo hodnoceno. Rozpouštění tablet bylo ovlivněno nasakováním a nabobtnáváním, což bylo závislé na porositě tablet a velikosti pórů a tyto hodnoty klesaly s rostoucí pevností tablet. Při testované pevnosti tablet od 2 do 5 kg nebyl patrný rozdíl v porositě vzorků. Tablety s glycinem se rozpadaly rychleji než bez něj, díky jeho výborným smáčecím vlastnostem. V případě tablet s ethenzamidem rychlost rozpadu nebyla ovlivněna pevností tablet a tablety s kyselinou askorbovou se rozpadaly pomaleji při vyšších tvrdostech. Vědci dospěli k závěru, že formulace s obsahem NS-300 a glycinu nejsou vhodné pro ve vodě rozpustné látky, ale mohou být použity pro aplikaci prakticky nerozpustných látek.¹⁹

2.3.3.5. Plastifikátor

Hardy (2006) a jeho kolegové zkoumali vliv plastifikátoru v dvousložkové směsi polymer-plastifikátor na výslednou kvalitu. Použili vysokomolekulární HPMC (hydroxypropylmethylcelulózu) a 17 % plastifikátoru (propylenglykol (PG),

glycerol (GLY), dibutylsebakát (DBS) a triacetin (TRI)). Hodnoty T_g (teplota skelného přechodu) dvousložkových směsí byly stanoveny termální analýzou. Propylen glykol ve směsi s HPMC dokázal největší zredukování v hodnotě T_g a byl tedy mezi testovanými plastifikátory nejefektivnější. Zároveň způsobil, že při nižším tlaku než 70 MPa byly tablety tvrdší než při použití neplastifikované HPMC, ale při vyšších tlacích pevnost tablet nepřesahovala hodnotou 3 MPa. Zatímco pro neplastifikovanou HPMC pevnost výlisků roste s lisovací silou. Ostatní použité plastifikátory neprokázaly zlepšení vlastností jimi plastifikované HPMC.²⁰

2.3.4. Post-kompresní podmínky skladování tablet

Fichtner (2005) s kolegy studovali vliv vlhkosti a krátkodobého skladování na pevnost tablet.

Ze sacharózy a chloridu sodného připravili tři prášky o různé velikosti částic pomocí sít. Pro paracetamol připravili také tři prášky o různé velikosti částic krystalizací. Prášky byly formovány do tablet a byla určována jejich porozita a pevnost ihned po vylisování a po krátkodobém skladování při dvou různých relativních vlhkostech. Zároveň byl přidáván stearan hořčnatý jako lubrikant. Změna ve struktuře tablety a tudíž i v její pevnosti může být způsobena během skladování. Byly navrženy dva mechanismy, označované α a β , které jsou zodpovědné za nestabilitu v pevnosti tablet ve vlhkém prostředí. U mechanismu α je pevnost tablet ovlivněna relativní vlhkostí prostředí, zatímco u mechanismu β nikoliv. Chlorid sodný prokazoval β mechanismus, sacharóza α mechanismus. Paracetamol tvořil křehké tablety s vysokou tendencí víčkovat. Bylo dokázáno, že různá velikost částic nemá vliv na porozitu a pevnost tablet měřenou ihned po vylisování, ale má zásadní vliv na pevnost tablet po krátkodobém skladování. Pro nelubrikované prášky, pouze mechanismus β prokazoval závislost na původní velikosti částic. U tablet chloridu sodného byla pevnost tablet po krátkodobém uskladnění ovlivněna velikostí části, ale nebyla ovlivněna relativní vlhkostí prostředí. Pro tablety ze sacharózy platilo, že byly stabilní při nižší relativní vlhkosti prostředí a jejich pevnost se zvyšovala v prostředí o vyšší relativní vlhkosti, pevnost tablet neovlivňovala velikost částic.²¹

2.4 Úkol práce

V souvislosti se studiem mechanické odolnosti tablet na katedře farmaceutické technologie byl hlavní úkol této práce - tj. určení nastavení přístrojových parametrů na trhacím stroji - rozčleněn na tyto dílčí úkoly:

- a) Vliv nastavení trhacího lisu na parametry drtícího procesu
 - vliv rychlosti předzatížení
 - vliv vlastního předzatížení
 - vliv rychlosti cyklu

- b) Vliv nastavení trhacího lisu na vyhodnotitelnost deformačních křivek
- c) Vliv předzatížení na odpočet počátku deformační křivky
- d) Vliv optimálního nastavení trhacího lisu pro stanovení destrukčního procesu tablet

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1. Použité suroviny

Surovina: mikrokrystalická celulóza Avicel PH102

Výrobce: FMC corporation, Europe N.V., Brusel (Belgium)

Č.šarže: 40144

Exp.: 01/2007

Charakteristika: bílý prášek bez chuti a zápachu

3.2. Použité přístroje

Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálů v tahu a tlaku T1 - FRO 50

Výrobce: Zwick GmbH & Co., Ulm (Germany)

Analytické váhy Sartorius typ 1601AMP8-1

Výrobce: Göttingen (Germany)

3.3. Postup práce

Příprava tablet:

Z Avicelu PH 102 jsem připravila na analytických vahách navážky 0,2 g s přesností ± 2 mg pro přípravu 336 tablet na měření a 20 rezervních.

Do matrice přístroje uložené v kovovém plášti jsem zasunula dolní lisovací trn a fixovala ho zajišťovací částí. Kvantitativně jsem přenesla naváženou substanci, mírně sklepala a zasunula horní lisovací trn. Takto naplněnou a kompletní matici jsem vložila mezi čelisti lisu T1 – FRO 50. Poté jsem spustila proces lisování tablety. Po dosažení přednastaveného lisovacího tlaku se čelisti

začaly od sebe oddalovat, vyndala jsem matrici z přístroje, odstranila zajišťovací část a tlakem na horní trn jsem vylisovanou tabletu vysunula.

Nastavení lisu pro měření bylo pro všechny tablety shodné: 1) vzdálenosti čelistí LE 113 mm, 2) zatížení- zk. cyklus- standardní síla 5000 N, 3) rychlost cyklů- dráha příčnicku 30 mm/min, 4) předzatížení 2 N, 5) rychlost předzatížení 10 mm/min.

Pro vlastní drcení tablet jsem využívala rovněž přístroj T1- FRO 50.

Tento přístroj zkouší mj. pevnosti materiálů v tlaku a tahu. Zařízení vyvíjí sílu v tlaku a tahu v rozsahu 0-50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou. Na tento přístroj je připojen počítač, který graficky zaznamenává celý průběh destrukce tablety. Na ose x je pak zaznamenávána dráha posunu čelisti v mm a na ose y drtící síla v Newtonech.

Pro grafické a statistické zpracování výsledků a pro vytvoření schémat jsem použila program Origin Professional 7.5.

Na přístroji jsem měřila při těchto nastaveních: 1) rychlost cyklu 5 N/s, 10 N/s, 15 N/s a 20 N/s, 2) předzatížení 1N, 2N, 3N a 4N, 3) rychlost předzatížení 0,01mm/s, 0,05mm/s a 0,1mm/s. Proměřila jsem všechny kombinace těchto nastavení vždy pro skupinu po sedmi tabletách. Tableta byla mezi čelistmi lisu postavená na výšku, tj. počátek lisovací síly byl při vzdálenosti čelistí odpovídající průměru tablety.

4. TABULKY A GRAFY

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

AXX.....skupina vzorků s rychlostí cyklu 5 N/s

BXX.....skupina vzorků s rychlostí cyklu 10 N/s

CXX.....skupina vzorků s rychlostí cyklu 15 N/s

DXX.....skupina vzorků s rychlostí cyklu 20 N/s

XAX.....skupina vzorků s předzatížením 1 N

XBX.....skupina vzorků s předzatížením 2 N

XCX.....skupina vzorků s předzatížením 3 N

XDZ.....skupina vzorků s předzatížením 4 N

XXA.....skupina vzorků s rychlostí předzatížení 0,01 mm/s

XXB.....skupina vzorků s rychlostí předzatížení 0,05 mm/s

XXC.....skupina vzorků s rychlostí předzatížení 0,1 mm/s

D.....délka [mm]

F.....síla [N]

K.....počet odečitatelných křivek

mm.....milimetr

MPa.....megapascal

N.....newton

Nmm.....newtonmilimetr

Př.....předzatížení

RC.....rychlost cyklu

RPř.....rychlost předzatížení

s.....směrodatná odchylka

W.....energie drcení

x.....průměrná hodnota čísel

4.2. Tabulky

Tabulka 4-1 - Parametry drtícího procesu u tablet

Skupina	D(mm) X	S	F(N) x	S	W(Nmm) x	S
AAA	0,209	0,012	78,8	3,1	9,22	0,50
AAB	0,219	0,023	85,1	3,9	10,30	0,82
AAC	0,206	0,008	78,5	4,1	9,19	0,63
ABA	0,204	0,013	75,5	1,9	8,79	0,72
ABB	0,200	0,006	81,9	4,3	9,39	0,56
ABC	0,200	0,012	80,9	5,7	9,52	0,98
ACA	0,201	0,025	73,7	2,4	8,39	0,54
ACB	0,187	0,007	75,7	1,9	8,46	0,36
ACC	0,190	0,005	73,3	1,2	8,47	0,41
ADA	0,196	0,010	76,5	2,3	8,89	0,56
ADB	0,190	0,007	75,4	2,0	8,54	0,38
ADC	0,184	0,009	73,3	2,1	8,27	0,51

Skupina	D(mm) X	S	F(N) X	S	W(Nmm) X	S
BAA	0,207	0,014	74,0	3,0	8,46	0,51
BAB	0,205	0,017	74,2	2,4	8,23	0,49
BAC	0,194	0,006	75,1	1,0	8,49	0,33
BBA	0,193	0,009	79,4	5,5	8,84	1,06
BBB	0,196	0,015	73,1	1,7	8,25	0,50
BBC	0,190	0,012	69,4	2,1	7,64	0,23
BCA	0,190	0,012	73,8	3,1	8,14	0,74
BCB	0,194	0,009	73,8	3,8	8,23	0,49
BCC	0,189	0,009	71,4	3,3	7,92	0,36
BDA	0,183	0,007	72,6	4,0	7,86	0,71
BDB	0,184	0,010	72,1	1,9	8,00	0,63
BDC	0,181	0,010	72,8	2,4	8,03	0,54

Skupina	D(mm) X	S	F(N) X	S	W(Nmm) X	S
CAA	0,207	0,020	73,9	2,5	8,23	0,66
CAB	0,211	0,010	75,7	1,8	8,38	0,43
CAC	0,211	0,029	76,0	3,9	8,16	0,60
CBA	0,199	0,011	75,9	2,4	8,65	0,60
CBB	0,196	0,008	74,1	3,0	8,14	0,41
CBC	0,199	0,023	75,7	2,5	8,35	0,56
CCA	0,190	0,009	74,4	2,1	8,22	0,47
CCB	0,189	0,007	75,8	2,9	8,47	0,42
CCC	0,192	0,010	75,4	2,0	8,18	0,70
CDA	0,195	0,006	77,0	1,6	8,69	0,28
CDB	0,187	0,007	76,2	1,0	8,57	0,34
CDC	0,188	0,011	75,6	1,8	8,47	0,50

Skupina	D(mm) X	S	F(N) X	S	W(Nmm) X	S
DAA	0,215	0,020	77,2	2,1	8,46	0,61
DAB	0,217	0,024	76,5	1,4	8,61	0,40
DAC	0,221	0,034	77,1	2,3	8,29	0,46
DBA	0,191	0,008	75,2	1,0	8,00	0,28
DBB	0,195	0,009	76,7	1,1	8,49	0,20
DBC	0,207	0,029	76,2	1,3	8,24	0,34
DCA	0,196	0,011	75,9	2,4	8,56	0,61
DCB	0,201	0,010	76,6	1,9	8,98	0,63
DCC	0,193	0,006	76,0	1,0	8,55	0,33
DDA	0,188	0,007	75,5	2,0	8,54	0,57
ddb	0,187	0,006	76,5	2,4	8,70	0,49
DDC	0,187	0,007	76,5	1,5	8,71	0,47

Tabulka 4-2 - Počet odečitatelných křivek ze stanoveních mechanické odolnosti tablet

SKUPINA	K	SKUPINA	K
AAA	7	ACA	7
AAB	7	ACB	7
AAC	7	ACC	7
ABA	7	ADA	7
ABB	7	ADB	7
ABC	7	ADC	7

SKUPINA	K	SKUPINA	K
BAA	6	BCA	7
BAB	4	BCB	7
BAC	7	BCC	7
BBA	7	BDA	7
BBB	7	BDB	7
BBC	7	BDC	7

SKUPINA	K	SKUPINA	K
CAA	7	CCA	7
CAB	3	CCB	7
CAC	5	CCC	4
CBA	7	CDA	7
CBB	5	CDB	7
CBC	5	CDC	7

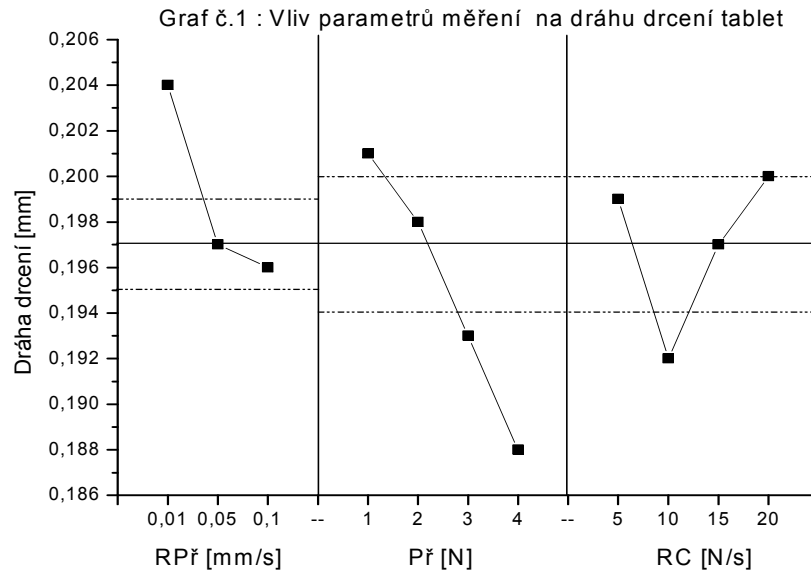
SKUPINA	K	SKUPINA	K
DAA	0	DCA	7
DAB	5	DCB	7
DAC	3	DCC	6
DBA	7	DDA	7
DBB	7	DCB	7
DBC	4	DDC	7

Tabulka 4-3 - Rozdíl mezi přístrojovým a manuálním odpočtem počátku na deformačních křivkách (pro předzatížení 3 a 4 N, průměr a směrodatná odchylka)

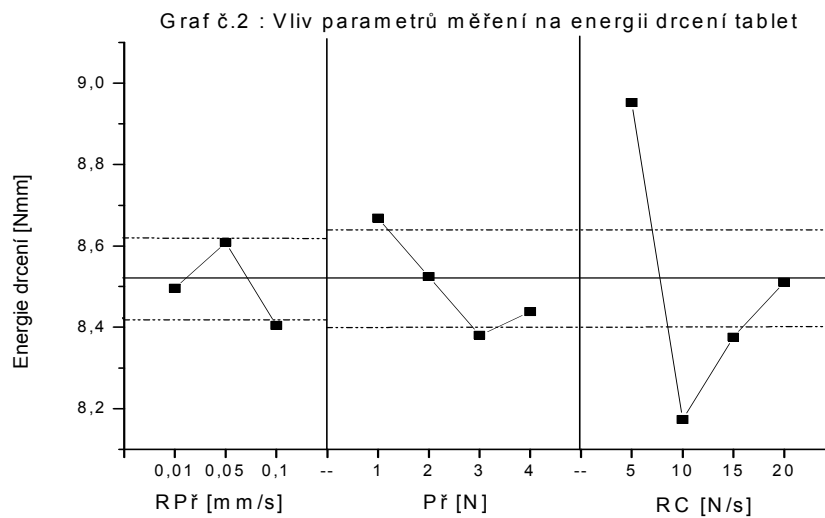
Předzatížení [N]	Průměr	Směrodatná odchylka
3	0,02954	0,014745
4	0,03444	0,015928

4.3. Grafy

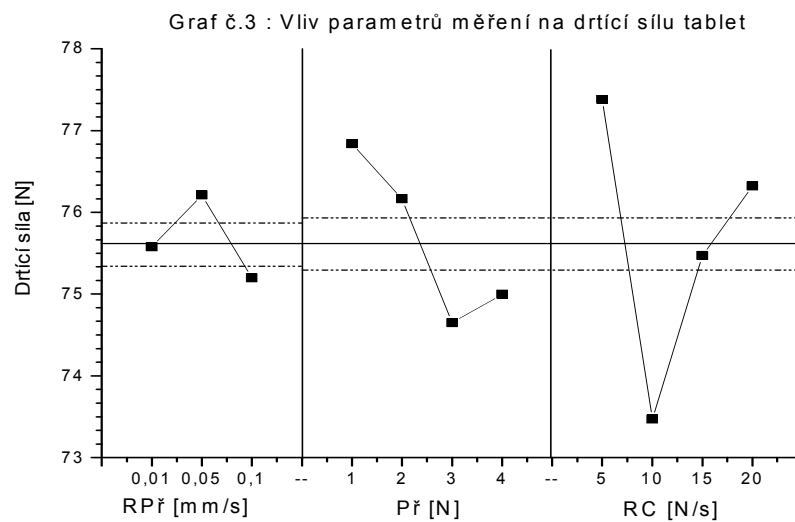
Graf 4-1



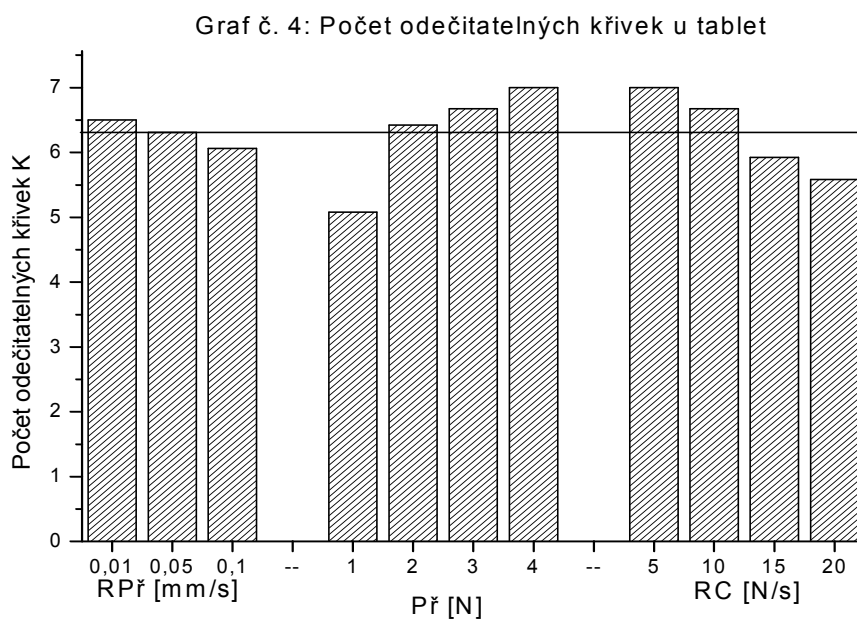
Graf 4-2



Graf 4-3

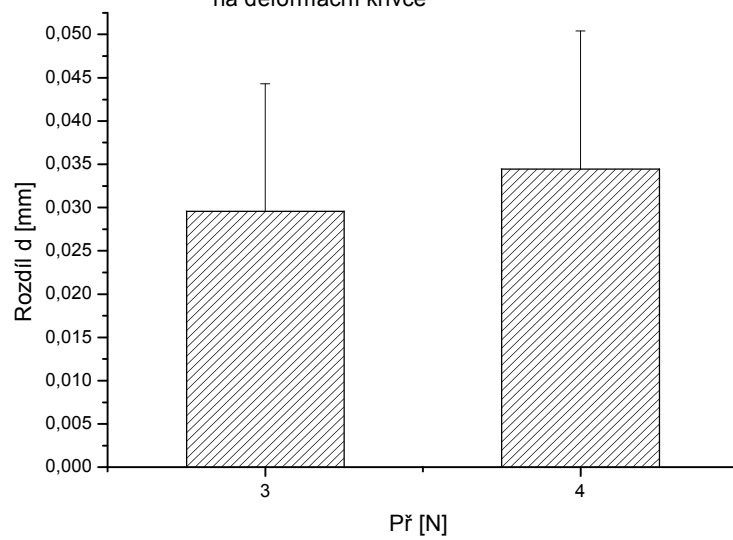


Graf 4-4

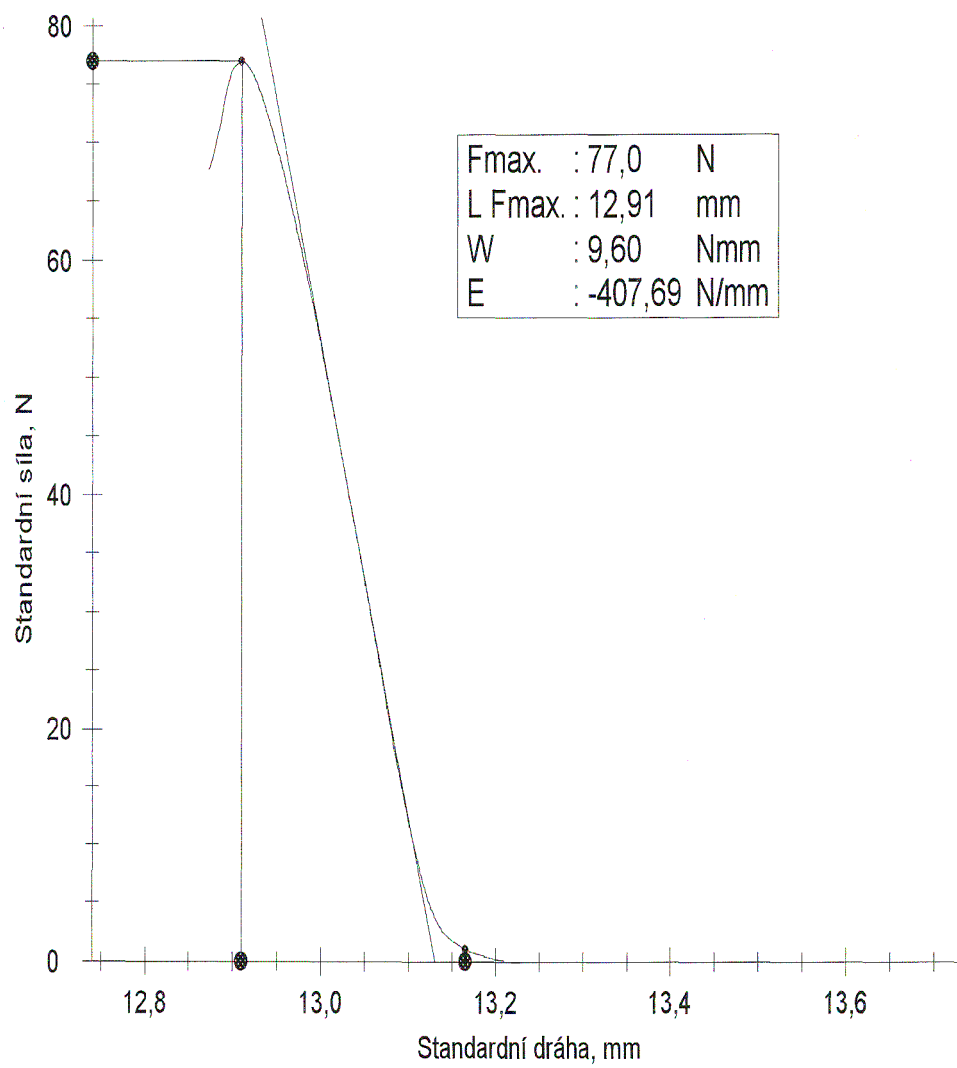


Graf 4-5

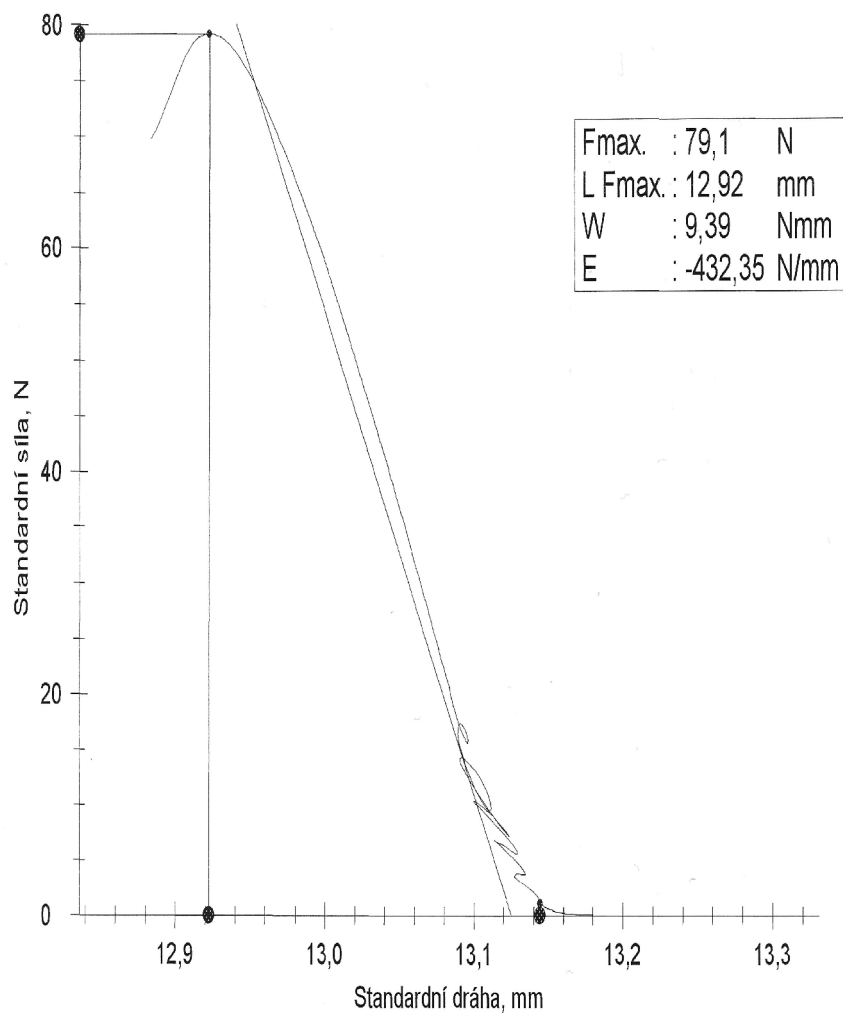
Graf č.5: Rozdíl mezi přístrojovým a manuálním odpočtem počátků na deformační křivce



Graf 4-6



Graf 4-7



5. DISKUSE

5.1. Vliv nastavení trhacího lisu na parametry drtícího procesu

Vlastní drtící proces byl hodnocen třemi parametry, dráhou drcení v mm (milimetrech), drtící silou v N (Newtonech) a energií drcení v Nmm (Newtonmilimetrech).

5.1.1. Vliv rychlosti předzatížení na parametry drtícího procesu

Při daném stanovení jsme testovali rychlost předzatížení 0,01 , 0,05 a 0,1 mm/s. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách a grafech. Z výsledků vyplývá, že v rozsahu od 0,05 do 0,1 mm/s hodnoty všech tří parametrů drtícího procesu klesají.

Určitá anomálie se projevovала u nejnižší rychlosti předzatížení, když u dráhy byla zjištěna statisticky významně zvýšená hodnota dráhy, naopak u drtící síly a drtící energie byly zjištěny hodnoty nižší. Je ovšem nutno poznamenat, že rozsah rychlosti předzatížení byl velmi nízký a získané hodnoty byly na hranicích statistické významnosti.

5.1.2. Vliv předzatížení na parametry drtícího procesu

S rostoucím předzatížením od 1 ke 3 N se všechny parametry destruktčního procesu snižují. V rozsahu od 3 ke 4 N dochází u dráhy drcení k poklesu a u síly a energie drcení ke stagnaci. Tento pokles je způsobený tím, že zvyšující předzatížení snižuje dráhu a tím i energii drcení.

5.1.3. Vliv rychlosti cyklu na parametry drtícího procesu

U všech třech testovaných parametrů drtícího procesu došlo v rozsahu od 5ti k 10ti N/s k markantnímu poklesu, avšak při dalším vzrůstu rychlosti cyklu od 10ti k 20ti N/s k mírnějšímu vzrůstu drtících parametrů. S ohledem na použitou statistickou metodu, tj. analýzu průměru, není možno přesně analyzovat příčinu zjištěného stavu.

5.2. Nastavení trhacího lisu na vyhodnotitelnost deformačních křivek

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách a v grafu 4-4.

Při nevhodné kombinaci parametrů měření se získávají „rozechvělé“ křivky, které není možné objektivně vyhodnotit. Příklad mírně rozechvělé křivky je v grafu 4-7. V tabulce 4-2 je uveden u každé skupiny počet křivek, které nebyly „rozechvělé“ a byly dobře vyhodnotitelné. Průběh dobře vyhodnotitelné křivky ukazuje graf 4-6. Z grafu 4-4 vyplývá, že nejvhodnější pro vlastní měření je rychlost předzatížení 0,01 mm/s, předzatížení 4 N a rychlost cyklu 5 N/s.

5.3. Vliv předzatížení na odpočet počátku deformační křivky

Při prvotním dotyku trnu s tabletou narůstá síla k hodnotě předzatížení. Teprve po dosažení této hodnoty se začíná registrovat počátek destrukční křivky.

Cílem této části práce bylo zjistit dráhu od vlastního počátku křivky k síle, kterou registruje stroj. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 4-3 a grafu 4-5. Z výsledků vyplývá, že tento rozdíl, mezi přístrojovým a manuálně zjišťovaným

počátkem na deformační křivce je u předzatížení 3 N 0,03 mm a u 4 N je to 0,035 mm. V procentech to znamená rozdíl 14 % a 16 %. Při přepočtu na plochu získaný rozdíl je zanedbatelný, protože představuje pouze u předzatížení 3 N 0,54 % energie drcení a u předzatížení 4 N pouze 0,83 % energie drcení.

5.4. Určení optimálního nastavení trhacího lisu pro stanovení destrukčního procesu tablet

Pro vlastní hodnocení drtícího procesu je nejdůležitějším parametrem vyhodnotitelnost destrukčních křivek. Z daného pohledu je doporučeno provádět stanovení drcení tablet při rychlosti předzatížení 0,01 mm/s, předzatížení 4 N a rychlosti cyklu 5 N/s.

6. ZÁVĚR

Z výsledků této práce je možno vyvodit následující závěry:

1. vliv nastavení měření na parametry drtícího procesu:

- rychlost předzatížení nemá statisticky významný vliv na parametry drtícího procesu

- při vzrůstu předzatížení od 1 N ke 3 N dochází k poklesu parametrů drtícího procesu, při dalším vzrůstu předzatížení od 3 N ke 4 N dochází ke stagnaci parametrů drtícího procesu.

- s růstem rychlosti cyklu od 5 N/s k 10 N/s dochází k markantnímu poklesu parametrů drtícího procesu, při dalším vzrůstu rychlosti cyklu od 10 N/s k 20 N/s dochází k mírnému zvýšení parametrů drtícího procesu.

2. z hlediska vyhodnotitelnosti křivek je vhodné provádět stanovení drcení tablet při rychlosti předzatížení 0,01 mm/s, předzatížení 4 N a rychlosti cyklu 5 N/s.

3. rozdíl mezi přístrojovým a manuálním odpočtem počátku na deformační křivce je při přepočtu na energii drcení u předzatížení 3 N pouze 0,54 % a u předzatížení 4 N pouze 0,84 %.

4. pro standardní stanovení drtících parametrů je možno doporučit toto nastavení trhacího lisu:

- rychlost předzatížení 0,01 mm/s
- předzatížení 4 N
- rychlost cyklu 5 N/s

7. SOUHRN

7.1. Souhrn v českém jazyce

Mechanická odolnost se standardně hodnotí pevností tablet v Newtonech nebo radiální pevností v MPa. Vyjadřuje sílu nebo tlak, při kterém dojde k prasknutí resp. Deformaci tablety. Nově se k vyjádření mechanických vlastností tablety může použít záznam síla- dráha, který se zaznamenává přímo při destrukčním procesu. Z tohoto záznamu je pak možno charakterizovat drticí proces pomocí dráhy drcení v mm, drticí síly v Newtonech nebo energii drcení v Nmm. V této práci se pozornost soustřeďuje na určení optimálního přístrojového nastavení pro měření pevnosti tablet. V práci se testovala při rychlosti předzatížení v rozsahu od 0,01 k 0,1 mm/s, předzatížení od 1 do 4 N a rychlosti cyklu od 5 do 20 N/s. Z výsledků práce vyplynulo, že ke standardnímu měření je vhodné použití tohoto přístrojového nastavení: rychlost předzatížení 0,01 mm/s, předzatížení 4 N a rychlost cyklu 5 N/s.

7.2. Summary

In the standard manner, mechanical resistance is evaluated by tablet strength in Newtons or by radial strength in MPa. It expresses the force or pressure at which the tablet breaks or is deformed. A new method for expressing the mechanical properties of the tablet is the use of the record of the force–course, which is recorded directly during the process of destruction. This record makes it possible to characterize the crushing process by means of the course of crushing in mm, crushing force in Newtons, or energy of crushing in Nmm. The present paper is focused on the determination of the optimal adjustment of the devices for the measurement of tablet strength. They were tested at a rate of preloading within a range from 0.01 to 0.1 mm/s, preloading from 1 to 4 N, and a rate of the cycle from 5 to 20 N/s. It follows from the results of the paper that for standard measurements it is suitable to use the following adjustment of the device: rate of preloading, 0.01 mm/s, preloading, 4 N, and rate of the cycle 5 N/s.

8. LITERATURA

¹ Chalabala, M. et al.: Technologie léků. 2.vyd., Praha, Galén 2001, s. 15, 212-213, 217-219, 238-250.

² Tomášek, V.: Kurz pro kvalifikované osoby výrobců léčivých přípravků – Tuhé lékové formy. Praha, IPVZ 2002, s. 9-13.

³ Český lékopis 2005, 1.díl, Praha, Grada 2005, s. 269-271, 303-307, 868-876.

⁴ Kuentz, M., Leuenberger, H., Kolb, M.: Fracture in disordered media and tensile strength of microcrystalline cellulose tablets at low relative densities. Int. J. Pharm., 182, 1999, s. 243-255.

⁵ Ando, M., Ito, R., Ozeki, Y., Nakayama, Y., Nabeshima, T.: Evaluation of a novel sugar coating method for moisture protective tablets. Int. J. Pharm., in press, 2007.

⁶ Uhumwangho, M. U., Okor, R. S.: Anomalous effect of compression pressure on the brittle fracture tendency of a-cellulose tablets. Int. J. Pharm., 284, 2004, s. 69-74.

⁷ Van Veen, B., Bolhuis, G. K., Wu, Y. S., Zuurman, K., Frijlink, H. W.: Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. Eur. J. Pharm. Biopharm., 59, 2005, s. 133-138.

⁸ Katikaneni, P. R., Upadrashta, S. M., Rowlings, C. E., Neau, S. H., Hileman, G. A.: Consolidation of ethylcellulose: effect of particle size, press speed, and lubricants. *Int. J. Pharm.*, 117, 1995, s. 13-21.

⁹ Mohammed, H., Briscoe, B. J., Pitt, K. G.: A study on the coherence of compacted binary composites of microcrystalline cellulose and paracetamol. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 63, 2005, s. 19-25.

¹⁰ Kuentz, M., Leuenberger, H.: A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 49, 2000, s. 151-159.

¹¹ Al-Mohizea, A. M., Ahmed, M. O., Al-Jenoobi, F. I., Mahrous, G. M., Abdel-Rahman, A. A.: Formulation and evaluation of dried yeast tablets using different techniques. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, in press, 2007.

¹² Davies, P. N., Worthington, H. E. C., Podczek, F., Newton, J. M.: The determination of the mechanical strength of tablets of different shapes. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, in press, 2007.

¹³ Maggi, L., Conte, U., Bettinetti, G. P.: Technological properties of crystalline and amorphous α -cyclodextrin hydrates. *Int. J. Pharm.*, 172, 1998, s. 211-217.

¹⁴ Wu, CH., Best, S. M., Bentham, A. C., Hancock, B. C., Bonfield, W.: A simple predictive model for the tensile strength of binary tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 25, 2005, s. 331-336.

¹⁵ Kuno, Y., Kojima, M., Ando, S., Malagami, H.: Evaluation of rapidly disintegrating tablets manufactured by phase transition of sugar alcohols. *Journal of controlled release.*, 105, 2005, s. 16-22.

¹⁶ Ohta, K. M., Fuji, M., Takei, T., Chikazawa, M.: Effect of geometric structure and surface wettability of glidant on tablet hardness. *Int. J. Pharm.*, 262, 2003, s. 75-82.

¹⁷ Garzón, L. M., Villafuerte, L.: Compactibility of mixtures of calcium carbonate and microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.*, 231, 2002, s. 33-41.

¹⁸ Aoshima, H., Miyagisnima, A., Nozawa, Y., Sadzuka, Y., Sonobe, T.: Glycerin fatty acid esters as a new lubricant of tablets. *Int. J. Pharm.*, 293, 2005, s. 25-34.

¹⁹ Fukami, J., Yonemochi, E., Yoshihashi, Y., Terada, K.: Evaluation of rapidly disintegrating tablets containing glycine and carboxymethylcellulose. *Int. J. Pharm.*, 310, 2006, s. 101-109.

²⁰ Hardy, I. J., Cook, W. G., Melia, C. D.: Compression and compaction properties of plasticised high molecular weight hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as a hydrophilic matrix carrier. *Int. J. Pharm.*, 311, 2006, s. 26-32.

²¹ Fichtner, F., Rasmuson, A., Alderborn, G.: Particle size distribution and evaluation in tablet structure during and after compaction. *Int. J. Pharm.*, 292, 2005, s. 211-225.