



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

**STANOVENÍ KINETIKY DRČENÍ TABLET S KYSELINOU
ACETYLSALICYLOVOU**

VYPRACOVALA: ZUZANA GALLOVÁ
VEDOUCÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE: DOC. RNDR. MILAN ŘEHULA, CSc.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2006

Děkuji Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, pomoc při zpracování výsledků a výborný přístup během celé diplomové práce.

Paní Lence Svobodové za ochotu a pomoc během experimentální práce.

Také děkuji Lukasovi Wünschovi za trpělivost a pomoc s úpravami diplomové práce.

V neposlední řadě patří poděkování mým rodičům, kteří mi umožnili studium na vysoké škole a během celého studia mě nesmírně podporovali.

OBSAH:

1.	ÚVOD	1
1. 1.	Úvod	2
2.	TEORETICKÁ ČÁST	3
2. 1.	Charakterizace zrněného prášku a tablet	4
2. 1. 1.	Zrněné prášky	4
2. 1. 2	Tablety	5
2. 2.	Hodnocení zrněného prášku a tablet	13
2. 2. 1.	Hodnocení zrněného prášku	13
2. 2. 2.	Hodnocení tablet	14
2. 3.	Hodnocení mechanických vlastností tablet	17
2. 3. 1.	Teorie drcení tablet	17
2. 3. 2.	Parametry mechanické odolnosti tablet	21
2. 4.	Úkol práce	25
3.	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	26
3. 1.	Použité suroviny	27
3. 2.	Použité přístroje	27
3. 3.	Postup práce	27
3. 3. 1.	Měření mechanické odolnosti tablet na přístroji T1 – FRO 50	27
3. 3. 2.	Charakterizace záznamu	29
4.	TABULKY, GRAFY A SCHÉMATA	32
4. 1.	Vysvětlivky k tabulkám, schématům a grafům	33
4. 2.	Tabulky	34
4. 3.	Grafy	43
4. 4.	Schémata	48
5.	DISKUSE	50
5. 1.	Vliv rychlosti cyklu a předzatížení na jednotlivé parametry destrukčního procesu	51
5. 1. 1.	Vliv rychlosti cyklu a předzatížení na drtící sílu	51

5. 1. 2.	Vliv rychlosti cyklu a předzatížení na dráhu	51
5. 1. 3.	Vliv rychlosti cyklu a předzatížení na energii	52
5. 1. 4.	Vliv rychlosti cyklu a předzatížení na diferenci sil	52
5. 1. 5.	Vliv rychlosti cyklu a předzatížení na diferenci drah	53
5. 2.	Vliv rychlosti cyklu a předzatížení na celkový průběh cyklu	54
5. 2. 1.	Schéma vlivu rychlosti cyklu na záznam cyklu	54
6.	ZÁVĚR	55
7.	LITERATURA	57

1. ÚVOD

1. 1. Úvod

Tablety jsou mechanicky odolné výlisky, vyrobené lisováním tabletoviny. Mechanická odolnost se hodnotí zkouškami na povrchovou tvrdost, oděr a radiální pevnost.

Z praktického hlediska má největší význam hodnocení mechanické odolnosti pomocí radiální pevnosti. Doposud používané metody hodnotí mechanickou odolnost tablet silou, při které dochází k prasknutí tablety. Tato síla, označovaná jako drtící síla, se vyjadřuje v Newtonech [N]. Tuto drtící sílu je možno přepočítat na radiální pevnost vyjadřovanou v megapascálech [MPa]. Pro toto druhé hodnocení mechanické odolnosti bylo zjištěno i optimální rozmezí, které se pohybuje od 0,56 do 1,12 MPa.

Vedle tohoto klasického a v praxi běžně používaného vyjádření je možno mechanickou odolnost tablet také vyjádřit pomocí energie v Joulech [J]. Při tomto novém způsobu hodnocení se vychází ze záznamu síla a dráha, který se zaznamenává při drtícím procesu.

Svoji práci jsem zaměřila na otestování metodiky, na určení optimální rychlosti cyklu a velikosti předzatížení, to je na určení základních přístrojových parametrů pro sériové měření mechanické odolnosti tablet.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2. 1. Charakterizace zrněného prášku a tablet

2. 1. 1. Zrněné prášky

Zrněné prášky (Granula, syn. Pulveres granulati, granulata) jsou léčivé přípravky tvořené z pevných, suchých shluků částic prášků dostatečně odolných při mechanickém namáhání. Jsou určeny k vnitřnímu použití. Jsou polykány přímo nebo žvýkány, nebo se před podáváním rozpustí či dispergují ve vodě nebo jiné vhodné tekutině.

Zrněné prášky obsahují jednu nebo více léčivých látek s pomocnými látkami nebo bez nich, a je-li to potřebné, barviva schválená oprávněnou autoritou a chuťové a aromatické přísady.

Zrněné prášky jsou jednodávkové (dělené) nebo vícedávkové (nedělené) přípravky. Jednotlivá dávka u vícedávkového přípravku se podává pomocí odměrky či jiné pomůcky umožňující odměření předepsaného množství. Každá dávka jednodávkového zrněného prášku je v samostatném obalu, např. v sáčku nebo lahvičce.¹⁾

Dle Českého lékopisu 2002 rozlišujeme několik druhů zrněných prášků:

➤ **Granula effervescentia**

– *Šumivé zrněné prášky*

Neobalené, obvykle 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.

➤ **Granula obducta**

– *Obalené zrněné prášky*

Obvykle vícedávkové přípravky obsahující zrna obalená nebo potažená jednou či více vrstvami směsí různých pomocných látek.

➤ **Granula enterosolventia**

– *Enterosolventní zrněné prášky*

(syn. Acidorezistentní), jsou přípravky se zpožděným uvolňováním a to tak, že jsou odolné vůči žaludeční šťávě a uvolňují léčivou látku ve střevní tekutině. Těchto vlastností je dosaženo obalením zrn acidorezistentním materiálem (enterosolventní obalená zrna) nebo jinými vhodnými prostředky.

➤ **Granula cum liberatione modificata**

– *Zrněné prášky s řízeným uvolňováním*

Jsou tvořené obalenými nebo neobalenými zrny připravenými pomocí vybraných pomocných látek nebo vybraných postupů použitých samostatně či v kombinaci tak, aby se dosáhla vhodná rychlost, místo nebo čas uvolňování léčivé látky nebo látek, které jsou uvolňovány. Zrněné prášky s řízeným uvolňováním zahrnují zrněné prášky s prodlouženým uvolňováním a zrněné prášky se zpožděným uvolňováním.

2. 1. 2 Tablety

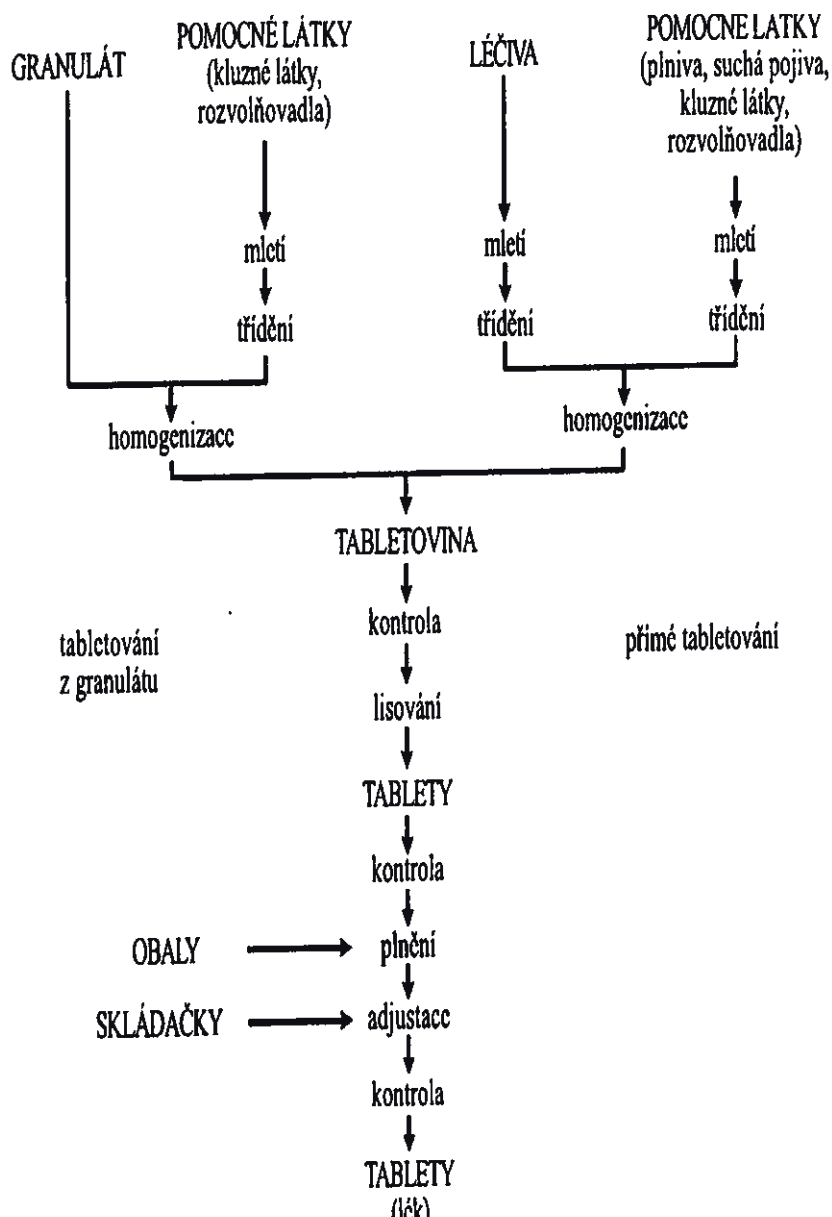
Tablety (Tabuletae, syn. Compresy) jsou tuhé, mechanicky pevné přípravky s obsahem jedné dávky léčivé látky nebo látek v jedné tabletě. Jsou určeny k perorálnímu podávání.

Tablety jsou tvarově určené výlisky z práškovitých nebo granulovaných léčiv a pomocných látek, tzv. tabletoviny. Důležitými vlastnostmi tablet jsou mechanická odolnost, pórovitost umožňující rychlý rozpad, rozpouštění a uvolnění léčiva. Dosáhnout optimálních vlastností tablet nám umožňují pomocné látky používané při výrobě. Pomocnými látkami jsou plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovadla, látky kluzné, látky modifikující uvolňování léčivých látek, barviva schválená oprávněnou autoritou, chuťové a aromatické přísady.²

Tablety mají obvykle tvar válcovitý, plochý nebo čočkovitý. Hrany mohou být zkosené. Mohou mít rýhy k usnadnění jejich rozdělení a mohou být označeny nápisem nebo značkami. Tablety mohou být také obalené. Tablety jsou nejrozšířenější a nejlevnější lékovou formou. Jejich výhodou je, že umožňují maskovat nepříjemnou chuť a zápach léčivých látek, umožňují prolongaci účinku léčivých látek, zabezpečují stálost dávky a stabilitu obsažené léčivé látky.³

Tablety se vyrábějí lisováním stejných objemů částic nebo shluků částic vyrobených granulačními metodami (obrázek č. 1). Při výrobě tablet se zajistí vhodná mechanická pevnost, aby se při manipulaci nebo při zpracování nedrobily a nelámaly. Při lisování tablet je využívána vlastnost sypného materiálu – lisovatelnost (schopnost částic se zhušťovat působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru). Tvar tablety určuje razidlo. Lisovatelnost tablet je ovlivňována tvarem krystalů, velikostí částic, porozitou (hlavně u granulátu), teplotou tání a vlhkostí granulátu.³

K formování tablety dochází v tabletovacích lisech, nástrojem lisování jsou matrice a razidla (trny). Jsou používány dva základní typy lisů – výstředníkový a rotorový. Tablety připravované na různých typech tabletovacích lisů mají různé fyzikální vlastnosti, vnitřní strukturu, povrchovou tvrdost a pórovitost.



Obrázek č. 1

Lisování tablet probíhá ve čtyřech stádiích:

1. Počáteční stádium

Tabletovina je volně nasypána do matrice. Horní trn je v kontaktu s povrchem tabletoviny.

2. Stádium zhutnění

Stádium změn prostorového uspořádání částic v počátku působení lisovací síly. Částice tuhé látky se lépe prostorově uspořádávají, vyplňuje se interpartikulární prostor a zmenšuje se vzdálenost mezi nimi. U velmi dobře lisovatelných systémů může už toto stádium vést ke vzniku soudržných výlisků. U ostatních soustav kohezivní vlastnosti léčivé látky a pomocné látky nedostačují k vytvoření výlisku s potřebnou pevností.

3. Stádium elastické deformace

Po vyplnění interpartikulárních prostorů částice už nemohou ustupovat dále působící síle. Mohou se jen zmenšovat interpartikulární prostory. Výlisek se dále zhušťuje a vzniká v něm napětí úměrné lisovatelnosti dané látky.

Atomy, ionty a molekuly získávají potenciální energii až do určité hodnoty napětí, po tzv. hranici elasticity. Přerušení působení sil má za následek návrat částic do původní polohy. U homogenních izotropních tuhých látek je stádium elastických deformací vyjádřeno Hookovým zákonem

$$\sigma = E \cdot \varepsilon$$

σ napětí

ε relativní délka prodloužení

E konstanta úměrnosti – materiálová konstanta
tzv. Yongův modul pružnosti

4. Stádium plastické deformace

Charakterizují jej trvalé změny a fixace tvaru tablety. Nastává po překonání hranice elasticity, když atomy, ionty a molekuly opouštějí svoje původní uspořádání. Toto stádium bývá doprovázeno i drčením částic a vytvářením nových mezipovrchů. Dodaná práce se spotřebovává na vyvolání změn krystalické mřížky, na vytvoření nových mezipovrchů rozdrcených částic, projevuje se zvýšením teploty.

Uvedená stádia procesu lisování jsou teoretická. V praxi se jednotlivé částice léčivé látky a pomocné látky 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 plasticky

Práci lisování vyjadřujeme závislostí mezi dráhou a lisovací silou. Záznam síla – dráha se využívá ke studiu průběhu lisovacího procesu, porovnává se vložená energie s lisovatelností tabletoviny.⁴

Dělení tablet dle ČL 2002

Podle *tvaru*:

- tablety kotoučové až válcovité s rovným nebo fasetovým okrajem
- čočkovitě vypuklé, bikonvexní (jádro na dražování)
- jiného tvaru – mandlovitý, tyčinkovitý apod.

Podle *místa aplikace*:

- tablety orální a perorální
- rektální
- vaginální

1. ORÁLNÍ NEBO PERORÁLNÍ APLIKACE

➤ **Tablettae non obductae**

– *Neobalené tablety*

Jsou jednovrstevné tablety vzniklé prostým lisováním částic a vícevrstevné tablety skládající se ze soustředných nebo souběžných vrstev získaných postupným lisováním částic různého složení.

➤ **Tablettae obductae**

– *Obalené tablety*

Syn. dražé, potahované tablety

Jsou tvořeny jádry pokrytými jednou vrstvou (potahované) nebo více vrstvami (dražované) ze směsi různých látek, např. plniva, změkčovadla, barviva, atd.

➤ **Tablettae effervescentes**

– *Šumivé tablety*

Jsou neobalené tablety obsahující kyselé látky a uhličitany nebo hydrogenuhličitany, které za přítomnosti vody prudce reagují za vzniku oxidu uhličitého. Před podáním jsou určeny k rozpuštění nebo k disperzi ve vodě.

➤ **Tablettae pro solutione**

– *Tablety pro přípravu roztoku*

Syn. rozpustné tablety

Jsou neobalené či filmem potažené tablety, které jsou před podáním určeny k rozpouštění ve vodě.

➤ **Tablettae pro dispersione**

– *Tablety pro přípravu disperze*

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

➤ **Tabulettae perorales pro dispersione**

– *Perorální tablety dispergované v ústech*

Neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím.

➤ **Tabulettae cum liberatione modificata**

– *Tablety s řízeným uvolňováním*

Syn. tablety s modifikovanou liberací, retardety

Obalené nebo neobalené tablety připravené pomocí vybraných pomocných látek nebo vybraných postupů použitých samostatně nebo v kombinaci tak, aby se dosáhlo vhodné rychlosti, místa nebo času uvolňování látky.

➤ **Tabulettae enterosolventes**

– *Enterosolventní tablety*

Syn. acidorezistentní

Mají charakter obalených tablet. Jedná se o tablety s řízeným uvolňováním odolným vůči žaludeční tekutině a uvolňujících léčivou látku ve střevní tekutině. Jsou připraveny buď pokrytím tablet acidorezistentním obalem nebo potažením zrněných prášků nebo částic acidorezistentním obalem.

➤ **Tabulettae orales**

– *Orální tablety*

Obvykle neobalené tablety určené k pomalému uvolňování a místnímu účinku léčivé látky nebo k uvolňování a vstřebávání léčivé látky v určité části úst. K orálním tabletám patří sublingvální, bukální, žvýkací, pastilky a lyofilizované tablety.

- **Sublingvální tablety** – aplikují se pod jazyk, rychle se rozpadají nebo rozpouštějí. Obsahují léčivé látky které se absorbují v dutině ústní.
- **Bukální tablety** – pomalu se rozpouštějící tablety, vkládají se za dásně, neobsahují rozvolňovač a mají pomalejší vstřebávání.

- **Žvýkácké tablety** – dají se pohodlně rozkousat, jsou vhodné pro děti a starší lidi.
- **Pastilky** – dají se cucat, působí dezinfekčně v dutině ústní
- **Lyofilizované tablety** – jedná se o rychlorozpustné lyofizáty ve formě tablet. Přípravují se lyofilizací roztoku, obsahujícího ve vodě rozpuštěnou léčivou látku.

2. REKTÁLNÍ APLIKACE

Pulveres et tabulatae rectales pro solutionibus et suspensionibus

– *Prášky a tablety pro rektální roztoky a suspenze (Rectalia)*

Jednodávkové přípravky, jsou rozpuštěny nebo dispergovány ve vodě v čas potřeby před podáním. Mohou obsahovat pomocné látky k usnadnění rozpouštění nebo dispergace, nebo k zabránění shlukování částic.

3. VAGINÁLNÍ APLIKACE

Tabulettae vaginales

– *Vaginální tablety*

Jednodávkové přípravky, obvykle odpovídají definici neobalené nebo potahované tablety.⁴

2.2. Hodnocení zrněného prášku a tablet

2.2.1. Hodnocení zrněného prášku

➤ Obsahová stejnoměrnost

Při této zkoušce se stanovuje obsah účinné látky. Přípravek vyhovuje zkoušce, jestliže nejvýše jeden jednotlivý obsah účinné látky je mimo rozmezí 85 - 115% průměrného obsahu a žádný není mimo rozmezí 75 - 125% průměrného obsahu účinné látky.⁵

➤ Hmotnostní stejnoměrnost

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. Nejvýše dvě hmotnosti pevné lékové formy se smí lišit od povolené odchylky, která je 10% u průměrné hmotnosti menší než 300 mg a 7,5% u průměrné hmotnosti 300 mg a větší. Žádná jednotlivě stanovená hmotnost se nesmí lišit o více než o dvojnásobek této odchylky.

➤ Zkouška disoluce

Touto zkouškou se stanovuje množství uvolněné léčivé látky z pevné lékové formy v předepsané kapalině a v předepsaném čase. Pro každý léčivý přípravek jsou stanoveny podmínky provedení zkoušky:

- a) použitý přístroj s míchadly, košíčky nebo průtokovou celou
- b) složení, objem a teplota disoluční kapaliny
- c) počet otáček nebo průtoková rychlost disoluční kapaliny

d) čas, způsob a množství odebraného vzorku

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

2. 2. 2. Hodnocení tablet

Dle ČL 2002 se "Tabulettae non obductae" připravují přímým lisováním částic. U tohoto typu tablet vyžaduje ČL 2002 tyto zkoušky: zkouška obsahové stejnoměrnosti, hmotnostní stejnoměrnost, zkouška disoluce, zkouška rozpadavosti tablet, oděr neobalených tablet a radiální pevnost.⁵

➤ Obsahová stejnoměrnost

Při této zkoušce se stanovuje obsah účinné látky v předepsaném počtu tablet (pomocí vhodné analytické metody se stanoví obsah v 10 namátkově vybraných tabletách) a vypočítají se odchylky obsahu od průměrného obsahu účinné látky. Tablety vyhovují zkoušce, jestliže obsah účinné látky je v každé jednotlivé tabletě v rozmezí 85 - 115%. Zkouška se provádí u tablet s menším množstvím léčivé látky než 2% nebo 2 mg.

➤ Hmotnostní stejnoměrnost

Dvacet náhodně odebraných tablet se jednotlivě zváží nebo u jednodávkových přípravků v samostatných obalech se jednotlivě zváží obsah 20 jednotek a stanoví se jejich průměrná hmotnost. Potom se vypočítají odchylky jednotlivých hmotností od průměrné hmotnosti. Pokud je průměrná hmotnost v rozsahu 80 - 250 mg je povolena odchylka jednotlivých hmotností 7,5%. U tablet nad 250 mg je povolena odchylka 5%. Tablety do 80 mg mají povolenou odchylku 10%. Z dvaceti jednotlivě stanovených hmotností se smí

nejvíše dvě hmotnosti lišit od povolené odchylky. Žádná jednotlivě stanovená hmotnost se nesmí lišit o více než dvojnásobek této odchylky.

➤ Zkouška disoluce

Touto zkouškou se stanovuje množství uvolněné léčivé látky z pevné lékové formy v předepsané kapalině a v předepsaném čase. Pro každý léčivý přípravek jsou stanoveny podmínky provedení zkoušky:

- a) použitý přístroj s míchadly, košíčky nebo průtokovou celou
- b) složení, objem a teplota disoluční kapaliny
- c) počet otáček nebo průtoková rychlost disoluční kapaliny
- d) čas, způsob a množství odebraného vzorku

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

➤ Zkouška rozpadavosti tablet

Zkouškou se zjišťuje, zda se tablety za daných podmínek rozpadnou v předepsané kapalině za předepsaný čas. Přístroj na zkoušku rozpadavosti má šest skleněných trubic, umístěných vertikálně v závěsném košíku. Přístroj umožňuje pohyb košíku frekvencí 28-32 zdvihů za minutu. Košík je umístěn v kapalině temperované na 36-37°C. Do každé trubice se vloží vzorek a ponoří se do předepsané kapaliny. Vzorek vyhovuje zkoušce, jestliže se rozpadly všechny tablety do předepsaného časového limitu.

➤ Zkouška rozpadavosti vaginálních tablet

U vaginálních tablet se tableta položí na horní děrovaný disk. Hladina vody, která je vytemperovaná na teplotu 36-37°C, se nastaví tak, aby se vytvořila souvislá tenká vrstva pokrývající jeho otvory. Přístroj se překryje skleněnou deskou, aby byla dosažena správná vlhkost. Po uplynutí předepsané doby se hodnotí rozpad zkoušených jednotek. Rozpad zkoušených vaginálních tablet vyhovuje, jestliže se všechny tři jednotky rozpadly nebo změkly.

➤ Oděr neobalených tablet

Oděrem se rozumí poškození neobalených tablet mechanickým namáháním za definovaných podmínek. Jsou vystaveny vzájemnému odírání, nárazům a pádům. Během toho dochází k narušení povrchu, lámání a štěpení tablet. K provedení zkoušky se využívá otočný bubínek s hladkým vnitřním povrchem a s přepážkou. Při otáčení bubínku rychlostí 25 otáček/min. se tablety převalují po přepážce, padají na stěnu bubínku a vzájemně do sebe narážejí. Výsledek se vyjadřuje jako procentuální úbytek výchozí hmotnosti tablet.

➤ Pevnost tablet

Zjišťuje se odolnost tablet proti rozdrčení za definovaných podmínek. Měří se síla potřebná k rozdrčení tablety. Měřicí přístroj se skládá ze dvou proti sobě se pohybujících čelistí. Povrch čelisti je rovný, hladký a kolmý na směr pohybu. Plocha čelisti je větší než je kontaktní plocha tablety s čelistí. Při zkoušce se tableta umístí mezi čelisti. Zkouška se provádí s deseti tabletami. Výsledky se vyjadřují v průměrné, minimální a maximální hodnotě drtící síly, která se vyjadřuje v Newtonech.

2.3. Hodnocení mechanických vlastností tablet

2.3.1. Teorie drčení tablet

Mechanickou pevnost tablet stanovujeme z několika důvodů jako hodnotící parametr tablet, pro vysvětlení principu deformace tablet a ke zjišťování mechanických vlastností materiálu. Určitá mechanická pevnost je nutná pro dosažení vhodné biologické dostupnosti a také pro manipulaci s tabletou v průběhu výrobního procesu.

Řadu let byla pevnost tablet udávána silou potřebnou ke zlomení vzorku s ohledem na jeho průměr. Tato veličina byla nazývána jako tvrdost. Tento termín není příliš vhodný pro farmaceutické použití, a proto byl zaveden termín mechanická pevnost.

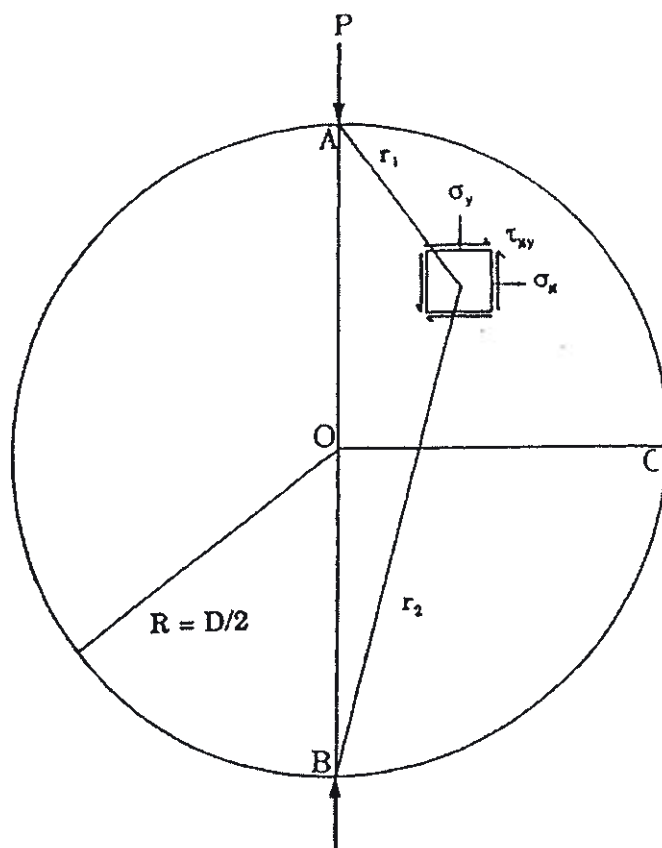
Metodu testování křehkých materiálů představuje diametrální kompresní test. Při tomto testu se na tabletu bez fazety působí dvěma protichůdně působícími bodovými silami. Diametrální kompresní test bývá často označován jako „Brazilský disk“ nebo také test s nepřímým tahem.^{6, 7} Výraz nepřímý se vztahuje ke skutečnosti, že tahový zlom je důsledkem namáhání tlakem.

Test byl využíván k měření pevnosti různých materiálů, např. betonu, sádry a také farmaceutických výlisků tablet.^{8, 9}

Budeme-li předpokládat rovnoměrné namáhání u kruhového disku, u nějž jsou zatížení soustředěna na průměr, potom k vyjádření namáhání ve všech bodech disku lze použít tyto rovnice^{10, (obrázek 2)⁹}

$$\sigma_x = \frac{-2P}{\pi t} \left(\frac{(R-y)x^2}{r_1^4} + \frac{(R+y)x^2}{r_2^4} - \frac{1}{D} \right)$$

$$\sigma_y = \frac{-2P}{\pi t} \left(\frac{(R-y)^3}{r_1^4} + \frac{(R+y)^3}{r_2^4} - \frac{1}{D} \right)$$



Obrázek č. 2

Vezmeme-li v úvahu body mezi OC na horizontální ose X, kde $y = 0$, pak

$$\tau_{xy} = (2P / \pi t) * [((R - y)^2 * y / r_1^4) - ((R + y)^2 * x / r_2^4)]$$

$$r_1 = r_2 = \sqrt{x^2 + R^2}$$

Obě namáhání mizí na obvodu a dosahují maximálních hodnot ve středu. Namáhání ve středu jsou:

$$\sigma_x = \frac{2P}{\pi t D}$$

$$\sigma_y = \frac{-6P}{\pi t D}$$

Pevnost v tlaku musí být alespoň trojnásobkem pevnosti v tahu, aby se zajistilo porušení tahem.

Podél osy Y, AB, kde $x = 0$

$$R_1 = R - y$$

$$R_2 = R + y$$

$$\tau_{xy} = 0$$

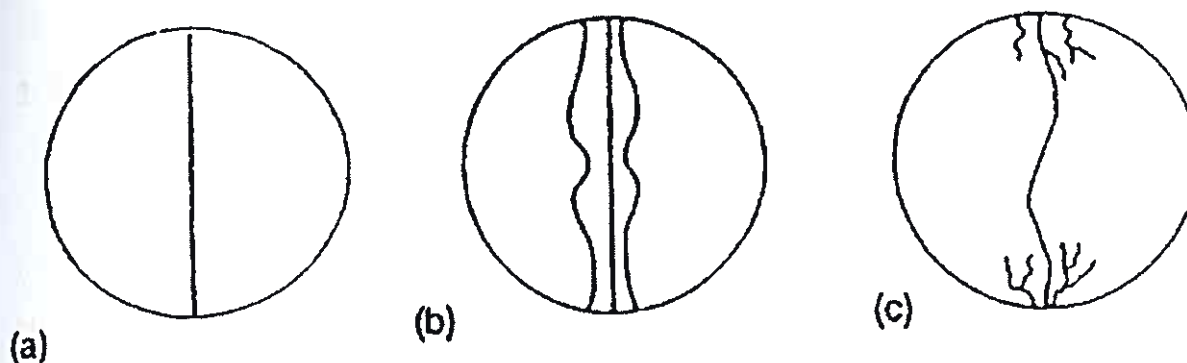
$$\sigma_x = 2P / \pi t D$$

$$\sigma_y = (2P / \pi t) * [(2 / (D - 2y)) + (2 / (D + 2y)) - 1 / D]$$

To znamená, že porušení tahem může začít v jakémkoli bodě vzorku podél vertikální osy AB – díky rovnoměrnému rozložení namáhání tahem. Namáhání tlakem na této ose roste od $\sigma_y = -6P / \pi t D$ ve středu po $\sigma_y = \infty$ v místech zatížení. Při koncentrovaném zatížení dojde k porušení vzorku v bodech zatížení z důvodu namáhání tlakem a nikoli v centrální části vzorku z důvodu namáhání tahem. V praxi nemůžeme dosáhnout teoretického stavu, kdy je kontakt mezi vzorkem a tlakovými deskami tvořen liniemi. Zatížení je místo toho rozloženo po kontaktních plochách. Pokud jsou kontaktní plochy malé v poměru disku, tento efekt ovlivňuje pouze rozložení namáhání v blízkosti okrajových bodů zatíženého průměru a ve velké části zatíženého průměru je namáhán tahem $2P / \pi t D$.¹¹

Výpočet pevnosti vzorku v tahu je možný pouze tehdy, způsobí-li tah jeho porušení. Charakteristické je porušení podél zatíženého průměru (obrázek č.3). Ne vždy dojde k rozšíření lomu až k okrajovým bodům průměru. Druhý typ lomu – porušení s trojitou trhlinou, je také způsobeno tahem. K porušení, které je způsobeno tlakem dochází na povrchu vzorku bezprostředně pod zatíženými místy, kde je namáhání tlakem maximální, projevuje se jako lokální rozdrčení. Pokud toto rozdrčení není příliš rozsáhlé, může

způsobit pouze zvětšení plochy, na kterou je aplikováno zatížení. Typ porušení je ovlivněn šířkou kontaktní plochy.^{11, 12,}



Obrázek č. 3

Vlastnosti materiálu tlakové desky mohou mít vliv na rozložení namáhání v rámci disku. Tlakové desky vyrobené z různých materiálů, jako je např. ocel, způsobují různé typy namáhání. Bylo zkoumáno zatížení v průměru u disku s plochými stěnami s rýhou napříč celým průměrem jedné stěny. Na rozložení namáhání tahem měla vliv hloubka rýhy a zároveň orientace rýhy vzhledem k zatíženému průměru.^{13,}

Rychlost, jakou je zatížení aplikováno na vzorky, může ovlivnit získané výsledky.^{14,} Tablety obsahující laktózu a mikrokrytalickou celulózu jsou testovány při rychlostech zatěžování od 0,05 až 5 cm/min.^{15,} Zvýšení rychlosti zatěžování vyvolalo zvýšení meze pevnosti v lomu. Byl vyvozen závěr, že různé hodnoty pevnosti v tahu, které jsou získány pomocí různých testovacích zařízení, mohou být způsobeny rozdíly v rychlosti zatěžování. Odezva různých materiálů na změny rychlosti zatěžování je závislá na mechanismu porušení. Kolísání rychlosti deformace může vést ke změnám ve způsobu porušení. Čím vyšší je rychlost deformace, tím je pravděpodobnější, že porušení bude mít lámavý charakter.

Diametrální kompresní test byl rovněž používán k měření v tahu u kruhových výlisků s konvexními stěnami. Byla srovnána zatížení nutná ke vzniku porušení v důsledku tahu u tablet s plochými stěnami a výrazně konvexními stěnami.^{16,} Rovnice pro pevnost

v tahu u tablet s konvexními stěnami byla vypočtena s ohledem na centrální tloušťku tablety.¹⁷

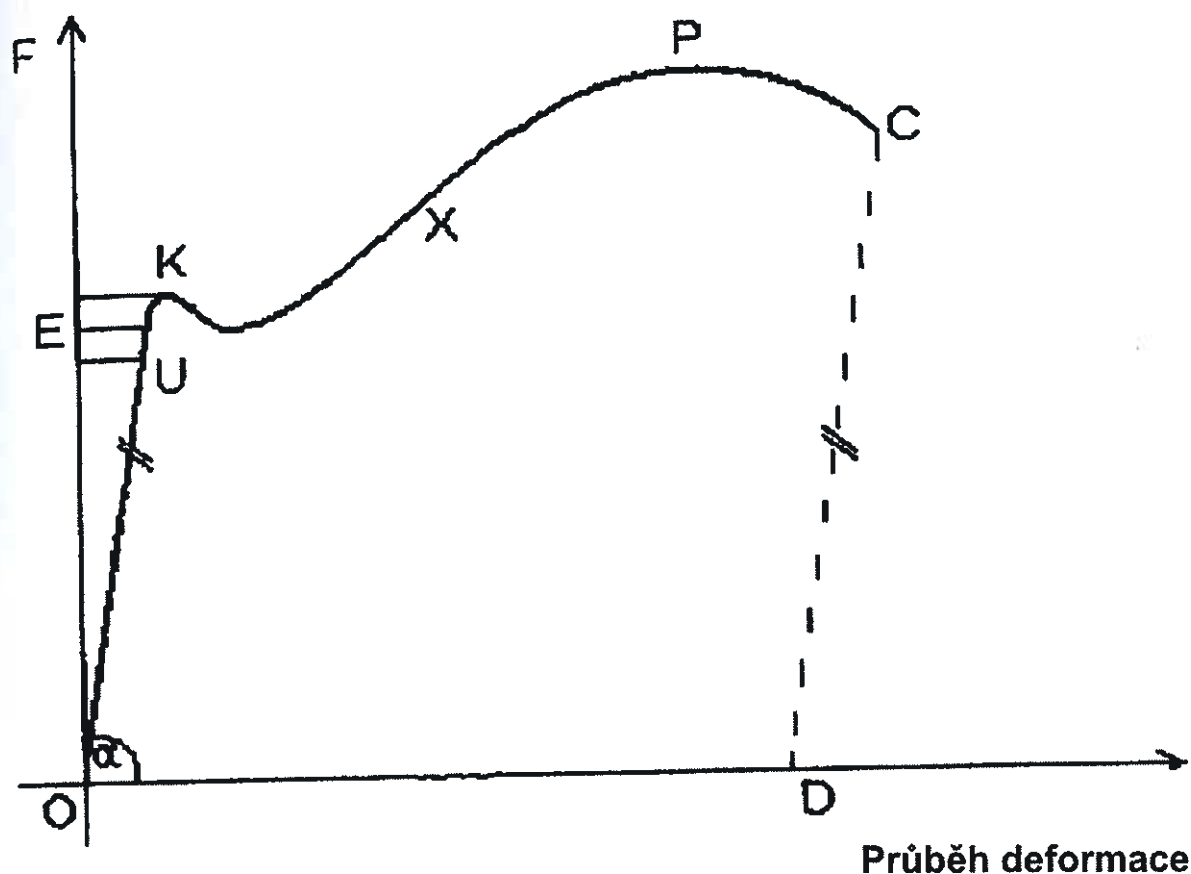
2.3.2. Parametry mechanické odolnosti tablet

Mechanika je součástí fyziky, která se zaměřuje na stanovování určitých veličin v tělesech, které se nazývají mechanické. Mezi nejvýznamnější mechanické veličiny řadíme např. rychlost, zrychlení, tlak a deformace těles. Podoborem mechaniky je mechanika poddajných prostředí – elastomechanika, pružnost a pevnost. Zakladatelem klasické mechaniky je Issac Newton (1642 - 1727). Za zakladatele moderní teorie pružnosti a pevnosti je považován Daniel Bernoulli (1700 - 1782). Robert Hook (1635 - 1703) jako první vyslovil zákon úměrnosti mezi napětím a přetvořením.

Od doby své existence jsou prachy považovány za čtvrté skupenství spolu s kapalinami, plyny a pevnými látkami. Prachy při lisování vykazují podobné vlastnosti jako ostatní skupenství, jako je elastická deformace a destrukce vzorku. Výše uvedené jevy jsou rozhodující pro pochopení lisování tablet. Plastický materiál, jako je mikrokrytalická celulóza, jeví také elastické vlastnosti. Při působení síly na vzorek dochází postupně k elastické, plastické deformaci a pak teprve k destrukci tablety. Zjišťování mechanické odolnosti tablet se provádí 24 hodin po jejich vylisování.

Výsledkem měření mechanické odolnosti je graf s lineárním průběhem, který je dále zpracováván. Z grafu je možné získat několik parametrů charakterizujících průběh drcení a vlastnosti tablet. Průběh destrukce tablety je znázorněn na následujícím grafu (obrázek č.4)¹⁸,

Je-li na ose y zaznamenáno napětí, pak bod E na tomto grafu odpovídá hodnotě meze pružnosti σ_E . Bod P je mez pevnosti, tomuto bodu odpovídá napětí na mezi pevnosti σ_P , dochází k vlastní destrukci.



Obrázek č.4

Prvním parametrem je dráha - D [mm]. Potom je to výška, maximální hodnota odečtená z grafu odpovídající drtící síle - F [N]. Z ostatních parametrů je to deformační energie a z ní vycházející měrná (objemová) deformační energie. Dalším hodnotícím parametrem je směrnice křivky - k ve stoupajícím úseku, tzv. Yongův modul pružnosti - E .

Deformaci tělesa lze vyvolat silovým působením. Deformace je pružná, jestliže při odstranění síly se deformované těleso vrátí do původní polohy. Pokud na tabletu nepůsobíme žádnou silou, její tvar se nemění. Začneme-li na tabletu působit silou a tuto sílu budeme zvětšovat, bude se zvětšovat i deformace tablety. Platí, že určité síle vždy odpovídá určitá deformace. Deformace je po určitou mez úměrná síle nebo zatížení.

Matematickým vyjádřením této závislosti je Hookův zákon – základní teorie pružnosti a pevnosti popisující deformaci materiálu působením síly. Anglický vědec Thomas Young (1773-1829) v roce 1807 matematicky definoval Hookův zákon:

$$\text{Tg } \alpha = \text{konst} = E$$

$$\sigma = \varepsilon \cdot E$$

- E modul pružnosti v tahu = Youngův modul pružnosti, v oblasti pružné deformace je základní materiálovou konstantou [MPa]
 ε poměrná změna tvaru do bodu meze úměrnosti
 σ napětí, veličina popisující deformaci, rovna podílu vnitřní síly dF a elementární plochy dS

Jestliže na tabletu působí síla a tableta mění tvar, pak síla koná práci. Protože jsme tuto práci spotřebovali ke změně tvaru, říkáme jí deformační práce. Celá deformační práce (A) je dána plochou pod křivkou (trojúhelníku OCD), je součtem elementárních prací.

$$A = \sum F \cdot \Delta l \quad [\text{N} \cdot \text{m}] = [\text{J}]$$

Jestliže deformační práci vydělíme původním objemem tablety, získáme tzv. objemovou hustotu energie. Je to deformační práce na objem tablety.

$$w = A / V \quad [\text{J} \cdot \text{m}^{-3}]$$

- w deformační objemová práce
 A deformační práce
 V objem tablety

Výše uvedené platí až po mez pružnosti, kdy dochází k trvalé deformaci tvaru (do meze pružnosti se materiál deformuje). Tímto způsobem můžeme také určit celkovou objemovou hustotu energie rozdrčení tablet, tzn. celou plochu pod grafem.

2.4. Úkol práce

V rámci řešení úkolu na Katedře farmaceutické technologie, který se zabývá problematikou drcení tablet, byl zadán tento úkol :

- 1) *Charakterizace záznamu destrukčního procesu u diferenční metody záznamu drcení tablet.*

- 2) *Sledování vlivu rychlosti cyklu a předzatížení na parametry drtícího procesu.*

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3. 1. Použité suroviny

Acylypyrin ®

Výrobce: Slovakofarma a.s., Hlohovec, Slovenská republika

Držitel registračního rozhodnutí: Slovakofarma a.s., Hlohovec, SR

Číslo šarže: 5020105

Složení: kyselina acetylsalicylová 500mg, pomocné látky: bramborový škrob, mastek

Charakteristika tablet: bílé tablety, na jedné straně s půlicí rýhou, na druhé straně je vyražen název ACYLPYRIN ®.

3.2. Použité přístroje

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

Výrobce: Zwick Gmbh & Co., Ulm, Germany

Zařízení vyvíjí sílu v tlaku i tahu v rozsahu 0 až 50 kN při kontinuálně měřitelné rychlosti zatěžování destrukční silou.

3.3. Postup práce

3.3.1. Měření mechanické odolnosti tablet na přístroji T1 – FRO 50

Pro drčení tablet jsem používala přístroj T1 – FRO 50. Po připevnění vhodné hlavice, určené k tomuto typu zkoušky, jsem položila tabletu radiálně, tak, že jsem viděla půlicí rýhu, která byla horizontálně. V okamžiku lomu tablety se přístroj automaticky zastavil a horní čelist se vrátila do výchozí polohy. Pomocí připojeného počítače jsem mohla hned vyhotovit protokol, který kromě grafického průběhu zkoušky poskytl údaje o

drtící síle, dráze, destrukční energii, jejich průměrech a statistických ukazatelích. Příklad záznamu drtící síla – dráha je na schématu č. 1.

Pro grafické a statistické zpracování výsledků a pro vytvoření schémat a grafů jsem použila program Origin Professional 6.0.

Měření jsem prováděla při těchto nastaveních zařízení:

Základní nastavení:

Rychlost cyklu 1 mm/s

Předzatížení 0,05 N

Rychlost předzatížení 0,1 mm/s

Měnila jsem rychlosti cyklu a předzatížení takto:

Předzatížení [N]:

0,0001; 0.001; 0.01; 0.1; 1.0; 2.0; 3.0;
4.0; 5.0

Rychlost cyklu [mm/s]:

0.1; 0.2; 0.4; 0.6; 0.8

Měření jsem prováděla pro diferenční metodu záznamu drcení tablet. Každou rychlost cyklu jsem proměřila s jednotlivými hodnotami předzatížení. Při každém nastavení vždy s deseti tabletami acylpyrinu. Ze zhotoveného protokolu jsem sledovala hodnoty pro drtící sílu, dráhu, energii, diferenci sil a diferenci dráhy. Získané výsledky jsem zpracovala do grafů a to nejprve závislost na rychlosti cyklu pro jednotlivá předzatížení a poté závislost předzatížení pro jednotlivé hodnoty rychlosti cyklu. Abych propojila všechny tři hodnocené údaje (rychlost cyklu, předzatížení a sledovanou veličinu), tak jsem v programu Origin Professional 6.0 vytvořila trojrozměrné grafy. Na těchto

grafech jsou nádherně viditelné závislosti sledovaných veličin na velikosti předzatížení a rychlosti cyklu.

3.3.2. Charakterizace záznamu

Grafický průběh drcení tablet je možno rozdělit do 2 etap. První etapa probíhá od síly nula k síle předzatížení. Druhá od síly předzatížení k síle rozdrcení tablety.

První etapa se pohybuje od počátku drcení A k přerušení drcení B. Druhá etapa začíná od pokračování drcení C ke konci drcení D. Na daném záznamu je rovněž vidět další parametry procesu. Diferenční dráhu (DD), kterou se rozumí vzdálenost mezi body A a B a diferenční sílu (DF), jako rozdíl naměřených hodnot mezi body B a C, viz. Schéma č.2.

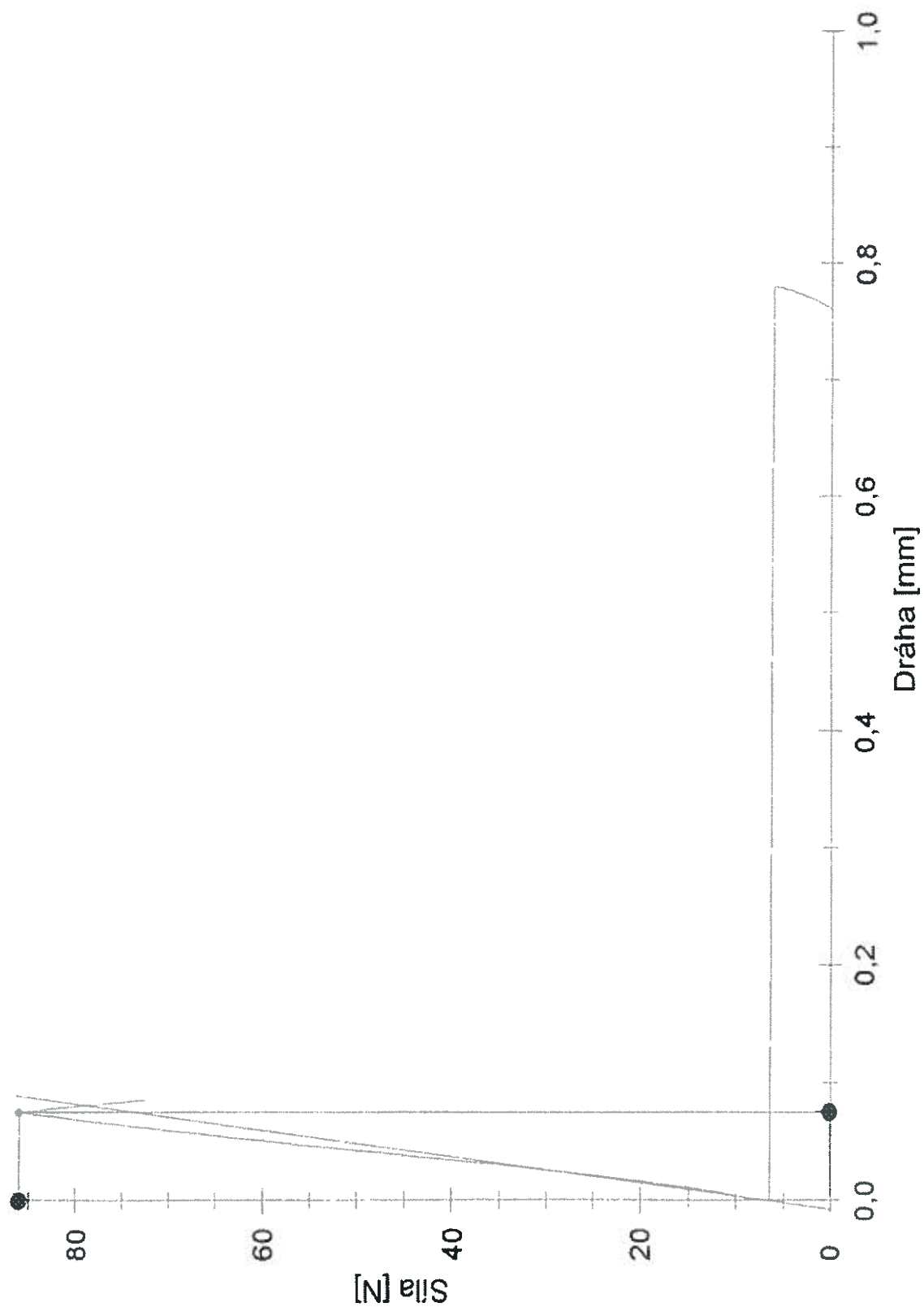


Schéma č. 1: Záznam drtící síla - dráha

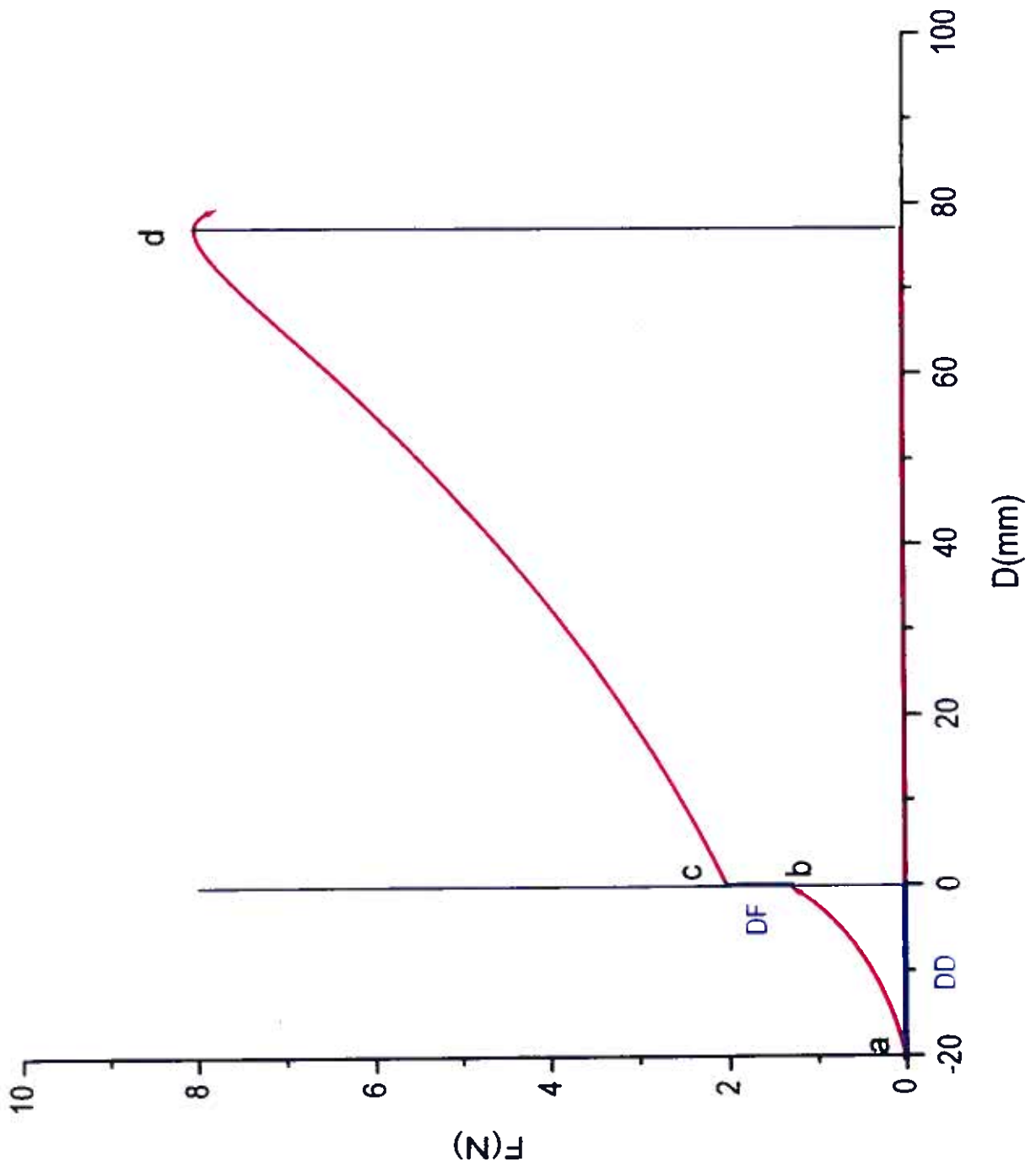


Schéma č. 2: Spojitý graf záznamu měření u diferenční metody

4. TABULKY, GRAFY A SCHÉMATA

4. 1. Vysvětlivky k tabulkám, schémátům a grafům

Ds	=	drtící síla
D	=	dráha
E	=	energie
DF	=	diference sil
DD	=	diference drah
RC	=	rychlost cyklu
PR	=	předzátížení
x	=	průměr
s	=	směrodatná odchylka
N	=	newton
mm/s	=	milimetr za sekundu
mm	=	milimetr
Nmm	=	newton krát milimetr

4. 2. Tabulky

Tabulka č. 1: Hodnoty rychlosti cyklu při předzatižení 0,0001

předzatižení	rychlost cyklu	Ds(N)		D(mm)		E(N/mm)		DF(N)		DD(mm)	
		x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
0,0001	0,1	89,65	11,423	0,104	0,020	4,054	1,136	0,051	0,039	0,0071	0,0121
	0,2	85,25	9,491	0,082	0,018	3,350	0,769	0,553	0,378	0,0138	0,0082
	0,4	76,89	10,382	0,067	0,012	3,015	0,436	0,628	0,398	0,0331	0,0070
	0,6	67,88	5,789	0,036	0,007	2,160	0,450	1,741	0,398	0,0500	0,0018
	0,8	60,56	5,706	0,030	0,032	1,381	1,194	0,935	0,580	0,0660	0,0043

Tabulka č.2: Hodnoty rychlosti cyklu při předzátžení 0,001

předzátžení	rychlost cyklu	Ds(N)		D(mm)		E(Nrmm)		DF(N)		DD(mm)	
		x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
0,001	0,1	90,20	7,655	0,094	0,015	4,019	0,653	0,102	0,055	0,007	0,0023
	0,2	85,22	7,050	0,080	0,013	3,472	0,525	0,511	0,298	0,014	0,0036
	0,4	73,71	5,091	0,048	0,006	2,413	0,265	1,108	0,571	0,0317	0,0014
	0,6	66,01	5,696	0,065	0,046	2,946	1,257	0,969	0,608	0,044	0,0082
	0,8	65,70	1,918	0,022	0,012	1,346	0,673	1,165	0,519	0,066	0,0045

Tabulka č.3: Hodnoty rychlostí cyklu při předzátížení 0,01

předzátížení	rychlost cyklu	Ds(N)		D(mm)		E(Nmm)		DF(N)		DD(mm)	
		x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
0,01	0,1	90,70	6,078	0,091	0,009	3,922	0,535	0,16	0,126	0,007	0,0026
	0,2	85,79	10,888	0,078	0,006	3,497	0,867	0,468	0,240	0,0146	0,0035
	0,4	77,57	7,356	0,055	0,010	2,754	0,448	1,191	0,651	0,0319	0,0011
	0,6	71,72	8,168	0,049	0,020	2,766	0,670	1,147	0,619	0,0495	0,0032
	0,8	64,69	3,738	0,030	0,010	1,802	0,532	0,925	0,513	0,0658	0,0031

Tabulka č.4: Hodnoty rychlostí cyklu při předzatižení 0,1

předzatižení	rychlost cyklu	Ds(N)		D(mm)		E(N/mm)		DF(N)		DD(mm)	
		x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
0,1	0,1	87,14	10,285	0,088	0,016	3,771	0,973	0,228	0,151	0,0128	0,0096
	0,2	86,94	10,377	0,074	0,011	3,624	0,881	0,695	0,254	0,0145	0,0001
	0,4	73,06	8,713	0,058	0,015	2,778	0,653	0,958	0,484	0,0316	0,0012
	0,6	71,83	8,315	0,046	0,011	2,512	0,506	0,998	0,395	0,0490	0,0022
	0,8	68,65	3,614	0,016	0,011	1,059	0,767	1,147	0,389	0,0686	0,0025

Tabulka č.5: Hodnoty rychlostí cyklu při předzatlžení 1,0

předzatlžení	rychlost cyklu	Ds(N)		D(mm)		E(Nmm)		DF(N)		DD(mm)	
		x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
1,0	0,1	92,00	7,639	0,085	0,012	3,965	0,742	0,304	0,163	0,0132	0,0039
	0,2	89,56	10,325	0,076	0,013	3,711	0,963	0,645	0,039	0,1721	0,3222
	0,4	77,93	9,485	0,054	0,008	2,838	0,673	1,019	0,319	0,0366	0,0012
	0,6	66,19	6,377	0,031	0,007	1,818	0,364	1,528	0,713	0,0547	0,0018
	0,8	66,69	2,829	0,015	0,011	0,957	0,694	1,130	0,267	0,0728	0,0024

Tabulka č.6: Hodnoty rychlostí cyklu při předzatižení 2,0

předzatižení	rychlost cyklu	Ds(N)		D(mm)		E(N/mm)		DF(N)		DD(mm)	
		x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
2,0	0,1	87,65	5,982	0,078	0,009	3,667	0,633	0,541	0,240	0,0174	0,0091
	0,2	88,54	9,652	0,070	0,008	3,520	0,752	0,639	0,135	0,1752	0,3208
	0,4	75,13	6,306	0,054	0,015	2,626	0,465	0,923	0,555	0,0357	0,0084
	0,6	70,34	8,450	0,043	0,021	2,212	1,088	1,238	1,174	0,0574	0,0033
	0,8	68,36	8,087	0,026	0,020	1,467	0,973	0,872	0,328	0,0762	0,0031

Tabulka č.7: Hodnoty rychlostí cyklu při předzatižení 3,0

předzatižení	rychlost cyklu	Ds(N)		D(mm)		E(Nmm)		DF(N)		DD(mm)	
		x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
3,0	0,1	90,17	8,780	0,082	0,014	3,948	0,765	0,442	0,186	0,0206	0,0106
	0,2	88,33	11,086	0,073	0,018	3,642	0,903	0,717	0,328	0,1759	0,3205
	0,4	76,62	8,470	0,049	0,005	2,691	0,378	1,121	0,330	0,0420	0,0042
	0,6	65,46	5,880	0,035	0,023	1,862	0,964	1,214	0,781	0,0585	0,0027
	0,8	66,47	7,018	0,021	0,029	1,047	1,163	0,924	0,645	0,0780	0,0051

Tabulka č. 8: Hodnoty rychlosti cyklu při předzatižení 4,0

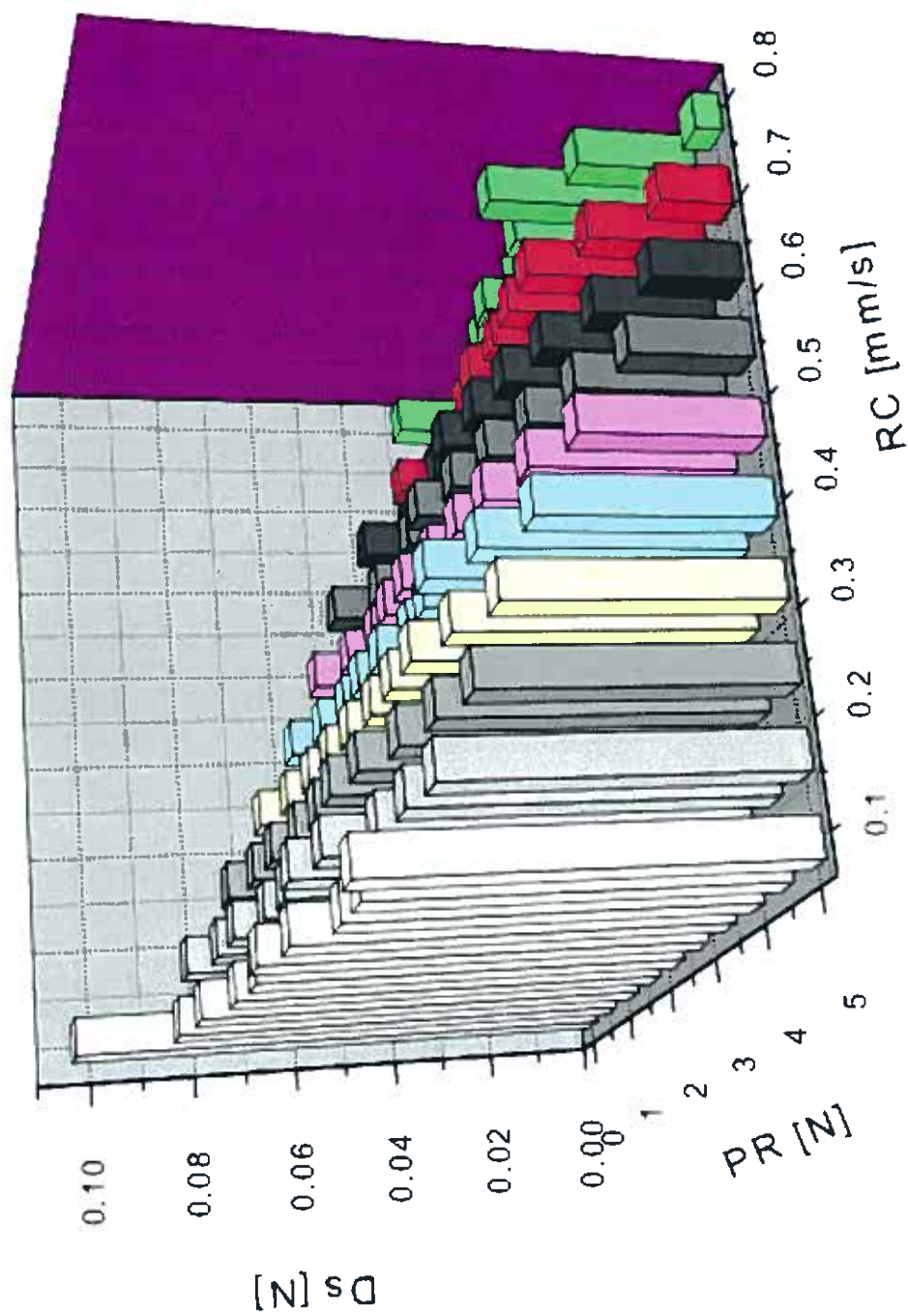
předzatižení	rychlost cyklu	Ds(N)		D(mm)		E(Nmm)		DF(N)		DD(mm)	
		x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
4,0	0,1	85,09	7,359	0,071	0,009	3,378	0,699	0,507	0,217	0,0183	0,0040
	0,2	87,05	10,702	0,061	0,007	3,321	0,667	0,784	0,308	0,1767	0,3200
	0,4	75,15	8,702	0,056	0,029	2,730	0,803	1,133	0,483	0,0463	0,0081
	0,6	67,44	5,280	0,028	0,009	1,681	0,567	1,240	0,594	0,0615	0,0027
	0,8	70,07	5,346	0,038	0,093	1,503	3,155	0,993	0,401	0,0874	0,0217

Tabulka č. 9: Hodnoty rychlostí cyklu při předzatižení 5,0

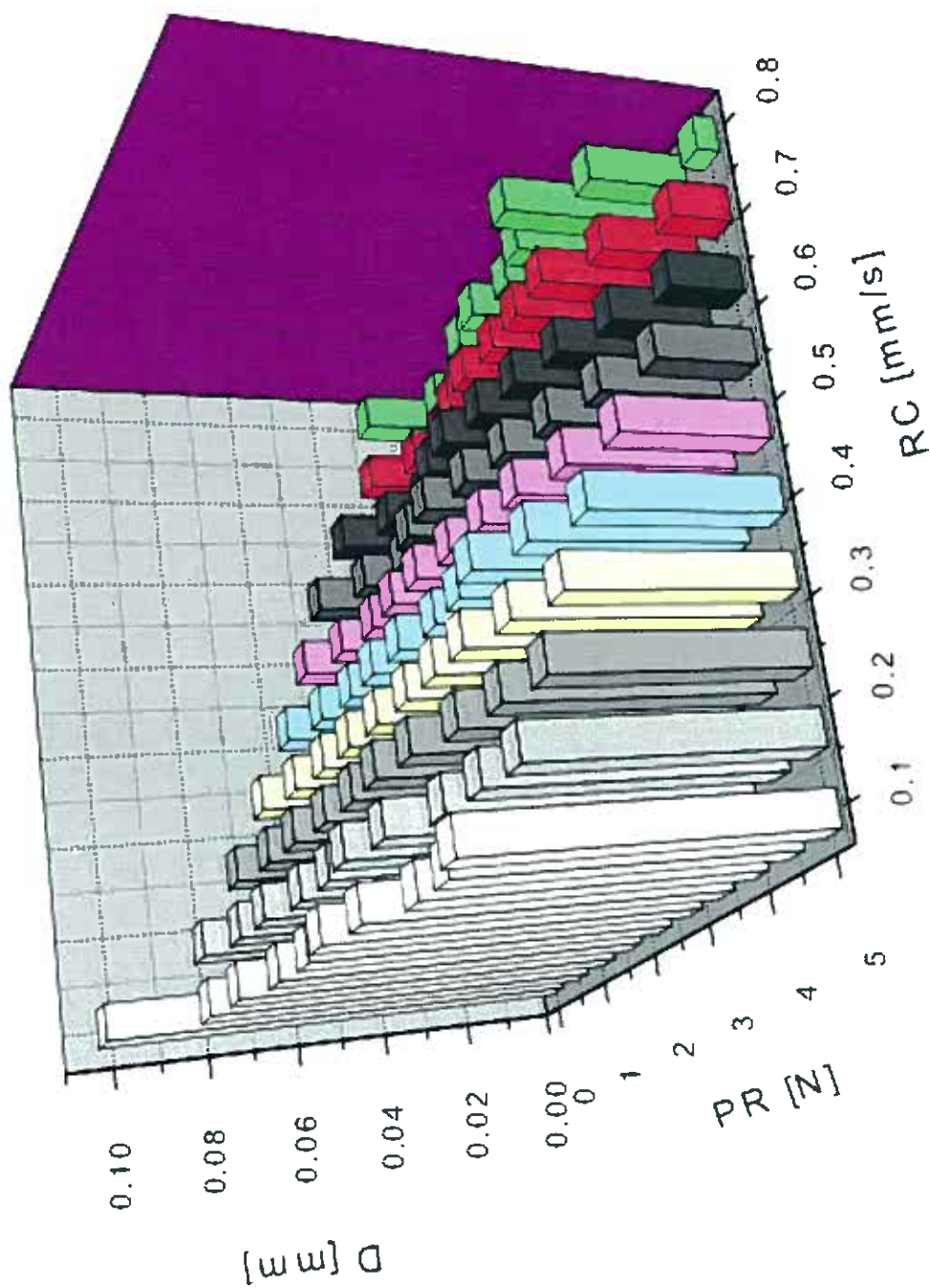
předzatižení	rychlost cyklu	Ds(N)		D(mm)		E(N/mm)		DF(N)		DD(mm)	
		x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
5,0	0,1	92,38	10,526	0,076	0,009	4,089	0,969	0,586	0,184	0,0226	0,0054
	0,2	81,50	6,294	0,058	0,013	2,886	0,600	1,100	0,370	0,1788	0,3190
	0,4	75,36	9,215	0,043	0,013	2,454	0,656	1,043	0,475	0,0472	0,0059
	0,6	67,60	4,057	0,017	0,012	1,117	0,755	1,301	0,218	0,0670	0,0161
	0,8	70,09	5,403	0,005	0,005	0,308	0,209	1,049	0,296	0,0785	0,0103

4. 3. Grafy

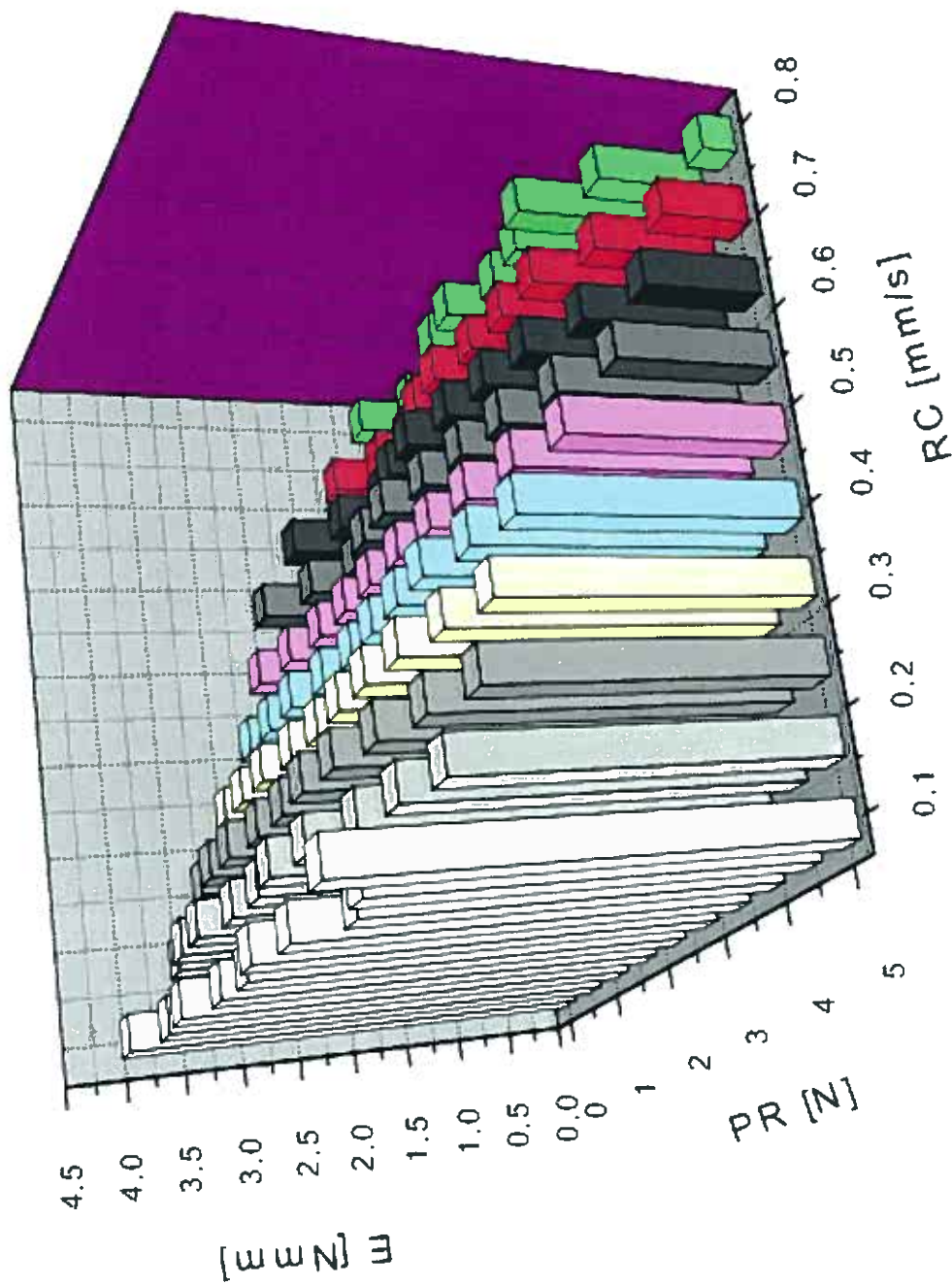
Graf č. 1: Vliv rychlosti cyklu a předzatžení na drtící sílu



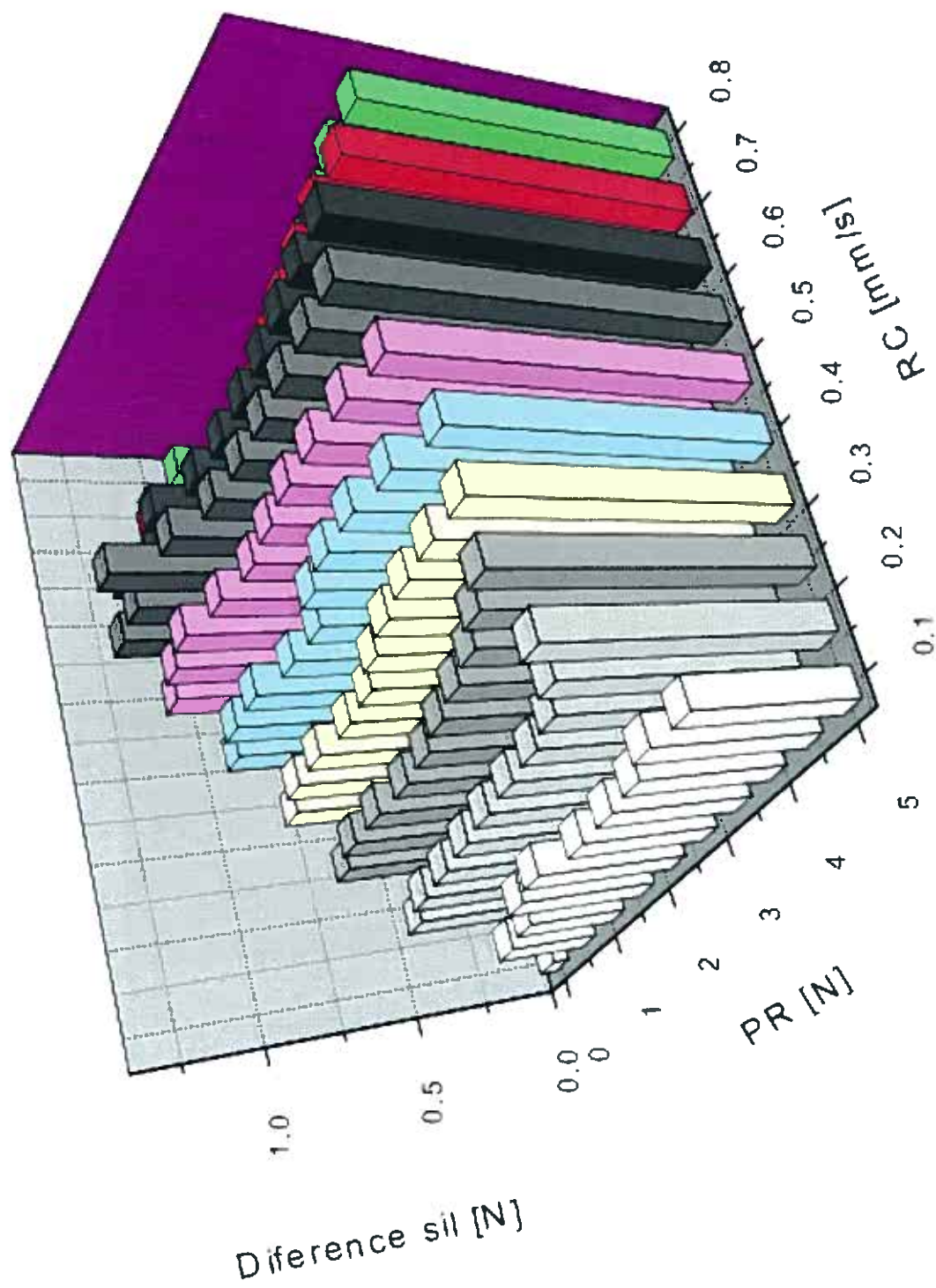
Graf č. 2: Vliv rychlosti cyklu a předzátížení na dráhu.



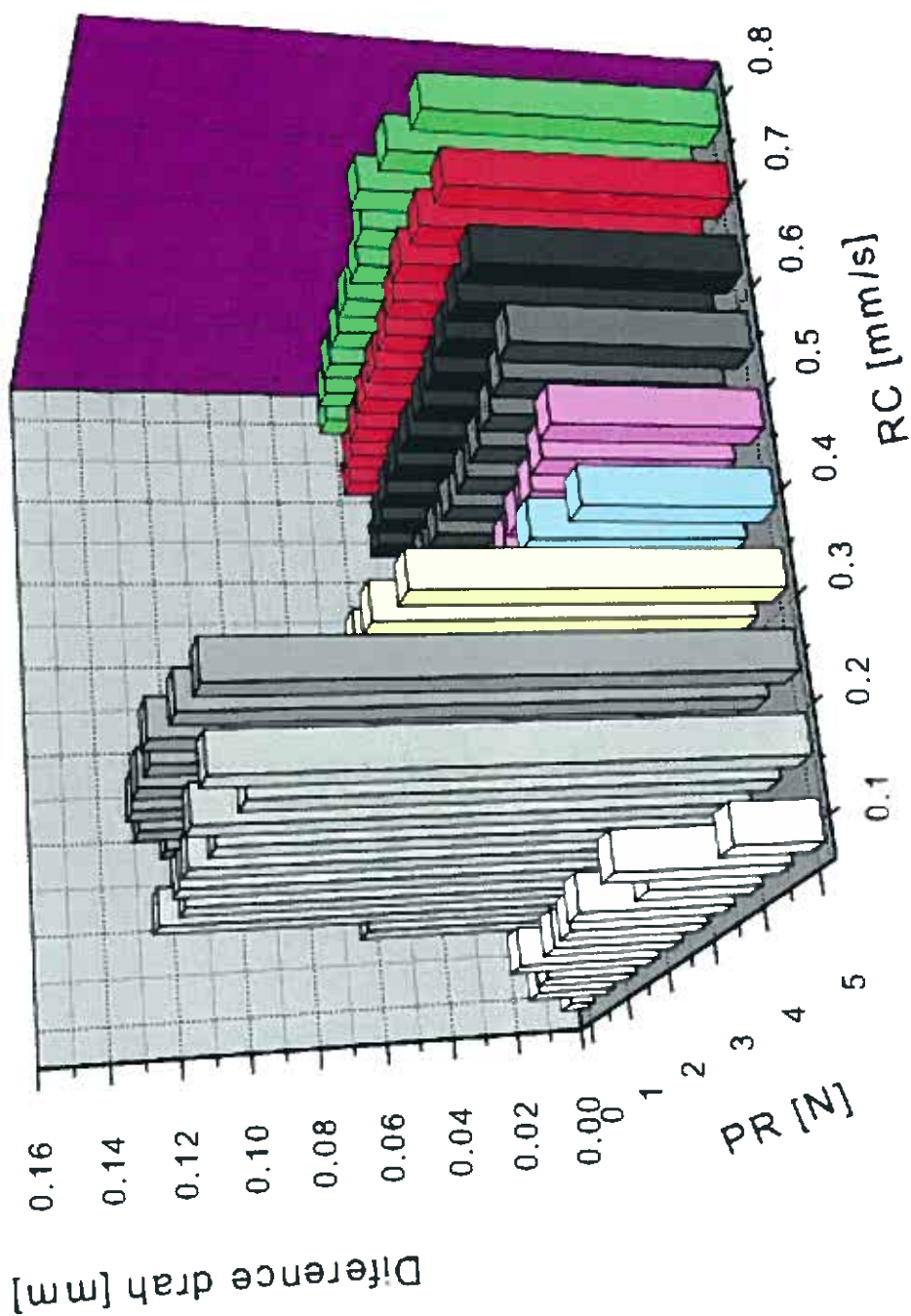
Graf č. 3: Vliv rychlosti cyklu a předzátížení na energii.



Graf č. 4: Vliv rychlosti cyklu a předzatižení na diferenci sil.



Graf č. 5: Vliv rychlosti cyklu a předzátížení na diferenci drah.



4. 4. Schémata

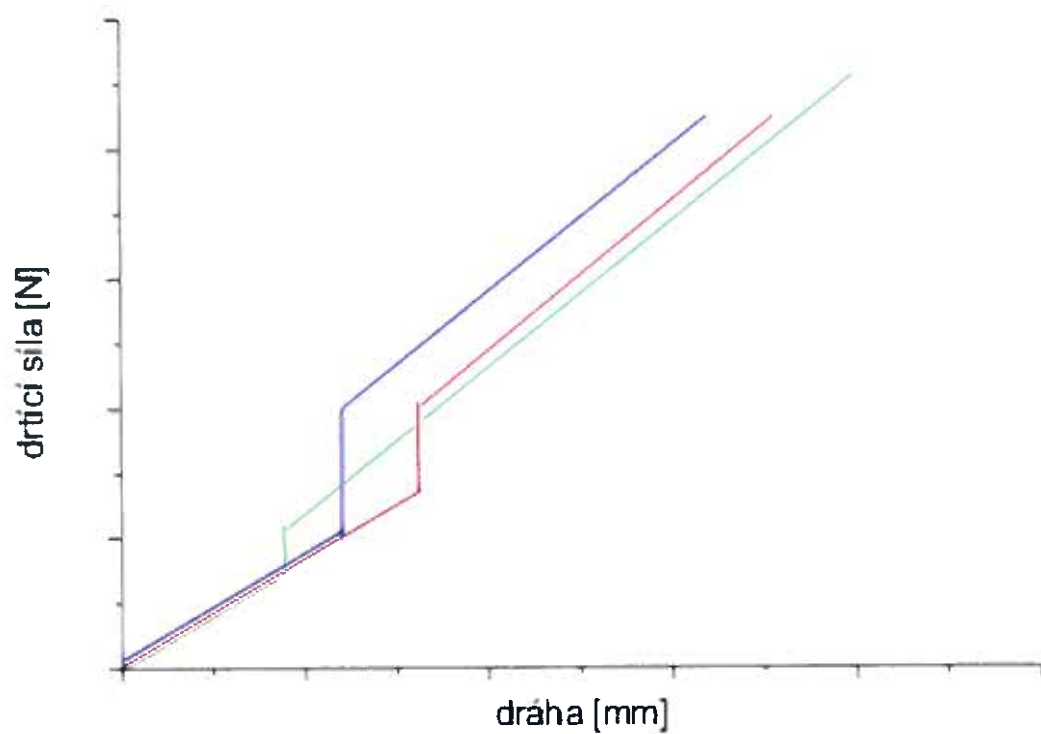


Schéma č. 3: Vliv rychlosti cyklu na celkový průběh cyklu

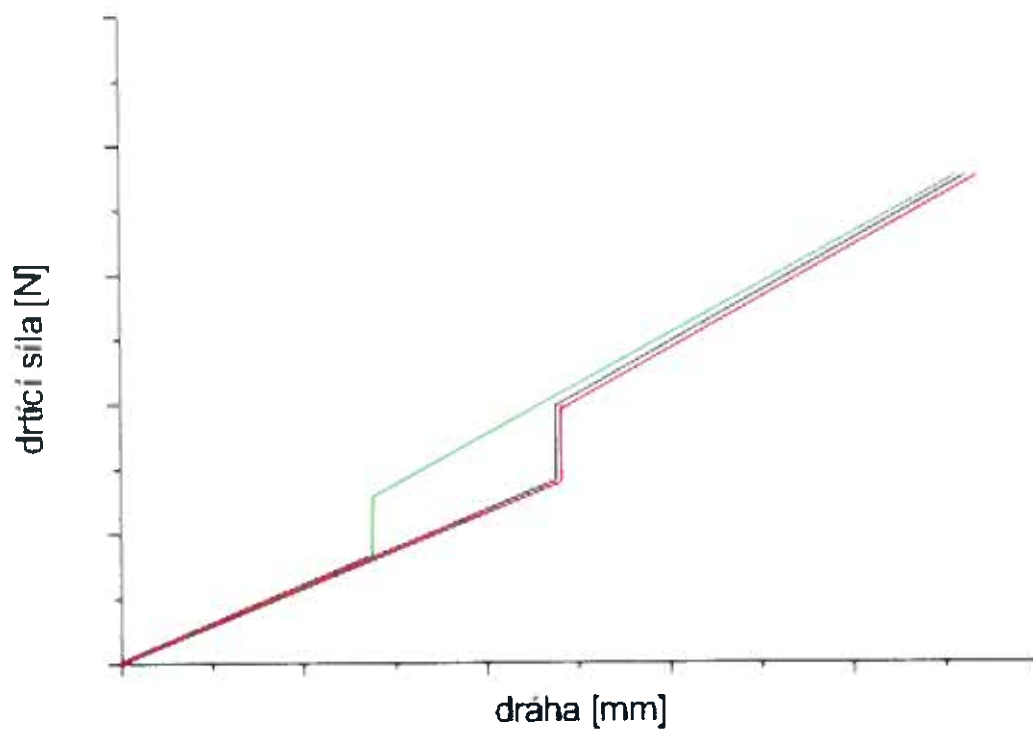


Schéma č. 4: Vliv předzátížení na celkový průběh cyklu pro rychlost cyklu 0,5 – 0,8 mm/s

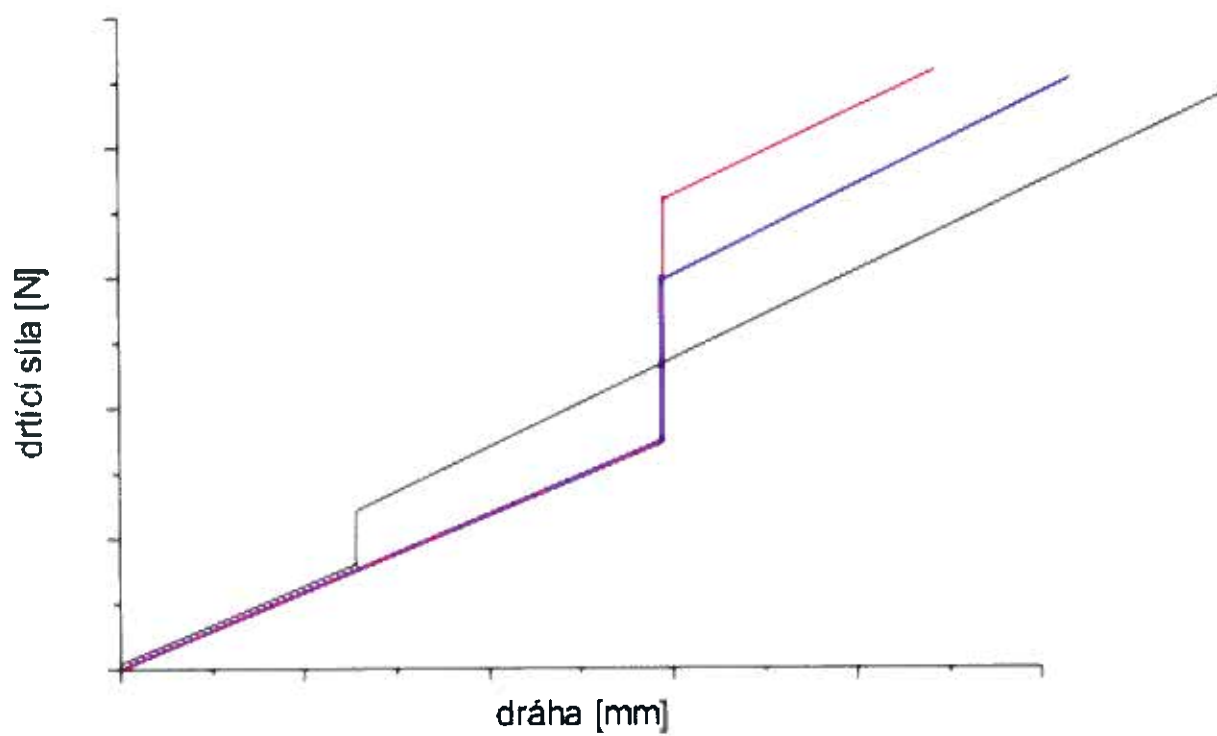


Schéma č. 5: Vliv předzatižení na celkový průběh cyklu pro rychlosti cyklu 0,1 – 0,5 mm/s

5. DISKUSE

5. 1. Vliv rychlosti cyklu a předzatižení na jednotlivé parametry destrukčního procesu

5. 1. 1. Vliv rychlosti cyklu a předzatižení na drtící sílu

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1-9 a na grafu č.1.

Při sledování vlivu rychlosti cyklu na drtící sílu jsem zjistila, že v rozsahu rychlosti cyklu od 0.1 do 0.6 mm/s se drtící síla snižuje.

Při dalším zvyšování rychlosti cyklu, od 0.6 do 0.8 mm/s, se drtící síla nemění nebo se mírně zvyšuje.

Předzatižení nemá vliv na hodnotu drtící síly.

Snižování drtící síly při zvyšování rychlosti cyklu je způsobeno pravděpodobně tím, že vazebné síly mezi částicemi se nestačí reorganizovat a tak dochází rychleji k prasknutí tablety při nižší drtící síle.

S ohledem na to, že od rychlosti cyklu 0.6 mm/s již dochází pouze k mírným změnám, je pro praktické použití vhodná rychlost cyklu od 0.6 mm/s k vyšším rychlostem.

Pokud se jedná o předzatižení, nemá vliv na výšku počátku z toho důvodu, že nulová hodnota drtící síly je určena prvním dotykem trnu s tabletou.

5. 1. 2. Vliv rychlosti cyklu a předzatižení na dráhu

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1-9 a na grafu č. 2.

S rostoucí rychlostí cyklu se dráha snižuje v celém rozsahu. Při vzrůstu předzatižení dochází rovněž k mírnému poklesu dráhy.

Snižování dráhy u rostoucích rychlostí cyklu je způsobeno tím, že k destrukci tablety dochází při nižší síle, tudíž po kratší dráze.

Při hodnocení vlivu předzatížení na dráhu je nutno vyjít ze skutečnosti, že počátek záznamu na ose x, to znamená dráhy, je určen dosažením požadované hodnoty předzatížení.

5. 1. 3. Vliv rychlosti cyklu a předzatížení na energii

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1-9 a na grafu č.3.

Při vzrůstu rychlosti cyklu dochází ke snižování drtící energie. Při vzrůstu předzatížení se energie nemění, respektive pouze u vyššího předzatížení dochází k mírnému poklesu.

Energie se vypočítává z drtící síly a dráhy. Z toho vyplývá vliv drtící síly a předzatížení na energii.

5. 1. 4. Vliv rychlosti cyklu a předzatížení na diferenci sil

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 - 9 a na grafu č. 4.

Při vzrůstu rychlosti cyklu od 0.1 do 0.6 mm/s dochází k vzrůstu difference sil. Při dalším vzrůstu rychlosti cyklu do 0.8 mm/s dochází k mírnému poklesu.

V případě předzatížení, při vzrůstu rychlosti cyklu od 0.1 do 0.5 mm/s s vzrůstem předzatížení dochází k vzrůstu difference sil. V rozsahu rychlostí cyklu od 0.5 do 0.8 mm/s dochází ke stagnaci difference sil.

5.1.5. Vliv rychlosti cyklu a předzatížení na diferenci drah

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1-9 a na grafu č. 5.

V záznamu rychlosti cyklu a difference drah se pravděpodobně projevila chyba. U rychlosti cyklu 0.2 a 0.3. V případě existence této chyby platí, že se vzrůstem rychlosti cyklu se difference drah zvyšuje.

Při vzrůstu předzatížení se od 1 do 4 N zvyšuje difference drah, při dalším vzrůstu k 5 N je průběh lineární.

Zvyšování difference drah s růstem rychlostí cyklu je pravděpodobně způsobeno pozdějším záznamem dosažení hodnoty předzatížení.

S růstem předzatížení se prodlužuje difference drah od počátku k nastavené hodnotě předzatížení.

5. 2. Vliv rychlosti cyklu a předzatižení na celkový průběh cyklu

5. 2. 1. Schéma vlivu rychlosti cyklu na záznam cyklu je uveden na schématu č.3.

Vliv předzatižení v rozsahu rychlostí cyklu 0.1 až 0.5 mm/s je na schématu č. 4. a v rozsahu rychlostí cyklu 0.5 až 0.8 mm/s je na schématu č. 5.

6. ZÁVĚR

1. S růstem rychlostí cyklu:

- drtící síla v rozsahu rychlosti cyklu od 0.1 do 0.6 mm/s klesá, při dalším vzrůstu rychlostí cyklu do 0.6 do 0.8 mm/s se nemění nebo jen mírně stoupá
- dráha v celém rozsahu klesá
- energie klesá
- diference sil od rychlosti cyklu 0,1 k 0.6 mm/s roste a od 0.6 do 0.8 mm/s mírně klesá
- diference drah stoupá v celém rozsahu

2. S růstem předzatížení:

- drtící síla se nemění
- dráha mírně klesá
- energie se nemění u rychlostí cyklu od 0.1 do 0.6 mm/s . U rychlostí cyklu 0.7 a 0.8 mm/s s předzatížením 3,5 mírně klesá
- diference sil v rozsahu rychlostí cyklu 0.1 až 0.5 mm/s mírně stoupá. Od 0.5 do 0.8 mm/s se nemění.
- diference drah stoupá u předzatížení 1.0 až 4.0 N roste, od předzatížení 4.0 N se nemění.

3. Pro měření mechanické odolnosti tablet na přístroji T1 – FRO je vhodné nastavení rychlosti cyklu 0.6 mm/s a vyšší. Jako vhodné předzatížení se zdá hodnota 0.1N

7. LITERATURA

1. Český lékopis 2002, 1. Díl, Praha, Grada 2002, s. 1083 – 1103
2. Český lékopis 2002, 2. Díl, Praha, Grada 2002, s. 1236 – 1241
3. Chalabala M. at al.: Technologie léků 1. Vyd., Praha, Galén 1997, s. 425
4. Doc. RNDr. Milan Řehula, přednášky zrněné prášky, 2005
5. Český lékopis 2002, 1.díl, Praha, Grada 2002, s. 491 – 495.
6. Wade A., Weller J.P.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. London, The pharmaceutical Press 1994.
7. Akazawa T.: R.I.L.E.M. Bull., 16, 1953, s. 11. In: Alderborn G., Nyström Ch.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, New York, Marcel Dekker 1995, s. 189 – 190.
8. Fell J.T., Newton J.M.: J. Pharm. Sci., 59, 1970, s. 688.
9. Earnshaw R., Smith D.C.: Austral. Dental J., 11, 1966, s. 415. In: Alderborn G., Nyström Ch.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology. New York, Marcel Dekker 1995, s. 189-190
10. Den Hartog,,: Advanced strenght of materials. New York, McGraw - Hill 1952
11. Rudnick A., Hunter A.R., Holden F.C.: Mater. Res. Stand., 3, 1963. In: Alderborn G., Nyström Ch.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, New York, Marcel Dekker, s. 189 – 190
12. Peltier R.: R.I.L.E.M Bull., 19, 1954, s. 33. In: Alderborn G., Nyström Ch.: Pharmaceutical Powder Comp. Technology, New York, Marcel Dekker 1995, s. 189 – 190
13. Newton J.M., Stanley P., Tan, C.S.: J. Pharm. Pharmacol., 29 (suppl.) 1970, s. 40
14. Mitchell N. B.: Mater. Res. Stand., 1. 1961, s. 780
15. Rees J.E., Persey J. A., Cole E.T.: J. Pharm. Pharmacol., 22 (suppl.), 1970, s. 65
16. Newton J. M., Rowley G., Fell J.T.: J. Pharm. Pharmacol., 24 (suppl.) 1972, s.503
17. Addinall E., Hacket P.. Civil Eng. Pub. Works Rev., 59, 1964, s. 1250. In: Alderborn G., Nyström Ch.: Pharm. Powder Compaction Technology, New York, Marcel Dekker 1995, s. 189 – 190.
18. Řehula M.: Kurz pro kvalifikované osoby výrobců léčivých přípravků – Tuhé lékové formy. Praha, IPVZ 2002. s. 1.