

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Hodnocení doby rozpadu tablet obsahujících theofylin

Evaluation of disintegration time of tablets containing  
theophylline

HRADEC KRÁLOVÉ, 2015

Soňa Brtnová

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové dne 11. 5. 2015

Soňa Brtnová

## **Poděkování**

Tímto bych chtěla poděkovat vedoucí diplomové práce Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. a hlavně konzultantovi Mgr. Pavlu Ondrejčkovi za odborné vedení, cenné připomínky a pomoc při vypracování diplomové práce.

Dále děkuji paní Lence Svobodové za ochotu a pomoc při realizaci mé práce.

# Obsah

<b>1</b>	<b>Abstrakt</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Zadání</b> .....	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Úvod</b> .....	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>Teoretická část</b> .....	<b>10</b>
<b>5.1</b>	<b>Charakterizace použitých látek</b> .....	<b>10</b>
5.1.1	Plniva.....	10
5.1.1.1	Mikrokrytalická celuloza .....	11
5.1.1.2	Laktosa.....	14
5.1.1.3	Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát .....	16
5.1.1.4	Hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát .....	18
5.1.2	Stearan hořečnatý .....	19
5.1.3	Theofylin .....	21
<b>5.2</b>	<b>Tablety jako léková forma</b> .....	<b>22</b>
<b>5.3</b>	<b>Přímé lisování</b> .....	<b>24</b>
<b>5.4</b>	<b>Hodnocení lisovacího procesu</b> .....	<b>25</b>
<b>5.5</b>	<b>Rozpad tablet</b> .....	<b>26</b>
<b>6</b>	<b>Experimentální část</b> .....	<b>30</b>
<b>6.1</b>	<b>Použité suroviny</b> .....	<b>30</b>
<b>6.2</b>	<b>Použité přístroje</b> .....	<b>31</b>
<b>6.3</b>	<b>Postup práce</b> .....	<b>32</b>
6.3.1	Příprava tabletoviny.....	32
6.3.2	Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu .....	34
6.3.3	Měření doby rozpadu tablet .....	37
6.3.4	Statistické zpracování výsledků.....	38
<b>7</b>	<b>Výsledky</b> .....	<b>39</b>
7.1	Vysvětlivky k tabulkám a grafům .....	39
<b>8</b>	<b>Diskuse</b> .....	<b>53</b>

<b>8.1</b>	<b>Hodnocení lisování záznamem síla-dráha.....</b>	<b>53</b>
<b>8.2</b>	<b>Hodnocení doby rozpadu tablet.....</b>	<b>57</b>
<b>9</b>	<b>Závěry .....</b>	<b>59</b>
<b>10</b>	<b>Použitá literatura .....</b>	<b>60</b>

# 1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technologie

Vedoucí práce: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Konzultant: Mgr. Pavel Ondrejček

Posluchač: Soňa Brtnová

Název diplomové práce: Hodnocení doby rozpadu tablet obsahujících theofylin

V této práci byl sledován vliv použitých plniv na energetický profil lisování a především vliv na dobu rozpadu tablet s theofylinem jako modelovým léčivem. Celkem byla hodnocena čtyři plniva - mikrokrytalická celuloza Comprecel 102, laktosa SpheroLac 100, hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A150 a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160. Tablety obsahovaly vždy různý poměr dvou plniv, theofylin jako modelové léčivo a kluznou látku stearan hořečnatý.

Tablety byly lisovány stejnou lisovací silou 10 kN. Hodnotil se záznam síla-dráha za využití jednotlivých energií lisovacího procesu. Comprecel 102 dokázal nejvíce ovlivnit parametry lisovacího procesu. Ze zjištěných výsledků vyplývá, že není možné zaměnit Di-Cafos D160 a Di-Cafos A150 ve směsích. Dále bylo zjištěno, že SpheroLac 100 s Di-Cafosem D160 vykazují podobné chování.

Doba rozpadu tablet je ve velké míře závislá na použitých plnivech. Tablety obsahující od 20 % do 40 % Comprecelu 102 se velmi rychle rozpadaly. U tablet lisovaných z těchto směsí došlo k rozpadu do tří minut. Větší množství Comprecelu 102 naopak znamenalo výraznější prodloužení doby rozpadu. Pokles koncentrace SpheroLacu 100 ve směsi s Di-Cafosem D160 a Di-Cafosem A150 vykazoval delší dobu rozpadu. Ve vysokých koncentracích Di-Cafosu D160 a Di-Cafosu A150 se tablety nerozpadaly ani po 40 minutách.

## 2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Thesis supervisor: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Consultant: Mgr. Pavel Ondrejček

Student: Soňa Brtnová

Title of Thesis: Evaluation of disintegration time of tablets containing theophylline

The influence of used fillers on energetic profile of compression, especially influence on disintegration time of tablets with theophylline as a model drug, was studied in this thesis. Four tablet fillers were studied – microcrystalline cellulose Comprecel 102, lactose SpheroLac 100, calcium hydrogen phosphate anhydrous Di-Cafos A150 and calcium hydrogen phosphate dihydrate Di-Cafos D160. Tablets contained different proportion of two fillers, theophylline as a model drug and lubricant magnesium stearate.

Tablets were compressed by the same compaction force 10 kN. The force-displacement record was evaluated using the particular energies of compaction process. Parameters of compaction process were influenced mostly by Comprecel 102. According to results there is no possibility to replace Di-Cafos D160 with Di-Cafos A150 in the mixtures. It was also found that SpheroLac 100 and Di-Cafos D160 shows similar behavior.

Time of disintegration of tablets is mostly dependent on the used fillers. Tablets containing from 20 % to 40 % Comprecel 102 disintegrated very quickly within three minutes. On the contrary, higher amount of Comprecel 102 caused prolonging of disintegration time. Decrease in the concentration of SpheroLac 100 in the compound with Di-Cafos D160 and Di-Cafos A150 caused significant prolongation of disintegration time. Tablets containing high concentrations of Di-Cafos D160 and Di-Cafos A150 did not disintegrate even after 40 minutes.

### 3 Zadání

Práce je zaměřena na porovnání vlastností lisovaných tablet z různých plniv - mikrokryalické celulosy Comprecel 102, laktosy SpheroLac 100, hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu Di-Cafos A150 a hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu Di-Cafos D160 - smísených v různých poměrech spolu s theofylinem a stearanem hořečnatým.

Cílem této práce je vyhodnotit lisovací proces tablet pomocí záznamu síla-dráha. Hlavním úkolem je ale určit dobu rozpadu tablet v závislosti na druhu a koncentraci použitých plniv.



## 4 Úvod

Výzkumný kolektiv katedry farmaceutické technologie se již delší dobu mimo jiné zabývá hodnocením lisovatelnosti farmaceutických materiálů a vlastností lisovaných tablet. Výsledky hodnocení průběhu lisování a stejně tak i výsledky hodnocení doby rozpadu lisovaných tablet jsou velmi důležité při formulaci nových farmaceutických přípravků.

Přímé lisování je jedním ze základních typů výroby tablet. Pomocné látky a účinná látka se mísí dohromady za vzniku homogenní směsi, která se následně lisuje bez předchozí granulace. Výhody přímého lisování spočívají v menším množství použitých pomocných látek a také v menší energetické a časové náročnosti.<sup>1</sup>

Lisování tablet bez předchozí granulace má ovšem větší nároky na vlastnosti a kvalitu použitých pomocných látek, a to hlavně plniv. Pomocí záznamu síla-dráha a z energetického profilu lisování tablet můžeme snadno popsat chování a vlastnosti jednotlivých plniv. Další vlastnosti můžeme zjistit z doby rozpadu tablet. Toto měření probíhá za lékopisem stanovených podmínek.

## 5 Teoretická část

### 5.1 Charakterizace použitých látek

#### 5.1.1 Plniva

Plniva jsou indiferentní pomocné látky, které zvyšují objem a hmotnost tablety. Mnoho léčivých látek se dávkuje pod 100 mg, což je nejnižší hranice pro technologické zpracování a možnou manipulaci při užívání. Plniva mají i řadu dalších funkcí, které pozitivně ovlivňují vlastnosti výlisku. Zlepšuje se lisovatelnost tabletoviny a rozpad tablet. <sup>2</sup> Před lisováním se musí všechny složky tabletoviny vždy důkladně smísit a v některých případech musí projít procesem vlhké granulace pro lepší lisovatelnost. <sup>1</sup>

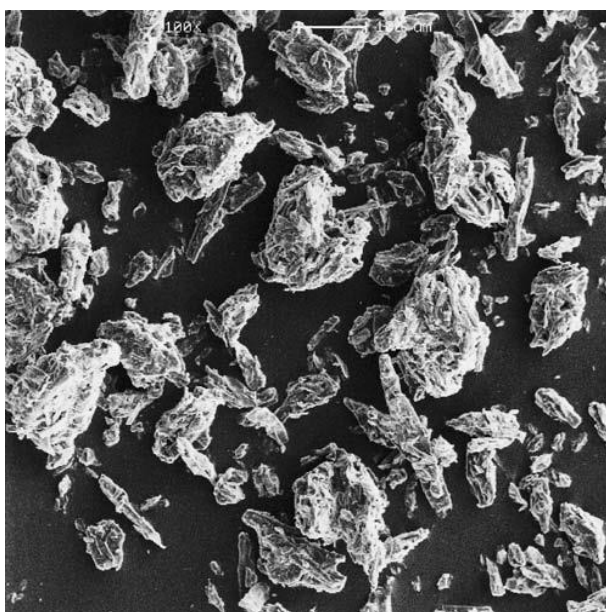
Rozdíl mezi plnivou a suchými pojivy není vždy absolutní. Protože plniva mohou mít vlastnosti pojiv a naopak, setkáváme se často s pojmem „filler-binder“. Srovnání však můžeme provést měřením vazebné kapacity. Je to nejvyšší množství účinné látky, které se dá lisovat po přidání plniva nebo pojiva. Pojiva mají daleko větší vazebnou kapacitu než plniva. Vazebná kapacita vždy záleží na užití účinné látce. <sup>3</sup> Méně než 20 % materiálů ve farmácii má tak dobré vlastnosti, aby se daly zpracovat metodou přímého lisování bez dalších pomocných látek. Proto se musí mísit s dalšími pomocnými látkami, aby byla zajištěna výroba tablet optimálních vlastností. <sup>4</sup>

Mezi pomocné látky, které mají vlastnosti plniv a zároveň pojiv, patří mikrokrytalická celulóza, bezvodá laktosa, sprejově sušená laktosa a fosforečnan vápenatý. Jedná se o běžné látky, které musí být při výrobě upravovány tak, aby měly vhodné tokové vlastnosti a dobrou lisovatelnost. Výběr plniva ovlivňuje mnoho faktorů. Mezi základní faktory se řadí velikost a tvar částic, rozpustnost a sypná hustota. V neposlední řadě se dává důraz i na cenovou dostupnost. <sup>1</sup>

### 5.1.1.1 Mikrokrytalická celuloza

Celulosu tvoří řetězce glukosových jednotek spojených  $\beta(1-4)$  vazbou. Stupeň polymerace celulosy pro farmaceutické účely bývá až 9000. Jednotlivé makromolekulární řetězce drží pospolu v jedné rovině díky silným vodíkovým vazbám. Přírodní celuloza má vláknitou strukturu. Depolymeruje se na kratší řetězce pomocí hydrolýzy, která spíše probíhá na amorfních částech než na částech krystalických.<sup>1</sup>

Mikrokrytalická celuloza se vyrábí kyselou hydrolýzou  $\alpha$ -celulosy získané nejčastěji ze dřeva.<sup>2</sup> Od přírodní celulosy, která má 5000 až 9000 glukosových jednotek, se mikrokrytalická celuloza liší tím, že obsahuje maximálně 350 glukosových jednotek.<sup>1</sup> Po hydrolýze celulosy se neutralizovaná vodná kaše sprejově suší. Komerční přípravky využívají různé podmínky sprejového sušení k vytvoření aglomerátů mikrokrytalické celulosy o různé velikosti a vlhkosti (obrázek č. 5.1).<sup>5</sup> Částice menší než 50  $\mu\text{m}$  získáváme následným mletím.<sup>1</sup>



Obrázek č. 5.1: Mikrokrytalická celuloza, zvětšení 100x<sup>cit.6</sup>

Změnou podmínek výroby je možné vyrobit mikrokrytalickou celulosu různých vlastností (tabulka č. 5.1). Ovlivnit se dá velikost částic, vlhkost, zdánlivá hustota a tokové vlastnosti. Obsah vlhkosti může mít negativní dopad na pevnost tablet.<sup>2</sup> Bylo

zjištěno, že vlastnosti mikrokrystalické celulosy nejsou závislé na stupni polymerace, ale na metodě výroby a použitém surovém materiálu. <sup>1</sup> Mikrokrystalická celuloza bývá zastoupena u dobře lisovatelných léčiv ve 20 až 40 %. K obtížně lisovatelným léčivům se musí přidávat až 60 % mikrokrystalické celulosy. <sup>2</sup> Je široce užívanou pomocnou látkou ve výrobě léčiv metodou vlhké granulace i metodou přímého lisování. Nejenom že má výborné pojivové vlastnosti, dokonce zajišťuje i funkci mazadla a rozvolňovadla. Je netoxická, neinteraguje s léčivem, nesnese pouze silná oxidační činidla. Protože je hygroskopická, měla by se uchovávat v dobře uzavřených nádobách. <sup>6</sup>

Tabulka č. 5.1: Druhy mikrokrystalické celulosy Avicel <sup>7</sup>

	<b>Název produktu</b>	<b>Velikost částic[μm]</b>	<b>Sypná hustota [g/cm<sup>3</sup>]</b>	<b>Obsah vlhkosti [%]</b>
<b>Válcové sušení</b>	Avicel DG	45	0.25 - 0.40	< 5.0
<b>Vlhká granulace</b>	Avicel PH-101	50	0.26 - 0.31	3.0 - 5.0
<b>Přímé lisování</b>	Avicel PH-102	100	0.28 - 0.33	3.0 - 5.0
	Avicel HFE-102	100	0.28 - 0.33	< 5.0
<b>Vyšší stlačitelnost</b>	Avicel PH-105	20	0.20 - 0.30	< 5.0
<b>Lepší tokové vlastnosti</b>	Avicel PH-102 SCG	150	0.28 - 0.34	3.0 - 5.0
	Avicel PH-200	180	0.29 - 0.36	2.0 - 5.0
<b>Vysoká hustota</b>	Avicel PH-301	50	0.34 - 0.45	3.0 - 5.0
	Avicel PH-302	100	0.35 - 0.46	3.0 - 5.0
<b>Nízká vlhkost</b>	Avicel PH-103	50	0.26 - 0.31	< 3
	Avicel PH-113	50	0.27 - 0.34	< 2
	Avicel PH-112	100	0.28 - 0.34	< 1.5
	Avicel PH-200 LM	180	0.30 - 0.38	< 1.5
<b>Lepší chuťové vlastnosti</b>	Avicel CE-15	75	Neuvedeno	< 8

Mikrokrystalická celulóza byla poprvé připravena roku 1955 Batistou a Smithem. Později dostala obchodní název Avicel. V roce 1964 firma FCM Corporation představila Avicel farmaceutickému průmyslu jako látku pro přímé lisování tablet. Nyní je nezastupitelnou pomocnou látkou a vyrábí ji mnoho firem. Je považována za jedno z nejlepších pojiv. Plasticita, nízká objemová hmotnost, velký povrch a hygroskopičnost vysvětlují jedinečné vazebné schopnosti.<sup>5</sup>

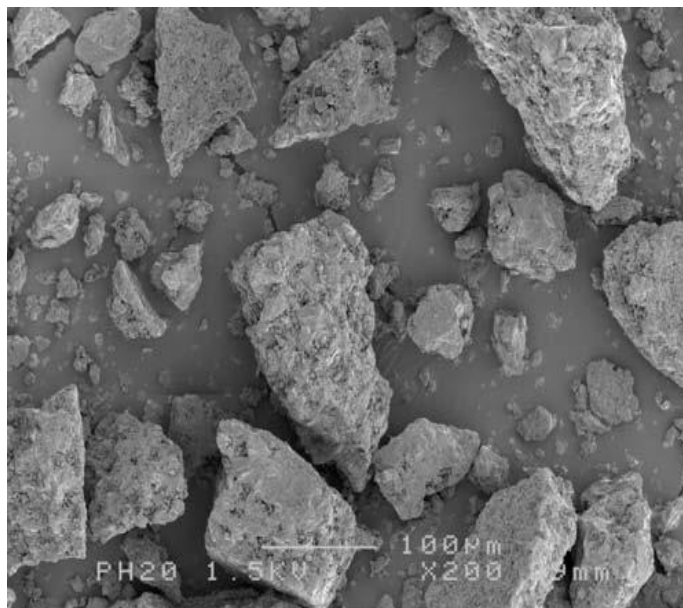
V experimentální části byla použita mikrokrystalická celulóza Comprecel 102.

### 5.1.1.2 Laktosa

Laktosa neboli mléčný cukr je přírodní disacharid získávaný z kravského mléka. To obsahuje přibližně 4,6 % laktosy. Laktosa se skládá z jednotek glukosy a galaktosy, které existují v krystalické  $\alpha$  a  $\beta$  formě nebo ve formě amorfní.  $\alpha$ -laktosa se vyskytuje jako monohydrát a anhydrát,  $\beta$ -laktosa jen jako anhydrát. Kvůli rozdílnému chování každé z těchto látek se často mísí pro dosažení optimálních vlastností při výrobě tablet.<sup>8</sup>

Za bezvodou laktosu se primárně považuje  $\beta$ -laktosa, dále pak směs  $\beta$ -laktosy a  $\alpha$ -laktosy. Komerčně jsou dostupné spousty druhů směsí, které se skládají ze 70-80 % bezvodé  $\beta$ -laktosy a 20-30 %  $\alpha$ -laktosy.<sup>9</sup> Chování těchto dvou forem během lisování je odlišné. Bezvodá  $\beta$ -laktosa má výrazně lepší lisovací vlastnosti. Připisováno je to zejména nepravidelnému povrchu částic, které mají vyšší tendenci ke zlomům a tím větší schopnost vázat se mezi sebou.<sup>10</sup>

Bezvodá laktosa je široce užívaná v přímém lisování a jako plnivo a pojivo v tabletách i tvrdých želatinových tobolkách. Jelikož neobsahuje vodu, je kompatibilní i s látkami citlivými na vlhkost. Vyskytuje se jako bílý až téměř bílý prášek nebo jako malé krystalické částice (obrázek č. 5.2). Laktosa je náchylná k plísním při vzdušné vlhkosti nad 80 %. Své zbarvení může měnit do hněda. To je urychleno špatným skladováním, zejména vysokou teplotou a vlhkostí. Měla by být proto uchovávána v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. Laktosa není kompatibilní se silnými oxidanty. U osob, kterým chybí enzym laktáza, se vyskytuje laktosová intolerance, projevující se až při požití většího množství.<sup>9</sup>



Obrázek č. 5.2: Bezvodá laktosa, zvětšení 200x <sup>cit.9</sup>

Výroba bezvodé laktosy spočívá ve válcovém sušení roztoku laktosy při teplotě 93,5 °C. Výsledný produkt se poté mele a prosévá. Speciálními sušícími technikami jsme schopni vytvořit  $\alpha$ -laktosu nestabilní a hygroskopickou nebo laktosu stabilní s výhodnými lisovacími vlastnostmi. <sup>9</sup> Další zpracování bezvodé laktosy sebou nese určité problémy. Při vlhké granulaci má laktosa tendenci vázat do své struktury vodu. Studie, provedená Shahem a kolektivem, <sup>11</sup> se zabývala přeměnou bezvodé laktosy na monohydrát během vlhké granulace a její vliv na skladnost. Hledal se způsob, jak zabránit nebo alespoň omezit této nechtěné přeměně. Stanovení provedená s přidáním mikrokrystalické celulosy neměly ovšem žádný efekt ve snížení přeměně. Určitý výsledek přineslo až snížení množství vody, jako činidla použitého při granulaci a zkrácení doby sušení. <sup>10</sup> Další možný způsob výroby bezvodé laktosy je vysoušení monohydrátu zahřátým ethanolem. Bezvodá laktosa má poté menší objem a setřesnou hustotu. Tokové vlastnosti se zlepšují a zvětšuje se povrch částic. <sup>11</sup>

Hojně používaným plnivem je i laktosa monohydrát. Tablety, kapsle a v omezené míře i lyofilizované produkty a kojenecké výživy se vyrábí právě z monohydrátu. Nejen vzhledově, ale i stabilitou se velmi podobá anhydátu. Laktosa monohydrát není kompatibilní s aminokyselinami, aminofylinem, amfetaminem a lisinopilem. <sup>9</sup>

$\alpha$ -laktosa monohydrát se vyrábí krystalizací přesyceného roztoku při teplotě nižší než 93,5 °C. Vznikají krystaly různých tvarů, které jsou závislé na metodě výroby. Pro přímé lisování se vyrábí pomocí sprejového sušení nebo metodou aglomerace (granulace). Díky tomu je na trhu mnoho druhů monohydrátu laktosy různých vlastností.<sup>9</sup>

V experimentální části byl testován SpheroLac 100 (obrázek č. 5.3). Je to monohydrát  $\alpha$ -laktosy, který se metodou síťování rozdělil na velikostní frakce o velikosti kolem 100  $\mu\text{m}$ . Síťovaná laktosa se skládá z monokrystalů a aglomerátů, které mají vynikající tokové vlastnosti.<sup>12</sup>



Obrázek č. 5.3: SpheroLac 100<sup>cit.12</sup>

### 5.1.1.3 Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát

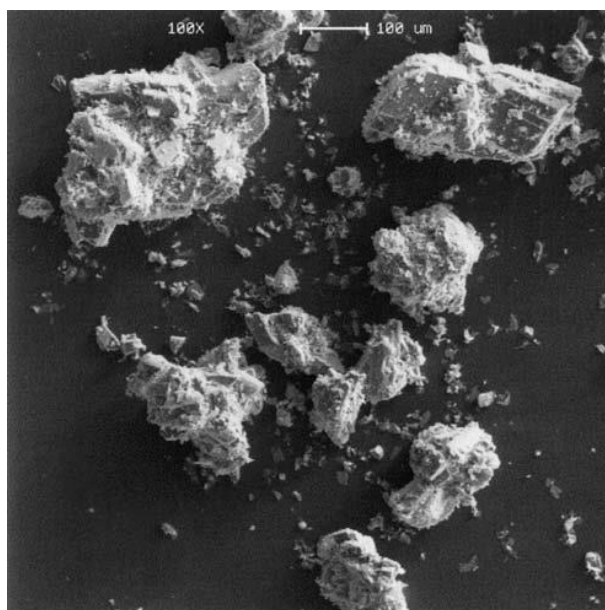
Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát se vyskytuje ve formě bílého prášku (obrázek č. 5.4). Je bez chuti a zápachu. Hojně se využívá nejen jako pomocná látka při výrobě tablet, ale i jako zdroj vápníku a fosforu ve výživových doplncích. Má dobré tokové vlastnosti a je lehce stlačitelný při lisování. Nevýhodou je, že má abrazivní



vlastnosti při lisovacím procesu, proto se k němu musí přidávat kluzná látka. Ta zaujímá asi 1 % hmotnosti tabletoviny. Mezi nejčastěji užívané kluzné látky patří stearyl fumarát sodný a stearan hořečnatý.<sup>13</sup>

Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát je stálý při pokojové teplotě a není hygrokopický. Při změně podmínek jako je vlhkost a teplota, může dojít ke ztrátě krystalicky vázané vody a to už při teplotě 108 °C. Měl by být proto skladován v dobře uzavřené nádobě v chladu a suchu. Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát se chová alkalicky, neměl by se tedy přidávat k látkám citlivým na alkalické pH. Mezi další látky, které s ním nejsou kompatibilní, patří tetracyklinivá antibiotika, kyselina acetylsalicylová, indometacin, aspartam, ampicilin a erythromycin.<sup>13</sup>

Výroba spočívá v neutralizační reakci kyseliny fosforečné a hydroxidu vápenatého. Z vodné suspenze se poté získává sušením. Vznikají hrubé částice, které se melou na jemnější částice.<sup>13</sup>



Obrázek č. 5.4: Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, zvětšení 100x<sup>cit.13</sup>

Hydrofilní povaha pojiva a vysoká porozita výlisků zapříčiňují rychlou penetraci tekutin dovnitř tablet. I přes rychlou a úplnou penetraci vody se tablety z hydrogenfosforečnanu vápenatého rozpadají velmi pomalu. To je způsobeno malou relativní rozpustností a nevyvinutím dostatečných desintegračních sil. Je proto

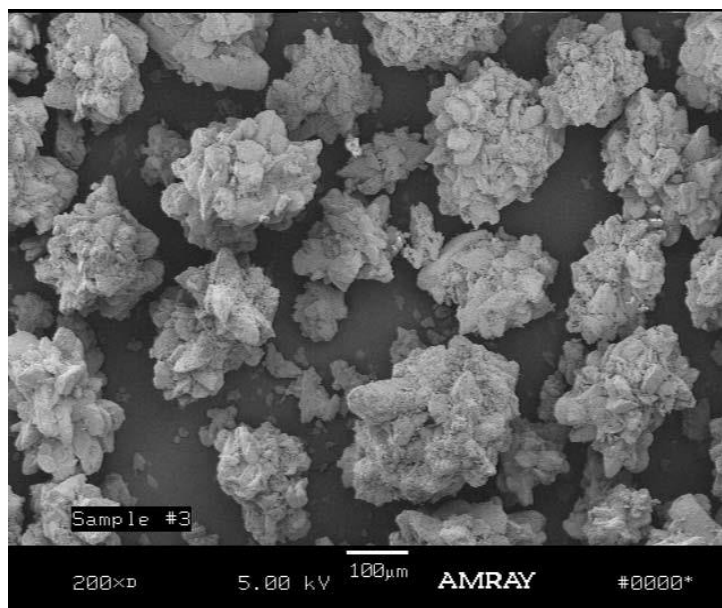
nezbytné přidávat do tabletoviny také rozvolňovadlo, které například mechanismem bobtnání tabletu roztrhne. Mezi užívaná rozvolňovadla patří škrob, povidon a sodná sůl karboxymethylškrobu. V přímém lisování je často používána kombinace hydrogenfosforečnanu vápenatého (10-33 %) s mikrokrystalickou celulosou (66-90 %) a stearanem hořečnatým (0,5 %).<sup>14</sup>

Díky svým výhodným tokovým vlastnostem, nízké hygroskopicitě a ceně se stal hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát velmi užívaným pojivem v přímém lisování. Má ovšem jednu zásadní nevýhodu. Za zvýšené teploty a vlhkosti má sklon ze své struktury ztrácet krystalicky vázanou vodu. To má dopad na stabilitu dalších užitých chemických látek citlivých na vlhkost. Zavedení bezvodého hydrogenfosforečnanu vápenatého, jako nové pomocné látky pro přímé lisování, mělo problém dihydrátu odstranit.<sup>15</sup>

#### **5.1.1.4 Hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát**

Při porovnání hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu a anhydrátu jsou tokové vlastnosti a velikost částic velmi podobné. Významná odlišnost se objevuje při lisování, kdy se u anhydrátu musí použít daleko vyšších lisovacích sil. Vysvětluje se to větší mezičásticovou porozitou, způsobenou hlavně mikropóry. Výsledkem je také rychlejší rozpad tablet vyráběných z anhydrátu.<sup>15</sup>

Hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát má velmi podobné vlastnosti a užití jako dihydrát. Při použití větší lisovací síly se může objevovat nechtěné víčkování a vrstvení. Mletý materiál se užívá při vlhké granulaci, nemletý při přímém lisování (obrázek č. 5.5). Hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát není hygroskopický a při vysoké vlhkosti nemá tendenci vázat vodu za vzniku dihydrátu. Inkompatibilita mletého anhydrátu je velmi podobná s dihydrátem. Má bazické vlastnosti a tudíž se nesmí přidávat k látkám citlivým na alkalické pH.<sup>13</sup>



Obrázek č. 5.5: Hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát, zvětšení 200x cit.<sup>13</sup>

V praktické části byly použity látky: hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160 a hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A150.

### 5.1.2 Stearan hořčnatý

Kluzné látky plní v tabletovině hned několik důležitých funkcí. Zlepšují tokové vlastnosti tabletoviny a zajišťují rovnoměrné plnění matrice. Dále brání lepení tabletoviny na trny a matrici a snižují tření mezi tabletou a stěnou matrice při jejím vysunování. Kluzné látky se dělí do dalších skupin, avšak mají často společné vlastnosti.<sup>2</sup>

Působení kluzných látek spočívá v uhlazení povrchových nerovností částic. Dochází tak ke sníženému tření a lepšímu toku tabletoviny. Matrice je plynule plněna tabletovinou a proto je zaručena lepší hmotností stejnoměrnost výlisků. Zmenšuje se také odvrstvování tabletoviny. Stearan hořčnatý, mastek, kukuřičný škrob a oxid křemičitý patří mezi často používané kluzné látky.<sup>2</sup>

Mazadla, neboli antiadhezivní látky, se rozdělují do dvou skupin podle mechanismu účinku: kapalinová a styková. Kapalinové mazání způsobuje pohyb dvou

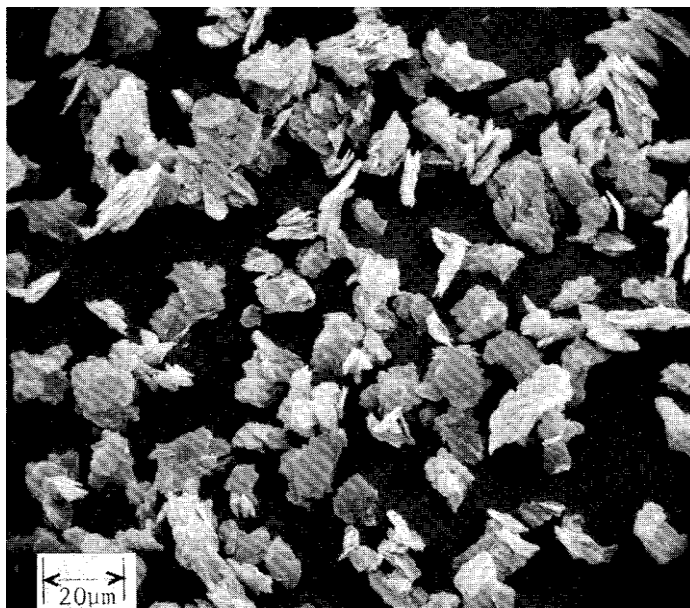
povrchů, mezi kterými se na první pohled zdá být vrstva tekutého mazadla. Mezi jejich zástupce patří minerální oleje, které se však moc nepoužívají. Důvodem je tvorba mastných skvrn na povrchu tablet objevující se i za velmi jemného rozptýlení. Mechanismus stykového mazání je takový, že polární část mazadla je přitahována ke kovovému povrchu matrice a trnů, které jsou pokryty malou vrstvičkou oxidů kovů. Mezi nejčastěji používané patří stearan hořečnatý, stearan zinečnatý a kyselina stearová. Přidávají se do tabletoviny v množství od 0,25 do 2 %.<sup>2</sup>

Hydrofobní kluzné látky mohou negativně ovlivňovat vlastnosti tablet. Prodlužují dobu rozpadu a zpomalují rozpouštění. Snižuje se také pevnost tablet kvůli nižším vazebným silám mezi částicemi. Menší množství mazadla naopak zapříčiňuje, že se tablety při vyjímání z matrice olupují či jinak poškozují, povrch bývá hrubý a hrany ostré.<sup>2</sup>

Stearan hořečnatý je sloučenina hořčíku se směsí organických kyselin, zejména kyseliny stearové a palmitové v různých poměrech. V zanedbatelném množství mohou být přítomny i jiné mastné kyseliny. Hlavní využití nachází ve farmacii jako mazadlo přidávané do tabletoviny, svoje uplatnění má ale i v kosmetice a potravinářství.<sup>16</sup>

Stearan hořečnatý je velmi jemný bílý prášek (obrázek č. 5.6). Má nízkou sypnou hmotnost a charakteristickou chuť a zápach po kyselině stearové. Při dotyku je mastný a ulpívá na pokožce.<sup>16</sup>

Není slučitelný se silnými kyselinami, zásadami a solemi železa. Také by se neměl přidávat do směsí se silnými oxidačními činidly, kyselinou acetylsalicylovou a některými vitamíny. Perorálně může způsobovat ve velkých dávkách zažívací obtíže.



Obrázek č. 5.6: Stearan hořečnatý, zvětšení 600x cit.16

Stearan hořečnatý negativně působí na pevnost tablet, protože zvyšuje porozitu výlisků v porovnání s tabletami bez stearanu. Mezi pojiva, která jsou obzvláště citlivá ke kluzným látkám, patří mikrokrystalická celulóza. Mikrokrystalická celulóza bez kluzné látky a se stearanem hořečnatým vykazuje při lisování ve fázi komprese stejnou porozitu. Odlišnost nastává až při fázi relaxace. Stearan hořečnatý snižuje vazebné síly mezi částicemi. Při záměně mikrokrystalické celulózy za sorbitol, který je necitlivý ke kluzným látkám, se snížení vazebných sil eliminuje. Tablety ze sorbitolu se stearanem hořečnatým nevykazují žádné rozdíly v jednotlivých fázích lisování v porovnání s tabletami bez kluzné látky.<sup>17</sup>

V experimentální části byl použit stearan hořečnatý jako kluzná látka.

### 5.1.3 Theofylin

Theofylin (dimethylxantin) je bílý krystalický prášek s hořkou chutí a bez zápachu. Je špatně rozpustný ve vodě, mírně se rozpouští za horka. Výborně se rozpouští v alkalických hydroxidech a amoniaku. Theofylin se přirozeně vyskytuje v čaji, avšak kvůli nízkému obsahu látky se dává přednost syntetické výrobě. Na vzduchu je theofylin stabilní. Teplota tání se pohybuje v rozmezí 270 °C až 274 °C.

Theofylin se využívá pro své bronchodylatační účinky u pacientů s astma bronchiale a chronickou obstrukční plicní nemocí. Rychle se vstřebává z připravených roztoků, kapslí a nepotahovaných tablet. V přítomnosti potravy může být rychlost absorpce snížena. Theofylin se váže přibližně ve 40 % na plazmatické bílkoviny. Poločas eliminace léčiva je značně variabilní. Pohybuje se okolo 3-9 hodin.<sup>19</sup>

Theofylin jsme použili v experimentální části jako modelovou účinnou látku při výrobě tablet. Spolu s theofylinem se testovala různá plniva v různých poměrech pro zajištění optimálních výsledků doby rozpadu tablet.

## **5.2 Tablety jako léková forma**

Tablety jsou pevné lékové formy, které obsahují jednu nebo více léčivých látek doplněné o látky pomocné. Tvarově mohou být velmi rozmanité. Nejčastěji jsou však čočkovité, válcovité nebo ploché. Hrany tablet mohou být zkosené. Tablety se nejčastěji vyrábějí lisováním stejného objemu volných částic nebo granulátů. Mezi další možnosti patří vytlačování, formování a extruze. Pro snadnější dávkování mají tablety půlící rýhu. Lepší chuťové vlastnosti a změnu farmakokinetiky léčiva můžeme dosáhnout obalením tablet. Tablety mohou být pro perorální, vaginální a rektální užití.

20

Tablety se mohou dělit do dalších skupin dle charakteristických vlastností:<sup>20</sup>

- neobalené tablety
- obalené tablety
- šumivé tablety
- tablety pro přípravu roztoku
- dispergovatelné tablety
- perorální tablety dispergovatelné v ústech
- enterosolventní tablety
- tablety s řízeným uvolňováním
- tablety pro použití v ústech
- perorální lyofilizáty<sup>20</sup>

Tablety musí splňovat určité požadavky, aby vyhověly přísným lékopisným kritériím. Hodnotí se pevnost tablety, která zajišťuje mechanickou odolnost při manipulaci a to jak při balení, tak transportu. Tím je zabráněno jejímu rozlomení a oděru prachových částic. Tablety by měly odolávat vlivům vzdušné vlhkosti. Aby bylo zajištěno přesné dávkování léčivé látky, je nutná obsahová stejnoměrnost.<sup>21</sup>

Rychlost uvolnění léčivé látky závisí na vlastnostech tablet. Po podání léčiva dochází k dezintegraci, desagregaci a posledním nejdůležitějším krokem je disoluce. Léčivá látka je schopná se absorbovat až po rozpuštění v trávicích šťávách. Čím dříve se účinná látka rozpustí, tím dříve se může vstřebat a začít působit. Zkouškou rozpadavosti lze určit dobu rozpadu tablet. Rychlost rozpadu závisí na mnoha faktorech, jako jsou použité pomocné látky, pórovitost výlisku, enterosolventní obaly a další.<sup>21</sup>

Tablety jsou všeobecně nejužívanější lékovou formou kvůli svým výhodným vlastnostem. Perorální aplikace léčiv je pro pacienty komfortní, jednoduchá a nepotřebuje tedy dohled odborného personálu.<sup>21</sup> Oproti parenterálním přípravkům, které mají vysoké nároky na sterilitu, mohou poškozovat tkáně a působit bolest při aplikaci, se jeví perorální podání jako výhodnější. Další výhodou perorálních přípravků je variabilita lékových forem a možnost ovlivňování farmakokinetických vlastností různými technologickými procesy.<sup>22</sup> Většina léčivých látek se dá lehce zpracovat do podoby tablet. I biologická dostupnost léčiva je dobrá. Další výhodou spočívá v možnosti dlouhodobého skladování nenáročného na okolní prostředí a snadný transport.<sup>21</sup>

Vyskytuje se jen velmi malé množství léčiv, která se dají lisovat bez užití dalších přísad. Výlisek navíc musí splňovat určité vlastnosti, které by se bez přidání pomocných látek obtížně zajišťovaly. Mezi pomocné látky se řadí plniva, rozvolňovadla, pojiva, látky udržující minimální obsah vlhkosti, absorbenty a kluzné látky. Funkcí plnidel je zvyšovat hmotnost tabletoviny pro technologické zpracování. Rozvolňovadla po styku s vodou bobtnají nebo reagují s kyselým obsahem žaludku a dochází k narušení celistvosti tablety. Spojení jednotlivých částic léčivých a pomocných látek zajišťují pojiva. Kluzné látky snižují tření tabletoviny a zabraňují

ulpívání částic na trnech a matrici. Kapalná léčiva mohou být zpracována díky absorbentům, které na sebe léčivo naváží. V tabletovině je důležitý určitý obsah vlhkosti umožňující lisovatelnost, což zajišťují vlhčiva.<sup>21</sup>

### **5.3 Přímé lisování**

Přímé lisování je proces výroby tablet, při kterém se lisuje směs látek bez předchozí granulace. Tato směs se skládá jak z látky účinné, tak z látek pomocných. Mezi pomocné látky řadíme plniva, pojiva, rozvolňovadla, kluzné látky a další.<sup>1</sup>

Největší výhodou přímého lisování je možnost tabletování termolabilních látek a látek citlivých na vlhkost. Výroba granulátu se děje v několika krocích, které jsou náročné na čas a energii, což u přímého lisování odpadá. Také se využívá méně pomocných látek, než při výrobě granulátu. Uvolnění a tedy i účinek léčivé látky je zde rychlejší.<sup>14</sup>

Hlavní nevýhody přímého lisování spočívají v možnosti segregace. Částice účinné látky a látek pomocných mohou mít jinou velikost, hmotnost, tvar, a pokud jsou tyto rozdíly veliké, dochází k segregaci. Obsah účinné látky je limitovaný na 30 % nebo 50 mg. Není vhodné užívat látky, které mají špatné tokové vlastnosti. Při míchání směsi se mohou vytvořit statické síly, které způsobují vznik aglomerátů. Důsledkem je nedokonale homogenní tabletovina.<sup>14</sup>

Dostupnost pomocných látek vhodných pro přímé lisování a vývoj rychlejších tabletovacích strojů s vlastním plněním byly příčinou vzestupu této metody. Významně se na rozvoji podílel svými poznatky Milosovitch od roku 1962.<sup>1</sup>

Jednoduchost přímého lisování činní tuto metodu volbou číslo jedna ve výrobě, pokud vlastnosti užitých látek splňují kritéria pro přímé lisování. Obecně platí, že čím větší je obsah účinné látky nebo látka je méně kompatibilní s plnivem, tím více plniva by se mělo použít. V tomto případě se dává přednost mikrokrystalické celulóze před laktosou a fosforečnanem vápenatým. Volba plniv se řídí velmi kritickými požadavky.



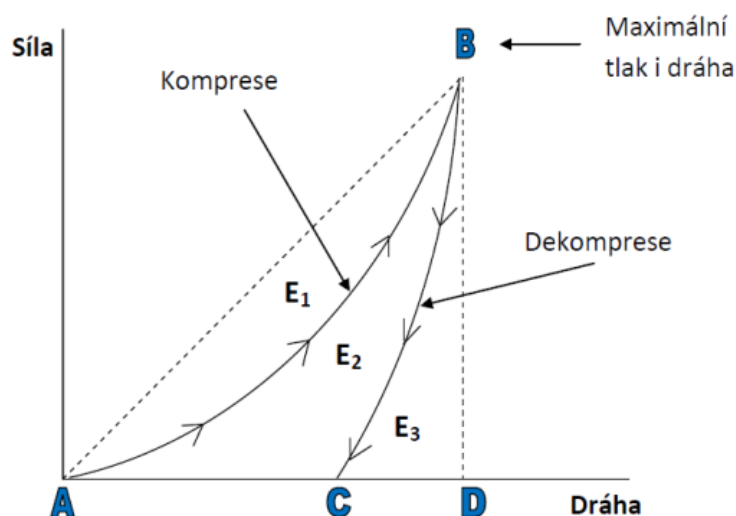
Hledí se nejen na fyzikální a chemické vlastnosti, ale i na dobrý tok částic a kompatibilitu. Vazebná kapacita udává množství účinné látky, které pojme pojivo. Nedá se však jednoznačně určit nejvhodnější plnivo, protože pro každou účinnou látku může být rozdílné.<sup>1</sup>

## **5.4 Hodnocení lisovacího procesu**

Tablety se vyrábějí lisováním stejného objemu jednotlivých částic za vzniku pevného výlisku. Postup je takový, že tabletovina se vsype do matrice tabletovacího lisu a poté horní trn působí silou proti dolnímu trnu za vzniku tablety. Z hlediska lisovaného materiálu se však lisovací proces rozděluje na několik fází. První je fáze předlisování. Z lisovaného prášku se vytlačuje vzduch a dochází k přeuspořádání částic a jejich vzájemnému kontaktu. Ve druhé fázi dochází k takzvané elastické deformaci částic. Částice se zmenšují za vzrůstající elastické energie. Tento proces je stále ještě vratný. Naproti tomu je třetí fáze plastické deformace částic. Tento děj se stává již nevratným. Některé z částic fragmentují a vznikají pevné vazby. Poslední fází je relaxace. Na tabletu již není vyvíjen lisovací tlak a nastává zvětšení objemu tablety, které může být příčinou snížení její pevnosti.<sup>23</sup>

Podrobné sledování lisovacího procesu nám umožňuje zkoumat vlastnosti a chování materiálů během stlačování. Jednou z možností je záznam síla-dráha, hodnotící elastické a plastické vlastnosti lisovaných látek. Higuchi a kolektiv byli první, kdo ve farmacii vyvinuli metodu pro hodnocení vztahu mezi lisovací silou a dráhou trnu během lisování.<sup>23</sup>

Na obrázku číslo 5.7 je znázorněn vztah mezi lisovací silou a dráhou horního trnu. Lisovací trn působí na tabletovinu v matrici předem určenou silou. Stlačování neboli komprese tabletoviny je na obrázku vyjádřena křivkou AB. Po dosažení bodu B, tedy maximálního tlaku i dráhy horního lisovacího trnu, nastává bezprostřední snížení lisovací síly až na nulovou hodnotu. Uvolnění lisovacího tlaku (dekomprese) je označena sestupnou křivkou BC.<sup>24</sup>



Obrázek č. 5.7: Schéma vyjadřující závislost lisovací síly na dráze horního trnu

Celková energie spotřebovaná při lisovacím procesu je prezentována plochou ABD, tedy součtem  $E_1$ ,  $E_2$  a  $E_3$ .<sup>23</sup> Dílčí energie  $E_1$  (plocha A-B) je využita k překonání tření částic mezi sebou a mezi stěnou matrice - tzv. fáze předlisování. Nahromaděná energie přetrvávající v tabletě i po ukončení lisování se označuje jako  $E_2$  - plastická energie (plocha A-B-C).  $E_3$  (plocha B-C-D) je elastická energie uvolněná z tablety po skončení procesu lisování.<sup>24</sup>

## 5.5 Rozpad tablet

Rozpad je několikastupňový proces, při kterém dochází ke zvlhčení a následnému transportu vody dovnitř tablety. Pevná tableta se rozpadá na menší části, které mají větší povrch pro uvolnění účinné látky. K urychlení rozpadu se užívají rozvolňovadla. Čím delší dobu je tableta vystavená vodnému prostředí, tím menší jsou kousky, na které se tableta rozpadá.<sup>25</sup>

Studie provedená na univerzitě v Manchesteru chtěla poukázat na vliv média použitého pro rozpad tablet, které mělo napodobovat prostředí žaludku. Bylo použito několik médií, která měla simulovat prázdný a plný žaludek. V různých kombinacích a množstvích obsahovala pepsin, HCl, destilovanou vodu, citrát sodný, malát sodný, kyselinu mléčnou a octovou, chlorid sodný, lauryl síran sodný a další látky, ale žádné

nevykazovalo tak výrazné odchylky jako právě plnotučné mléko. Doba rozpadu tablet v médiu s plnotučným mlékem se prodloužila až čtyřikrát. Nízká penetrace mléka do tablety může být způsobena větší viskozitou a menším povrchovým napětím mléka. Je zřejmé, že médium a tedy i složení obsahu žaludku zapříčiňuje různou dobu rozpadu tablet. Tím se mění i rozpouštění tablety a následně i začátek působení léčiva.<sup>26</sup>

Pro určení doby rozpadu máme k dispozici lékopisnou metodu. Tou stanovujeme, zda se tablety rozpadnou za určitých experimentálních podmínek v tekutém médiu za danou dobu. Rozpadem se rozumí stav, kdy na kovové síťce v přístroji pro rozpad tablet nezůstanou žádné pevné části. Nicméně měkké části tablety nebo obaly tablet na sítku nebo disku zůstat mohou.<sup>27</sup>

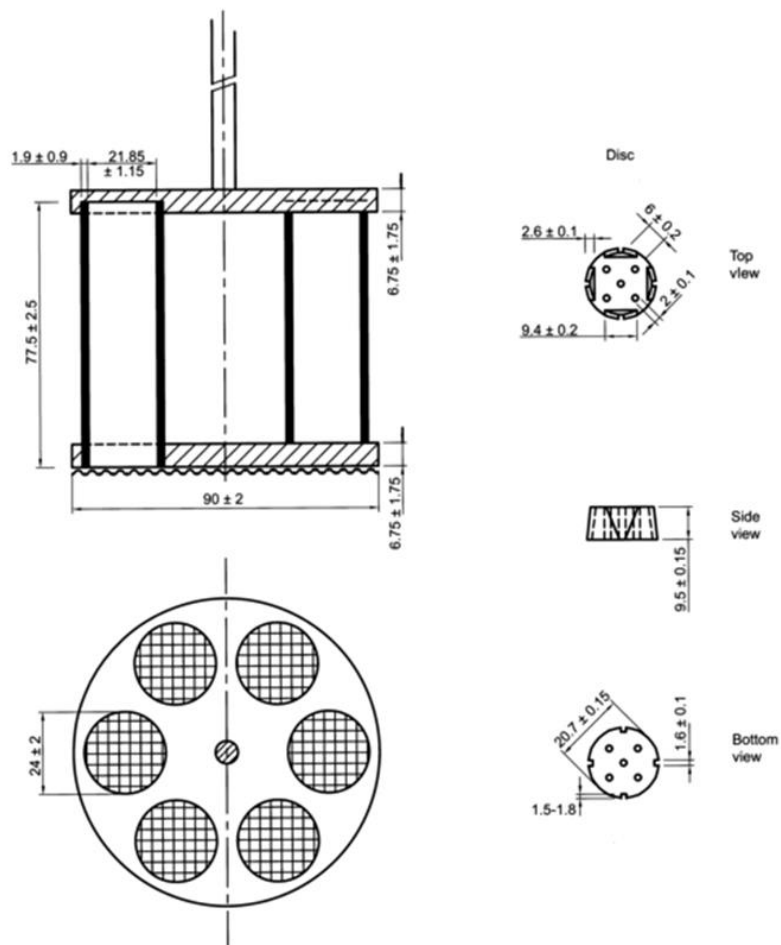
Zařízení pro rozpad tablet a tobolek (obrázek č. 5.8) dle lékopisné metody musí mít předepsané parametry a vlastnosti. Přístroj se skládá z několika základních částí: závěsný aparát s košíčky (obrázek č. 5.9), kádinka o objemu jednoho litru, termostat a zařízení umožňující pohyb závěsného aparátu. Závěsný aparát obsahuje 6 průhledných trubic pro normální velikost tablet a tobolek (menší než 18 mm) nebo trubice 3 pro velké tablety a tobolky. Trubice mají na spodu kovovou síťku. Do každé trubice se vkládá jedna tableta, která může být ještě zatížena diskem. Kádinka by měla mít hladinu vodného média tak vysoko, aby síťka košíčku byla v dolní poloze 15 mm ode dna a v horní poloze 25 mm pod hladinou. Termostat je důležitý pro udržení stálé teploty média a to od 35 °C do 39 °C. Pohyblivá jednotka provádí za minutu 29-32 cyklů při výšce zdvihu 55 mm. Závěsný aparát se pohybuje vždy ve svislé poloze.<sup>27</sup> Všechny části přístroje pro rozpad tablet mají v lékopise přesně určeny rozměry, aby získané výsledky byly reprodukovatelné i na dalších pracovištích s jinými přístroji.

Aby tablety vyhověly požadavkům lékopisu, musí se rozpadnout za určitou dobu. Jako médium se používá většinou čištěná voda. Neobalené tablety by se měly rozpadnout do 15 minut. Pro obalené tablety je to 60 minut. Pokud se ani do této doby nerozpadnou, celý proces se opakuje v 0,1 mol HCl. Filmem potažené tablety se musí rozpadnout do 30 minut. Dalšími příklady jsou šumivé tablety, tablety pro přípravu roztoku, dispergovatelné tablety a tablety dispergovatelné v ústech. Zkouška se provádí za teploty 15 až 25 °C jen v nádobě s vodou. Časový interval pro rozpad je

mnohem kratší a to do 3 minut, u šumivých tablet do 5 minut. Enterosolventní tablety vyhovují zkoušce, pokud se nerozpadnou do 2 hodin v médiu 0,1 mol HCl. <sup>27</sup>



Obrázek č. 5.8: Přístroj pro určování doby rozpadu tablet ERWEKA ZT 301



Obrázek č. 5.9: Detail šestimístného košíčku a disku <sup>27</sup>

Speciálním případem je rozpad vaginálních tablet. Zkoumaná tableta se položí na disk, který se umísťuje ve výšce hladiny tak, aby se na horních otvorech disku vytvořila tenká vrstvička vody. Voda v nádobě musí být vytemperována na 36 až 37 °C. Celá nádoba se ještě překrývá skleněnou deskou pro udržení konstantní vlhkosti. Hodnocení zkoušky se provádí po 30 minutách. Zkoumají se jednotlivě 3 vzorky. <sup>27</sup>

## 6 Experimentální část

### 6.1 Použité suroviny

- **Mikrokrystalická celulóza**  
Comprecel 102  
Šarže: C1307086  
Mingtai Chemical CO., LTD., Taiwan
- **Lactosa**  
SpheroLac 100  
Šarže: 5995  
Meggler, Wasserburg, Německo
- **Hydrogenfosforečnan vápanatý anhydrát**  
Di-Cafos A150  
Šarže: HV 4000  
Chemische Fabrik Budenheim KG, Německo
- **Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát**  
Di-Cafos D160  
Šarže: MV 5030  
Chemische Fabrik Budenheim KG, Německo
- **Stearan hořčnatý**  
Šarže: C334749  
JRS Pharma GmbH & Co. Kg., Německo
- **Theofylin**  
Šarže: TAM/10071  
Výrobce: Dr. Kulich Pharma s.r.o., HK, Česká republika

## **6.2 Použité přístroje**

- **Analytické váhy A&D HR - 120**  
Výrobce: A&D Company, Japonsko  
Analytické váhy s váživostí 120 g a přesností 0,1 mg  
Analytické váhy byly použity pro přesné navážení tabletové směsi určené k následnému lisování.
- **Digitální váhy KERN 440 - 33 N**  
Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, Německo  
Digitální váhy s váživostí 200g a přesností 0,01g  
Na digitálních vahách byly váženy suroviny pro přípravu tabletovin.
- **Mísící krychle ERWEKA KB 15S + Pohonná jednotka AR 401**  
Výrobce: ERWEKA GmbH, Německo  
Krychle o objemu 3,5 l je vyrobena z nerezové oceli. Rychlost otáček pohonné jednotky je nastavitelná.  
Mísící krychle byla použita pro zajištění dokonale homogenní směsi.
- **Trhací lis – Zwick/Roell T1-FRO 50**  
Výrobce: Zwick GmbH & Co., Německo  
Zařízení vyvíjející sílu v tlaku i tahu do 50 kN při kontinuálně měřitelné rychlosti zatěžování. Pro lisování tablet byla použita matrice s dvojitým pláštěm a zajišťovacím čepem. Součástí byl také horní a dolní lisovací trn.  
Na trhacím lisu se lisovaly tablety za současného zaznamenávání energetického profilu lisování.
- **Zařízení pro rozpad tablet ERWEKA ZT 301**  
Výrobce: ERWEKA GmbH, Německo  
Zařízení na stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2009, D. 2014  
V zařízení pro rozpad tablet se zjišťovala doba, za kterou se tablety z různých směsí rozpadnou.

## **6.3 Postup práce**

### **6.3.1 Příprava tabletoviny**

Na digitálních vahách se nejprve navážilo potřebné množství surovin podle určených jednotlivých poměrů látek. V mísici krychli se poté jednotlivé suroviny zhomogenizovaly za vzniku tabletoviny. Celkem bylo připraveno 25 různých tabletovin. Každá tabletovina obsahovala jiný poměr dvou plniv. Obsah účinné látky a kluzné látky byl v každé tabletovině stejný. Poměr jednotlivých látek ve směsích je vyjádřen v tabulce číslo 6.1.

Homogenizace tabletoviny probíhala ve třech krocích. Nejprve se spolu mísila plniva po dobu 5 minut a poté k nim byl přidán theofylin. Homogenizace opět probíhala 5 minut. Nakonec se přidal stearan hořčnatý a všechny složky se spolu mísily dalších 5 minut. Rychlost otáčení mísicí krychle byla 17 otáček za minutu. Každé tabletoviny bylo připraveno 50 g.



Tabulka č. 6.1: Složení tabletovin

Směs	Plnivo [%]				Účinná látka [%]	Kluzná látka [%]
	Comprecel 102	SpheroLac 100	Di-Cafos D 160	Di-Cafos A 150	Theophylin	Stearan hořečnatý
A-1	80	0	0	0	19,5	0,5
A-2	60	0	20	0	19,5	0,5
A-3	40	0	40	0	19,5	0,5
A-4	20	0	60	0	19,5	0,5
A-5	0	0	80	0	19,5	0,5
B-1	0	80	0	0	19,5	0,5
B-2	0	60	20	0	19,5	0,5
B-3	0	40	40	0	19,5	0,5
B-4	0	20	60	0	19,5	0,5
B-5	0	0	80	0	19,5	0,5
C-1	80	0	0	0	19,5	0,5
C-2	60	0	0	20	19,5	0,5
C-3	40	0	0	40	19,5	0,5
C-4	20	0	0	60	19,5	0,5
C-5	0	0	0	80	19,5	0,5
D-1	0	80	0	0	19,5	0,5
D-2	0	60	0	20	19,5	0,5
D-3	0	40	0	40	19,5	0,5
D-4	0	20	0	60	19,5	0,5
D-5	0	0	0	80	19,5	0,5
E-1	80	0	0	0	19,5	0,5
E-2	60	20	0	0	19,5	0,5
E-3	40	40	0	0	19,5	0,5
E-4	20	60	0	0	19,5	0,5
E-5	0	80	0	0	19,5	0,5

### 6.3.2 Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

Na analytických vahách se nejprve navážilo 0,500 g tabletoviny s přesností  $\pm 0,0005$  g. Navážka se poté vsypala do matrice se zajištěným dolním lisovacím trnem. Obsah matrice se lehce sklepnul a zasunul se horní lisovací trn. Celá matrice byla vložena mezi čelisti lisu a poté bylo spuštěno lisování.

Lisovací proces probíhal na materiálovém zkušebním stroji Zwick/Roell T1-FRO 50. Tablety se lisovaly silou 10 kN. Horní čelist lisovacího stroje se pohybovala rychlostí 30 mm/min. Předzatížení bylo 2 N a rychlost předzatížení 2 N/s. Po ukončení cyklu (oddálení čelistí) se matrice vyjmula. Opatrně se vyndal zajišťovací čep matrice a odstranil se dolní lisovací trn. Po zatlačení horního lisovacího trnu se vylisovaná tableta vysunula ven. Po každém lisovacím cyklu byla matrice důkladně vyčištěna, stejně tak i lisovací trny. Celkem bylo vylisováno deset tablet z každé tabletoviny. Tableta měla cylindrický tvar bez faset a bez půlících rýh s průměrem 13 mm.

U každé tablety se zaznamenával lisovací proces pomocí počítačového programu testXpert V 9.01. Vyhodnocena byla závislost síla-dráha a jednotlivé energie lisovacího procesu. Na ukázkovém výstupním protokolu (obrázek č. 6.1, 6.2) jsou vidět zaznamenané hodnoty lisovacího procesu.

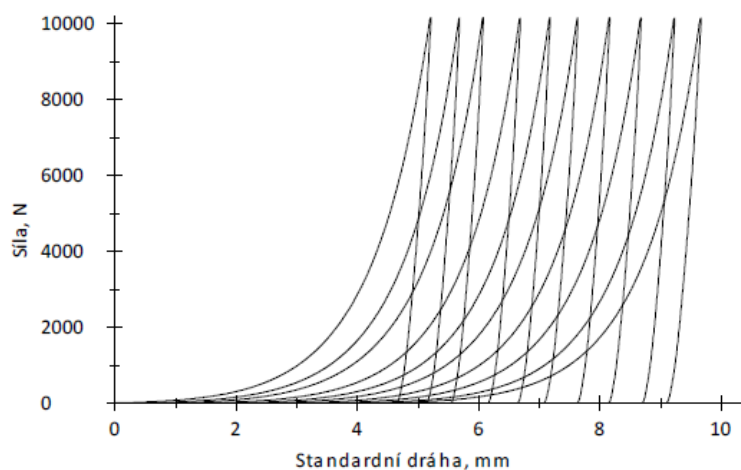
Zk. parametry:

Zákazník : Záznam síla-dráha      Materiál : A-1 10 kN  
 Zkoušel(a) : Soňa Brtnová      Zkušební systém :

Výsledky:

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	EP %	PI %	h pri Fmax mm	h pri odlehčení mm
1	10162,40	16,908	7,396	2,153	26,46	9,55	63,91	77,45	2,38	2,94
2	10153,88	17,029	7,230	2,065	26,32	9,30	64,69	77,78	2,31	2,86
3	10158,17	16,414	7,342	2,021	25,78	9,36	63,68	78,42	2,31	2,84
4	10149,23	17,024	7,272	2,016	26,31	9,29	64,70	78,29	2,31	2,83
5	10165,61	17,032	7,256	2,023	26,31	9,28	64,73	78,20	2,32	2,85
6	10156,94	16,661	7,298	2,104	26,06	9,40	63,92	77,62	2,36	2,91
7	10166,31	16,913	7,264	2,036	26,21	9,30	64,52	78,11	2,32	2,85
8	10155,33	16,979	7,252	2,048	26,28	9,30	64,61	77,97	2,31	2,84
9	10142,74	17,245	7,240	2,019	26,50	9,26	65,06	78,19	2,35	2,88
10	10152,28	16,768	7,270	2,160	26,20	9,43	64,01	77,10	2,37	2,94

Grafické záznamy zkoušek:



Obrázek č. 6.1: Příklad protokolu energetické bilance (strana 1/2)

## Statistika:

Série	Fmax.	E1	E2	E3	Emax	Elis	EP	PI	h pri Fmax	h pri odlehčení
n = 10	N	Nm	Nm	Nm	Nm	Nm	%	%	mm	mm
x	10156,29	16,897	7,282	2,065	26,24	9,35	64,38	77,91	2,33	2,87
s	7,34	0,232	0,051	0,055	0,21	0,09	0,46	0,42	0,03	0,04
v	0,07	1,37	0,70	2,68	0,79	0,97	0,72	0,54	1,23	1,41

Obrázek č. 6.2: Příklad protokolu energetické bilance (strana 2/2)

Změřené parametry:

- $E_1$  – energie spotřebovaná na tření [J]
- $E_2$  – energie akumulovaná tabletou po vylisování [J]
- $E_3$  – energie uvolněná během dekomprese [J]

Odvozené hodnoty z naměřených parametrů:

- $E_{\max} = E_1 + E_2 + E_3$  (1)

$E_{\max}$  – celková energie spotřebovaná během lisování [J]

$E_1$  – energie spotřebovaná na tření [J]

$E_2$  – energie akumulovaná tabletou po vylisování [J]

$E_3$  – energie uvolněná během dekomprese [J]

- $E_{\text{lis}} = E_2 + E_3$  (2)

$E_{\text{lis}}$  – energie spotřebovaná na tvorbu tablety [J]

$E_2$  – energie akumulovaná tabletou po vylisování [J]

$E_3$  – energie uvolněná během dekomprese [J]

- $P_1 = \frac{E_2}{E_2 + E_3}$  (3)

$P_1$  – plasticita [%]

$E_2$  – energie akumulovaná tabletou po vylisování [J]

$E_3$  – energie uvolněná během dekomprese [J]

### 6.3.3 Měření doby rozpadu tablet

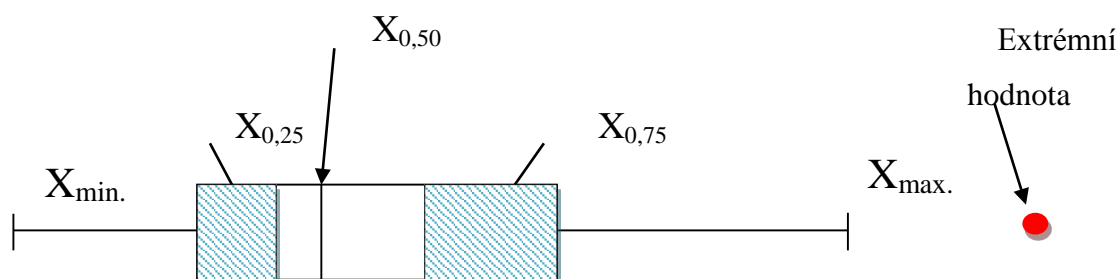
Měření doby rozpadu se provádělo vždy se šesti tabletami lisované z každé tabletoviny. Doba rozpadu se určovala až po 24 hodinách od vylisování tablet. Měření bylo prováděno v zařízení pro rozpad tablet ERWEKA ZT 301. Parametry přístroje,

postup měření a vyhodnocení daného stanovení probíhalo podle lékopisné metody (ČL 2009, D 2014).<sup>26</sup> Do šestimístního košíčku, mající na konci skleněných trubic kovová síťka, se umístilo celkem šest tablet. Tablety v tomto měření nebyly zatíženy diskem. Košíček byl poté nasazen na pohyblivé zařízení, které vykonávalo vertikální pohyby v kádince s čištěnou vodou o objemu 1000 ml. Médium se vždy před začátkem měření vytemperovalo na  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Měření se považovalo za ukončené až tehdy, pokud na kovovém sítku nezůstal žádný pevný zbytek tablety, nebo měření trvalo déle než 40 minut. Doba rozpadu se u každé tablety zaznamenávala zvlášť s přesností na sekundy. Před každým novým měřením se obsah kádinky vyměnil a vytemperoval na požadovanou teplotu.

### 6.3.4 Statistické zpracování výsledků

Během lisovacího procesu byl automaticky zaznamenáván energetický profil vytlačované tablety pomocí počítačového programu testXpert v 9.01. Výsledky měření doby rozpadu tablet se zpracovaly v programech Excel a QC.Expert 3.3.

V grafickém zpracování byl použit krabicový graf (boxplot) hlavně kvůli přehlednosti a komplexnosti znázornění všech výsledků. Na obrázku číslo 6.3 jsou znázorněny jednotlivé veličiny, které se dají z grafu vyčíst. Medián ( $X_{0,5}$ ) je hodnota, která leží přesně ve středu všech hodnot vzestupně seřazených. Oblast Q1 a Q3 označuje kvartilové rozpětí. Vymezuje 25 % hodnot vlevo od mediánu a 25 % hodnot vpravo od mediánu. Oblasti nejvyšších a nejnižších hodnot se vyznačují  $X_{\min.}$  a  $X_{\max.}$ . Aby se neznehodnotil graf extrémními hodnotami, vybočující měření jsou vyznačena v grafu tečkou.



Obrázek č. 6.3: Krabicový graf

## 7 Výsledky

### 7.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

DR - Doba rozpadu [s]

$E_1$  - Energie spotřebovaná na tření [J]

$E_2$  - Energie akumulovaná tabletou po vylisování [J]

$E_3$  - Energie dekomprese [J]

$E_{lis}$  - Energie lisování [J]

$E_{max}$  - Celková energie [J]

PL - Plasticita [%]

s - Směrodatná odchylka

$\bar{\varnothing}$  - Průměr naměřených hodnot

Tabulka 7.1: Energetické hodnocení lisovacího procesu – E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>

Směs	E <sub>1</sub> [J]		E <sub>2</sub> [J]		E <sub>3</sub> [J]	
	Ø	s	Ø	s	Ø	s
A-1	16,9	0,22	7,28	0,05	2,09	0,05
A-2	14,33	0,35	6,28	0,04	2,06	0,05
A-3	12,46	1,67	5,29	0,06	2	0,04
A-4	8,72	0,21	4,24	0,04	1,98	0,04
A-5	7,1	0,28	3,22	0,03	1,95	0,03
B-1	6,47	0,37	3,17	0,02	1,97	0,03
B-2	6,88	1,15	3,22	0,01	1,96	0,05
B-3	6,91	1,31	3,23	0,05	1,95	0,04
B-4	6,9	0,43	3,25	0,04	1,92	0,01
B-5	7,2	0,66	3,28	0,03	1,91	0,02
C-1	16,3	0,37	7,28	0,03	1,99	0,04
C-2	14,45	0,47	6,54	0,02	1,99	0,05
C-3	12,37	1,21	5,68	0,04	1,94	0,03
C-4	9,82	0,41	4,79	0,06	1,91	0,03
C-5	8,77	1,03	3,87	0,03	1,88	0,03
D-1	6,43	0,65	3,25	0,02	1,92	0,03
D-2	7,44	1,46	3,45	0,02	1,9	0,02
D-3	7,47	0,38	3,59	0,03	1,88	0,02
D-4	7,49	0,43	3,76	0,05	1,87	0,04
D-5	8,32	0,48	3,9	0,03	1,83	0,01
E-1	16,48	0,33	7,35	0,07	1,94	0,02
E-2	14	0,55	6,29	0,02	1,94	0,03
E-3	11	0,31	5,26	0,02	1,92	0,02
E-4	8,62	0,33	4,26	0,02	1,92	0,02
E-5	6,26	0,36	3,2	0,02	1,94	0,01



Tabulka 7.2: Energetické hodnocení lisovacího procesu –  $E_{\max}$ ,  $E_{\text{lis}}$ , PL

Směs	$E_{\max}$ [J]		$E_{\text{lis}}$ [J]		PL [%]	
	$\emptyset$	s	$\emptyset$	s	$\emptyset$	s
A-1	26,27	0,19	9,37	0,09	77,69	0,4
A-2	22,67	0,37	8,34	0,08	75,3	0,35
A-3	19,75	1,72	7,29	0,08	72,57	0,37
A-4	14,94	0,23	6,22	0,07	68,17	0,29
A-5	12,27	0,28	5,17	0,04	62,28	0,45
B-1	11,61	1,04	5,14	0,06	61,67	0,45
B-2	12,06	1,17	5,18	0,06	62,16	0,57
B-3	12,09	1,34	5,18	0,06	62,36	0,52
B-4	12,07	0,38	5,17	0,03	62,86	0,18
B-5	12,39	0,43	5,19	0,02	63,2	0,31
C-1	25,57	0,37	9,27	0,05	78,53	0,28
C-2	22,98	0,47	8,53	0,05	76,67	0,41
C-3	19,99	1,26	7,62	0,06	74,54	0,25
C-4	16,52	0,41	6,7	0,07	71,49	0,42
C-5	14,52	1,04	5,75	0,04	67,3	0,41
D-1	11,6	0,67	5,17	0,04	62,86	0,34
D-2	12,79	1,48	5,35	0,03	64,49	0,21
D-3	12,94	0,41	5,47	0,03	65,63	0,3
D-4	13,12	0,43	5,63	0,05	66,79	0,6
D-5	14,05	0,49	5,73	0,04	68,06	0,2
E-1	25,77	0,34	9,29	0,07	79,12	0,22
E-2	22,23	0,56	8,23	0,04	76,43	0,28
E-3	18,18	0,33	7,18	0,03	73,26	0,23
E-4	14,8	0,35	6,18	0,03	68,93	0,18
E-5	11,4	0,38	5,14	0,03	62,26	0,12

Tabulka č. 7.3: Doba rozpadu tablet ze směsí Comprecelu 102 a Di-Cafosu D160

Směs	Poměr plniv [%]	Doba rozpadu [s]						Ø	s
		1	2	3	4	5	6		
A-1	80:0	350	438	452	485	505	520	458,3	56,1
A-2	60:20	270	375	380	390	420	436	378,5	53,1
A-3	40:40	137	141	164	175	181	270	178	44,2
A-4	20:60	1169	1200	1290	1350	1428	1479	1319,3	112,5
A-5	0:80	DR > 40 minut						> 2400	

Tabulka č. 7.4: Doba rozpadu tablet ze směsí SpheroLacu 100 a Di-Cafosu D160

Směs	Poměr plniv [%]	Doba rozpadu [s]						Ø	s
		1	2	3	4	5	6		
B-1	80:0	377	395	405	439	442	562	436,7	60,6
B-2	60:20	997	1097	1120	1128	1150	1185	1112,8	58,5
B-3	40:40	DR > 40 minut						> 2400	
B-4	20:60	DR > 40 minut						> 2400	
B-5	0:80	DR > 40 minut						> 2400	

Tabulka č. 7.5: Doba rozpadu tablet ze směsí Comprecelu 102 a Di-Cafosu A150

Směs	Poměr plniv [%]	Doba rozpadu [s]						Ø	s
		1	2	3	4	5	6		
C-1	80:0	325	398	460	496	511	518	451,3	69,4
C-2	60:20	133	99	143	160	163	175	145,5	24,9
C-3	40:40	45	83	89	92	100	105	85,7	19,5
C-4	20:60	32	38	49	54	67	81	53,5	16,6
C-5	0:80	DR > 40 minut						> 2400	

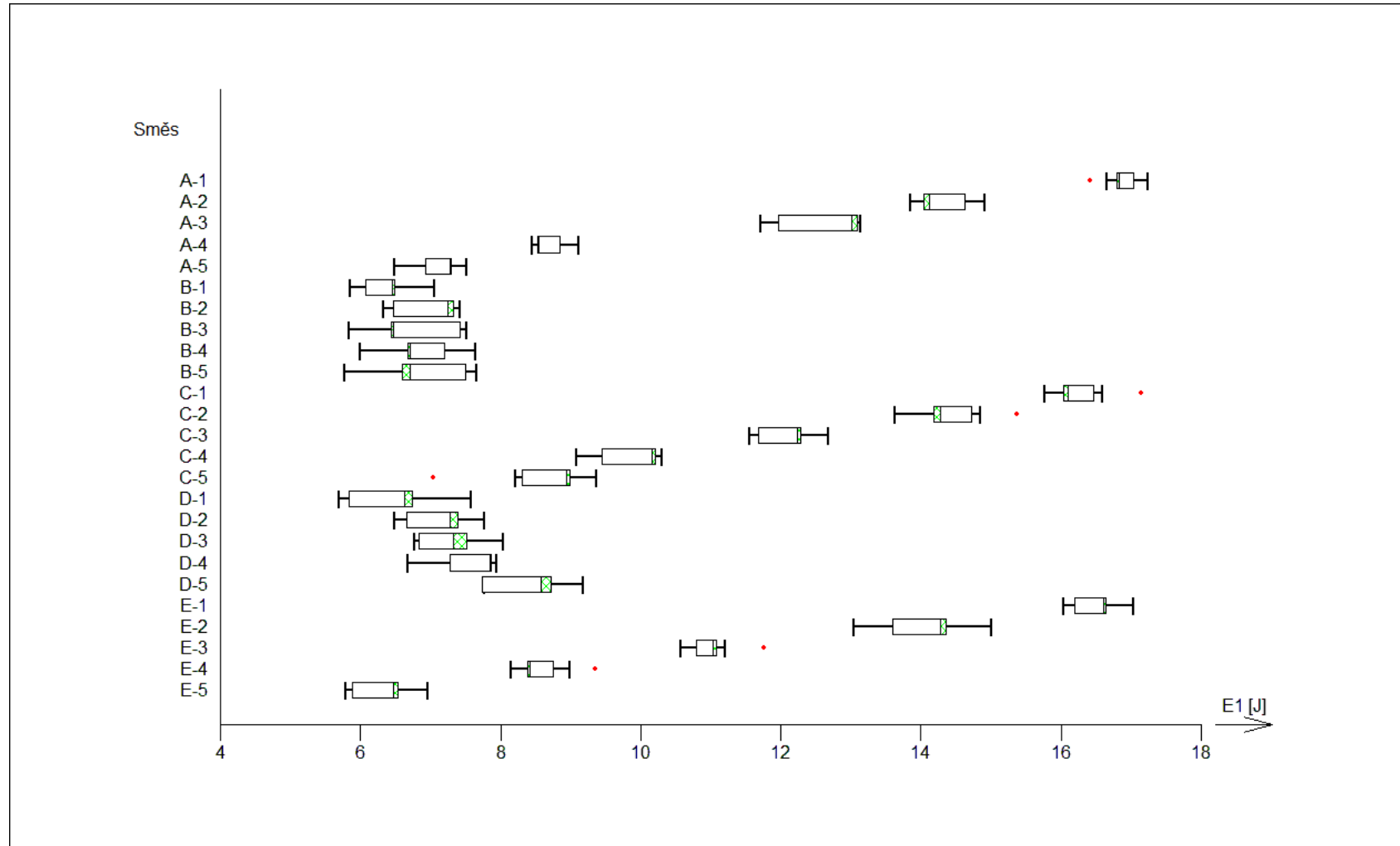
Tabulka č. 7.6: Doba rozpadu tablet ze směsí SpheroLacu 100 a Di-Cafosu A150

Směs	Poměr plniv [%]	Doba rozpadu [s]						Ø	s
		1	2	3	4	5	6		
<b>D-1</b>	80:0	328	447	449	460	471	494	441,5	53,1
<b>D-2</b>	60:20	850	880	960	977	990	1012	944,8	59,2
<b>D-3</b>	40:40	1602	1736	1748	1788	1800	1813	1747,8	70,7
<b>D-4</b>	20:60	2237	2218	2219	2265	2365	2365	2278,2	63,3
<b>D-5</b>	0:80	DR > 40 minut						> 2400	

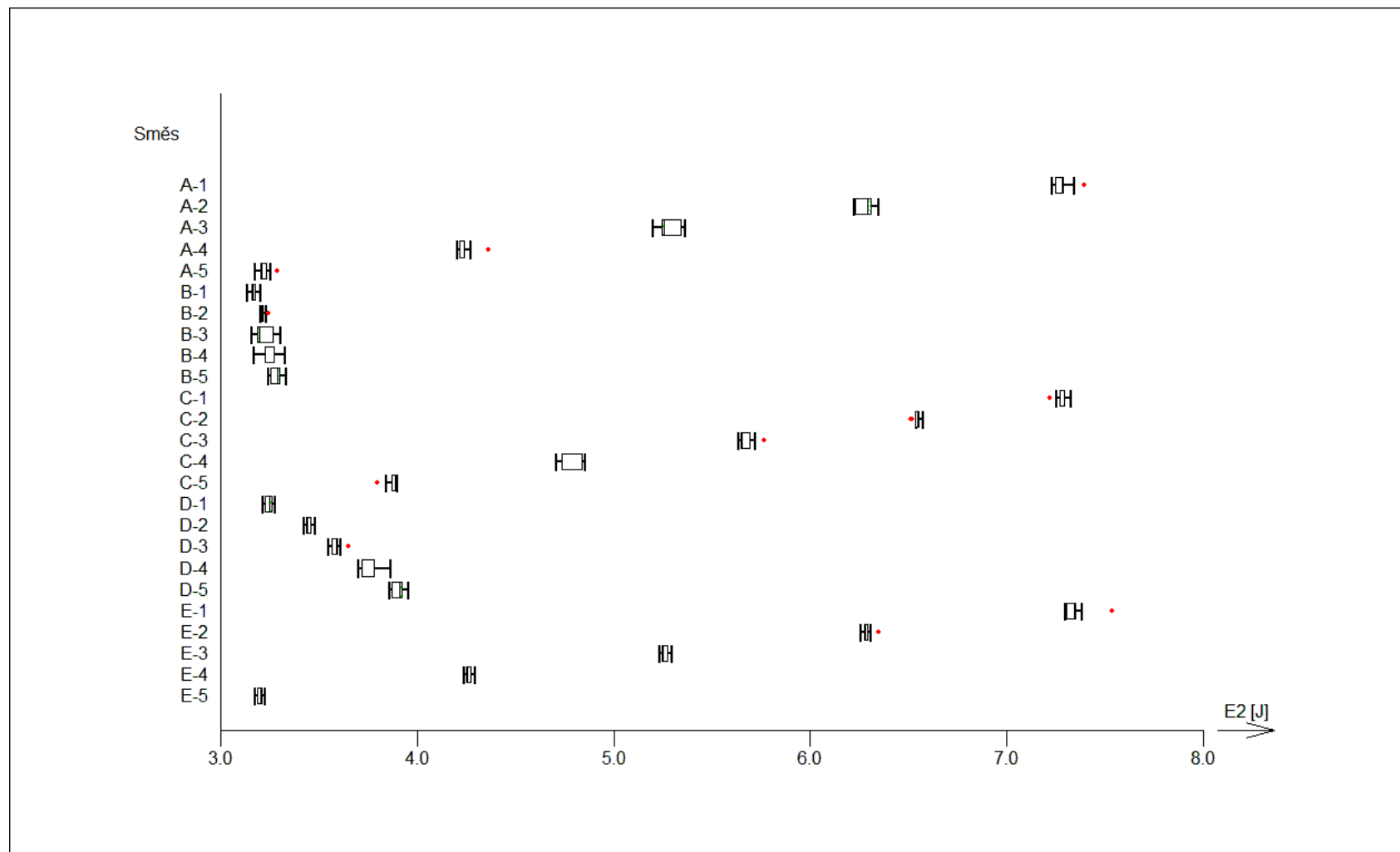
Tabulka č. 7.7: Doba rozpadu tablet ze směsí Comprecelu 102 a SpheroLacu 100

Směs	Poměr plniv [%]	Doba rozpadu [s]						Ø	s
		1	2	3	4	5	6		
<b>E-1</b>	80:0	492	381	532	349	541	370	444,2	79,5
<b>E-2</b>	60:20	136	168	179	196	205	256	190	36,8
<b>E-3</b>	40:40	54	63	68	78	95	105	77,2	17,9
<b>E-4</b>	20:60	8	10	12	12	16	19	12,8	3,7
<b>E-5</b>	0:80	381	384	392	420	503	508	431,3	53,9

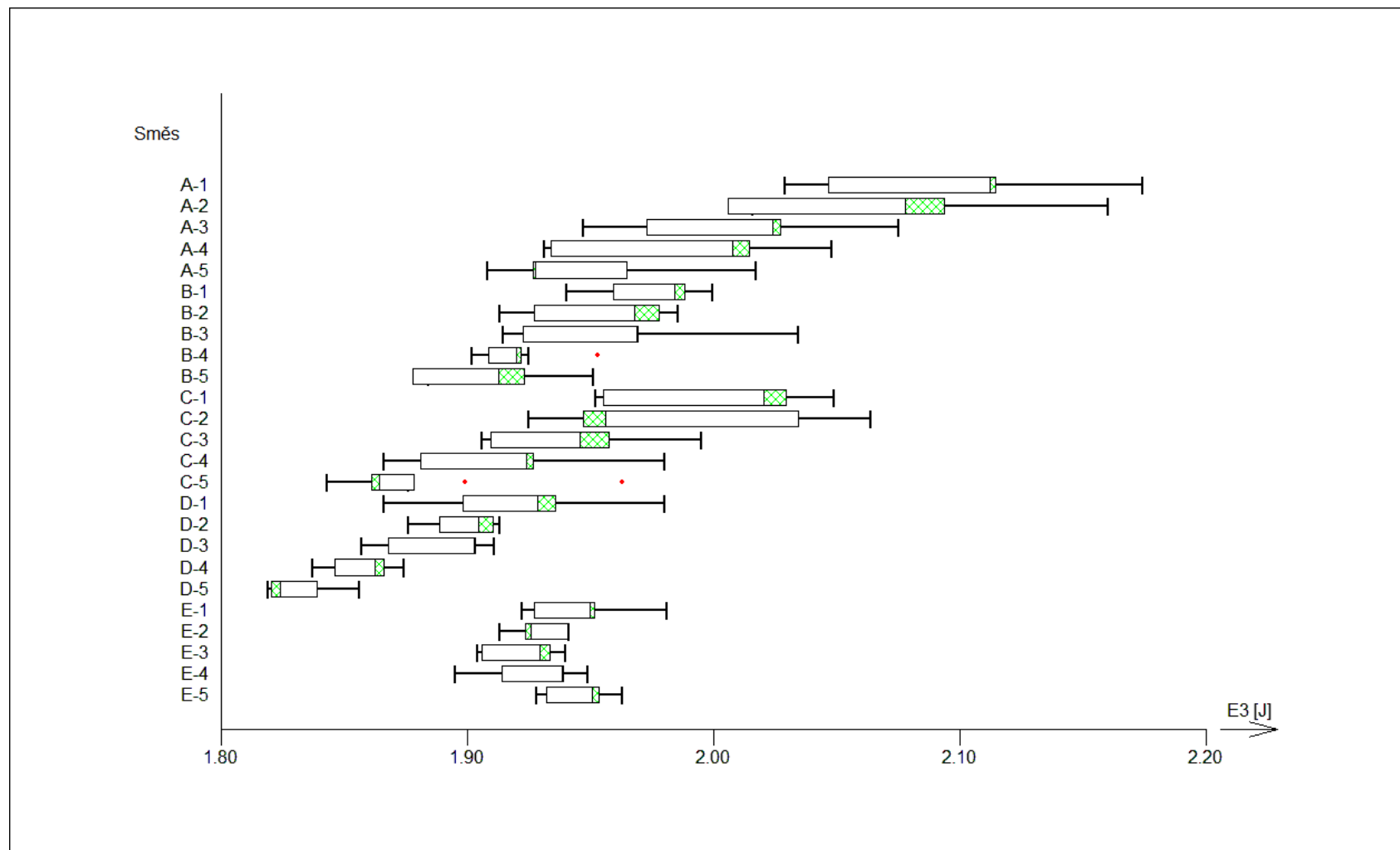
Graf č. 7.1: Hodnoty parametru  $E_1$  jednotlivých směsí



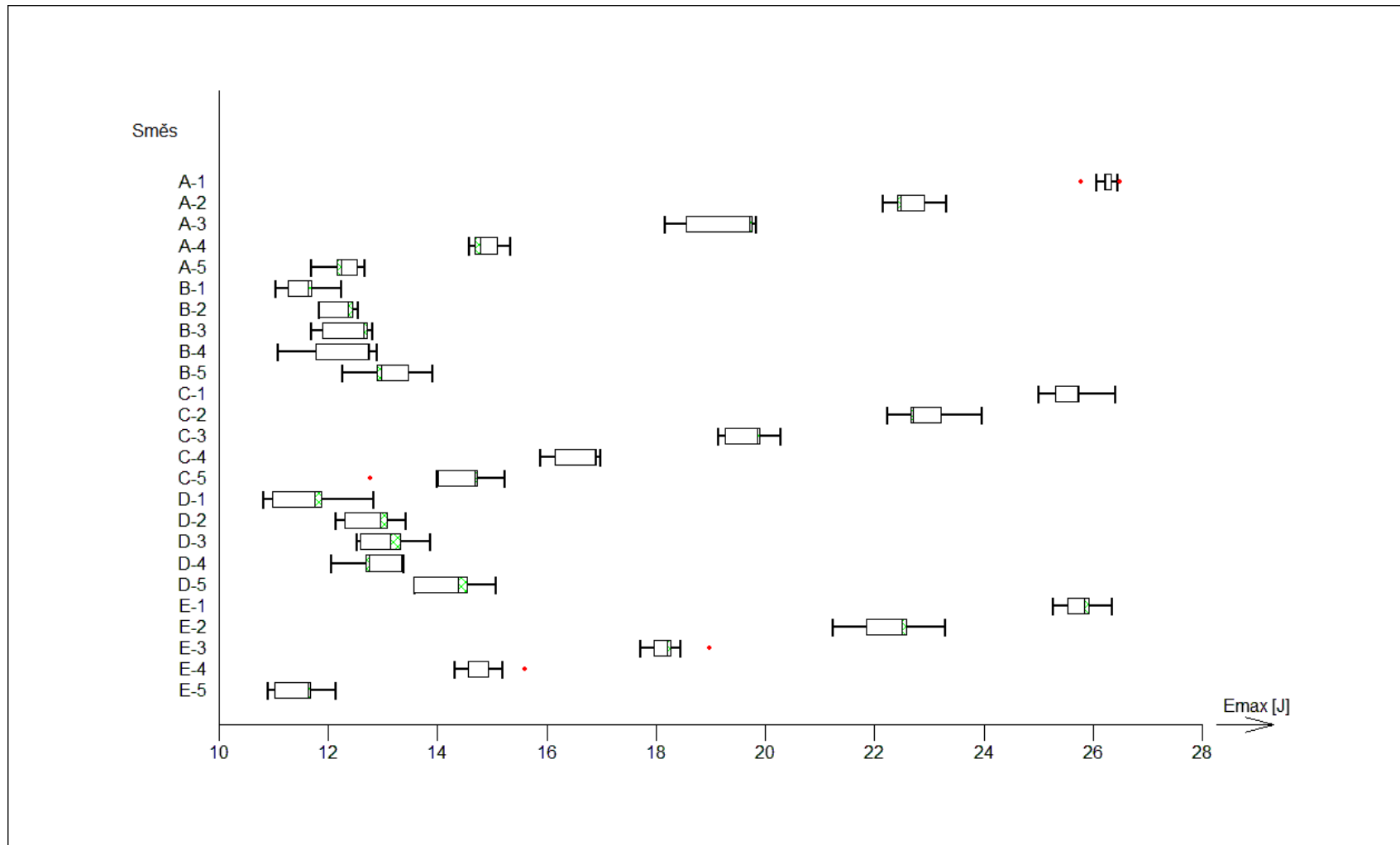
Graf č. 7.2: Hodnoty parametru  $E_2$  jednotlivých směsí



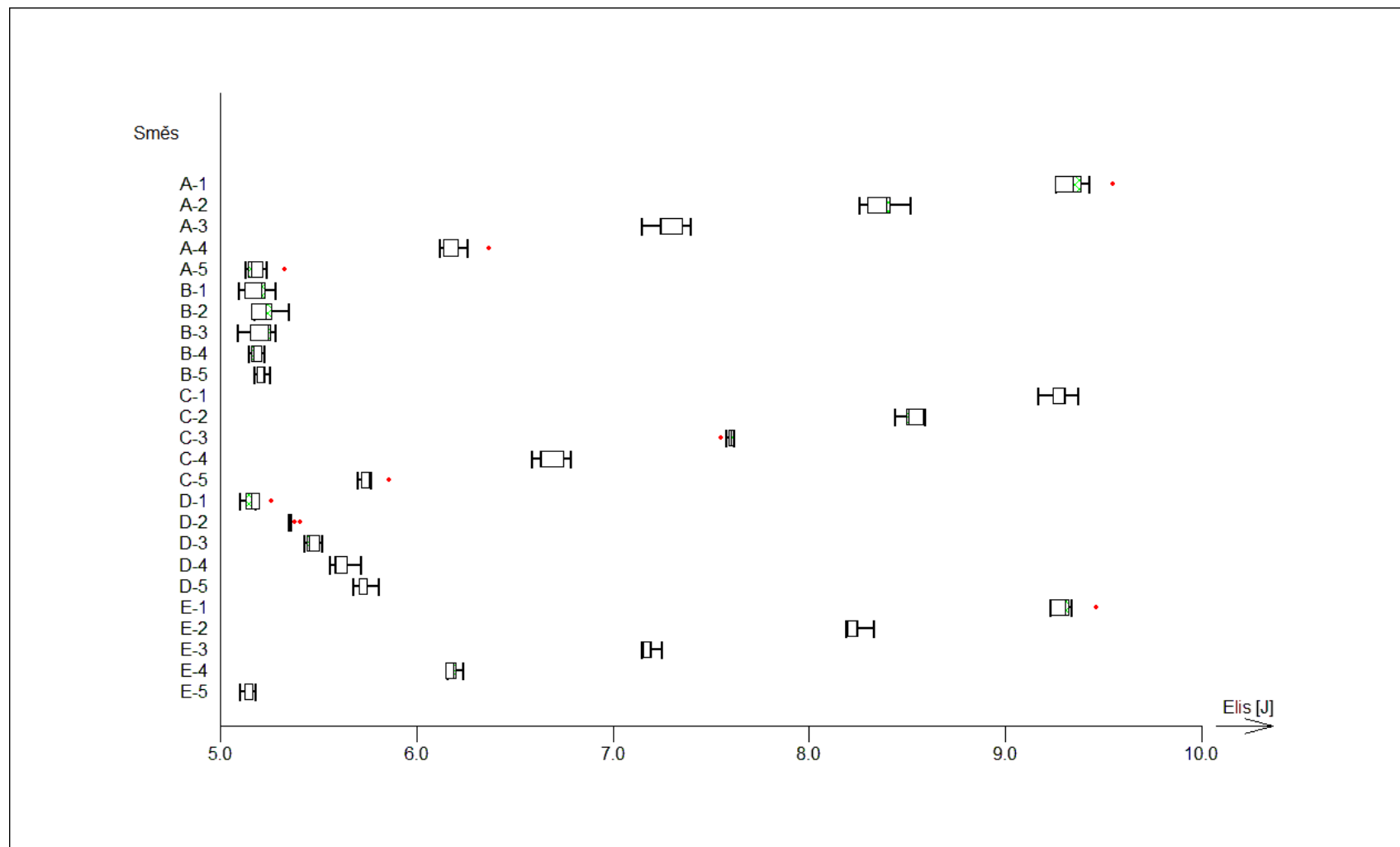
Graf č. 7.3: Hodnoty parametru  $E_3$  jednotlivých směsí



Graf č. 7.4: Hodnoty parametru  $E_{max}$  jednotlivých směsí

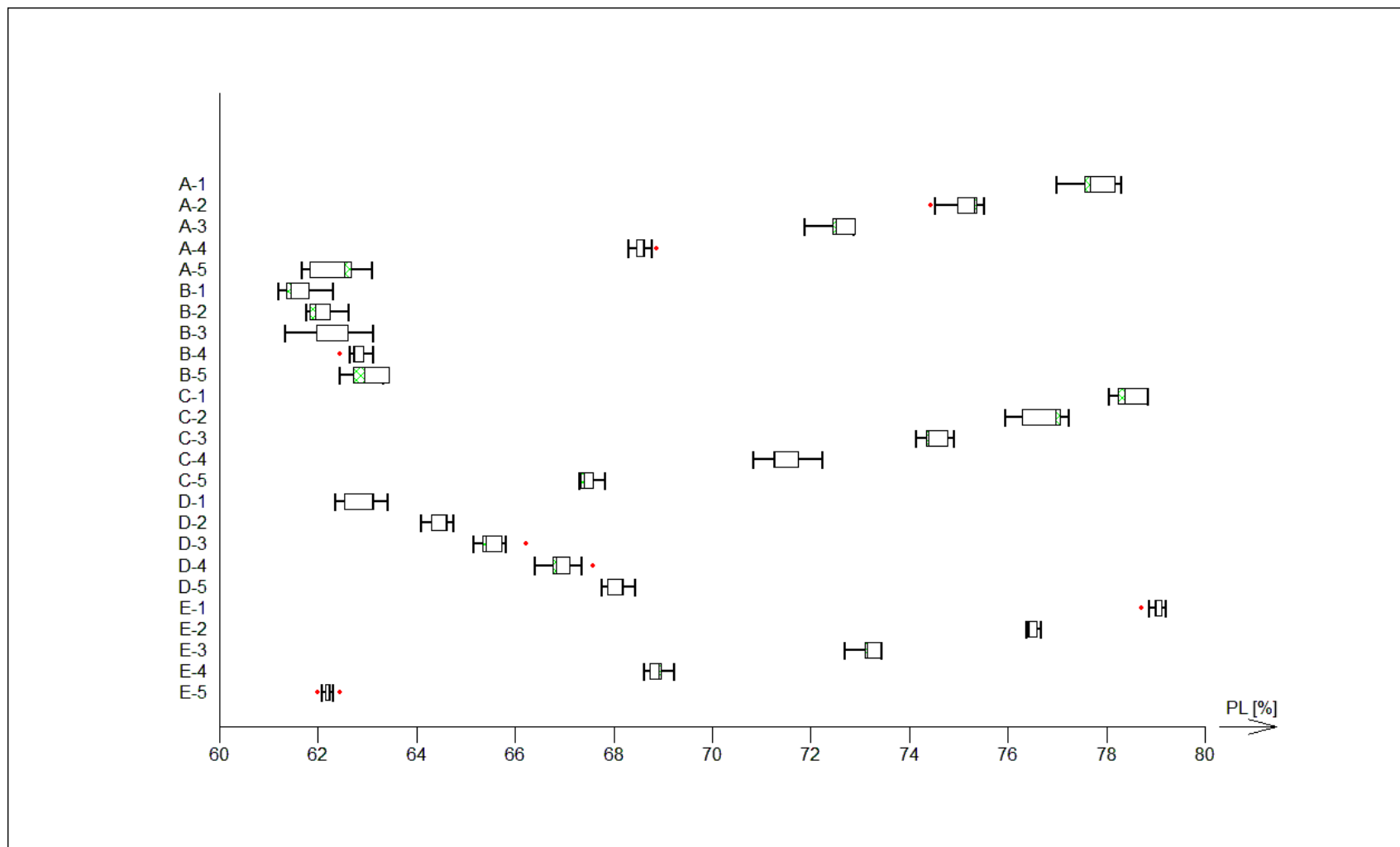


Graf č. 7.5: Hodnoty parametru  $E_{lis}$  jednotlivých směsí

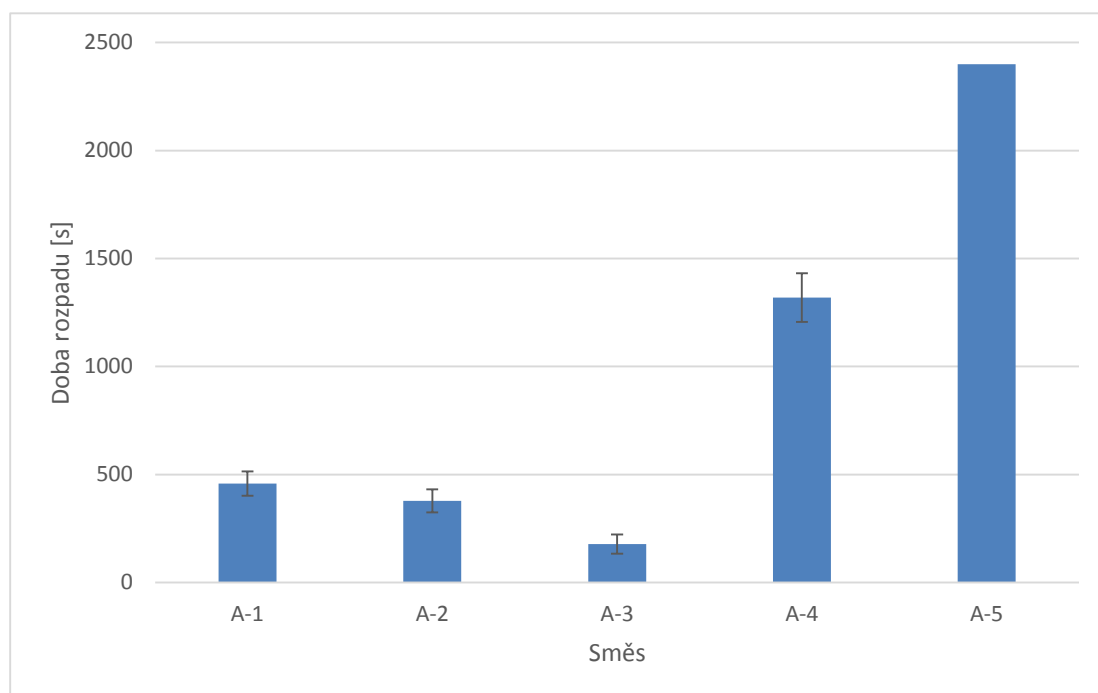




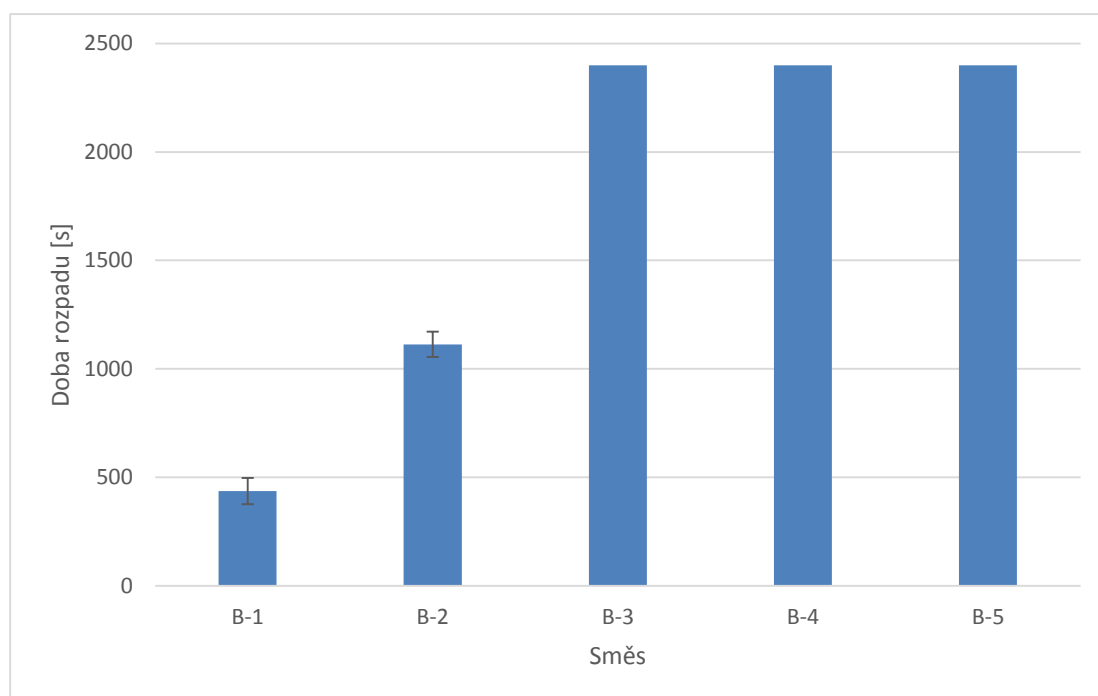
Graf č. 7.6: Hodnoty parametru PL jednotlivých směsí



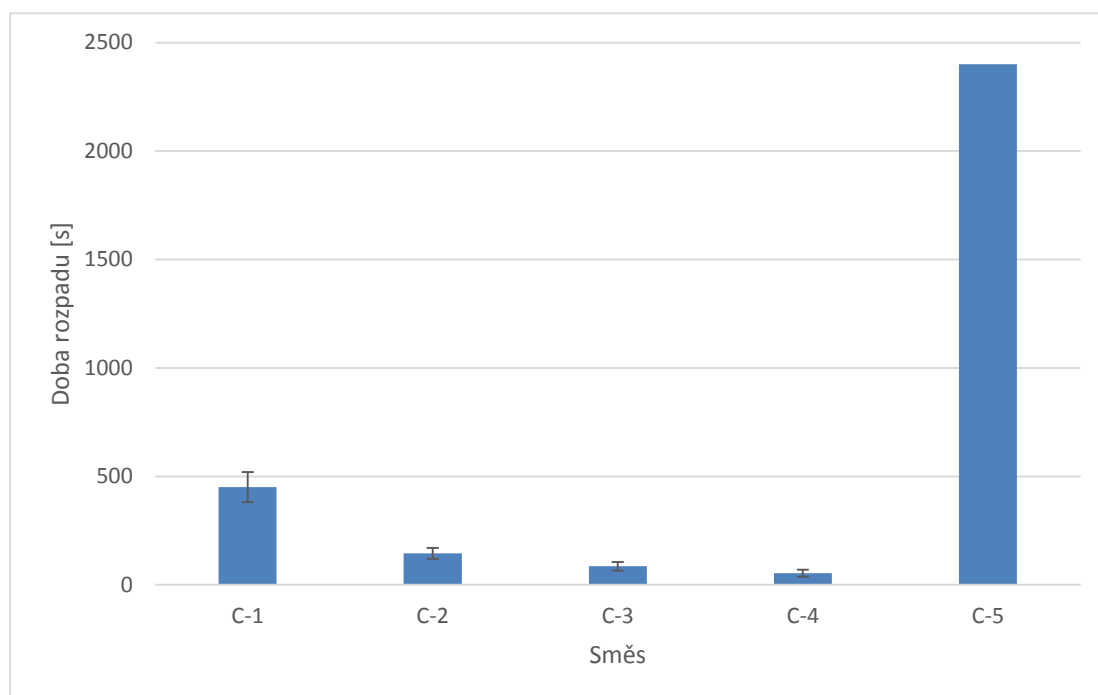
Graf č. 7.7: Doba rozpadu tablet ze směsí Comprecelu 102 a Di-Cafosu D160



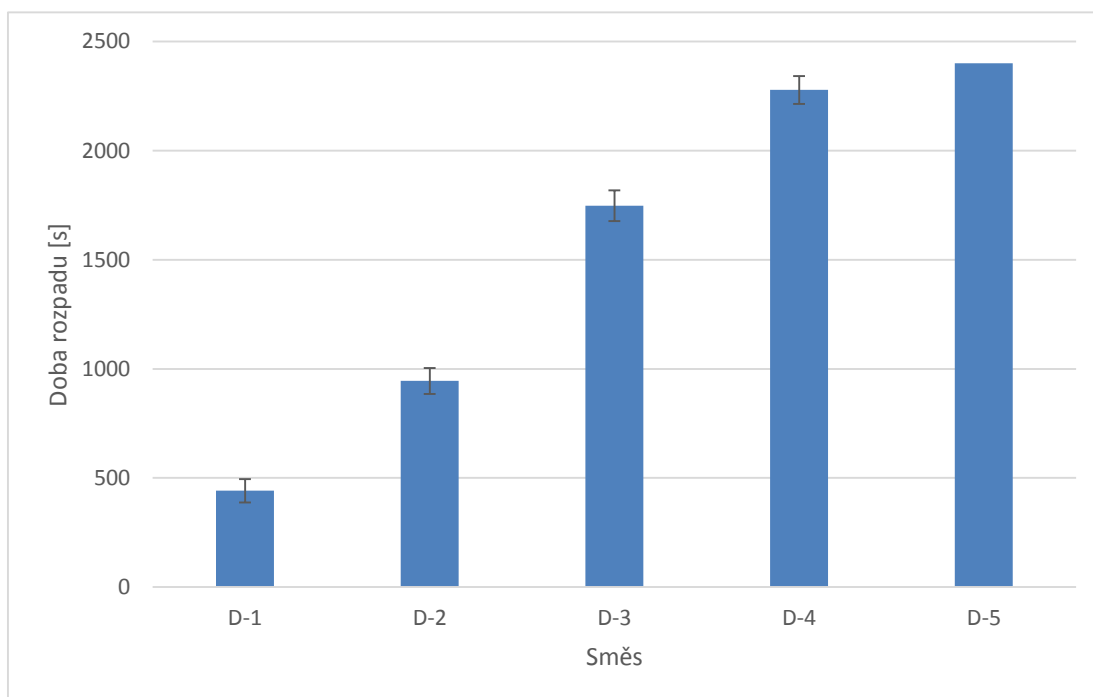
Graf č. 7.8: Doba rozpadu tablet ze směsí SpheroLacu 100 a Di-Cafosu D160



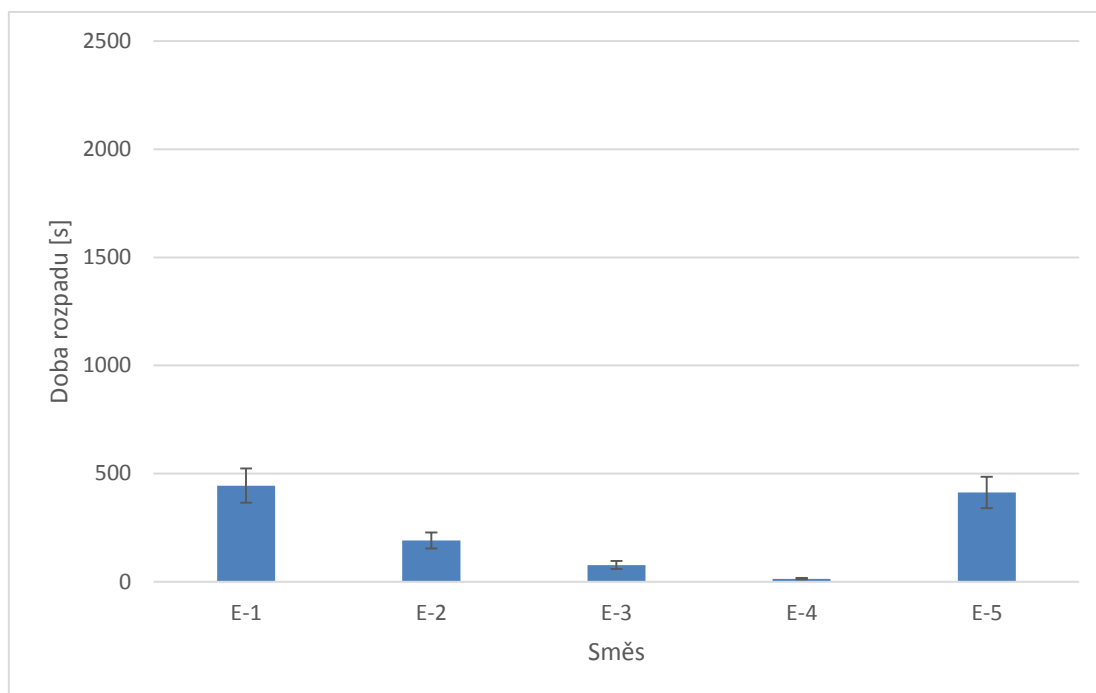
Graf č. 7.9: Doba rozpadu tablet ze směsí Comprecelu 102 a Di-Cafosu A150



Graf č. 7.10: Doba rozpadu tablet ze směsí SpheroLacu 100 a Di-Cafosu A150



Graf č. 7.11: Doba rozpadu tablet ze směsí Comprecelu 102 a SpheroLacu 100



## 8 Diskuse

V práci byl sledován vliv použitých plniv na jednotlivé parametry lisovacího procesu a hlavně na dobu rozpadu tablet. Vždy byla hodnocena právě dvě plniva v různých poměrech s theofylinem a stearanem hořečnatým. Tablety byly lisovány silou 10 kN za současného zaznamenávání jednotlivých energií lisovacího procesu  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_{lis}$ ,  $E_{max}$  a PL pomocí záznamu síla-dráha.

Práce si kladla za cíl zjistit, jaké směsi plniv jsou vhodné pro výrobu tablet přímým lisováním a jaké nikoli dle lékopisných požadavků. Dále byly studovány možné souvislosti mezi výsledky doby rozpadu tablet a energií lisovacího procesu. Všechny naměřené hodnoty jsou uvedeny v tabulkách číslo 7.1 až 7.7 a grafech číslo 7.1 až 7.11.

### 8.1 Hodnocení lisování záznamem síla-dráha

Všechny lisované směsi byly hodnoceny záznamem síla-dráha. Výsledky měření jsou uvedeny v tabulkách číslo 7.1 a 7.2 a v grafech číslo 7.1 až 7.6. Změna poměru jednotlivých složek ve směsích měla většinou statisticky významný vliv na hodnocené parametry.

Parametr  $E_1$  popisuje spotřebu energie v první fázi lisovacího procesu. Výsledné hodnoty parametru  $E_1$  jsou uvedeny v tabulce č. 7.1 a graficky jsou znázorněny v grafu č. 7.1. V první fázi lisovacího procesu dochází především k přeskupování částic lisovaného materiálu a vzájemnému mezičásticovému tření. Hodnoty tohoto parametru mohou být dále závislé například na sypanosti lisovaného materiálu, na tvaru a velikosti částic, distribuci velikosti částic, na struktuře povrchu lisovaného materiálu, sypané hustotě nebo přítomnosti a koncentraci kluzných látek.<sup>23</sup>

U směsí obsahujících vyšší podíl mikrokrystalické celulosy (směsi A-1 až A-3, C-1 až C-3, E-1 až E-3) byly zjištěny mnohem vyšší hodnoty tohoto parametru než u směsí s laktosou (směsi B a D). S rostoucím množstvím hydrogenfosforečnanů se hodnoty parametru  $E_1$  snižovaly. U směsí obsahujících vyšší podíl laktosy byly zjištěny mnohem nižší hodnoty tohoto parametru a se stoupajícím množstvím

hydrogenfosforečnanů se hodnoty parametru  $E_1$  zvyšovaly. Zjištěné hodnoty tohoto parametru stoupaly v pořadí směsi obsahujících 80 % laktosy, hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu, hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu, nejvyšší byl u směsi obsahující mikrokrystalickou celulosu.

Toto pořadí odpovídá především vzhledu a tvaru částic těchto plniv. Laktosa SpheroLac 100 je prosévaná laktosa s velkými krystaly s hladkými povrchy a minimálním množstvím prachu. Tato laktosa by měla mít také dobrou sypnost a relativně vysokou sypnou hustotu.<sup>12</sup> Částice obou typů hydrogenfosforečnanů jsou v podstatě aglomeráty menších krystalů. Ty mají v porovnání s laktosou drsnější povrch a obsahují větší množství prachovitých částic v důsledku fragmentace aglomerátů.<sup>24</sup> Drsný povrch částic zvyšuje mezičásticové tření a přítomnost většího množství prachu může bránit odchodu vzduchu z lisovaného materiálu během lisovacího procesu. Nižší hodnota parametru  $E_1$  zjištěná u směsi obsahující 80 % hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu než u směsi obsahující 80 % hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu může být způsobena vyšší sypnou hustotou tohoto hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu. Nejvyšší hodnoty parametru  $E_1$  byly zjištěny u směsi obsahujících 80 % mikrokrystalické celulosy. Částice tohoto plniva jsou tvořeny aglomeráty primárních jehlicovitých částic, které vyčnívají z aglomerátů a zvyšují povrchovou nerovnost a mezičásticové tření.<sup>13</sup>

Hodnoty směsi s různým poměrem plniv (např. směsi A-1 až A-5) vždy respektovaly podíl použitých plniv a vždy byly mezi hodnotami s vyšším, nebo nižším poměrem stejných plniv. Například hodnoty parametru  $E_1$  pro směs A-3 byly mezi hodnotami zjištěnými u směsí A-2 a A-4.

Parametr  $E_2$  popisuje energii, která se spotřebuje na vlastní tvorbu tablety. Nejvyšší hodnoty byly zjištěny u směsi obsahujících 80 % mikrokrystalické celulosy (tabulka č. 7.1 a graf č. 7.2). Směsi obsahující 80 % hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu měly vyšší hodnoty parametru  $E_2$  než směsi se stejným množstvím hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu. Nejnižší hodnoty byly zjištěny u směsi obsahující 80 % laktosy. U směsi obou typů hydrogenfosforečnanů s mikrokrystalickou celulosou docházelo spolu s klesající koncentrací

mikrokrytalické celulosy i k poklesu hodnot parametru  $E_2$ . Hodnoty tohoto parametru naopak s rostoucí koncentrací hydrogenfosforečnanů přidávaných k laktose rostly. Hodnoty směsí s různým poměrem jednotlivých plniv (např. směsí A-1 až A-5) vždy stejně jako u parametru  $E_1$  respektovaly podíl použitých plniv a vždy byly mezi hodnotami s vyšším nebo nižším poměrem stejných plniv. Například hodnoty parametru  $E_2$  pro směs A-3 byly mezi hodnotami zjištěnými u směsí A-2 a A-4.

Rozdíly mezi jednotlivými směsmi jsou způsobeny především rozdílným typem chování použitých látek během lisovacího procesu. Mikrokrytalická celuloza je popisována jako plastický materiál, který během lisování podléhá nejdříve elastickým deformacím a poté plastickým deformacím spojeným s tvorbou vazebných interakcí, především vodíkových vazeb.<sup>28</sup> Hydrogenfosforečnan vápenatý a laktosa jsou popisovány jako křehké materiály. U nich dochází během lisovacího procesu především k fragmentaci primárních částic na menší. To je spojeno tvorbou nových mezipovrchů a tvorbou nových vazebných interakcí, v tomto případě slabších van der Walsových vazeb. Při lisování plastických materiálů se sice spotřebovává více energie, ale tato energie je využita na tvorbu vazeb mezi částicemi. Křehké materiály spotřebují sice méně energie, která je však použita především na fragmentaci a tvorbu slabších vazeb. To se projevuje například na nižší pevnosti tablet lisovaných z křehkých materiálů.<sup>28</sup>

Parametr  $E_3$  popisuje elastickou energii, kterou působí tableta na lisovací stroj při odlehčování. Hodnoty zjištěné u jednotlivých směsí (tabulka č. 7.1 a graf č. 7.3) klesaly v pořadí směsí obsahujících vyšší podíl mikrokrytalické celulosy, laktosy, hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu a hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu. S rostoucí koncentrací obou typů hydrogenfosforečnanů přidávaných k mikrokrytalické celuloze i laktose se hodnoty parametru  $E_3$  snižovaly. Rozdíly hodnot tohoto parametru  $E_3$  u směsí s různým poměrem dvou plniv byly velmi malé, ale občas statisticky významné. U směsí, u kterých nebyly změny hodnot parametru  $E_3$  statisticky významné, byla pozorovatelná tendence snižování hodnot. Hodnoty směsí s různým poměrem jednotlivých plniv (např. směsí A-1 až A-5) vždy stejně jakou u parametru  $E_1$  respektovaly podíl použitých plniv a vždy byly mezi hodnotami

s vyšším nebo nižším poměrem stejných plniv. Například hodnoty parametru  $E_2$  pro směs A-3 byly mezi hodnotami zjištěnými u směsí A-2 a A-4.

Pokles hodnot tohoto parametru je popisován jako pokles elasticity materiálu.<sup>24</sup> Tato elasticita má velký vliv na chování tablety po vylisování. Po vyjmutí z matrice mohou tablety z elastických materiálů relaxovat. To může vést k tvorbě strukturálních poruch tablety. Mohou například vznikat dutiny, které mohou urychlovat nasávání kapaliny do tablety a tím urychlovat rozpad tablet.<sup>23</sup>

S rostoucí koncentrací obou typů hydrogenfosforečnanů se hodnoty parametru  $E_3$  snižovaly. Klesala tedy elasticita lisovaného materiálu a to se projevilo i na době rozpadu tablet, který je popisován níže.

Veškerá energie, která se spotřebuje během lisování, je popisována parametrem  $E_{max}$ . Nejvyšší hodnoty byly zjištěny u směsí s vyšším obsahem mikrokrytalické celulosy (tabulka č. 7.2 a graf č. 7.4). S rostoucí koncentrací ostatních plniv se hodnoty tohoto parametru výrazně snižovaly. To je dáno především odlišným typem chování mikrokrytalické celulosy během lisování. S rostoucí koncentrací hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu přidávaného k laktose se hodnoty parametru  $E_{max}$  statisticky významně zvyšovaly. V případě směsí laktosy s rostoucí koncentrací hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu rostly hodnoty parametru jen mírně a většinou statisticky nevýznamně. Tyto malé rozdíly by mohly naznačovat velmi podobné chování těchto dvou materiálů během lisovacího procesu. Podobné tendence byly pozorovány i u parametru  $E_{lis}$ , který popisuje energetickou spotřebu vlastního lisovacího procesu bez tzv. fáze předlisování (tabulka č. 7.2 a graf č. 7.5).

Plasticitu materiálu popisuje parametr PL. Tento parametr by měl popisovat schopnost materiálu podléhat plastickým deformacím a tvořit výlisky. Nejvyšší plasticita byla zjištěna u směsí obsahujících vyšší podíl mikrokrytalické celulosy (tabulka č. 7.2 a graf č. 7.6). Nižší hodnoty byly zjištěny u směsí obsahující 80 % hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu. Ještě nižší plasticitu měly směsi obsahující 80 % hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu. Nejnižší hodnoty byly zjištěny u směsí obsahujících vyšší podíl laktosy. Některé typy laktosy jsou však



popisovány jako plasticky deformovatelné. Plastickým deformacím podléhají například amorfni laktosy s menšími částicemi. Částice použitého typu laktosy jsou tvořeny velkými krystaly, které během lisování především fragmentují.

## **8.2 Hodnocení doby rozpadu tablet**

Výsledky hodnocení doby rozpadu tablet lisovaných z jednotlivých směsí jsou uvedeny v tabulkách číslo 7.3 až 7.7 a v grafech číslo 7.7 až 7.11.

Směsi A-1 až A-5 obsahovaly mikrokrystalickou celulosu a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát. Výsledky měření doby rozpadu pro směsi A-1 až A-5 jsou uvedeny v tabulce č. 7.3 a graficky jsou znázorněny v grafu č. 7.7. Tablety lisované ze směsi A-1, které obsahovaly 80 % mikrokrystalické celulosy, měly průměrnou dobu rozpadu 458,3 sekundy. Přidáním hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu se doba rozpadu snižovala. Tablety lisované ze směsi A-3 obsahující obě plniva v poměru 40:40 měly nejnižší dobu rozpadu. Rozpadly se v průměru za 178 sekund. Dalším zvyšováním koncentrace hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu ve směsi se doba rozpadu zvyšovala. Tablety lisované ze směsi A-5 obsahující 80 % hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu se nerozpadly ani po 40 minutách testování.

Směsi B-1 až B-5 se skládaly z různých poměrů laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu. S rostoucí koncentrací hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu se prodlužovala i doba rozpadu tablet lisovaných z těchto směsí (tabulka č. 7.4 a graf č. 7.8). U směsí obsahujících 40 a méně procent laktosy byla doba rozpadu delší než 40 minut.

Směsi C-1 až C-5 obsahovaly mikrokrystalickou celulosu a hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát. Tablety lisované ze směsi C-1 obsahující 80 % mikrokrystalické celulosy se rozpadly přibližně za 450 sekund (tabulka č. 7.5 a graf č. 7.9). S rostoucí koncentrací hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu se doba rozpadu zkracovala. Tablety obsahující 20 % mikrokrystalické celulosy a 60 % hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu se rozpadly v průměru za 53,5 sekundy.

Doba rozpadu tablet lisovaných ze směsi C-5 obsahující 80 % hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu se však nerozpadly ani po 40 minutách testování.

Směsi D-1 až D-5 obsahovaly různé poměry laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu. Nejrychleji se rozpadaly tablety ze směsi D-1 obsahující 80 % laktosy (tabulka č. 7.6 a graf č. 7.10). S rostoucí koncentrací hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu se doba rozpadu prodlužovala. Doba rozpadu tablet ze směsi D-5 obsahující 80 % hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu byla delší než 40 minut.

Směsi E-1 až E-5 se skládaly z mikrokrystalické celulosy a laktosy. Tablety lisované ze směsi E-1 obsahující 80 % mikrokrystalické celulosy se rozpadaly nejpomaleji (456 sekund) a rostoucím množstvím přidávané laktosy se rozpad urychloval (tabulka č. 7.7 a graf č. 7.11). Nejrychleji se rozpadaly tablety ze směsi E-4 (12,8 sekundy) obsahující 20 % mikrokrystalické celulosy a 60 % laktosy. 80 % obsah laktosy, resp. nepřítomnost mikrokrystalické celulosy ve směsi E-5 naopak způsobil velmi výrazné zpomalení rozpadu tablet (412,8 sekundy).

V případě směsí B-1 až B-5 a D-1 až D-5 je zajímavé, že se s poklesem elasticity těchto směsí prodlužuje doba rozpadu lisovaných tablet. U směsí A-1 až A-5 a C-1 až C-5 se také snižuje elasticita směsí. Doba rozpadu se však s rostoucí koncentrací přidávaných hydrogenfosforečnanů vápenatých nejdříve snižuje a poté se prudce zvyšuje. U směsí E-1 až E-5 doba rozpadu kopíruje pokles, resp. nárůst elasticity lisované směsi. Směs E-5 obsahovala 80 % laktosy a opět se u ní projevilo skokové a velmi výrazné prodloužení doby rozpadu v porovnání se směsí E-4. Toto skokové prodloužení doby rozpadu by se dalo vysvětlit nepřítomností mikrokrystalické celulosy ve směsích A-5, C-5 a E-5. Mikrokrystalická celuloza se mimo jiné používá i jako rozvolňovadlo tablet. Z výsledků vyplývá, že i malé množství tohoto plniva je schopné velmi výrazně ovlivňovat rozpad tablet. Naopak dlouhá doba rozpadu tablet obsahujících vyšší množství mikrokrystalické celulosy by se dala vysvětlit vysokou pevností výlisků lisovaných při použité lisovací síle (10 kN).

## 9 Závěry

1. Z výsledků hodnocení lisovacího procesu záznamem síla-dráha jsou mezi hodnotami jednotlivých směsí u většiny sledovaných parametrů vidět statisticky významné rozdíly.
  - Všechny sledované parametry byly nejvíce ovlivněny přítomností mikrokrystalické celulosy (Comprecel 102) v tabletovině.
  - Byly zjištěny rozdílné vlivy hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu (Di-Cafos D160) i hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu (Di-Cafos A150) na hodnoty parametrů záznamu síla-dráha. Tyto látky není možné při formulacích libovolně zaměňovat.
  - Z výsledků měření parametrů této metody je vidět podobné chování laktosy (SpheroLac 100) a hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu (Di-Cafos D160).
2. Složení směsí a poměry jednotlivých plniv velmi výrazně ovlivňují dobu rozpadu.
  - Nejrychleji se rozpadaly směsi obsahující 20 % (C-4 a E-4) případně 40 % (A-3) mikrokrystalické celulosy (Comprecel 102).
  - U směsí obsahujících různý poměr laktosy (SpheroLac 100) a hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu (Di-Cafos D160) nebo hydrogenfosforečnanu vápenatého anhydrátu (Di-Cafos A150) se s klesající koncentrací laktosy prodlužovala doba rozpadu.
  - Tablety z některých směsí neodpovídaly lékopisným požadavkům, protože doba rozpadu tablet byla delší než 15 minut. Takto nevyhověly směsi A-4 a A-5, B-2 až B-5, C-5, D-2 až D-5.
  - Tablety lisované ze směsí A-5, B-3 až B-5, C-5 a D-5, které obsahovaly vyšší podíl jednoho z typů hydrogenfosforečnanu vápenatého, se nerozpadly ani po 40 minutách testování.

## 10 Použitá literatura

1. AUGSBURGER, L. L.; HOAG, W. S.: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets: Rational Design and Formulation*. 3rd Ed.; Informa Healthcare: New York, USA, 2008, s. 173-217. ISBN 9870849390159.
2. KOMÁREK, P.; RABIŠKOVÁ, M.: *Technologie léků*. 3. dopl. vyd.; Galén: Semily, 2006, s. 135-140. ISBN 8072624237.
3. DOKALA, G. K.; PALLAVI, CH.: Direct Compression - An Overview. *J. Pharm. Biomed. Sci.* 2013, 4, s. 155-158. ISSN 22293701.
4. IQUBAL, M. K.: Recent advances in direct compression technique for pharmaceutical tablet formulation. *Int. J. Pharm. Res. Dev.* 2014, 6(01), s. 49-57 . ISSN 09749446.
5. THOORENS, G.; KRIER, F.; LECLERCQ B.; CARLIN B.; EVRARD B.: Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment-A review. *Int. J. of Pharm.* 2014, 473(1-2), s. 64-72. ISSN 18733476.
6. ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN S. C.: *Handbook of pharmaceutical excipients*: 5th ed.; Pharmaceutical Press: London, UK, 2006, s. 132-135. ISBN 0853696187.
7. *FMC BioPolymer: Avicel for Solid Dose Forms: Product Selection Table*. <http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical/Products/Avicelforsoliddoseforms.aspx> (15. 3. 2015).
8. MUŽÍKOVÁ, J.; NEPRAŠOVÁ M.; FASCHINGBAUER H.: Aglomerovaný monohydrát  $\alpha$ -laktosy a bezvodá  $\beta$ -laktosa v přímém lisování tablet. *Chem. Listy* 2012, 106, s. 36-40. ISSN 12137103.

9. ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN S. C.: *Handbook of pharmaceutical excipients*: 5th ed.; Pharmaceutical Press: London, UK, 2006, s. 385-395. ISBN 0853696187.
10. SHAH, K. R.; HUSSAIN, M. A.; HUBERT, M.; FARAG BADAWY, S. I.: Form conversion of anhydrous lactose during wet granulation and its effect on compactibility. *Int. J. Pharm.* 2008, 357(1-2), s. 228-234. ISSN 18733476.
11. ZIFFELS, S.; STECKEL, H.: Influence of amorphous content on compaction behaviour of anhydrous  $\alpha$ -lactose. *Int. J. Pharm.* 2010, 387(1-2), s. 71-78. ISSN 18733476.
12. MEGGLE Group Wasserburg, SpheroLac 100. <http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/19-spherolac-100.html> (30. 3. 2015).
13. ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN S. C.: *Handbook of pharmaceutical excipients*: 5th ed.; Pharmaceutical Press: London, UK, 2006, s. 93-98. ISBN 0853696187.
14. JIVRAJ, M.; MARTINI, L. G.; THOMSON, C. M.: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm. Sci. Tech. Today* 2000, 3(2), s. 58-63. ISSN 14615347.
15. DOLDÁN, C.; SOUTO, C.; CONCHEIRO, A.; MARTÍNEZ-PACHECO, R.; GÓMEZ-AMOZA, J. L.: Dicalcium phosphate dihydrate and anhydrous dicalcium phosphate for direct compression: A comparative study. *Int. J. Pharm.* 1995, 124(1), s. 69-74. ISSN 18733476.
16. ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN S. C.: *Handbook of pharmaceutical excipients*: 5th ed.; Pharmaceutical Press: London, UK, 2006, s. 430-433. ISBN 0853696187.

17. ZUURMAN, K.; MAARSCHALK, K. V.; BOLHUIS, G. K.: Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *Int. J. Pharm.* 1999, 179(1), s. 107-115. ISSN 18733476.
18. HOOVER, E. J.: Respiratory drugs in *Remington: The science and practice of pharmacy*. 21st Ed., TROY, D. B. (Ed.); Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, USA, 2005, s. 1373. ISBN 0781746736.
19. EL-BAGORY, I.; BARAKAT, N.; IBRAHIM, M. A.; EL-ENAZI, F.: Formulation and in vitro evaluation of theophylline matrix tablets prepared by direct compression: Effect of polymer blends. *Saudi Pharm. J.* 2012, 20(3), s. 229-238. ISSN 22137475.
20. *Český lékopis 2009 – Doplněk 2013*; Grada Publishing, a.s.: Praha, 2013, s. 898-893. ISBN 9788024746791.
21. KOMÁREK, P.; RABIŠKOVÁ, M.: *Technologie léků*. 3. dopl. vyd.; Galén: Semily, 2006, s. 228-247. ISBN 8072624237.
22. SWARBRICK, J.; BOYLAN, J. C.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*; Marcel Dekker, Inc.: New York, 2001 s. 1-33. ISBN 88247281920.
23. AUGSBURGER, L.L.; HOAG, W. S.: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets: Unit Operations and Mechanical Properties*. 3rd Ed.; Informa Healthcare: New York, USA, 2008, s. 555-618. ISBN 08493901683.
24. SVAČINOVÁ, P.; ŘEHULA, M.; ONDREJČEK, P.; RABIŠKOVÁ, M.: Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chem. Listy* 2014, 108, s. 624-629. ISSN 12137103.

25. MESNIER, X.; ALTHAUS, T. O.; FORNY, L.; NIEDERREITER, G.; PALZER, S.; HOUNSLOW, M. J.; SALMAN, A. D.: A novel method to quantify tablet disintegration. *Powder Technol.* 2013, 238, s. 27-34. ISSN 00325910.
26. ANWAR, S.; FELL, J. T.; DICKINSON, P. A.: An investigation of the disintegration of tablets in biorelevant media. *Int. J. Pharm.* 2005, 290(1-2), s. 121-127. ISSN 18733476.
27. *Český lékopis 2009 – Doplněk 2013*; Grada Publishing, a.s.: Praha, 2013, s. 338-341. ISBN 9788024746791.
28. ROBERTS, R. J.; ROWE, R. C.: The compaction of pharmaceutical and other model materials - a pragmatic approach. *Chem. Eng. Sci.* 1987, 42(4), 903-911. ISSN 00092509.