

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie



Vliv velikosti částic na lisovatelnost laktosy

The effect of particle size on lactose compressibility

Diplomová práce

Hradec Králové 2019

Natálie Havlíková

„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.“

Datum:

Podpis:

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu diplomové práce **PharmDr. Pavlu Ondrejčkovi, Ph.D.** za jeho odborné vedení a cenné rady během vypracování této práce. Zvláště poděkovat bych chtěla za čas, který obětoval ze svého volného času a věnoval ho diplomové práci. Dále děkuji za finanční podporu grantu číslo 1286218/2018 z Grantové agentury Univerzity Karlovy. Velký dík patří také mé rodině a blízkým za jejich podporu po celou dobu studia.

Obsah

1.	Abstrakt.....	1
2.	Abstract.....	2
3.	Zadání	3
4.	Seznam zkratk a symbolů	4
5.	Úvod.....	6
6.	Teoretická část	7
6.1.	Tablety jako léková forma	7
6.2.	Charakteristika pomocných látek	9
6.2.1.	Laktosa anhydrát.....	11
6.2.2.	Laktosa monohdrát	12
6.2.3.	Stearan hořecnatý.....	14
6.3.	Lisovací proces.....	16
6.3.1.	Popis lisovacího procesu záznamem síla-dráha.....	17
6.3.2.	Faktory ovlivňující lisovatelnost a průběh lisovacího procesu.....	20
6.4.	Hodnocení vlastností tablet.....	26
6.4.1.	Pevnost.....	27
6.4.2.	Oděr	28
6.4.3.	Doba rozpadu.....	29
6.4.4.	Elasticita.....	32
7.	Experimentální část.....	34
7.1.	Použité suroviny.....	34
7.2.	Použité přístroje	35
7.3.	Postupy a použité metody	37
7.3.1.	Příprava tablet	37
7.3.2.	Hodnocení doby rozpadu tablet	39
7.3.3.	Hodnocení oděru tablet.....	40
7.3.4.	Hodnocení radiální pevnosti tablet	40
7.3.5.	Hodnocení elasticity tablet.....	41
7.3.6.	Použité statistické metody	42

8.	Výsledky	43
8.1.	Tabulky	44
8.2.	Grafy	54
9.	Diskuse.....	65
9.1.	Vliv velikosti částic na dobu rozpadu tablet	65
9.2.	Vliv velikosti částic na oděr tablet	66
9.3.	Vliv velikosti částic na radiální pevnost tablet	67
9.4.	Vliv velikosti částic na elasticitu in-die	68
9.5.	Vliv velikosti částic na elasticitu out-of die	68
9.6.	Vliv velikosti částic na parametry záznamu síla-dráha	69
10.	Závěry	72
11.	Použitá literatura	73

1. Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: PharmDr. Pavel Ondrejček, Ph.D.

Posluchač: Natálie Havlíková

Název diplomové práce: Vliv velikosti částic na lisovatelnost laktosy

Je známo, že velikost částic lisovaného materiálu hraje důležitou úlohu při výrobě tablet. Ovlivňuje vlastnosti meziproduktů a konečných výrobků. V této diplomové práci byly studovány vlastnosti tablet vylisovaných ze dvou typů laktos, které sloužily jako modelová plniva. Jednalo se o Tablettose[®] 80 a Lactopress[®] Anhydrous. U obou typů laktosy bylo použito pět rozsítovaných velikostních frakcí v rozmezí velikosti částic 9 až 346 μm a dále jejich originální nesítovaná směs. Pro přípravu tablet byly použity lisovací síly v rozmezí 2 až 10 kN. Pro externí lubrikaci byl použit stearan hořečnatý.

Hodnocení připravených tablet bylo prováděno především pomocí lékopisných metod. Sledovanými parametry byly oděr, doba rozpadu a pevnost. Dále byla posuzována elasticita tablet a hodnocení pomocí parametrů záznamu síla-dráha. Z výsledků práce není možné jednoznačně určit výhodnost jedné konkrétní velikostní frakce v porovnání s nesítovanou surovinou. Optimální velikostní frakce použitých laktos se pro jednotlivé hodnocené parametry a použité lisovací síly lišily. Velikost částic byla statisticky významná například pro oděr tablet, jejich pevnost nebo některé energetické parametry záznamu síla-dráha. Celkově vykazovaly lepší vlastnosti tablety vylisované z laktosy Lactopress[®] Anhydrous.

2. Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Pharmaceutical technology

Consultant: PharmDr. Pavel Ondrejček, Ph.D.

Student: Natálie Havlíková

Title of Thesis: The effect of particle size on lactose compressibility

It is known that the particle size of the compressed material plays an important role in the manufacture of tablets. It affects the properties of intermediate and final products. In this thesis the properties of tablets made of two lactose types, which were used as model fillers, were studied. These were Tablettose[®] 80 and Lactopress[®] Anhydrous. In both lactose types, five sieved size fractions of the particle size ranging from 9 to 346 μ m and their original unsieved mixture were used. The compaction forces ranging from 2 to 10kN were used for tablet preparation. Magnesium stearate was used for external lubrication.

The evaluation of the prepared tablets was done mainly by using the pharmacopoeial methods. The evaluated parameters were friability, disintegration time and hardness. Furthermore, the elasticity of the tablets and the evaluation using the force-displacement method parameters were assessed. From the results of this work, it is not possible to unambiguously determine the advantage of one particular fraction size in the comparison to the unsieved raw material. The optimal fraction size of the used lactose varied for the individual evaluated parameters and the used compression forces. The particle size was statistically significant e.g. for tablet friability, their hardness, or some energy parameters of force-displacement method. Overall, tablets compressed of Lactopress[®] Anhydrous showed better properties.

3. Zadání

Tato práce by měla navazovat na předchozí práce provedené na katedře farmaceutické technologie. Ty byly zaměřeny především na tokové vlastnosti velikostních frakcí několika typů laktosy. Cílem této práce bude popsat vliv velikosti částic a lisovacího tlaku na vlastnosti tablet lisovaných ze dvou typů laktosy. Jako modelová plniva bude použit anhydrát laktosy (Lactopress® Anhydrous) a monohdrát laktosy (Tablettose 80). Kromě základní nesítované suroviny by se měly hodnotit i jednotlivé rozšiřované velikostní frakce. Konkrétně by se mělo jednat o velikostní frakce v rozmezí 9 až 346 μm . Použité lisovací síly budou určeny experimentálně. U připravených tablet budou hodnoceny tyto parametry:

- Radiální pevnost
- Oděr tablet
- Doba rozpadu
- Elasticita materiálu
- Parametry záznamu síla-dráha

4. Seznam zkratek a symbolů

Zkratka	Význam	Jednotka
API	účinná látka	-
ČL	Český lékopis	-
d	průměr tablety	mm
d ₀	průměr tablety po odlehčení	mm
d _{max}	průměr tablety při maximálním stlačení	mm
D10	průměr, ve kterém se 10 % hmoty vzorku skládá z menších částic	-
D90	průměr, ve kterém se 90 % hmoty vzorku skládá z menších částic	-
DS	drtící síla	N
E ₁	energie spotřebovaná při předlisování	J
E ₂	energie spotřebovaná na plastickou deformaci	J
E ₃	energie spotřebovaná na elastickou deformaci	J
E _{lis}	energie lisování	J
E _{max}	celková energie lisování	J
ER _a	axiální elastické zotavení	%
ER _o	objemové elastické zotavení	%
ER _r	radiální elastické zotavení	%
h	výška tablety	mm
h ₀	výška tablety po odlehčení	mm
h _{max}	výška tablety při maximálním stlačení	mm
LA	Lactopress [®] Anhydrous	-
LP	léčivý přípravek	-
LS	lisovací síla	N
NS	nesítovaná surovina	-
PL	plasticita	-
RP	radiální pevnost	MPa
SD	směrodatná odchylka	-
StMg	stearan hořečnatý	-

T80	Tabletose [®] 80	-
USP-NF 23	The United States Pharmacopeia, americký lékopis	-
w/w	hmotnostní procento	%
x	průměrná hodnota	-

5. Úvod

Tablety lze bez pochyb považovat za nejběžnější a pacienty nejlépe přijímanou lékovou formu. Je tomu tak už po desetiletí. Jedná se o pevné výlisky, které typicky obsahují směs léčivé látky či léčivých látek s látkami pomocnými¹. Liší se velikostí, tvary, barvami či přítomností dělicí rýhy. Přednostně bývají používané malé, potažené tablety podlouhlého / oválného tvaru a bílé barvy.

Tablety jsou vynikající systémy pro dodání API do organismu. Mezi hlavní výhody patří jednotnost podané dávky, stabilita během skladování, často levná výroba či možnost modifikace uvolňování API v těle. Problém nastane, když je člověk nedokáže spolknout. Zvláště pro malé děti a starší lidi může být polykání celé dávky léčiva v pevné formě obtížné. Příčiny se pohybují od obtíží, kdy přirozený instinkt žvýkání pevných látek převažuje nad jejich přímým polknutím, až po potíže s polykáním v důsledku komorbidit nebo fyziologických změn souvisejících se stárnutím. V dětském věku tedy bývají preferovány jiné lékové formy (např. tekuté) či speciální druhy tablet (např. žvýkací)^{cit. 2, 3}.

Lisováním prášků nebo granulátu vznikají tablety. Aby bylo možné předvídat výsledek tabletovacího procesu, je důležité porozumět stlačitelnosti prášků a jejich schopnosti vytvářet tablety. Dále je klíčové hodnotit průběh lisovacího procesu. Pro tyto účely byla navržena řada rovnic⁴.

Lisovatelnost, tedy schopnost materiálu vytvořit během procesu lisování pevný produkt, je ovlivněna řadou faktorů. Vedle tvaru a povrchu částic, typů vznikajících vazeb, vlhkosti, lisovacího tlaku, přítomnosti kluzných látek a řady dalších je velmi důležitým faktorem velikost částic lisovaného materiálu⁵.

6. Teoretická část

6.1. Tablety jako léková forma

Tablety se řadí mezi pevné lékové formy. Jedná se o směs API a pomocných látek, které jsou lisovány do finální podoby⁶. Český lékopis uvádí tuto definici: „Jsou to pevné přípravky s obsahem jedné dávky jedné nebo více léčivých látek v jedné tabletě“. Užívají se nejčastěji perorálně⁷. Plniva, pojiva, rozvolňovadla a kluzné látky patří mezi nejčastěji používané pomocné látky.

Tablety se od sebe mohou lišit svou velikostí, tvarem či vlastnostmi povrchu. Mohou být pokryty vrstvičkou, která zajistí ochranu účinné látky před světlem či kyselým prostředím žaludku, maskování nepříjemné chuti nebo umožní prodloužené uvolňování účinné látky (= obalené tablety). Obal na bázi polymerů, např. derivátů celulózy, patří mezi nejběžnější druhy. Alternativou pak může být cukerný obal, který je výrazně tlustší⁶.

Rozlišujeme následující kategorie tablet pro podání ústy:

- Neobalené tablety (Tabulettae non obductae): jsou to jednovrstevné či vícevrstevné tablety, u kterých ale nejsou patrné žádné běžné znaky obalování. Jedná se o druh tablet, který odpovídá navyklé definici tablet.
- Obalené tablety (Tabulettae obductae): jsou složeny z jader, na jejichž povrchu se nachází jedna či více vrstev rozličných látek. Často se jedná o směsi více látek, a to jak přírodních, tak i syntetických. Povrch takovýchto látek je hladký, případně i zbarvený a leštěný.
- Šumivé tablety (Tabulettae effervescentes): jedná se o neobalené tablety. Ve vodném prostředí se z nich uvolňuje oxid uhličitý. Ten vzniká reakcí kyselých látek s uhličitany/hydrogenuhlíčitany, které jsou součástí tablety.
- Rozpustné tablety (Tabulettae pro solutione): před jejich podáním je nutné tabletu rozpustit ve vodě. Následně se užívá vzniklý roztok.
- Dispergovatelné tablety (Tabulettae pro dispersione): u těchto tablet je užívána homogenní směs, která vzniká dispergací tablety ve vodě.

- Perorální tablety dispergovatelné v ústech (Tabulettae perorales pro dispersione): ještě před užitím tablet dochází k jejich rozkladu v ústech.
- Enterosolventní tablety (Tabulettae enterosolventes): jsou to typické obalené tablety se zpožděným uvolňováním. Odolávají kyselému prostředí žaludku a léčivou látku (případně léčivé látky) uvolňují až ve vyšším pH ve střevech v přítomnosti střevní tekutiny.
- Tablety s řízeným uvolňováním (Tabulettae cum liberatione modificata): mezi tyto tablety jsou řazeny tablety s prodlouženým uvolňováním, tablety se zpožděným uvolňováním a tablety s pulzním uvolňováním. Jsou vyrobeny tak, aby uvolňování léčivé látky probíhalo vhodnou rychlostí, na potřebném místě nebo po optimálně dlouhý čas.
- Žvýkácí tablety (Tabulettae manducabiles): tablety jsou před spolknutím žvýkány.
- Orální tablety (Tabulettae orales): obvykle neobalené tablety, které mohou mít jak místní, tak systémový účinek. Léčivá látka je uvolňována v ústech, kde působí lokálně, nebo je vstřebávána v určité části úst.
- Perorální lyofilizáty (Lyophilisata peroralia): tyto přípravky vznikají lyofilizací (vymrazováním) vodných, tekutých nebo polotuhých preparátů. Výsledný pevný přípravek slouží k perorálnímu podání v tuhém stavu nebo se před podáním rozpouští ve vodě.

Tablety nalezneme i mimo lékopisný článek Tabulettae. Tablety podávané jinak než ústy jsou uvedeny i ve článku Rectalia, Vaginalia a Oromucosalia:

- Tablety pro rektální roztoky a suspenze (Tabulettae rectales pro solutionibus et suspensionibus): po rozpuštění či dispergaci ve vodě slouží k rektální aplikaci k vyvolání lokálního nebo systémového účinku.
- Vaginální tablety (Tabulettae vaginales): jedná se o pevné přípravky určené k podání do pochvy. Obvykle slouží k lokálnímu účinku.
- Tablety pro přípravu vaginálních roztoků a suspenzí (Tabulettae pro solutione aut suspensione vaginali): přípravky se před aplikací rozpouštějí či dispergují ve vodě.

- Sublingvální tablety a bukální tablety (Tabulettae sublinguales et tabulettae buccales): odpovídají všeobecné definici tablet. Jsou určeny k aplikaci pod jazyk nebo do lícní dutiny⁷.

Tablety jsou nejvíce užívanou lékovou formou, představují více než 70 % podávaných léčivých přípravků. Mezi jeden z hlavních důvodů, proč jsou tablety tak oblíbené, patří snadné vpravení přesné dávky účinné látky do těla. Mezi další přednosti se řadí jejich snadné skladování, dobrá stabilita a nákladová efektivita⁸.

Jedná se o výborné přípravky pro dostání účinné látky do organismu - pokud je tedy člověk dokáže spolknout. Zejména malé děti a starší lidé mají problém s polykáním celých tablet. V tomto případě nejsou běžné tablety lékovou formou volby, ale využívají se speciální tablety (např. dispergovatelné aj. viz výše), pevné lékové formy podávané jinak než perorálně, jiné než pevné perorální lékové formy či parenterální lékové formy. Například v Německu proběhla studie, kde z 1051 dotázaných lidí ve věku 18 – 80+ let odpovědělo 37,4 %, že mají problémy se spolknutím celé tablety. Z toho 27 % byli lidé starší 70 let⁹.

6.2. Charakteristika pomocných látek

V Evropské unii jsou pomocné látky definovány jako "všechny složky léčivého přípravku, které nejsou účinná látka či obalový materiál". Takováto široká definice přesně odráží rozmanitost těchto látek. S jistotou můžeme říci, že se nejedná o homogenní skupinu látek.

I když jsou farmaceutické pomocné látky obecně považovány (v použité koncentraci / množství) za farmakologicky neaktivní, jedná se o nezbytnou a důležitou součást léčivých přípravků. Pomocné látky mají pozitivní vliv na výsledný přípravek. Mohou zlepšit chemickou a fyzikální stabilitu účinných látek (např. antioxidanty), chrání LP před mikrobiální kontaminací během skladování či používání (např. konzervační látky), optimalizují jejich farmakokinetické vlastnosti (např. solubilizátory), maskují nepříjemnou chuť (např. sladidla) a mnohé další¹⁰.

Mezi nejčastěji používané pomocné látky patří plniva, pojiva, kluzné látky, rozvolňovadla, filmotvorné látky, vlhčiva, antistatika, barviva a další.¹¹

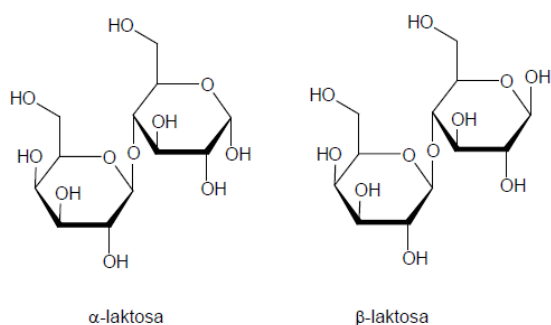
Plniva tvoří velkou část výsledného produktu a umožňují tak jednoduché podání velmi malého množství účinné látky spotřebiteli¹². I když je předpokládáno, že se jedná o inertní látky, mají plniva schopnost ovlivňovat stabilitu a biologickou dostupnost účinné látky. Do tablet se přidávají, aby došlo ke zvýšení celkového objemu a tím se zlepšily podmínky pro zpracování a manipulaci. Nejnižší hmotnostní limit pro formulaci tablety bývá obvykle 50 mg. Plniva by měla splňovat řadu parametrů – ideálně by měla být chemicky inertní, nehyroskopická a hydrofilní. Dalším sledovaným faktorem je chuť, která je důležitá zvláště pro perorální podání. V neposlední řadě hraje významnou roli při výběru plniva i cena.

Právě laktosa se řadí mezi nejběžnější plniva nejen v tabletách, ale i v kapslích. Většina laktos splňuje výše uvedená kritéria. Na trhu jsou k dostání různé laktosy od různých výrobců, které mají rozdílné fyzikální vlastnosti (např. distribuce velikosti částic)¹³. V Českém lékopisu nalezneme dva články o laktose - „LACTOSUM ANHYDRICUM“ (laktosa bezvodá) a „LACTOSUM MONOHYDRICUM“ (lactosa mono hydrát). Detailněji budou oba typy laktosy popsány v následující kapitole.

Kluzné látky patří mezi základní komponenty při průmyslové výrobě tablet. Redukují tření mezi stěnou matrice a tabletou, čímž usnadňují jejich výrobu. Dále snižují uchycování se a lepení tabletoviny na stěny a lisovací trny. Tyto látky ale bohužel nemají pouze pozitivní vliv na výsledný produkt. V závislosti na jejich množství v tabletě, dochází k prodloužení rozpadu a/nebo v výraznému snížení mechanické pevnosti tablet. Z tohoto důvodu hraje výběr kluzné látky významnou roli při výrobě tablet⁸. Nejen typ, ale i koncentrace kluzné látky, jsou tedy významnou proměnnou, která ovlivní kompatibilitu prášků, mezičásticové vazby a tím i konečné mechanické vlastnosti tablet¹⁴

6.2.1. Laktosa anhydrát

Lactosum anhydricum má sumární vzorec $C_{12}H_{22}O_{11}$ a molekulovou hmotnost 342,30. Je snadno, ale pomalu rozpustná ve vodě a prakticky nerozpustná v 96% ethanolu⁷. Evropským lékopisem je definovaná jako β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glukopyranosa nebo směs β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glukopyranosy a β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glukopyranosy (viz Obrázek č. 1).



Obrázek č. 1 *Lactosum anhydricum* (α - a β -laktosa)¹⁵

Americký lékopis popisuje bezvodou laktosu jako primárně β -laktosu nebo směs α - a β -laktosy. Mimo již zmíněnou funkci plniva v tabletách a tobolkách, má laktosa ve farmacii i další využití. Je používána jako pojivo či pomocná látka při lyofilizaci. Může být použita u léčivých látek citlivých na vlhkost, a to díky nízkému obsahu vlhkosti. Má vzhled bílých nebo téměř bílých krystalických částic nebo prášku. Bezvodá laktosa je komerčně dostupná od mnoha dodavatelů jako směs bezvodé β - a α -laktosy, obvykle obsahuje 70 – 80 % β -laktosy a 20 – 30 % α -laktosy.

Jedná se o bezpečnou látku, která je ve farmacii široce používaná. Dokonce může být i součástí intravenosních injekcí. Nežádoucí účinky bývají způsobeny laktosovou intolerancí u jedinců, kteří mají ve střevech nedostatek enzymu, který laktosu štěpí (tzv. laktáza).

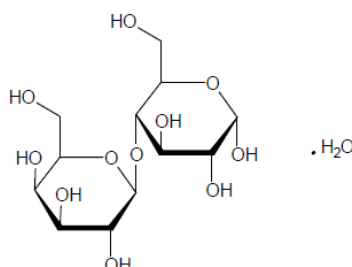
Uskladnění v prostorech s relativní vlhkostí vyšší než 80 % může zapříčinit její napadení plísněmi. Laktosa se může při skladování zbarvit do hněda. Tuto reakci urychlí například vyšší teplota nebo vlhkost ve vzduchu. Z tohoto důvodu by měla

být bezvodá laktosa uchovávaná v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. Je inkompatibilní se silnými oxidačními činidly, které mohou způsobit její rozpad. Vyrábí se při teplotách nad 93,5 °C válcovým sušením roztoku laktosy. Výsledný produkt se následně rozemele a proseje. V této části výroby lze ovlivnit výslednou velikost částic¹⁶.

Lactopress[®] Anhydrous je komerčně dostupná bezvodá laktosa od firmy DFE Pharma. Velikost částic se pohybuje v rozmezí přibližně od 15 µm (D10) do 340 µm (D90), medián velikosti částic je 130 µm. Sypná hustota má hodnotu 600 g/l, setřesná hustota 850 g/l. Výrobce uvádí, že LA je vhodný i pro výrobu tablet s látkami citlivými na vlhkost¹⁷.

6.2.2. Laktosa monohdrát

Je charakterizována sumárním vzorcem $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ a molekulovou hmotností 360,31⁷. Evropský lékopis definuje laktosu monohdrát jako monohdrát β -D-galaktopyranosyl-(1→4)- α -D-glukopyranosy (viz Obrázek č. 2).



Obrázek č. 2 *Lactosum monohydricum*¹⁵

V americkém lékopisu je popsána jako přírodní disacharid, který obsahuje jednu galaktosovou a jednu glukosovou část. Může obsahovat různé podíly amorfní laktosy. I tento typ laktosy nachází široké využití ve farmacii. Je často používána jako plnivo v tabletách, kapslích a v práškových inhalátorech, omezeněji pak v lyofilizátech a produktech pro kojence.

Laktosa se vyskytuje v podobě bílých až téměř bílých krystalických částic a prášku, který je bez zápachu a má slabě sladkou chuť. V porovnání se sacharosou je α -laktosa méně sladká přibližně o 80 % a β -laktosa o 60 %. V závislosti na podmínkách v průběhu krystalizace a sušení se laktosa v pevném stavu objevuje v různých isomerních formách, a to jako α -laktosa monohydrát, bezvodá β -laktosa a bezvodá α -laktosa. Jedná se o stabilní krystalické formy laktosy. Hrozba růstu plísní při nevhodném skladování je srovnatelná s bezvodou laktosou. Barevná stálost pro různé druhy laktosy se liší. Mezi laktosou a sloučeninami obsahujícími primární aminokupinu dochází k reakci (kondenzaci), při které vznikají hnědé nebo žlutohnědé produkty. Proto nelze použít jako pomocná látka v tabletách s aminokyselinami, aminofylinem a lisinoprilem.

Jedná se o přírodní disacharid, který můžeme najít v mléce většiny savců. V průmyslu se získává ze syrovátky z kravského mléka, což je zbytková kapalina z mléka po výrobě sýra a kaseinu. Přibližně 4,4 – 5,2 % kravského mléka tvoří laktosa, což zároveň představuje 38 % celkového obsahu tuku v mléce. Disacharid lze připravit i z přesycených roztoků. Konkrétně krystalizací roztoků pod 93,5 °C vzniká monohydrát α -laktosy. Při krystalizaci vznikají různé tvary krystalků.

Nežádoucí účinky vyvolané laktosou monohydrát jsou opět z velké části způsobeny její intolerancí. Nedostatek střevní enzymové laktázy zapříčiní její nedokonalé trávení, což může vést ke křečím, průjmům či nadýmání. Laktáza u zdravých jedinců hydrolizuje v tenkém střevě laktosu na glukosu a galaktosu, které jsou následně absorbovány. Neabsorbovaná laktosa může být v tlustém střevě fermentována tamní mikroflórou. Ve střevech vznikají plyny, které způsobí výše zmíněný břišní diskomfort. Hladina tohoto enzymu je běžně při narození vysoká, s věkem postupně klesá. Tato malabsorpce laktosy se může objevit už v dětském věku (4 - 8 let). Nicméně i část populace, která trpí laktosovou intolerancí, je schopná konzumovat normální množství laktosy (např. v mléce), aniž by se u nich vyskytly nežádoucí účinky. Je to z toho důvodu, že nízké dávky laktosy mají méně vedlejších účinků. Laktosa je lépe tolerována, pokud je užívána společně s jinými potravinami.

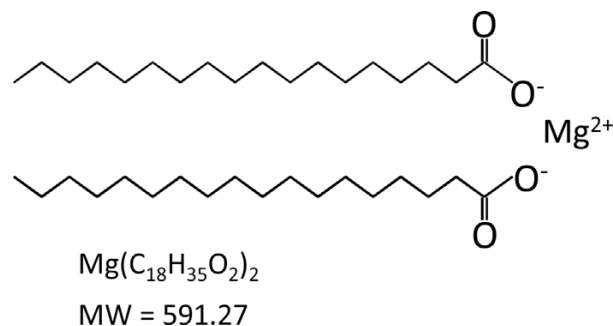
Denní spotřeba laktosy dospělým člověkem v množství cca 25 g (500 ml mléka) se většinou obejde bez jakýchkoliv příznaků. Pokud už se příznaky objeví, bývají zpravidla mírné a závislé na zkonsumovaném množství. U většiny LP nepřesahuje dávka laktosy 2 g, z čehož vyplývá, že u běžných perorálních forem je riziko gastrointestinálních příznaků nepravděpodobné. Zvláště u pacientů, kterým nikdy nebyla diagnostikována těžká intolerance¹⁶.

Tablettose[®] 80 je aglomerovaný monohydrát α -laktosy. Nesítovaná surovina obsahuje aglomeráty o velikosti v rozmezí od 0 μm do 630 μm . Výrobce je charakterizována sypnou hustotou 620 g/l a setřesnou hustotou 770 g/l. Byla speciálně navržena pro přímou kompresi¹⁸.

6.2.3. Stearan hořečnatý

Stearan hořečnatý (StMg) je nejčastěji používanou kluznou látkou při výrobě pevných lékových forem. Typicky se přidává do tabletoviny v malých množstvích (0,25 % – 1,0 % (w/w)). Bylo dokázáno, že má vliv jak na fyzikální, tak i na chemické vlastnosti tablet. Hypoteticky vytváří manganistan draselný vrstvu na částicích směsi, což způsobí oslabení vazeb mezi jednotlivými částicemi¹⁴. Jedná se o tradiční lubrikant. Jeho hydrofobnost zpomaluje rozpad tablet. Bylo také zjištěno, že zvyšuje jejich oděr¹⁹.

Evropský lékopis popisuje stearan hořečnatý jako směs solí hořčíku s různými mastnými kyselinami, a to převážně s kyselinou stearovou a palmitovou, v menším množství i s jinými mastnými kyselinami. Je definován tímto strukturním vzorcem $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}]_2\text{Mg}$ (viz Obrázek č. 3).



Obrázek č. 3 Strukturální vzorec StMg, jeho sumární vzorec a molekulová hmotnost (MW)²⁰

Má vzhled velmi jemného bílého prášku s nízkou sypanou hustotou. Je charakteristický slabým zápachem po kyselině stearové a svou chutí. Na dotek je prášek mastný a snadno přilne ke kůži. Mimo již zmiňované využití jakožto kluzná látka ve farmaceutickém odvětví, nachází uplatnění také v kosmetickém či potravinářském průmyslu.

I přes to, že je StMg stabilní, měl by být skladován na suchém chladném místě v dobře uzavřených nádobách. Nesmí být použit do tablet se silnými kyselinami (např. aspirin), zásadami a se solemi železa. Také je neslučitelný s některými vitamíny a neměl by být míchán se silnými oxidačními činidly.

Uplatňují se dva způsoby výroby stearanu hořečnatého. Při prvním z nich se nechají vzájemně působit vodné roztoky chloridu hořečnatého se stearanem sodným. Interakce oxidu, hydroxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou za zvýšené teploty je potom druhý způsob výroby StMg.

Obecně je považován jako netoxický, i když může vyvolat laxativní účinek či podráždění sliznice, pokud je ústy podáno jeho velké množství. Je nekarcinogenní. Může způsobit kašel až dušení, když je vdechnuto větší množství prachu se stearanem hořečnatým. Pro jeho hydrofobní povahu může způsobit pomalejší uvolňování léčiva z pevné lékové formy, z tohoto důvodu se v takových případech používá nejnižší možná koncentrace.

StMg existuje v několika krystalických formách. Byl izolován trihydrát, dihydrát a anhydrát. Objevena byla i amorfní forma. V přítomnosti vlhkosti jsou hydráty stabilní. Bezvodá forma vzdušnou vlhkost adsorbuje. Při vysoké vlhkosti dochází k rehydrataci za vzniku trihydrátu. Naopak sušením jednoho z hydrátů při teplotách nad 105°C může být vyrobena bezvodá forma. Fyzikální vlastnosti (jako např. specifický povrch, velikost částic aj.) jsou ovlivněny výrobou, proto mohou být rozdílné u jiných šarží a od různých výrobců¹⁶.

Jak již bylo zmíněno, kluzné látky mají i negativní vliv na konečný produkt. Proto se pro minimalizaci těchto nežádoucích vlivů začala využívat novější metoda jejich použití tzv. externí lubrikace. Tato alternativa redukuje zhoršení vlastností vyliisovaných tablet a současně řeší problém s lepením lisovaného materiálu na stěny matrice²¹. Externí lubrikace je tedy metoda, kdy se kluzná látka nemíchá přímo s plnivem, ale je nanášena pouze na stěny matrice. Tato metoda byla využita během experimentální části této diplomové práce.

6.3. Lisovací proces

Jeden z nejučinnějších postupů výroby jedné dávky léku je lisování tablet. Komprese prášků do pevné formy se datuje už tisíce let. Až teprve počátkem 19. století začal být tento proces automatizován, kdy ruční klika byla nahrazena koženým páskem a parní pohonnou tyčí. První tabletovací lisy byly schopné vyprodukovat v průměru 100 tablet za minuty, přičemž byly dodrženy požadavky na jednotnost parametrů tablet (tloušťka, hmotnost a tvrdost). Další pokrok a urychlení výroby s sebou přinesly nové stroje - rotační lisy. První z nich byly schopny stlačit až 640 tablet za minutu. Dnešní moderní technologie a vysokorychlostní lisy dokáží za pouhou minutu vyrobit až 24 000 tablet²².

Pro výrobu tablet lisováním / zhuštěním prášků se obvykle používají směsi různých chemických látek. Tyto směsi obsahují částice účinných a pomocných látek, které mají různou velikost a zastoupení. Velmi důležité je porozumět stlačitelnosti prášků a jejich schopnosti vytvářet tablety. A to z toho důvodu, aby bylo možné

předvídat výsledek tabletovacího procesu. Pro tyto účely byla navržena řada rovnic, z nichž největší uplatnění ve farmaceutické odvětví nachází rovnice projektovány Heckelem (1961) a Kawakitou (1971). V podstatě všechny teoretické přístupy zabývající se stlačitelností směsí spoléhají na aditivu objemů každé složky. Je nutné poznamenat, že je to spolehlivé pouze pro směsi, které se skládají z přibližně stejně velkých částic, méně pak pro směsi s rozdílnou velikostí částic. U směsí obsahujících velké i malé částice (tzv. bimodální prášky) pak obvykle obalová frakce pojímá větší množství velkých částic⁴.

6.3.1. Popis lisovacího procesu záznamem síla-dráha

Sledování průběhu lisování záznamem síla-dráha patří mezi nejoblíbenější metody. Křivka je získávána měřením lisovací síly a dráhy horního lisovacího trnu. Ke stlačení materiálu a jeho zformování do pevného produktu je potřeba energie. Předpoklad, že počáteční energie může souviset s deformací a vlastnostmi materiálu, patří mezi hlavní důvody zájmu o popis tabletovacího procesu záznamem síla-dráha.

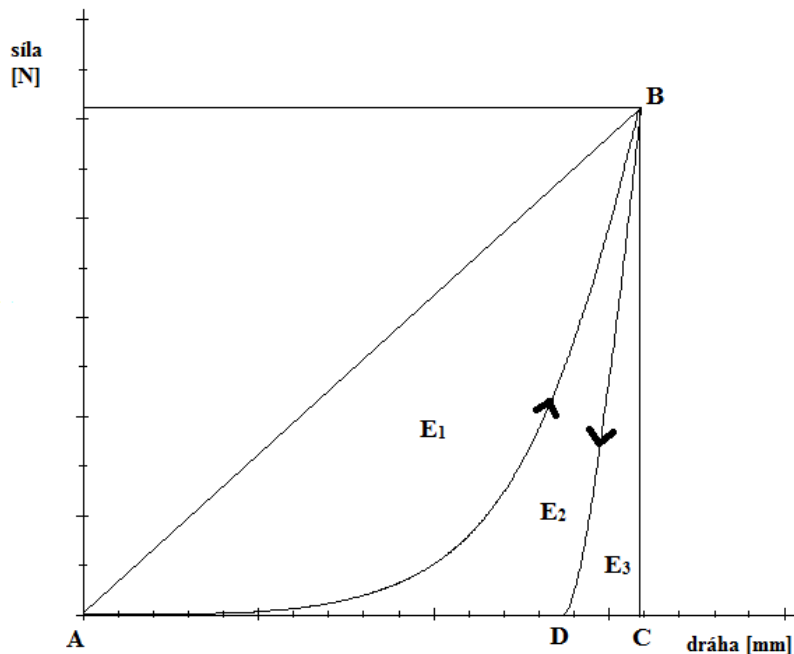
Záznam měření vyžaduje přesné zaznamenání síly a posunutí horního lisovacího trnu. Teoreticky je možné shromáždit data při použití jakéhokoliv lisovacího stroje (jako například hydraulické lisy, rotační lisy či kompaktační simulátory). Kompaktační simulátory představují ideální testovací zařízení. Umožňují měření malého množství testovaného materiálu a současně splňují požadavky na dynamické podmínky napodobující běžné tabletování.

Obrázek č. 4 představuje schématické znázornění lisovací síly a posunutí horního lisovacího trnu. Záznam síla-dráha tedy ukazuje závislost dráhy horního lisovacího trnu na použité lisovací síle. Celková plocha ABC prezentuje práci během stlačování. Část této práce či energie se během odlehčení přemění na práci vykonanou na horním trnu, což představuje oblast DBC. Během komprese se můžeme setkat se třemi situacemi – elastickou deformací, plastickou deformací a fragmentací. Při stlačování elastických materiálů se investovaná energie vrátí zpět během dekomprese a není využita na zformování pevné částice. Během plastické deformace, ať už s

fragmentací nebo bez ní, se naopak materiál podvolí vložené energii a dochází k nevratné změně²³.

Záznam síla-dráha vychází z osového počátku v bodě A. V tomto okamžiku je dráha horního lisovacího trnu nulová a dochází ke kontaktu trnu s materiálem v matrici. Po spuštění komprese roste lisovací tlak a současně dochází k pohybu horního trnu. Na obrázku č. 4 je tato fáze znázorněna vzestupnou křivkou, která končí v bodě B. V tomto bodě došlo k maximální deformaci lisovaného materiálu. Jinými slovy zde dosáhla lisovací síla svého maxima, stejně tak i dráha trnu. Záznam z bodu B do bodu D pak představuje dekompresní část lisovacího procesu. Křivka klesá se snižující se lisovací silou a současně se pohybuje i horní lisovací trn⁵.

První fází lisovacího procesu je tzv. předlisování. Energií během této fáze (E_1 ; J) lze vypočítat jako plochu mezi stoupající křivkou grafu a spojnici bodů A a D. Během předlisování dochází ke tření, jak mezi částicemi navzájem, tak i mezi částicemi a stěnami matrice. Dále zahrnuje přeskupování částic a současně vytlačování vzduchu mezi částicemi. Parametr E_2 (J) se počítá jako plocha mezi body A, B a D, která je ohraničená vzestupnou a sestupnou částí grafu. Představuje energii, která je potřebná k trvalé tvorbě vazeb mezi částicemi během objemové redukce materiálu. Energie E_3 (J) se počítá jako plocha mezi body B, C a D pod klesající křivkou grafu. Tato energie vyjadřuje množství elastické energie, kterou lisovaný materiál působí při odlehčení na horní lisovací trn⁵.



Obrázek č. 4 Záznam síla-dráha

K charakterizaci stlačitelnosti prášků jsou ale častěji využívány poměry mezi jednotlivými energetickými parametry E_1 , E_2 a E_3 . Autor Dürr dle svých zkušeností ve své práci uvedl, že by počáteční energie E_1 měla být co nejmenší a naopak poměry $(E_2+E_3)/E_1$ a E_2/E_3 co možná největší²³. Další veličiny, které lze vypočítat ze tří základních energetických parametrů, jsou E_{\max} (J), E_{lis} (J) a PL (%).

E_{\max} se spočítá jako součet všech tří energií. Jedná se tedy o celkovou energii, která je spotřebována během lisovacího procesu:

$$E_{\max} = E_1 + E_2 + E_3 \tag{1}$$

E_{lis} můžeme vypočítat jako součet E_2 a E_3 . Jedná se o energii, která je potřebná na vlastní vznik pevného produktu:

$$E_{\text{lis}} = E_2 + E_3 \tag{2}$$

Posledním zmíněným parametrem je plasticita (PL). Ta popisuje lisovatelnost tabletoviny za daných podmínek. Čím je potřeba více energie na nevratné změny lisovaného materiálu, tím je tato hodnota vyšší. Plasticitu lze vypočítat dle následující vzorce⁵:

$$PL = \frac{E_2}{E_2 + E_3} 100 \quad (3)$$

Použití lisovacích rovnic patří mezi další metody, které se zabývají popisem chování materiálu během lisování. Byla navržena řada rovnic, z čehož nejrozšířenější je Heckelova (1961) a Kawakitova (1971). Heckelův model je ale zdaleka nejpopulárnější v oblasti komprese prášků. Ačkoliv několik autorů zdůrazňovalo řadu omezení a navrhli upravené podoby Heckelovy rovnice, největší uplatnění má stále původní verze. Hlavní výhodou této metody je jednoduchost spolu se snadno dostupným souborem dat pro porovnání různých druhů farmaceutických materiálů. Konvenční Heckelova rovnice popisuje vztah mezi logaritmem inverzní hodnoty pórovitosti, relativní hustotou a aplikovaným tlakem. Byla odvozena na základě předpokladu, že lisovací proces probíhá kinetikou 1. řádu²⁴.

Heckelova rovnice:

$$\ln\left(\frac{1}{1-D_r}\right) = A_4 \times p + B_4 \quad (4)$$

kde D_r je relativní hustota lisovaného materiálu, A_4 směrnice, p je lisovací tlak a B_4 konstanta rovnice⁵.

6.3.2. Faktory ovlivňující lisovatelnost a průběh lisovacího procesu

Byla popsána řada faktorů, které mohou různými způsoby ovlivnit lisovací proces a lisovatelnost jednotlivých materiálů. Mezi hlavní faktory patří vlastnosti částic, jako je jejich velikost, tvar, nerovnosti na povrchu či specifický povrch. Dále záleží

na pórovitosti, teplotě tání a křehkém nebo plastickém chování materiálu. Výsledný produkt ovlivní i druh vzniklých intermolekulárních vazeb a přítomnost a typ kluzných látek. Dalšími faktory jsou lisovací tlak a rychlost celého procesu lisování. V neposlední řadě má svůj vliv i vlhkost⁵.

Velikost částic

Byla provedena řada studií zabývajících se vlivem velikosti částic. Abdel-Hamid a kol. vypracovali studii, která pozorovala vliv velikosti a tvaru částic na kompatibilitu. Zkoumání vlastností částic, jako je tvar a velikost, je důležité pro pochopení deformačního chování stlačovaného prášku během tabletovacího procesu. Velikost a tvar částic hraje zásadní roli při zhutňování prášku, při spojování částic a při adhezi během lisování, což má v konečném důsledku vliv na fyzikální vlastnosti závěrečného kompaktu. Bylo zjištěno, že velikost částic ovlivňuje proces komprese během tabletování a souvisí s deformačním chováním hmoty. Velikost částic dále ovlivňuje konečnou porozitu, pevnost v tahu a rozpouštění výsledného produktu. Malé nepravidelné částice působily plastičtěji při vysokém lisovacím tlaku a rychlosti, vykazovaly lepší přenos axiálního tlaku, více porézních a silnějších kompaků a měly vyšší tendenci ke tření a lepení. Autoři uvádí, že pro přímou kompresi se obvykle používají částice o velikosti v rozmezí 100 – 200 μm ²⁵.

I další studie potvrzují, že distribuce velikosti částic hraje důležitou roli při zhutňování prášků a má velký vliv na vlastnosti vzniklých tablet. I Razavi a kol. uvádějí, že snížením velikosti částic práškového materiálu se zvyšuje porozita tablet. K větší soudržnosti mají sklon menší částice. A to z toho důvodu, že mezičásticové soudržné síly jsou srovnatelné s hmotností částic, což je dělá stlačitelnějšími. Snížení velikosti částic vede ke zvýšení mechanické pevnosti tablet. To je způsobeno větší hustotou částic po jejich přesunu a zvýšením plochy, která je k dispozici pro vytvoření vazeb mezi částicemi.

Dle autorů jsou mechanické vlastnosti tablet vylisovaných z monohydrátu laktosy zřetelně závislé na velikosti částic. Na rozdíl od tablet vyrobených z laktosy sušené

rozprašováním, kde byla pozorována malá až téměř žádná citlivost na velikost částic¹⁴.

Kupříkladu Vromans a kol. zkoumali síťové frakce monohydrátu α -laktosy s různým obsahem amorfni laktosy. Zjistili, že snížení velikosti částic výchozího materiálu mělo za následek zvýšení tloušťky tablet a současně pevnosti tablet. Výsledky ukázaly, že radiální pevnost u výrobků s nízkým obsahem amorfni laktosy se zdá být určena hlavně velikostí primárních částic. Dále bylo prokázáno, že snížením počáteční velikosti částic se zmenšil stupeň fragmentace. Vromans ve své práci také souhlasí s teorií Orowana (1949), která uvádí, že když velikost krystalů klesá, dochází ke zvýšení stresu, které je nezbytné k rozšíření jakýchkoliv krystalových trhlin²⁶.

Sebhatu a Alderborn se ve své práci také věnovali laktose, a to jak v krystalické, tak i v amorfni podobě. Výsledky ukazují tendenci ke zvýšení pevnosti tablet se snižující se velikostí původních částic u obou typů laktosy. Velikost částic měla pouze omezený vliv na parametr, který nazývají yield pressure. Při dané porositě měly vyšší pevnost tablety lisované z menších částic. Autoři dále uvádějí, že na pórovitost materiálu nemá velikost částic vliv²⁷.

I v další studii autoři sledovali vliv velikosti částic laktosy. Uvádějí, že pro objemy tablet při všech aplikovaných tlacích platí, že relativní objem je tím větší, čím je menší velikost částic. Výpočet stlačitelnosti způsobené přeskupováním částic Heckelovou metodou ukazuje, že nejmenší velikostní frakce prochází největším přeuspořádáním, a to jak při pomalém, tak i při vysokorychlostním lisování. Cooper a Eaton popsali jinou metodu pro výpočet stlačení způsobeného přeuspořádáním částic. Tato metoda potvrzuje výše uvedené výsledky u krystalické laktosy. Výsledky pro laktosu sušenou rozprašováním však nebyly přesvědčivé²⁸.

Několik studií zkoumalo vliv rozložení velikosti částic na lisovatelnost prášku. Jedno z hlavních zjištění, které měly studie společné, je to, že prášky s širší distribucí velikosti částic mohou vytvářet lepší výlisky. Je to z toho důvodu, že menší částice

mohou vyplňovat mezery mezi většími částicemi a poskytují tak větší plochu pro spojení. Přítomnost malých částic mezi většími také mění strukturu uspořádání částic a mechanickou interakci mezi částicemi.

Flemming a Mielck navrhli, aby maximální velikost částic nepřesáhla 1/3 průměru matrice. Maximální velikost částic většinou nebývá omezujícím faktorem při stlačování prášku, jelikož největší přítomné částice jsou obvykle mnohem menší, než je průměr matrice. Větší částice ale samozřejmě mohou být vytvořeny v závislosti na použité metodě (např. granulace)²⁹.

I další autoři potvrdili ve své studii tezi Flemminga a Mielcka. Výsledky ukázaly, že úspěšná komprese mini-tablet může být dosažena odstraněním částic, jejichž velikost je větší než přibližně 1/3 průměru matrice, nebo protlačěním granulátu sítem s oky menšími než je 1/3 matricového průměru pro redukci jeho velikosti. Dále bylo zjištěno, že horší tokové vlastnosti měly směsi s malou velikostí částic. Tyto směsi nezajišťovaly konzistentní plnění matrice (nemohla tedy být zaručena hmotnostní a obsahová stejnoměrnost) a měly tendenci způsobovat uvíznutí a poškození nástrojů. Granulací byly vytvořeny větší částice, což vedlo ke zlepšení tokových vlastností, avšak je nutné se vyhnout velmi velkým částicím, které by mohly zapříčinit nedostatečný průtok blokováním prostoru uvnitř matrice³⁰.

Velikost částic je také důležitá při výrobě polymorfu ze suspenze laktosy v bezvodém ethanolu. Crisp ve své studii uvádí, že velikost částic hraje důležitou roli při rehydratačním chování bezvodé laktosy během odstraňování rozpouštědla. Menší částice (1 až 2 μm) mohou být rehydratovány i při nízké vlhkosti, přičemž větší částice (až 200 μm) si obvykle zachovávají svou bezvodou povahu³¹.

Tvar a nerovnosti na povrchu částic

Tvar částic hraje důležitou roli při tvorbě mezičásticových vazeb. Tvar a drsnost povrchu částic mohou zvýšit tendenci ke tření a zvýšit přilnavost ke stěně matrice.

Povrchová drsnost ovlivňuje mechanické chování laktosy a dokonce bylo zjištěno, že řídí účinnost kluzných látek²⁵.

Obae ve své studii uvádí, že morfologie částic je jedním z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících pevnost tablet. Zjistil, že pevnost tablet vzrůstá se zvyšujícím se poměrem mezi délkou a šířkou částic. Čím je tento poměr větší, tím se částice lépe lisují³².

Lisovací tlak a rychlost lisovacího procesu

Fell a Newton ve své práci uvádějí, že relativní objemy tablet, které byly určeny po vyjmutí tablet z lisovacího zařízení, jsou pro tablety připravené pomalým stlačením nižší než pro tablety připravené při vyšších rychlostech lisování. Dále se zabývali tlaky potřebnými pro vyplnění dutin mezi částicemi. Pokud mají dutiny menší velikost, než je velikost částic, je tlak nutný k tomu, aby došlo k fragmentaci částic a plastickému toku. V tomto případě jsou tedy tlaky vyšší než ty potřebné k vyplnění dutin stejných rozměrů jako jsou částice (efekt přeskupování částic)²⁸.

Pevnost tablet klesá s rostoucí rychlostí lisovacího procesu a se snižujícím se lisovacím tlakem. Tato veličina je tedy přímo úměrná LS a nepřímo úměrná rychlosti lisování^{33, 34}.

Vlhkost

Obsah vlhkosti do zhruba 2,5 % zvyšuje pevnost tablet, zatímco při vyšším obsahu vlhkosti dochází k výraznému snížení jejich pevnosti. Důvodem je zmenšení kontaktní plochy mezi částicemi, čímž je znesnadněna tvorba vazeb. Nedostatek vlhkosti může způsobit tzv. víčkování tablet nebo laminaci³⁵. Obsah vlhkosti má vliv i na porozitu výsledného produktu³⁶.

Množství použitého kapalného roztoku závisí na typu pomocných látek a jejich schopnosti zadržovat vodu. Například mikrokrytalická celulóza má vysokou kapacitu pro zadržování vody, zatímco laktosa má naopak tuto kapacitu nízkou³⁶.

Přítomnost kluzných látek

Kromě výběru samotných kluzných látek je také potřeba vzít v úvahu optimální koncentraci a dobu míchání, protože oba tyto parametry mají velký vliv na proces lisování. Účinnost StMg se zlepšuje s rostoucím specifický povrchem a se zmenšující se velikostí částic. Nízké koncentrace a pomalé míchání způsobují neefektivnost kluzných látek. V takovém případě dochází k lepení tabletoviny na lisovací trny a stěny matrice. Naopak nadměrné míchání a vysoká koncentrace mohou působit nepříznivě na konečný produkt i na průběh celého tabletovacího procesu. Dochází ke snížení pevnosti tablet, zvýšení variability komprese, prodloužení doby rozpadu a snížení rychlosti rozpouštění. Vlivem StMg jsou vazby mezi částicemi výlisku oslabeny, což vede k méně pevným tabletám. I povrch API je pokryt kluznou látkou, která je hydrofobní, což způsobí zpomalení rozpouštění. StMg může zapříčinit i chemickou nestabilitu účinných látek. Mezi nejčastější příčiny patří přítomnost nečistot (MgO), alkalické vlastnosti nebo katalytické účinky zprostředkované hořečnatými ionty³⁷.

Van Veen ve své práci uvádí, že přítomnost StMg v tabletách lisovaných z mikrokrytalické celulosy snižuje pevnost tablet v tahu. Dále tvrdí, že StMg ani koloidní oxid křemičitý nijak výrazně neusnadňují zhutňování mikrokrytalické celulosy během lisování³⁸.

Výrazný vliv má i způsob použití kluzných látek. Uplatňují se dvě metody - vnitřní a vnější lubrikace. Při vnitřní lubrikaci se kluzná látka přidává přímo do lisovaného materiálu. Během metody vnější lubrikace není kluzná látka zpracovávána spolu s tabletovinou, ale je nanese pouze na povrch stěn matrice a lisovacích trnů. Výsledky ukazují, že tímto přístupem lze výrazně redukovat

nežádoucí vliv kluzných látek na konečný produkt a současně lze zabránit nechtěnému lepení a ulpívání materiálu³⁹.

Specifický povrch

Specifický povrch je efektivní plocha, která se může účastnit vzniku vazebných interakcí mezi částicemi. Čím je tento povrch větší, tím je větší možnost vzniku vazeb a tím mají vyrobené tablety větší pevnost. Nyström ve své práci uvádí, že specifický povrch roste s klesající velikostí částic a s rostoucí fragmentací a drsností povrchu částic výchozího materiálu⁴⁰.

Druh vazebných interakcí

Druh vznikajících interakcí mezi částicemi lisovaného materiálu během lisování má vliv na konečný produkt – zvláště na pevnost tablet. Vzniklé vazebné interakce během výroby tablet lze různě členit. Prvním typem vazebných interakcí jsou pevné můstky, kdy jsou částice mezi sebou pevně spojeny. Tyto vazby vznikají chemickou reakcí či krystalizací amorfních látek. Vazebné mezičásticové interakce jsou druhým typem často vznikajících vazeb. Lze mezi ně řadit vodíkové vazby, vodíkové můstky a van der Waalovy vazby. Částice jsou mezi sebou vázány slabší vazbou, která má nižší vazebnou energii než vazba kovalentní. Při lisování laktosy vznikají právě tyto vazby. Při lisování polymerů (např. mikrokrystalické celulosy) se uplatňuje třetí typ vazeb tzv. mechanické zahákování⁵.

6.4. Hodnocení vlastností tablet

Každá tableta musí splňovat tři základní parametry. Stanovením hmotnostní stejnoměrnosti či obsahové stejnoměrnosti se zjišťuje první požadavek – deklarované množství léčivé látky v každé jedné tabletě. Další nezbytností, kterou musí tablety splňovat, je jejich odolnost vůči mechanickým vlivům. Mechanická odolnost musí vyhovovat požadavkům na pevnost a oděr tablet. Třetí požadavek pak představuje uvolnění léčivé látky z tablety a doba jejího rozpadu. Disoluce neboli uvolňování

účinné látky z tablet patří bez pochyb k jedné z nejdůležitějších vlastností tablet. Má vliv na počátek, délku a intenzitu účinku léčiv v těle. Stanovuje se uvolněné množství API z pevné tablety v určitých časech.

Pórovitost tablet patří k dalším důležitým vlastnostem. Udává podíl pórů v tabletě vůči tuhé fázi. Podíl pórů v tabletě nesmí být ani moc nízký, ani naopak moc vysoký. Pokud je nízký, proniká voda do tablety v těle velmi pomalu, což má za následek pomalý rozpad tablety. Na druhé straně vysoká pórovitost snižuje mechanickou odolnost tablet. Z tohoto důvodu představuje optimální počet pórů důležitou vlastnost výsledného pevného produktu⁴¹.

6.4.1. Pevnost

Hodnocení pevnosti tablet se řadí mezi důležité aspekty při kontrole tablet ve farmaceutickém průmyslu. Lze použít různé techniky, jako například odolnost vůči zlomení, pevnost v ohybu, pevnost v tahu či pevnost v tlaku. Z čehož nejčastější využití má poslední zmíněná, tedy pevnost v tlaku, na jejímž principu je založena většina komerčně dostupných přístrojů.

Diametrální komprese je metoda používaná k určení pevnosti tablet v tlaku. Jedná se o testování tablety mezi dvěma plochami. Při tomto postupu závisí pevnost tablety na napětí vyvinutém uvnitř vzorku známého tvaru a rozměru⁴².

Dle ČL se při této zkoušce měří síla, která je nezbytná k rozdrčení tablety. Za daných podmínek se určuje odolnost tablety proti rozdrčení. Zařízení je tvořeno ze dvou čelistí – stacionární a pohyblivé. Čelisti jsou postavené proti sobě, jsou kolmé na směr pohybu a mají hladké a rovné povrchy. Plocha tablety nesmí být větší než plocha čelistí, aby byla s čelistí v kontaktu celá tableta. Aby přístroj vyhovoval požadavkům lékopisu, musí být kalibrován s přesností na 1 N.

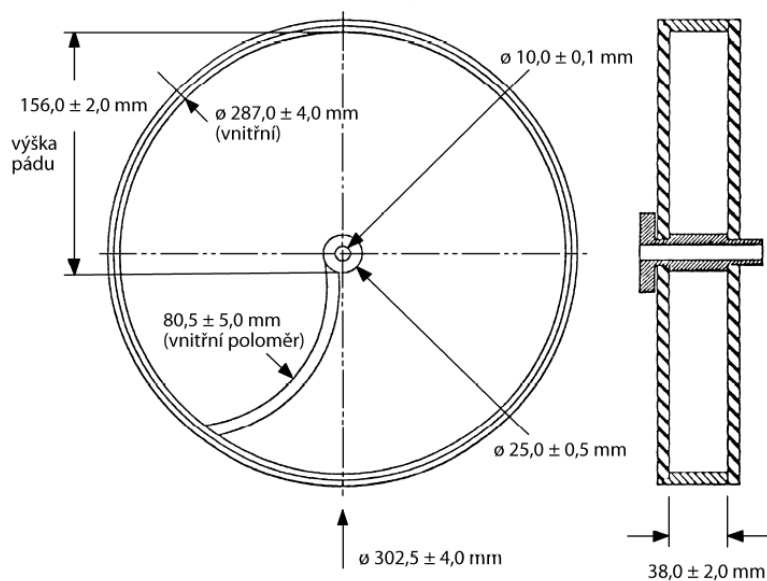
Vlastní měření probíhá tak, že se mezi čelisti umístí tableta. Vždy se bere v potaz tvar tablety, přítomnost dělicí rýhy a značení. Pokaždé se do přístroje dají tak, aby

byly během jednotlivých měření vždy orientovány stejně vzhledem ke směru působící síly. Před každým jednotlivým měřením musí být prostor mezi čelistmi i samy čelisti řádně očištěny od všech zbytků rozdrcených tablet. Zkouška se realizuje s deseti tabletami. Výsledky se vždy udávají v newtonech. Uvádí se průměrná, minimální a maximální hodnota naměřené síly⁷.

Kromě této lékopisné metody existuje ještě tzv. radiální pevnost. Ta počítá s drticí silou a výškou a průměrem tablet. Pro konkrétní materiály je možné stanovit optimální rozmezí RP a porovnávat tak tablety různých rozměrů, tvarů a hmotností⁴². Více o RP je uvedeno v experimentální části této diplomové práce.

6.4.2. Oděr

Oděr tablet patří mezi další fyzikální zátěžové zkoušky. Tato metoda se provádí u nebalených tablet vyrobených lisováním. Hlavní část přístroje pro stanovení oděru tablet je tvořena bubínkem z průhledného plastu, jehož vnitřní povrch je hladký, aby zde vznikalo co nejméně statické elektřiny. Má definovaný rozměr (vnitřní průměr o rozměru 283 až 291 mm, hloubka 36 až 40 mm). Uvnitř bubínku se nachází přepážka, která vede od jeho vnější stěny až do jeho středu a má požadované zakřivení. Jedna strana bubínku lze odejmout (viz Obrázek č. 5).



Obrázek č. 5 Přístroj pro stanovení oděru tablet¹⁵

Lze využít i přístroje, které obsahují dvojitou přepážku nebo více než jeden bubínek. V takovýchto případech je pak možné zkoušet více vzorků najednou.

V případě, že mají tablety větší hmotnost než 650 mg, probíhá metoda tak, že se do bubínku umístí deset tablet. Pokud je hmotnost tablet nižší nebo rovna 650 mg, hodnotí se takový počet celých tablet, aby hmotnost zkoušeného vzorku odpovídala co nejvíce hmotnosti 6,5 g. Přístroj je nastavený tak, aby se osa, na které je umístěný bubínek, otáčela rychlostí 25 ± 1 otáček za minutu. Během zkoušky se tablety smýkají a převalují po přepážce, padají z ní na stěnu bubínku a současně i narážejí samy do sebe.

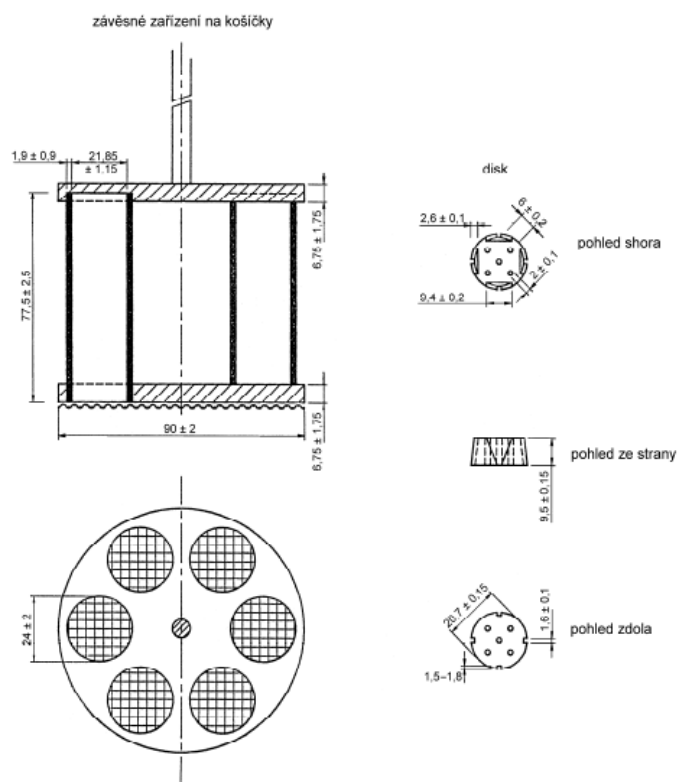
Zkouška probíhá tak, že se nejprve tablety očistí od prachu, poté se vzorek zváží a vloží se do bubínku. Přístroj se zapne a po stech otáčkách bubínku se tablety opět vyndají. Obdobně jako před zkouškou se z nich odstraní volný prach a následně se přesně zváží. Vzorek vyhovuje, pokud úbytek hmotnosti zkoušených tablet není větší než 1,0 %. A to buď jako výsledek získaný z jedné zkoušky nebo jako průměr ze tří zkoušek. Zkoušený vzorek, ve kterém jsou přítomny rozlomené nebo rozbité tablety, či tablety s odlomenými částmi, nevyhovuje této zkoušce.

Při zkoušení hygroskopických tablet musí zkouška probíhat v podmínkách, kdy se kontroluje vzdušná vlhkost. Také pro šumivé a žvýkácké tablety mohou platit jiné požadavky z hlediska oděru⁷.

6.4.3. Doba rozpadu

Touto metodou se zkouší, zda dojde za předepsaných podmínek a za daný čas k rozpadu tablet či tobolek ve vodném prostředí. Kompletní rozpad tablet se bere jako stav, kdy na sítku není přítomná žádná část zkoušeného vzorku. Výjimku tvoří měkké zbytky, které nemají pevné jádro, nebo kousky nerozpustného potahu či obalu. V této zkoušce tedy rozpadavost neznamena úplnou disoluci zkoušené jednotky.

V ČL jsou uvedeny dva přístroje pro zkoušku rozpadavosti tablet a tobolek. Pokud mají tablety či tobolky rozměr menší než 18 mm, použije se přístroj A. Pokud rozměry zkoušených jednotek přesahují tento rozměr, musí být použit přístroj B. Při experimentální části této diplomové práce byl využit přístroj A (viz Obrázek č. 6).



Obrázek č. 6 Přístroj ke zkoušce doby rozpadu A (rozměry v milimetrech)^{cit. 15}

Přístroj pro zkoušení rozpadavosti tablet a tobolek normální velikosti se skládá z několika částí. První z nich je závěsné zařízení na košíčky. To je složeno ze šesti průhledných na konci otevřených trubic. Každá trubice musí mít požadované rozměry (délku $77,5 \pm 2,5$ mm, vnitřní průměr $21,85 \pm 1,15$ mm a tloušťku stěny $1,9 \pm 0,9$ mm). Další součástí závěsného zařízení jsou dvě desky (o průměru 90 ± 2 mm a tloušťce $6,75 \pm 1,75$ mm), které udržují trubice ve svislé poloze a mají v sobě šest otvorů o daném průměru (24 ± 2 mm). Otvory jsou umístěny pravidelně od středu desky a jsou totožně vzdáleny jeden od druhého. Ke spodní části dolní desky je přichycena síťka s otvory o straně $2,0 \pm 0,2$ mm. Tato síťka je tvořena z nerezového drátu s definovaným průměrem ($0,615 \pm 0,045$ mm). Skrz závěsné

zařízení jde předmět, který zajišťuje jeho zachycení k mechanizaci umožňující pohyb celého přístroje. Celé toto popsání zařízení je zpevněno pomocí tří tyček.

Další součástí přístroje je kádinka. Ta má požadovanou výšku (149 ± 11 mm) a vnitřní průměr (106 ± 9 mm) a slouží pro umístění tekutého média o objemu jednoho litru. Kádinka je umístěna v termostatické jednotce, která umožňuje ohřátí média na požadovanou teplotu 35 až 39 °C. Poslední součástí přístroje je zařízení, které zajišťuje pohyb košíčků v médiu ve vertikální poloze. Pohyb probíhá pravidelnou frekvencí 29 až 32 cyklů za minutu při výšce zdvihu 55 ± 2 mm.

Množství tekutiny v kádince musí být takové, aby spodní část závěsného zařízení byla minimálně 25 mm nade dnem kádinky v okamžiku, kdy je zařízení nejnižší během cyklu. Naopak když je zařízení nejvýše, musí být drátěné sítko alespoň 15 mm pod hladinou. Horní část závěsného zařízení se nesmí ponořit do média. Závěsné zařízení s košíčky se hýbe vertikálně ve směru své osy, nesmí horizontálně vybočovat. Čas pohybu košíčku nahoru je shodný s dobou pohybu v opačném směru. Změna pohybu musí být bez prudkého zvratu a má být plynulá.

V určitých případech, je-li to specifikováno nebo povoleno, lze navíc použít válcovité disky. Do každé trubice se pak vloží jeden. Disk musí splňovat dané rozměry (výška $9,5 \pm 0,15$ mm a průměr $20,7 \pm 0,15$ mm) a musí být zhotoven z vhodného materiálu, kterým je průhledný plast o definované relativní hustotě (1,18 až 1,20). Na diskách se nachází pět otvorů. Všechny otvory jsou stejné o průměru $2 \pm 0,1$ mm. Jeden z nich je umístěn ve středu disku, zbylé čtyři jsou pak rozmístěny pravidelně v kruhu o poloměru $6 \pm 0,2$ mm od středu disku. Lze použít i disky, které jsou speciálně upravené k automatické detekci rozpadu.

Vlastní zkouška pak probíhá tak, že se do každé ze šesti trubic závěsného zařízení umístí jedna tableta či tobolka. Pokud je specifikováno, přidají se disky. Následně se se přístroj spustí. Během zkoušky se médium, ve kterém zkouška probíhá, temperuje na teplotu 37 ± 2 °C. Zkouška probíhá po předepsaný čas. Poté se závěsné zařízení vysune z média a kontrolují se jednotlivé dávky. Pokud se veškeré tablety nebo

tobolky kompletně rozpadly, vzorek vyhovuje. Pokud se jedna či dvě dávkové jednotky nerozpadly, je nutné zkoušku provést znova s to s dvanácti dalšími jednotkami. Z 18-ti zkoušených tablet nebo tobolek se jich musí rozpadnout nejméně 16, aby vzorek vyhovoval požadavkům zkoušky. Jinými slovy pokud nedojde ke kompletnímu rozpadu 3 a více dávkových jednotek, vzorek nevyhovuje.

Kromě zkoušky rozpadavosti tablet a tobolek normální velikosti a velkých tablety a tobolek, uvádí ČL i zkoušku rozpadavosti rektálních a vaginálních přípravků⁷. Doba rozpadu tablet požadovaná lékopisem je rozdílná pro různé typy tablet. Neobalené tablety se musí rozpadnout do 15 minut, potahované do 30 minut a limit pro dražé je stanoven na 60 minut⁴¹.

6.4.4. Elasticita

Během procesu komprese dochází v matrici k několika událostem:

- 1) prostorovému uspořádání částic = přeskupování
- 2) deformaci v bodech kontaktu
- 3) fragmentaci a / nebo plastické či elastické deformaci
- 4) tvorbě různých druhů vazeb
- 5) přetvoření lisovaného materiálu v pevné těleso

V okamžiku, kdy tableta dosáhne v matrici své minimální výšky, nastává proces dekomprese. Za tento proces dekomprese je zodpovědná právě elasticita materiálu. Pro zjištění konečné konstantní velikosti tablet je nutné dále analyzovat proces dekomprese. V průběhu času lze analyzovat výšku a průměr tablet. Tyto rozměry jsou obvykle měřeny ihned po vytažení produktu z matrice a po 24 hodinách od vyjmutí. Jelikož je napětí během procesu komprese aplikováno v axiálním směru, nastávají změny rozměrů hlavně v tomto směru.

Elastické zotavení tablet pokračuje po vyjmutí z lisovací formy, po určitém čase dosáhne expanze ustáleného stavu. Elasticita tablet je závislá na použitém materiálu.

Rozsahy a profily elastických zotavovacích křivek jsou pro odlišné tabletovací materiály různé⁴³.

Podle Armstronga a Haines-Nutta lze vypočítat axiální relaxaci tablet před jejich vysunutím z matrice následujícím způsobem (in-die elasticita):

$$ER_a = \frac{h_0 - h_{\max}}{h_{\max}} \cdot 100 \quad (5)$$

kde ER_a je axiální elastické zotavení (%), h_0 je výška tablety po odlehčení (mm) a h_{\max} je výška tablety při maximálním stlačení (mm)^{cit. 5}.

Obdobným způsobem lze vypočítat radiální relaxaci tablet po jejich vysunutí z matrice:

$$ER_r = \frac{d_0 - d_{\max}}{d_{\max}} \cdot 100 \quad (6)$$

kde ER_r je radiální elastické zotavení (%), d_0 je průměr tablety po odlehčení (mm) a d_0 je průměr tablety při maximálním stlačení (mm)^{cit. 5}.

Výše uvedená rovnice (6) však nezohledňuje radiální roztažení kompaktu. V následující rovnici pro výpočet elastického indexu je tento parametr zohledněn a lze tedy vypočítat i objemovou relaxaci (out-of die elasticita):

$$ER_o = \frac{d_0^2 \cdot h_0 - d_{\max}^2 \cdot h_{\max}}{d_{\max}^2 \cdot h_{\max}} \cdot 100 \quad (7)$$

kde ER_o je objemové elastické zotavení (%), d_0 je průměr tablety po odlehčení (mm), h_0 je výška tablety po odlehčení (mm), d_{\max} je průměr tablety při maximálním stlačení (mm) a h_{\max} je výška tablety při maximálním stlačení (mm)^{cit. 44}.

7. Experimentální část

7.1. Použité suroviny

Laktosa – Tablettose[®] 80 – nesítovaná směs v podobě dodávané výrobcem a dále rozšířená na jednotlivé velikostní frakce (346 μm , 245 μm , 158 μm , 100 μm a 9 μm)

Výrobce: Meggle, Německo

Laktosa – Lactopress[®] Anhydrous – nesítovaná směs v podobě dodávané výrobcem a dále rozšířená na jednotlivé velikostní frakce (346 μm , 245 μm , 158 μm , 100 μm a 9 μm)

Výrobce: DFE Pharma, Německo

Stearan hořecnatý

Výrobce: JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Německo

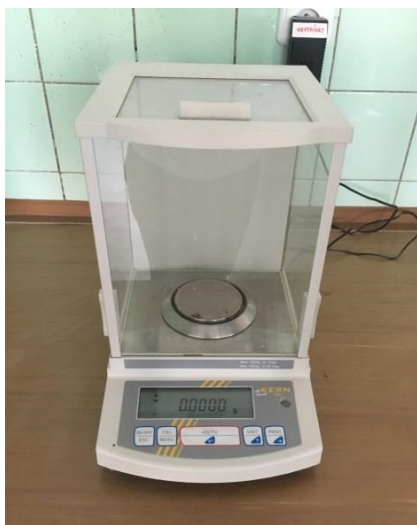
Šarže: 480409

Atest: 775810

7.2. Použité přístroje

V této kapitole jsou uvedeny veškeré přístroje, které byly použity během experimentální části mé diplomové práce. Patří mezi ně analytické váhy, trhací lis, přístroj pro hodnocení pevnosti tablet, přístroj na stanovení oděru tablet a zařízení na určení rozpadu tablet. Přesný typ a jejich bližší popis jsou uvedeny níže.

- **Váhy** (*Analytické váhy KERN ABJ-NM; KERN & SOHN GmbH, Německo*)



Obrázek č. 7 Analytické váhy KERN ABJ-NM

- **Přístroj na hodnocení pevnosti tablet** (*8M Tablet Hardness Tester; Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Švýcarsko*)



Obrázek č. 8 Dr. Schleuniger® Pharmatron tablet hardness tester, model 8M

- **Lis** (*Trhací lis Zwick/Roell T1-FRO 50; Zwick GmbH, Německo*)



Obrázek č. 9 Trhací lis Zwick/Roell T1-FRO 50

- **Přístroj na stanovení oděru tablet** (*FT 2 Tablet Friability Tester; SOTAX, USA*)



Obrázek č. 10 FT 2 Tablet Friability Tester

- **Přístroj na stanovení doby rozpadu** (*model ZT301; ERWEKA GmbH, Německo*)



Obrázek č. 11 Rozpadostroj ERWEKA, model ZT301

7.3. Postupy a použité metody

Příprava tablet probíhala s nastavením trhacího lisu pro hodnocení záznamu síla-dráha. Vylisované tablety se poté použily k hodnocení pěti parametrů – radiální pevnosti, oděru, rozpadu a výpočtu in-die a out-of die elasticity.

7.3.1. Příprava tablet

Prvním krokem bylo navážit 0,5 g plniva na analytických vahách KERN ABJ-NM na vytárovanou kartu s přesností na 1 mg. Byla zde využita metoda externí lubrikace, což znamenalo, že se štětečkem jemně potřel vnitřek matrice i oba lisovací trny. Štěteček byl před tím obalen kluznou látkou, v tomto případě se jednalo o stearan hořečnatý. Navážka se kvantitativně přemístila do připravené matrice o průměru 13 mm. S opatrností se do ní zasunul horní lisovací trn, jemně se sklepl a takto připravený lisovací přípravek s oběma trny, dolní pojistkou a plnivem se umístila mezi čelisti lisu. Následně byl spuštěn lisovací proces, při kterém došlo k vytvoření

tablety. Když proces skončil, lisovací přípravek se vyndal z lisu, vyjmula se pojistka a dolní lisovací trn. Poté se zatlačilo na horní trn, čímž došlo k vytlačení tablety. Na každou tabletu se napsalo obyčejnou tužkou pořadové číslo. Následně se tablety uložily do tubiček, kde byly skladovány. Před nasypáním další navážky do matrice se vnitřek i oba lisovací trny musely očistit. Dále bylo nutné zasunout zpět dolní lisovací trn a zajišťovací část. Takto zajištěný dolní lisovací trn je tedy nepohyblivý.



Obrázek č. 12 Lisovací přípravek Adamsu HT - 1 vnější plášť s matricí, 2 dolní lisovací trn, 3 horní lisovací trn, 4 zajišťovací část

Tablety byly lisovány na trhacím lisu (Zwack/Roell T1-FRO 50; Zwack GmbH). Z obou materiálů (T80 a LA) bylo výše popsaným způsobem vylisováno 1320 tablet. Z každého plniva byla použita nesítovaná surovina a pět velikostních frakcí. Každá frakce se lisovala o pěti lisovacích silách – 2 kN, 4 kN, 6 kN, 8 kN a 10 kN. Ze všech velikostních frakcí a nesítované suroviny se vždy pro každou lisovací sílu připravilo 22 tablet. Vylisované tablety byly bez půlící rýhy.

Software trhacího lisu TestXpert v9.01 (Zwack GmbH, Německo) zaznamenal základní parametry charakterizující průběh lisování metodou záznamu síla-dráha. Konkrétní parametry a jejich hodnoty jsou uvedené v tabulkách č. 8 - č. 11.

Tabulka č. 1 Nastavení programu trhacího lisu, při kterém probíhal lisovací proces⁵

Metoda měření	Diferenční dráha
Okamžik vynulování dráhy	Na předzatížení
Zatížení zkušebního cyklu	Standardní síla 10 000 N
Odlehčení zkušebního cyklu	Standardní 2 N
Rychlost cyklu	Dráha příčnicku 0,5 mm/s
Předzatížení	2 N
Rychlost předzatěžování	0,5 mm/s
Prodleva na předzatížení	Bez prodlevy
Čas na dosažení předzatížení	60 s
Vynulovat sílu na předzatížení	Ano
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	Není požadován
Zkoušená délka vzorku	100 mm
Vzdálenost čelistí	13 mm
Rychlost nastavení LE	100 mm/min

7.3.2. Hodnocení doby rozpadu tablet

Tento parametr byl měřen na přístroji pro stanovení doby rozpadu (model ZT301; ERWEKA GmbH). Nejprve se do kádinky nalil 1 litr destilované vody. Kádinka se poté umístila do vodní lázně a voda v ní se nahřála na $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Poté se do každého ze šesti košíčků umístila jedna tableta. Zařízení s košíčky bylo v této fázi mimo tekuté médium. Přístroj se spustil a zařízení s košíčky se pohybovalo ve svislém směru. Po celou dobu testu se nesměly tablety dostat nad hladinu vody. Pro každou tabletu se měřil čas, během kterého došlo k jejímu rozpadu. Tedy kdy se tableta rozpadla na částičky tak malé, aby propadly oky. Výsledky této zkoušky jsou uvedeny v tabulce č. 2 a č. 3.

7.3.3. Hodnocení oděru tablet

K hodnocení oděru tablet byl použit přístroj FT 2 Tablet Friability Tester. K této zkoušce bylo použito vždy 10 tablet. Než byly umístěny do bubínku přístroje, musely se očistit štětečkem a zvážit na analytických vahách s přesností na 4 desetinná místa. Před spuštěním testu se hmotnost deseti tablet zadala do přístroje, poté se bubínek natočil tak, aby do něho šel umístit zkoušený vzorek. Bubínek se během zkoušky otočil 100x a to rychlostí 25 otáček za minutu. Po ukončení testu vypadly všechny zkoušené tablety do sběrné nádoby. Celý vzorek se opět opatrně a pečlivě očistil štětečkem, aby byl odstraněn veškerý prach. Všechny tablety se opět zvážily na stejných analytických vahách a se stejnou přesností. Hmotnost byla opět zadána do přístroje a ten sám spočítal procentuální úbytek hmotnosti, tedy oděr tablet. Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 2 a č. 3.

U tablety lisovaných při LS 2 kN nebylo možné uvolněný prach a části tablety očistit štětečkem, neboť se tablety kompletně rozpadly. V tomto případě byl celý vzorek po zkoušce přesypán ze sběrné nádoby do síta o velikosti ok 0,630. Po mírném pohybu volný prach propadl sítem, vzorek byl umístěný na vytárovanou kartu a zvážen. Další postup už byl identický jako při ostatních LS.

7.3.4. Hodnocení radiální pevnosti tablet

Radiální pevnost se počítala z údajů naměřených přístrojem Dr. Schleuniger 8M dle následujícího vzorce:

$$RP = \frac{2 \cdot DS}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (8)$$

kde RP je radiální pevnost (MPa), DS drtící síla (N), d průměr tablety (mm) a h výška tablety (mm)^{cit. 41}.

Nejprve se tableta postavila na hranu rovnoběžně plochou stranou s plochami čelistí. Takto se změřila výška tablety. Následně se tableta položila a přístroj

zaznamenal její průměr. Poslední údaj měřený pevnostrojem byla drtící síla, která na tabletu působila radiálně¹. Tableta byla umístěná mezi dvě čelisti, z nichž jedna byla stacionární a druhá pohyblivá. Po spuštění drcení se nestacionární čelist začala pohybovat proti druhé čelisti a pohyb ustal, až když tableta praskla. V tomto okamžiku program zaznamenal drtící sílu, která byla následně použita k výpočtu radiální pevnosti dle výše uvedeného vzorce. V tabulce č. 4 a č. 5 naleznete výsledky hodnocení radiální pevnosti pro laktosu T80 a LA. Všechny tyto parametry byly hodnoceny po minimálně 24 hodinách od vylisování tablet. K hodnocení RP bylo použito z každé velikostní frakce a pro každou lisovací sílu vždy 6 tablet u obou surovin.

7.3.5. Hodnocení elasticity tablet

Byly počítány dvě různé elasticity materiálu. Prvním zjišťovaným parametrem byla elasticita materiálu ihned po lisování v matici, tzv. elasticita in-die. Druhá elasticita materiálu byla určována až po nejméně 24 hodinách od vyjmutí tablet z matrice, tzv. elasticita out-of die. Elasticita in-die se počítala podle následujícího vzorce:

$$ER_a = \frac{h_0 - h_{\max}}{h_{\max}} \cdot 100 \quad (5)$$

kde ER_a je axiální elastické zotavení (%), h_0 je výška tablety po odlehčení (mm) a h_{\max} je výška tablety při maximálním stlačení (mm)^{cit. 5}.

Parametry h_0 a h_{\max} byly změřeny softwarem trhacího lisu TestXpert v9.01 (Zwick GmbH, Německo).

Vzorec pro výpočet out-of die elasticity byl následující:

$$ER_o = \frac{d_0^2 \cdot h_0 - d_{\max}^2 \cdot h_{\max}}{d_{\max}^2 \cdot h_{\max}} \cdot 100 \quad (7)$$

kde ER_0 je objemové elastické zotavení (%), d_0 je průměr tablety po odlehčení (mm), h_0 je výška tablety po odlehčení (mm), d_{max} je průměr tablety při maximálním stlačení (mm) a h_{max} je výška tablety při maximálním stlačení (mm)^{cit. 44}.

Parametry d_{max} a h_{max} zaznamenal software trhacího lisu TestXpert v9.01 (Zwick GmbH, Německo). Hodnoty d_0 a h_0 byly naměřeny pomocí přístroje Dr. Schleuniger® Pharmatron tablet hardness tester (model 8M, Švýcarsko). Vypočítané hodnoty jsou uvedeny v tabulkách č. 6 a č. 7.

7.3.6. Použité statistické metody

Základní hodnoty charakterizující proces lisování byly získány za použití řídicího softwaru trhacího lisu TestXpert v9.01 (Zwick GmbH, Německo). QC Expert 3.3 (TriloByte Statistical Software, ČR) je matematický a statistický program, který byl využit k vyhodnocení všech získaných výsledků. Pro statistické hodnocení rozdílů byl použit vícefaktorový test ANOVA (Analysis Of Variance) s hodnotou významnosti $\alpha = 0,05$. Při číselném hodnocení významnosti lze použít tzv. „p-hodnoty“. Pokud je $p < \alpha$, je vliv daného faktoru významný. Pokud je p-hodnota větší než α , jedná se o statisticky nevýznamnou analýzu^{5, 45}.

8. Výsledky

8.1. Tabulky

Tabulka č. 2 Doba rozpadu (s) a oděr (%) nesítované suroviny a jednotlivých velikostních frakcí T80 při daných lisovacích silách

Velikostní frakce (μm)	Lis. síla (kN)	Doba rozpadu (s)		Oděr (%)
		X	SD	
NS	2	32	2	62,1
	4	44	8	22,8
	6	30	1	9,5
	8	38	4	6,5
	10	27	2	4,7
346	2	28	3	53,3
	4	35	5	18,6
	6	44	6	10,1
	8	34	5	6,9
	10	41	7	4,7
245	2	30	6	50,3
	4	34	3	17,0
	6	33	4	8,7
	8	44	5	6,1
	10	28	3	4,6
158	2	24	2	45,1
	4	24	2	15,0
	6	35	4	8,5
	8	38	6	6,0
	10	38	4	4,4
100	2	19	1	47,2
	4	25	3	15,3
	6	28	3	8,4
	8	39	4	5,9
	10	34	3	3,9
9	2	26	1	63,0
	4	23	2	22,0
	6	28	4	10,3
	8	34	1	6,0
	10	35	2	1,1

Tabulka č. 3 Doba rozpadu (s) a oděr (%) nesítované suroviny a jednotlivých velikostních frakcí LA při daných lisovacích silách

Velikostní frakce (μm)	Lis. síla (kN)	Doba rozpadu (s)		Oděr (%)
		X	SD	
NS	2	7	1	36,2
	4	10	4	13,4
	6	24	2	5,0
	8	27	7	3,2
	10	74	6	2,4
346	2	4	2	40,7
	4	21	4	10,5
	6	36	3	5,0
	8	44	5	3,5
	10	59	12	2,7
245	2	11	2	34,1
	4	18	2	7,9
	6	33	1	4,3
	8	38	4	3,0
	10	51	5	2,4
158	2	7	2	23,6
	4	14	2	6,7
	6	22	4	3,8
	8	42	8	2,9
	10	41	17	2,4
100	2	14	1	20,9
	4	14	5	6,7
	6	31	6	3,7
	8	46	6	2,5
	10	89	6	2,1
9	2	18	9	20,5
	4	28	2	7,1
	6	34	13	3,7
	8	66	11	2,8
	10	76	15	0,9

Tabulka č. 4 Radiální pevnost (MPa) nesítované suroviny a jednotlivých velikostních frakcí pro T80 při daných lisovacích silách

Velikostní frakce (μm)	Lis. síla (kN)	RP (MPa)	
		X	SD
NS	2	0,00	0,00
	4	0,11	0,01
	6	0,21	0,01
	8	0,30	0,03
	10	0,42	0,03
346	2	0,00	0,00
	4	0,11	0,00
	6	0,20	0,02
	8	0,28	0,01
	10	0,39	0,02
245	2	0,00	0,00
	4	0,11	0,00
	6	0,21	0,01
	8	0,33	0,02
	10	0,45	0,01
158	2	0,00	0,00
	4	0,12	0,01
	6	0,22	0,01
	8	0,33	0,02
	10	0,45	0,02
100	2	0,00	0,00
	4	0,14	0,01
	6	0,25	0,01
	8	0,36	0,03
	10	0,50	0,03
9	2	0,00	0,00
	4	0,12	0,01
	6	0,22	0,02
	8	0,37	0,03
	10	0,52	0,02

Tabulka č. 5 Radiální pevnost (MPa) nesítované suroviny a jednotlivých velikostních frakcí LA při daných lisovacích silách

Velikostní frakce (μm)	Lis. síla (kN)	RP (MPa)	
		X	SD
NS	2	0,11	0,01
	4	0,25	0,03
	6	0,42	0,04
	8	0,65	0,05
	10	0,80	0,10
346	2	0,11	0,01
	4	0,29	0,01
	6	0,56	0,06
	8	0,71	0,04
	10	0,90	0,09
245	2	0,12	0,01
	4	0,30	0,02
	6	0,54	0,02
	8	0,75	0,04
	10	1,01	0,07
158	2	0,15	0,02
	4	0,32	0,02
	6	0,55	0,07
	8	0,71	0,06
	10	0,87	0,04
100	2	0,14	0,01
	4	0,30	0,02
	6	0,52	0,06
	8	0,76	0,09
	10	0,97	0,08
9	2	0,14	0,03
	4	0,30	0,05
	6	0,53	0,07
	8	0,76	0,07
	10	1,02	0,09

Tabulka č. 6 In-die elasticita (%) a out-of die elasticita (%) nesítované suroviny a jednotlivých velikostních frakcí T80 při daných lisovacích silách

Velikostní frakce (µm)	Lis. síla (kN)	Elasticita in-die (%)		Elasticita out-of die (%)	
		X	SD	X	SD
NS	2	5,3	0,2	2,8	0,4
	4	8,3	0,1	6,3	0,2
	6	11,5	0,2	10,1	0,8
	8	14,7	0,3	14,2	0,9
	10	17,9	0,3	17,5	0,6
346	2	5,3	0,2	1,7	0,7
	4	8,3	0,2	6,4	0,3
	6	11,4	0,3	10,0	0,9
	8	14,9	0,3	15,5	0,6
	10	18,2	0,3	18,5	0,7
245	2	5,3	0,2	2,4	0,2
	4	8,4	0,2	7,5	0,6
	6	11,5	0,3	11,2	0,7
	8	14,7	0,2	15,7	0,4
	10	18,0	0,3	19,0	0,7
158	2	5,1	0,2	2,2	0,3
	4	8,2	0,2	7,4	0,7
	6	11,4	0,3	11,6	0,5
	8	14,6	0,3	15,0	0,2
	10	18,0	0,3	18,6	0,6
100	2	5,0	0,2	1,6	0,6
	4	8,1	0,2	5,6	0,4
	6	11,2	0,2	9,8	0,5
	8	14,5	0,2	15,1	0,9
	10	18,0	0,3	18,7	0,1
9	2	5,2	0,2	1,7	0,5
	4	8,1	0,2	6,6	0,7
	6	11,1	0,2	10,5	0,9
	8	14,5	0,3	15,8	0,2
	10	17,8	0,2	20,1	0,4

Tabulka č. 7 In-die elasticita (%) a out-of die elasticita (%) nesítované suroviny a jednotlivých velikostních frakcí LA při daných lisovacích silách

Velikostní frakce (µm)	Lis. síla (kN)	Elasticita in-die (%)		Elasticita out-of die (%)	
		X	SD	X	SD
NS	2	4,4	0,2	2,8	0,2
	4	7,4	0,2	7,0	0,3
	6	10,5	0,2	12,3	0,5
	8	13,8	0,2	16,8	0,6
	10	17,1	0,2	24,7	2,9
346	2	4,4	0,1	2,6	0,7
	4	7,4	0,2	8,0	0,8
	6	10,4	0,2	12,6	0,7
	8	13,9	0,2	16,6	0,5
	10	17,2	0,3	20,5	0,8
245	2	4,4	0,1	2,8	0,9
	4	7,4	0,2	8,1	1,0
	6	10,5	0,2	12,3	0,9
	8	13,8	0,2	16,3	0,7
	10	17,2	0,4	21,1	0,5
158	2	4,5	0,2	3,1	0,5
	4	7,6	0,2	8,3	1,0
	6	10,6	0,2	11,5	0,7
	8	13,8	0,3	16,8	0,8
	10	17,3	0,3	21,2	0,7
100	2	4,5	0,2	2,8	0,7
	4	7,3	0,2	7,8	0,7
	6	10,3	0,2	12,5	0,5
	8	13,7	0,3	16,1	0,5
	10	16,9	0,3	18,9	1,0
9	2	4,6	0,2	4,5	0,6
	4	7,7	0,2	7,2	0,7
	6	10,7	0,2	12,5	1,3
	8	13,8	0,4	16,1	0,9
	10	17,0	0,3	20,2	0,7

Tabulka č. 8 E₁, E₂ a E₃ nesítované suroviny a jednotlivých velikostních frakcí T80 při daných lisovacích silách

Velikostní frakce (μm)	Lis. síla (kN)	E ₁ (J)		E ₂ (J)		E ₃ (J)	
		X	SD	X	SD	X	SD
NS	2	1,5	0,1	0,8	0,0	0,1	0,0
	4	4,1	1,2	1,5	0,0	0,4	0,0
	6	6,1	0,2	2,1	0,0	0,8	0,0
	8	8,6	0,3	2,8	0,0	1,3	0,0
	10	11,1	0,3	3,5	0,0	1,9	0,0
346	2	3,0	0,1	0,8	0,0	0,1	0,0
	4	6,9	0,2	1,5	0,0	0,4	0,0
	6	11,0	0,3	2,1	0,0	0,8	0,0
	8	14,8	1,5	2,6	0,0	1,3	0,0
	10	19,6	2,1	3,3	0,0	1,9	0,0
245	2	3,0	1,0	0,9	0,0	0,1	0,0
	4	6,4	0,1	1,5	0,0	0,4	0,0
	6	10,2	0,2	2,2	0,0	0,8	0,0
	8	13,8	0,2	2,8	0,0	1,3	0,0
	10	17,9	0,2	3,4	0,0	1,9	0,0
158	2	2,2	0,0	0,9	0,0	0,1	0,0
	4	5,1	0,1	1,6	0,0	0,4	0,0
	6	7,9	0,4	2,3	0,0	0,8	0,0
	8	11,1	0,2	3,0	0,0	1,3	0,0
	10	14,5	0,2	3,6	0,0	1,9	0,0
100	2	1,4	0,0	0,9	0,0	0,1	0,0
	4	3,5	0,1	1,7	0,0	0,4	0,0
	6	5,8	0,1	2,4	0,0	0,8	0,0
	8	8,1	0,1	3,0	0,0	1,3	0,0
	10	10,6	0,3	3,7	0,0	1,9	0,0
9	2	1,0	0,1	0,8	0,0	0,1	0,0
	4	2,5	0,0	1,6	0,0	0,4	0,0
	6	4,4	0,2	2,3	0,0	0,7	0,0
	8	6,0	0,4	3,1	0,0	1,3	0,0
	10	8,2	0,3	3,8	0,0	1,9	0,0

Tabulka č. 9 E₁, E₂ a E₃ nesítované suroviny a jednotlivých velikostních frakcí LA při daných lisovacích silách

Velikostní frakce (μm)	Lis. síla (kN)	E ₁ (J)		E ₂ (J)		E ₃ (J)	
		X	SD	X	SD	X	SD
NS	2	1,1	0,2	0,7	0,0	0,1	0,0
	4	2,7	0,2	1,4	0,0	0,4	0,0
	6	4,6	0,3	2,0	0,0	0,7	0,0
	8	6,5	0,4	2,8	0,0	1,2	0,0
	10	8,6	0,5	3,5	0,0	1,8	0,0
346	2	1,3	0,1	0,9	0,0	0,1	0,0
	4	3,3	0,2	1,7	0,0	0,4	0,0
	6	5,6	0,2	2,6	0,0	0,7	0,0
	8	8,0	0,3	3,3	0,0	1,2	0,0
	10	10,9	0,4	4,1	0,1	1,8	0,0
245	2	1,2	0,1	0,9	0,0	0,1	0,0
	4	3,2	0,1	1,6	0,0	0,4	0,0
	6	5,3	0,2	2,3	0,0	0,7	0,0
	8	7,4	0,3	3,0	0,1	1,2	0,0
	10	9,5	0,4	3,7	0,0	1,8	0,0
158	2	1,2	0,1	0,8	0,0	0,1	0,0
	4	3,0	0,2	1,5	0,0	0,4	0,0
	6	5,0	0,3	2,2	0,0	0,7	0,0
	8	7,1	0,4	2,9	0,0	1,2	0,0
	10	9,4	0,4	3,6	0,0	1,8	0,0
100	2	1,2	0,1	0,8	0,0	0,1	0,0
	4	3,0	0,2	1,6	0,0	0,4	0,0
	6	5,1	0,2	2,3	0,0	0,7	0,0
	8	7,1	0,6	3,0	0,0	1,2	0,0
	10	9,6	0,5	3,7	0,0	1,8	0,0
9	2	1,1	0,1	0,6	0,0	0,1	0,0
	4	2,8	0,1	1,3	0,1	0,4	0,0
	6	4,9	0,2	2,1	0,1	0,7	0,0
	8	7,0	0,5	2,7	0,2	1,2	0,0
	10	9,7	0,5	3,6	0,1	1,8	0,0

Tabulka č. 10 E_{\max} , E_{lis} a plasticita nesítované suroviny a jednotlivých velikostních frakcí T80 při daných lisovacích silách

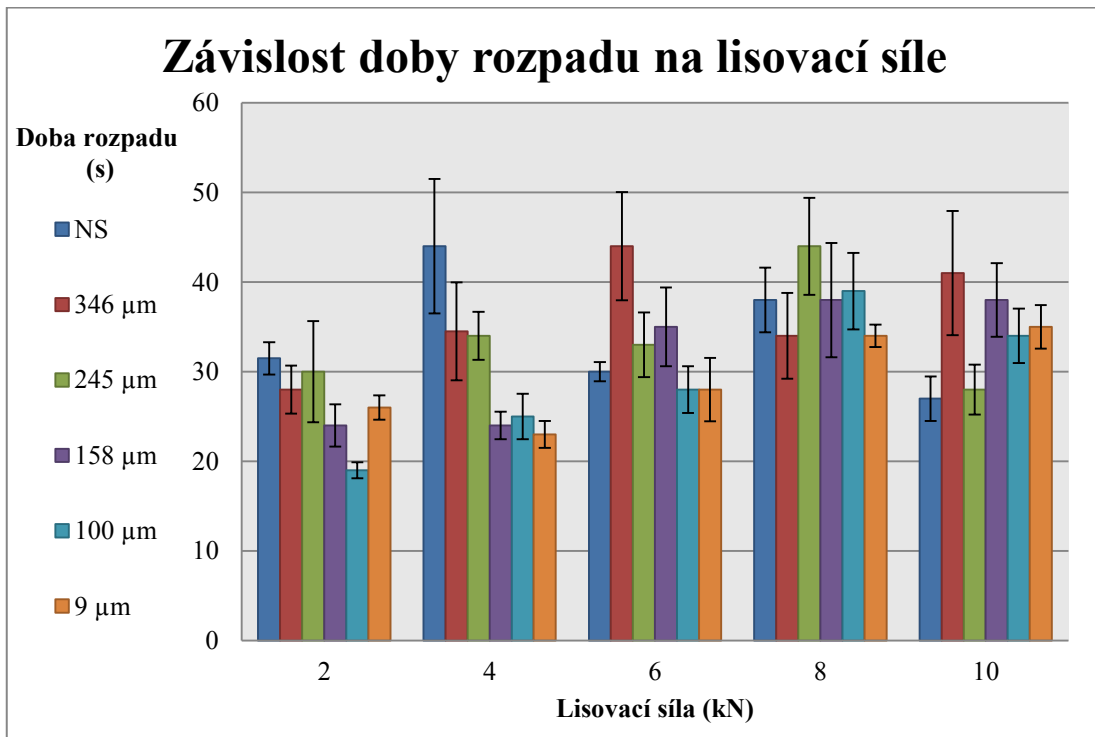
Velikostní frakce (μm)	Lis. síla (kN)	E_{\max} (J)		E_{lis} (J)		PL (%)	
		X	SD	X	SD	X	SD
NS	2	2,4	0,1	0,9	0,0	86,2	0,2
	4	5,9	1,2	1,9	0,0	79,7	0,3
	6	9,0	0,2	2,9	0,0	73,9	0,4
	8	12,7	0,3	4,1	0,0	69,3	0,3
	10	16,5	0,3	5,4	0,0	65,4	0,3
346	2	4,0	0,1	1,0	0,0	87,0	0,2
	4	8,8	0,2	1,9	0,0	80,1	0,3
	6	13,9	0,4	2,9	0,0	73,7	0,1
	8	18,7	1,5	3,9	0,0	67,5	0,3
	10	24,8	2,1	5,2	0,0	63,4	0,2
245	2	4,0	1,0	1,0	0,0	87,2	0,3
	4	8,3	0,1	1,9	0,0	80,0	0,2
	6	13,2	0,2	2,9	0,0	73,8	0,2
	8	17,9	0,2	4,1	0,0	68,9	0,2
	10	23,2	0,2	5,3	0,0	64,4	0,2
158	2	3,2	0,1	1,0	0,0	88,1	0,2
	4	7,1	0,1	2,0	0,0	81,2	0,2
	6	11,0	0,5	3,1	0,0	75,5	0,3
	8	15,4	0,2	4,3	0,0	70,3	0,2
	10	20,0	0,2	5,5	0,0	65,8	0,2
100	2	2,4	0,0	1,0	0,0	87,8	0,2
	4	5,6	0,1	2,0	0,0	81,6	0,2
	6	8,9	0,1	3,1	0,0	75,9	0,1
	8	12,4	0,2	4,3	0,0	70,8	0,1
	10	16,1	0,3	5,6	0,0	66,2	0,1
9	2	1,9	0,1	0,9	0,0	85,7	0,3
	4	4,5	0,1	1,9	0,0	80,6	0,2
	6	7,5	0,2	3,1	0,0	75,6	0,3
	8	10,3	0,4	4,3	0,0	70,9	0,3
	10	13,9	0,3	5,7	0,0	67,1	0,2

Tabulka č. 11 E_{\max} , E_{lis} a plasticita nesítované suroviny a jednotlivých velikostních frakcí LA při daných lisovacích silách

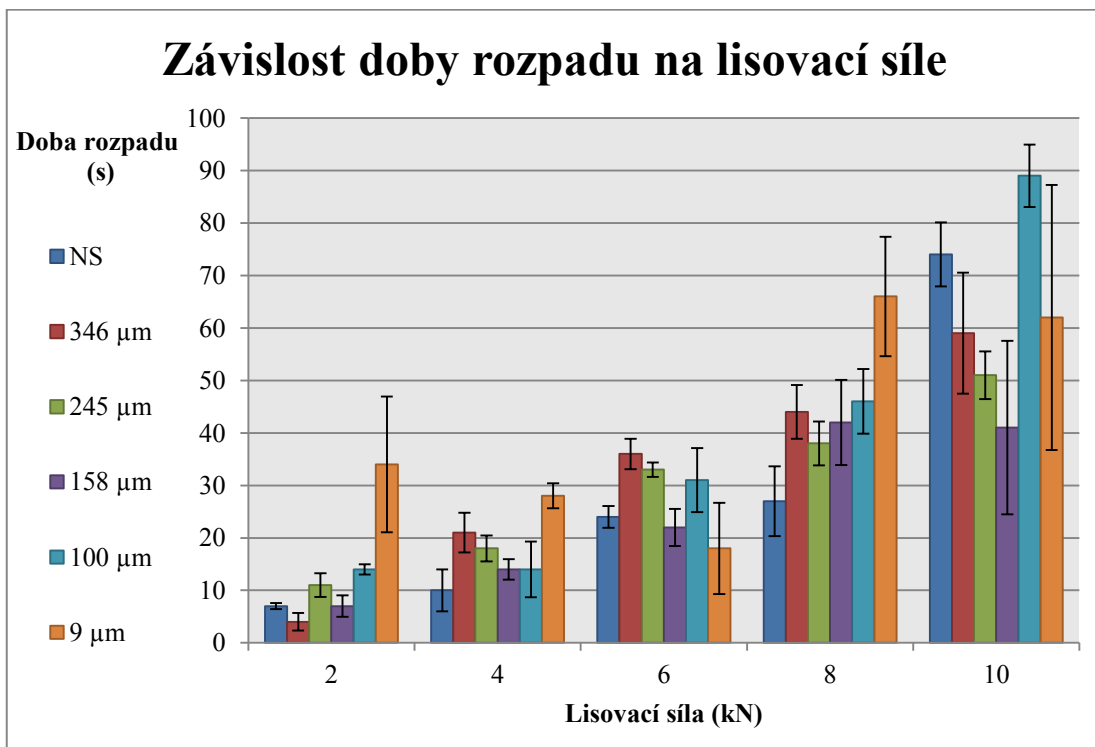
Velikostní frakce (μm)	Lis. síla (kN)	E_{\max} (J)		E_{lis} (J)		PL (%)	
		X	SD	X	SD	X	SD
NS	2	1,9	0,2	0,8	0,0	85,1	0,2
	4	4,4	0,2	1,7	0,0	78,9	0,1
	6	7,3	0,3	2,8	0,0	73,5	0,1
	8	10,5	0,4	4,0	0,0	69,1	0,1
	10	13,9	0,5	5,3	0,0	65,4	0,2
346	2	2,3	0,1	1,0	0,0	88,1	0,4
	4	5,4	0,2	2,1	0,0	82,8	0,4
	6	8,9	0,2	3,3	0,0	77,8	0,2
	8	12,6	0,3	4,6	0,0	73,1	0,2
	10	16,8	0,4	5,9	0,1	69,0	0,3
245	2	2,2	0,2	1,0	0,0	88,1	0,3
	4	5,1	0,1	2,0	0,0	82,2	0,2
	6	8,4	0,2	3,1	0,0	76,2	0,2
	8	11,7	0,4	4,3	0,1	71,2	0,4
	10	15,1	0,4	5,6	0,0	67,1	0,2
158	2	2,1	0,2	0,9	0,0	87,0	0,3
	4	4,9	0,2	1,8	0,0	80,2	0,4
	6	7,9	0,3	2,9	0,1	74,7	0,5
	8	11,3	0,4	4,2	0,1	70,5	0,3
	10	14,8	0,4	5,5	0,1	66,4	0,3
100	2	2,1	0,1	0,9	0,0	87,1	0,2
	4	4,9	0,2	1,9	0,0	81,5	0,2
	6	8,2	0,2	3,1	0,0	76,3	0,3
	8	11,3	0,6	4,2	0,0	71,2	0,3
	10	15,1	0,5	5,5	0,0	67,2	0,2
9	2	1,9	0,1	0,7	0,0	83,6	0,6
	4	4,4	0,2	1,6	0,1	77,8	0,9
	6	7,8	0,3	2,8	0,1	73,9	0,9
	8	11,0	0,6	4,0	0,2	69,1	1,6
	10	15,1	0,6	5,4	0,1	66,2	1,0

8.2. Grafy

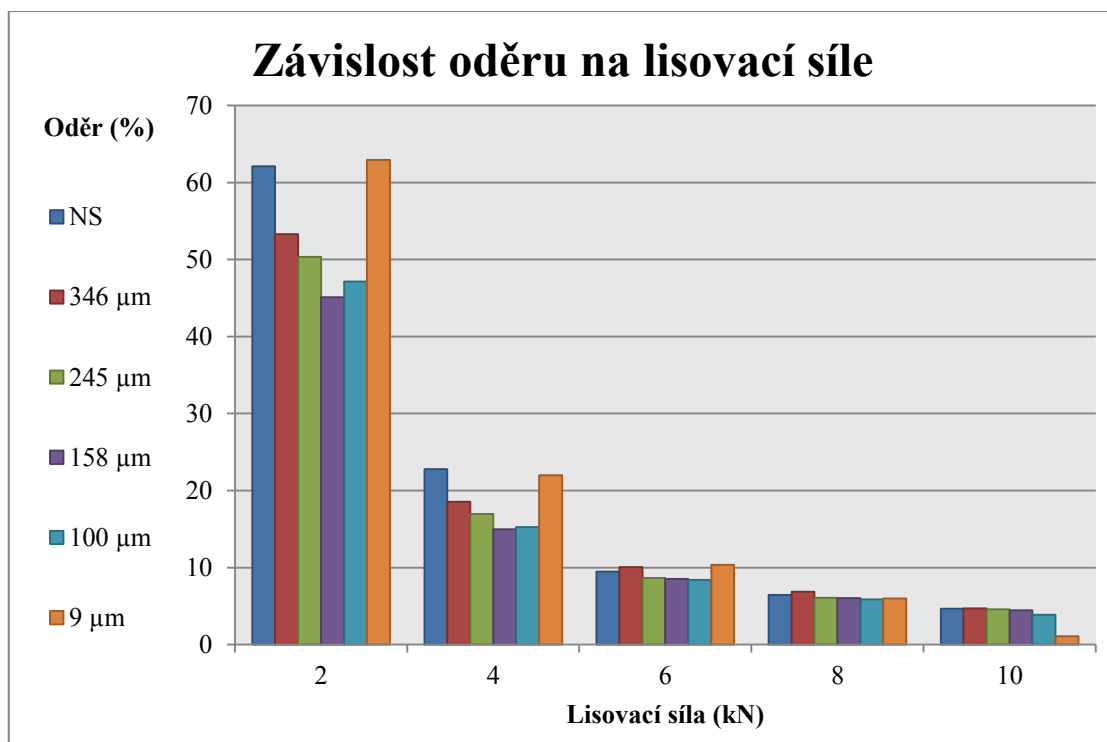
Graf č. 1 T80



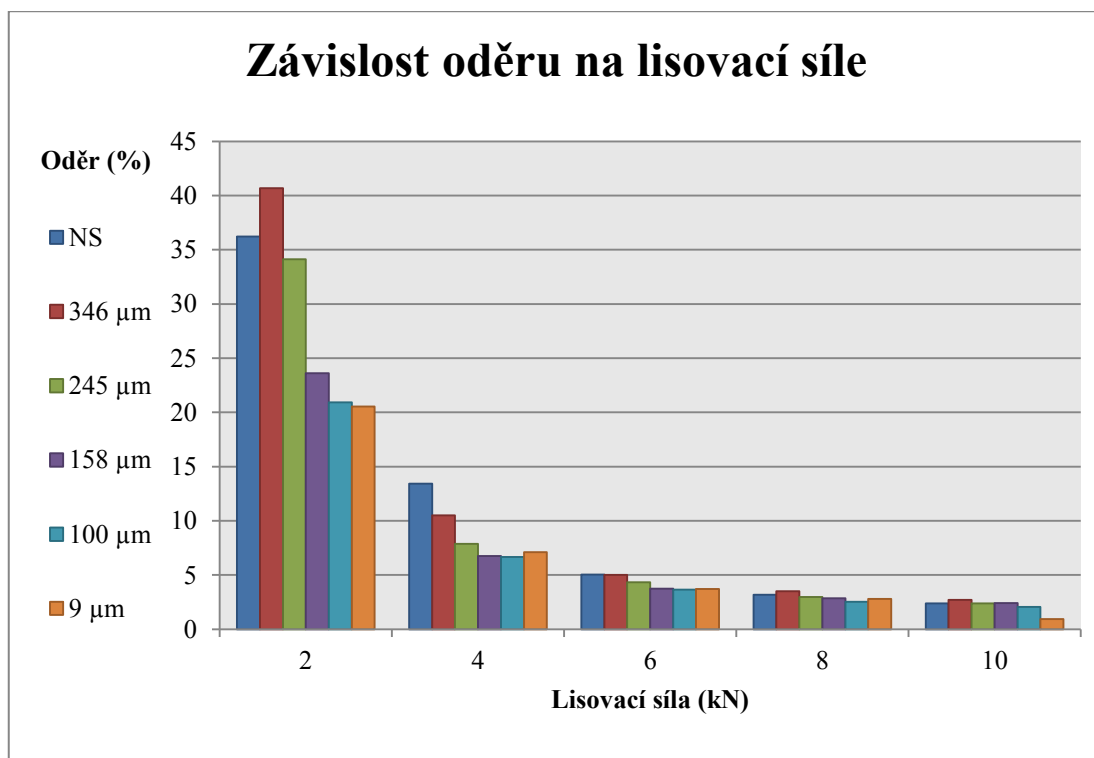
Graf č. 2 LA



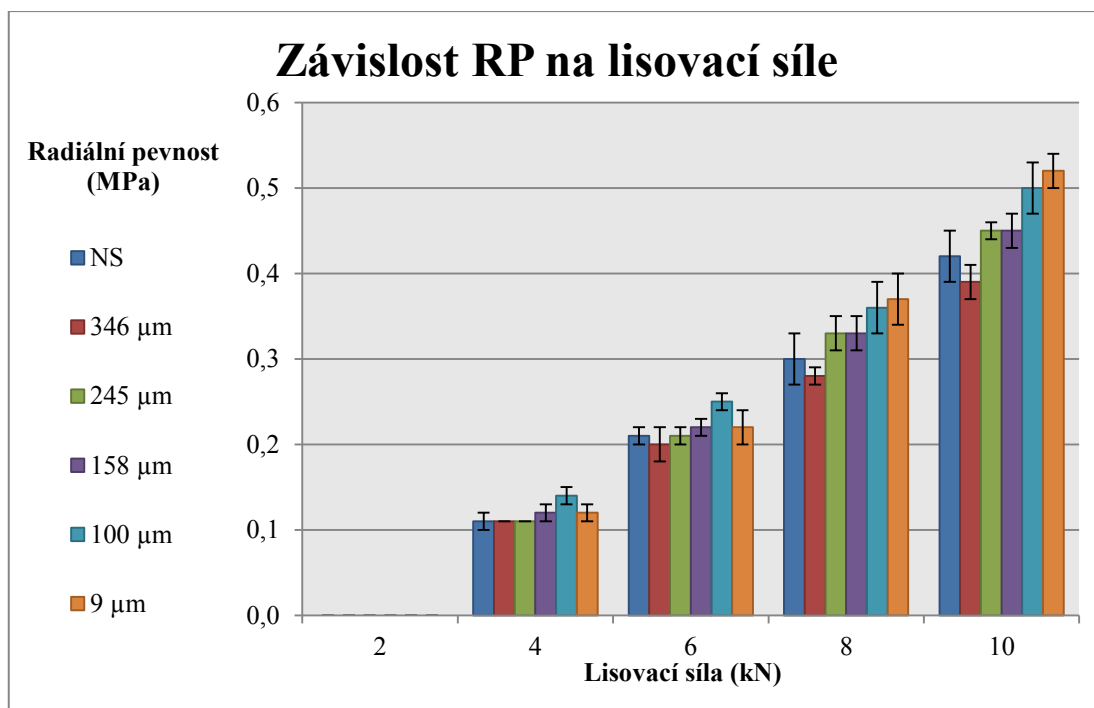
Graf č. 3 T80



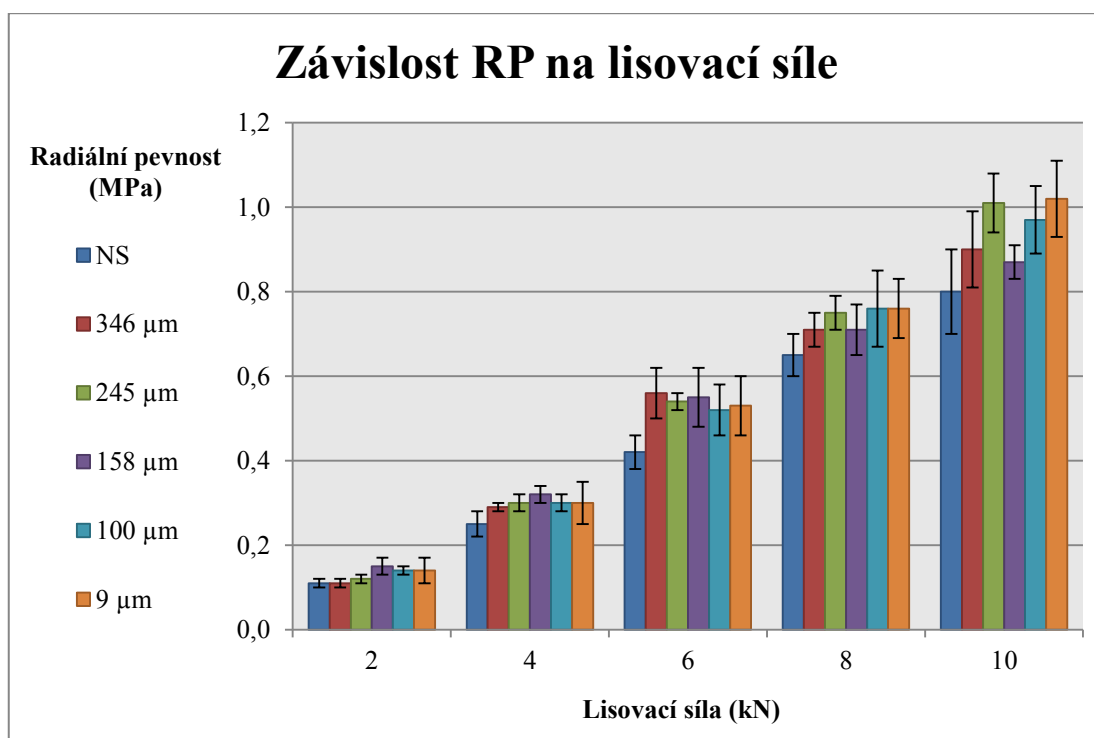
Graf č. 4 LA



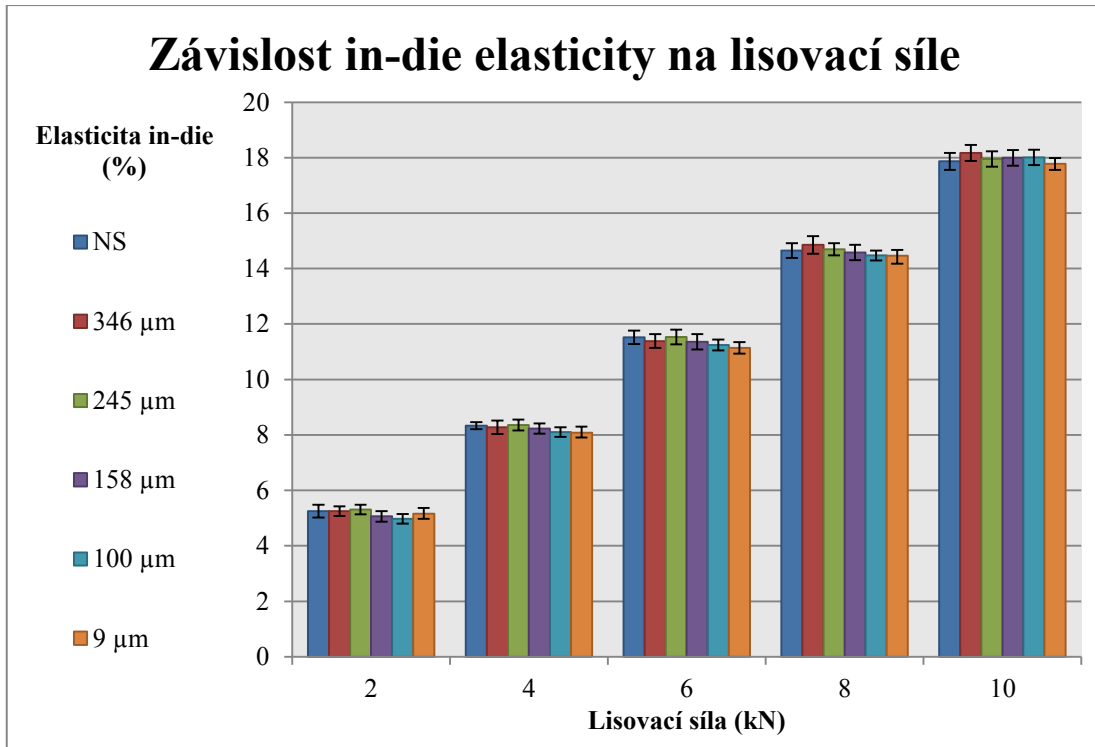
Graf č. 5 T80



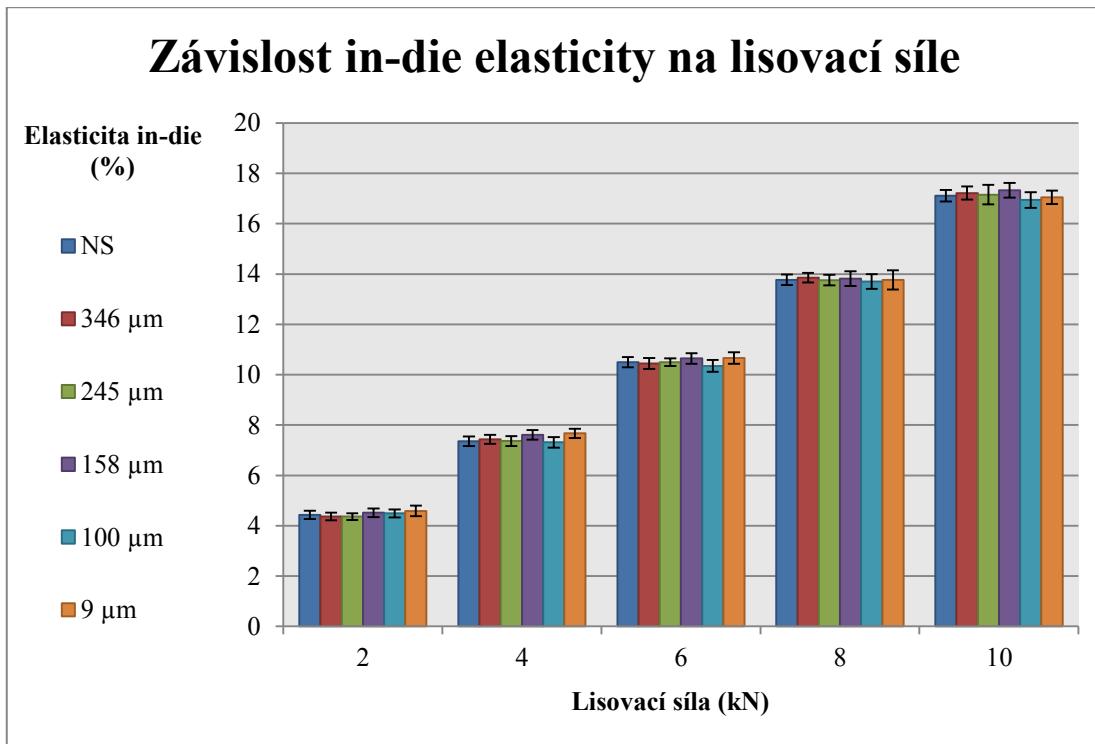
Graf č. 6 LA



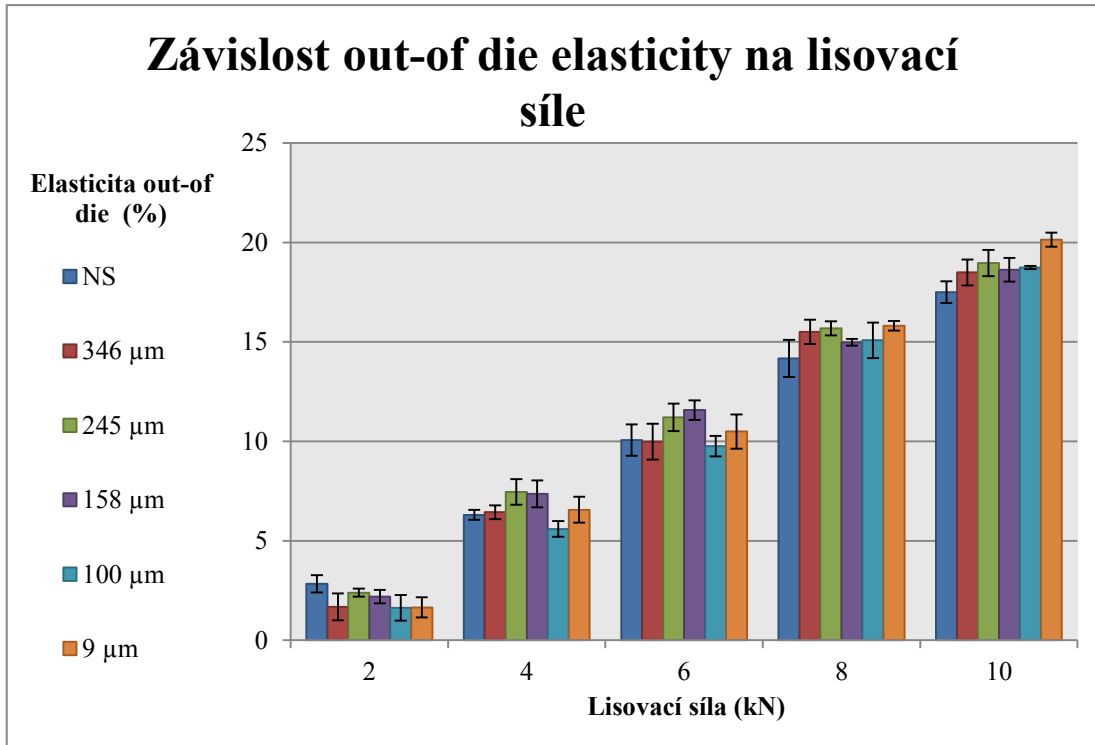
Graf č. 7 T80



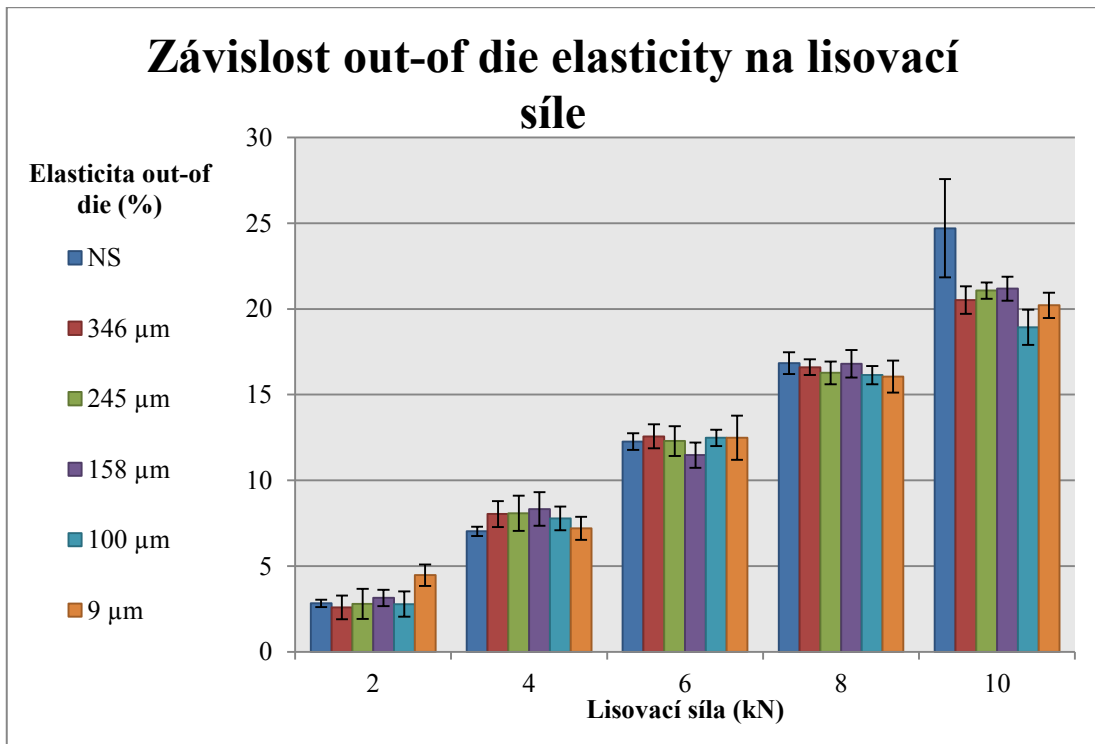
Graf č. 8 LA



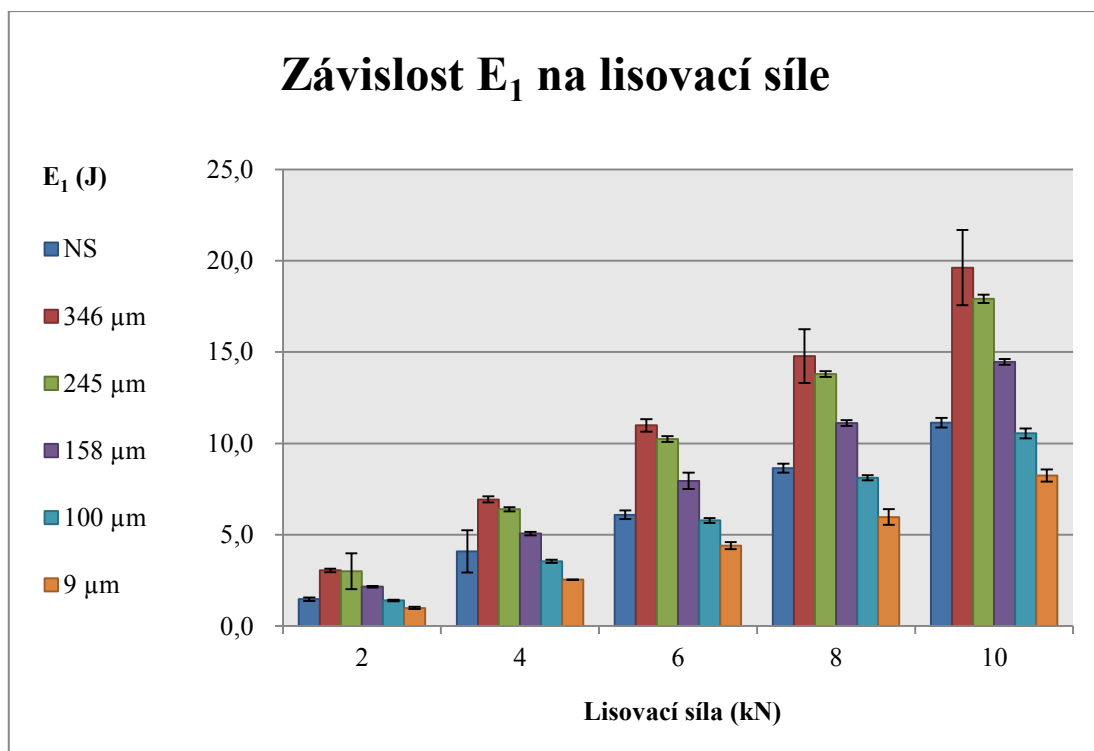
Graf č. 9 T80



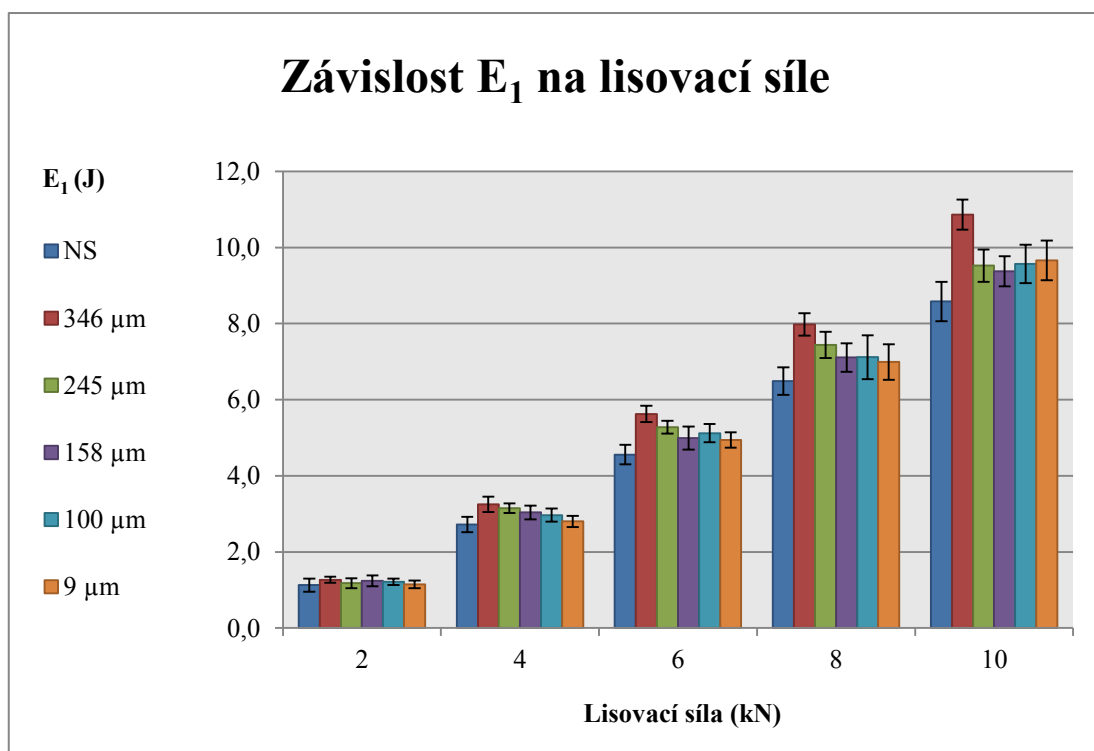
Graf č. 10 LA



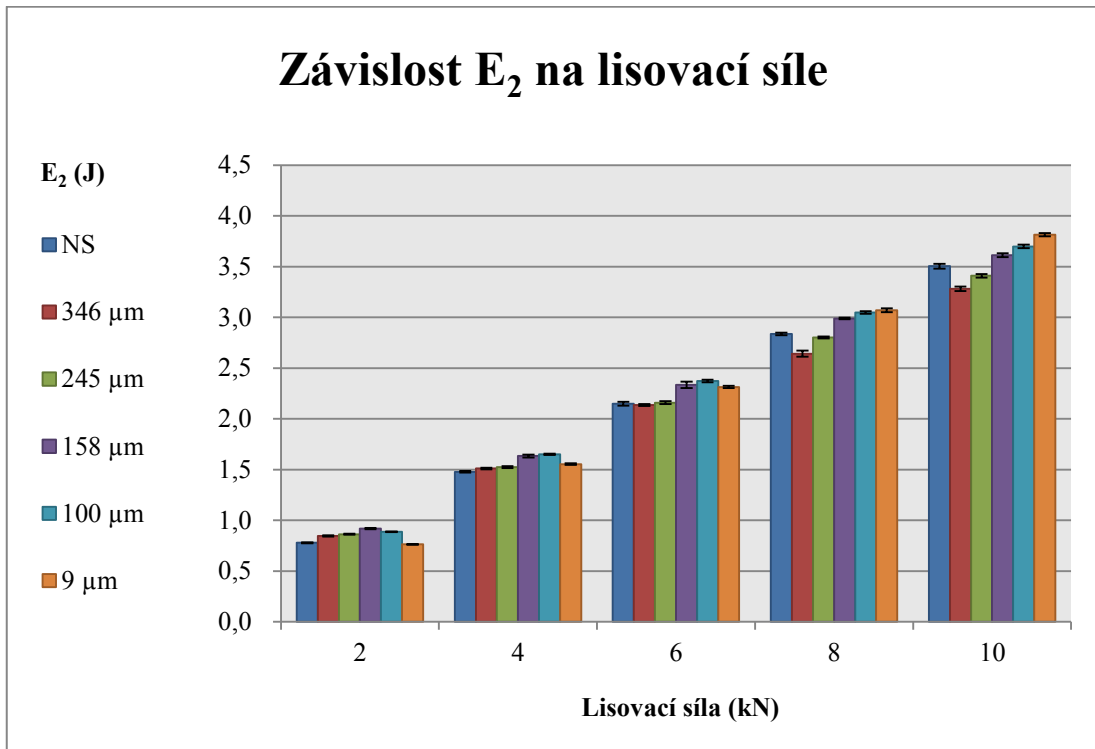
Graf č. 11 T80



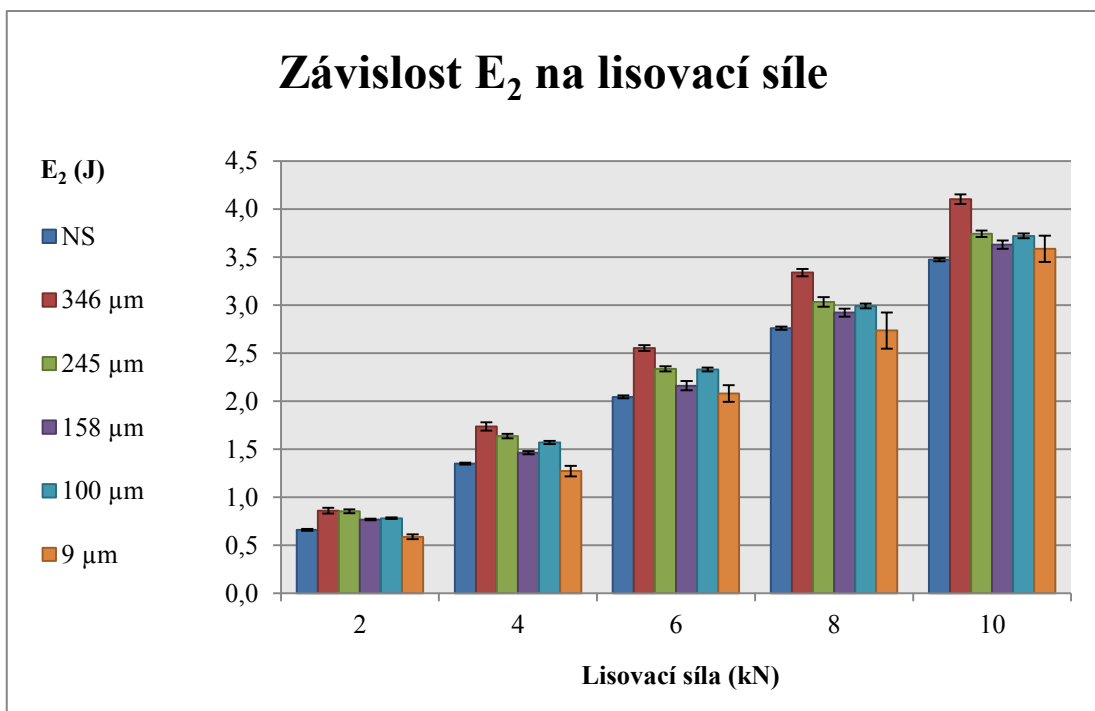
Graf č. 12 LA



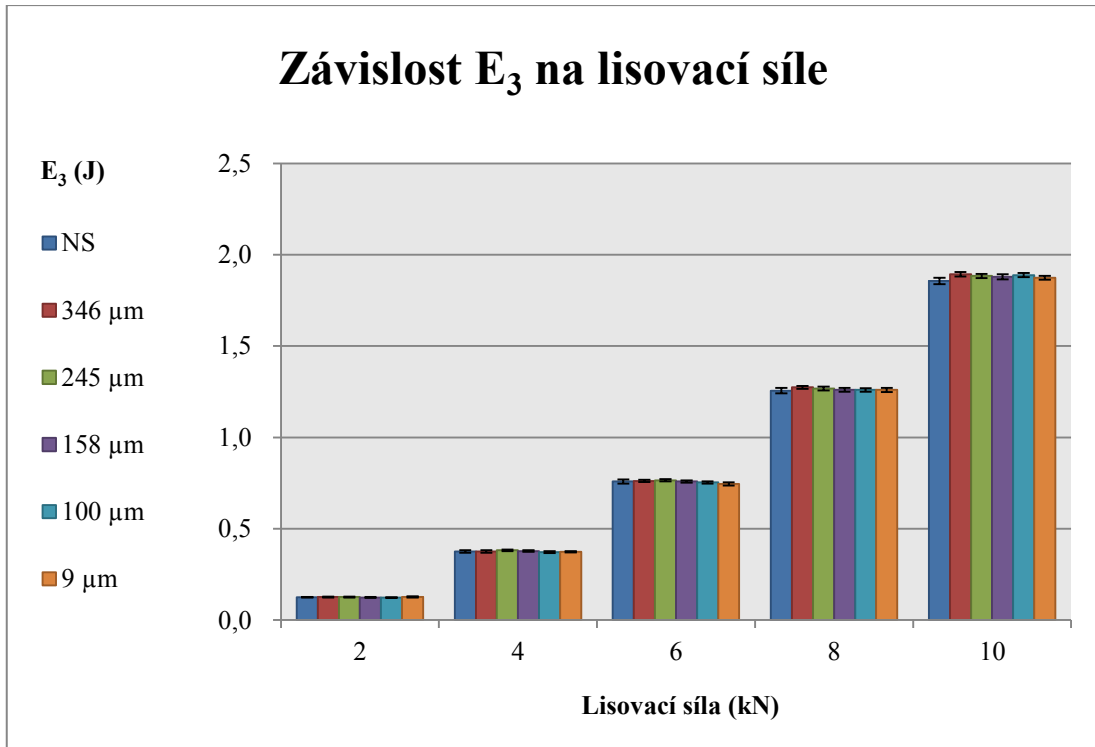
Graf č. 13 T80



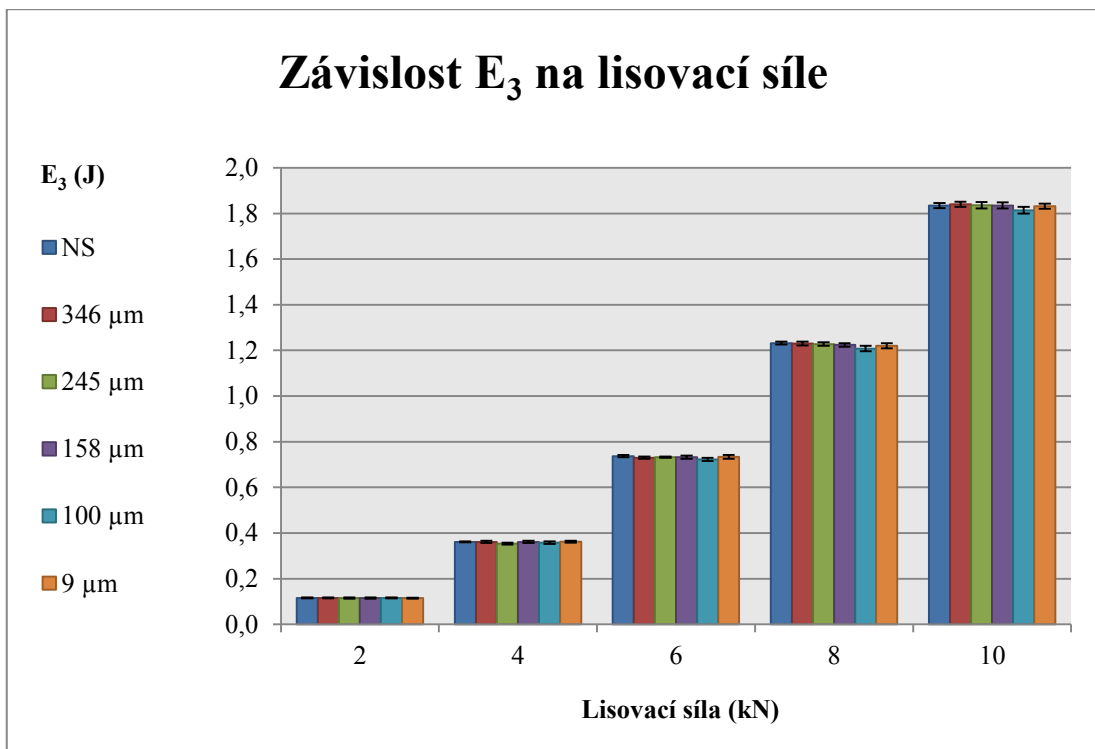
Graf č. 14 LA



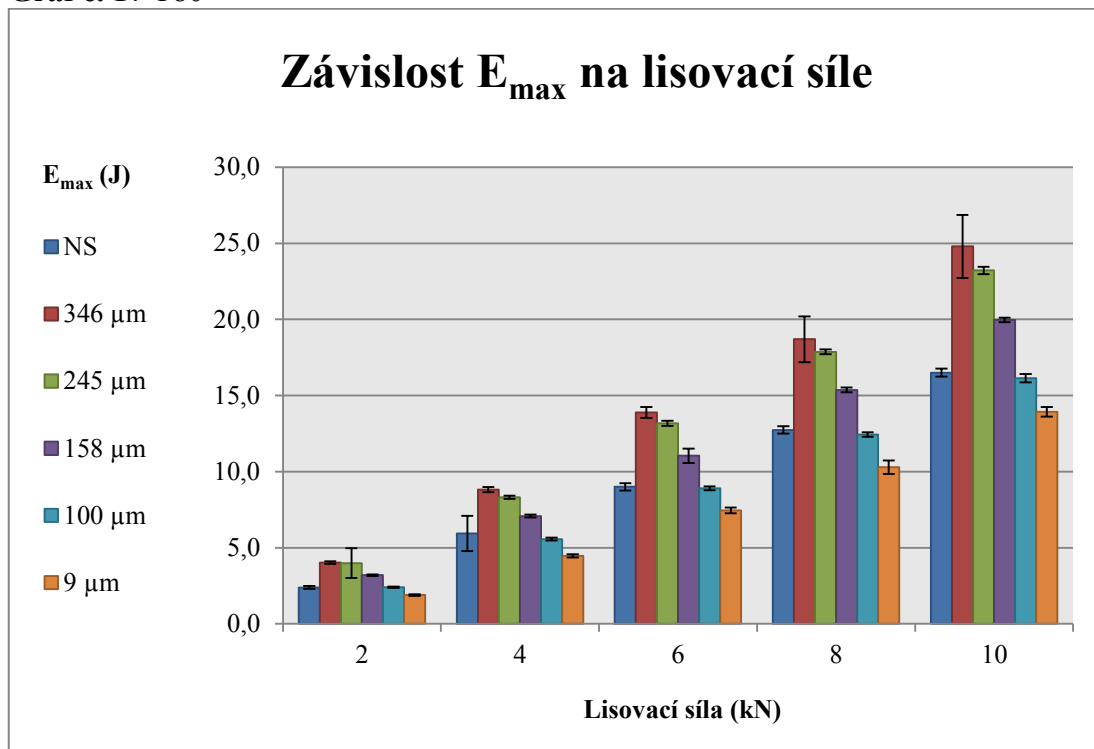
Graf č. 15 T80



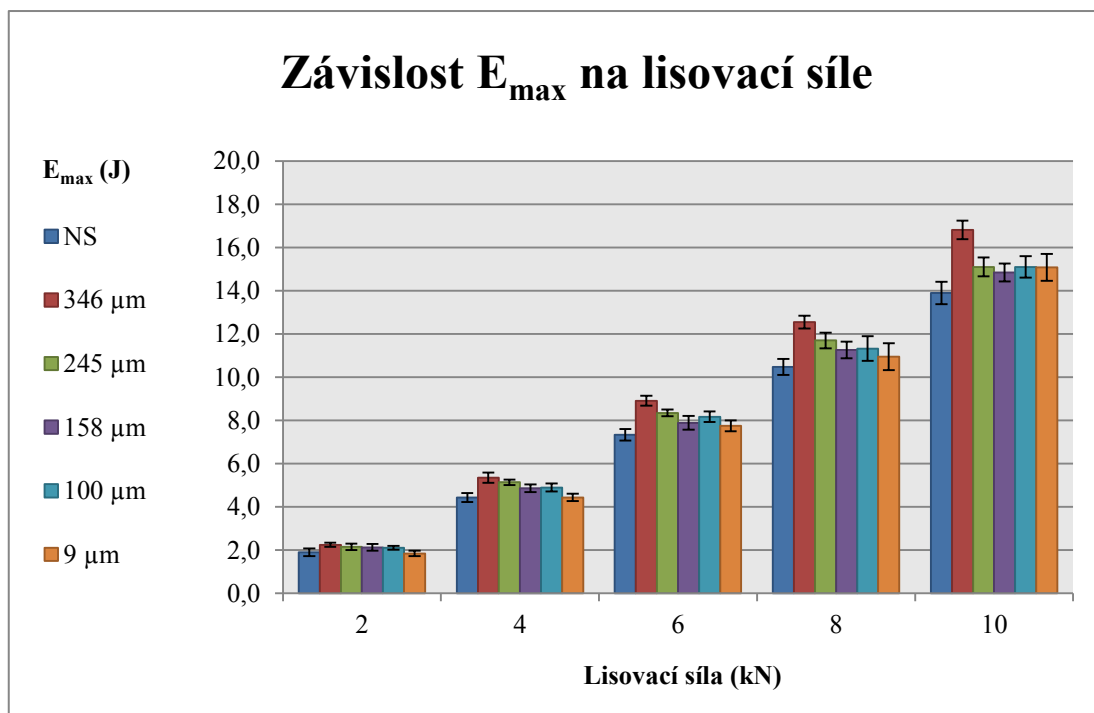
Graf č. 16 LA



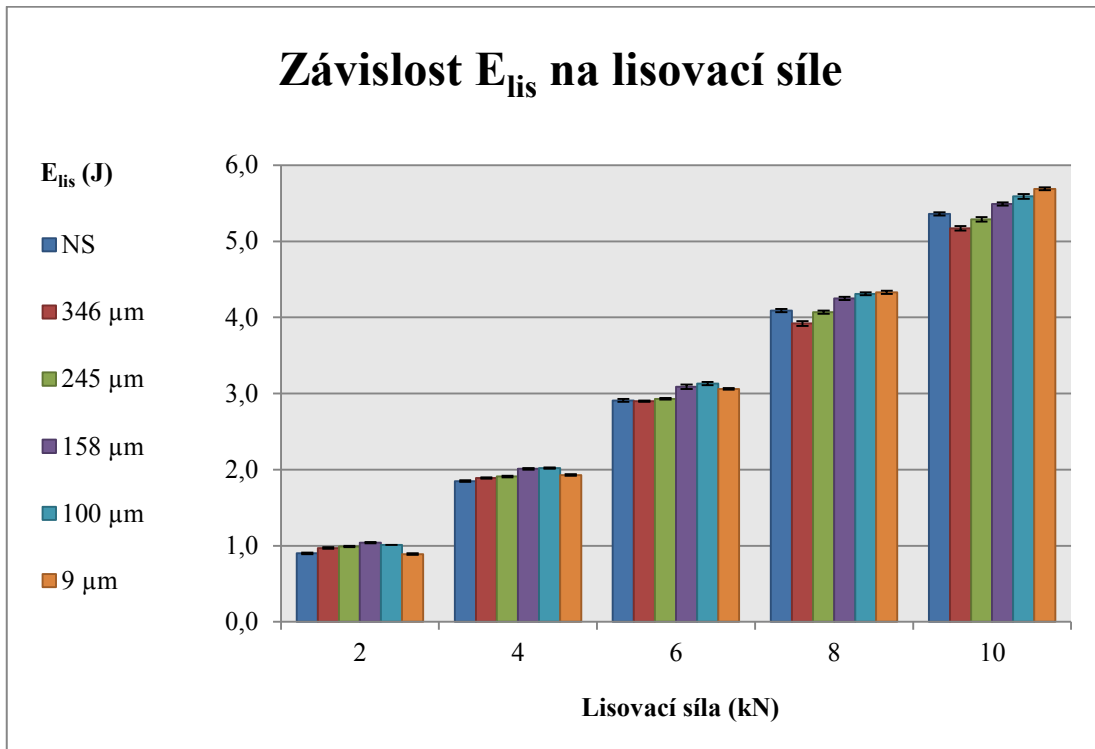
Graf č. 17 T80



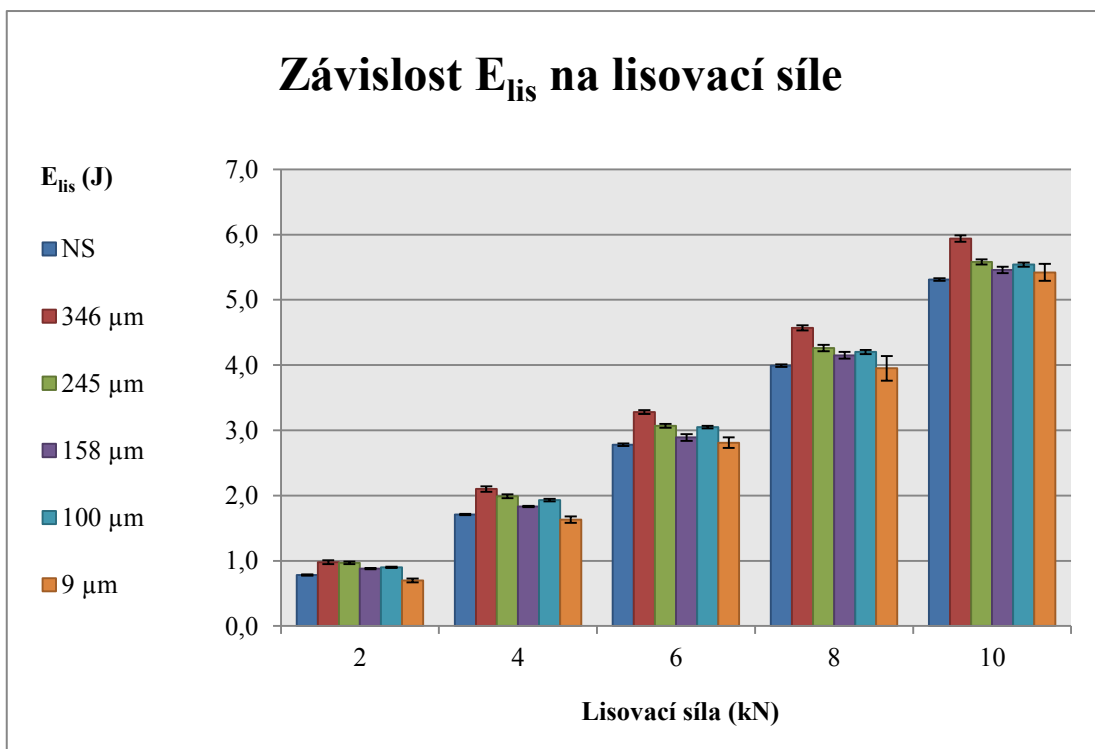
Graf č. 18 LA



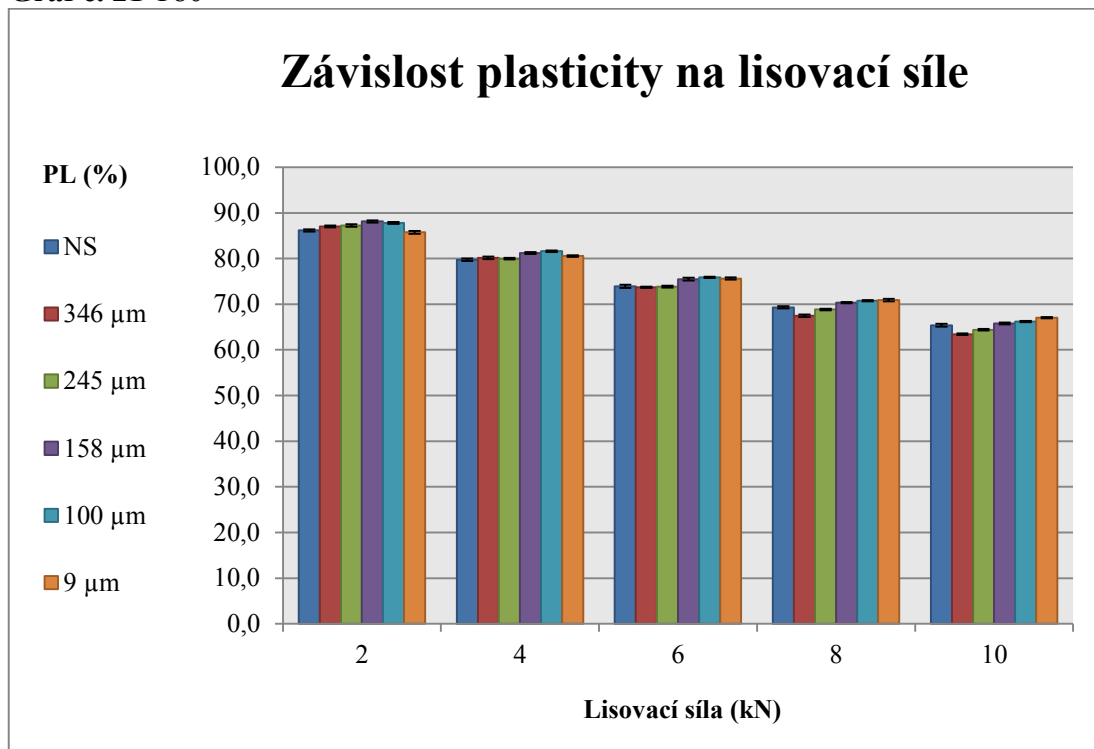
Graf č. 19 T80



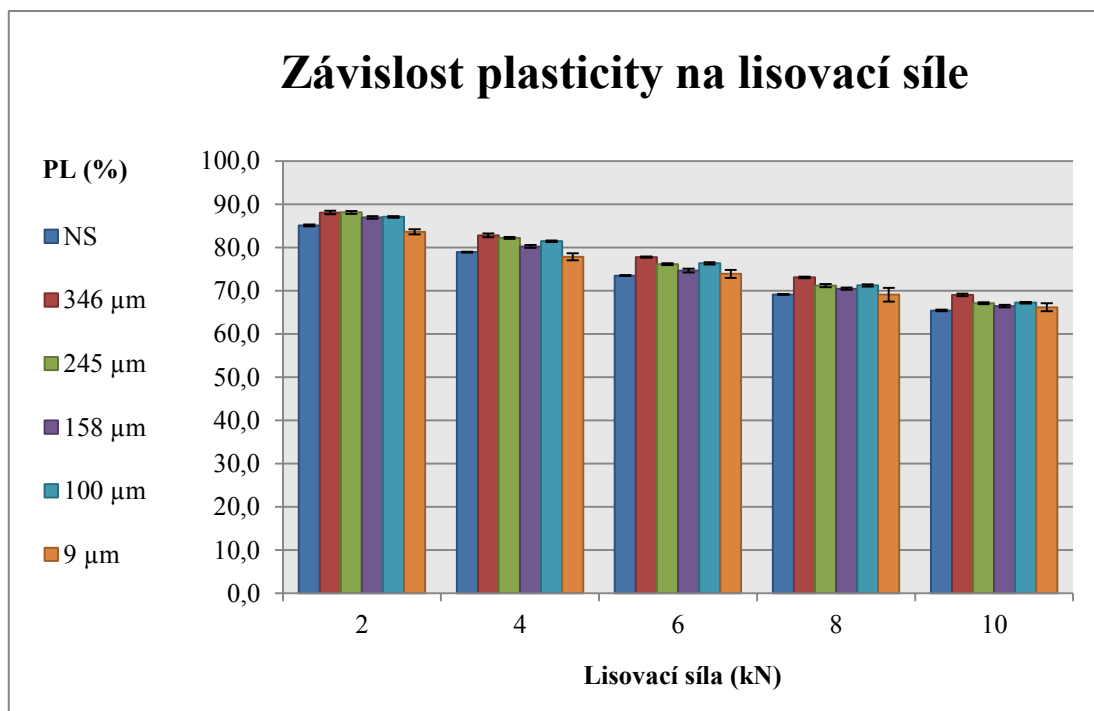
Graf č. 20 LA



Graf č. 21 T80



Graf č. 22 LA



9. Diskuse

9.1. Vliv velikosti částic na dobu rozpadu tablet

Tablety představují nejběžněji používanou lékovou formu, a to hlavně díky kombinaci několika pozitivních faktorů. Jako ty hlavní můžeme uvést pohodlí pacienta, jednotnost dávky či stabilitu během skladování. Tablety musí být dostatečně tuhé, ale současně musí být schopny uvolňovat účinnou farmaceutickou složku. Dezintegrace tablet, způsobená pronikáním rozpouštědla do struktury tablet a následným uvolněním vazeb mezi částicemi, je nezbytným předpokladem pro uvolnění API z tablet⁴⁶.

Rozpad, respektive měření doby rozpadu, patří mezi lékopisné zkoušky pro tablety. Limit, do kterého se musí rozpadnout neobalené tablety, je stanoven na 15 minut⁷. Právě pro tento parametr byly naměřené výsledky s největšími směrodatnými odchylkami, a tudíž se jedná o hodnoty s největším rozptylem hodnot.

Výsledky pro laktosu T80 nevykazují žádnou pravidelnost. Nesítovaná surovina měla delší dobu rozpadu u dvou nejnižších lisovacích sil (2 kN a 4 kN) a s klesající velikostí částic je možné pozorovat v některých případech statisticky významnou klesající tendenci v době rozpadu. Při LS 6 kN a 10 kN byl změřen nejdelší čas pro největší velikostní frakci (346 μm), u 8 kN to bylo pro velikostní frakci 245 μm . Tyto výsledky však nebyly statisticky významné. Pro žádnou z jednotlivých frakcí, ani pro NS, nebylo možné určit pravidelnost vzhledem k měnící se lisovací síle.

Doby rozpadu měřené pro tablety lisované z laktosy LA vykazují větší pravidelnost. U nesítované suroviny a velikostních frakcí 346 μm , 245 μm a 100 μm byly nejvyšší hodnoty naměřeny pro LS 10 kN a doby rozpadu obvykle statisticky významně klesaly se snižující se LS. Absolutně nejvyšší průměrná hodnota doby rozpadu byla změřena pro LA 100 μm 10 kN (89 s). V případě 9 μm frakce korelovaly doby rozpadu s pevností tablet a tablety lisované z této frakce měly nejvyšší dobu rozpadu v případě použití nejnižšího lisovacího tlaku. Naměřené

výsledky ukazují, že doba rozpadu tablet vylisovaných z laktosy LA je daleko více závislá na lisovací síle než na velikosti lisovaných částic.

Všechny tablety lisované z obou typů laktosy splňují požadavky Českého lékopisu na tuto zkoušku.

9.2. Vliv velikosti částic na oděr tablet

Oděr je tendence tablety ke ztrátě části z vylisovaného kompaktu v důsledku odírání, tření nebo mechanického namáhání. Vysoký oděr vede k neakceptovatelné ztrátě obsahu léčivého přípravku v průběhu jeho zpracování, skladování a manipulace. Vedle potenciální ztráty terapeutických účinků v důsledku snížení síly léčiva, může poškozený vzhled tablet vyvolat pochybnosti o jejich kvalitě u pacientů či způsobit nepříjemný pocit při polykání⁴⁷. Této lékopisné zkoušce vyhovuje takový vzorek, jehož úbytek hmotnosti během zkoušky není větší než 1,0 % a u kterého nedošlo k rozlomení nebo rozpadu žádné z tablet⁷.

S výjimkou tablet lisovaných při 10 kN z 9 µm frakce LA byl u všech tablet oděr vyšší než 1 %. Nesplňují tak požadavky Českého lékopisu. Fotografie některých tablet jsou uvedeny v příloze č. 2 této diplomové práce. Tablety z LA měly celkově nižší oděr při stejných lisovacích silách než laktosa T80.

Tento parametr klesal s rostoucí lisovací silou u obou laktos. U laktosy T80 bylo naměřeno největší procento oděru pro nesítovanou surovinu a nejdrobnější frakci 9 µm, u LA naopak pro největší frakci 346 µm, a to při LS 2 kN u obou surovin. Nejvýznamnější pokles oděru lze vidět mezi LS 2 a 4 kN. Pro T80 platí, že při nižších LS mají významně nižší oděr frakce 158 µm a 100 µm a jsou tedy výhodnější než NS. U vyšších lisovacích sil se hodnoty oděru NS a ostatních velikostních frakcí téměř neliší. U LA se pro nižší LS ukázaly nejvýhodnější menší velikostní frakce, NS měla o poznání větší oděr. Pro vyšší LS pak platí to stejné jako u T80.

Velikost částic má tedy výraznější vliv na oděr tablet při nižších lisovacích silách (2 kN a 4 kN). Naopak při lisovací síle 6 kN a vyšších LS nevykazuje žádná

z velikostních frakcí výrazně menší oděr tablet než nesítovaná surovina. Nelze určit ani jednu univerzální velikost částic laktosy, která by byla nejvýhodnější pro tablety vylisované při nižších LS.

9.3. Vliv velikosti částic na radiální pevnost tablet

Z logiky věci vyplývá, že tablety musí vykazovat určitou mechanickou odolnost a pevnost. Stanovení radiální pevnosti tablet je klíčové z toho důvodu, že souvisí s dobou rozpadu, a tím pádem s uvolněním účinné látky do organismu⁴⁸.

Radiální pevnost u obou typů laktosy rostla se zvyšující se LS a hodnoty pro laktosu LA byly přibližně dvojnásobné v porovnání s T80. U druhé zmíněné byly tablety vylisované silou 2 kN tak křehké, že RP ani nešlo změřit, a tudíž je v tabulce nulová hodnota. Jednotlivé velikostní frakce s výjimkou 345 µm měly vyšší radiální pevnost než NS. Je to pravděpodobně způsobeno vyšší mírou fragmentace větších částic laktosy²⁶. Nižší tvorba vazeb v případě T80 může být také důvodem pro nižší dobu rozpadu tablet, respektive k nevýraznému nárůstu doby rozpadu vzhledem k rostoucí lisovací síle. Nejvýhodnější z pohledu RP se zdají být dvě nejmenší frakce. Což odpovídá výsledkům Razaviho studie¹⁴. Nesítovaná surovina LA spolu s největší frakcí měly nižší RP v porovnání se menšími frakcemi. Statistické rozdíly však byly minimální.

Frakce s užší distribucí velikostí částic jsou ve většině případů výhodnější než nesítovaná surovina. Pro vyšší lisovací síly se zdají být výhodnější frakce s menší velikostí částic. S rostoucí LS se také zvětšoval rozdíl mezi NS a jednotlivými frakcemi s klesající velikostí částic.

Lékopis žádnou konkrétní hodnotu pro radiální pevnost neuvádí (nejedná se o lékopisnou metodu). Jiné zdroje ale uvádějí, že se optimální radiální pevnost pohybuje v rozmezí od 0,56 do 1,12 MPa⁴¹. Do tohoto rozmezí spadají pouze hodnoty RP naměřené z tablet vylisovaných z laktosy LA lisovacími silami

8 a 10 kN. Tablety vylisované z laktosy T80 nedosahují tohoto „optimálního“ rozmezí radiální pevnosti ani při použití nejvyšší LS.

9.4. Vliv velikosti částic na elasticitu in-die

Dalším hodnoceným parametrem byla elasticita in-die. Jedná se o elasticitu materiálu hodnocenou v matici před vyjmutím tablety. Ta se zvětšovala relativně pravidelně a statisticky významně s rostoucí LS u obou typů laktosy. Každé 2 kN se elasticita zvýšila přibližně o 3 %. Hodnoty pro T80 byly cca o 1 % vyšší oproti hodnotám LA. To by mohlo být příčinou rozdílů v radiální pevnosti, oděru a době rozpadu mezi oběma typy laktosy. U materiálů s vyšší elasticitou může při relaxaci tablety docházet k zániku vazebných interakcí. Při porovnání stejných velikostních frakcí a LS mezi sebou nebyly hodnoty pro NS a jednotlivé frakce statisticky významné. Zvláště u vyšších LS byla pozorována pouze mírná tendence snižování elasticity s klesající velikostí částic. Výsledky ukazují, že na tento parametr nemá velikost částic významný vliv. Z pohledu in-die elasticity není nesítovaná surovina méně výhodná než jakákoliv jiná použitá frakce s užší distribucí velikosti částic.

9.5. Vliv velikosti částic na elasticitu out-of die

Out-of die elasticita je parametr hodnotící elasticitu připravených tablet minimálně 24 hodin po vyjmutí z matrice⁴³. Tato elasticita také rostla se zvyšující se LS. NS a jednotlivé frakce laktosy T80 nevykazovaly zásadní rozdíly pro jednotlivé lisovací síly. Nebylo možné ani pozorovat nějakou pravidelnost. Při vyšších lisovacích silách měla NS T80 nejnižší hodnotu elasticity. Naopak NS LA měla při stejných lisovacích silách (8 kN a 10 kN) tuto hodnotu nejvyšší. V případě LS 10 kN je však nutné brát tento výsledek s rezervou. Vzhledem k vysoké směrodatné odchylce se může jednat o chybu měření.

Také u tohoto parametru nelze říci, že by velikost částic měla nějaký zásadní vliv na výsledné hodnoty. Při různých lisovacích silách patří nejvyšší a nejnižší hodnoty out-of die elasticity různým velikostním frakcím a nelze tedy opět určit jednu

nejvýhodnější. Případný benefit samostatných velikostních frakcí vůči nesítované surovině je obvykle zanedbatelný.

9.6. Vliv velikosti částic na parametry záznamu síla-dráha

Parametr E_1

Pro laktosu T80 byl parametr E_1 u každé lisovací síly nejvyšší pro 346 μm . Se snižující se velikostí částic klesala velikost E_1 . Hodnoty pro NS byly vyšší než hodnoty pro dvě nejmenší frakce. Velikostní frakce 158 μm a větší měly E_1 v porovnání s NS vyšší.

Parametr E_1 byl u LA největší pro LS 10 kN a s klesající lisovací silou se snižoval. Při nejnižší LS nenacházíme žádný statisticky významný rozdíl mezi hodnotami jednotlivých frakcí. Pro vyšší LS byla nejvyšší hodnota opět zaznamenána u frakce 346 μm . S rostoucí LS se zvyšoval rozdíl mezi touto hodnotou a hodnot ostatních velikostních frakcí. NS měla nižší E_1 než všechny velikostní frakce.

Tento parametr vykazuje významnou závislost na velikosti částic, obzvláště pro T80. Roste s rostoucí velikostí částic. Tedy množství energie, které je spotřebováno na tření a vytlačování mezičásticového vzduchu, je tím menší, čím je menší velikost částic. Tento parametr by měl být co nejnižší²³.

Parametr E_2

E_2 také rostla s rostoucí LS. U laktosu LA byla u každé LS naměřena nejvyšší hodnota pro velikostní frakci 346 μm a nejnižší pro frakci 9 μm . Hodnoty NS jsou srovnatelné s hodnotami nejmenší velikostní frakce, není mezi nimi statisticky významný rozdíl. U T80 byly výsledky opačné. Zvláště při vyšších LS rostla hodnota E_2 se snižující se velikostí částic. Hodnoty NS byly srovnatelné s hodnotami vyšších velikostních frakcí, největší podobnost nacházíme s frakcí 245 μm .

Velikost tohoto parametru je při stejných LS podobná pro obě laktosy. Energie potřebná k plastické deformaci lisovaného materiálu a vytvoření pevného výlisku se pro oba zkoušené materiály výrazně neliší, i když je mírně nižší u T80.

Parametr E_3

Parametr E_3 vykazoval stejnou závislost na lisovací síle jako předchozí dvě energie. Výsledky ukazují, že E_3 není statisticky významně závislá na velikosti částic lisovaného materiálu, neboť jsou hodnoty všech velikostních frakcí i NS při identických LS prakticky shodné. Pro obě laktosy jsou naměřené hodnoty téměř stejné. Z těchto výsledků plyne, že se při lisování obou laktos spotřebovalo srovnatelné množství energie na elastickou deformaci. S nadsázkou by se tedy dalo říct, že za daných podmínek je hodnota tohoto parametru charakteristikou materiálu.

Parametr E_{\max}

Grafy pro E_{\max} mají naprosto stejnou závislost jako grafy pro E_1 a jejich popis a vyvozené závěry se tedy shodují. Jediný rozdíl je v celkových hodnotách energie, které jsou zde vyšší. Tento parametr je tedy závislý na velikosti částic a s jejich rostoucí velikostí se zvětšuje.

Celkové množství energie spotřebované během celého lisovacího procesu, tedy nejen na elastickou a plastickou deformaci, ale i na tření mezi částicemi a stěnou matrice a mezi částicemi navzájem a na vytlačování mezičásticového vzduchu, je nižší při menších velikostech částic. Tento vztah je daleko více patrný u T80.

Parametr E_{lis}

Závislost parametrů v grafech pro E_{lis} jsou identické s grafy pro E_2 . Pouze velikost hodnot je zde vyšší. Také můžeme pozorovat opačnou závislost E_{lis} a velikosti částic pro zkoušené laktosy.

Energie lisování, tedy součet energie elastické a plastické deformace, se pro laktosu T80 zvětšuje s rostoucí velikostí částic. U LA je tato hodnota naopak nejvyšší pro frakci 346 μm a se snižující se velikostí částic klesá.

Plasticita

Nejvyšší plasticita byla naměřena při nejnižší LS a následně s rostoucí LS klesala. Velikost částic T80 měla na PL sice malý, ale statisticky významný vliv. Pro nižší velikostní frakce byla plasticita vyšší. Při nižších LS byla plasticita NS nejnižší v porovnání s ostatními frakcemi. Plasticita laktosy LA vykazovala klesající tendenci se snižující se velikostí částic. Hodnoty PL nesítované suroviny byly téměř při všech LS nižší než hodnoty pro jednotlivé velikostní frakce.

Velikost částic zkoušených laktos mají tedy i v tomto parametru opačnou závislost. Pro nevratné změny lisovaného materiálu T80 bylo potřeba méně energie při lisování větších částic. Naopak při lisování LA se spotřebovalo nejvíce energie na nevratné změny u největší velikostní frakce laktosy.

10. Závěry

Z výsledků experimentální části diplomové práce lze vyvodit následující závěry:

- V některých případech je možné s klesající velikostí částic pozorovat statisticky významnou klesající tendenci doby rozpadu tablet. Tento parametr je však u LA daleko více závislý na LS než na velikosti lisovaných částic.
- Vliv velikost částic na oděr tablet je výraznější při nižších LS. Při vyšších LS nevykazuje žádná z velikostních frakcí výrazně menší oděr tablet než NS. U LA byl s klesající velikostí částic zjištěno snižování oděru tablet.
- Frakce s užší distribucí velikosti částic jsou ve většině případů z pohledu RP výhodnější než NS. Pro vyšší LS se zdají být výhodnější frakce s menší velikostí částic.
- Výsledky ukazují, že velikost částic nemá statisticky významný vliv na in-die elasticitu. Při použití u vyšších LS byla s klesající velikostí částic pozorována pouze mírná tendence snižování elasticity.
- E_1 vykazuje významnou závislost na velikosti částic při lisování T80. Roste s rostoucí velikostí částic. Nejmenší velikostní frakce se zdá být nejvýhodnější. Výsledky parametru E_1 při lisování LA už ale nebyly tak jednoznačné.
- Hodnoty E_2 a E_{lis} u T80 významně stoupají se zmenšující se velikostí částic. U hodnot LA je tato tendence spíše klesající.
- Parametr E_{max} je závislý na velikosti částic a s jejich rostoucí velikostí se zvětšuje. Tento vztah je statisticky mnohem více významný u T80.
- Hodnoty PL obou nesítovaných laktos byly téměř při všech LS nižší než hodnoty pro jednotlivé velikostní frakce.
- Výsledky ukazují, že E_3 a out-of die elasticita nejsou statisticky významně závislé na velikosti částic.

Výsledky práce by bylo vhodné dále doplnit o větší soubor laktos a případně i použitím více velikostních frakcí. Pro potvrzení zmíněné teorie o fragmentaci částic během lisování by bylo vhodné porovnat velikost částic lisovaného materiálu a částic v tabletách lisovaných různými LS.

11. Použitá literatura

¹ BLAESI, A. H., SAKA, N.: Determination of the mechanical properties of solid and cellular polymeric dosage forms by diametral compression. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 509 (1–2), s. 444-453. ISSN 0378-5173.

² LAU, E. T. L., STEADMAN, K. J., CICHERO, J. A. Y., NISSEN, L. M.: Dosage form modification and oral drug delivery in older people. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2018, 135, s. 75-84. ISSN 0169-409X.

³ ORUBU, S., OKWELOGU, CH., OPANUGA, O., TULEU, C.: A survey of caregivers of Nigerian children less than 6 years of age to determine the experience and perception of acceptability of oral solid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 536 (2), s. 582-589. ISSN 0378-5173.

⁴ NORDSTRÖM, J., ALDERBORN, G., FRENNING, G.: Compressibility and tablet forming ability of bimodal granule mixtures: Experiments and DEM simulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 540 (1–2), s. 120-131. ISSN 0378-5173.

⁵ ONDREJČEK, P.: *Studium vlivu typu plniva a typu a koncentrace kluzných látek na parametry rovnice lisování*. Disertační práce. 2015. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 294 s.

⁶ Council of Europe - European Directorate for the Quality of Medicines: *European Pharmacopoeia*. 6th Ed., 2007. Strasbourg: Council of Europe, 4 392 s., ISBN: 989287160546.

⁷ *Český lékopis 2017: 1. díl*. 2017. Praha: Grada Publishing, a. s., 1000 s., ISBN 978-80-271-0500-7.

-
- ⁸ SHUBHAJIT, P., CHANGQUAN, C. S.: Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 117, s. 118-127. ISSN 0928-0987.
- ⁹ LAU, E. T. L., STEADMAN, K. J., CICHERO, J. A. Y., NISSEN, L. M.: Dosage form modification and oral drug delivery in older people. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2018, 135, s. 75-84. ISSN 0169-409X.
- ¹⁰ KOZAREWICZ, P., LOFTSSON, T.: Novel excipients – Regulatory challenges and perspectives – The EU insight. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 546 (1-2), s. 176-179. ISSN 0378-5173.
- ¹¹ KUMAR, M., BHATIA, R., RAWAL, R. K.: Applications of various analytical techniques in quality control of pharmaceutical excipients. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2018, 157, s. 122-136. ISSN 0731-7085.
- ¹² Filler Excipients: *American Pharmaceutical Review - The Review of American Pharmaceutical Business & Technology*, (21. 10. 2018)
https://www.americanpharmaceuticalreview.com/pfu/7964385/soids/1402488/Excipient_Search/Filler
- ¹³ GAD, S. C.: *Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and processes*. 2008. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 1370 s., ISBN 978-0-470-25958-0. CONWAY, B. R.: *Excipients in Solid Dose Formulations*. s. 239–244.
- ¹⁴ RAZAVI, S. M., GONZALEZ, M., CUITIÑO, A. M.: Quantification of lubrication and particle size distribution effects on tensile strength and stiffness of tablets. *Powder Technology*, 2018, 336, s. 360-374. ISSN 0032-5910.
- ¹⁵ *Český lékopis 2009 – Doplněk 2013*. 2013. Praha: Grada Publishing, a.s., s. 339-351.

¹⁶ ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., COOK, W. G., FENTON, M. R.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7th Ed., 2012. London: Pharmaceutical Press, 1064 s., ISBN 978-0-85711-027-5.

¹⁷ PFE Pharma: *Lactopress Anhydrous*, (19. 3. 2019)

<https://www.dfepharma.com/excipients/oral-solid-dose/lactose/anhydrous/lactopress-anhydrous>

¹⁸ MEGGLE: *Tablettose 80*, (19. 3. 2019)

<https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/7-tablettose-80.html>

¹⁹ ARIYASU, A., HATTORI, Y., OTSUKA, M.: Delay effect of magnesium stearate on tablet dissolution in acidic medium. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 511 (2), s. 757-764. ISSN 0378-5173.

²⁰ Chemical structure of magnesium stearate: *ResearchGate*, (04. 11. 2018)

https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-magnesium-stearate-Magnesium-stearate-also-known-as-octadecanoic_fig1_320426193

²¹ KAMIAY, T., KONDO, H., HIROMA, H., YAMASHITA, K., HAKOMORI, T., SAKO, K., IWAO, Y., NOGUCHI, S., ITAI, S.: Impact of process parameters on Mg–St content and tablet surface wettability in the external lubrication method for a rotary tablet press. *Advanced Powder Technology*, 2016, 27 (1), s. 193-198. ISSN 0921-8831.

²² YIHONG, Q., CHEN, Y., ZHANG, G. G. Z., LIU, L., PORTER, W. R. (Ed.): *Developing Solid Oral Dosage Forms*, 2009. Cambridge: Academic Press, 978 s., ISBN 978-0-444-53242-8. NATOLI, D., LEVIN, M., TSYGAN, L., LIU, L.: *Development, Optimization, and Scale-up of Process Parameters: Tablet Compression*. s. 725-759.

²³ ALDERBORN, G.; NYSTRÖM, C. (Ed.): *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. 1995. New York: Marcel Dekker, Inc., 634 s., ISBN: 0-8247-9376-5.
RAGNARSSON, G.: *Force-displacement and network measurements*. s. 77-97.

²⁴ BAWUAH, P., KARTTUNEN, A.-P., MARKL, D., RIDGWAY, C., KORHONEN, O., GANE, P., ZEITLER, J. A., KETOLAINEN, J., PEIPONEN, K.-E.: Investigating elastic relaxation effects on the optical properties of functionalised calcium carbonate compacts using optics-based Heckel analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 544 (1), s. 278-284. ISSN 0378-5173.

²⁵ ABDEL-HAMID, S., ALSHIHABI, F., BETZ, G.: Investigating the effect of particle size and shape on high speed tableting through radial die-wall pressure monitoring. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 413 (1-2), s. 29-35. ISSN 0378-5173.

²⁶ VROMANS, H., BOLHUIS, G. K., LERK, VAN DE BIGGELAAR, H., BOSCH, H.: Studies on tableting properties of lactose. VII. The effect of variations in primary particle size and percentage of amorphous lactose in spray dried lactose products. *International Journal of Pharmaceutics*, 1987, 35 (1-2), s. 29-37. ISSN 0378-5173.

²⁷ EBHATU, T., ALDERBORN, G.: Relationships between the effective interparticulate contact area and the tensile strength of tablets of amorphous and crystalline lactose of varying particle size. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1999, 8 (4), s. 235-242. ISSN 0928-0987.

²⁸ FELL, J. T., NEWTON, J. M.: Effect of Particle Size and Speed of Compaction on Density Changes in Tablets of Crystalline and Spray-Dried Lactose. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1971, 60 (12), s. 1866-1869. ISSN 0022-3549.

-
- ²⁹ YOHANNES, B., LIU, X., YACOBIAN, G., CUITIÑO, A. M.: Particle size induced heterogeneity in compacted powders: Effect of large particles. *Advanced Powder Technology*, 2018, 29 (12), s. 2978-2986. ISSN 0921-8831.
- ³⁰ ZHAO, J., YIN, D., ROWE, J., BADAWEY, S., NIKFAR, F., PANDEY, P.: Understanding the Factors That Control the Quality of Mini-Tablet Compression: Flow, Particle Size, and Tooling Dimension. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 107 (4), s. 1204-1208. ISSN 0022-3549.
- ³¹ CRISP, J. L., DANN, S. E., EDGAR, M., BLATCHFORD, C. G.: The effect of particle size on the dehydration/rehydration behaviour of lactose. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 391 (1-2), s. 38-47. ISSN 0378-5173.
- ³² OBAE, K., IJIMA, H., IMADA, K.: Morphological effect of microcrystalline cellulose particles on tablet tensile strength. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, 182 (2), s. 155-164. ISSN 0378-5173.
- ³³ ARIDA, A. I., AL-TABAKHA, M. M.: Compaction Mechanism and Tablet Strength of Cellactose®. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, 1 (1), s. 71-82. ISSN: 1995-7157.
- ³⁴ PATEL, S., KAUSHAL, A. M., BANSAL, A. K.: Effect of particle size and compression force on compaction behavior and derived mathematical parameters of compressibility. *Pharmaceutical Research*, 2007, 24 (1), s. 111-124. ISSN 0724-8741.
- ³⁵ NOKHODCHI, A., RUBINSTEIN, M. H., LARHRIB, H., GUYOT, J. C.: The effect of moisture on the properties of ibuprofen tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, 118 (2), s. 191-197. ISSN 0378-5173.

³⁶ THAPA, P., LEE, A. R., CHOI, D. H., JEONG, S. H.: Effects of moisture content and compression pressure of various deforming granules on the physical properties of tablets. *Powder Technology*, 2017, 310, s. 92-102. ISSN 0032-5910.

³⁷ LI, J., WU, Y.: Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants*, 2014, 2, s. 21-43. ISSN 2075-4442.

³⁸ VAN VEEN, B., BOLHUIS, G. K., WU, Y. S., ZUURMAN, K., FRIJLINK, H. W.: Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2005, 59 (1), s. 133-138. ISSN 0939-6411.

³⁹ MOSIG, J., KLEINEBUDDE, P.: Evaluation of lubrication methods: How to generate a comparable lubrication for dry granules and powder material for tableting processes. *Powder Technology*, 2014, 266, s. 156-166. ISSN 0032-5910.

⁴⁰ NYSTRÖM, C., ALDERBORN, G., DUBERG, M., KAREHILL, P. G.: Bonding surface area and bonding mechanism - Two important factors for the understanding of powder comparability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1993, 19 (17-18), s. 2143-2196. ISSN 0363-9045.

⁴¹ ŘEHULA, M. a kol.: *NÁVODY K SPECIÁLNÍM PRAKTICKÝM CVIČENÍM Z FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE*. 2. vydání, 2016. Praha: Karolinum, 49 s., ISBN 978-80-246-2692-5.

⁴² FELL, J. T., NEWTON, J. M.: Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1970, 59 (5), s. 688-691. ISSN 0022-3549.

⁴³ PICKER, K. M.: Time dependence of elastic recovery for characterization of tableting materials. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2001, 6 (1), s. 61-70. ISSN 1083-7450.

⁴⁴ MAGANTI, L., ÇELIK, M.: Compaction studies on pellets I. Uncoated pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, 1993, 95 (1-3), s. 29-42. ISSN 0378-5173.

⁴⁵ TRPĚLKOVÁ, Ž.: *Studium procesu lisování pelet z mikrokrystalické celulosy*. Diplomová práce. 2016. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 77 s.

⁴⁶ TOMAS, J., SCHÖNGUT, M., DAMMER, O., BERÁNEK, J., ZADRAŽIL, Š., ŠTĚPÁNEK, F.: Probing the early stages of tablet disintegration by stress relaxation measurement. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 124, s. 145-152. ISSN 0928-0987.

⁴⁷ OSEI-YEBOAH, F., SUN, CH. C.: Validation and applications of an expedited tablet friability method. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 484 (1-2), s. 146-155. ISSN 0378-5173.

⁴⁸ LI, J., JIANG, Y., FAN, Q., CHEN, Y., WU, R.: Simultaneous determination of the impurity and radial tensile strength of reduced glutathione tablets by a high selective NIR-PLS method. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2014, 125, s. 278-284. ISSN 1386-1425.

Přílohy

Příloha č. 1 Příklad protokolu lisování tablet hodnocených záznamem síla-dráha



Protokol

11.06.2018

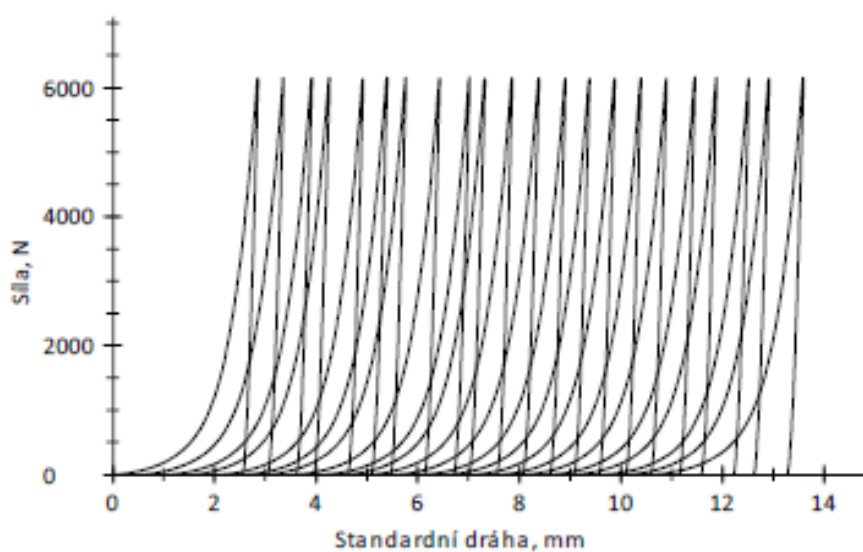
Zk. parametry:

Zákazník : Záznam síla-dráha Materiál : LA 346 µm 6 kN
Zkouše(a) : Havlíková Zkušební systém :

Výsledky:

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{1/2} Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
1	6141,71	5,471	2,556	0,731	8,76	3,29	62,47	77,76	2,89	3,19
2	6145,94	5,506	2,550	0,734	8,79	3,28	62,63	77,65	2,88	3,18
3	6148,34	5,676	2,556	0,733	8,97	3,29	63,31	77,71	2,88	3,19
4	6159,40	5,225	2,542	0,738	8,51	3,28	61,44	77,50	2,89	3,19
5	6136,30	5,733	2,521	0,721	8,98	3,24	63,87	77,75	2,87	3,17
6	6151,66	5,639	2,535	0,734	8,91	3,27	63,30	77,53	2,88	3,19
7	6150,96	5,223	2,546	0,726	8,49	3,27	61,49	77,82	2,89	3,18
8	6138,34	5,732	2,539	0,723	8,99	3,26	63,73	77,84	2,88	3,17
9	6161,27	5,981	2,577	0,732	9,29	3,31	64,38	77,87	2,89	3,19
10	6140,62	5,391	2,525	0,730	8,65	3,26	62,35	77,56	2,89	3,19
11	6157,53	5,507	2,572	0,732	8,81	3,30	62,50	77,84	2,89	3,19
12	6143,65	5,557	2,563	0,732	8,85	3,29	62,78	77,78	2,89	3,20
13	6147,19	5,648	2,561	0,736	8,95	3,30	63,14	77,68	2,89	3,19
14	6139,03	5,580	2,534	0,727	8,84	3,26	63,11	77,70	2,88	3,18
15	6137,41	5,529	2,534	0,730	8,81	3,28	62,74	77,78	2,89	3,19
16	6144,69	5,643	2,524	0,729	8,90	3,25	63,43	77,60	2,88	3,18
17	6132,69	5,580	2,556	0,730	8,86	3,29	62,94	77,79	2,89	3,20
18	6159,91	5,767	2,605	0,735	9,11	3,34	63,33	78,00	2,89	3,20
19	6152,62	5,583	2,554	0,725	8,86	3,28	63,00	77,88	2,89	3,19
20	6135,87	5,965	2,555	0,721	9,24	3,28	64,55	78,00	2,89	3,18
21	6139,82	5,697	2,528	0,726	8,95	3,25	63,65	77,68	2,89	3,19
22	6153,46	6,091	2,655	0,736	9,48	3,39	64,24	78,30	2,89	3,20

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série	Fmax.	E1	E2	E3	E _{max}	E _{1/5}	EP	PI	h při Fmax	h při odlehčení
n = 22	N	Nm	Nm	Nm	Nm	Nm	%	%	mm	mm
x	6146,29	5,624	2,555	0,730	8,91	3,28	63,11	77,77	2,89	3,19
s	8,59	0,214	0,030	0,005	0,23	0,03	0,81	0,18	0,01	0,01
v	0,14	3,80	1,17	0,67	2,59	0,98	1,28	0,23	0,22	0,23

Příloha č. 2 Ukázka tablet před a po zkoušce oděru

Tablety před zkouškou oděru:

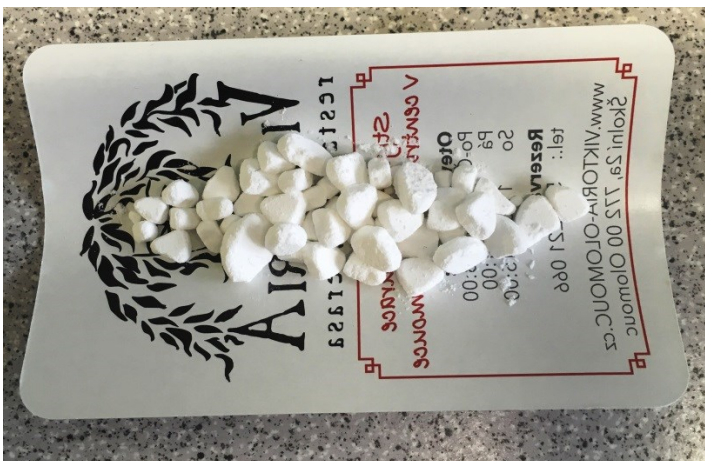


Obrázek č. 13 Laktosa T80 158 μm

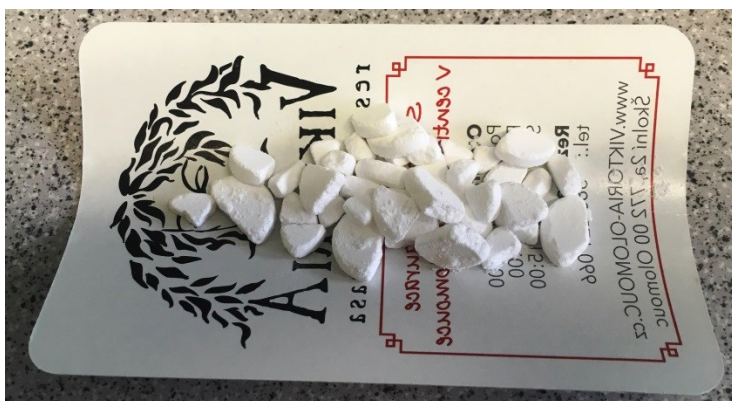
Tablety po zkoušce oděru:



Obrázek č. 14 Laktosa T80 158 μm 2 kN



Obrázek č. 15 Laktosa T80 158 μm 4 kN



Obrázek č. 16 Laktosa T80 158 μm 6 kN



Obrázek č. 17 Laktosa T80 158 μm 8 kN



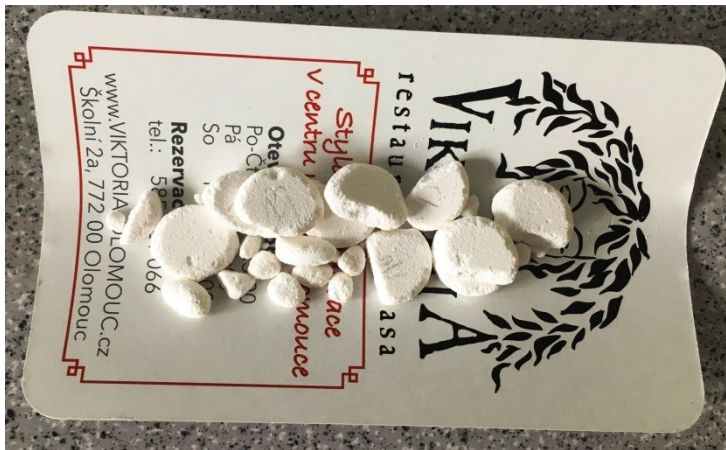
Obrázek č. 18 Laktosa T80 158 μm 10 kN

Tablety před zkouškou oděru:



Obrázek č. 19 Laktosa LA 158 μm

Tablety po zkoušce oděru:



Obrázek č. 20 Laktosa LA 158 μm 2 kN



Obrázek č. 21 Laktosa LA 158 μm 4 kN



Obrázek č. 22 Laktosa LA 158 μm 6 kN



Obrázek č. 23 Laktosa LA 158 μm 8 kN



Obrázek č. 24 Laktosa LA 158 μm 10 kN