

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Stanovení kinetiky drcení tablet s paracetamolem

Květen 2006

Jana Juhaňáková

Děkuji Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, pomoc a cenné připomínky při zpracování diplomové práce. Děkuji paní Lence Svobodové za pomoc a ochotu, se kterou se mi věnovala.

Obsah

1. Úvod.....	4
2. Teoretická část	5
2.1. Tablety	5
2.1.1. Charakterizace tablet.....	5
2.1.2. Rozdělení tablet	6
2.1.3. Výroba tablet.....	9
2.2. Zrněné prášky	10
2.2.1. Charakterizace zrněných prášků	10
2.2.2. Rozdělení zrněných prášků.....	10
2.3. Pomocné látky pro výrobu tablet	12
2.3.1. Rozdělení pomocných látek.....	12
2.3.2. Škroby	15
2.4. Úkol práce.....	30
3. Experimentální část.....	31
3.1. Použité suroviny	31
3.2. Použité přístroje a zařízení.....	31
3.3. Postup práce	32
3.3.1. Měření mechanické odolnosti tablet na přístroji T1-FRO 50	32
3.3.2. Měření mechanické odolnosti tablet na přístroji Schleuniger 8M.....	36
3.4. Charakterizace záznamu měření destrukce tablet diferenční a absolutní metodou	37
3.4.1. Charakterizace záznamu u diferenční metody	37
3.4.2. Charakterizace záznamu u absolutní metody.....	37
4. Tabulky a grafy	41
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	41
5. Diskuse.....	58
5.1 Porovnání parametrů drtícího procesu zjištěných na přístroji T1-FRO 50 a Schleuniger 8M	58
5.2 Vliv rychlosti cyklu na parametry drtícího procesu.....	59
5.3 Vliv předzatížení na parametry drtícího procesu.....	60
5.4 Vliv rychlosti cyklu a rychlosti předzatížení na parametry destrukčního procesu.....	62
5.5 Vliv poklesu síly na parametry destrukčního procesu	63
6. Závěr	64
7. Literatura.....	65

1. Úvod

Mechanická odolnost tablet se hodnotí třemi parametry: radiální pevností, oděrem a tvrdostí.

Zkouška na tvrdost se realizuje tak, že se těleso definovaného tvaru vtlačuje po určitou dobu do povrchu tablety a měří se hloubka průniku. Touto zkouškou se zjistí pouze povrchové vlastnosti tablety.

Při zkoušce na oděr tablet se tablety vpraví do bubínku s přepážkou a zjišťuje se množství částic, které se oddělí z povrchu po 100 otáčkách bubínku a zároveň se zjišťuje celistvost tablet. Touto zkouškou se měří jak povrchové vlastnosti tablety, tak i celková pevnost tablet.

Třetí a pro praxi velmi důležitou zkouškou je měření radiální pevnosti tablet. Při této zkoušce se tablety vloží mezi dva trny. Prostřednictvím jednoho trnu se na tabletu vyvíjí lisovací síla. Zjišťuje se lisovací síla, při které dojde k prasknutí tablety. Na běžných tvrdoměrech se zjišťuje pouze tato veličina. Ze záznamu síla-dráha je možno zjistit další parametry destrukčního procesu, to je: dráhu trnu do okamžiku prasknutí tablety, nebo plochu závislosti síla x dráha. Tato plocha vyjadřuje energii drcení tablety.

V této práci se pozornost soustřeďuje na závislost síla-dráha při měření drcení tablet paracetamolu (Paralen[®]500).

2. Teoretická část

Teoretická část této práce shrnuje literární poznatky o tabletách, o jejich rozdělení i o pomocných látkách, které se při výrobě tablet používají. Největší pozornost je věnována škrobu a jeho derivátům, které mají při výrobě tablet velké uplatnění.

2.1. Tablety

2.1.1. Charakterizace tablet

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

Částice jsou tvořeny jednou nebo více léčivými látkami s pomocnými látkami nebo bez nich. Pomocnými látkami jsou plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovadla, kluzné látky, látky modifikující chování přípravku v trávicím traktu, barviva schválená oprávněnou autoritou a chuťové a aromatické přísady.¹⁾

Tablety mohou mít různý tvar, nejčastěji jsou ploché nebo čočkovité. Ploché tablety mají tvar nízkého válce s rovnými nebo zkosenými hranami (fazetami). Pro snadnější dávkování jsou často opatřeny půlící ryskou nebo křížem, z identifikačních důvodů mají někdy nápis. Vyrábějí se v průměru 5-20 mm.

Čočkovité tablety mají tvar nízkého válce s čočkovitými vypouklými základnami. Vyrábějí se v rozměrech 5-15 mm. Slouží většinou jako meziprodukt pro výrobu obduktet. V tom případě se označují jako jádra. Vyrábějí se také tablety jiných tvarů, např. čtverce, trojúhelníky, kosočtverce aj.

Tablety jsou nejrozšířenější lékovou formou. Umožňují maskovat nepříjemnou chuť a zápach léčivých látek, umožňují prodloužení účinku léčivých látek. Zabezpečují stálost dávky a stabilitu obsažené léčivé látky. K nevýhodám tablet patří pomalejší nástup účinku oproti roztokům a suspenzím, nemožnost aplikace při poruchách trávicího traktu. Někdy jsou problémy s aplikací tablet u dětí a starých lidí.²⁾

2.1.2. Rozdělení tablet

Český lékopis 2005 rozděluje tablety podle místa aplikace na tablety orální a perorální, rektální a vaginální.

Perorální aplikace

Rozlišuje se několik druhů tablet:

- neobalené tablety;
- obalené tablety;
- šumivé tablety;
- tablety pro přípravu roztoku;
- tablety pro přípravu disperze;
- perorální tablety dispergovatelné v ústech;
- enterosolventní tablety;
- tablety s řízeným uvolňováním;
- orální tablety. ¹⁾

1. Tabulettae non obductae - Neobalené tablety

Jsou to jednovrstevné tablety vzniklé prostým lisováním částic a vícevrstevné tablety skládající se ze soustředných nebo souběžných vrstev získaných postupným lisováním částic různého složení. Použité pomocné látky nejsou výslovně určeny k řízení uvolňování léčivé látky v trávicích tekutinách.

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

2. Tabulettae obductae - Obalené tablety

Synonyma. Obalované tablety, dražé, potahované tablety

Obalené tablety jsou tablety tvořené jádrem pokrytými jednou vrstvou nebo více vrstvami směsí různých látek, jako jsou přírodní nebo syntetické pryskyřice, gummy, želatina, neaktivní a nerozpustná plniva, cukry, změkčovadla, polyoly, vosky, oprávněnou autoritou schválená barviva, někdy chuťové a aromatické přísady, léčivé látky.

Látky určené k obalování jsou obvykle nanášeny ve formě roztoků nebo suspenzí, za podmínek umožňujících odpaření rozpouštědla. Je-li obalovou vrstvou velmi tenká vrstva polymeru, jedná se o filmem potažené tablety.

Obalené tablety mají hladký povrch, který je často zbarven a může být leštěný. Na lomu pozorovaném pod lupou je patrné jádro obklopené jednou nebo více souvislými vrstvami rozdílné struktury.

3. Tabulettae effervescentes - Šumivé tablety

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

4. Tabulettae pro solutione - Tablety pro přípravu roztoku

Synonymum. Rozpustné tablety

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

5. Tabulettae pro dispersione - Tablety pro přípravu disperze

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

6. Tabulettae perorales pro dispersione - Perorální tablety dispergovatelné v ústech

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

7. Tabulettae cum liberatione modificata - Tablety s řízeným uvolňováním

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

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

8. Tabulettae enterosolventes - Enterosolventní tablety

Synonymum. Acidorezistentní tablety

Jsou to tablety se zpožděným uvolňováním, odolné vůči žaludeční tekutině a uvolňující léčivou látku (léčivé látky) ve střevní tekutině. Obvykle se připravují ze zrněných prášků nebo částic již potažených enterosolventním obalem, nebo v určitých případech pokrytím tablet enterosolventním obalem (enterosolventně obalené tablety).

Tablety s enterosolventním obalem mají charakter obalených tablet.

9. Tabulettae orales - Orální tablety

Synonymum. Tablety působící v dutině ústní

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

K tabletám působícím v dutině ústní patří pastilky měkké a pastilky tvrdé, lisované pastilky, sublingvální tablety a bukální tablety.

Pastilky měkké a pastilky tvrdé

Jsou to pevné jednodávkové přípravky určené k cucání, obvykle k dosažení místního účinku v dutině ústní a ústní části hltanu. Obsahují jednu nebo více účinných látek, obvykle v aromatizovaném a oslazeném základu. Jsou určeny k pomalému rozpouštění nebo rozpadu při cucání v ústech.

Tvrdé pastilky jsou mechanicky pevné přípravky připravené formováním. Měkké pastilky jsou pružné přípravky připravené tvarováním směsí obsahujících přírodní nebo syntetické polymery nebo gummy a sladidla.

Lisované pastilky

Jsou to pevné jednodávkové přípravky určené k cucání s požadavkem dosažení místního nebo systémového účinku. Připraví se lisováním a mají často kosočtvercový tvar. Lisované pastilky odpovídají všeobecnému popisu tablet.

Sublingvální tablety a bukální tablety

Jsou to pevné jednodávkové přípravky určené k podání pod jazyk nebo do lícní dutiny, případně k dosažení systémového účinku. Připravují se lisováním směsí prachů

nebo granulátů do tablet ve vhodném tvaru pro dané použití. Sublingvální tablety a bukalní tablety odpovídají všeobecnému popisu tablet.

Rektální aplikace

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

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

Vaginální aplikace

Tabulettae vaginales - Vaginální tablety

Jsou to pevné jednodávkové přípravky. Obvykle odpovídají definici neobalených nebo potahovaných tablet. Při výrobě se jako plnivo používá laktóza a jako kluzná látka laurylsíran sodný nebo polyethylenglykol. Jako kluzná látka se nesmí používat mastek. Šumivé vaginální tablety obsahují kyselinu citronovou, hydrogenuhličitan sodný, laktózu a jako kluznou a pěnotvornou látku laurylsíran sodný. ¹⁾

2.1.3. Výroba tablet

Výroba tablet začíná přípravou tabletoviny. Uskutečňuje se buď smícháním léčivých a pomocných látek v předepsaném poměru, nebo smícháním granulátu s pomocnými látkami, jako jsou rozvolňovadla a kluzné látky. Zpracovává-li se směs účinných a pomocných látek bez předchozí granulace, jde o přímé lisování.

Při lisování tablet se využívá schopnosti volně nasypaných práškovitých částic látek zahušťovat se působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru. Lisovatelnost je vlastností sypkého materiálu, kterou lze vysvětlit plastickou deformací, zvýšenou adhezí styčných ploch a vzájemným vklíněním částic. ²⁾

2.2. Zrněné prášky

2.2.1. Charakterizace zrněných prášků

Jsou to léčivé přípravky tvořené z pevných, suchých shluků částic prášků dostatečně odolných při mechanickém namáhání. Jsou určeny k perorálnímu podání. Jsou polykány přímo nebo žvýkány, nebo se před podáním rozpustí nebo dispergují ve vodě nebo jiné vhodné tekutině.

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

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

2.2.2. Rozdělení zrněných prášků

Český lékopis 2005 rozlišuje několik druhů zrněných prášků:

- šumivé zrněné prášky;
- obalené zrněné prášky;
- enterosolventní zrněné prášky;
- zrněné prášky s řízeným uvolňováním.¹⁾

1. Granula effervescentia - Šumivé zrněné prášky

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

2. Granula obducta - Obalené zrněné prášky

Jsou to obvykle vícedávkové přípravky obsahující zrna obalená nebo potažená jednou nebo více vrstvami směsí různých pomocných látek.

3. Granula cum liberatione modificata - Zrněné prášky s řízeným uvolňováním

Jsou tvořeny obalenými nebo neobalenými zrny připravenými za použití vybraných pomocných látek nebo vybraných postupů použitých samostatně, nebo v kombinaci tak, aby se dosáhla vhodná rychlost, místo nebo čas uvolňování léčivé látky nebo látek, které jsou uvolňovány.

Zrněné prášky s řízeným uvolňováním zahrnují zrněné prášky s prodlouženým uvolňováním a zrněné prášky se zpožděným uvolňováním.

4. Granula enterosolventia - Enterosolventní zrněné prášky

Synonymum. Acidorezistentní zrněné prášky

Jsou to přípravky se zpožděným uvolňováním, a to tak, že jsou odolné vůči žaludeční šťávě a uvolňují léčivou látku (léčivé látky) ve střevní šťávě. Těchto vlastností se dosahuje obalením zrn enterosolventním materiálem (enterosolventní obalená zrna) nebo jinými vhodnými postupy.¹⁾

2.3. Pomocné látky pro výrobu tablet

2.3.1. Rozdělení pomocných látek

Pomocné látky pro výrobu tablet lze rozdělit do následujících skupin:

1. PLNIVA

Jsou to pomocné látky doplňující objem léčivé látky v tabletě na technologicky potřebnou hmotnost. Zlepšují a umožňují lisovatelnost, zlepšují výsledné vlastnosti tablet. Příkladem plniv jsou látky jako laktóza, škrob, manitol, sacharóza či mikrokrystalická celulóza.

2. VLHČIVA

Jedná se o rozpouštědla pro pojiva. Nejčastěji se používá voda, pro látky vytvářející s vodou lepkavou hmotu pak ethanol různých koncentrací.

3. POJIVA

Jsou to pomocné látky, které spojují jednotlivé částice léčivých a pomocných látek do zrn granulátu. Pojivy pro výrobu granulátu jsou například želatina, škrob, methylcelulóza, hydroxypropylcelulóza nebo hydroxypropylmethylcelulóza. Mezi pojiva používaná při přímém lisování patří např. mikrokrystalická celulóza.

4. ROZVOLŇOVADLA

Rozvolňovadla jsou látky, které ve vodném prostředí imitujícím tělní tekutiny nebo přímo v tělních tekutinách urychlují rozpad tablety na částice pomocných látek a léčiva.

Jejich účinek je vysvětlován třemi mechanismy:

- *Penetrační*: v tomto případě rozvolňovadla urychlují průnik vody do nitra tablety kapilárami a eliminují síly mezi slisovanými částicemi, oddělují se tak částice a zvětšují póry.
- *Bobtnací*: v kontaktu s vodou bobtnají a trhají strukturu tablety.
- *Uvolňující plyn*: v kontaktu s kyselým prostředím žaludku uvolňují plyn (O_2 , CO_2) a ten trhá strukturu tablety. Dnes jsou ale rozvolňovadla tohoto typu na ústupu.

Rozvolňovadla se inkorporují zpravidla extragranulárně, kdy ovlivňují 1. fázi rozpadu (tj. na větší shluky částic), méně často intragranulárně pro ovlivnění 2. fáze rozpadu (tj. na primární částice).

Při použití přímého lisování není v některých případech třeba inkorporovat do tabletoviny rozvolňovadla. Zvláště za použití mikrokrystalické celulózy vznikají tablety, které se vyznačují velmi rychlým rozpadem a současně velkou mechanickou odolností.³⁾

Klasickým rozvolňovadlem je škrob, který byl v této funkci použit jako první. Zvyšující se požadavky ohledně disoluce, problém měknutí tablet v průběhu skladování, jakož i nižší lisovatelnost granulátu obsahujícího škrob vedla k vývoji účinnějších rozvolňovadel, mezi které se řadí:

Ac-Di-Sol

Je to sodná sůl kroskarmelózy (karboxymethylcelulózy). Zesítním dochází ke snížení rozpustnosti ve vodě, přičemž je ale látka schopna bobtnat a absorbovat vodu v několikanásobku své hmotnosti. Přitom nedochází k narušení integrity jednotlivých makromolekul. Látka je vysoce účinná při vlhké granulaci, pokud se používá v koncentraci pod 2 %. Kromě desintegračních vlastností vykazuje tato látka i dobrou vazebnost a ve srovnání se škrobem vyšší lisovatelnost.

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Jedná se o sodnou sůl karboxymethyletherškrobu. Zavedením karboxylové skupiny se zvyšuje hydrofilita, přičemž látka není zcela rozpustná ve vodě. Rozpustnost závisí na stupni substituce. Modifikovaná škrobová zrna ve vodě bobtnají, udržují si ale svoji integritu. V důsledku toho dojde k rozpadu tablet, aniž by došlo k uvolnění složek z jednotlivých rozpadajících se zrn, což by vedlo ke zvýšení viskozity a zpomalení penetrace vody. Jako rozvolňovadlo je nejvhodnější použít tuto látku extragranulárně v koncentraci 2 – 8 %.

Zesítěný povidon

Příčně zesítěný povidon je velmi účinné rozvolňovadlo. Značná molekulová hmotnost a příčné zesílení zapříčiňují, že látka je ve vodě nerozpustná, avšak hydrofilní. Optimální koncentrace povidonu pro použití jako rozvolňovadla je 1 – 5 %.⁴⁾

Tabulka A: Přehled nepoužívanějších rozvolňovadel a jejich koncentrací

Rozvolňovadlo	Příklad	Koncentrace (%)
Mikrokrytalická celulóza	Avicel PH	5 – 20 pro vlhkou granulaci nebo přímé lisování
Škrob	Kukuřičný, pšeničný, bramborový, rýžový	5 – 10 pro vlhkou granulaci
	Pregelatinizovaný škrob	5 – 10, pojivo a rozvolňovadlo pro vlhkou granulaci
Sodná sůl kroskarmelózy	Ac-Di-Sol	2 – 4 pro vlhkou nebo suchou granulaci
Sodná sůl karboxymethyletherškrobu	Primojel, Explotab	2 – 8 pro suchou granulaci
Zesítěný povidon	Krosopovidon	2 – 5 pro vlhkou granulaci

5. HYGROSKOPICKÉ LÁTKY

Jsou to pomocné látky udržující vlhkost a zamezující přesušení granulátu. Příkladem takto používaných pomocných látek jsou škroby, glycerol nebo propylenglykol.

6. ADSORBČNÍ LÁTKY

Adsorbční látky adsorbují kapaliny a udržují je v tabletách. Umožňují tak inkorporaci tekutých nebo polotuhých látek do tablet. Jako adsorbční látka se využívá např. Aerosil.

7. HYDROFILIZAČNÍ LÁTKY

Jsou to pomocné látky zvyšující smáčivost hydrofobních léčivých látek, příkladem je dodecylsulfát sodný.

8. KLUZNÉ LÁTKY

Kluzné látky jsou pomocné látky mající charakter klouzadla, mazadla (lubrikantu), nebo antiadheziva. Klouzadla zvyšují sypanost tabletoviny v důsledku snížení tření mezi částicemi granulátu a stěnou násypky. Mazadla snižují tření mezi zrny granulátu v matrici při lisování, rovněž snižují teplotu lisované tablety odvodem tepla do matrice a zlepšují vysouvání tablet z matrice. Antiadheziva zamezují ulpění tabletoviny na trnech lisovacího zařízení. Nejčastěji používanými látkami jsou mastek v koncentraci 1 – 3 %, stearan vápenatý, stearan hořečnatý, kyselina stearová, aerosil nebo polyethylenglykol 4000 a 6000.

9. BARVIVA

Nejčastěji se používají pigmenty, tedy organická rozpustná barviva naadsorbovaná na povrch nerozpustné částice.

10. ANTISTATIKA

Jsou to pomocné látky snižující elektrostatické síly na povrchu částic, které mohou být při mísení prachů příčinou snížení sypanosti. Příkladem je Aerosil nebo stearan hořečnatý.⁴⁾

2.3.2. Škroby

Nativní škroby a jejich deriváty patří mezi nejpoužívanější pomocné látky při přípravě léčivých přípravků. Nativní škroby jsou prioritně využívány u tuhých perorálních lékových forem, a to tablet, kdy mohou mít funkci plniva, rozvolňovadla, pojiva, klouzadla, mazadla, antiadheziva či hygroskopické látky.

Jako vehikula jsou škroby užívány pro přípravu standardizovaných triturací barviv nebo účinných léčivých látek, pro usnadnění následného mísení nebo plnění. Škrob bývá součástí plniva pro dosažení potřebného objemu léčivé látky při plnění tobolek.

Absorbční schopnosti škrobů pro vodu, oleje apod. se využívá v zásypových základech.^{5,6)}

NATIVNÍ ŠKROBY

Polysacharid škrob, jako hlavní produkt fotosyntézy, patří k základním látkám nutným pro život rostlin, ale i většiny živočichů. Je to rezervní látka, která se v podobě zrněk vyskytuje v semenech, kořenech, hlízách i listech rostlin.

Vzhled škrobových zrn je zpravidla typický pro každý rostlinný druh, avšak v rámci jednoho rodu se mohou vyskytovat zřetelné rozdíly v morfologii zrn. V zrnech kromě krystalických oblastí existují i oblasti amorfni. Krystalické oblasti jsou přitom odolnější před kyselinami katalyzovanou nebo enzymatickou hydrolýzou.⁷⁾

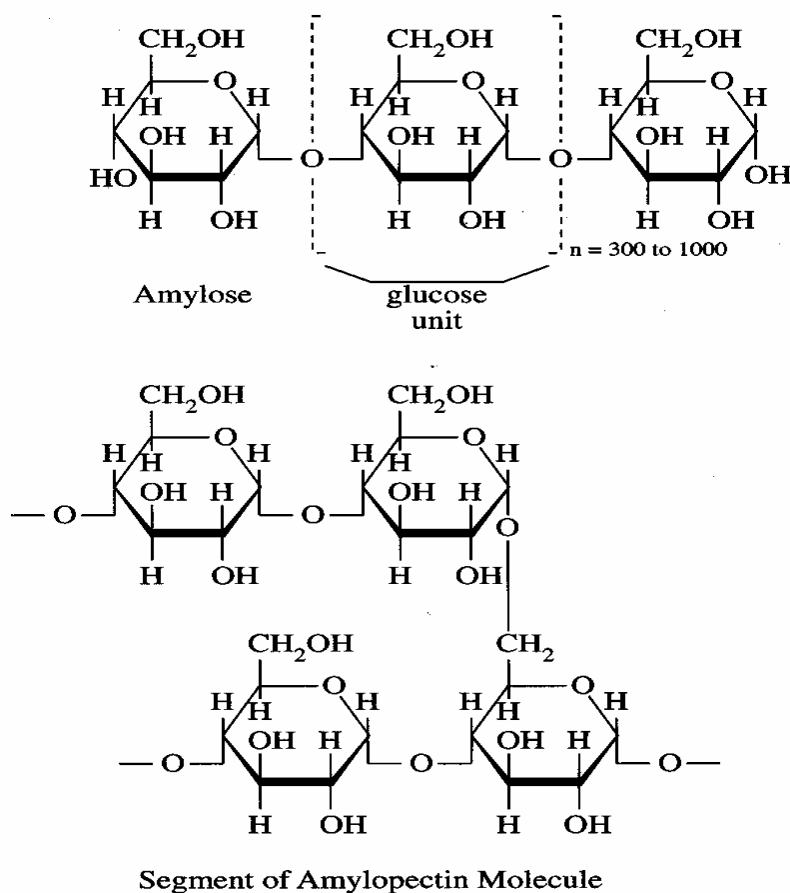
Český lékopis 2005 uvádí následující druhy škrobů: kukuřičný, bramborový, rýžový a pšeničný. Z modifikovaných škrobů pak jako pomocné látky: sodnou sůl karboxymethylškrobu – typ A, typ B a typ C a předbobtnalý škrob.¹⁾

Chemické a fyzikální vlastnosti nativních škrobů

Po chemické stránce nejsou škroby jednotnou látkou. Jsou tvořeny dvěma polysacharidovými frakcemi, a sice ze 75 – 85 % amylopektinem a 15 – 25 % amylozou. Kromě toho mohou obsahovat malé množství rostlinných proteinů, zbytků buněčných stěn, anorganické sloučeniny a vodu.⁵⁾

Amylopektin je ve vodě nerozpustný. Jedná se o rozvětvené makromolekuly o relativní molekulové hmotnosti 1 000 000 – 10 000 000, tvořené 9000 až 10 000 D-glukosopyranosovými jednotkami. Ty jsou vzájemně lineárně vázány 1,4- α -glykosidickými vazbami, k rozvětvení dochází 1,6- α - vzácněji 1,3- α -glykosidickými vazbami. Na základě této rozvětvené struktury je amylopektin dobře enzymaticky odbouratelný. Amylopektin je teprve nad teplotou zmazovatění schopen bobtnat a mazovatět.

Amylóza je ve vodě rozpustná. Lineární makromolekula je tvořena 300-1000 1,4- α -glykosidicky vázanými D-glukosopyranosovými jednotkami o relativní molekulové hmotnosti 50 000 – 200 000. Na koncích řetězců se ještě nachází aldehydicke redukující skupiny. Molekuly amylozy jsou v bezvodém stavu klubkovitě svinuté v helixovou strukturu.



Ve zhruba kulovitých škrobových zrnech jsou amyulóza a amylopektin radiálně skořepinovitě asociovány. Tato vrstevnatá struktura je zpevněna vodíkovými můstky. Na přesnou strukturu škrobových zrn existují různé názory, které se týkají především rozložení amyulózy a amylopektinu v zru, jejich přesné lokalizace a organizace, porozity zrn, stupně krystalinity a role vody při restrukturalizaci. Podle původu obsahuje škrob různý poměr komponent.

Zatímco amyulóza nemůže vytvářet gel, je naproti tomu amylopektin dobrou gelotvornou látkou. Proto bramborový škrob, který oproti jiným škrobům obsahuje méně amylopektinu, poskytuje snadněji tekoucí maz.

Zrnka kukuřičného škrobu obsahují α -glukan, který se svými vlastnostmi podobá glykogenu (zásobní polysacharid D-glukózy v živočišných organismech), a proto je označován jako fytglykogen.⁷⁾

Samotná amyulóza, jakož i amylopektin, nenašly ve farmaceutické technologii velké uplatnění. Amylopektin je vhodným zásypovým základem například pro antibiotika. Nehrudkovatí tak jako nativní škrob a není tak citlivý vůči vlhkosti. Jeho estery s kyselinou stearovou, olejovou apod. se používají pro ochranu pokožky.⁸⁾

Amylóza byla testována ve funkci plniva, rozvolňovadla, kluzné látky a suchého pojiva při výrobě tablet. Osvědčilo se její použití pro překrytí hořké chuti některých léčivých látek. Amylóza farmaceutické jakosti není již delší dobu komerčně dostupná.

Škroby jsou jemné, bílé prášky, nerozpustné ve studené vodě a alkoholech. Ve studené vodě je možno škroby za nepatrného bobtnání homogenně suspendovat, aniž by docházelo k tvorbě hrudek. Při zahřívání bobtná suspenze silněji. Jakmile dojde k překročení teploty mazovatění, charakteristické pro každý škrob, dochází k procesu zmazovatění. Při něm se amyλόzové a amylopektinové struktury vzdalují a částečně ireverzibilně rozrušují. Štěpné produkty částečně vytvářejí koloidní roztok. Čím déle je překročena teplota mazovatění, tím více pokračuje mazovatění resp. odbourávání.

Tabulka B: Charakteristické vlastnosti některých škrobů

Druh	Teplota [°C]		Velikost zrn [µm]
	Bobtnání	Mazovatění	
Kukuřičný	64	73	10 - 25
Rýžový	72	77	2 - 10
Bramborový	63	72	20 - 185
Pšeničný	55	64	20 - 40

Škroby se vyznačují dobrou sorpční schopností např. pro vodu, oleje a barviva. Všechny škroby jsou hygroskopické a velmi rychle absorbují vzdušnou vlhkost.

Optimální pevnost dosahují zrna škrobu teprve při určitém obsahu vlhkosti, např. pšeničný škrob při asi 12 % a bramborový při asi 18 %.

I přes značný obsah vlhkosti a tendenci její sorpce neovlivňují škroby stabilitu léčivých látek citlivých vůči vlhkosti.

Běžná mikrobiální kontaminace škrobů klesá v následujícím pořadí:

bramborový → pšeničný → kukuřičný → rýžový škrob.^{9, 10, 11)}

Lisovatelnost nativních škrobů

Škrob je důležitou pomocnou látkou při výrobě tablet, především ve funkci plniva při vlhké granulaci. Ačkoliv má škrob bez přídavku mazadla dobré lisovací schopnosti, není vhodný jako pomocná látka pro výrobu tablet přímým lisováním. Hlavními důvody jsou špatná sypnost a značná citlivost vůči inkorporaci mazadel. Přestože se všeobecně uznává, že škrob podléhá působením tlaku plastické deformaci, tendence k úplné plastické deformaci závisí na velikosti částic a na jejich velikostní distribuci.

Lisovatelnost škrobů závisí na rovnovážné vlhkosti, která je dána aktuální relativní vlhkostí vzduchu, za které jsou skladovány. Maximální pevnost tablet se dosahuje za 60 – 70 % relativní vlhkosti vzduchu a při rovnovážné vlhkosti škrobu okolo 10%.⁵⁾

Sorpce vody škrobem probíhá stupňovitě. Nejprve se voda pevně váže na anhydroglukózové jednotky po celém škrobovém zrně až do dosažení stechiometrického poměru 1:1 (voda : anhydroglukózová jednotka). Mezi poměrem 1:1 a 2:1 se molekuly vody vážou méně pevně než molekuly vody již na anhydroglukózové jednotky navázané. Voda absorbovaná v poměru větším než 2:1 je ještě méně pevně vázána a má vlastnosti volné vody, tzv. „bulk water“. Voda absorbovaná uvnitř škrobových zrn ovlivňuje lisovací vlastnosti tím, že mění stupeň viskoelastivity. Množství vody nižší než poměr 1:1 snižuje lisovatelnost škrobu. Méně pevně vázaná voda (poměr mezi 1:1 a 2:1) je potřebná pro zajištění plasticity škrobu, kdežto volná voda snižuje schopnost tvořit vazby mezi zrny škrobu (pravděpodobně je to způsobeno tvorbou filmu vody na povrchu jednotlivých zrn).

Při studiu lisovatelnosti bramborového, kukuřičného, pšeničného a ječného škrobu měla zrna kukuřičného škrobu nejlepší lisovatelnost, zatímco škrob bramborový vykazoval nejlepší sypnost, ale zároveň vysokou citlivost vůči mísení se stearanem hořečnatým. Tato vysoká citlivost k mazadlům je způsobena plastickým chováním škrobu při lisování. Rýžový škrob má pak dobrou lisovatelnost, horší sypnost a jeho vazebná schopnost nezávisí na mísení se stearanem hořečnatým. Jeho necitlivost k mazadlům je způsobena nízkou sypností, což zhoršuje tvorbu filmu mazadla na zrnech během mísení. Tyto fyzikálně-mechanické vlastnosti jsou přisuzovány malým velikostem částic rýžového škrobu ve srovnání s ostatními nativními škroby.

Pro zlepšení lisovatelnosti pro přímé lisování může být škrob různými způsoby fyzikálně modifikován. Například pregelatinizační proces zlepšuje jeho lisovatelnost.

Český lékopis 2005 označuje takto upravený škrob jako předbobtnalý. Další možností pro zlepšení lisovatelnosti škrobu je jeho granulace. Ačkoliv granulace s 2,5 % škrobovým hydrogelem z identického druhu škrobu zlepšuje sypnost, tablety z granulovaného bramborového, kukuřičného a tapiokového škrobu mají nižší pevnost v tahu než tablety vyrobené ze škrobu negranulovaného škrobovým hydrogelem. Vlhká granulace rýžového škrobu se škrobovým hydrogelem však zlepšuje jak sypnost, tak lisovatelnost. Pro zlepšení tokových vlastností je vhodnější mísení granulovaného škrobu se stearanem hořečnatým než škrobu negranulovaného. Pro dosažení homogenity tabletoviny obsahující škrob je důležité najít optimální dobu mísení na daném zařízení.^{10, 11)}

Vznik tablety není ukončen okamžikem, kdy na ni přestane působit lisovací síla. I po tomto okamžiku dochází k dotváření tablety, které se navenek projevuje zvětšováním jejích rozměrů. Toto je vysoce látkově specifické, a to jak do svého celkového rozsahu (škroby vykazují mnohem výraznější rozměrové změny než laktóza nebo halogenidy alkalických kovů – bromid draselný), tak do doby trvání (dilatace tablet z laktózy je ukončena do několika sekund po slisování, zatímco tablety obsahující škrob získávají svoji definitivní formu a vlastnosti po dobu 2 – 3 hodin).¹²⁾

Využití nativních škrobů ve farmaceutické technologii

Ve výrobě tablet je nejčastěji používán kukuřičný škrob pro jeho nízkou mikrobiální kontaminaci. Samotný nativní škrob se ve funkci plniva uplatňuje velice sporadicky. Prakticky vždy je používán ve směsi s jinými plnivými, např. s laktózou. Právě směs laktózy a škrobu vykazuje obzvláště dobrou tabletovatelnost. Škrob pak paralelně s funkcí plniva vykonává funkci rozvolňovadla.

Ve výrobě tablet slouží čerstvě připravený škrobový maz (v koncentraci 5-22 %) jako pojivo při vlhké granulaci, 8 % pak při granulaci fluidní. Potřebné množství, jakož i koncentrace škrobového mazu, musí být optimalizováno prostřednictvím mechanické odolnosti granulátu, friability tablet, pevnosti tablet, doby rozpadu a disoluce tablet.

Škrob vytváří v tabletách kapilární síť, která urychluje jejich rozpad. Může být proto využito jako rozvolňovadlo, a to v koncentraci 3 – 15 % extragranulárně, nebo 10-40 % intragranulárně. Mnohem účinnější jsou deriváty škrobu, nebo Ac-Di-Sol. Rozpadavosti tablet rovněž napomáhá i voda, která je absorpčně vázána škrobem.

Škrob má jisté vlastnosti kluzné látky. V případě klouzadla se doporučuje extragranulární koncentrace 0,2 – 0,3 %, ve funkci antiadheziva 5 – 10 %.^{5,6)}

MODIFIKOVANÉ ŠKROBY

Škrob jako přirozený polymer má celou řadu původních vlastností daných biosyntézou v rostlinách. Modifikační procesy si kladou za úkol pro určitý účel použít některou z vlastností zvýraznit, jinou potlačit, nebo utvořit vlastnost zcela novou za udržení vlastností ostatních.

Modifikace rozlišujeme na fyzikální a chemické. Fyzikální modifikace škrobu je možné docílit působením vysokých mechanických tlaků, např. stlácením škrobů o různém obsahu vlhkosti mezi válci. Částečným rozrušením struktury škrobu tak vzniká za studena rozpustný a přímo lisovatelný škrob. Při chemické modifikaci podléhají hydroxylové skupiny glukózových stavebních jednotek etherifikaci, podobně jako je to možné v případě celulózy. Například hydroxyethylací ethylenoxidem vzniká hydroxyethylškrob, který se používá jako pojivo, viskozifiant a mimoto jako tekutina nahrazující plazmu. Prostřednictvím bi- nebo polyfunkčních sloučenin je možné dosáhnout příčného zesílení molekul. Při zesílení kukuřičného škrobu epichlorhydrinem se získá nebobtnající, sterilizovatelný a resorbovatelný derivát škrobu. Je však nutné počítat se zbytkovým množstvím epoxidů. Problémy tohoto typu nejsou u fosfatizovaných škrobů, které rovněž nebobtnají a jsou sterilizovatelné. Působením hydroxidu sodného a kyseliny monochloroctové na škroby vznikají karboxymethylškroby, které jsou používány ve funkci rozvolňovadel.¹³⁾

Předbobtnalý (lisovatelný) škrob

Předbobtnalý (pregelatinizovaný) škrob je škrob, který byl chemickými nebo mechanickými procesy upraven tak, aby došlo k rozrušení všech nebo jen části zrn za přítomnosti vody a následně je vysušen. I když se předbobtnalý škrob používá v první řadě jako pojivo při vlhké granulaci, může být rovněž modifikován za účelem zlepšení jeho lisovatelnosti a sypnosti. Speciální předbobtnalý škrob pro přímé lisování, běžně označovaný jako „directly compressible starch“ nebo „compressible starch“, je částečně hydrolyzovaný kukuřičný škrob.¹⁰⁾

Komerčně dostupné jsou parciálně předbobtnalé druhy škrobů. Zpravidla obsahují 5 % volné amylózy, 15 % volného amylopektinu a 80 % nemodifikovaného škrobu. Volná amylóza umožňuje rozpustnost ve studené vodě a zlepšuje pojivové vlastnosti, zatímco volný amylopektin a nemodifikovaný škrob jsou odpovědné za jeho rozvolňovací schopnosti.

Pregelatinizovaný škrob se používá především jako vhodné plnivo pro perorální tobolky, dále pak i jako suché pojivo-plnivo při výrobě tablet a ve funkci rozvolňovadla u tablet a tobolek.

Tabulka C: Doporučené koncentrace předbobtnalého škrobu při jeho použití

Způsob použití	Koncentrace [%]
Plnivo tuhých tobolek	5 – 75
Suché pojivo (přímé lisování)	5 – 20
Pojivo při vlhké granulaci	5 – 10
Rozvolňovadlo	5 – 10

Oproti nativnímu škrobu mohou být předbobtnalé škroby vyráběny o zvýšené sypnosti a o takové lisovatelnosti, že mohou být použity jako suchá pojiva při přímém lisování. Jako mazadlo je u předbobtnalých škrobů preferována kyselina stearová, protože stearan hořečnatý ve vyšší koncentraci než 0,25 % může mít nepříznivý vliv na pevnost a disoluci tablet.

Komerčně dostupné parciálně pregelatinizované škroby jsou:

1. STARCH 1500 – vyrábí se tak, že se kukuřičný škrob vystaví působení tlaku nebo smykovému namáhání za vysoké vlhkosti a za vzrůstající teploty. Dochází k parciální gelatinizaci části škrobu. Škrob je tedy tvořen jak jednotlivými škrobovými zrny, tak agregáty škrobových zrn spojených hydrolyzovaným škrobem.

STARCH 1500 podléhá značné, nicméně pozvolné plastické deformaci během lisování. Proto mají změny v délce působení konkrétního lisovacího tlaku při lisování značný vliv na vlastnosti získaných tablet. Ve srovnání s jinými plasticky deformovatelnými materiály je pevnost tablet ze škrobu STARCH 1500 nízká. Důvodem je příliš pomalu probíhající plastická deformace, a proto nedochází ke vzniku intrapartikulárních vazeb během rychlého lisování. Dochází-li k elastické a plastické deformaci a tvorbě intrapartikulárních vazeb během lisování a k elastické regeneraci při dekompresi a po vysunutí tablety, nejsou intrapartikulární vazby formovány dostatečně

rychle. To má za následek sníženou pevnost tablet a je možnou příčinou víčkování. Tvorba intrapartikulárních vazeb závisí na obsahu vlhkosti v předbobtnalém škrobu, kdy klesá se vzrůstajícím obsahem vody. Lisovatelnost škrobu STARCH 1500 se může zlepšit v kombinaci s jinými plnivy-pojivy, jako je mikrokrystalická celulóza nebo dihydrát fosforečnanu vápenatého (EmCompress).

Kvůli plastickému chování působením tlaku je STARCH 1500 extrémně citlivý k době mísení s kluznými látkami. Proto je vhodné stearany alkalických kovů použít v koncentraci do 0,25 % nebo stearan hořečnatý nahradit kyselinou stearovou či hydrogenovaným rostlinným olejem. Zatímco prostý škrob působí jako rozvolňovadlo kapilárním procesem a elastickou obnovou deformovaných zrn, STARCH 1500 působí též bobtnáním za přítomnosti vlhkosti. To je důvod, proč jsou jeho rozvolňovací schopnosti srovnatelné nebo dokonce lepší než u prostého škrobu.

2. LYCATAB PGS – předbobtnalý kukuřičný škrob určený pro vlhkou granulaci.

3. PREJEL – termicky ošetřený bramborový škrob, pojivo pro vlhkou granulaci (10-15 %) a rozvolňovadlo.

4. SEPTISTAB ST 200 – aglomerovaný předbobtnalý kukuřičný škrob, tedy aglomerovaná směs předbobtnalého a nativního škrobu.^{5, 10, 14)}

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Je to sodná sůl příčně zesítěného, částečně o-karboxymethylovaného bramborového škrobu; bílý, jemný, sypký prášek, velmi hygroskopický. Ve vodě bobtná a tvoří průsvitnou suspenzi.

Karboxymethylace se provádí reakcí chloroacetátem sodným v alkalickém prostředí, následuje neutralizace kyselinou citrónovou, nebo některou jinou kyselinou. Zesítěnění se může provádět buď fyzikálními nebo chemickými metodami za použití oxytrichloridu fosforečného nebo trimetafosfátu sodného.⁵⁾

Český lékopis 2005 uvádí tři typy sodné soli karboxymethylškrobu, a sice typ A obsahující 2,8 – 4,2 % Na (tento je ekvivalentní karboxymethylškrobu uvedeném v USP), typ B obsahující 2,0 – 3,4 % Na, pod názvem karboxymethylamylum natricum, v USP je uveden jako „sodium starch glykolate“, typ C obsahující 2,8 – 5,0 % Na.¹⁵⁾

Sodná sůl karboxymethylškrobu je velmi používaná jako rozvolňovadlo pro tablety a tobolky. Obvyklá koncentrace závisící na složení je 2 – 8 %. Rozpad spočívá v rychlém nasátí vody, po němž následuje rychlé a enormní bobtnání. Ačkoliv účinnost mnoha rozvolňovadel ovlivňuje přítomnost hydrofobních pomocných látek (jako jsou mazadla), u sodné soli karboxymethylškrobu se toto neprojevuje. Rostoucí lisovací tlak zřejmě nemá vliv na dobu rozpadavosti.¹⁶⁾

Komerčně je karboxymethylškrob dostupný jako PRIMOJEL a EXPLOTAB. U obou látek se doporučuje extragranulární inkorporace, a to v koncentraci 2 – 5 %.³⁾ U nás byl vyráběn pod názvem ULTRAAMYLOPEKTIN.

Sterilizovaný kukuřičný škrob

V USP je uváděn jako „absorbable dusting powder“. Jedná se o sterilizovaný modifikovaný škrob, který může obsahovat až 2 % oxidu hořečnatého. Používá se jako lubrikant pro chirurgické a vyšetřovací rukavice. Dále pak jako základ pro zásypy.

Modifikace se provádí fyzikálně nebo chemicky prostřednictvím oxychloridu fosforečného nebo epichlorhydrinu, čímž se dosahuje zesílení. Sterilizace může být realizována při 120 °C po dobu 20 minut nebo radiačně.^{5, 13)}

Hydroxyethylškroby

Hydroxyethylace škrobu se provádí ethylenoxidem. Hydroxyethylškroby se používají jako pojiva, viskozifikanty a také jako plazma expandery.

Jako náhražka plazmy jsou používány sloučeniny o střední molekulové hmotnosti 40 000 – 450 000, a to jako 6 – 10 % roztoky. Tyto makromolekuly jsou v organismu enzymaticky štěpeny. Význam hydroxyethylškrobů v poslední době vzrůstá.¹³⁾

AGLOMEROVANÉ MODIFIKOVANÉ ŠKROBY

Zlepšení lisovatelnosti a především sypanosti modifikovaných škrobů je možné docílit jejich aglomerací.

Modifikovaný aglomerovaný kukuřičný škrob, tedy aglomerovaná směs předbobtnalého a nativního škrobu, je též označována jako „granulated starch“. Získává se mechanickým nebo chemickým rozrušením části škrobových zrn za přítomnosti vody a následným usušením. Produkt tohoto typu je znám pod firemním názvem SEPTISTAB ST 200. Je to bílý zrnitý prášek, bez chuti a zápachu, o průměrné velikosti

částic 200 μ m. Mikroskopicky se jeví jako agregáty pravidelného sférického tvaru s drsným povrchem, které jsou tvořeny navzájem spojenými zrny. Porozita jednotlivých agregátů umožňuje deformovatelnost částic v průběhu lisování, dobrou sypnost a rozpadavost tablet. Z důvodu dobré sypnosti mají tablety vyrobené ze SEPTISTABU velmi malou hmotnostní variabilitu, která je menší než 1 %. Co se týká rozpadavosti, udává se, že toto pojivo má identické vlastnosti jako ostatní nativní resp. modifikované škroby používané při přímém lisování. Je-li v tabletě použito více jak 10 % SEPTISTABU, sníží se tím množství potřebných rozvolňovadel. Jako mazadla pro výrobu tablet jsou doporučované rostlinné oleje v koncentraci 0,2 -2,0 %. Vhodná je také kyselina stearová nebo glycerol palmitostearát.⁹⁾

Modifikovaný rýžový škrob, vyvinutý Erwan Pharmaceutical Research and Laboratory Co., Ltd. (Bankok, Thajsko) pod označením ERA-TAB, byl zaveden na trh roku 1992. Vyrábí se fyzikální modifikací rýžového škrobu a skládá se z agregátů sférických zrn rýžového škrobu. Je to prášek suchý, bílý, bez chuti a zápachu. Většina částic má velikost v rozsahu 75 -150 μ m.

Sypné vlastnosti modifikovaného rýžového škrobu jsou lepší než u nativního škrobu a škrobu STARCH 1500. Modifikovaný rýžový škrob má vynikající pojivové vlastnosti díky kompatibilitě nativního a rýžového škrobu, která je lepší než u kukuřičného škrobu. Stejně jako u nativního škrobu závisí lisovatelnost modifikovaného rýžového škrobu na jeho obsahu vlhkosti. Mísení modifikovaného rýžového škrobu se stearanem hořečnatým vede ke snížení jeho pojivových vlastností, avšak snížení pevnosti tablet je mnohem nižší, než je tomu u škrobu STARCH 1500, kde se nulová pevnost dosáhne desetiminutovým mísením. Hlavní předností modifikovaného rýžového škrobu ve srovnání se škrobem STARCH 1500 je tedy lepší sypnost a vyšší pevnost tablet, a to i po smísení se stearanem hořečnatým.

Při výrobě tablet může být modifikovaný rýžový škrob použit buď samostatně jako plnivo-pojivo, nebo ve směsi s dalšími pomocnými látkami. Neměly by se používat kombinace s mikrokrystalickou celulózą kvůli nedostatečné sypnosti směsi a pomalému rozpadu tablet.

Výsledky stabilitních testů tablet obsahujících modelová léčiva a modifikovaný rýžový škrob (skladovaných při 31 °C a 75 % relativní vzdušné vlhkosti) ukazují, že se modifikovaný rýžový škrob může použít k výrobě tablet pro země tropického klimatu.

5, 10, 14)

ŠTĚPNÉ PRODUKTY NATIVNÍCH ŠKROBŮ

Štěpné produkty (hydrolyzáty) škrobů se získávají chemickým nebo enzymatickým (biotechnologickým) odbouráváním nativních škrobů. Do této skupiny lze zařadit škrobový sirup, dextráty, maltodextriny, dextriny a cyklodextriny nacházející své uplatnění ve farmacii při výrobě tablet.

Škrobový sirup

Škrobový sirup vzniká zahřátím škrobu s méně než jedním procentem kyseliny sírové nebo chlorovodíkové. Je to průzračný nekrytalizující sirup, který obsahuje asi 40% glukózy, 50 % dextrinu, 10-20 % vody a asi 0,5 % popela. Škrobový sirup se používal při výrobě dražé. V současnosti má široké uplatnění v potravinářském průmyslu.^{5, 17)}

Dextráty

USP definuje dextráty jako čištěnou směs sacharidů, získanou kontrolovanou enzymatickou hydrolýzou nativního škrobu. Jejich dextrózový ekvivalent (obsah dextrózy čili D-glukózy, hroznového cukru) nesmí být nižší než 93,0 % a vyšší než 99,0% vztaženo na vysušenou substanci. Zbytek do 100 % je tvořen maltózou (čili sladovým cukrem, což je disacharid složený ze dvou molekul D-glukózy, který má asi třetinu sladivosti sacharózy) a vyššími oligosacharidy.^{5, 14)}

Přímá lisovatelnost této látky je využitelná i při výrobě perorálních tablet, tablet pro přípravu roztoků a disperzí a šumivých tablet. U tablet připravených z dextrátů vzrůstá jejich pevnost prvních několik hodin po slisování, ne však již během skladování. Kromě výroby tablet nacházejí uplatnění i jako plnivo do tobolek. Obzvláště vhodné jsou pro výrobu žvýkacích tablet, a to pro svoji sladkou chuť a negativní rozpouštěcí teplo (-105 J/g). Dextráty mohou sloužit i jako pojivo po přidání vody (další pojivo přitom není už potřebné). Nejznámější komerční produkt se nazývá EMDEX.¹⁴⁾

Maltodextriny

Maltodextriny USP charakterizuje jako nesladce chutnající směs nutritivních polysacharidů, polymerů tvořených D-glukózovými jednotkami, jejichž dextrózový ekvivalent je nižší než 20. D-glukózové jednotky jsou vázány α -1,4-vazbami, ale mají boční segmenty vázané α -1,6-glykosidickými vazbami.

Vyrábí se zahříváním škrobu s kyselinou nebo enzymaticky za přítomnosti vody. Proces parciální hydrolýzy škrobu poskytuje roztok polymerů glukózy o různé délce řetězce. Tento roztok se pak zfiltruje, zkoncentruje a suší.

Maltodextriny jsou bílé prášky nebo agregáty, nesladké chuti a bez zápachu. Rozpustnost, hygroskopicitu, sladivost a lisovatelnost maltodextrinů vzrůstá s rostoucí hodnotou dextrózového ekvivalentu. ^{5, 14)}

Maltodextriny jsou ve výrobě tablet používány jako pojiva a plniva při přímém lisování a vlhké granulaci nebo aglomeračních procesech. Mohou být též použity pro zvýšení viskozity roztoků a k prevenci krystalizace sirupů (5 – 20 %). Rovněž jsou používány při zpracování rostlinných extraktů a při výrobě instantních čajů. Při přímém lisování ve funkci suchého pojiva jsou používány v koncentraci 3 – 10 %. ¹³⁾

Nejznámějším komerčně vyráběným maltodextrinem je LYCATAB DSH. ¹¹⁾

Dextriny

Dextriny jsou vysokomolekulární produkty částečné hydrolýzy škrobu anorganickými kyselinami a teplem nebo štěpnými enzymy.

Stupeň štěpení lze sledovat barevnou reakcí s jódem. V prvním stupni amyloextrin (strukturou blízký škrobu) dává modré zbarvení, erytroextrin červené a jednoduchým škrobům blízký achroextrin se jódem nebarví, ale sráží se ethanolem.

Dextriny jsou bílé, žluté, žlutohnědé a hnědé amorfni prášky rozpustné ve vodě (koloidní roztok), nerozpustné v ethanolu, opticky pravotočivé a redukčních vlastností. Získávají se pražením předkyseleného škrobu na pánvích (pražené dextriny, pyrodextriny). Dextriny se rozlišují dle podmínek přípravy a výsledného zbarvení produktu. Ve farmaceutické technologii se používají k naředování suchých extraktů, při obalování tablet a také jako pojivo a plnivo při výrobě tablet. ^{5,14,17)}

Tabulka D: Druhy dextrinů

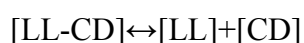
Typ dextrinu	Barva	Rozpustnost ve vodě [%]	Teplota štěpení [°C]	Podmínky štěpení	
				Prostředí	Doba [hod]
Bílý	bílá, nažloutlá	1 - 98	79 – 121	HCl	3 - 8
Žlutý	žlutá	90 - 100	149 - 218	HNO ₃	6 - 8
Hnědý	hnědá	1 - 100	135 - 218	alk./neutr.	10 - 20

Cyklodextriny

Cyklodextriny (dále jen CD) jsou přírodní 1,4- α -glykosidicky spojené prstencové oligosacharidy, které jsou získávány biotechnologicky odbouráváním škrobů cyklodextrin-glykosil-transferázami. Dle realizace reakce a podle toho, které enzymy byly použity, dochází převážně ke vzniku α -, β - nebo γ -CD. α -CD je tvořen šesti, β -CD sedmi a γ -CD osmi glukózovými jednotkami. Jednotlivé CD mají odlišný průměr vnitřní dutiny, a to α -CD 0,57 nm, β -CD 0,78 nm a γ -CD 0,95 nm. Výška je u všech stejná, a to 0,78 nm. Zvláštností těchto molekul je, že ve vodném roztoku, a často i v tuhém stavu, mohou do své dutiny přijmout jiné molekuly za vzniku CD-uzávěrkové (inkluzní) sloučeniny, mnohdy pouhým intenzivním mícháním. Při tom dochází ke vzniku nekovalentních vazeb.

Rozpustnost jednotlivých typů CD je rozdílná (nejlépe se rozpouští γ -CD) a je možné ji modifikovat chemicky přípravou jejich derivátů (např. alkyací).

Průměr dutiny CD je limitujícím faktorem pro inkorporaci léčivé látky. Ve vodných roztocích se ustanovuje rovnováha mezi léčivou látkou (LL) a CD vyjádřená následující rovnicí:



Podíl závěrkové sloučeniny závisí na hodnotě komplexotvorné konstanty. Použití CD ve funkci závěrkových sloučenin lze docílit mnoha farmaceuticky účinných efektů. Především se to týká možnosti zlepšení stability uzavřené léčivé látky a ovlivnění farmakokinetických a biofarmaceutických vlastností prostřednictvím těchto komplexů.

Prostřednictvím molekulární inkluze se při neparenterální aplikaci těžce rozpustných léčivých látek často dosáhne lepší biodostupnosti. Do roztoku přecházející CD-uzávěrkové sloučeniny tvoří dle výše uvedené rovnice rovnováhu. Neuzavřené molekuly léčivé látky mohou být rychle sorbovány. Při perorálním podání pro dosažení tohoto efektu zpravidla již dostatečně vyhovuje rozpustnost cenově nejvýhodnějšího β -cyklodextrinu. β -cyklodextrin lze zpracovávat do tablet jak vlhkou granulací, tak i přímým lisováním.

Inkluzí mohou být fixovány lehce těkavé vonné (aromatické) látky. Zápach a chuť uzavřené komponenty může být potlačena, což má význam v případě česnekového oleje nebo u výrazně vonných látek. Tekuté léčivé látky mohou být převedeny na tuhé CD-komplexy, což je předpoklad pro možnost jejich zpracování do tuhých lékových forem. Interakci inkludovaných léčivých látek s ostatními komponentami v tuhých a většinou i v bezvodých polotuhých lékových formách může být tímto způsobem zamezeno. Cyklodextrin a cyklodextrinové deriváty jsou používány i k chromatografické separaci. Tvorba uzavěrkových sloučenin o rozdílných stabilitních konstantách umožňuje dělení optických, geometrických nebo strukturálních izomerů (např. aminokyselin, barbiturátů).^{5, 13, 18)}

2.4. Úkol práce

V této práci jsem se zaměřila na studium destrukce tablet, konkrétně jsem řešila tyto úkoly :

1. Porovnání parametrů drtícího procesu zjištěných na přístroji T1-FRO 50 a Schleuniger 8M
2. Vliv rychlosti cyklu na parametry destrukčního procesu
3. Vliv předzatížení na parametry destrukčního procesu
4. Vliv rychlosti cyklu a rychlosti předzatížení na parametry destrukčního procesu
5. Vliv poklesu síly na parametry destrukčního procesu

3. Experimentální část

3.1. Použité suroviny

Paralen[®] 500 (paracetamol), šarže 3140205

ZENTIVA, a.s. U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Dolní Měcholupy, ČR

3.2. Použité přístroje a zařízení

- **T1-FRO 50**

Zwick GmbH & Co.

Ulm, Germany

- **Tablet hardness tester Schleuniger 8M**

Dr. Schleuniger Pharmatron AG

Solothurn – Switzerland

3.3. Postup práce

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

Pro drcení tablet jsem využívala přístroj T1-FRO 50. Příklad záznamu je uveden v protokolu č.1. Jde o přístroj na zkoušení pevnosti materiálů v tlaku a tahu. Zařízení vyvíjí sílu v tlaku a tahu v rozsahu 0 – 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou. Na tento přístroj je připojen počítač, který zaznamenává grafický průběh destrukce tablety – na ose x je zaznamenávána dráha posunu čelisti v milimetrech a na ose y drtící síla v newtonech.

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

Protokol č.1: Příklad záznamu při měření na drtícím lisu T1-FRO 50

Zwick / Roell

Protokol

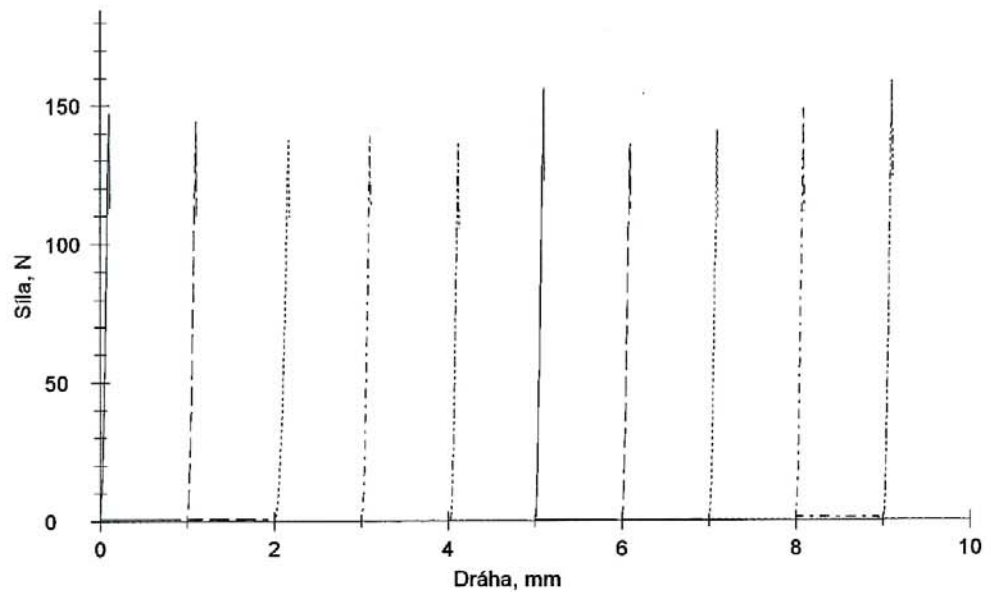
10.02.2006

Zk. parametry:

Zákazník : Materiál : RC 0.2
 Zkoušel(a) : Zkušební systém:

Výsledky:

Nr	Fmax. N	L Fmax. mm	W Nmm	E N/mm
1	147,3	0,10	5,99	994,62
2	144,6	0,10	6,03	1045,46
3	137,5	0,16	7,22	623,77
4	138,7	0,10	5,22	1131,23
5	136,4	0,12	4,96	1303,93
6	155,9	0,10	6,53	1272,69
7	135,9	0,09	5,21	1146,55
8	140,7	0,09	5,32	1300,53
9	148,5	0,09	5,83	1372,87
10	158,2	0,10	6,47	1281,21

Grafické záznamy zkoušek:**Statistika:**

Série n = 10	Fmax. N	L Fmax. mm	W Nmm	E N/mm
x	144,4	0,11	5,88	1147,29
s	8,0	0,02	0,72	221,25
v	5,57	20,11	12,25	19,28

Na přístroji jsem prováděla měření při těchto nastaveních:

1. Základní nastavení:

Zkušební cyklus -	Rychlost cyklu	1mm/s
Předzatížení -	Předzatížení	0,05N
	Rychlost předzatížení	0,1mm/s
	Zakreslení předzatížení	ano
	Vynulování	ne
Konec zkoušky -	Pokles síly	10%Fmax
	Práh síly pro vyhodnocení	0,5%Fnor

2. Vliv rychlosti cyklu na parametry destrukčního procesu:

Zkušební cyklus -	Rychlost cyklu	0,2mm/s	
		0,4mm/s	
		0,6mm/s	
		0,8mm/s	
		1,0mm/s	
		1,5mm/s	
		2,0mm/s	
		2,5mm/s	
		3,0mm/s	
		3,5mm/s	
Předzatížení	Předzatížení	0,05N	
		Rychlost předzatížení	0,1mm/s
		Zakreslení předzatížení	ano
		Vynulování	ne
Konec zkoušky	Pokles síly	10%Fmax	
		Práh síly pro vyhodnocení	0,5%Fnor

3. *Vliv předzatížení na parametry destrukčního procesu:*

Zkušební cyklus -	Rychlost cyklu	1mm/s
Předzatížení -	Předzatížení	0,0001N
		0,001N
		0,01N
		0,1N
		1,0N
		2,0N
		3,0N
		4,0N
		5,0N
	Zakreslení předzatížení	ano
Konec zkoušky -	Pokles síly	10%Fmax
	Práh síly pro vyhodnocení	0,5%Fnor

4. *Vliv rychlosti cyklu a rychlosti předzatížení na parametry destrukčního procesu:*

Zkušební cyklus -	Rychlost cyklu	1mm/s	
		3mm/s	
		5mm/s	
Předzatížení -	Předzatížení	0,05N	
		Rychlost předzatížení	0,05mm/s
			0,1mm/s
			0,3mm/s
			0,5mm/s
			1,0mm/s
			Zakreslení předzatížení
Vynulování	ne		
Konec zkoušky -	Pokles síly	10%Fmax	
	Práh síly pro vyhodnocení	0,5%Fnor	

5. *Vliv poklesu síly na parametry destrukčního procesu:*

Zkušební cyklus -	Rychlost cyklu	1mm/s
Předzatížení -	Předzatížení	0,05N
	Rychlost předzatížení	0,1mm/s
	Zakreslení předzatížení	ano
	Vynulování	ne
Konec zkoušky -	Pokles síly	0,5%Fmax
		3,0%Fmax
		5,0%Fmax
		10%Fmax
		Práh síly pro vyhodnocení

Při měření jsem sledovala drtící sílu, dráhu a destrukční energii. Pro každé nastavení přístroje jsem měření provedla s deseti tabletami paracetamolu. Získané výsledky jsem zpracovala do grafů. Na základě získaných výsledků jsem vytvořila schémata, která znázorňují záznam měření u diferenční metody i u absolutní metody záznamu drcení tablet.

3.3.2. Měření mechanické odolnosti tablet na přístroji**Schleuniger 8M**

Jde o přístroj pro měření pevnosti tablet, tloušťky a průměru tablet. Měří s přesností 0,01 mm u průměru a tloušťky tablet. Zařízení dovoluje zjišťování hodnot v námi nastaveném bloku měření pro daný počet tablet. Data mohou být ukládána pro statistickou analýzu.

3.4. Charakterizace záznamu měření destrukce tablet diferenční a absolutní metodou

3.4.1. Charakterizace záznamu u diferenční metody

Grafický průběh drcení tablet je možno rozdělit do dvou etap. První etapa probíhá od síly nula k síle předzatížení, druhá od síly předzatížení k síle rozdrcení tablety, viz. schéma č.1.

První etapa se pohybuje od počátku drcení A k přerušení drcení B. Druhá etapa začíná od pokračování drcení C ke konci drcení D. Na daném záznamu je rovněž vidět další parametry procesu, to je diferenční dráha (DD) mezi body A a B a diferenční síla (DF) mezi body B a C. Na dalším schématu č.2 je znázorněna etapa 1 a 2 ve formě spojitého grafu.

3.4.2. Charakterizace záznamu u absolutní metody

Při absolutní metodě záznamu se získává pouze jedna křivka drcení, viz. schéma č.3. Na této křivce je možno zjistit počátek drcení (PO) přímým odpočtem z grafu. Zařízení ovšem registruje počátek při nižší dráze (PP). Tento počátek (PP) je ovlivněn nastavenou hodnotou předzatížení. Rozdíl síly při PP a PO, označovaný jako diferenční dráha, je minimální a nebyl proto v této práci využit.

Metodou absolutní se zabývá pouze kapitola 5.1., v ostatních kapitolách jsou sledovány závislosti u diferenční metody.

Schéma č.1: Záznam měření u diferenční metody

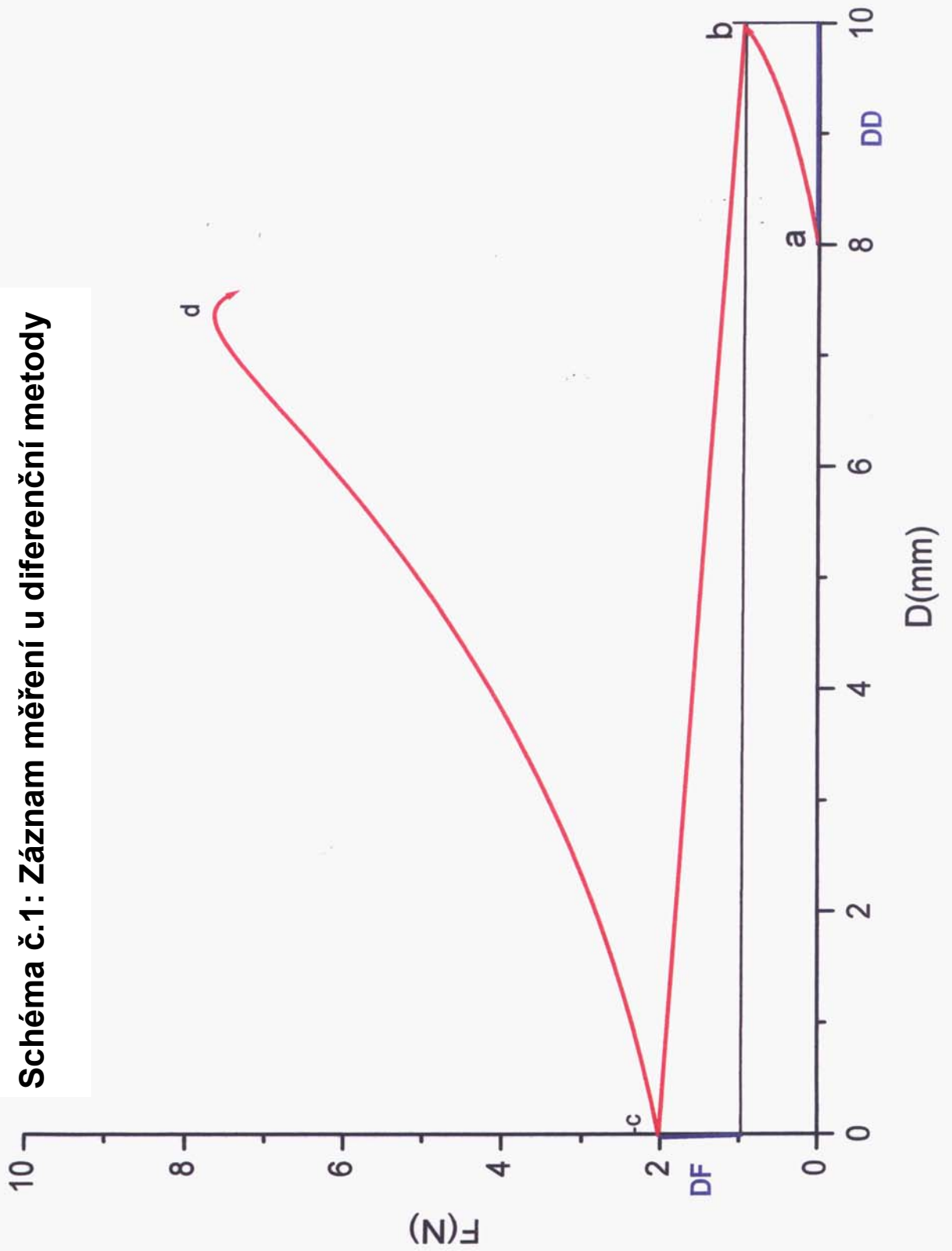


Schéma č.2: Spojitý graf záznamu měření u diferenční metody

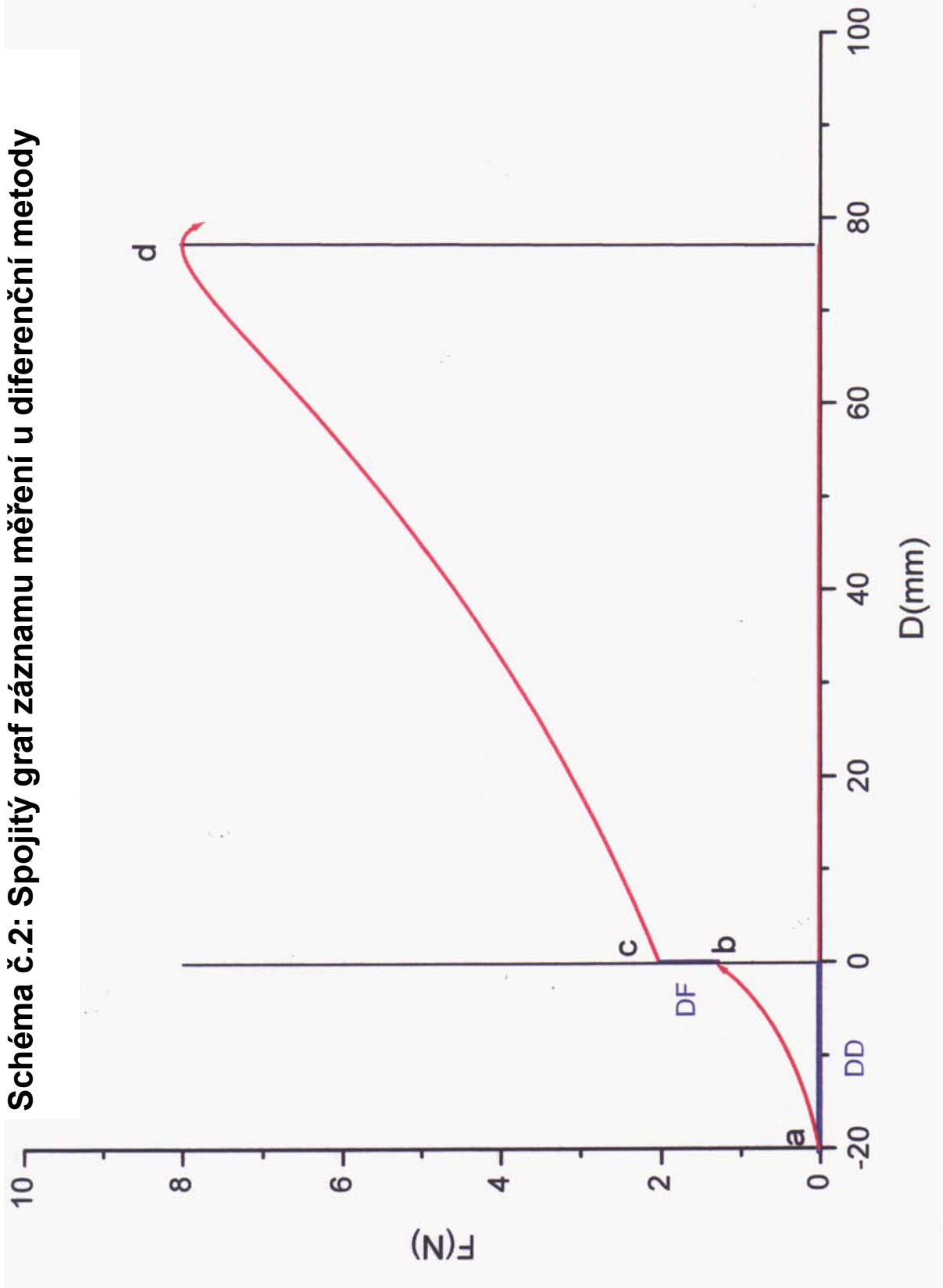
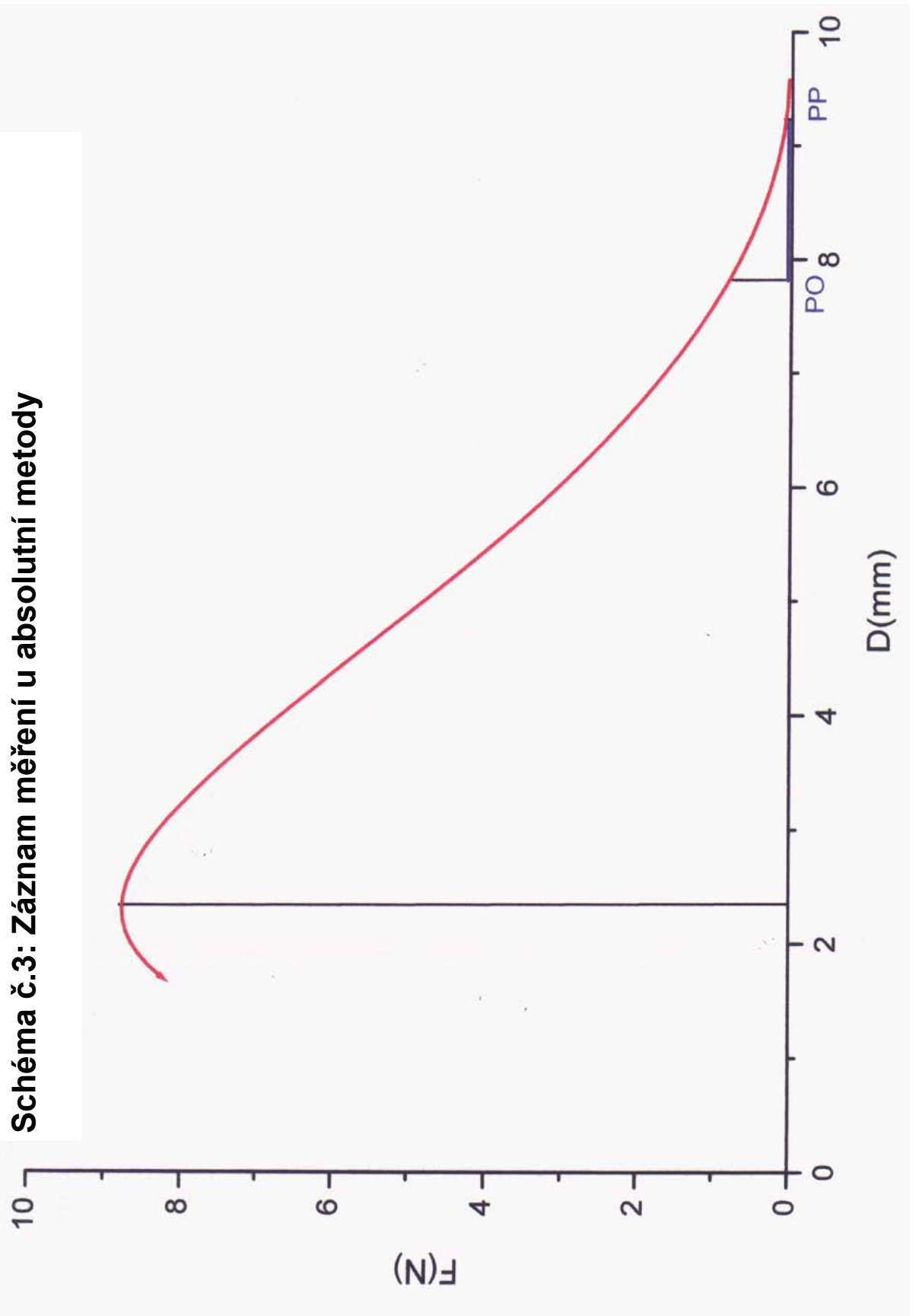


Schéma č.3: Záznam měření u absolutní metody



4. Tabulky a grafy

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

DS	drtící síla [N]
D.....	dráha [mm]
DE	destrukční energie [Nmm]
RC	rychlost cyklu [mm/s]
RPZ	rychlost předzatížení [mm/s]
x	střední hodnota
s.....	směrodatná odchylka

U grafů jsou znázorněny intervaly spolehlivosti (+, - směrodatná odchylka)

Tabulka 1: Vliv metody měření na parametry destrukčního procesu

	DS [N]		D [mm]		DE [Nmm]	
	x	s	x	s	x	s
T1 – FRO 50 absolutní met.	76.6	5.5	12.91	0.01	3.96	1.03
T1 – FRO 50 diferenční met.	72.0	8.2	0.08	0.02	3.28	1.12
Schleuniger 8M	158.5					

Tabulka 2: Vliv rychlosti cyklu na parametry destrukčního procesu

Rychlost cyklu [mm/s]	DS [N]		D [mm]		DE [Nmm]	
	x	s	x	s	x	s
0.2	144.4	8.0	0.11	0.02	5.88	0.72
0.4	130.0	5.2	0.08	0.00	4.68	0.30
0.6	104.5	8.5	0.07	0.01	3.92	1.04
0.8	88.5	6.3	0.07	0.01	3.24	0.42
1.0	72.0	8.2	0.08	0.02	3.28	1.12
1.5	61.0	7.8	0.08	0.02	3.76	1.46
2.0	51.7	10.7	0.11	0.05	4.77	2.83
2.5	47.5	14.5	0.10	0.07	4.66	3.99
3.0	39.1	10.8	0.12	0.08	4.33	3.35
3.5	42.0	13.3	0.13	0.10	5.36	4.36
4.0	33.8	9.9	0.13	0.11	4.58	3.90

Tabulka 3: Vliv předzatížení bez vynulování na parametry destrukčního procesu

Předzatížení [N]	DS [N]		D [mm]		DE [Nmm]	
	x	s	x	s	x	s
0.0001	78.8	6.3	0.11	0.02	4.13	0.95
0.001	72.7	5.0	0.10	0.02	2.85	0.54
0.01	78.5	7.7	0.09	0.01	3.78	1.01
0.1	74.2	7.1	0.07	0.02	3.38	1.13
1.0	75.0	7.3	0.06	0.02	3.28	1.12
2.0	75.7	4.9	0.06	0.01	3.18	0.65
3.0	77.2	5.0	0.07	0.02	3.73	1.26
4.0	76.9	9.9	0.07	0.03	3.57	1.33
5.0	81.3	4.7	0.06	0.01	3.77	0.66

Tabulka 4: Vliv předzatížení s vynulováním na parametry destrukčního procesu

Předzatížení [N]	DS [N]		D [mm]		DE [Nmm]	
	x	s	x	s	x	s
0.0001	77.4	6.3	0.11	0.02	3.62	0.99
0.001	78.0	7.8	0.10	0.03	4.14	1.31
0.01	75.6	6.3	0.09	0.01	3.96	0.89
0.1	72.8	6.6	0.08	0.01	3.10	0.85
1.0	72.5	8.3	0.07	0.02	3.30	1.15
2.0	68.5	7.6	0.07	0.01	3.02	0.88
3.0	69.9	6.9	0.06	0.01	2.85	1.09
4.0	67.3	6.3	0.06	0.02	2.85	1.20
5.0	68.4	5.0	0.05	0.01	2.40	0.77

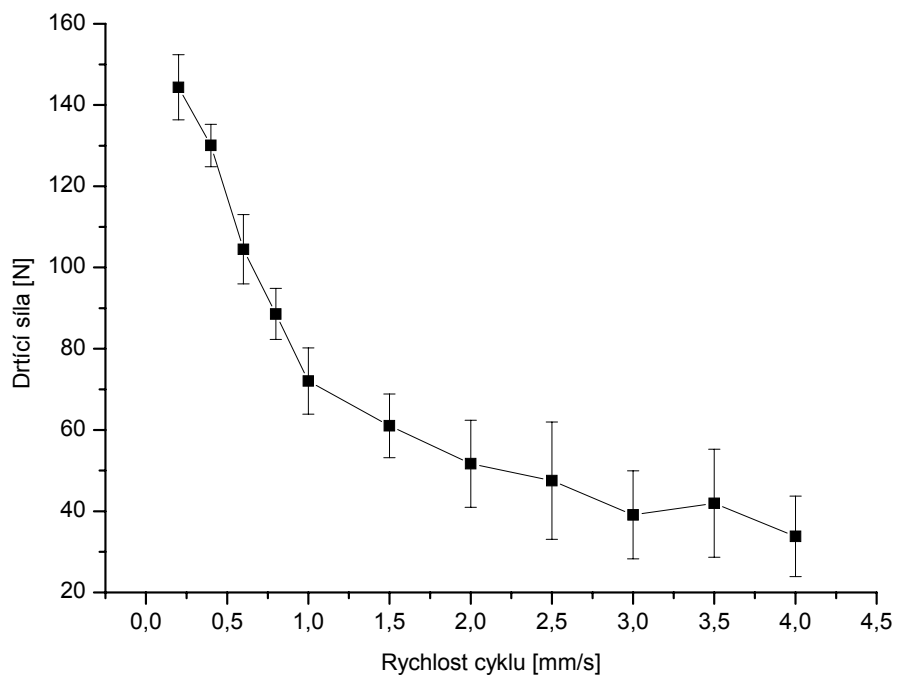
Tabulka 5: Vliv rychlosti předzátížení a rychlosti cyklu na parametry destrukčního procesu

RC [mm/s]	RPZ [mm/s]	DS [N]		D [mm]		DE [Nmm]	
		x	s	x	s	x	s
1	0.05	78.7	6.1	0.09	0.01	4.33	0.73
	0.1	72.0	8.2	0.08	0.02	3.28	1.12
	0.3	73.8	5.4	0.06	0.02	2.85	1.15
	0.5	78.8	7.4	0.05	0.01	2.77	0.79
	1.0	90.4	8.3	0.01	0.01	1.08	0.40
3	0.05	45.5	16.2	0.15	0.07	6.04	3.58
	0.1	43.5	14.7	0.15	0.07	5.74	3.59
	0.3	41.4	10.4	0.06	0.08	2.70	3.84
	0.5	52.5	5.9	0.06	0.07	2.93	3.66
	1.0	82.3	8.6	0.00	0.00	0.01	0.00
5	0.05	35.1	11.8	0.19	0.11	6.23	3.92
	0.1	38.2	17.7	0.16	0.13	6.01	5.61
	0.3	43.5	13.3	0.18	0.12	7.45	5.41
	0.5	53.2	10.2	0.14	0.12	7.42	6.47
	1.0	71.9	10.7	0.00	0.00	0.02	0.02

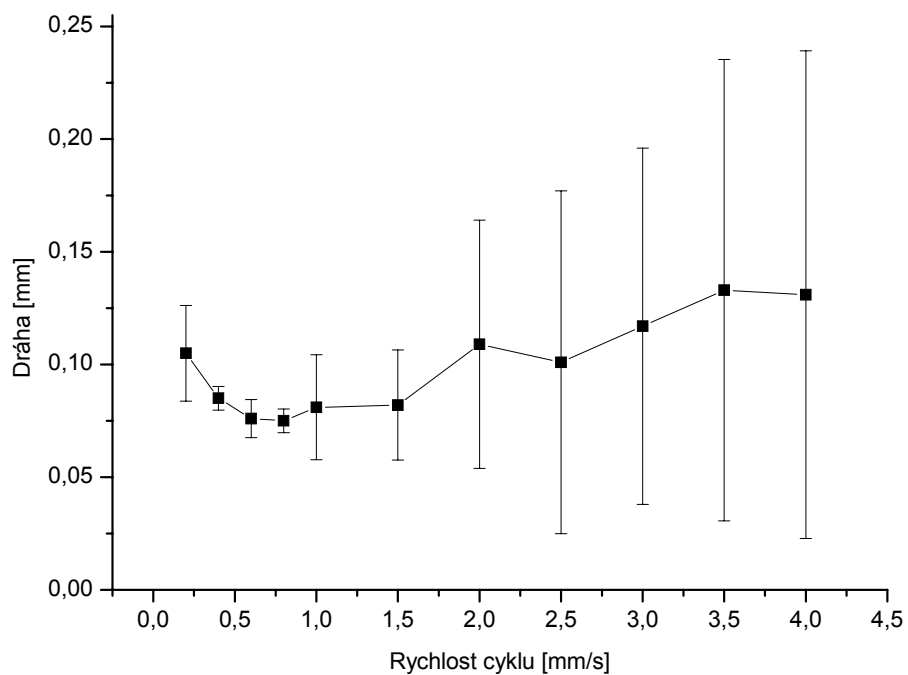
Tabulka 6: Vliv poklesu síly na parametry destrukčního procesu

Pokles síly [N]	DS [N]		D [mm]		DE [Nmm]	
	x	s	x	s	x	s
0.5	75.3	6.0	0.08	0.01	3.50	1.02
3.0	76.8	8.6	0.08	0.02	3.81	1.24
5.0	77.5	6.5	0.08	0.02	3.80	1.05
10.0	72.0	8.2	0.08	0.02	3.28	1.12

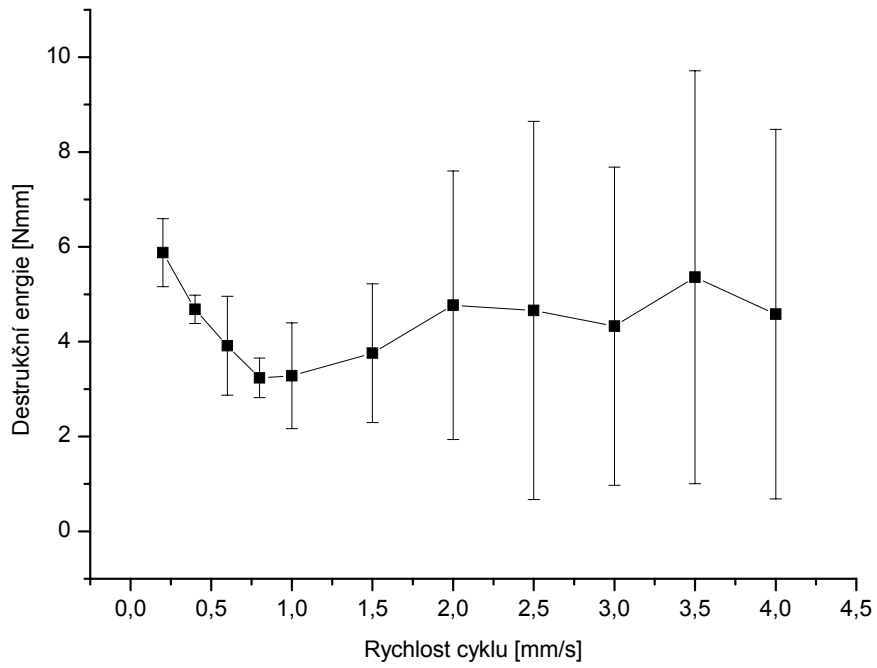
Graf 1. Závislost drtící síly na rychlosti cyklu



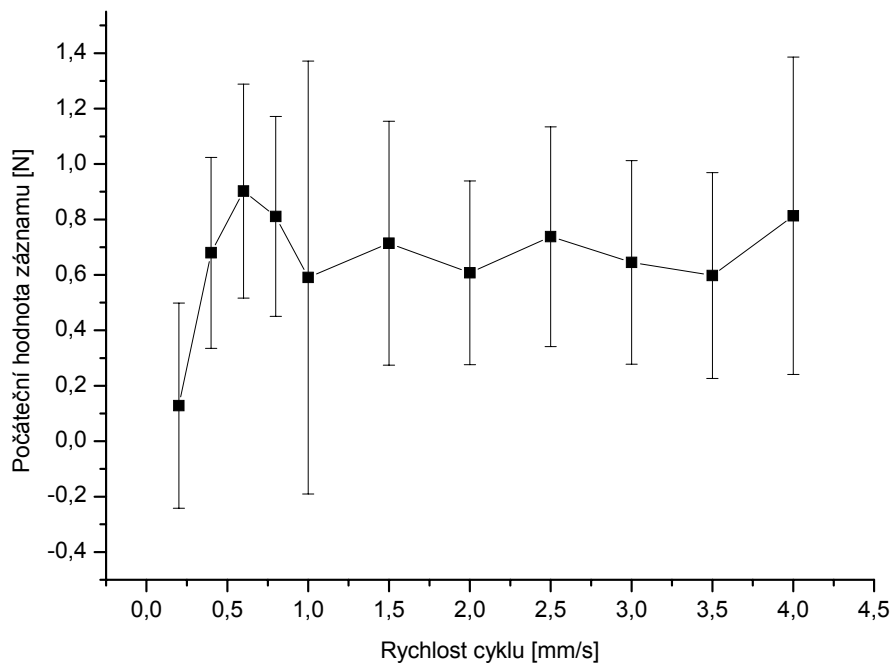
Graf 2. Závislost dráhy na rychlosti cyklu



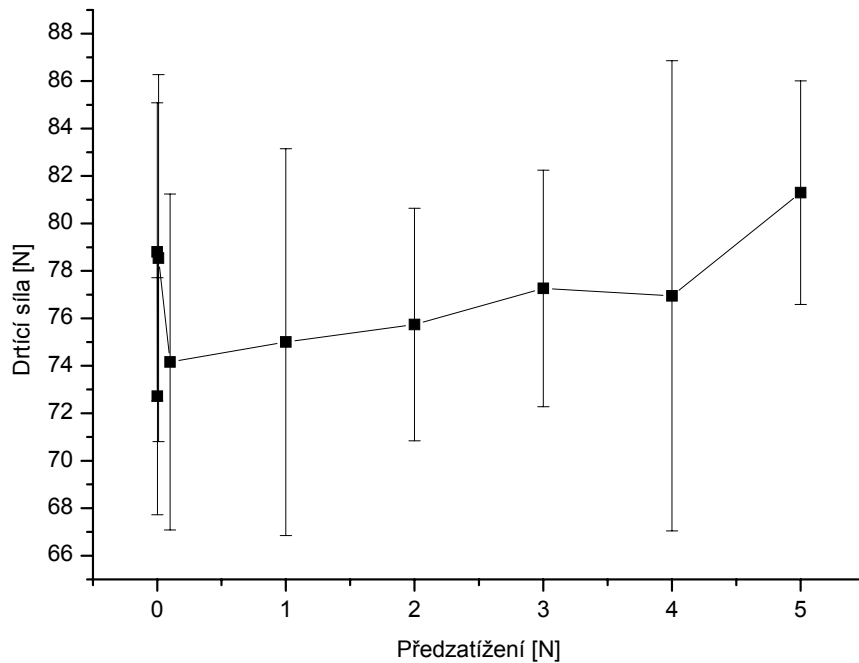
Graf 3. Závislost destrukční energie na rychlosti cyklu



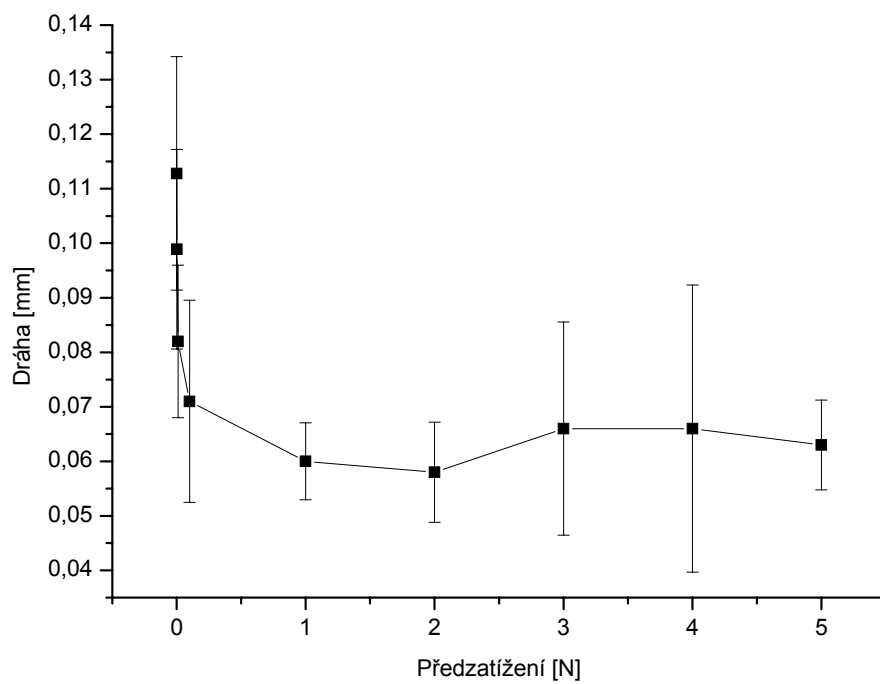
Graf 4. Závislost počáteční hodnoty záznamu na rychlosti cyklu



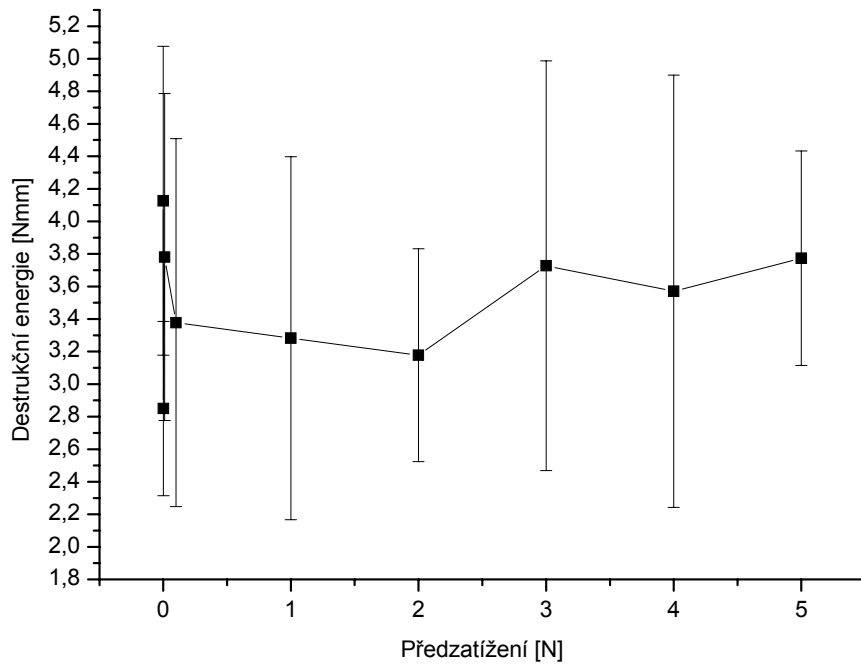
Graf 5. Závislost drtící síly na předzátížení u nevynulovaného záznamu



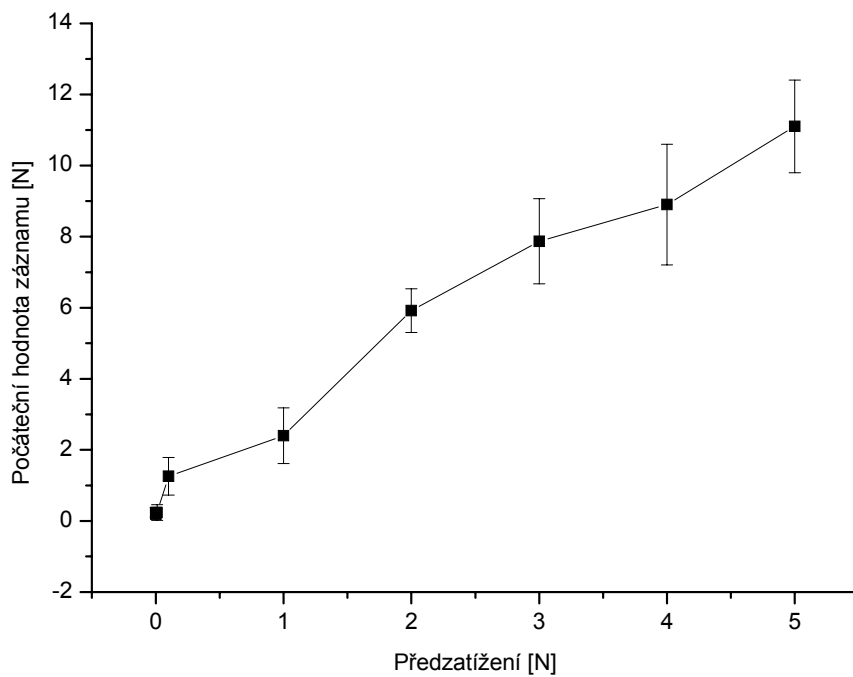
Graf 6. Závislost dráhy na předzátížení u nevynulovaného záznamu



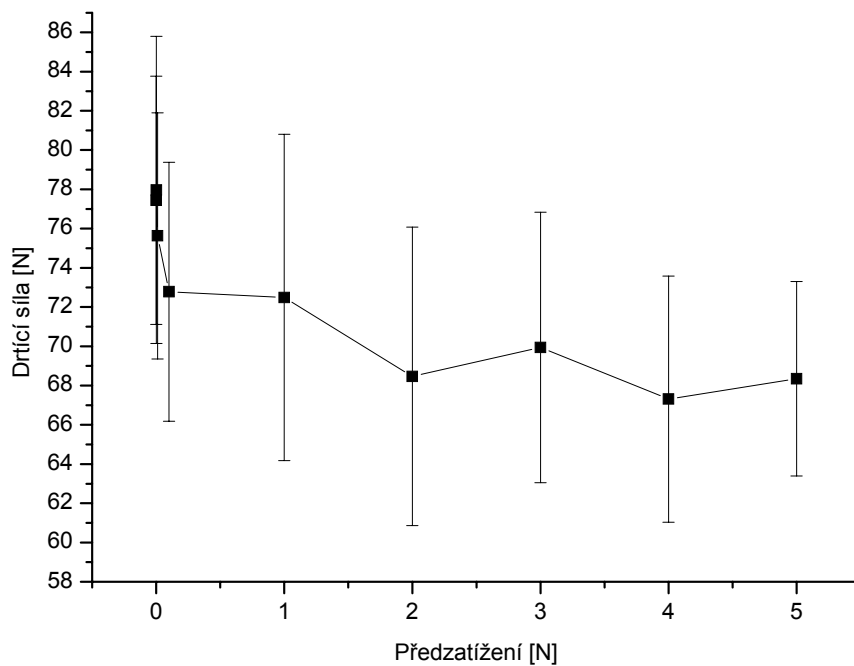
Graf 7. Závislost destrukční energie na předzátížení u nevynulovaného záznamu



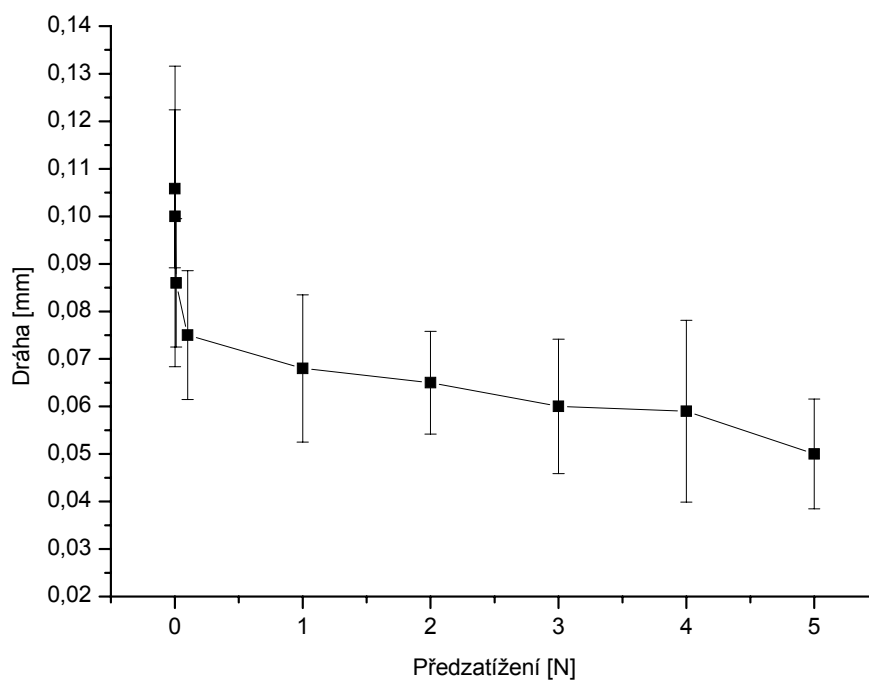
Graf 8. Závislost počáteční hodnoty záznamu na předzátížení u nevynulovaného záznamu



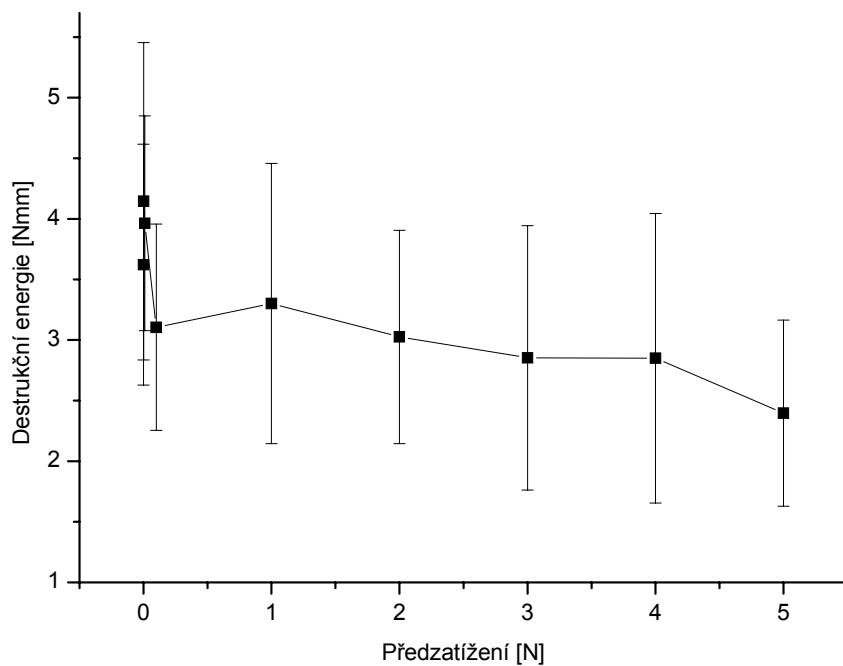
Graf 9. Závislost drtící síly na předzátížení při vynulování záznamu



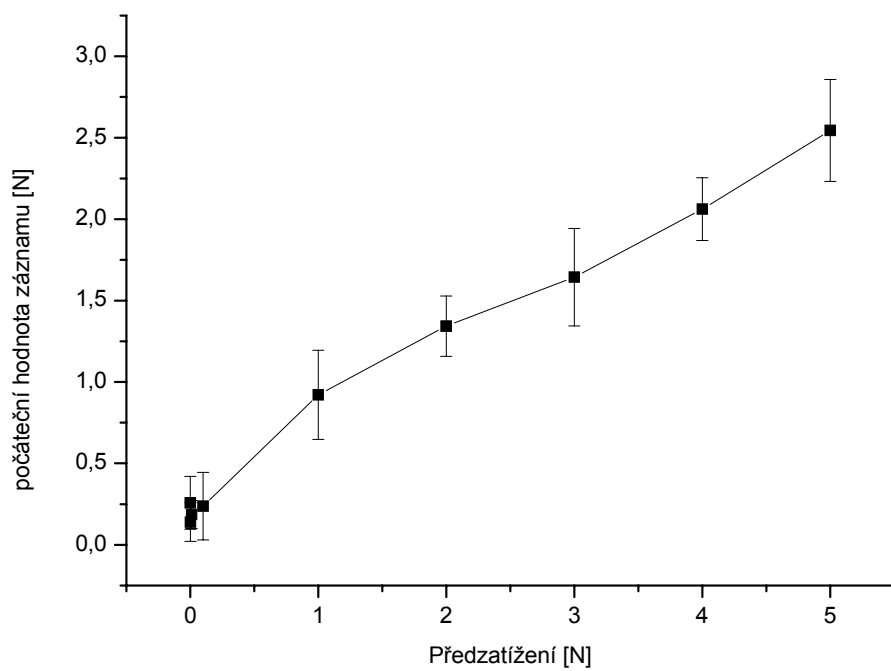
Graf 10. Závislost dráhy na předzátížení při vynulování záznamu



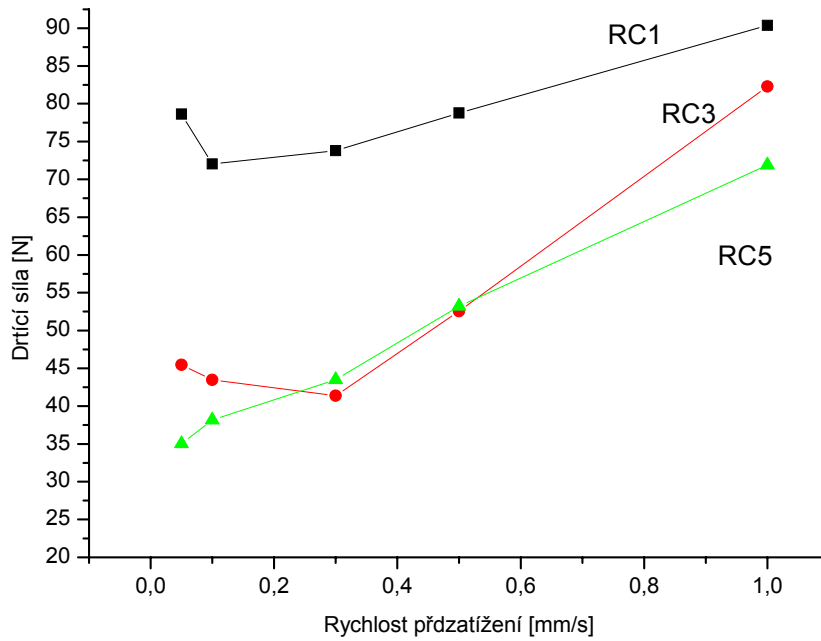
Graf 11. Závislost destrukční energie na předzátížení při vynulování záznamu



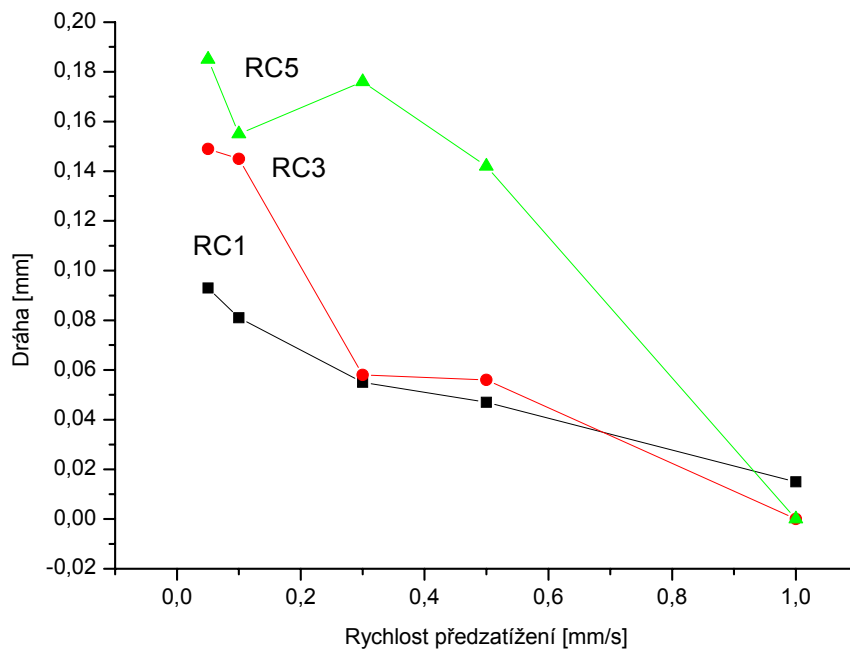
Graf 12. Závislost počáteční hodnoty záznamu na předzátížení při vynulování záznamu



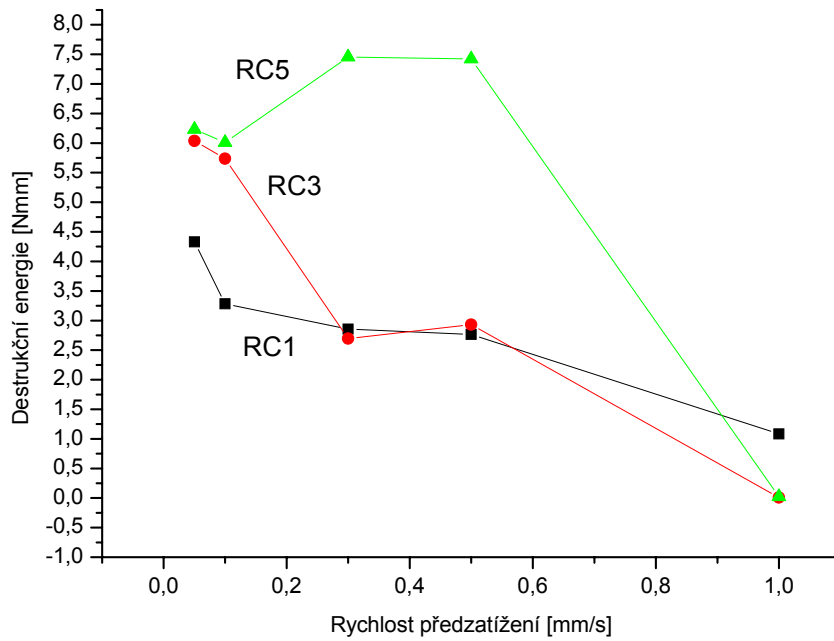
Graf 13. Závislost drtící síly na rychlosti předzatížení při rychlosti cyklu 1mm/s, 3mm/s a 5mm/s



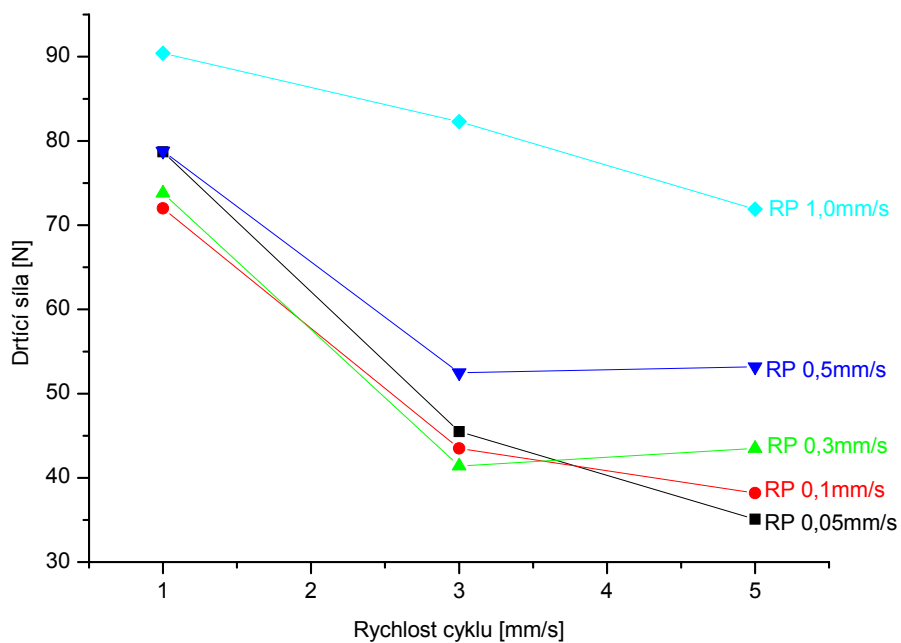
Graf 14. Závislost dráhy na rychlosti předzatížení při rychlosti cyklu 1mm/s, 3mm/s a 5mm/s



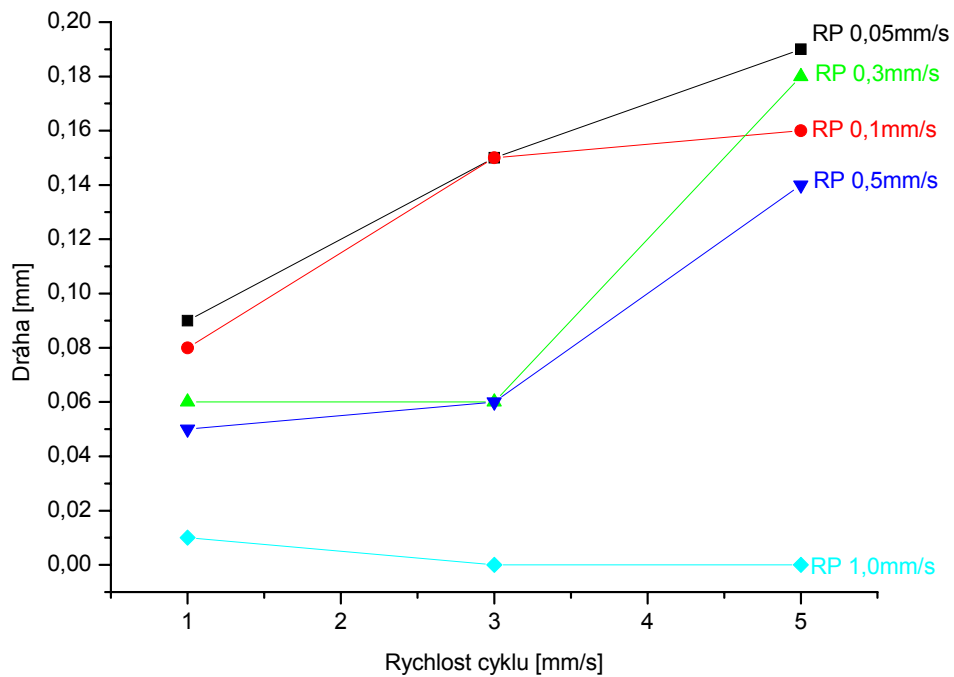
Graf 15. Závislost destrukční energie na rychlosti předzatížení při rychlosti cyklu 1mm/s, 3mm/s a 5mm/s



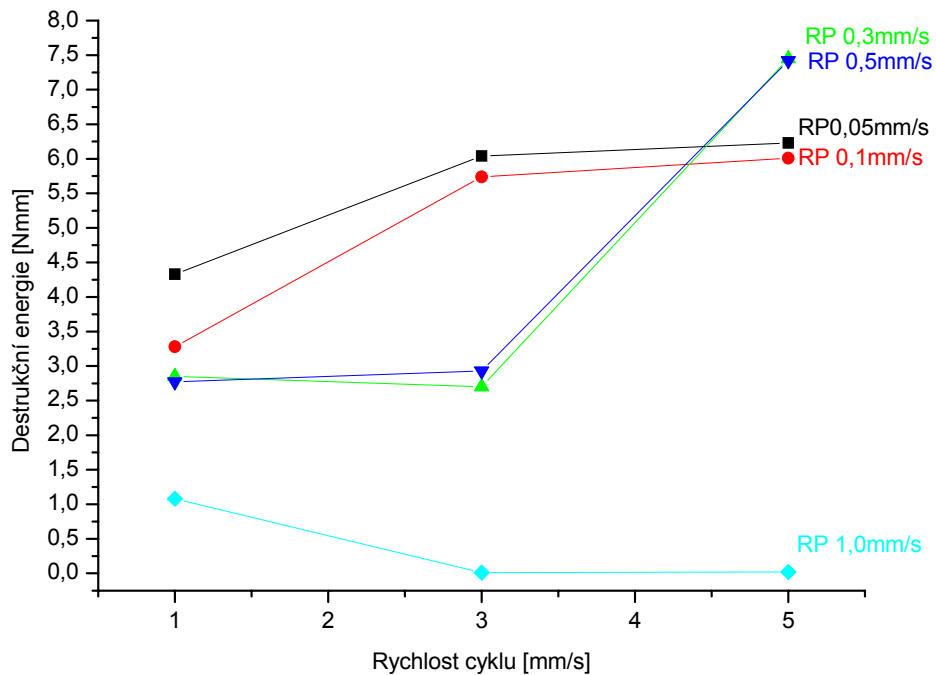
Graf 16. Závislost drtící síly na rychlosti cyklu při různé rychlosti předzatížení



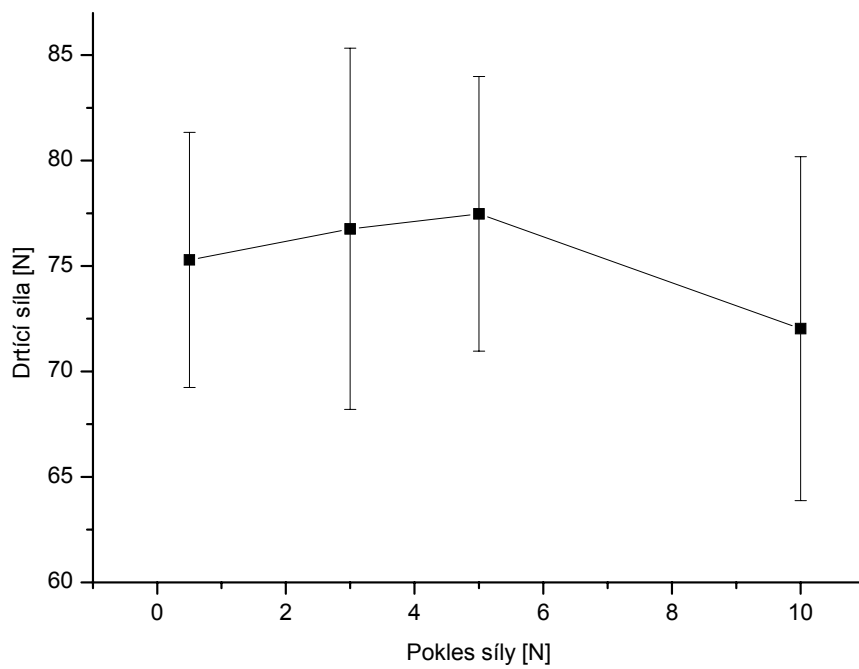
Graf 17. Závislost dráhy na rychlosti cyklu při různé rychlosti předzátížení



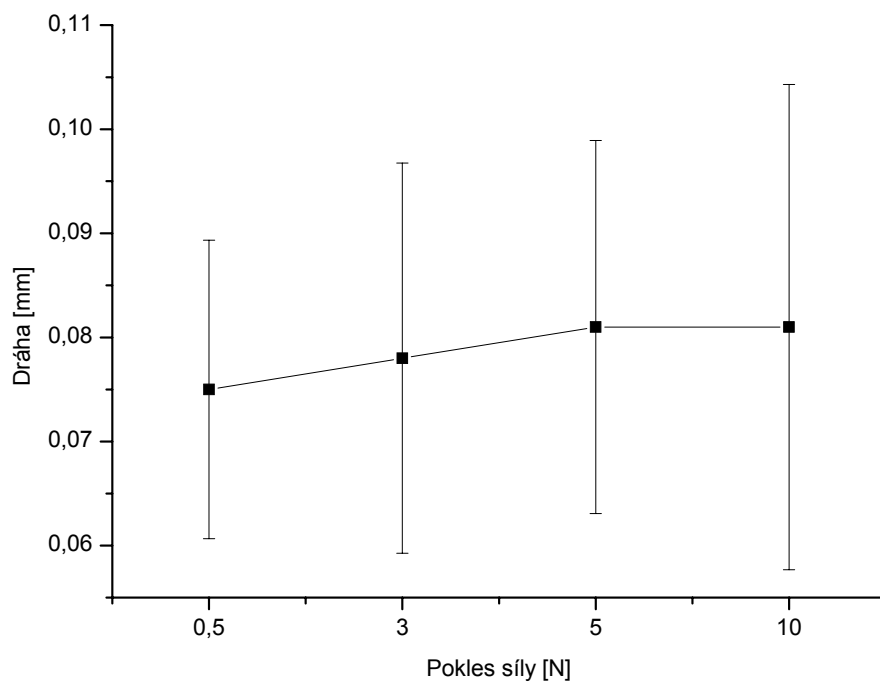
Graf 18. Závislost destrukční energie na rychlosti cyklu při různé rychlosti předzátížení



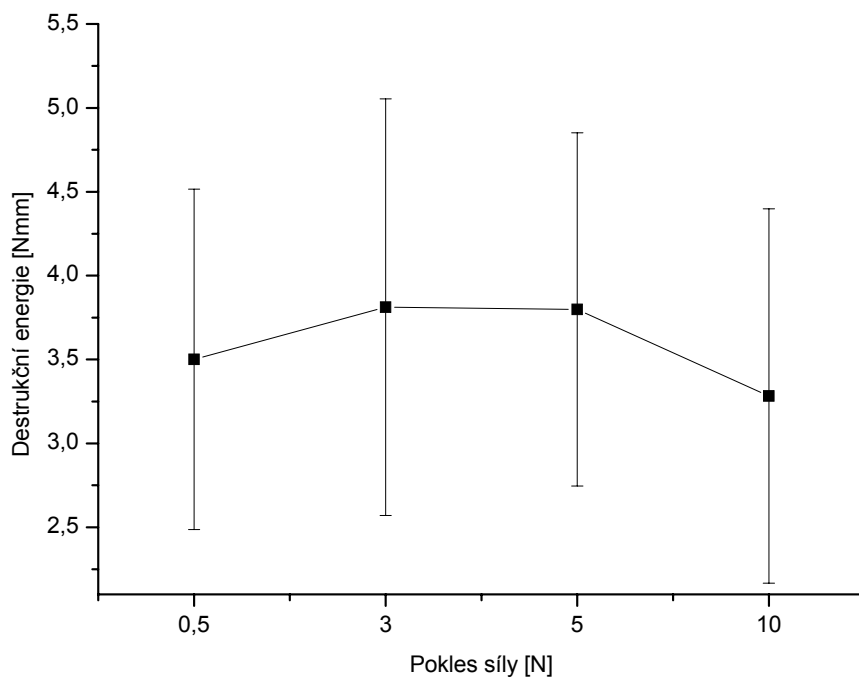
Graf 19. Závislost drtící síly na poklesu síly



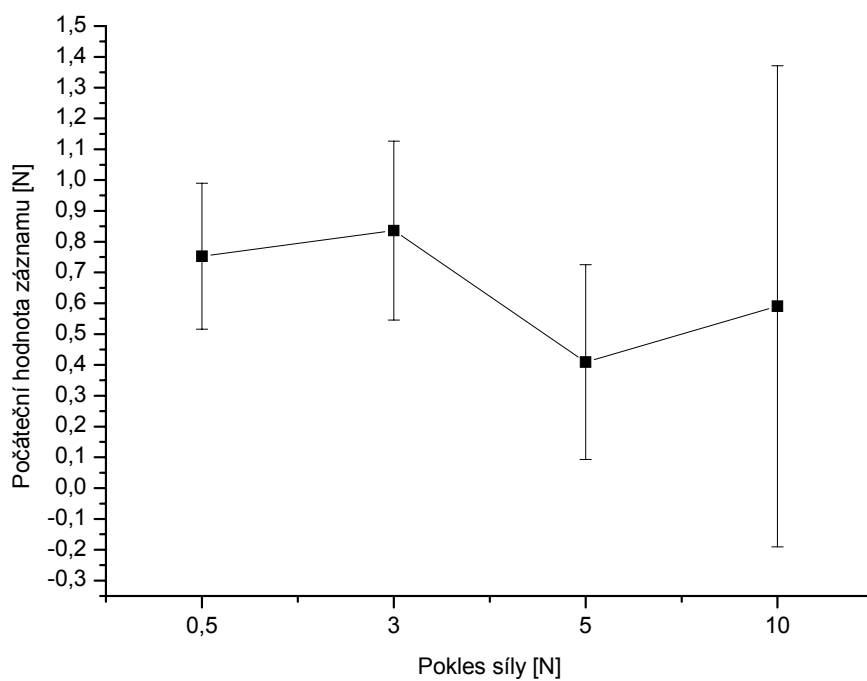
Graf 20. Závislost dráhy na poklesu síly



Graf 21. Závislost destrukční energie na poklesu síly



Graf 22. Závislost počáteční hodnoty záznamu na poklesu síly



5. Diskuse

5.1 Porovnání parametrů drtícího procesu zjištěných na přístroji T1-FRO 50 a Schleuniger 8M

V této části jsou porovnány parametry mechanické odolnosti tablet zjištěné na přístroji T1-FRO 50 a Schleniger 8M. Při hodnocení tablet na trhacím lisu bylo standardní nastavení parametrů tj. :

Rychlost cyklu	1,0mm/s
Předzatížení	0,05N
Rychlost předzatížení	0,1mm/s
Zakreslení předzatížení	ANO
Vynulování	NE
Pokles síly	10%Fmax
Práh síly pro vyhodnocení	0,5%Fnor

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 1. Z výsledků vyplývá, že nejvyšší hodnoty drtící síly byly zjištěny na přístroji Schleuniger 8M tj. 158,5N; nižší u přístroje T1-FRO 50 při absolutní metodě na úrovni 76,6N a nejnižší na témže zařízení při použití diferenční metody na úrovni 72N. Při porovnání absolutní a diferenční metody byla u diferenční metody zjištěna nižší dráha i destrukční energie. Na obou zařízeních je stejná rychlost cyklu tj. 1,0mm/s. Vyšší hodnoty drtící síly zjištěné na přístroji Schleuniger 8M jsou pravděpodobně způsobeny méně citlivým registračním zařízením, kde se nezaznamenává první pokles síly, ale pokles až po delším časovém intervalu.

5.2 Vliv rychlosti cyklu na parametry drtícího procesu

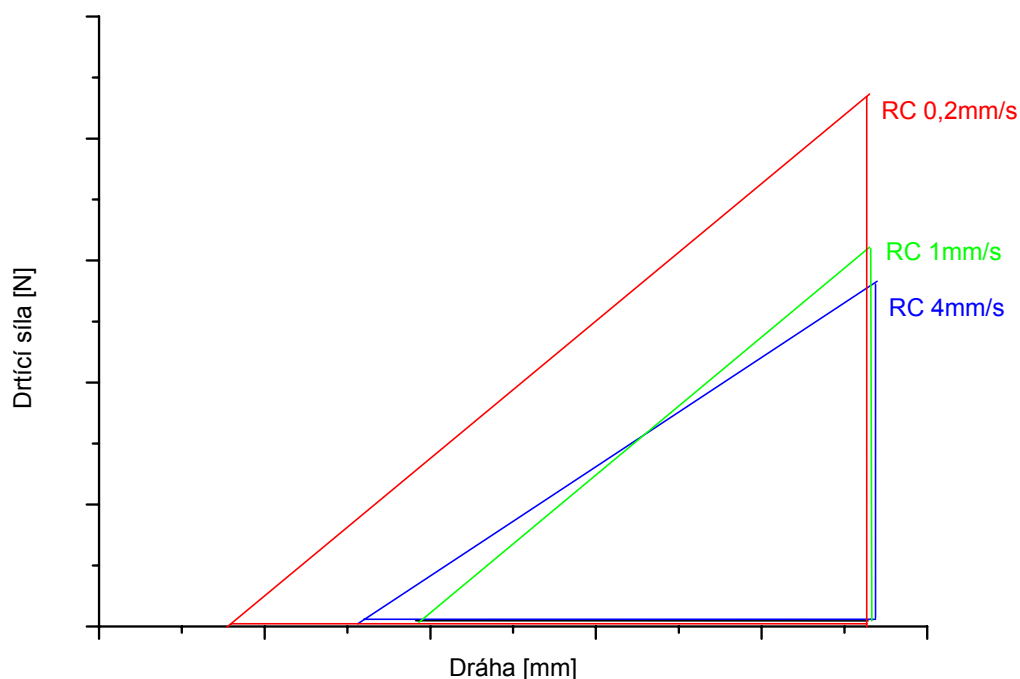
Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 2, na grafech 1 až 4 a schématu č.4.

Při tomto měření bylo použito celkem jedenáct rychlostí cyklu od 0,2 mm/s do 4,0 mm/s. Byl sledován vliv na drtící sílu (graf 1), na dráhu (graf 2), na destrukční energii (graf 3) a na počáteční sílu záznamu (graf 4).

S růstem cyklu od 0,2 mm/s do 0,8 mm/s až 1,0 mm/s dochází k markantnímu poklesu drtící síly, k poklesu dráhy i destrukční energie. V daném úseku je možno zaznamenat i vzrůst počáteční síly záznamu. V dalším úseku k 4,0 mm/s dochází k mírnému poklesu drtící síly, stagnaci destrukční energie a počátku a mírnému vzrůstu dráhy. Tyto výsledky je možno schématicky shrnout do schématu č.4.

Při zvyšování rychlosti cyklu dochází ke snižování hodnot destrukční síly. Je to pravděpodobně způsobeno tím, že při zvyšující se rychlosti se snižuje čas potřebný na přeskupení sil v částicích, což vede k rychlejší destrukci při nižší síle. Snižování dráhy je pravděpodobně způsobeno zpožděním zápisu oproti reálnému stavu drcení.

Schéma č.4 :Vliv rychlosti cyklu na destrukční proces



5.3 Vliv předzátížení na parametry drtícího procesu

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 3 a 4 a na grafech 5 až 12. Závislost destrukční síly na předzátížení je schématicky znázorněna na schématu č.5 a 6.

U nevynulovaných soustav platí, že destrukční síla není velikostí předzátížení ovlivněna, pouze s růstem předzátížení se mírně snižuje dráha a zároveň se i mírně snižuje destrukční energie. Z grafu 8 vyplývá, že hodnota předzátížení se nerovná počátku záznamu, jak je vidět např. u předzátížení 3N. Vlastní hodnota počátku záznamu je zvýšena o 4,7N, což je pravděpodobně chyba zařízení.

V případě vynulování záznam vychází ze síly předzátížení, respektive ze síly předzátížení a příslušné chyby. (viz.schéma č.6) Z daného záznamu vyplývá, že s rostoucím předzátížením od 0,01N do 0,1N se významně snižuje drtící síla, dráha i destrukční energie, při dalším zvyšování předzátížení od 0,1N k 5N se již dané hodnocené parametry nemění nebo se mírně snižují.

Schéma č.5 : Vliv předzátížení na nevynulovaný záznam destrukčního procesu

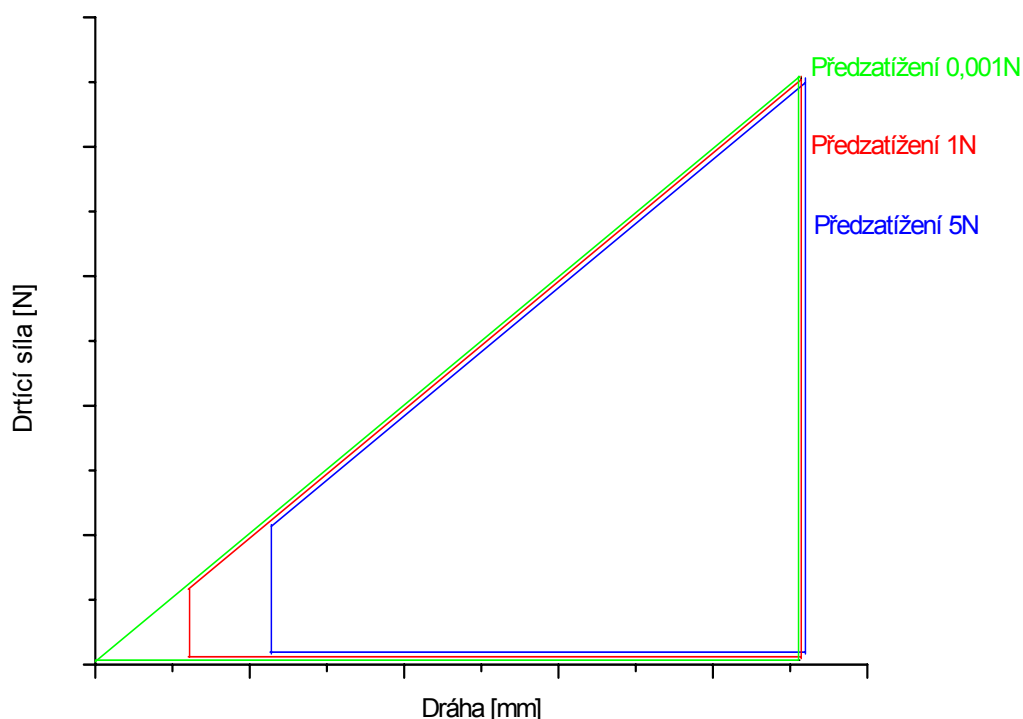
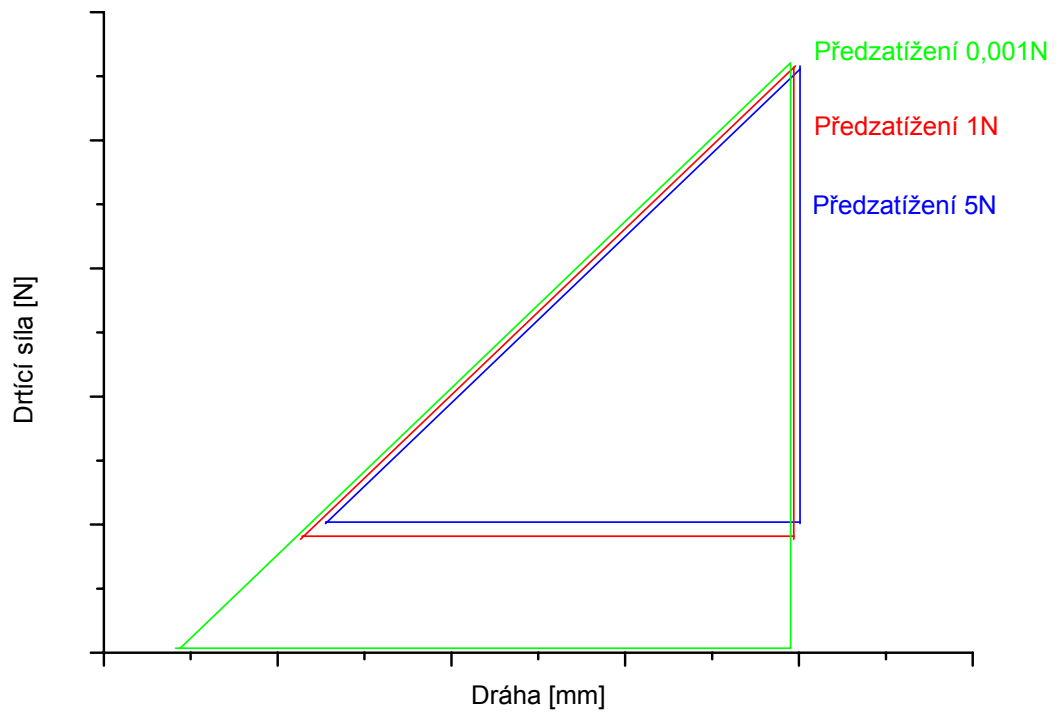


Schéma č.6 : Vliv předzátížení na vynulovaný záznam destrukčního procesu



5.4 Vliv rychlosti cyklu a rychlosti předzatížení na parametry destrukčního procesu

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 5, grafech 13 až 18 a na schématech č.7 a 8.

Při vzrůstu rychlosti cyklu od 1 mm/s do 5 mm/s (schéma č.7) dochází k poklesu drtící síly a ke vzrůstu dráhy. Získané výsledky korespondují se závěry diskuse č.5.2

Ze studia vlivu rychlosti předzatížení vyplývá (schéma č.8), že s rostoucí rychlostí předzatížení se zvyšuje drtící síla, snižuje se dráha a zároveň se mnohonásobně zvyšuje počáteční hodnota záznamu.

Schéma č.7 : Vliv rychlosti cyklu na záznam destrukčního procesu

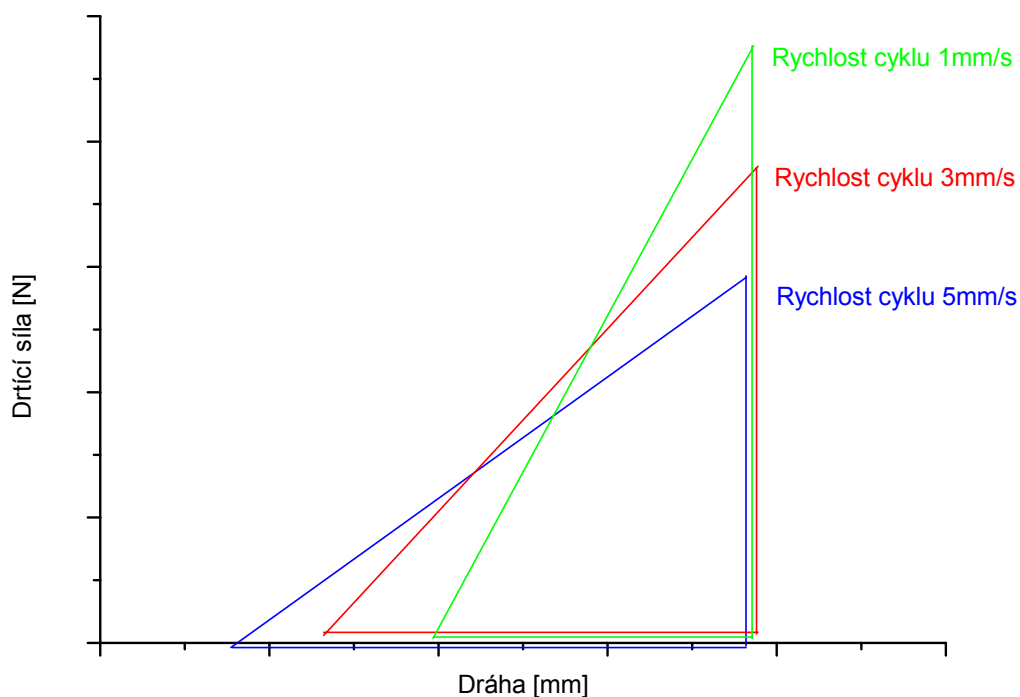
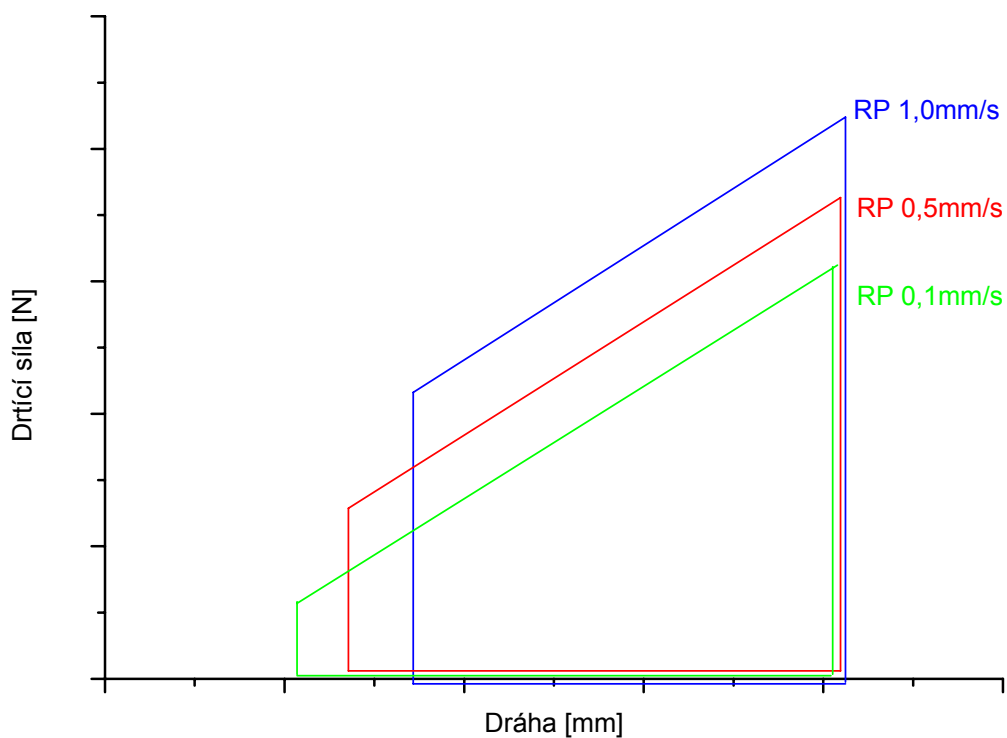


Schéma č.8 : Vliv rychlosti předzatížení na záznam destrukčního procesu



5.5 Vliv poklesu síly na parametry destrukčního procesu

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 6 a grafech 19 až 22.

Hodnota poklesu síly nemá vliv na parametry destrukčního procesu, pouze na ukončení grafického záznamu měření.

6. Závěr

Z výsledků této práce je možno vyvodit tyto závěry:

Při vzrůstu rychlosti cyklu od 0,2 mm/s k 1,0 mm/s prudce klesají destrukční síla, dráha a destrukční energie. Při dalším zvyšování rychlosti cyklu nad 1,0 mm/s dochází pouze k pozvolným změnám. Z daného důvodu se jeví jako optimální rychlost cyklu 1,0 mm/s.

Při vzrůstu předzatížení u záznamu bez vynulování se destrukční síla nemění, dráha se snižuje, drtící energie se snižuje pouze v počátku děje.

Při vzrůstu předzatížení u záznamu s vynulováním v rozsahu od 0,01N až 0,1N se drtící síla i dráha markantně snižují, v oblasti od 0,1N do 5,0N se drtící síla a dráha nemění.

Při zvyšování rychlosti předzatížení se zvyšuje drtící síla a zkracuje dráha. Zároveň se mnohonásobně zvyšuje počátek záznamu, což má nepříznivý vliv na výpočet destrukční energie.

Hodnota poklesu síly nemá vliv na parametry destrukčního procesu.

Pro měření mechanické odolnosti tablet na trhacím lisu T1-FRO 50 metodou diferenčního záznamu jsou vhodné tyto parametry :

Předzatížení	1,0N
Rychlost předzatížení	0,1mm/s
Rychlost cyklu	1,0mm/s
Bez vynulování	

7. Literatura

- 1 . ČESKÝ LÉKOPIS 2005, 1.díl, Praha, Grada Publishing, 2005, s. 880
- 2 . CHALABALA, M., et al.: Technologie léků, 2. ed., Praha, Galén, 2001, s. 239
- 3 . SCHMIDT, J., ZESSIN, G.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 23, 1977, s. 527
- 4 . FERRERO, C., et al.: Int. J. Pharm., 147, 1997, s. 11
- 5 . KIBBE, A. H.: Handbook of pharmaceutical excipients, London, Pharmaceutical Press, 2000
- 6 . KUENTZ, M., LEUENBERGER, H.: J. Pharm. Sci., 88, 1999, s. 174
- 7 . NUNH, P.: Naturstoffchemie., 2. vyd., Stuttgart, 1990
- 8 . REIN, H.: Deutsch. Apot. Ztg., 137, 1997, s. 770
- 9 . SEPTISTAB ST 200, Starch for direct compression, 3.9., SEPIC, Divison industriedivison cosmetique-pharmacie, Paris Cedex 1989 (firemní leták bez dalších údajů)
- 10 . AKAZAWA, T.: R.I.L.E.M. Bull., 16, 1953, s. 11. In: ALDERBORN, G., NYSTRÖM, CH.: Pharmaceutic Powder Compaction Technology, New York, Marcel Dekker, 1995, s. 189 - 190
- 11 . SUCKER, H., FUCHS, P., SPEISER, P.: Pharmaceutische Technologie, 2.vyd., Stuttgart-New York, Georg Thieme Verlag, 1991
- 12 . PAPANIMITRION, E., EFENTAKIS, M., CHOULIS, N.H.: Int. J. Pharm., 86, 1992, s. 131
- 13 . BAUER, K.H., FRÖMMING, K.H., FÜHRER, C.: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6. vyd., Stuttgart, Veb verlang Volk und Gesundheit, 1999
- 14 . FIEDLER, H.P.: Lexikon der Hilfsstoffe, 4.vyd., Aulendorf, Editio Cantor, 1971
- 15 . ČESKÝ LÉKOPIS 2005, 2.díl, Praha, Grada Publishing, 2005, s. 1156
- 16 . SALLAM, E., et al.: Drug Dev. Ind. Pharm., 24, 1998, s. 501
- 17 . BAUER, K.H., et al.: Überzogene Arzneiformen, Stuttgart, 1988
- 18 . MÜLLER, R.H., HILDEBRAND, G.E.: Pharmazeutische Technologie : Moderne Arzneiformen, 2.vyd., Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1998