

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

# **Stanovení lisovatelnosti mikrokrystalických celulos**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Školitel: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Děkuji Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc., vedoucímu diplomové práce za odborné vedení, četné rady, trpělivost a čas, který mi věnoval.

Dále chci také poděkovat mé rodině a přátelům za podporu a trpělivost během mého studia. Zvláště pak mé přítelkyni, že mi vždy byla oporou.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

---

Coufal Libor

# Obsah

<b>1. Úvod .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Teoretická část .....</b>	<b>6</b>
2.1. Tablety a jejich rozdělení.....	6
2.2. Pomocné látky, charakterizace mikrokrystalických celulos a dalších látek studovaných v práci .....	9
2.3. Výroba tablet, faktory ovlivňující pevnost tablet .....	18
2.4. Hodnocení jakosti, kinetika drcení tablet .....	20
2.5. Úkol práce.....	23
<b>3. Experimentální část .....</b>	<b>24</b>
3.1. Použité suroviny .....	24
3.2. Použité přístroje a zařízení.....	25
3.3. Postup práce.....	26
3.3.1. Příprava tablet na lisu T1 FRO 50 .....	26
3.3.2. Měření mechanické odolnosti tablet na přístroji T1 FRO 50 .....	26
3.3.3. Parametry drtícího procesu .....	27
<b>4. Tabulky a grafy .....</b>	<b>30</b>
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	30
4.2. Tabulky .....	31
4.3. Grafy .....	40
<b>5. Diskuse .....</b>	<b>50</b>
5.1. Vztah mezi drtící silou a lisovací silou .....	50
5.2. Vztah mezi lisovací silou a lisovacím tlakem.....	50
5.3. Vliv lisovací síly na drtící sílu, radiální pevnost a objemovou drtící sílu .....	50
5.4. Vliv typu pomocné látky na drtící sílu a radiální pevnost .....	51
5.5. Hodnocení destrukčního procesu pomocí parametrů destrukčního procesu ..	52
<b>6. Závěr .....</b>	<b>53</b>
<b>7. Literatura .....</b>	<b>54</b>
<b>8. Souhrn.....</b>	<b>56</b>

# 1. Úvod

Tablety jsou velmi rozšířenou a v praxi používanou lékovou formou. Vyznačují se řadou výhodných vlastností. Do tablet lze zpracovat téměř všechny tuhé léčivé látky, zajišťují přesné dávkování, stabilitu obsažené léčivé látky, mají dobrou biologickou dostupnost, snadnou aplikaci, umožňují prolongaci účinku a maskovat nepříjemnou chuť a zápach léčivých látek.

Tablety musí splňovat určitá jakostní kritéria. Pro praxi mají velký význam zkoušky ke stanovení mechanické odolnosti. Vypovídají o chování tablet při obalování, plnění do obalů a při transportu a skladování. Jednou z nich je zkouška pevnosti tablet, při které se zjišťuje odolnost tablety proti rozdrčení. Při lékopisném stanovení pevnosti se měří síla, při které tableta praskne. Ta je pak porovnávána s rozmezím sil uvedeným v podnikové normě výrobce.

Pro výzkum v oblasti farmaceutické technologie je ale hodnocení pevnosti tablet jen pomocí drtící síly nedostačující. Často je potřeba porovnávat tablety s různými rozměry a složením. Proto je snaha hodnotit pevnost tablet i jinými parametry.

V práci se zabývám vlivem typu pomocné látky na parametry drcení, jako je drtící síla, radiální pevnost a objemová drtící síla. Dále hodnocením destrukčního procesu pomocí parametrů kinetiky, jako je dráha trnu, destrukční energie, destrukční energie násobená hodnotou přídatného členu  $2/\pi Dh$ , objemová destrukční energie, destrukční energie dělená hmotností tablety. A také vztahy mezi jednotlivými parametry.

Cílem práce je charakterizovat pět různých pomocných látek pomocí nových parametrů mechanické odolnosti tablet.

## 2. Teoretická část

### 2.1. Tablety a jejich rozdělení

Léčivým přípravkem je látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat. Za léčivý přípravek se rovněž považuje látka nebo kombinace látek, které lze podat lidem nebo zvířatům, a to buď za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy.<sup>1</sup>

Existují v různých lékových formách, z nich často používanou jsou tablety. Své oblíbenosti vděčí vlastnostem, kterými disponují. Do formy tablet lze transformovat prakticky všechny tuhé léčivé látky, umožňují přesné dávkování, biologická dostupnost léčiva je velmi dobrá, jsou dlouhodobě stálé díky nízkému obsahu vlhkosti a lze je využít k výrobě tablet s řízeným uvolňováním léčiva. Jsou hodně rozšířeny i přes některé nevýhody. Léčivo se totiž stává dostupným až po rozpadu tablet, což způsobuje poněkud opožděný nástup účinku oproti perorálním roztokům a suspenzím, nemohou se užívat při poruchách trávicího traktu a aplikace dětem a starým lidem je někdy problémová. Jejich podávání ale nevyžaduje školený personál a pacienti je rádi přijímají.<sup>2,3</sup>

Jejich název je odvozen od latinského slova *tabuletta* (destička, tabulka), což se vztahuje ke tvaru tohoto léku. Název *compressi* (komprimáty) souvisí se slovem *comprimere*, česky slisovat, a tedy s jeho technologií, a je výstižnější.<sup>2</sup>

Tablety jsou tuhé, pevné, tvarově určité výlisky z práškovitých nebo granulovaných léčivých a pomocných látek (tabletoviny), disperzního systému plynné fáze (vzduchu) ve fázi tuhé, ve kterém obsah vzduchu (pórovitost) může být velmi malý. Částice jsou tvořeny jednou nebo více léčivými látkami s pomocnými látkami nebo bez nich. Léčivá látka (aktivní složka, účinná látka, léčivo) způsobují účinek léčivého přípravku, zatímco látky pomocné (*excipiens*) jsou v použitém množství bez vlastního léčebného účinku.<sup>1, 2, 4, 5</sup>

Některé tablety se polykají celé, některé se žvýkají, některé se před podáním rozpouštějí nebo dispergují ve vodě (povaha předléku) a některé se ponechají v ústech, kde se z nich uvolňuje léčivá látka.<sup>5</sup> Jsou i tablety k rektálnímu či vaginálnímu užití.<sup>2</sup>

Tablety mohou mít různý tvar, který určuje razidlo. Obvykle jsou válcovitého tvaru, ploché nebo čočkovité, méně často se vyrábějí tablety jiných tvarů, např. čtverce, trojúhelníky, kosočtverce. Ploché tablety mají rovné nebo zkosené hrany (fazety), často jsou opatřeny půlicí ryskou nebo křížem, pro snadnější dávkování a z identifikačních důvodů mají někdy nápis nebo značku. Čočkovité tablety mají vypouklé základny, slouží většinou jako meziprodukt pro výrobu obalených tablet (jádra).<sup>2,5</sup>

### ➤ Rozdělení

Tablety lze rozdělit podle místa aplikace na tablety:

- orální a perorální
- rektální
- vaginální.<sup>3,5</sup>

#### 1. Orální nebo perorální aplikace

- Neobalené tablety (Tabulettae non obductae) - jsou to jednovrstevné nebo vícevrstevné tablety s různým složením.<sup>3,5</sup>
- Obalené tablety (Tabulettae obductae, obalované tablety, dražé, potahované tablety) - jsou tvořené jádry pokrytými jednou vrstvou (potahované, filmem potažené) nebo více vrstvami (dražované nebo s nalisovaným obalem) ze směsi různých látek.<sup>3,5</sup>
- Šumivé tablety (Tabulettae effervescentes) - obsahují 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.<sup>2,3,5</sup>
- Tablety pro přípravu roztoku ( Tabulettae pro solutione, rozpustné tablety) - jsou určeny k rozpuštění ve vodě před podáním. Vzniklý roztok může slabě opalizovat v závislosti na vlastnostech pomocných látek použitých při výrobě tablet.<sup>3,5</sup>
- Tablety pro přípravu disperze (Tabulettae pro dispersione) - před podáním se dispergují ve vodě za vzniku homogenní disperze.<sup>3,5</sup>
- Perorální tablety dispergovatelné v ústech (Tabulettae perorales pro dispersione) - jsou to tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím.<sup>5</sup>

- Tablety s řízeným uvolňováním (Tabulettae cum liberatione modificata, tablety s modifikovanou liberací, retardované tablety, retardety) - jsou připravené pomocí vybraných pomocných látek nebo vybraných postupů použitých tak, aby se dosáhlo vhodné rychlosti, místa nebo času uvolňování účinné látky (látek).<sup>3,5</sup>
- Enterosolventní tablety (Tabulettae enterosolventes, acidorezistentní tablety) - je to druh tablet s řízeným uvolňováním, odolných vůči žaludeční tekutině a uvolňujících léčivou látku (léčivé látky) ve střevní tekutině. Mají acidorezistentní obal.<sup>3,5</sup>
- Orální tablety (Tabulettae orales, tablety působící v dutině ústní) - jsou určeny k pomalému nebo rychlému uvolňování léčivé látky (látek) s místním nebo systémovým účinkem, vstřebávané v určité části úst.<sup>2,3,5</sup>

Mezi orální tablety patří sublingvální a bukální tablety, žvýkací tablety, léčivé žvýkací gumy, pastilky a lyofilizované tablety.<sup>3,5</sup>

- Sublingvální tablety a bukální tablety (Tabulettae sublinguales et tabulettae buccales) - Sublingvální tablety jsou určeny k podání pod jazyk, musí se rychle rozpadat, rozpouštět a uvolňovat léčivou látku, aby nástup účinku byl co nejkratší. Bukální tablety jsou určeny do lícní dutiny, obsahují léčivé látky s pomalou absorpcí sliznicí dutiny ústní.<sup>2</sup>
- Žvýkací tablety (Tabulettae manducabiles) - jsou určeny ke žvýkání. Mohou obsahovat systémově působící léčiva, protože se vstřebávají sliznicí dutiny ústní i v gastrointestinálním traktu, kam se dostávají rozpuštěná ve slinách.<sup>2,3</sup>
- Léčivé žvýkací gumy (Gummi manducabile medicinale, masticabilia gummis medicata) - jsou určeny ke žvýkání, při kterém se uvolňuje léčivá látka, nikoli k polykání. Mají místní nebo systémový účinek.<sup>2,5</sup>
- Pastilky (Pastilli) - jsou určeny k cucání, obvykle k dosažení místního účinku v ústní dutině a ústní části hltanu.<sup>3,5</sup>
- Lyofilizované tablety - jsou to rychlorozpustné lyofilizáty ve formě tablet. Připravují se lyofilizací roztoku obsahujícího ve vodě rozpuštěnou léčivou látku a látku vytvářející porézní skelet lyofilizátu (mannitol) v primárním obalu.<sup>3</sup>

## 2. Vaginální aplikace

- Vaginální tablety (Tabulettae vaginales) - jsou to pevné, tvarově určité jednodávkové přípravky. Při rozpouštění mohou tvořit pěnu.<sup>2,3,5</sup>



### 3. Rektální aplikace

- Prášky a tablety pro rektální roztoky a suspenze (Pulveres et tabulettae rectales pro solutionibus et suspensionibus) - jsou přípravky, které se rozpouštějí nebo dispergují ve vodě těsně před podáním. Mohou obsahovat pomocné látky k usnadnění rozpouštění nebo dispergace nebo k zabránění shlukování částic.<sup>3,5</sup>

## **2.2. Pomocné látky, charakterizace mikrokrystalických celulos a dalších látek studovaných v práci**

Léčivé látky samotné bez jakýchkoli přísad se v terapii používají jen výjimečně. Prakticky vždy je lék různě složitým systémem léčivých a pomocných látek.<sup>2</sup>

Pomocnými látkami se rozumějí látky, které jsou v použitém množství bez vlastního léčebného účinku a umožňují nebo usnadňují výrobu, přípravu a uchovávání léčivých přípravků nebo jejich podávání; příznivě ovlivňují farmakokinetické vlastnosti léčivých látek obsažených v léčivých přípravcích.<sup>1</sup> Ovlivňují biologickou dostupnost léčiva, mají vliv na stabilitu léku a na smyslové vjemy při jeho podávání.<sup>2</sup>

Složení a forma léku musí vlastní aplikaci umožňovat a maximálně zjednodušovat, aby v důsledku nízkého aplikačního komfortu nedocházelo ke snížení compliance pacienta. Spolu s estetickou úrovní, formou i obalem léku přímo souvisí s mírou podílu placebového efektu na celkovém účinku léku. Tyto faktory nejsou zanedbatelné ani z komerčního hlediska. Role pomocných látek v léku není v žádném případě okrajová nebo opominutelná. Jejich racionální volba a konečná podoba léčivého přípravku má značný vliv na úlohu léku v terapeutickém procesu. Každý pokrok v této oblasti je tedy cenný.<sup>2</sup>

Pomocné látky jsou chemické suroviny potřebné k výrobě nebo přípravě léků, které jsou buď jejich součástí, nebo které se uplatní v technologickém procesu, ale nejsou obsaženy v konečném přípravku, tzv. technické pomocné látky, např. rozpouštědla, chemická činidla. Musí mít definované složení chemické nebo známé fyzikální vlastnosti, které zaručují standardní technologickou použitelnost, a musí být

kompatibilní se všemi složkami léku. Nesmějí tedy reagovat s léčivými i s ostatními pomocnými látkami, ani měnit fyzikální vlastnosti směsi.<sup>2</sup>

Pomocnými látkami tablet mohou být plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovadla, kluzné látky, látky modifikující uvolňování léčiv v trávicím traktu, barviva schválená oprávněnou autoritou a chuťové a aromatické přísady.<sup>5</sup>

- Plniva

Tablety by měly být co nejmenší, protože se tak snáze polykají, musí ale mít určitý objem a hmotnost, aby se s nimi dalo manipulovat. Plniva doplňují objem léčivé látky na technologicky potřebnou hmotnost tablety. Mají vliv na fázi formování, ovlivňují lisovatelnost, vnitřní strukturu výlisku, výsledné vlastnosti tablet, hlavně jejich pevnost a rozpad, a také na osud léčiva v organismu po aplikaci.<sup>2,3</sup>

Mohou se rozdělit na látky anorganické, např. hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát či bezvodý, fosforečnan vápenatý a síran vápenatý, a na látky organické, které mají další podskupiny. Jednou z nich jsou monosacharidy, jako je dextrosa, manitol a sorbitol. Další podskupinou jsou disacharidy se zástupci sacharosa a laktosa. A do třetí podskupiny patří jednak deriváty škrobu, např. nativní škrob kukuřičný, rýžový, bramborový, pšeničný a škrob pregelatinizovaný. A jednak deriváty celulosy, z nichž se jako plnivo používá celuloza amorfnní a mikrokrystalická.<sup>2,3</sup>

- Pojiva

Přidávají se do granulátů a tablet ke zvýšení pojivových vlastností částic léčivých a pomocných látek. Mezi částicemi a na povrchu vytvářejí tenký film (polymery) nebo tvoří krystalické můstky (krystalické látky). Jejich kohezivní a adhezivní vlastnosti však nesmí bránit rozpadu tablet, rozpouštění léčivé látky a jejímu uvolňování. Do tabletoviny se přidávají buď jako roztok až gel, nebo jako tuhé látky, které se pak granulují prostřednictvím rozpouštědla.<sup>2,3</sup>

Jako pojiva se používá mikrokrystalická celuloza, z derivátů celulosy např. methylceluloza, hydroxypropylceluloza, hydroxypropylmethylceluloza, sodná sůl karmelosy (karboxymethyletheru celulosy). Dále povidon (polyvinylpyrrolidon),

škroby, želatina, sacharosa, glukosa, přírodní gelotvorné látky, jako je tragant, pektin, arabská klovatina apod.<sup>2,3</sup>

- Vlhčiva

Vlhčiva jsou rozpouštědla, ve kterých se rozpouštějí pojiva. Nejčastěji se používá voda a ethanol. Organická rozpouštědla dnes mají omezené použití.<sup>3</sup>

- Rozvolňovadla

Jsou to látky podporující rozpad tablet. Destrukce na jednotlivé částice léčivých a pomocných látek vytváří předpoklad pro rozpouštění, uvolňování a absorpci léčiva. Rozvolňovadla se k tabletovině přidávají buď před granulací, pak jsou přítomny intragranulárně, nebo až k suchému granulátu, a pak jsou přítomny extragranulárně. Při druhém způsobu přidání rozvolňovadla se tableta rozpadá rychleji a překrývá nepříznivý vliv kluzných látek hydrofobního charakteru na rozpad. Rozvolňovadla působí na základě schopnosti tvorby kapilárních kanálků, kterými do tablety proniká voda omezující fyzikální vazebné síly. Rozpad mohou způsobovat i penetračním mechanismem. Nebo jsou to látky bobtnající mechanicky podporující rozpad.<sup>2,3</sup>

K urychlení rozpadu se do tablet přidávají například škroby, mikrokrystalická celulóza, galaktomanany. Některé látky se v nezesítené formě používají jako pojiva a zesítené jako rozvolňovadla. Jedná se o sodnou sůl karboxymethyletheru škrobu, sodnou sůl karmelosy a zesítený povidon.<sup>2,3</sup>

Rozpadu a rozpouštění tablet napomáhají tenzidy a smáčedla (např. dodecylsulfát sodný), které ulehčují styk vody s tabletou, a látky reagující s kyselým žaludečním obsahem za uvolnění plynu (např. hydrogenuhličitan sodný).<sup>2,3</sup>

- Kluzné látky

Rozlišují se na klouzadla a mazadla (antiadhezivní látky) podle funkce, kterou zastávají, i když hranice mezi nimi není ostrá.<sup>2</sup>

Klouzadla se uplatňují při plnění matrice tabletovinou a v první fázi předlisování tabletoviny, protože vyplňují povrchové nerovnosti částic (zrn granulátu), jejich povrch

se stává hladším a snižuje se tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnou násypky, to přispívá k rovnoměrnému plnění a uspořádání částic granulátu v matici a tím k lepší hmotnostní stejnoměrnosti tablet.<sup>2,3</sup>

Nejužívanější je mastek (hydratovaný křemičitan hořečnatý), stearan hořečnatý, dále i kukuřičný škrob, křemičitan vápenatý a koloidní oxid křemičitý. Poslední zmiňovaný slouží jako adsorpční prostředek k vázání kapalin a tavenin, stabilizuje látky citlivé na vlhkost.<sup>2,3</sup>

Mazadla se projevují při lisování tabletoviny a při vysouvání tablety z matrice tím, že snižují tření mezi tabletou a stěnou matrice a zabraňují lepení tablet na stěnu matrice a plochy razidel. Mazadla hydrofobního charakteru způsobují prodloužení doby rozpadu a zpomalení rozpouštění, což jde částečně korigovat rozvolňovadly. Tyto látky také ovlivňují vazebné síly částic a výsledkem jsou méně pevné tablety. Přidávají se extragranulárně v koncentraci do 1 %. Při jejich nedostatku se totiž tablety při vysouvání často rozvrstvují, olupují a lámou.<sup>2,3</sup>

Mezi ve vodě nerozpustná mazadla patří stearan hořečnatý a vápenatý, kyselina stearová a vosky. Mazadla ve vodě rozpustná jsou méně účinná, jsou jimi např. laurylsíran sodný, benzoan sodný, chlorid sodný a polyethylenglykoly.<sup>2,3</sup>

- Filmotvorné látky

Tvoří stěnu potahovaných tablet, rozpuštěné nebo dispergované ve vlhčinu se nanášejí na jejich povrch. Do této skupiny pomocných látek patří hlavně akrylátové polymery, tzv. Eudagrity, a deriváty celulosy, dále také povidon.<sup>2,3</sup>

Pro obaly rozpustné v žaludeční šťávě se užívají polymethakryláty (Eudagrit® E), hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC), hydroxypropylcelulosa (HPC). Další estery celulosy použitelné na řízení uvolňování léčiv jsou acetát, acetátbutyrát, acetát propionát a ethylcelulosa.<sup>2,3</sup>

Acidorezistentní (enterosolventní, gastrozistentní) obaly mohou být tvořeny kopolymery kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (Eudagrit® L a S), octanem a ftalanem celulosy (CAP, celacefát), octanem a trimelitátem celulosy (CAT) nebo ftalátem hydroxypropylmethylcelulosy (HPMCP).<sup>2,3</sup>

- Chuťová a čichová korigencia

Korigovat lze pouze přirozený zápach a nepříjemnou chuť léčiv, nikoli rozkladných produktů. Jsou buď integrální součástí léku, nebo součástí vrstvy vytvořené na povrchu obalovaných tablet. Chuťová korigencia se nejvíce uplatňují v přípravcích pro děti.<sup>2</sup>

- Barviva

Barviva slouží jednak k úpravě estetického vzhledu léčivého přípravku, to je významné nejen z komerčního hlediska, ale podílí se i na placebo efektu. A jednak má informační funkci, kdy se barvou rozlišují vzhledem podobné léky s různou léčivou látkou nebo její koncentrací. To vede k zamezení záměn. Na druhou stranu barvením dochází k překrytí změn způsobených interakcemi se složkami tablet, proto je tendence nebarvit.<sup>2,3</sup>

Rozlišují se barviva anorganická a organická, přírodní a syntetická, transparentní a krycí, rozpustná a nerozpustná. Používají se syntetická organická barviva, např. azobarviva, xantanová, chinolinová, antrachinonová barviva, a pigmenty, např. uhličitan vápenatý, oxid železnatý.<sup>2,3</sup>

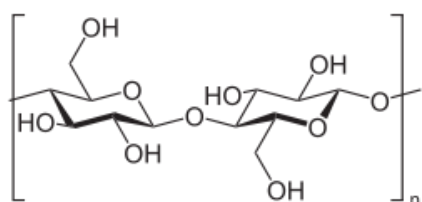
Do tablet se mohou přidávat ještě hygroskopické látky, které zamezují přesušení granulátu. Optimální vlhkost granulátu je mezi 4-8 %, při vysoké vlhkosti se tabletovina lepí na trny a při nízké je potřeba vysoký tlak pro lisování tablet. Používají se škroby, glycerol a propylenglykol.<sup>2,3</sup>

Dále se mohou přidávat adsorbenty, které umožňují zpracovat kapalné léčivo a zabraňují vzniku eutonik. Používá se koloidní oxid křemičitý.<sup>2</sup>

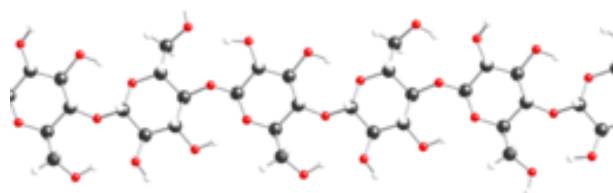
Antistatika se přidávají kvůli snížení elektrostatických sil na povrchu částic, hlavně při mísení prachů. Zlepší se tím jejich sypnost. Používá se např. koloidní oxid křemičitý a stearan hořečnatý.<sup>3</sup>

Blíže vám popíši látky, kterými se zabývá tato práce. Jedná se o dva typy mikrokrystalické celulosy – Avicel 102 a 200, hydroxyethylcelulosu, práškovanou laktosu a látku s označením PharmDry.

❖ **Mikrokrystalická celulosa** (Cellulosum microcristallinum, MCC)



Obr. č. 1: Struktura celulosy<sup>6</sup>



Obr. č. 2 : Trojrozměrné uspořádání celulosy<sup>6</sup>

Její sumární vzorec je  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , kde  $n \approx 220$ , molekulová hmotnost je přibližně 36 000.

Český lékopis udává kromě zkoušek totožnosti i zkoušky na čistotu, kde se hodnotí rozpustnost, hodnota pH (5,0 – 7,5), látky rozpustné v etheru ( $\leq 0,05$  %) a ve vodě ( $\leq 0,25$  %), škrob, těžké kovy, ztráta sušením ( $\leq 6$  %), síranový popel ( $\leq 0,1$  %) a mikrobiální znečištění ( $\leq 10^3$  živých aerobních mikroorganismů, z toho  $\leq 10^2$  hub, v gramu). V Evropském lékopise (PhEur 2005) se liší hodnota ztráty sušením ( $\leq 7$  %) a navíc má zkoušku vodivosti.<sup>5,7,8</sup>

Mikrokrystalická celulosa je čištěná, částečně depolymerizovaná celulosa připravená působením minerálních kyselin na alfa-celulosu, získanou jako buničinu z vláknitého rostlinného materiálu. Je to bílý nebo téměř bílý jemný nebo zrnitý prášek, bez chuti a zápachu. Je prakticky nerozpustná ve vodě, v acetonu, v ethanolu, v toluenu, ve zředěných kyselinách a v roztoku hydroxidu sodného (50 g/l). Její skutečná hustota je 1,512 – 1,668 g/cm<sup>3</sup>, teplota tání 260 – 270°C. Je inkompatibilní se silně oxidujícími činidly. Uchovává se v uzavřených obalech na suchém a chladném místě.<sup>3,5,8,9</sup>

Primární částice jsou anisometrické, mají tvar jehliček, dlouhých do 1000 nm a širokých desítky nm. Díky odpudivým silám je jejich orientace ve vodě ve struktuře trojrozměrného „lešení“, částice nesedimentují a zvyšuje se tak viskozita roztoku. Při míchání dochází k zániku uspořádání a snižuje se tím viskozita. Jsou to tixotropní

soustavy. Aglomeráty primárních částic jsou porézní kulovité struktury o velikosti 20 až 200  $\mu\text{m}$ , s obsahem vlhkosti většinou do 5 % (w/w).<sup>9</sup>

Změny podmínek hydrolýzy, rozměňování a sušení umožňují vznik více typů mikrokrystalické celulosy s rozdíly ve velikosti částic, obsahu vody, zdánlivé hustotě a tokových vlastnostech. Nejužívanějším druhem je mikrokrystalická celulosa s firemním názvem Avicel.<sup>2,3,8,10</sup> V práci se zabývám typem 102 a 200.

Avicel PH 102 má částice o velikosti 100  $\mu\text{m}$  a obsahuje 5 % vlhkosti. Jeho specifický povrch je 1,21 – 1,30  $\text{m}^2/\text{g}$ . Používá se pro přímé lisování a při vlhké granulaci pro zlepšení lisovatelnosti stejně jako Avicel PH 101, oproti kterému má ale větší částice, a proto je vhodnější pro lisování velmi jemných prachů. Spolu s hydroxypropylcelulosou se používá pro výrobu pomalu se rozpadajících tablet do dutiny ústní.<sup>2,3,8,10</sup>

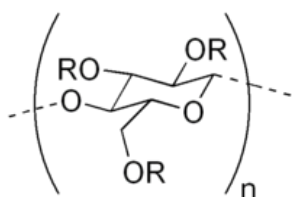
Avicel PH 200 má relativně kulovité částice o velikosti 200  $\mu\text{m}$  a obsahuje 5 % vlhkosti. Jeho specifický povrch je 0,78 – 1,18  $\text{m}^2/\text{g}$ . Používají se především při přímém lisování a suché granulaci. Jeho výborná sypnost snižuje hmotnostní variabilitu získaných tablet na minimum. Vznikající výlisky mají vysokou pevnost a krátkou dobu rozpadu.<sup>2,3,8,10</sup>

Avicel je vyráběn jednak pro farmacii a potravinářství a jednak pro technické použití. V technologii je mikrokrystalická celulosa široce užívaná. Pro svou zhušťovací schopnost, a protože vytváří pevné výlisky, je nejčastější pomocnou látkou pro přímé lisování tablet. Uplatňuje se jako plnivo i jako pojivo v koncentraci 20 – 90 %, mikrokrystalická celulosa patří mezi suchá pojiva. Do tablet se přidává i pro urychlení rozpadu v koncentraci 5 – 15 %, umožňuje totiž kapilární průnik vody do tablety a uvolňuje vodíkové vazby mezi celulosovými krystaly. Lze ji použít i jako antiadhezivní přísadu v koncentraci 5 – 15 % nebo jako adsorbent.<sup>2,3,8,11,12,13</sup>

Mikrokrystalická celulosa je netoxická a nedráždivá látka. Má nízký toxický potenciál, protože se systémově nevstřebává. Při velkém příjmu může mít laxativní účinek, což je nepravděpodobné při používání celulosy jako pomocné látky při formulaci tablet.<sup>2,8,14</sup>

Při zacházení s mikrokrystalickou celulosou nejsou potřeba žádná speciální opatření. V závislosti na okolnostech a množství látky, se kterou se pracuje, je doporučeno užít rukavice, ochranu očí a protiprachovou masku.<sup>8</sup>

### ❖ Hydroxyethylcelulosa (HEC)



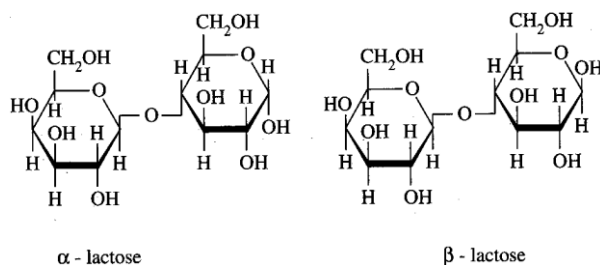
R = H or CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

Obr. č. 3: Struktura hydroxyethylcelulosity<sup>6</sup>

Jeho sumární vzorec i molekulová hmotnost je variabilní v závislosti na stupni substituce.

Jedná se o částečně o-2-hydroxyethylovaný derivát celulosy. Je rozpustná ve vodě, rychleji v horké, za tvorby koloidního roztoku. Při koncentracích 10 – 15 % tvoří roztíratelné gely. Na zvýšení viskozity suspenzí stačí malé množství. Používá se do očních kapek a jako pojivo a pomocná látka při obalování tablet.<sup>2,9</sup>

### ❖ Laktosa monohdrát, práškovaná (Lactosum monohydricum, mléčný cukr)<sup>2,5</sup>



Obr. č. 4: Struktura laktosy<sup>3</sup>

Její sumární vzorec je C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>.H<sub>2</sub>O, molekulová hmotnost je 360,31.

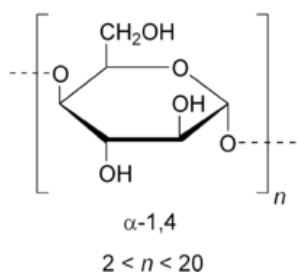
Je to disacharid získaný z kravského mléka, chemicky monohdrát O-β-D-galaktopyranosyl-(1→4)-α-D-glukopyranosy (složena z glukosových a galaktosových jednotek). Mohou být upraveny jeho fyzikální vlastnosti a může obsahovat různé podíly amorfni laktosy. Jedná se o bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. Je snadno, ale pomalu rozpustná ve vodě, prakticky nerozpustná v lihu 96%.<sup>3,5</sup>



Český lékopis udává kromě zkoušek totožnosti i zkoušky na čistotu, kde se hodnotí vzhled roztoku, kyselě nebo zásaditě reagující látky, specifická optická otáčivost (+54,4 až +55,9, počítáno na bezvodou látku), absorbance, těžké kovy, voda (4,5 % až 5,5 %), síranový popel ( $\leq 0,1$  %) a mikrobiální znečištění ( $\leq 10^2$  živých aerobních mikroorganismů v gramu).<sup>5</sup>

Je často používaným plnivem pro vlhkou granulaci, v kombinaci s mikrokrystalickou celulosou je vhodná pro přímé lisování. Tablety mají vyšší pevnost, dobře se rozpadají a léčivo se rychle uvolňuje. Granulací monohydrátu vzniká aglomerovaná laktosa, má kulovitý tvar a tak i lepší tokové a pojivové vlastnosti.<sup>2,3</sup>

❖ PharmDry – **maltodextrin** (Maltodextrinum)



Obr. č. 5: Struktura maltodextrinu<sup>6</sup>

Jeho sumární vzorec je  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , molekulová hmotnost je variabilní.

Je to směs glukosy, disacharidů a polysacharidů získaná částečnou hydrolyzou škrobu. Stupeň hydrolyzy, vyjádřený jako glukosový ekvivalent (DE), je nejvýše 20 a neliší se o více než 2 DE jednotky od hodnoty uvedené v označení na obalu. Maltodextrin je bílý nebo téměř bílý slabě hygroskopický prášek nebo granule. Je snadno rozpustný ve vodě.<sup>5</sup>

Český lékopis udává kromě zkoušek totožnosti i zkoušky na čistotu, kde se hodnotí hodnota pH (4,0 – 7,0), oxid siřičitý ( $\leq 20$   $\mu\text{g/g}$ ), těžké kovy, ztráta sušením ( $\leq 6$  %), síranový popel ( $\leq 0,5$  %), glukózový ekvivalent a mikrobiální znečištění ( $\leq 10^3$  živých aerobních mikroorganismů, z toho  $\leq 10^2$  hub, v gramu).<sup>5</sup>

Používá se jako plnivo a pojivo tablet.<sup>9</sup>

### 2.3. Výroba tablet, faktory ovlivňující pevnost tablet

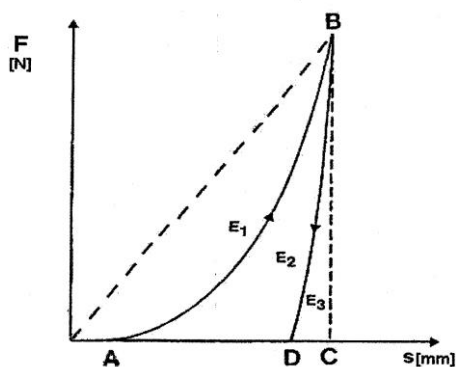
Tablety se vyrábějí lisováním stejných objemů částic nebo shluků částic vyrobených granulačními metodami. Buď se ke granulátu, připraveného vlhkou či suchou granulací, přidávají kluzné látky a rozvolňovadla, nebo se smíchávají přímo léčivé látky, plniva, suchá pojiva, kluzné látky a rozvolňovadla. Vzniká tabletovina, která se formuje v tabletovacích lisech, a to je rozhodující proces ve výrobě tablet. Druhý z uvedených způsobů se nazývá přímé lisování, což je metoda, která se v dnešní době upřednostňuje. Pro lisování se používá lis výstředníkový nebo rotorový.<sup>2,3,5</sup>

Při lisování dochází ke změnám, které lze rozdělit na čtyři stádia. Jsou ale jen teoretická, jelikož lisované směsi nejsou jednotné a při působení tlaku se chovají různě. Některé se vůbec nedoformují, jen se uspořádají, jiné se deformují jen elasticky, další se drtí, deformují se plasticky. Navíc na materiál nepůsobí jen síla přenášená razidly, ale i interpartikulární tření částic i tření na stěně matrice.<sup>2,3</sup>

V počátečním stádiu je tabletovina volně nasypána do matrice. Ve stádiu zhutnění, kdy začíná působit tlak, dochází ke změnám prostorového uspořádání částic, vyplňují se interpartikulární prostory a zmenšuje se vzdálenost mezi nimi. Ve stádiu elastické (vratné) deformace už částice nemohou ustupovat působící síle, zmenšují se intrapartikulární prostory a ve výlisku vzniká napětí úměrné lisovatelnosti dané látky. Po překonání hranice elasticity je stádium plastické deformace, které je charakterizované trvalými (ireverzibilními) změnami a fixací tvaru tablety.<sup>2,3</sup>

Lisovatelnost tabletoviny je ovlivněna tvarem krystalů (lepší je kubický), velikostí částic (optimální je 0,25-0,30 mm), porozitou (nesmí být příliš velká, ale určitá musí být zachována kvůli rozpadu), teplotou tání léčivé látky (nesmí být příliš nízká, aby se nelepila při lisování na trny) a vlhkostí (při vysoké se tabletovina lepí a při nízké dochází k víčkování tablet).<sup>2,3</sup>

Lisovací proces se nejčastěji hodnotí na základě záznamu síla – dráha pomocí energií lisování, při konstantní rychlosti lisování. Na obr. č. 6 je znázorněna závislost lisovací síly (F) na dráze (s), kde skutečný záznam je znázorněn plnou čarou a pomocné linie jsou čárkovaně.<sup>3</sup>



Obr. č. 6 : Závislost lisovací síly na dráze trnu<sup>3</sup>

Při vstupu horního trnu do matrice tlak plynule vzrůstá, po dosažení maxima, po vytvoření výlisku, rychle klesá k výchozí hodnotě.<sup>2</sup>

Energie předlisování  $E_1$ , která byla vynaložena na tření, je rovna ploše A-B. Energie akumulovaná v tabletě  $E_2$ , která se spotřebovala na vlastní tvorbu tablety, odpovídá ploše určené body A-B-D. Energie uvolněná z tablety po vyliisování  $E_3$  je dána plochou D-B-C. Celkově vynaložená energie je rovna součtu všech tří energií.<sup>3</sup>

Při výrobě, balení, skladování a distribuci tablet se používá vhodných způsobů k zajištění jejich mikrobiální čistoty; příslušná doporučení jsou uvedena v Českém lékopise ve stati Mikrobiologická jakost léčivých přípravků.<sup>5</sup>

Při výrobě tablet se zajistí vhodná mechanická pevnost, aby se při manipulaci nebo při dalším zpracování nedrobily a nelámaly.<sup>5</sup> Pevnost je u některých materiálů časově závislá,<sup>15,16</sup> také bylo zjištěno, že existuje přímá korelace mezi destrukční energií a logaritmem počtu namáhání tablety.<sup>15,17</sup>

Na pevnost má vliv pórovitost, která souvisí s použitým lisovacím tlakem. Na povrchu tablety v blízkosti pohybujících se trnů jsou místa značného zhuštění a části uvnitř tablety jsou méně pevné. Při poruše tablety proto dochází k jejímu víčkování.<sup>2</sup>

Aby nedocházelo k tomuto jevu, přidávají se kluzné látky, které redukuje rozdíl tlaku mezi horním a dolním trnem.<sup>2,18</sup> Pro dosažení větší pevnosti tablet je v některých případech lepší přidat směs kluzných látek místo použití jen jedné z nich. Příkladem může být směs plastického polyethylenglykolu a křehkého fosforečnanu vápenatého v poměru 80:20.<sup>19</sup>

U některých pomocných látek je pevnost závislá i na rychlosti lisování, např. u mikrokrytalické celulosy.<sup>2</sup> Pevnost tablet klesá se vzrůstající rychlostí lisování.<sup>18</sup>

## 2.4. Hodnocení jakosti, kinetika drcení tablet

U tablet se provádí hodnocení biologické – zkouška rozpadavosti a disoluce, hodnocení mechanické – oděr a pevnost tablet, hodnocení hmotnostní a objemové stejnoměrnosti. Dále se stanovuje obsah účinné látky. Další zkoušky, jako je stanovení popele, vlhkosti a pórovitosti, nejsou v českém lékopise uvedeny.<sup>2,5</sup>

### 1. Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek

Rozpadavost se posuzuje současně u 6 tablet, eventuelně 3 tablet, vložených do trubice spolu s diskem, který udržuje tablety trvale pod hladinou. Trubice jsou zakončeny sítím a vykonávají svislý pohyb rychlostí 28 – 32 zdvihů/min v nádobě se zkušební tekutinou (voda, umělé žaludeční či střevní šťávy, tlumivé roztoky) o teplotě 37°C. Tablety se musí rozpadnout do 15 minut. Enterosolventní tablety se nesmí do 2 hodin rozpadnout v roztoku kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l, po přendání do tlumivého fosforečnanového roztoku o pH 6,8 se musí rozpadnout do 60 minut.<sup>2,3,5</sup>

Šumivé tablety se musí rozpustit do 5 minut ve 200 ml vody při 15 – 25°C.

Vaginální tablety se pokládají na horní děrovaný disk pokrytý souvislou tenkou vrstvou vody teplé 37°C. Nádoba se přikryje skleněnou deskou, aby se dosáhlo požadované vlhkosti. Tablety se musí rozpadnout do 30 minut.<sup>2,3,5</sup>

### 2. Zkouška disoluce pevných lékových forem

Na zkoušku disoluce jsou tři různé přístroje – s míchadlem, s košíčkem a s průtokovou celou.<sup>2,3,5</sup>

Přístroj tvoří válcovitá nádoba s kulatým dnem, přikrytá víkem a vyplněná zpravidla 900 – 1000 ml disoluční tekutiny o teplotě 37°C. Její pohyb zajišťuje lopatkové míchadlo v případě přístroje s míchadlem, kdy je tableta na dně nádoby. U přístroje s košíčkem vykonává rotační pohyb košíček, ve kterém je umístěna tableta. V přístroji s celou je tableta uchycena v zařízení, kterým protéká kapalina.<sup>2,3,5</sup>

Ve stanovených intervalech nebo jednorázově se odebírají vzorky disoluční kapaliny a stanovuje se množství uvolněné léčivé látky, které se vyjadřuje v procentech.<sup>2,3,5</sup>

### 3. Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem

Při stanovování se jednotlivě zváží 20 náhodně vybraných tablet a určí se průměrná hmotnost. Pouze dvě jednotlivé hmotnosti se mohou lišit od povolené odchylky. Ta se řídí hmotností tablet: tablety do 80 mg mají povolenou odchylku  $\pm 10\%$ , tablety mezi 80 mg a 250 mg mají  $\pm 7,5\%$  a tablety nad 250 mg mají limit  $\pm 5\%$ . Žádná jednotlivě stanovená hmotnost se nesmí lišit o více než dvojnásobek této odchylky.<sup>2,3,5</sup>

### 4. Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem

Stanovuje se obsah léčivé látky v 10 náhodně vybraných tabletách. Od průměrné hodnoty se obsah může lišit v rozmezí 85 – 115 %. Pokud se obsah u nejvýše jedné tablety liší o 15 – 25 %, provede se stanovení u dalších 20 tablet, kdy žádná další tableta nesmí mít větší odchylku obsahu než 15 %. Tato zkouška je důležitá u tablet s velmi nízkým obsahem léčivé látky.<sup>2,3,5</sup>

### 5. Oděr neobalených tablet

Oděr tablet se provádí v bubínku s přepážkou, do kterého se umístí 20 tablet (do 0,65 g/ks) nebo 10 tablet (nad 0,65 g/ks). Při otáčení bubínku kolem vodorovné osy padají tablety z přepážky na dno nádoby a mechanicky se namáhají. Po 100 otáčkách nemá hmotnostní úbytek způsobený oděrem převyšovat 1%.<sup>2,3,5</sup>

### 6. Pevnost tablet

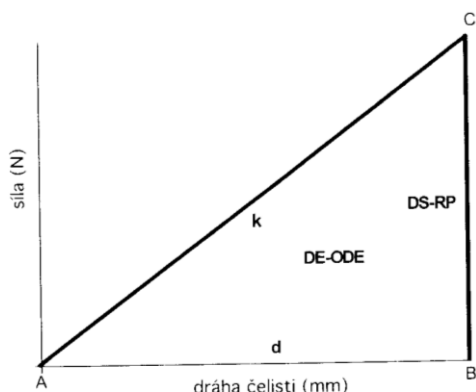
Touto zkouškou se zjišťuje odolnost tablet proti rozdrčení. Tableta se umístí mezi dvě čelisti, z nichž se jedna pohybuje směrem ke druhé, až dojde k rozlomení tablety. Měří se destrukční síla  $F$  vyjádřená v newtonech. Zkouška se provádí s 10 tabletami.<sup>2,3,5</sup>

Na potřebný tlak má vliv velikost tablet, proto se u tablet používá pevnost v tlaku.  $RP = 2DS/\pi dh$ , kde RP je radiální pevnost, DS je drtící síla, d je průměr a h výška tablety.<sup>2,3</sup>

Pevnost tablet v tlaku se dá vyjádřit i vztahem zahrnujícím pórovitost:  $T_s = 2DS/\pi dh(1-P)$ , kde  $T_s$  je pevnost, DS je drtící síla, d je průměr tablety a h její výška a P je pórovitost.<sup>2</sup>

Ačkoli mohou mít tablety z různých materiálů stejnou pevnost, mohou se výrazně lišit energií potřebnou k rozdrčení tablety<sup>20</sup>, proto je nutné hodnotit pevnost více parametry.

Mechanická odolnost tablet se také dá hodnotit za záznamu síla – dráha, který se získává v průběhu drtícího procesu. Záznam je uveden na obr. č. 7.<sup>21,22,23,24</sup>



Obr. č. 7 : Záznam síla – dráha drtícího procesu<sup>21</sup>

Dráha čelisti d (mm) je základní zjišťovanou veličinou. Začátek dráhy je dán kontaktem čelistí přístroje s tabletou (bod A) a konec rozdrčením tablety (bod B). Parametr d vyjadřuje pružnost, resp. elasticitu tablety. Další veličinou je drtící síla DS (N), která je dána vzdáleností bodů B a C. Směrnice úsečky A - C je rychlostní konstanta k ( $\text{kN}\cdot\text{m}^{-1}$ ) drtícího procesu. Důležitým parametrem drtícího procesu je také deformační energie DE (mJ), ta je dána plochou vymezenou body A, B a C. Pro možnost porovnávat tablety s různým průměrem a výškou se používá parametr objemová deformační energie ODE ( $\text{MJ}\cdot\text{m}^{-3}$ ), která je vztažena na objem tablety a lze ji vyjádřit vztahem:  $ODE = DE/V$ , kde DE je drtící energie a V je objem tablety.<sup>21,22</sup>

Tyto parametry se dají využít při výpočtu energetických bilancí formování a destrukce tablet. Lze sledovat vliv použitých pomocných látek, charakteru mechanického namáhání tablet na jejich pevnost.<sup>17,21,22</sup>

## 2.5. Úkol práce

Tato práce se zabývá problematikou kinetiky drcení tablet, pro jejich hodnocení byly studovány tablety připravených z pěti různých látek. Pracovní úkol je možné rozdělit na několik částí:

1. Zjištění závislosti drtící síly na lisovací síle.
2. Zjištění vztahu mezi lisovací silou a lisovacím tlakem.
3. Zjištění vlivu lisovací síly na drtící sílu, radiální pevnost a objemovou drtící sílu.
4. Zjištění vlivu typu pomocné látky na drtící sílu a radiální pevnost.
5. Hodnocení kinetiky pomocí parametrů destrukčního procesu.

### **3. Experimentální část**

#### **3.1. Použité suroviny**

Mikrokrystalická celulóza Avicel PH-102 (dále jen Avicel 102)

Šarže: 6610260938

Výrobce: JRS Pharma, Německo

Mikrokrystalická celulóza Avicel PH-200 (dále jen Avicel 200)

Šarže: M921C

Výrobce: FMC Europe N.V., Belgie

Hydroxyethylcelulóza Natrosol 250 (dále jen HEC)

Šarže: CO251

Výrobce: Herkules Inc., USA

Lactosum monohydricum 200, powder (dále jen práškovaná laktosa)

Šarže: L0622A4172

Výrobce: Meggle GmbH, Německo

PharmDry 01985 (dále jen PharmDry)

Maltodextrin (USP 29/NF 24 Ph.Eur.V)

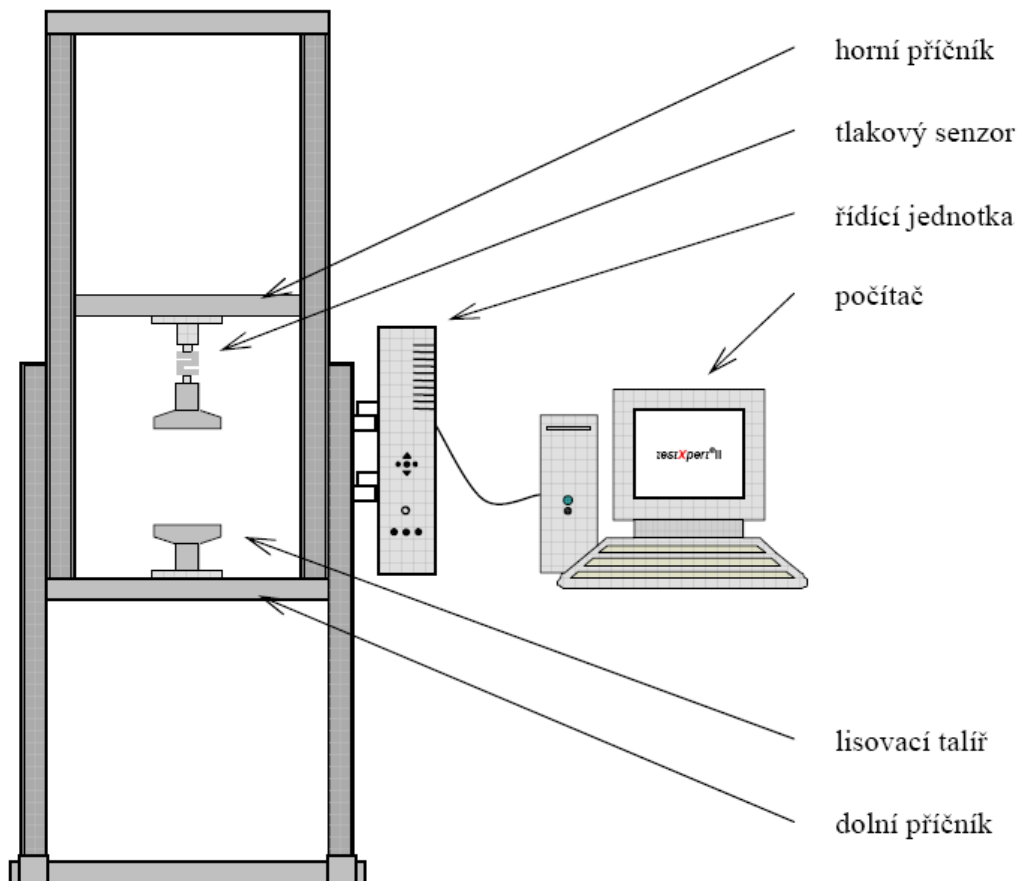
Šarže: No. HK 1406

Výrobce: Cargill, Belgie



### 3.2. Použité přístroje a zařízení

- Přístroj pro zkoušení materiálů v tahu a tlaku T1 – FRO 50, Zwick GmbH & Corp., Ulm, SRN



- Lisovací přípravek Adamus HT, Štětín, Polsko
- Číselníkový úchylkoměr Mitutoyo 543-681 B, Mitutoyo Corp., Kawasaki, Japonsko
- Analytické váhy AND HR – 120, Japonsko

### **3.3. Postup práce**

#### **3.3.1. Příprava tablet na lisu T1 FRO 50**

V diplomové práci se zabývám měřením pěti látek (Avicel 102, Avicel 200, HEC, práškováná laktosa, PharmDry), které byly lisovány při jedenácti tlacích. Pro každý tlak bylo naváženo 10 vzorků dané látky o průměrné hmotnosti 500 mg. To znamená 110 vzorků pro jednu látku. Následně byly tabletovány na lisu za níže uvedených podmínek.

Podmínky lisování: Předzatížení: 2N

Rychlost předzatížení: 2mm/s

Rychlost cyklu: 2mm/s

Lisovací tlaky: 1, 2, 3, 4, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20 kN

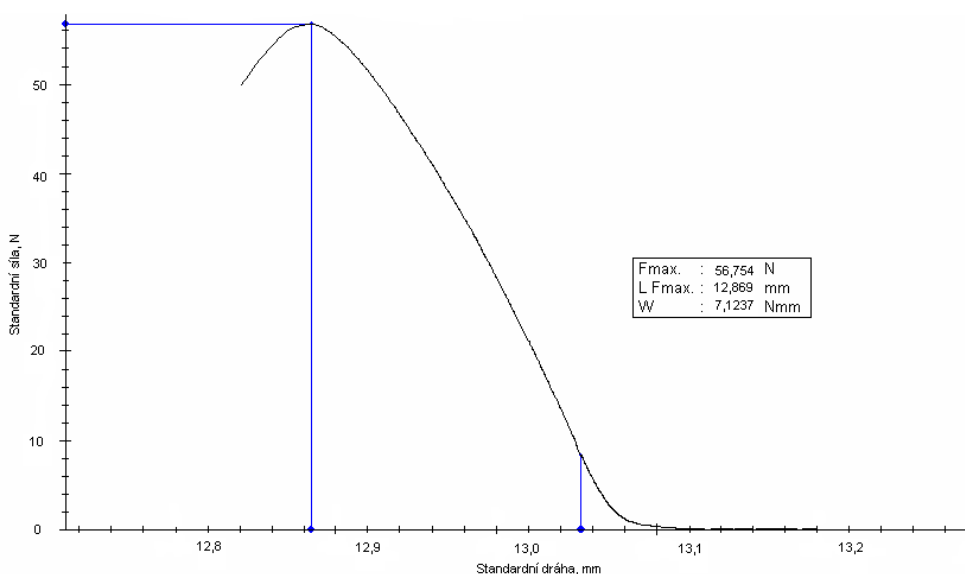
Do matrice uložené v plášti byl zasunut dolní lisovací trn, který byl poté fixován zajišťovací částí. Následovalo nasypání tabletoviny do matrice a po mírném sklepaní byl zasunut horní lisovací trn. Takto připravená matrice se vložila mezi čelisti lisu T1 – FRO 50. Dále byly nastaveny podmínky lisovacích parametrů v počítači a lis byl spuštěn. Horní čelist se pohybovala směrem dolů ke spodní čelisti. V okamžiku dosažení požadované lisovací síly bylo automaticky ukončeno lisování a horní čelist se začala vzdalovat od dolní čelisti. Po vyjmutí matrice z lisu a odstranění zajišťovací části bylo možné tabletu tlakem na horní trn vysunout. Vzniklé tablety byly o průměru 13 mm. Tyto tablety se nechaly 24 hodin stát.

#### **3.3.2. Měření mechanické odolnosti tablet na přístroji T1 FRO 50**

U takto připravených tablet byly změřeny jejich parametry – výška a průměr. Poté byly drceny na lisu za níže uvedených podmínek.

Podmínky drcení: Předzatížení: 4N  
Rychlost předzatížení: 0,01mm/s  
Rychlost cyklu: 5N/s

Tablety byly postupně vkládány radiálně mezi drtící čelisti přístroje. Následovalo měření, kde se horní čelist pomalu přibližovala k dolní čelisti danou rychlostí, dokud nedošlo ke kontaktu s tabletou a k dosažení hodnoty předzatížení. Poté začal vlastní drtící proces. Po prasknutí tablety se horní čelist začala automaticky vracet do svého výchozího bodu. Vše bylo řízeno počítačem, který nám poskytl grafický průběh zkoušky a další údaje. A to drtící síla, dráha horního trnu při prasknutí tablety a drtící energie. Příklad grafického záznamu síla – dráha je na obrázku č. 8, kde  $F_{max}$  je síla, při níž tableta praskne,  $L F_{max}$  je poloha čelisti při prasknutí tablety a  $W$  je energie potřebná pro prasknutí tablety.



Obr. č. 8: Grafický záznam síla - dráha

### 3.3.3. Parametry drtícího procesu

Výsledkem měření mechanické odolnosti byl grafický záznam síla – dráha, ze kterého jsme přímo získali hodnoty drtící síly, dráhy trnu a drtící energie. Tyto hodnoty byly použity pro výpočty radiální pevnosti, objemové drtící síly, drtící energie

(dle Rees a Rue v práci z roku 1978), objemové drtící energie a hmotnostní drtící energie.

Parametrem pro popis vlastností tablety je drtící síla. Je to síla, při které dojde k prasknutí tablety. Využívá se při výpočtu radiální pevnosti, což je síla působící na tabletu přepočtená na výšku a průměr tablety. Radiální pevnost byla vypočítána dle následujícího vzorce:

$$RP = \frac{2DS}{\pi \cdot D \cdot h}$$

Kde RP je radiální pevnost (MPa)

DS je drtící síla (N)

D je průměr tablety (m)

h je výška tablety (m)

Objemová drtící síla je drtící síla vztažená na objem tablety při drcení (24 hodin po vylisování). Objemová drtící síla byla vypočítána dle následujícího vztahu:

$$ODS = \frac{DS}{V} = \frac{DS}{\pi \cdot r^2 \cdot h} = \frac{4}{\pi \cdot D^2 \cdot h} \cdot DS$$

Kde ODS je objemová drtící síla (mN/m<sup>3</sup>)

DS je drtící síla (N)

V je objem tablety (m<sup>3</sup>)

r je poloměr tablety (m)

h je výška tablety (m)

D je průměr tablety (m)

Energie potřebná k prasknutí tablety, jak ji definovali Rees a Rue ve své práci v roce 1978, byla vypočítána dle následujícího vzorce:

$$DE^* = \frac{2}{\pi \cdot D \cdot h} \int_0^{d_{\max}} DE$$

- Kde  $DE^*$  je energie potřebná k prasknutí tablety jak ji definovali Rees a Rue ve své práci v roce 1978 ( $J/m^2$ )  
 $D$  je průměr tablety (m)  
 $h$  je výška tablety (m)  
 $DE$  je energie potřebná k prasknutí tablety vypočtená integrací závislosti síla-dráha (J)

Objemová drtící energie je energie potřebná k prasknutí tablety vztažená na objem tablety. Tato objemová drtící energie byla vypočítána podle vztahu:

$$ODE = \frac{DE}{V} = \frac{DE}{\pi \cdot r^2 \cdot h} = \frac{4DE}{\pi \cdot D^2 \cdot h}$$

- Kde  $ODE$  je objemová drtící energie ( $kJ/m^3$ )  
 $DE$  je energie potřebná k prasknutí tablety (J)  
 $V$  je objem tablety ( $m^3$ )  
 $r$  je poloměr tablety (m)  
 $h$  je výška tablety (m)  
 $D$  je průměr tablety (m)

Posledním parametrem, se kterým bylo pracováno, je energie potřebná k prasknutí tablety vztažená na hmotnost tablety, jak byla definována v práci Pontiera a kolektivu. Hmotnostní drtící energie se vypočte dle vztahu:

$$DE_m = \frac{DE}{m} = \frac{1}{m} \cdot DE$$

- Kde  $DE_m$  je hmotnostní drtící energie ( $mJ/g$ )  
 $DE$  je energie potřebná k prasknutí tablety (J)  
 $m$  je hmotnost tablety (g)

## 4. Tabulky a grafy

### 4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

d	dráha trnu
D	průměr tablety
DE	drtící energie
DE*	drtící energie tak jak ji definovali Rees a Rue v roce 1978
DE <sub>m</sub>	hmotnostní drtící energie
DS	drtící síla
h	výška tablety
HEC	hydroxyethylcelulosa
LS	lisovací síla
LT	lisovací tlak
m	hmotnost tablety
n	nezjistitelné hodnoty
ODE	objemová drtící energie
ODS	objemová drtící síla
r	poloměr tablety
RP	radiální pevnost
V	objem tablety
s	směrodatná odchylka
x	průměrná hodnota

## 4.2. Tabulky

Tab. č. 1: Parametry drtícího procesu u tablet lisovaných z Avicelu 102

Avicel 102							
LS (kN)	LT (MPa)	DS (N)		RP (Mpa)		ODS (mN/m <sup>3</sup> )	
		x	s	x	s	x	s
1	7,534	14,000	1,424	0,119	0,000	0,018	0,000
2	15,068	34,078	1,352	0,342	0,001	0,052	0,000
3	22,603	59,040	2,668	0,655	0,001	0,100	0,000
4	30,137	85,785	4,585	1,030	0,002	0,158	0,000
5	37,671	112,585	4,421	1,443	0,005	0,221	0,001
7,5	56,506	191,542	10,304	2,753	0,008	0,422	0,001
10	75,342	246,375	12,381	3,796	0,015	0,581	0,002
12,5	94,177	297,338	11,579	4,812	0,017	0,738	0,003
15	113,013	352,002	10,361	5,930	0,022	0,910	0,004
17,5	131,848	402,873	13,546	7,029	0,027	1,079	0,004
20	150,684	439,903	12,965	7,849	0,022	1,205	0,003

Tab. č. 2: Parametry drtícího procesu u tablet lisovaných z Avicelu 200

Avicel 200							
LS (kN)	LT (MPa)	DS (N)		RP (Mpa)		ODS (mN/m <sup>3</sup> )	
		x	s	x	s	x	s
1	7,534	14,001	0,390	0,109	0,000	0,017	0,000
2	15,068	40,285	1,674	0,377	0,001	0,058	0,000
3	22,603	76,044	4,197	0,830	0,002	0,127	0,000
4	30,137	112,437	3,890	1,325	0,004	0,203	0,001
5	37,671	148,184	5,716	1,885	0,007	0,289	0,001
7,5	56,506	239,680	5,637	3,451	0,011	0,529	0,002
10	75,342	307,266	15,219	4,808	0,016	0,737	0,003
12,5	94,177	383,717	9,680	6,318	0,032	0,969	0,005
15	113,013	423,536	9,820	7,170	0,027	1,101	0,004
17,5	131,848	471,004	12,014	8,260	0,029	1,268	0,005
20	150,684	503,769	8,200	9,058	0,030	1,392	0,005

Tab. č. 3: Parametry drtícího procesu u tablet lisovaných z hydroxyethylcelulosity

HEC							
LS (kN)	LT (MPa)	DS (N)		RP (Mpa)		ODS (mN/m <sup>3</sup> )	
		x	s	x	s	x	s
1	7,534	n	n	n	n	n	n
2	15,068	n	n	n	n	n	n
3	22,603	16,676	1,143	0,191	0,000	0,029	0,000
4	30,137	25,374	1,766	0,310	0,001	0,047	0,000
5	37,671	36,314	1,379	0,467	0,002	0,071	0,000
7,5	56,506	54,320	5,319	0,757	0,004	0,116	0,001
10	75,342	62,198	2,139	0,896	0,002	0,138	0,000
12,5	94,177	70,380	2,824	1,031	0,003	0,159	0,001
15	113,013	74,887	2,474	1,115	0,004	0,172	0,001
17,5	131,848	77,411	3,632	1,153	0,003	0,177	0,001
20	150,684	80,647	2,559	1,212	0,004	0,187	0,001

Tab. č. 4: Parametry drtícího procesu u tablet lisovaných z práškované laktosy

laktosa práškovaná							
LS (kN)	LT (MPa)	DS (N)		RP (Mpa)		ODS (mN/m <sup>3</sup> )	
		x	s	x	s	x	s
1	7,534	n	n	n	n	n	n
2	15,068	n	n	n	n	n	n
3	22,603	n	n	n	n	n	n
4	30,137	n	n	n	n	n	n
5	37,671	15,250	1,379	0,233	0,001	0,036	0,000
7,5	56,506	20,232	2,733	0,321	0,001	0,049	0,000
10	75,342	33,168	2,405	0,541	0,003	0,083	0,001
12,5	94,177	39,371	4,705	0,669	0,005	0,101	0,001
15	113,013	51,873	6,085	0,881	0,003	0,135	0,001
17,5	131,848	57,529	5,718	0,990	0,004	0,151	0,001
20	150,684	65,593	8,379	1,141	0,005	0,174	0,001



Tab. č. 5: Parametry drtícího procesu u tablet lisovaných z látky s označením PharmDry

PharmDry							
LS (kN)	LT (MPa)	DS (N)		RP (Mpa)		ODS (mN/m <sup>3</sup> )	
		x	s	x	s	x	s
1	7,534	n	n	n	n	n	n
2	15,068	18,901	0,890	0,196	0,000	0,030	0,000
3	22,603	27,569	1,226	0,305	0,001	0,047	0,000
4	30,137	38,756	2,753	0,447	0,001	0,068	0,000
5	37,671	52,063	2,911	0,631	0,002	0,096	0,000
7,5	56,506	87,160	2,479	1,137	0,003	0,173	0,000
10	75,342	119,925	8,299	1,687	0,005	0,258	0,001
12,5	94,177	162,604	7,983	2,404	0,007	0,367	0,001
15	113,013	190,253	11,109	2,974	0,012	0,455	0,002
17,5	131,848	197,856	15,809	3,171	0,009	0,486	0,002
20	150,684	212,556	17,168	3,514	0,016	0,539	0,003

Tab. č. 6: Rovnice přímek níže uvedených závislostí pro tablety lisované z Avicelu 102

Závislost	Rovnice přímky	Korelační koeficient
DS na LS	$y = 23,3540x + 2,6655$	$R^2 = 0,9938$
RP na LS	$y = 0,4428x - 0,6952$	$R^2 = 0,9990$
ODS na LS	$y = 0,0680x - 0,1074$	$R^2 = 0,9991$
DS na LT	$y = 3099,80x + 2,6651$	$R^2 = 0,9938$
RP na LT	$y = 58,7700x - 0,6952$	$R^2 = 0,9990$
ODS na LT	$y = 9,0237x - 0,1074$	$R^2 = 0,9991$
d na LS	$y = 0,0077x + 0,2002$	$R^2 = 0,9629$
DE na LS	$y = 4,6207x - 7,0268$	$R^2 = 0,9979$
DE* na LS	$y = 0,0859x - 0,2405$	$R^2 = 0,9953$
ODE na LS	$y = 0,0132x - 0,0374$	$R^2 = 0,9948$
DE <sub>m</sub> na LS	$y = 9,2413x - 14,0540$	$R^2 = 0,9979$
d na LT	$y = 1,0166x + 0,2002$	$R^2 = 0,9629$
DE na LT	$y = 613,3000x - 7,0269$	$R^2 = 0,9979$
DE* na LT	$y = 11,4010x - 0,2405$	$R^2 = 0,9953$
ODE na LT	$y = 1,7535x - 0,0374$	$R^2 = 0,9948$
DE <sub>m</sub> na LT	$y = 1226,6000x - 14,0540$	$R^2 = 0,9979$

Tab. č. 7: Rovnice přímek níže uvedených závislostí pro tablety lisované z Avicelu 200

Závislost	Rovnice přímky	Korelační koeficient
DS na LS	$y = 26,8590x + 23,6290$	$R^2 = 0,9824$
RP na LS	$y = 0,5211x - 0,5775$	$R^2 = 0,9922$
ODS na LS	$y = 0,0800x - 0,0895$	$R^2 = 0,9924$
DS na LT	$y = 3565,00x + 23,6290$	$R^2 = 0,9824$
RP na LT	$y = 69,1660x - 0,5775$	$R^2 = 0,9922$
ODS na LT	$y = 10,6230x - 0,0895$	$R^2 = 0,9924$
d na LS	$y = 0,0107x + 0,1970$	$R^2 = 0,9438$
DE na LS	$y = 6,3226x - 9,7423$	$R^2 = 0,9932$
DE* na LS	$y = 0,1170x - 0,3098$	$R^2 = 0,9965$
ODE na LS	$y = 0,0180x - 0,0481$	$R^2 = 0,9968$
DEm na LS	$y = 12,6450x - 19,4840$	$R^2 = 0,9932$
d na LT	$y = 1,4223x + 0,1970$	$R^2 = 0,9438$
DE na LT	$y = 839,1800x - 9,7424$	$R^2 = 0,9932$
DE* na LT	$y = 15,5300x - 0,3098$	$R^2 = 0,9965$
ODE na LT	$y = 2,3884x - 0,0481$	$R^2 = 0,9968$
DEm na LT	$y = 1678,4000x - 19,4840$	$R^2 = 0,9932$

Tab. č. 8: Rovnice přímek níže uvedených závislostí pro tablety lisované z hydroxyethylcelulosy

Závislost	Rovnice přímky	Korelační koeficient
DS na LS	$y = 3,7263x + 19,2070$	$R^2 = 0,9020$
RP na LS	$y = 0,0614x + 0,1911$	$R^2 = 0,9147$
ODS na LS	$y = 0,0095x + 0,0285$	$R^2 = 0,9129$
DS na LT	$y = 494,59x + 19,2070$	$R^2 = 0,9020$
RP na LT	$y = 8,1521x + 0,1911$	$R^2 = 0,9147$
ODS na LT	$y = 1,2629x + 0,0285$	$R^2 = 0,9129$
d na LS	$y = 0,0051x + 0,1627$	$R^2 = 0,8926$
DE na LS	$y = 0,5751x + 1,5182$	$R^2 = 0,9004$
DE* na LS	$y = 0,0092x + 0,0118$	$R^2 = 0,9160$
ODE na LS	$y = 0,0014x + 0,0020$	$R^2 = 0,9101$
DEm na LS	$y = 1,1502x + 3,0363$	$R^2 = 0,9004$
d na LT	$y = 0,6764x + 0,1627$	$R^2 = 0,8926$
DE na LT	$y = 76,3310x + 1,5182$	$R^2 = 0,9004$
DE* na LT	$y = 1,2259x + 0,0118$	$R^2 = 0,9160$
ODE na LT	$y = 0,1872x + 0,0020$	$R^2 = 0,9101$
DEm na LT	$y = 152,6600x + 3,0363$	$R^2 = 0,9004$

Tab. č. 9: Rovnice přímek níže uvedených závislostí pro tablety lisované z práškové laktosy

Závislost	Rovnice přímky	Korelační koeficient
DS na LS	$y = 3,5717x - 3,9441$	$R^2 = 0,9870$
RP na LS	$y = 0,0639x - 0,1133$	$R^2 = 0,9895$
ODS na LS	$y = 0,0097x - 0,0170$	$R^2 = 0,9877$
DS na LT	$y = 474,06x - 3,9441$	$R^2 = 0,9870$
RP na LT	$y = 8,4840x - 0,1133$	$R^2 = 0,9895$
ODS na LT	$y = 1,2912x - 0,0170$	$R^2 = 0,9877$
d na LS	$y = 0,0018x + 0,0333$	$R^2 = 0,8969$
DE na LS	$y = 0,1236x - 0,2598$	$R^2 = 0,9734$
DE* na LS	$y = 0,0022x - 0,0060$	$R^2 = 0,9731$
ODE na LS	$y = 0,0004x - 0,0014$	$R^2 = 0,9242$
DEm na LS	$y = 0,2472x - 0,5196$	$R^2 = 0,9734$
d na LT	$y = 0,2336x + 0,0333$	$R^2 = 0,8969$
DE na LT	$y = 16,4070x - 0,2598$	$R^2 = 0,9734$
DE* na LT	$y = 0,2928x - 0,0060$	$R^2 = 0,9731$
ODE na LT	$y = 0,0501x - 0,0014$	$R^2 = 0,9242$
DEm na LT	$y = 32,8130x - 0,5196$	$R^2 = 0,9734$

Tab. č. 10: Rovnice přímek níže uvedených závislostí pro tablety lisované z látky s označením PharmDry

Závislost	Rovnice přímky	Korelační koeficient
DS na LS	$y = 12,6210x - 7,6874$	$R^2 = 0,9802$
RP na LS	$y = 0,2157x - 0,4244$	$R^2 = 0,9887$
ODS na LS	$y = 0,0330x - 0,0657$	$R^2 = 0,9889$
DS na LT	$y = 1675,20x - 7,6876$	$R^2 = 0,9802$
RP na LT	$y = 28,6310x - 0,4244$	$R^2 = 0,9887$
ODS na LT	$y = 4,3865x - 0,0657$	$R^2 = 0,9889$
d na LS	$y = 0,0022x + 0,1418$	$R^2 = 0,8826$
DE na LS	$y = 1,0568x - 0,5783$	$R^2 = 0,9316$
DE* na LS	$y = 0,0179x - 0,0333$	$R^2 = 0,9560$
ODE na LS	$y = 0,0027x - 0,0052$	$R^2 = 0,9582$
DEm na LS	$y = 2,1136x - 1,1567$	$R^2 = 0,9316$
d na LT	$y = 0,2893x + 0,1418$	$R^2 = 0,8826$
DE na LT	$y = 140,2600x - 0,5783$	$R^2 = 0,9316$
DE* na LT	$y = 2,3824x - 0,0333$	$R^2 = 0,9560$
ODE na LT	$y = 0,3643x - 0,0052$	$R^2 = 0,9582$
DEm na LT	$y = 280,5300x - 1,1568$	$R^2 = 0,9316$

Tab. č. 11: Hodnoty lisovací síly při dané hodnotě drtící síly, radiální pevnosti a objemové drtící síly

Látka	Metoda A	Metoda B	Metoda C
	LS při DS = 35 N	LS při RP = 0,6 MPa	LS při ODS = 0,1 mN/m <sup>3</sup>
	kN	kN	kN
Avicel 102	1,385	2,925	3,050
Avicel 200	0,423	1,708	2,369
HEC	4,238	6,660	7,526
Laktosa prášk.	10,904	11,163	12,062
PharmDry	3,382	4,749	5,021

Tab. č. 12: Hodnoty kinetických parametrů při DS = 35 N

Látka	d (mm)		DE (mJ)		DE* (J/m <sup>2</sup> )		ODE (kJ/m <sup>3</sup> )		DE <sub>m</sub> (mJ/g)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
Avicel 102	0,128	0,009	1,792	0,387	12,940	0,089	1,695	0,015	3,583	0,773
Avicel 200	0,053	0,004	-0,730	0,120	-8,002	0,031	-1,308	0,005	-1,459	0,239
HEC	0,105	0,011	2,938	0,283	36,522	0,114	5,714	0,020	5,877	0,566
Laktosa pr.	0,053	0,007	1,081	0,205	17,808	0,065	2,362	0,011	2,162	0,410
PharmDry	0,126	0,009	2,314	0,273	26,493	0,061	3,802	0,010	4,629	0,546

Tab. č. 13: Hodnoty kinetických parametrů při RP = 0,6 MPa

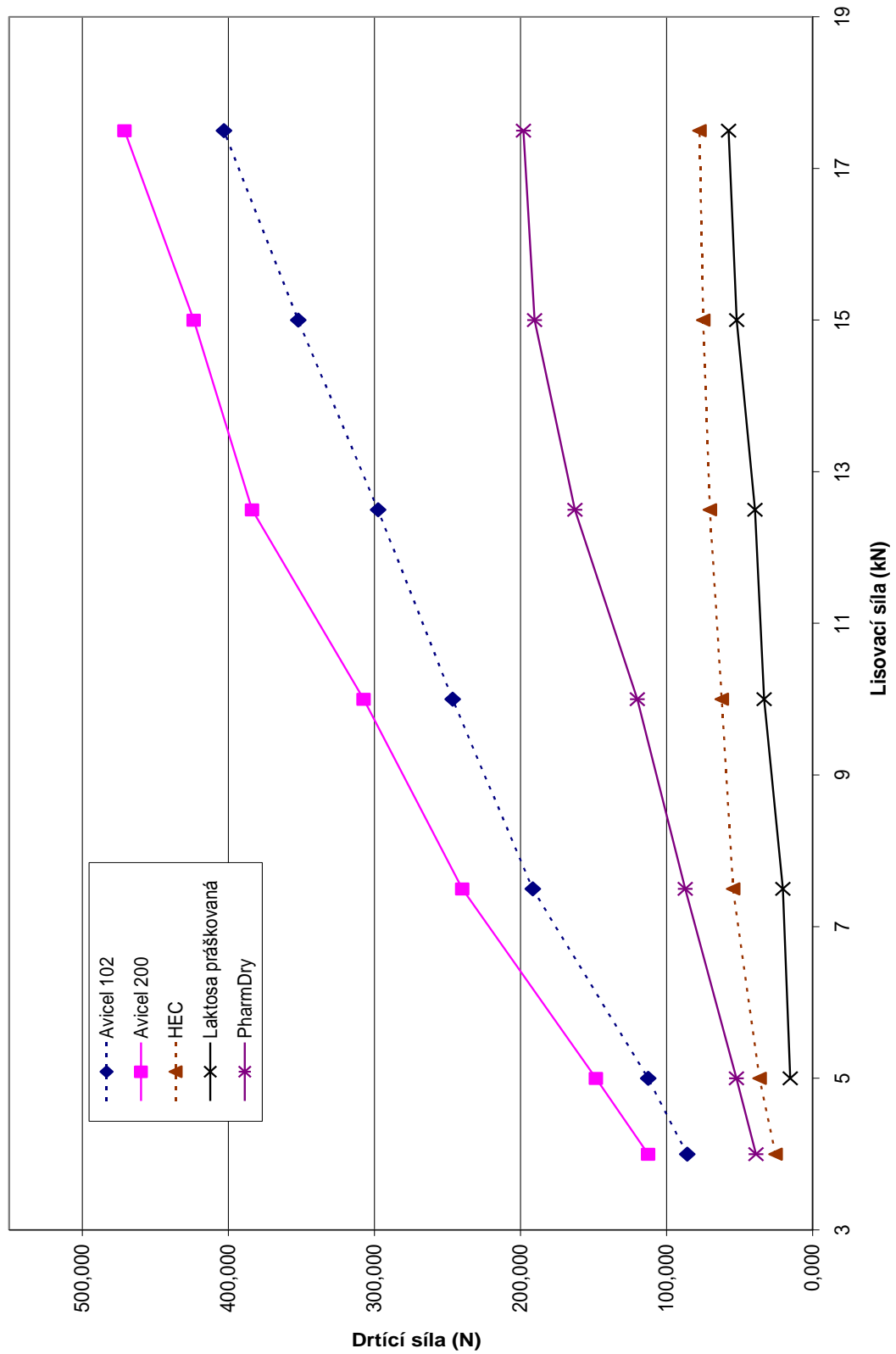
Látka	d (mm)		DE (mJ)		DE* (J/m <sup>2</sup> )		ODE (kJ/m <sup>3</sup> )		DE <sub>m</sub> (mJ/g)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
Avicel 102	0,132	0,009	7,294	0,387	80,700	0,089	12,475	0,015	14,588	0,773
Avicel 200	0,139	0,006	2,209	0,420	16,356	0,123	2,372	0,017	4,417	0,840
HEC	0,204	0,011	5,870	0,616	80,216	0,228	12,648	0,040	11,740	1,232
Laktosa pr.	0,054	0,007	1,104	0,205	18,326	0,065	2,465	0,011	2,207	0,410
PharmDry	0,143	0,009	3,788	0,360	45,459	0,089	7,173	0,015	7,576	0,720

Tab. č. 14: Hodnoty kinetických parametrů při ODS = 0,1 mN/m<sup>3</sup>

Látka	d (mm)		DE (mJ)		DE* (J/m <sup>2</sup> )		ODE (kJ/m <sup>3</sup> )		DE <sub>m</sub> (mJ/g)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
Avicel 102	0,133	0,009	7,741	0,387	86,200	0,089	13,350	0,015	15,481	0,773
Avicel 200	0,166	0,006	5,299	0,420	54,033	0,123	8,321	0,017	10,599	0,840
HEC	0,215	0,011	6,866	0,616	95,458	0,228	15,073	0,040	13,732	1,232
Laktosa pr.	0,055	0,007	1,183	0,205	20,124	0,065	2,825	0,011	2,364	0,410
PharmDry	0,146	0,006	4,115	0,343	50,099	0,180	7,661	0,030	8,229	0,687

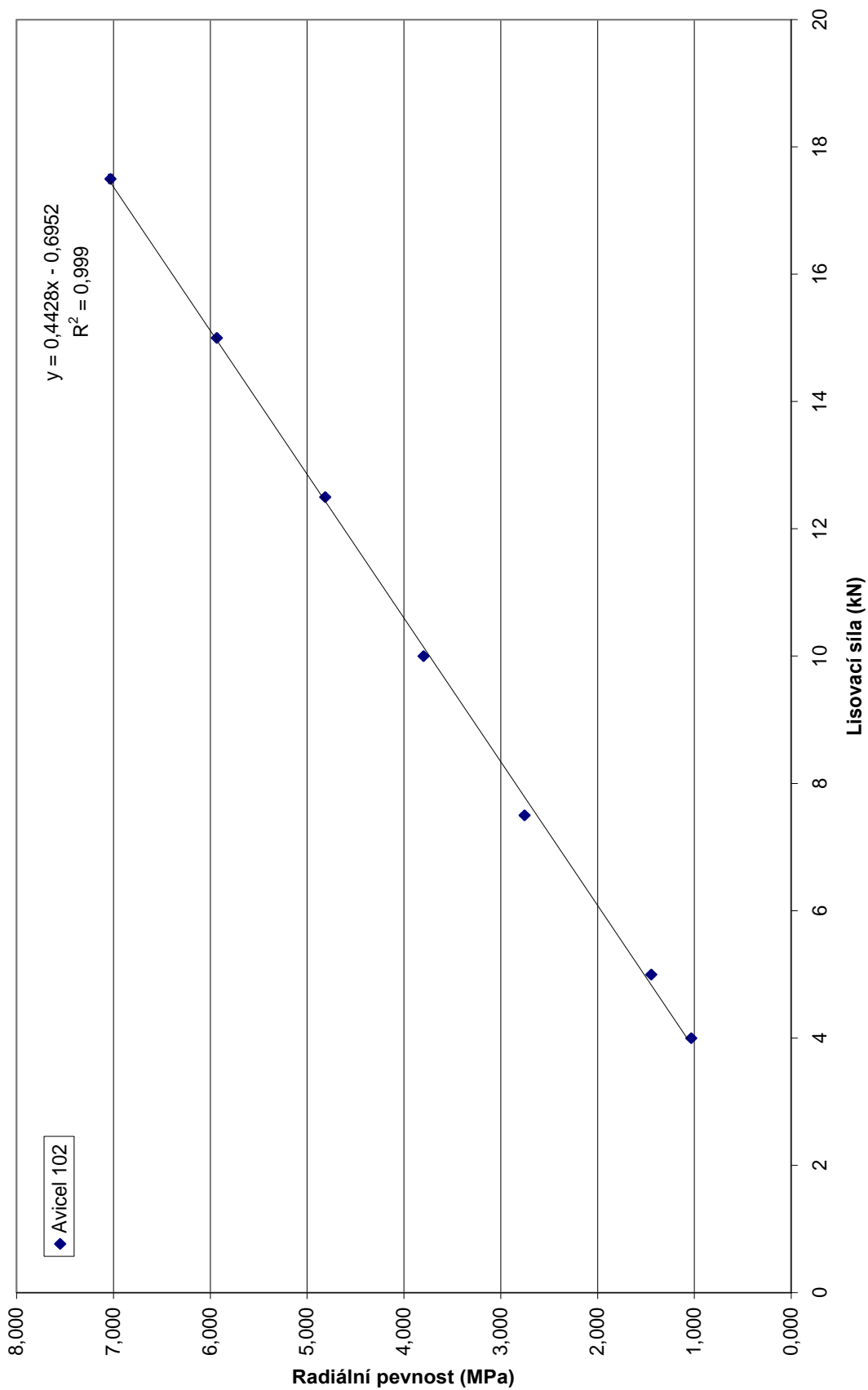
### 4.3. Grafy

Graf č. 1: Závislost drtící síly na lisovací síle

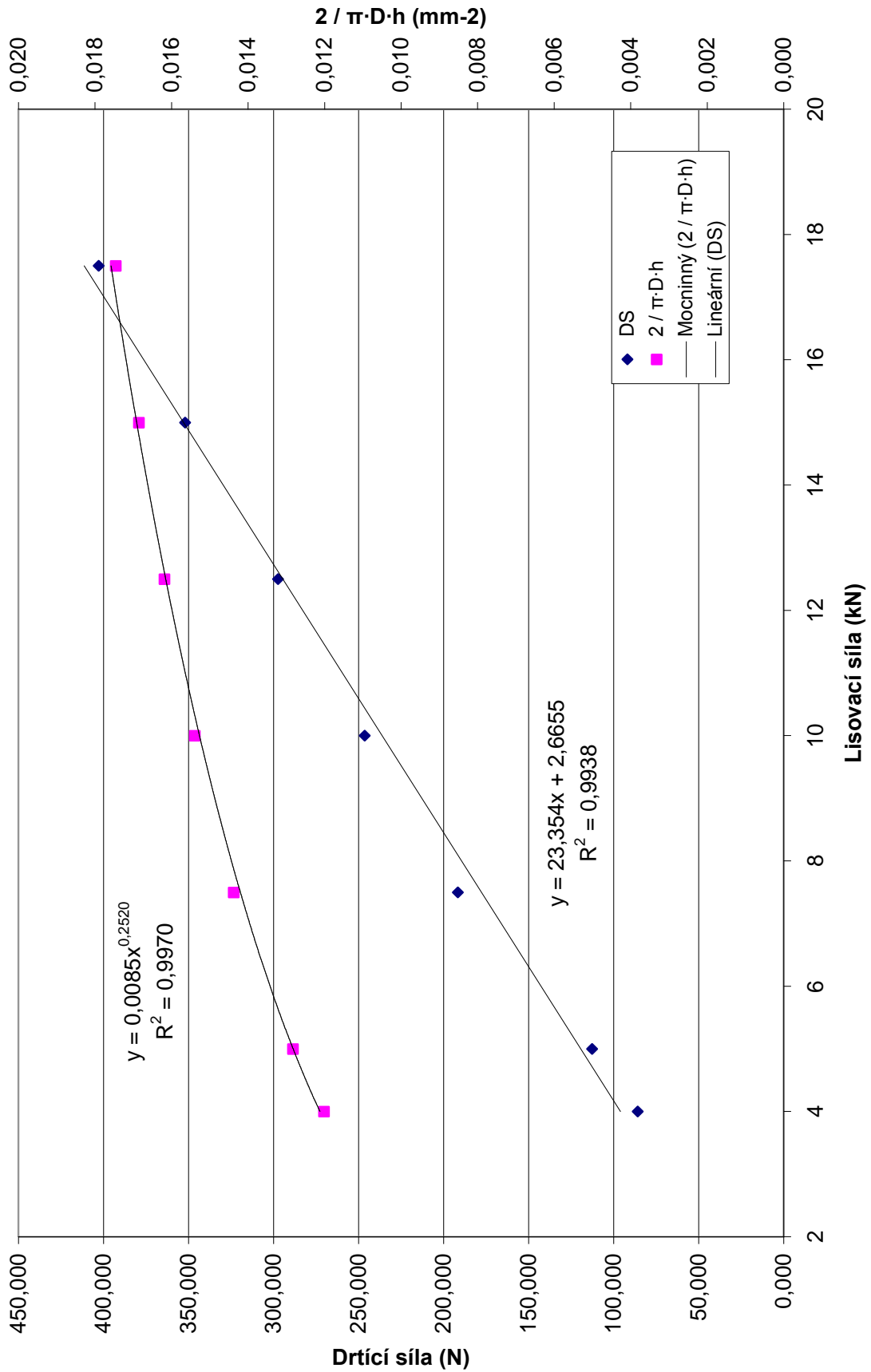




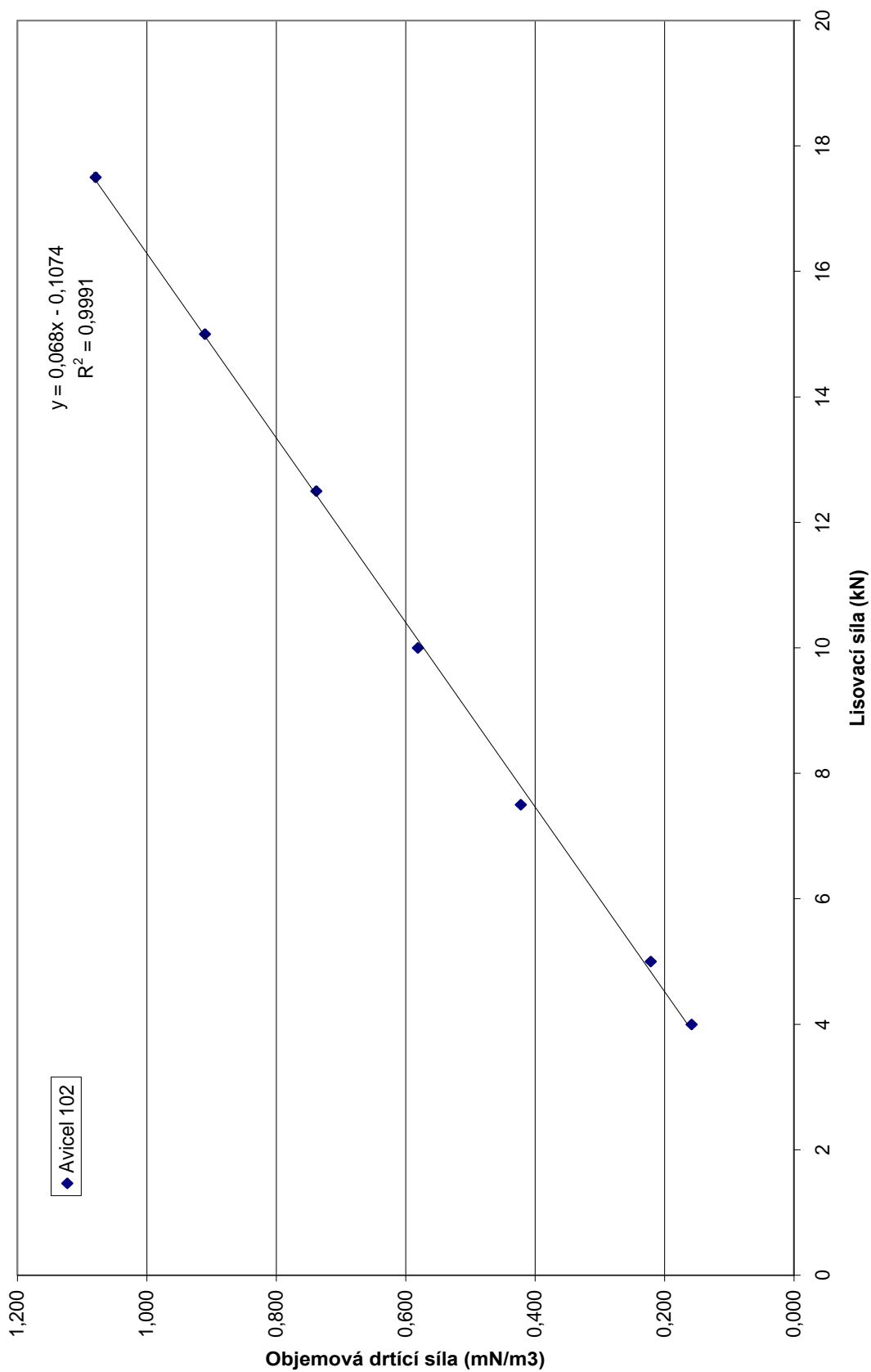
Graf č. 2: Závislost radiální pevnosti na lisovací síle pro Avicel 102



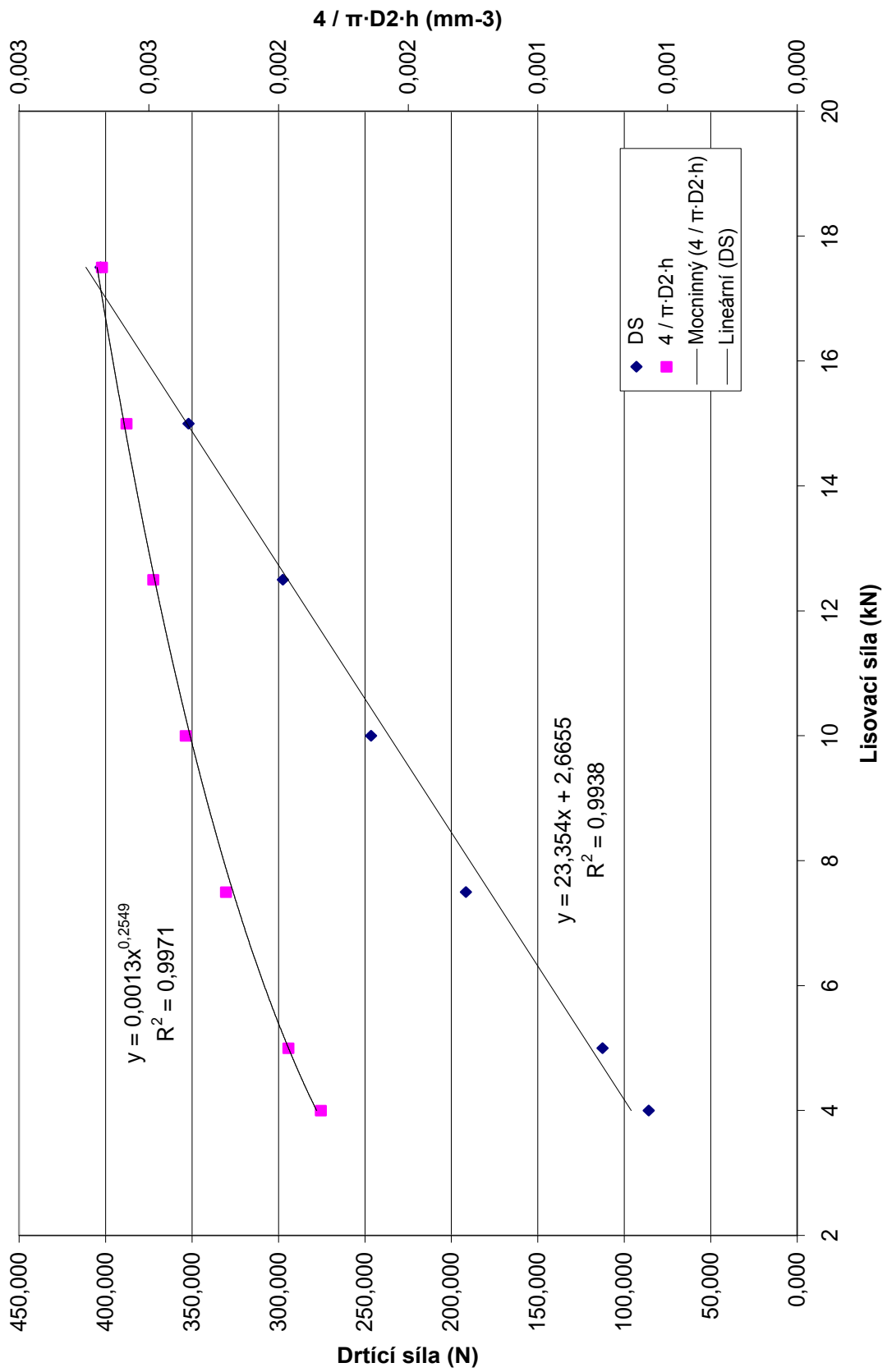
Graf č. 3: Závislost drtící síly a členu  $2/\pi \cdot D \cdot h$  na lisovací síle pro Avicel 102



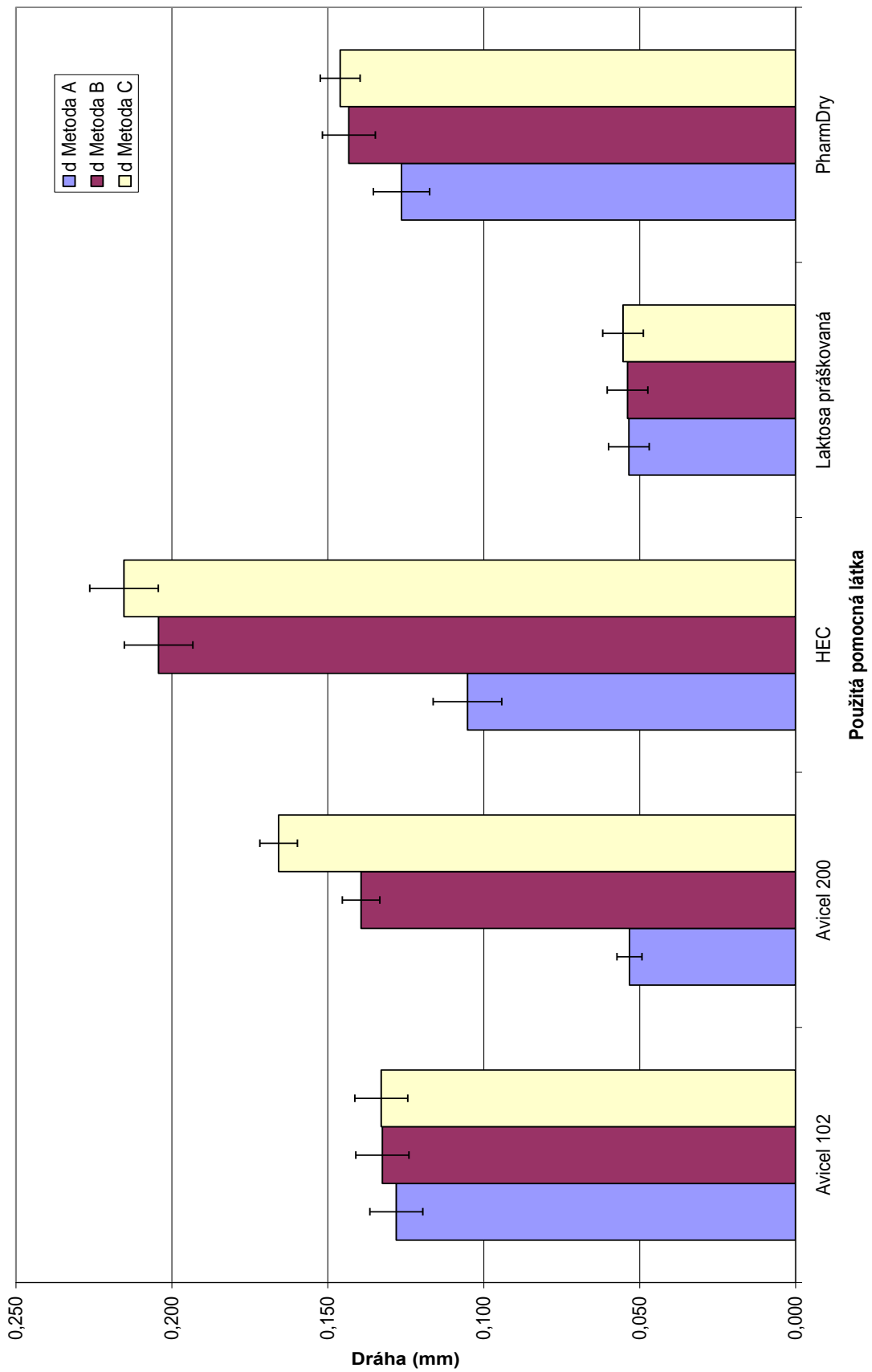
Graf č. 4: Závislost objemové drtící síly na lisovací síle pro Avicel 102



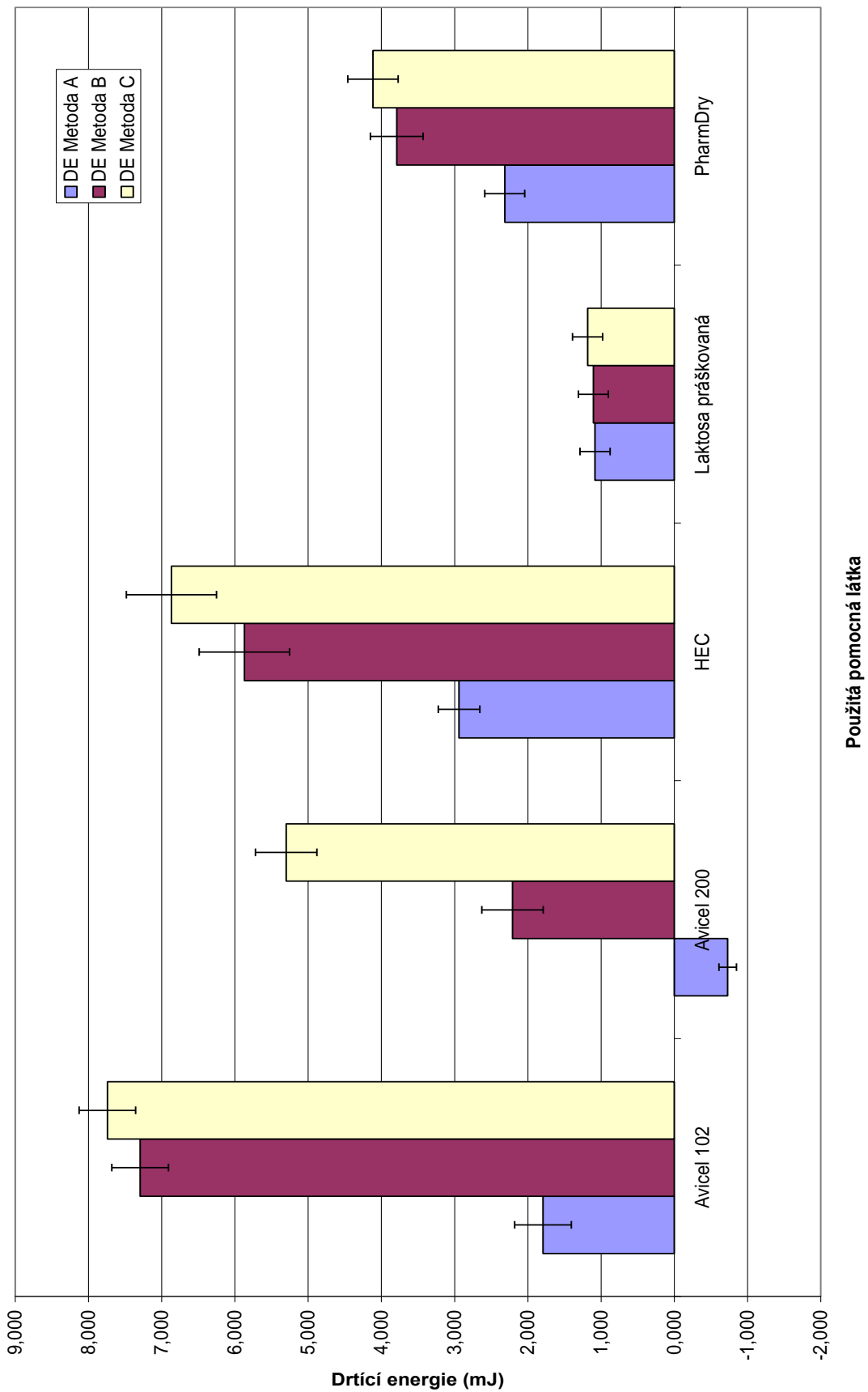
Graf č. 5: Závislost drtící síly a členu  $4/\pi \cdot D^2 \cdot h$  na lisovací síle pro Avicel 102



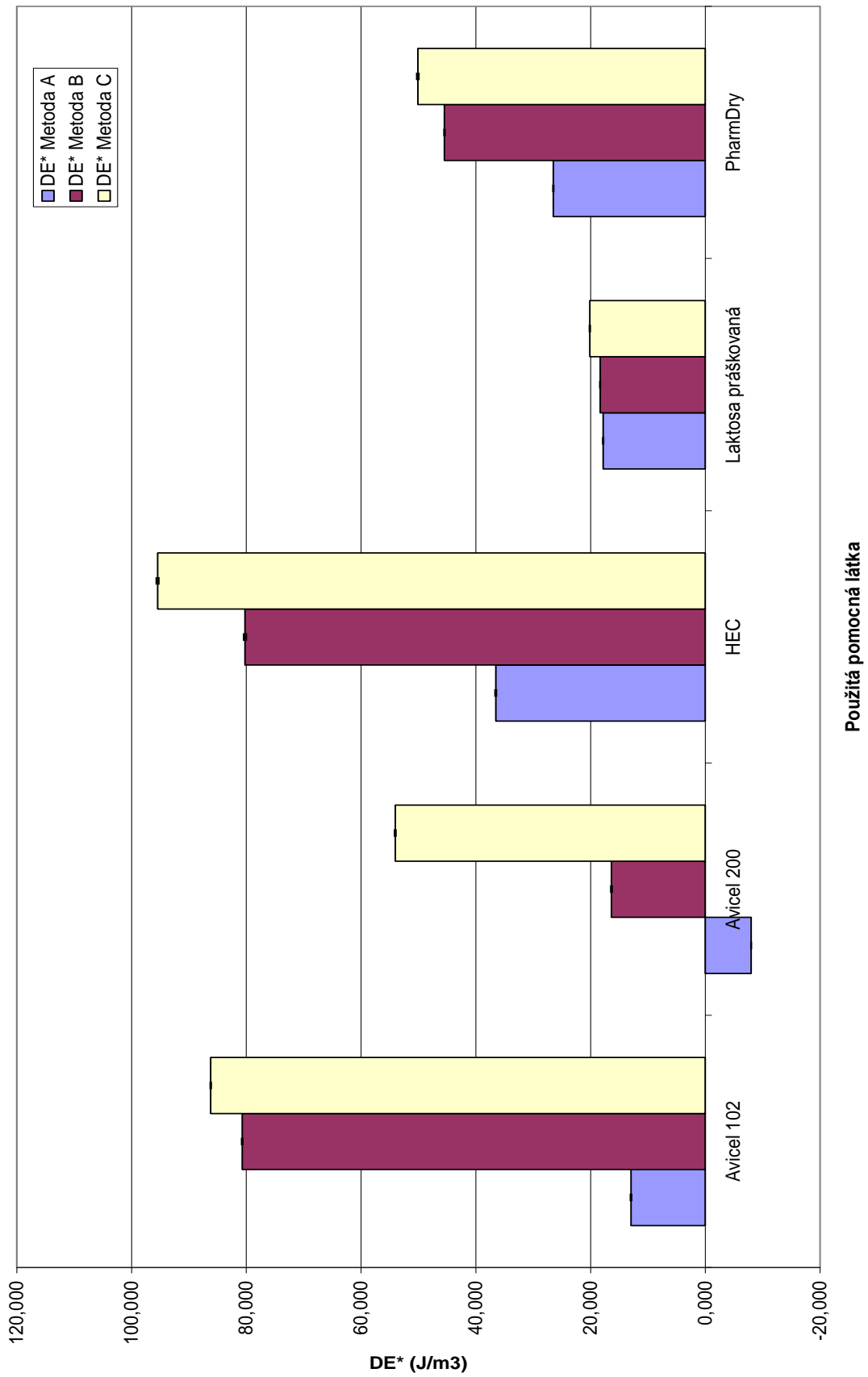
Graf č. 6: Srovnání hodnot dráhy jednotlivých látek v závislosti na použité metodě



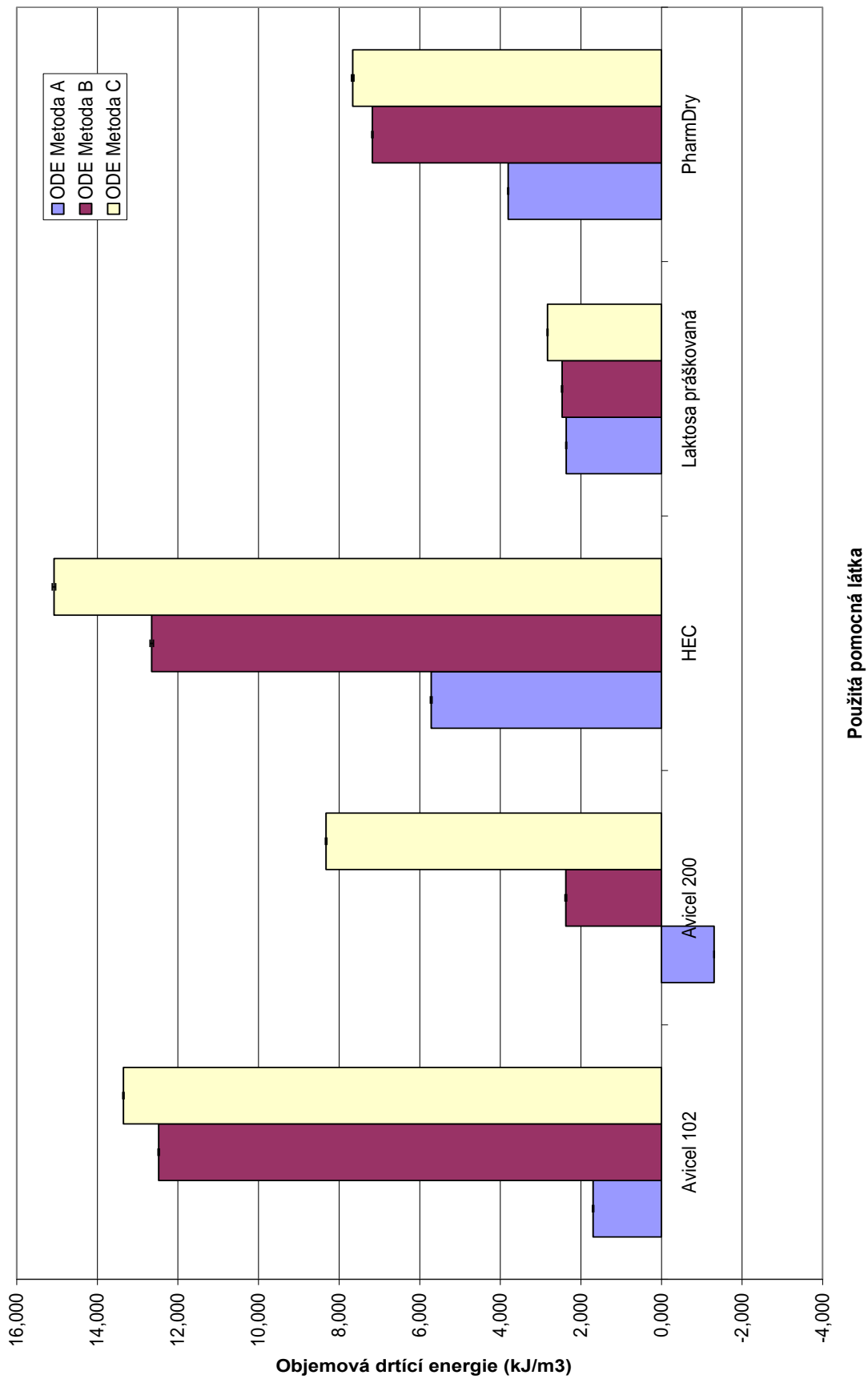
Graf č. 7: Srovnání hodnot drtící energie jednotlivých látek v závislosti na použité metodě



Graf č. 8: Srovnání hodnot DE\* jednotlivých látek v závislosti na použité metodě

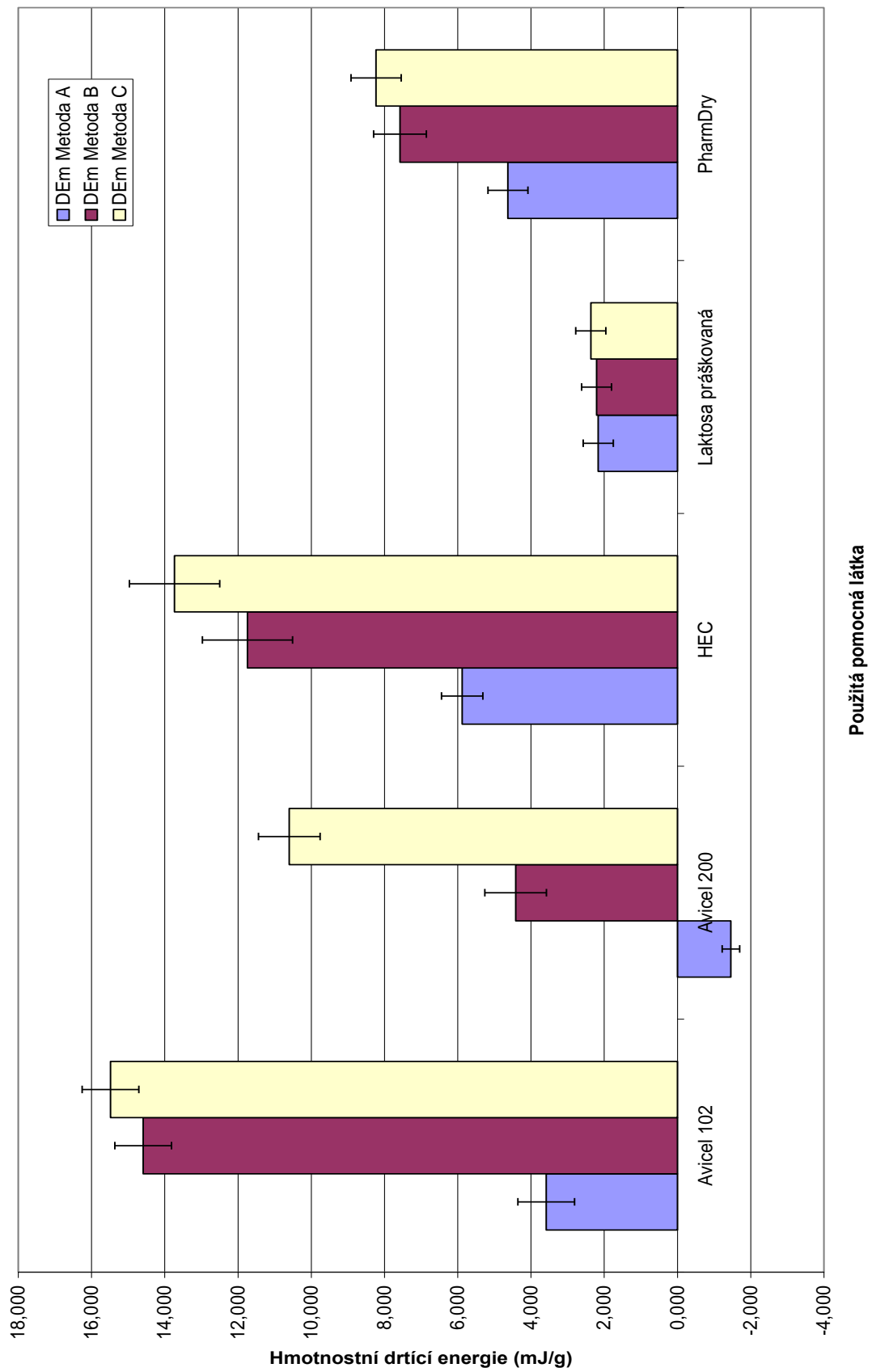


Graf č. 9: Srovnání hodnot objemové drtící energie v závislosti na použité metodě





Graf č. 10: Srovnání hodnot hmotnostní drtící energie v závislosti na použité metodě



## 5. Diskuse

### 5.1. Vztah mezi drtící silou a lisovací silou

Získané výsledky o vlivu lisovací síly na drtící síle jsou uvedeny v tabulkách č. 1 až č. 5 a v grafu č. 1. Z výsledků vyplývá, že závislost lisovací síly na drtící síle je lineární v rozsahu od 4,0 do 15,0 kN. Obecně se dá předpokládat, že tabletovina se formuje do tablety při lisovací síle vyšší než 4,0 kN. Zároveň u některých pomocných látek při lisovacích silách vyšších než 15 kN jsou hodnoty drtící síly nižší, než by se dalo předpokládat z charakteru lineárních křivek závislosti drtící síly na lisovací síle. Je to dáno tím, že při vyšších lisovacích silách dochází k drcení částic pomocných látek a tím ke snižování počtu vazeb. K tomuto jevu dochází například u látek PharmDry a Avicelu 200.

### 5.2. Vztah mezi lisovací silou a lisovacím tlakem

V tabulkách č. 6 až č. 10 jsou uvedeny rovnice pro vztah mezi drtící silou a lisovací silou a také pro drtící sílu a lisovací tlak. Obě tyto rovnice mají stejnou hodnotu parametru  $q$ , tj. úseku na ose  $y$ . Rozdílná hodnota je pouze u směrnice přímky. Rozdíl mezi lisovací silou a lisovacím tlakem je pouze v tom, že lisovací tlak se rovná lisovací síle dělené plochou tablety v době lisování, to je  $\pi r^2$ . Parametr  $q$  je stejný v obou případech. V případě lisovacího tlaku při vydělení směrnice hodnotou  $\pi r^2$  (to je 132,728) dostáváme hodnotu směrnice která se odlišuje od původní směrnice závislosti drtící síly na lisovací síle o řádově  $10^{-5}$  %. Odchylka je v rozmezí -0,0000238491 % až 0,0000097993 %.

### 5.3. Vliv lisovací síly na drtící sílu, radiální pevnost a objemovou drtící sílu

Tento vztah je řešen pouze pro lisovací síly a pouze u jedné látky, protože výpočty pro lisovací tlak a pro ostatní látky by byly velmi podobné. Získané výsledky rovnic

jsou uvedené v tabulce č. 1. Hodnoty radiální pevnosti nebo objemové drtící síly byly vypočteny z hodnot drtící síly. Radiální pevnost se vypočte násobením drtící síly hodnotou přídatného členu  $2/\pi Dh$  a objemová drtící síla se vypočte násobením drtící síly hodnotou přídatného členu  $4/\pi D^2 h$ . V obou případech se společně s lisovací silou nepatrně mění průměr tablety  $D$ , ale markantně se mění výška tablety  $h$ . Při vzrůstu lisovací síly se násobí lineární hodnoty drtící síly s exponenciálními hodnotami výše uvedených vztahů. Teoreticky by pak závislosti radiální pevnosti resp. objemové drtící síly na lisovací síle měly mít exponenciální průběh. To však nebylo zjištěno z toho důvodu, že hodnoty drtící síly byly násobeny veličinou, která má desettisíckrát nižší hodnotu. Grafická závislost radiální pevnosti, drtící síly, objemové drtící síly a členů  $2/\pi Dh$  a  $4/\pi D^2 h$  na lisovací síle je uvedena v grafech č. 2 až č. 5.

#### **5.4. Vliv typu pomocné látky na drtící sílu a radiální pevnost**

Hodnoty drtící síly a radiální pevnosti u jednotlivých plniv byly hodnoceny u vzorku tablet lisovaných lisovací silou 10 kN. V této práci byly hodnoceny 4 skupiny pomocných látek - Avicely, HEC, práškovaná laktosa a PharmDry. Základem pro hodnocení byly hodnoty mikrokrytalické celulosy. Nejvyšší pevnost vykazovaly mikrokrytalické celulosy. Radiální pevnost Avicelu 200 byla vyšší o 21,0 % než u Avicelu 102. Nejvyšší pevnost u mikrokrytalické celulosy je způsobena existencí velkého množství vodíkových vazeb mezi řetězci. Ke vzniku těchto vazeb přispívá optimální poloha hydroxylových vazeb na řetězcích. Rozhodující pro rozdíl mezi Avicely 102 a 200 není vlhkost, ale velikost částic. Avicel 102 má částice o velikosti 100 mikrometrů a Avicel 200 má částice velké 200 mikrometrů. Při větší velikosti částic je vyšší i pevnost tablet. Nižší hodnota radiální pevnosti (o 81,4 %) oproti Avicelu 200 byla zaznamenána u derivátu celulosy – HEC. PharmDry je upraveným škrobem, tato látka má oproti HEC přibližně dvakrát vyšší pevnost a ve srovnání s mikrokrytalickou celulosou Avicel 200 má pevnost o 64,9 % nižší. Nejnižší hodnoty radiální pevnosti byly zaznamenány u práškované laktosy, o 88,7 % nižší než u Avicelu 200. Oproti ostatním je laktosa krystalickou látkou. Při lisování této látky vznikají vodíkové vazby jako u celulos nebo škrobů. U práškované laktosy však

při lisování dochází také k drcení částic a vznikají tak poruchy ve struktuře tablety, které způsobují nízkou pevnost.

## 5.5. Hodnocení destrukčního procesu pomocí parametrů destrukčního procesu

Kinetika destrukčního procesu byla hodnocena několika parametry – dráhou trnu ( $d$ ), drtící energií ( $DE$ ), hmotnostní drtící energií ( $DE_m$ ), drtící energií násobenou hodnotou přídatného členu  $2/\pi Dh$ , kde  $D$  je průměr tablety,  $h$  je její výška, a objemovou drtící energií ( $ODE$ ). Konstantní lisovací síla určená pro porovnávání jednotlivých typů látek byla určena pomocí tří metod. Viz tabulka č. 11. Při metodě A byla dána drtící síla  $DS = 35N$ , při metodě B byla určena radiální pevnost  $RP = 0,6MPa$  a při metodě C byla dána objemová drtící síla  $ODS = 0,1 mN/m^3$ . Získané výsledky vlivu typu pomocných látek na příslušné destrukční charakteristice je uveden v tabulkách č. 12 až č. 14 a na grafech č. 6 až č. 10. Ze všech tří metod se zdá být metoda A nejméně standardní. Je to dáno především tím, že nízká hodnota pevnosti  $35N$  představuje z hodnocených kritérií nejnižší hodnotu pevnosti. U všech pomocných látek při této pevnosti nemusely být lisovány dostatečně pevné výlisky. Proto pro další hodnocení se jeví jako optimální metoda B.

Základním hodnotícím parametrem je dráha. Tato se u měřených vzorků pohybovala v rozmezí od  $0,053 mm$  do  $0,215 mm$ . Teoreticky se dá předpokládat, že by měla existovat korelace mezi drtící energií a dráhou, jelikož drtící energie je násobkem dráhy a drtící síly, což je konstanta. Tomuto stavu vyhovují PharmDry, HEC a práškovaná laktosa. U Avicelu 200 byla zjištěna hodnota drtící energie nižší a u Avicelu 102 výrazně vyšší.

Všemi třemi metodami byly získány stejné zákonitosti. Nejvyšší parametry destrukčního procesu byly u Avicelu 102 a HEC, dále se parametry snižovaly u látek v pořadí PharmDry, Avicel 200 a práškovaná laktosa.

## 6. Závěr

1. U studovaných látek je lineární část křivek závislosti drtící síly na lisovací síle v rozsahu lisovacích sil od 4,0 kN do 15,0 kN.
2. Rozdíl mezi rovnicemi vztahů drtící síly na lisovací síle a drtící síly na lisovacím tlaku je v případě druhého vztahu dán velikostí hodnoty členu  $1/\pi r^2$ . Zjištěný rozdíl mezi teoretickým a vypočteným vztahem se pohybuje v rozmezí od -0,0000238491 % do 0,0000097993 %.
3. Závislost drtící síly na lisovací síle má lineární charakter. Hodnota členu u radiální pevnosti a objemové drtící síly na lisovací síle má exponenciální průběh. Hodnoty přídatného členu u radiální pevnosti a objemové drtící síly jsou o 3 až 4 řády nižší než hodnoty drtící síly. Z toho důvodu neovlivňují lineární charakter závislosti radiální pevnosti, resp. objemové drtící síly na lisovací síle.
4. Drtící síla, resp. radiální pevnost klesala u látek v pořadí Avicel 200, Avicel 102, PharmDry, HEC a práškovaná laktosa.
5. Parametry kinetiky destrukce tablet klesají u látek v pořadí Avicel 102, HEC, PharmDry, Avicel 200 a práškovaná laktosa.

## 7. Literatura

1. Zákon o léčivech Sb. č. 378/2007
2. **Komárek, P., Rabišková, M.:** Technologie léků. Galén, 2007, 399 s.
3. **Řehula, M.:** Tablety - přednášky z farmaceutické technologie. 2008
4. Zákon o léčivech Sb. č.79/1997
5. Český lékopis 2002, Praha, Grada Publishing, a.s., 2005
6. <http://wikipedia.org> – přístup 17.4.2009
7. Evropský lékopis 2005
8. **Rowe, R. C. et al:** Handbook of Pharmaceutical Excipients. London, Pharm. Press, 2006, 132 – 135
9. **Dittrich, M.:** Polymery - přednášky z Farmaceutické chemie, 2008
10. Avicel technical literature, FMC Corporation, Philadelphia, PA, 1998
11. **Lahdenpaa, E., Niskanen, M., Yliruusi, J.:** Crushing strenght, disintegration time and weight variation of tablets compressed from three Avicel PH grades and their mixture. Eur. J. Pharm. Biopharm. 43, 1997, 315 – 322
12. **Pater, S. I. et al.:** Microemulsion as solid dosage forms for oral administration. United States patent No. 6,280,339, 2001
13. **Nazzal, S., Zaghloul, A. A., Khan, M. A.:** Effect of extragranular microcrystalline cellulose on compaction, surface roughness, and in vitro dissolution of a self-nanoemulsified solid dosage form of ubiquinone. Pharm. Tech., april 2002, 86 – 98
14. **Weiner, M. L.; Kotkoskie, L. A.:** Excipient Toxicity and Safety. 1999, 210 s.
15. **Wilson, K. E., Potter, A.:** Advantages of impact testing over hardness testing in determining physical integrity of tablets. Drug Dev. Ind. Pharm. 24 (11), 1998, 1017 – 1024
16. **Rees, J. E., Rue, J. P.:** Elastic and visco-elastic properties of compressed tablets. J. Pharm. Pharmacol 29, 1977, 37 s.
17. **Rees, J. E., Rue, J. P.:** Work required to cause failure of tablets in diametral compression. Drug Dev. Ind. Pharm. 4 (2), 1978, 131 – 156
18. **Larhrib, H., Wells, J. I.:** Compression speed on polyethylene glycol and dicalcium phosphate tableted mixtures. Int. J. Pharm. 160, 1998, 197 – 206

19. **Larhrib, H., Wells, J. I.:** Polyethylene glycol and dicalcium phosphate mixtures: effect of tableting pressure. *Int. J. Pharm.* 159, 1997, 75 – 83
20. **Schubert, H.:** *Powder Tech.* (11), 1975, 107 – 121
21. **Řehula, M.:** Hodnocení mechanické odolnosti tablet ze záznamu síla – dráha. *Farm. obzor LXXVI*, 2007, 303 – 305
22. **Řehula, M.:** Hodnocení mechanické odolnosti tablet z mikrokrystalické celulosy pomocí energetických parametrů. *Čes. a Slov. Farm.* 56 (6), 2007, 284 – 287
23. **Inman, S. J., Briscoe, B. J., Pitt, K. G., Shiu, C.:** Axial tensile fracture of microcrystalline cellulose compact. *Int. J. Pharm.* 349, 2008, 172 – 179
24. **Pontier, C., Champion, E., Viana, M., Chulia, D., Bernache-Assollant, D.:** Use of cycles of compression to characterize the behaviour of apatitic phosphate powders. *J. Eur. Ceram. Soc.* 22, 2002, 1205 – 1216

## 8. Souhrn

Tablety jsou velmi rozšířenou lékovou formou. Jakékoliv nové poznatky v oblasti jejich technologie jsou cenné. Zatímco v lékopisné metodě se hodnotí mechanická odolnost tablet pomocí síly potřebné k prasknutí tablety, tato práce vychází ze záznamu síla – dráha. Ze záznamu je možné zjistit další parametry drtícího procesu, a to dráhu trnu, drtící sílu a drtící energii. Z nich lze vypočítat radiální pevnost, objemovou drtící energii a hmotnostní drtící energii. Pomocí těchto parametrů byly hodnoceny tablety lisované z mikrokrystalických celulos, hydroxyethylcelulosa, práškové laktosy a látky s označením PharmDry (maltodextrin).

Ze získaných výsledků vyplývá, že radiální pevnost klesala u pomocných látek v pořadí mikrokrystalická celuloza Avicel PH-200, mikrokrystalická celuloza Avicel PH-102, maltodextrin, hydroxyethylceluloza a prášková laktosa. A dále, že kinetické parametry klesaly u látek v pořadí mikrokrystalická celuloza Avicel PH-102, hydroxyethylceluloza, maltodextrin, mikrokrystalická celuloza Avicel PH-200 a prášková laktosa.

Klíčová slova: záznam síla – dráha, dráha, drtící síla, drtící energie, mikrokrystalická celuloza



## Summary

Tablets are a very expanded dosage form. All new investigation in their technology are worth. While in pharmacopoeial method of measurement of mechanical strength of tablets evaluate by means of the strength at which the tablet breaks. This paper is based on the strength – course record. From this record, it is possible to ascertain other parameters of crushing process, such as the course of crushing, the crushing force and deformation energy. The radial strength, the volume deformation energy and deformation energy related to tablet weight are calculated from them. Tablets prepare from microcrystalline celluloses, hydroxyethylcellulose, powdered lactose monohydrate and substance called PharmDry (maltodextrine) were evaluated by means of these parameters.

Results of this thesis shows descent of tensile strength in this order: microcrystalline cellulose Avicel PH-200, microcrystalline cellulose Avicel PH-102, maltodextrine, hydroxyethylcellulose and powdered lactose monohydrate. Kinetic characteristics of tablets descent in this order: microcrystalline cellulose Avicel PH-102, hydroxyethylcellulose, maltodextrine, microcrystalline cellulose Avicel PH-200 and powdered lactose monohydrate.

Key words: strength – course record, course of crushing, crushing force, deformation energy, microcrystalline cellulose