

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra farmaceutické technologie

# Energetická bilance drcení tablet

(rigorózní práce)

V HRADCI KRÁLOVÉ, 2006

MGR. VÁCLAV ČÁMSKÝ

Na tomto místě bych chtěl poděkovat všem, kteří se jakýmkoli způsobem podíleli na vytváření této rigorózní práce.

Především děkuji Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, poskytování cenných rad, pomoc při zpracování výsledků a za výborný přístup během celé práce.

Dále děkuji Lence Svobodové za nesmírnou ochotu a pomoc během experimentální práce.

# OBSAH

|   |          |
|---|----------|
| <b>OBSAH</b> .....  | <b>3</b> |
| <b>1. ÚVOD</b> .....  | <b>5</b> |
| <b>2. TEORETICKÁ ČÁST</b> .....   | <b>6</b> |
| 2.1. TABLETY .....  | 6        |
| 2.1.1. Charakterizace tablet podle ČL 2005 .....  | 7        |
| 2.1.2. Neobalené tablety ( <i>Tablettae non obductae</i> ).....   | 7        |
| 2.1.3. Obalené tablety ( <i>Tablettae obductae</i> ).....   | 7        |
| 2.1.4. Šumivé tablety ( <i>Tablettae effervescentes</i> ) .....   | 8        |
| 2.1.5. Tablety pro přípravu roztoku ( <i>Tablettae pro solutione</i> ) .....  | 8        |
| 2.1.6. Tablety pro přípravu disperze ( <i>Tablettae pro dispersione</i> ) .....   | 8        |
| 2.1.7. Perorální tablety dispergovatelné v ústech ( <i>Tablettae perorales pro dispersione</i> )<br>.....   | 8        |
| 2.1.8. Tablety s řízeným uvolňováním ( <i>Tablettae cum liberatione modificata</i> ) .....  | 8        |
| 2.1.9. Enterosolventní tablety ( <i>Tablettae enterosolventes</i> ).....  | 9        |
| 2.1.10. Orální tablety ( <i>Tablettae orales</i> ) .....  | 9        |
| 2.1.11. Vaginální tablety ( <i>Tablettae vaginales</i> ) <sup>3)</sup> .....  | 9        |
| 2.1.12. Prášky a tablety pro rektální roztoky a suspenze ( <i>Pulveres et tablettae rectales pro solutionibus et suspensionibus</i> ) <sup>4)</sup> ..... | 9        |
| 2.2. PLNIVA PRO PŘÍMÉ LISOVÁNÍ .....  | 10       |
| 2.3. LAKTÓZA <sup>11)12)</sup> .....  | 11       |
| 2.3.1. Charakterizace laktózy <sup>14)15)</sup> .....   | 11       |
| 2.3.2. Vlastnosti laktózy .....   | 11       |
| 2.3.3. Výroba laktózy <sup>15)</sup> .....  | 12       |
| 2.3.4. Inkompatibility laktózy.....   | 14       |
| 2.3.5. Nežádoucí účinky laktózy.....  | 14       |
| 2.3.6. Stabilita a uchování laktózy .....   | 15       |
| 2.3.7. Použití laktózy.....   | 15       |
| 2.3.8. Druhy laktózy.....   | 16       |
| 2.3.9. Typy laktózy vyráběné Meggle <sup>22)</sup> .....  | 21       |
| 2.4. MIKROKRISTALICKÉ CELULÓZY .....  | 29       |
| 2.4.1. Avicel PH 101.....   | 31       |
| 2.4.2. Avicel PH 102.....   | 32       |
| 2.4.3. Avicel PH 103.....   | 32       |
| 2.4.4. Avicel PH 105.....   | 32       |
| 2.4.5. Avicel PH 200.....   | 33       |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 2.4.6.    | <i>Avicel PH 301</i> .....  | 33        |
| 2.4.7.    | <i>Avicel PH 302</i> .....  | 33        |
| 2.4.8.    | <i>Ceolus KG 801</i> .....  | 34        |
| 2.5.      | ÚKOL PRÁCE .....  | 34        |
| <b>3.</b> | <b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....  | <b>35</b> |
| 3.1.      | POUŽITÉ SUROVINY .....  | 35        |
| 3.2.      | POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ .....  | 35        |
| 3.3.      | POSTUP PRÁCE .....  | 36        |
| 3.3.1.    | <i>Příprava tabletovin</i> .....  | 36        |
| 3.3.2.    | <i>Příprava tablet na lisu T1-FRO 50</i> .....  | 36        |
| 3.3.3.    | <i>Stanovení mechanické odolnosti tablet na přístroji T1-FRO 50</i> .....             | 41        |
| 3.3.4.    | <i>Výpočet parametrů mechanické odolnosti tablet</i> .....                            | 44        |
| <b>4.</b> | <b>TABULKY A GRAFY</b> .....  | <b>47</b> |
| 4.1.      | VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM .....   | 47        |
| 4.2.      | TABULKY .....   | 48        |
| 4.3.      | GRAFY .....   | 52        |
| <b>5.</b> | <b>DISKUSE</b> .....  | <b>62</b> |
| 5.1.      | VLIV TYPU SUCHÉHO POJIVA NA DRÁHU TRNU PŘI DRTÍCÍM PROCESU .....                      | 62        |
| 5.2.      | VZTAH MEZI PARAMETREM LISOVACÍHO PROCESU $E_2$ A PARAMETREM DRTÍCÍHO PROCESU DE ..... | 63        |
| <b>6.</b> | <b>ZÁVĚR</b> .....  | <b>64</b> |
| <b>7.</b> | <b>LITERATURA</b> .....   | <b>65</b> |

# 1. ÚVOD

Lisovací proces je hodnocen rovnicemi lisování. Tyto rovnice vyjadřují vztah mezi lisovací silou a objemem lisovaného materiálu, respektive jeho hustotou. Nejznámějším vztahem je Hecklova rovnice. Rychlostní konstanta této rovnice ve fázi plastické deformace je základní charakteristikou lisovaného materiálu.

Lisovací proces můžeme rovněž charakterizovat vztahem mezi lisovací silou a pevností tablet. V daném případě se jedná o lineární vztah.

Vedle těchto klasických způsobů charakterizace lisovacího procesu je možno místo lisovací síly použít parametr  $E_2$  a místo pevnosti parametr DE, zjištěný u tablet s konstantní pevností.

Tato práce se zabývá touto novou charakterizací lisovacího procesu u tablet z mikrokrystalické celulózy, bezvodé laktózy a monohydrátu laktózy.

## 2. TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1. Tablety

Tablety (Tabulettae, syn. Compresi) jsou tuhé mechanicky pevné přípravky s obsahem jedné dávky léčivé látky nebo látek v jedné tabletě. Jsou určeny k perorálnímu podání. Mohou mít různý tvar, nejčastěji jsou válcovitého tvaru, ploché nebo čočkovité.<sup>1)</sup>

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

Tablety se vyrábějí lisováním stejných objemů částic nebo shluků částic vyrobených granulačními metodami. V případě zpracování účinných a pomocných látek bez předcházející granulace hovoříme o přímém lisování. Při tomto postupu odpadá výroba granulátu.

Při lisování tablet je využívána vlastnost sypkého materiálu – lisovatelnost (schopnost částic se zhušťovat působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru), tvar tablety určuje razidlo. Lisovatelnost tabletoviny je ovlivňována krystalickým tvarem, velikostí částic a zrn, pórovitostí (především u granulátů), teplotou tání a vlhkostí. Průběh lisování zahrnuje následující čtyři fáze:

- Počáteční stádium – tabletovina je nasypána do matrice
- Stádium zhutnění – změny prostorového uspořádání částic
- Stádium elastické (vratné) deformace – zmenšování intrapartikulárních prostor
- Stádium plastické deformace – fixace tvaru tablety.

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

### **2.1.1. Charakterizace tablet podle ČL 2005**

Rozlišujeme tablety pro perorální, vaginální a rektální použití.

Tablety pro perorální použití se buď polykají celé, nebo se některé rozžvýkají, některé se před podáním rozpouštějí nebo dispergují ve vodě a některé se ponechají v ústech, kde se z nich uvolňuje léčivá látka.<sup>2)</sup>

Tablety jsou obvykle válcovitého tvaru, ploché nebo čochkovité, hrany mohou být zkosené. Mohou mít rýhy k usnadnění jejich rozdělení a mohou být označeny nápisem nebo značkami. Tablety mohou být obalené.

Rozlišuje se několik druhů tablet pro perorální podání:

- 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

### **2.1.2. Neobalené tablety (Tablettaa non obductaa)**

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 (jednovrstvé tablety), nebo vrstevnatá struktura (vícevrstvené tablety), ale nejsou patrné žádné známky obalování.

### **2.1.3. Obalené tablety (Tablettaa obductaa)**

*Synonyma – obalovaná tablety, dražé, potahovaná tablety*

Obalené tablety jsou tablety tvořené jádry 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.

#### **2.1.4. Šumivé tablety (Tabulettae effervescentes)**

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 rozpouštění nebo dispergaci ve vodě před podáním.

#### **2.1.5. Tablety pro přípravu roztoku (Tabulettae pro solutione)**

*Synonymum – rozpustné tablety*

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

#### **2.1.6. Tablety pro přípravu disperze (Tabulettae pro dispersione)**

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

#### **2.1.7. Perorální tablety dispergovatelné v ústech (Tabulettae perorales pro dispersione)**

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

#### **2.1.8. Tablety s řízeným uvolňováním (Tabulettae cum liberatione modificata)**

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.

### **2.1.9. Enterosolventní tablety (Tabulettae enterosolventes)**

*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.

### **2.1.10. Orální tablety (Tabulettae orales)**

*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.

### **2.1.11. Vaginální tablety (Tabulettae vaginales) <sup>3)</sup>**

Jsou to pevné jednodávkové přípravky. Obvykle odpovídají definici neobalených nebo potahovaných tablet.

### **2.1.12. Prášky a tablety pro rektální roztoky a suspenze (Pulveres et tabulettae rectales pro solutionibus et suspensionibus) <sup>4)</sup>**

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.

Po rozpuštění nebo dispergování vyhovují požadavkům na rektální roztoky nebo rektální suspenze jak je to vhodné.

## 2.2. Plniva pro přímé lisování

Farmaceutické pomocné látky používáme pro dosažení požadovaných vlastností tablet, jako např. rozpadavosti, rozpouštění, mechanické odolnosti. Důležitou skupinou pomocných látek jsou plniva, pojiva. Dále sem patří rozvolňovadla, adsorbenty, kluzné látky, látky udržující minimální obsah vlhkosti.<sup>1)</sup>

Plniva jsou fyziologicky inertní látky, doplňující objem léčiva na potřebnou hmotnost tablety, např. mléčný cukr, škrob. Ovlivňují vnitřní strukturu výlisku, zlepšují pevnost a rozpad tablet.

Pojiva používající se jako suchá pojiva, slouží ke zlepšení plastické deformovatelnosti tabletoviny, např. mikrokrystalická celulóza.<sup>5)</sup>

Přímé lisování znamená zpracovávání směsi účinných a pomocných látek bez předchozí granulace. Při této ekonomické výrobě záleží na typu použitého plniva s vhodnými tokovými vlastnostmi. Kromě ekonomického hlediska má přímé lisování i jiné výhody. Léčivá látka není v průběhu výrobního procesu vystavena vlhkosti způsobené používáním pomocných látek – vlhčiv. Není vystavena vlivu tepla při sušení granulátu, což příznivě ovlivňuje stálost léčivé látky. Také se léčivá látka z přímo lisované tablety rychleji uvolní, protože se tableta rozpadá přímo na primární částice.<sup>1)</sup>

Funkci plniv mohou splňovat látky anorganické i organické:

Anorganické

- fosforečnan vápenatý
- síran vápenatý

Organické – monosacharidy – dextróza, manitol, sorbitol

- disacharidy – sacharóza, laktóza (nejčastěji používaná, i v kombinaci s Avicalem)
- polysacharidy – škrob, pregelatinizovaný škrob, amorfni celulóza

Jako suchá pojiva pro přímé lisování jsou používány látky ze skupiny polysacharidů. Polysacharidy jsou makromolekulární látky obecného složení  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , kde n může být až 10 000.

Polysacharidy se dělí na dvě základní skupiny:

- zásobní – škrob, glykogen, inulin
- stavební – celulóza

## 2.3. Laktóza<sup>11)12)</sup>

### 2.3.1. Charakterizace laktózy<sup>14)15)</sup>

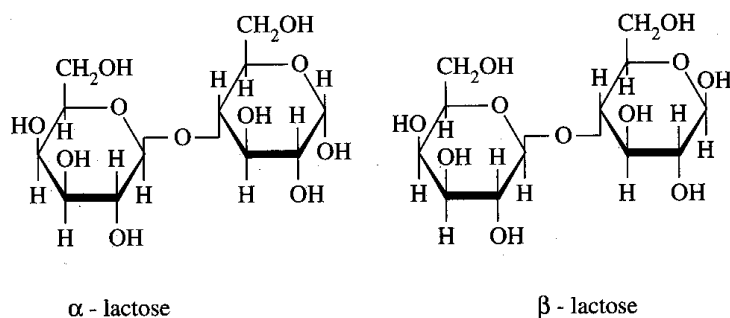
Latinský název: Lactosum anhydricum  
Lactosum monohydricum  
Synonymum: Lactosum, laktosa

Chemický název: CAS 63-42-3,  $\beta$ -D-galaktopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glukopyranosa  
nebo směs  $\beta$ -D-galaktopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glukopyranosy a  
 $\beta$ -D-galaktopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glukopyranosy  
CAS 5989-81-1, monohdrát  $\beta$ -D-galaktopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-  
glukopyranosy

Empirický vzorec:  $C_{12}H_{22}O_{11}$   
 $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$

Molekulová hmotnost: 342,30 (anhydrát)  
360,31 (monohdrát)

Strukturní vzorec:



### 2.3.2. Vlastnosti laktózy

Laktóza je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, který je snadno, ale pomalu rozpustný ve vodě a prakticky nerozpustný v lihu 96 %. Je bez zápachu a má slabě nasládlou chuť. Stupeň sladkosti činí u  $\alpha$ -laktózy přibližně 15 % sladkosti sacharózy, kdežto  $\beta$ -laktóza je sladší než  $\alpha$ -forma.

**Teplota tání:** 201 – 202 °C u monohydrátu  $\alpha$ -laktózy  
223 °C u anhydrátu  $\alpha$ -laktózy  
252,2 °C u anhydrátu  $\beta$ -laktózy

**Sypný úhel:** 31 – 47° podle velikosti částic

**Zdánlivá hustota:** 1,540 g/cm<sup>3</sup> u monohydrátu  $\alpha$ -laktózy  
1,589 g/cm<sup>3</sup> u anhydrátu  $\beta$ -laktózy

**Sypná hustota:** 0,34 – 0,80 g/cm<sup>3</sup>

**Setřasná hustota:** 0,41 – 0,95 g/cm<sup>3</sup>

**Skutečná hustota:** 1,552 g/cm<sup>3</sup>

**Hygroskopicitá:** monohydrát laktózy je stabilní na vzduchu a není ovlivněn vlhkostí při pokojové teplotě. Avšak amorfni forma v závislosti na charakteru sušení může být ovlivněna vlhkostí a konvertována na monohydrát.

**Obsah vlhkosti:** anhydrát laktózy obsahuje do 1% vody a monohydrát laktózy přibližně 4,5 – 5,5% krystalické vody.

### 2.3.3. Výroba laktózy<sup>15)</sup>

Laktóza je přírodní disacharid tvořený galaktózou a glukózou, který je obsažen v mléce většiny savců. Pro průmyslové účely se laktóza získává ze syrovátky kravského mléka po odstranění mléčného tuku a kaseinu. Kravské mléko obsahuje 4,4 – 5,2 % laktózy, což je asi 38 % sušiny.

## **SYROVÁTKA**



pH nastaveno na 6,2

zahřátí k varu, neutralizace pomocí  $\text{Na}_2\text{CO}_3$

filtrace/centrifugace

zahuštění k varu



## **SUROVÝ CUKR**



krystalizace

různé čistící postupy



## **VLHKÝ CUKR**



sušení, mletí, plnění

Surový cukr představuje monohydrát  $\alpha$ -laktózy, který je získáván ze syrovátky zahuštěním, částečným odpařením a krystalizací. Pro výrobu farmaceuticky používaných druhů je surový cukr následně přečištěn rekrystalizací. V závislosti na teplotě krystalizace se získávají odlišné typy laktózy.  $\alpha$ -Laktóza je vyráběna krystalizací z přesyceného roztoku pod teplotou  $93,5\text{ }^\circ\text{C}$ , kdežto  $\beta$ -laktóza krystalizuje z roztoku nad touto teplotou.

Komerčně dostupná  $\beta$ -laktóza obsahuje obvykle 70 %  $\beta$ -formy a 30 %  $\alpha$ -formy. Jiné druhy obsahující větší množství  $\beta$ -formy jsou rovněž k dispozici.  $\alpha$ -Laktóza se používá jako monohydrát, ale existují i bezvodé formy, které mohou být hygroskopické. Pro přípravu těchto nestabilních hygroskopických forem je nutné použít speciální metody sušení. Avšak takto zpracovaná laktóza není prakticky používána a ani není běžně dostupná.

Monohydrát  $\alpha$ -laktózy je též připravován speciálními krystalizačními metodami, čímž se zvyšuje jeho lisovatelnost oproti druhům připravených běžnými metodami. Amorfní a skelná forma laktózy je v laktóze přítomna tehdy, je-li sušena

rozprašováním suspenze nebo lyofilizována. Tento nekystalický podíl rovněž způsobuje zlepšení lisovatelnosti.

#### **2.3.4. Inkompatibility laktózy**

Mezi laktózou a sloučeninami s primární aminoskupinou se uplatňuje Maillardův typ kondenzační reakce, která vede k hnědavě zbarvenému produktu. Tato reakce se častěji vyskytuje u amorfních forem než u krystalické laktózy. Sprejově sušený materiál, který obsahuje kolem 10 % amorfní formy, je tedy náchylný k barevné změně. Tato reakce je katalyzována bázemi, proto použití alkalických mazadel proces urychluje. U laktózy se může vyvinout žlutohnědé zbarvení i v nepřítomnosti aminů, především u sprejově sušeného materiálu, kde je zřejmě příčinou tvorba 5-hydroxymethyl-2-furfuralu.

Laktóza je inkompatibilní s aminokyselinami, aminofylinem a amfetaminem.

#### **2.3.5. Nežádoucí účinky laktózy**

Nežádoucím účinkem laktózy je tzv. laktózová intolerance, která se vyskytuje u osob s deficitem střevního enzymu laktázy. Následkem toho laktóza není trávena, a to vede k abdominálním křečím, průjmům, dystenzi a flatulenci. Tyto symptomy jsou způsobeny osmotickým efektem neabsorbované laktózy, která zvětšuje množství vody a sodíku ve střevě. Neabsorbovaná laktóza je pak v tlustém střevě fermentována střevní flórou, která produkuje plyny, jenž způsobují abdominální dystenzi a dyskomfort.

U osob tolerujících laktózu se v tenkém střevě pomocí enzymu laktázy hydrolyzuje laktóza na glukózu a galaktózu, které jsou potom absorbovány. V případě intravenózní aplikace je laktóza vyloučena v nezměněné formě.

U novorozenců je enzymu laktázy dostatek, ale množství velmi rychle klesá. Malabsorpce laktózy se tedy může objevit ve velmi raném věku 4 – 8 let a také je výrazná etnická specifita.

Test laktózové intolerance je založen na měření hladiny glukózy v krvi a množství značeného vodíku ve vydechovaném vzduchu. Vzhledem k tomu, že základem testu je příjem 50 g dávky laktózy, je jeho vypovídací hodnota diskutabilní. Přibližně u 10 – 20 % osob netolerujících laktózu byly ve dvou studiích prokázány symptomy intolerance již po příjmu 3 – 5 g laktózy. V jedné z těchto studií 75 % osob trpělo symptomy po příjmu 12 g laktózy. V druhé studii se u osmi ze třinácti osob

objevil průjem po aplikaci 20 g laktózy a u devíti osob ze třinácti po příjmu 25 g laktózy.

Nižší dávky laktózy způsobují méně nežádoucích účinků. Pokud je laktóza přijímána s ostatní potravou, je lépe tolerována. Důvodem je existence podstatné části populace s laktózovou malabsorpcí, která může trávit normální množství laktózy, např. v mléku, bez rozvoje významných nežádoucích účinků.

Ačkoliv množství přijaté laktózy jako pomocné látky v perorálních lékových formách je menší než při konzumaci potravy, byly po podání farmaceutických přípravků obsahujících laktózu zaznamenány případy léky navozeného průjmu z důvodu laktózové intolerance.

### **2.3.6. Stabilita a uchování laktózy**

Během skladování se může u laktózy objevit hnědé zbarvení. Tato reakce je urychlena zahřátím a vlhkostí. Čistota různých laktóz může kolísat a stupeň zbarvení se stává důležitým, jde-li o výrobu bílých tablet. Barevná stabilita je rovněž odlišná u různých druhů laktóz. Relativní vzdušná vlhkost vyšší než 80 % může zapříčinit výskyt plísní. Z nenasyčených roztoků  $\beta$ -laktózy dlouhodobým stáním precipitují krystaly  $\alpha$ -laktózy.

Laktóza by měla být skladována v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě.

### **2.3.7. Použití laktózy**

Laktóza se obecně používá jako plnivo nebo diluent u tablet, želatinových tobolek a omezeně u lyofilizovaných přípravků a kojenecké výživy.

Různé druhy laktózy jsou k dispozici s odlišnými fyzikálními vlastnostmi jako je např. distribuce částic a sypnost. To umožňuje výběr nejvhodnějšího materiálu pro konkrétní použití. Obvykle jemnější druhy se používají u přípravy tablet pomocí vlhké granulace nebo při nutnosti mletí během výroby, neboť menší částice umožňují lepší smísení s jinými složkami receptury a efektivnější využití pojiva. Dále se laktóza uplatňuje ve funkci nosiče či diluentu u inhalačních přípravků a u lyofilizovaných lékových forem, kde je přidávána do roztoků sušených mrazovou sublimací.

Všeobecně vzato, volba vhodného druhu laktózy závisí na typu lékové formy, která má být vyrobena. Přímě lisovatelné druhy umožňují výrobu tablet obsahující malé

množství léčivé látky bez předchozí granulace. Tento druh se oproti krystalické a práškové laktóze vyznačuje lepší sypností a lisovatelností a je tvořen sprejově sušenými laktózami, které obsahují speciálně připravený monohydrát  $\alpha$ -laktózy s malým podílem amorfni formy. Amorfni laktóza zlepšuje lisovatelnost laktózy. Jiné speciálně vyrobené druhy laktózy pro přímé lisování neobsahují amorfni formu, ale mohou obsahovat skelné nebo slinuté oblasti, jež také zlepšují lisovatelnost.

Přímo lisovatelné druhy se mohou kombinovat s mikrokrystalickou celulórou nebo škrobem, což obvykle vyžaduje přítomnost mazadla, např. 0,5 % stearanu hořečnatého. Použití přímo lisovatelných druhů laktózy dodává tabletám vyšší pevnost než v případě použití standardní laktózy. Koncentrace laktózy obvykle užívaná v těchto recepturách se pohybuje od 65 – 85 %. Může být použito i nižší množství sprejově sušené laktózy, ale jen když je nahrazeno pregelatinizovaným škrobem.

### **2.3.8. Druhy laktózy**

Laktóza existuje ve dvou izomerních formách,  $\alpha$  a  $\beta$ , a může být krystalická nebo amorfni. Krystalická  $\alpha$ -laktóza se vyskytuje v podobě anhydrátu a monohydrátu, naproti tomu krystalická  $\beta$ -laktóza pouze v bezvodé formě. Čistá amorfni laktóza se komerčně nevyužívá a je obecně přítomna v různých množstvích v upravených formách laktózy.

Monohydrát  $\alpha$ -laktózy může být zpracován pomocí dehydratace na bezvodou formu  $\alpha$ -laktózy nebo sušením rozprášením na sprejově sušenou formu nebo granulací na aglomerovanou formu. Všechny tyto typy mají odlišné vlastnosti.

#### **2.3.8.1. Monohydrát $\alpha$ -laktózy**

Monohydrát  $\alpha$ -laktózy obsahuje jednu molekulu vody, což odpovídá 5 % krystalické vody. Toto plnivo se obvykle používá v práškové formě pro výrobu tablet cestou vlhké granulace. Z důvodu dobré sypnosti mohou být pro přímé lisování použity hrubé, pravidelné a odsítované krystalické frakce monohydrátu  $\alpha$ -laktózy. Ve srovnání s ostatními plnivy – pojivy má poměrně slabé pojivové vlastnosti. V praxi se monohydrát  $\alpha$ -laktózy velmi často používá v kombinaci s mikrokrystalickou celulórou, což zkracuje dobu rozpadu a zvětšuje pevnost tablet.

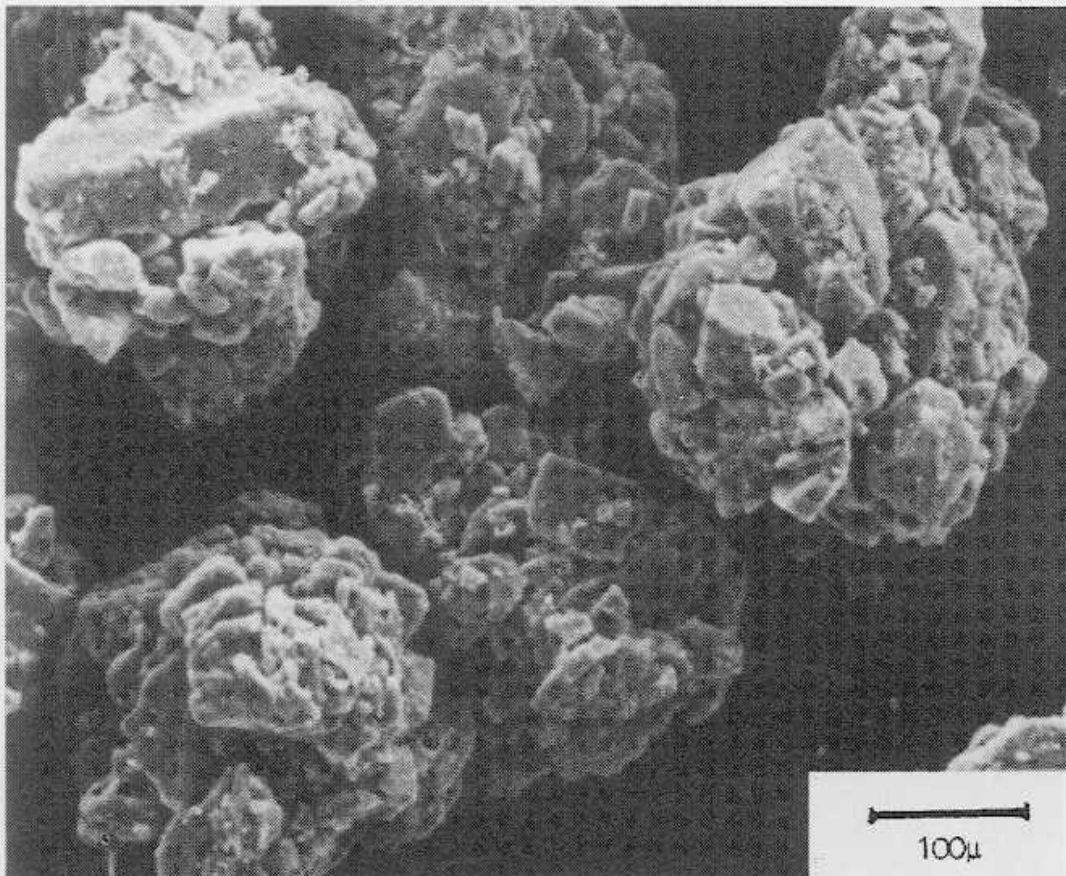
Zobrazení částic monohydrátu laktózy získaných různou technikou je znázorněno na obrázek 1, obrázek 2 a obrázek 3.



**obrázek 1: Monohdrát laktózy (vyroben firmou Meggle GmbH, Německo)**

Excipient: Lactose monohydrate (*Tablettose*)

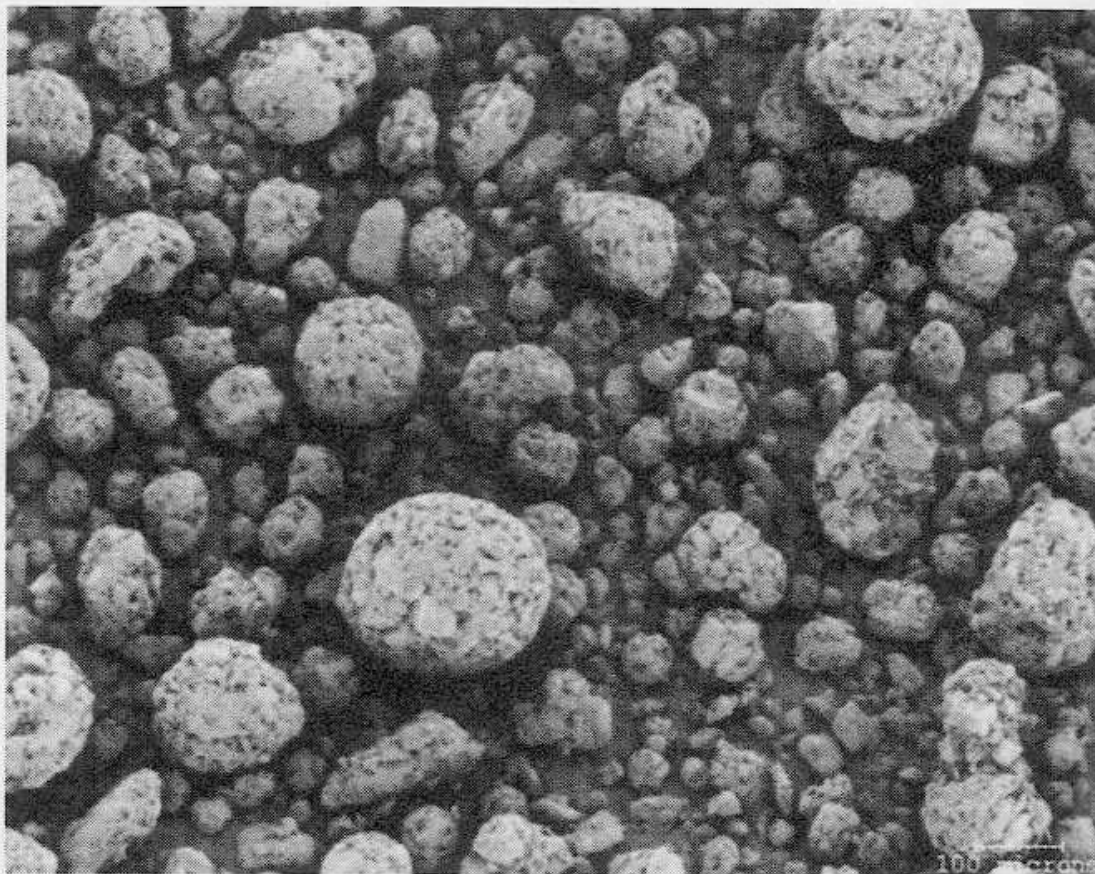
Manufacturer: Meggle GmbH



obrázek 2: Sprejem sušený monohdrát laktózy

Excipient: Super-Tab spray dried Lactose monohydrate

Magnification: 100×



obrázek 3: Monohdrát laktózy (vyroben Quest International Inc, Velká británie)

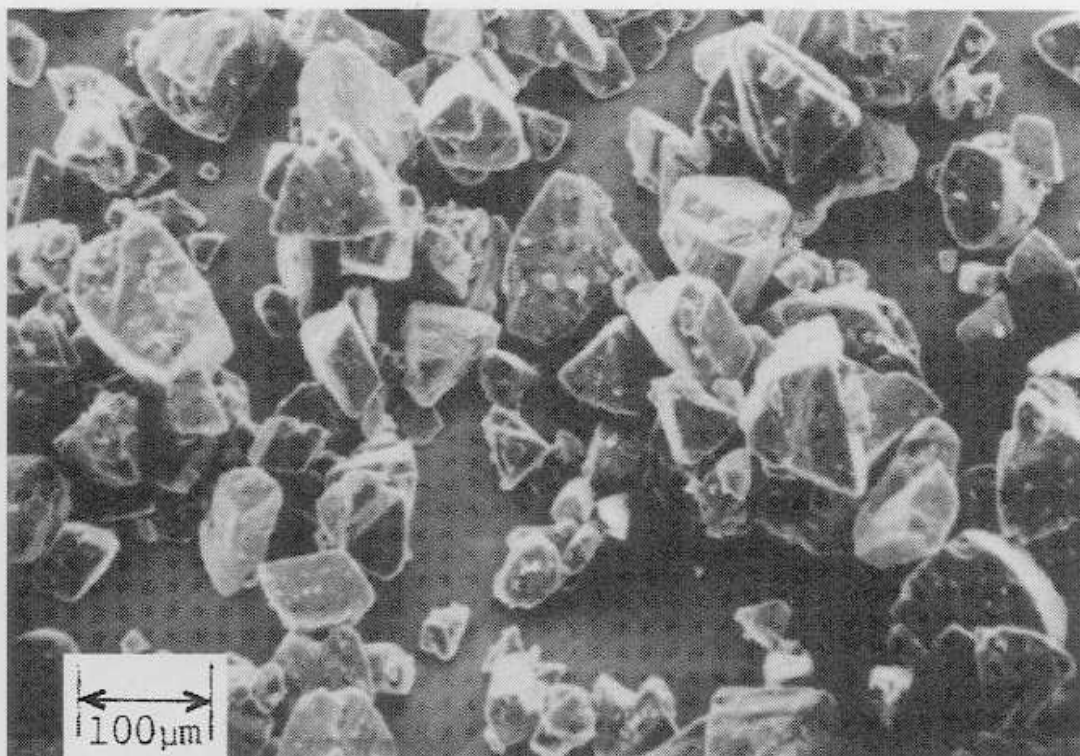
Excipient: Lactose monohydrate (*Lactose monohydrate 60S*)

Manufacturer: Quest International Inc (Sheffield Products)

Lot No.: 58A-13 (9 NJ 16)

Magnification: 120×

Voltage: 20 kV



#### **2.3.8.2. Anhydrát laktózy**

Pojivová schopnost monohydrátu  $\alpha$ -laktózy se zvyšuje dehydratací krystalů termickou nebo chemickou cestou. V průběhu dehydratace dochází k tvorbě agregátů bezvodé  $\alpha$ -laktózy z jednotlivých krystalů monohydrátu  $\alpha$ -laktózy. Anhydrát  $\alpha$ -laktózy se velmi zřídka používá samostatně při přímém lisování z důvodu nevyhovující rozpadavosti tablet, a proto je běžná jeho kombinace s Avicalem.

#### **2.3.8.3. Anhydrát $\beta$ -laktózy**

Anhydrát  $\beta$ -laktózy je tvořen aglomeráty jemných krystalů, které vznikají sušením rozprašeného roztoku monohydrátu  $\alpha$ -laktózy a následným síťováním. Komerční produkty obsahují asi 80 % anhydrátu  $\beta$ -laktózy a zbytek je anhydrát  $\alpha$ -laktózy. Obsah vody je menší než 0,5 %. Anhydrát  $\beta$ -laktózy je určen pro přímé lisování a není hygroskopický, takže je ideální pomocnou látkou pro léčiva citlivá na vlhkost.

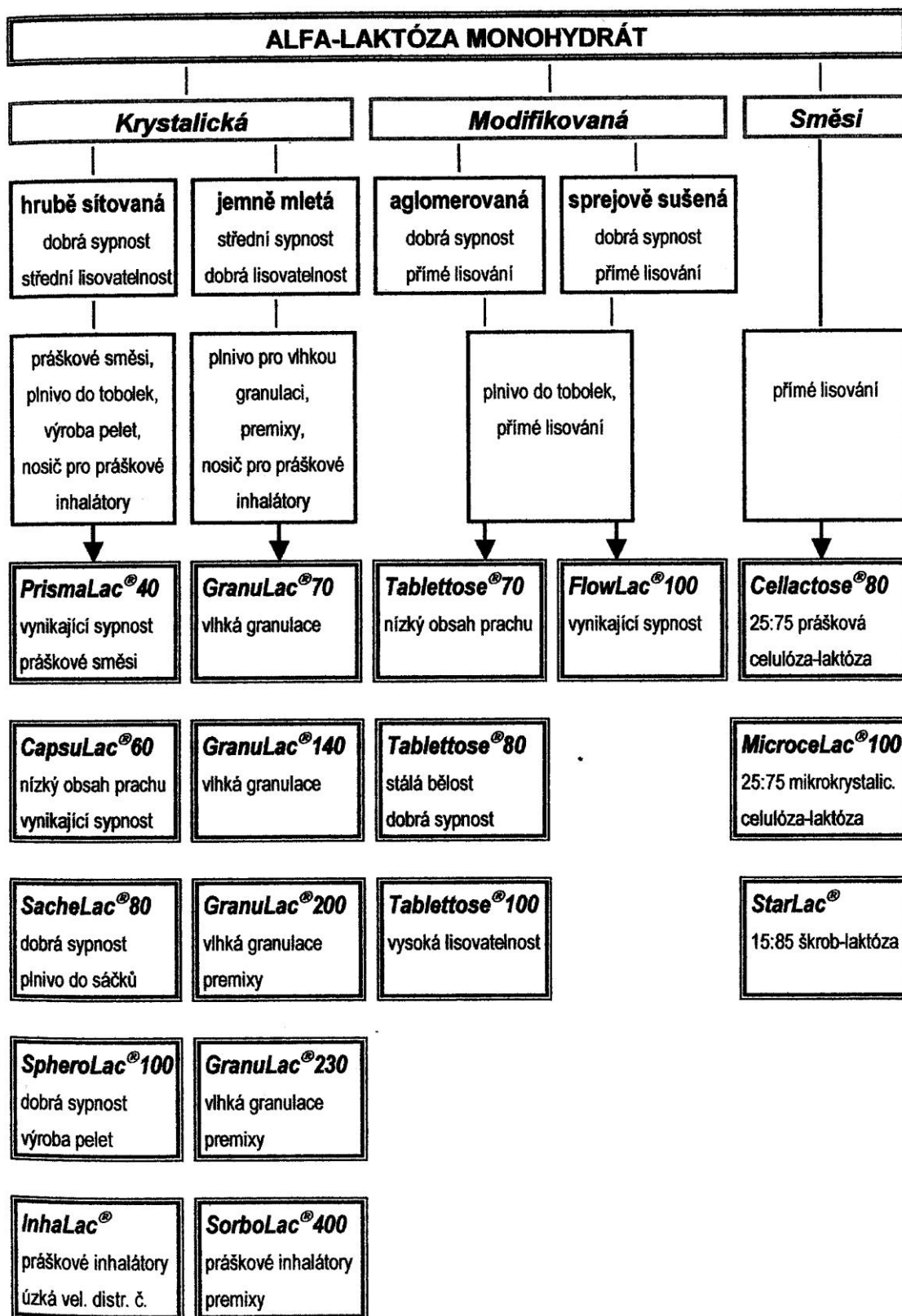
#### **2.3.8.4. Sprejově sušená laktóza**

Sprejově sušený monohydrát  $\alpha$ -laktózy se vyrábí pod označením Super-Tab (viz obrázek 2) a je určen speciálně pro přímé lisování. V tabletách se většinou používá v 15 % koncentraci. Komerčně dostupné produkty sprejově sušené laktózy obsahují 15 – 20 % amorfni laktózy a 80 – 85 % monohydrátu  $\alpha$ -laktózy. Super-Tab má malou citlivost na účinek mazadel.

#### **2.3.8.5. Aglomerovaná laktóza**

Granulací monohydrátu  $\alpha$ -laktózy se zlepšují jeho pojivové vlastnosti. Tablettosa, vyráběná firmou Meggle (viz obrázek 1), je téměř zcela tvořena agregáty krystalů monohydrátu  $\alpha$ -laktózy a neobsahuje žádnou amorfni laktózu. Její dobrá sypnost je poněkud negativně ovlivněna rozsahem velikostní distribuce částic a vysokým podílem jemných částíček.

### 2.3.9. Typy laktózy vyráběné Meggle <sup>22)</sup>



### 2.3.9.1. Tablettose 70/80/100

Tablettose je obchodní značka pro aglomerovanou laktózu, která byla speciálně vyvinuta pro přímé lisování. U tohoto druhu je ideálně využito spojení dobré sypnosti hrubozrnné a dobré lisovatelnosti jemně mleté laktózy.

Výhodné vlastnosti

- pro vysoký podíl krystalické formy monohydrátu  $\alpha$ -laktózy je vysoce stabilní a nehygroskopická
- struktura částic, bělost a vzhled podobný cukru je ideální pro výrobu sladidel
- na rychlý rozpad tablet má příznivý vliv velký povrch částic
- dobrá sypnost umožňuje snadné a ekonomické plnění tobolek
- bělost pomocné látky umožňuje výrobu čistě bílých tablet

Velikostní distribuce částic

| Tablettose                   | 70                  |           | 80                  |           | 100                 |       |
|------------------------------|---------------------|-----------|---------------------|-----------|---------------------|-------|
| Velikostní distribuce částic | < 63 $\mu\text{m}$  | max. 6%   | < 63 $\mu\text{m}$  | max. 20%  | < 63 $\mu\text{m}$  | 16 %  |
|                              | < 20 $\mu\text{m}$  | 40 – 75 % | < 180 $\mu\text{m}$ | 40 – 75 % | < 100 $\mu\text{m}$ | 33 %  |
|                              | < 500 $\mu\text{m}$ | min. 98 % | < 400 $\mu\text{m}$ | min. 85 % | < 150 $\mu\text{m}$ | 57 %  |
|                              |                     |           | < 630 $\mu\text{m}$ | min. 97 % | < 250 $\mu\text{m}$ | 83 %  |
|                              |                     |           |                     |           | < 400 $\mu\text{m}$ | 96 %  |
|                              |                     |           |                     |           | < 500 $\mu\text{m}$ | 100 % |
| Sypná hustota                | 0,53 [g/ml]         |           | 0,55 [g/ml]         |           | 0,57 [g/ml]         |       |
| Setřásná hustota             | 0,62 [g/ml]         |           | 0,63 [g/ml]         |           | 0,74 [g/ml]         |       |

**Sypnost**

- je velmi dobrá a neovlivňuje jí ani smíchání s méně sypnými látkami

### **Lisovatelnost**

- tablety mají vynikající pevnostní stabilitu (Tablettose 100 se vyznačuje ještě vyšší v porovnání s Tablettose 70 a 80), což je nezbytné pro konstantní rozpad tablet a uvolnění léčiva

### **Použití**

- přímé lisování
- plnivo do tobolek
- šumivé tablety
- výroba sladidel

### **2.3.9.2. FlowLac 100**

FlowLac je sprejově sušený monohydrát  $\alpha$ -laktózy, který je určen pro přímé lisování a který má vynikající sypnost s výjimečnou pevností.

#### **Výhodné vlastnosti**

- porézní povrch částic poskytuje dobrou adhezi účinných látek, což zajišťuje vysokou obsahovou jednotnost
- vynikající pevnosti tablet je dosaženo pomocí sušení rozprášením
- dobrá rozpustnost ve vodě vede k rychlému rozpadu tablet
- příjemná chuť je vhodná pro výrobu žvýkacích tablet
- vynikající sypnost

#### **Velikostní distribuce částic**

- |                     |          |
|---------------------|----------|
| < 32 $\mu\text{m}$  | max. 10% |
| < 100 $\mu\text{m}$ | 25 – 45% |
| < 200 $\mu\text{m}$ | min. 85% |
- sypný úhel: 28°
  - sypná hustota: 0,60 g/ml
  - setřasná hustota: 0,68 g/ml

## **Sypnost**

z důvodu kulatého tvaru částic a příznivé velikostní distribuci částic má FlowLac:

- vynikající sypnost
- dobré plnění matric
- bezproblémové vysokorychlostní tabletování
- vysokou hmotnostní stálost

## **Lisovatelnost**

vynikající pevnost poskytuje:

- nejnižší možné strojové namáhání
- minimální tendenci víčkování tablet

vliv doby skladování na pevnost tablet je nízký

## **Použití**

- nízkodávkové receptury
- žvýkáci tablety
- šumivé tablety
- plnivo do tobolek

### **2.3.9.3. Cellactose 80**

Cellactose 80 je fluidně sušená směs obsahující 75 % monohydrátu  $\alpha$ -laktózy a 25 % práškové celulózy v sušině. Tato směs je určena speciálně pro přímé lisování a je zde využito spojení plnicích a pojících vlastností obou pomocných látek k zajištění lepší tabletovací výkonnosti za nižší náklady.

## **Výhodné vlastnosti**

- dobrá sypnost zajišťuje vysokou hmotností jednotnost při různých rychlostech tabletování
- nízká tendence separování způsobuje vysokou obsahovou stálost
- vytváří ideální povrch tabletových jader pro snadné a ekonomické potažení
- vynikající soudržnost umožňuje lisování i špatně lisovatelných látek
- má nižší obsah vody než směsi mikrokrystalické celulózy a laktózy
- příjemná chuť a vysoká bělost je vhodná pro žvýkáci tablety



### **Velikostní distribuce částic**

- < 100 μm ... max. 25 %
- < 200 μm ... max. 65 %
- < 400 μm ... min. 98 %
- sypný úhel: 32 – 35°
- sypná hustota: 0,38 g/ml
- setřasná hustota: 0,47 g/ml

### **Sypnost**

- cellatose má lepší sypnost v porovnání se směsí 75 % fluidně sušené laktózy a 25 % práškové celulózy

### **Lisovatelnost**

- cellatose poskytuje stejnou nebo lepší soudržnost než směs komerčně dostupné přímo lisovatelné laktózy a mikrokrytalické celulózy typu 102

### **Použití**

- rostlinné přípravky
- žvýkácí tablety
- minerální přípravky
- výroba jader pro potahování

#### **2.3.9.4. MicroceLac 100**

MicroceLac 100 je sprejově sušená směs obsahující 75 % monohydrátu  $\alpha$ -laktózy a 25 % mikrokrytalické celulózy v sušině. Spojení plnicích a pojivových vlastností obou pomocných látek poskytuje lepší tabletovací výkonnost za nižší náklady.

### **Výhodné vlastnosti**

- nízká tendence usazování poskytuje konstantní sypnost pro bezproblémové tabletování
- vynikající soudržnost a sypnost umožňuje výrobu vysokodávkových přípravků
- fixní poměr laktóza/mikrokrytalická celulóza vede ke konstantní pevnosti tablet
- hmotnostní a pevnostní jednotnost umožňuje zvýšení rychlosti tabletování

### **Velikostní distribuce částic**

- < 32  $\mu\text{m}$  ... max. 15 %
- < 160  $\mu\text{m}$  ... 45 – 70 %
- < 250  $\mu\text{m}$  ... min. 90 %
- sypný úhel: 34 %
- sypná hustota: 0,50 g/ml
- setřasná hustota: 0,58 g/ml

### **Sypnost**

MicroceLac 100 má lepší sypné vlastnosti v porovnání se směsí sprejově sušené laktózy a mikrokrytalické celulózy, což vede ke:

- zlepšení hmotnostní jednotnosti
- zvýšení rychlosti tabletování

### **Lisovatelnost**

MicroceLac 100 vytvořil nový standard v soudržnosti, je vyšší ve srovnání se směsí fluidně sušené laktózy a mikrokrytalické celulózy typu 102, což vede k:

- nižšímu strojovému namáhání
- spolehlivému lisování při různých rychlostech

### **Použití**

- výroba malých tablet
- minerální přípravky
- vysokodávkové receptury
- přípravky se špatně sypnými látkami

### **2.3.9.5. StarLac**

StarLac je sprejově sušená směs obsahující 85 % monohydrátu  $\alpha$ -laktózy a 15 % kukuřičného škrobu v sušině. Tato směs je určena pro přímé lisování a slučuje vynikající sypnost s dobrým rozpadem tablet.

#### **Výhodné vlastnosti**

- vynikající sypnost poskytuje vysokou hmotnostní jednotnost při různých rychlostech tabletování
- vynikající pevnosti tablet je dosaženo pomocí sušení rozprášením
- optimální rozpad tablet
- vynikající skladovací stálost

#### **Velikostní distribuce částic**

- < 32  $\mu\text{m}$  ... max. 15 %
- < 160  $\mu\text{m}$  ... 35 – 65 %
- < 250  $\mu\text{m}$  ... min. 80 %
- sypný úhel: 30°
- sypná hustota: 0,57 g/ml
- setřasná hustota: 0,69 g/ml

#### **Rozpadavost**

- StarLac má vynikající rozpadavost, takže množství rozvolňovadla může být sníženo nebo se dokonce vůbec nemusí přidávat

#### **Soudržnost**

- StarLac je vhodný pro přímé lisování, protože má vynikající soudržnost

#### **Použití**

- pro přímé lisování
- nízkodávkové receptury
- plnivo do tobolek
- výroba jader pro potahování
- homeopatické přípravky

Ostatní typy laktózy

| Typy laktózy                 | PrismaLac 40   |           | CapsuLac 60       |           | SacheLac 80       |           |
|------------------------------|----------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|
| Velikostní distribuce částic | < 200 µm       | max. 10%  | < 100 µm          | max. 10%  | < 100 µm          | max. 20%  |
|                              | < 400 µm       | min. 97 % | < 250 µm          | 40 – 70 % | < 400 µm          | min. 98 % |
|                              |                |           | < 630 µm          | min. 97 % |                   |           |
| Sypná hustota                | 0,45 [g/ml]    |           | 0,56 [g/ml]       |           | 0,64 [g/ml]       |           |
| Setřasná hustota             | 0,54 [g/ml]    |           | 0,67 [g/ml]       |           | 0,82 [g/ml]       |           |
| Použití                      | práškové směsi |           | plnivo do tobolek |           | plnivo do tobolek |           |
|                              |                |           | práškové směsi    |           | práškové směsi    |           |
|                              |                |           | triturace         |           | triturace         |           |

| Typy laktózy                 | SpheroLac 100  |           | GranuLac 70     |           | GranuLac 140    |          |
|------------------------------|----------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|----------|
| Velikostní distribuce částic | < 63 µm        | max. 20%  | < 100 µm        | 40 – 60 % | < 32 µm         | max. 40% |
|                              | < 200 µm       | min. 75 % | < 400 µm        | min. 95 % | < 100 µm        | mn. 80 % |
| Sypná hustota                | 0,68 [g/ml]    |           | 0,72 [g/ml]     |           | 0,66 [g/ml]     |          |
| Setřasná hustota             | 0,85 [g/ml]    |           | 0,91 [g/ml]     |           | 0,85 [g/ml]     |          |
| Použití                      | výroba pelet   |           | vlhká granulace |           | vlhká granulace |          |
|                              | triturace      |           |                 |           |                 |          |
|                              | práškové směsi |           |                 |           |                 |          |

| Typy laktózy                 | GranuLac 200     |           | GranuLac 230     |           | SorboLac 400 |           |
|------------------------------|------------------|-----------|------------------|-----------|--------------|-----------|
| Velikostní distribuce částic | < 32 µm          | 45 – 75 % | < 63 µm          | min. 90 % | < 32 µm      | min. 90 % |
|                              | < 100 µm         | min. 90 % |                  |           |              |           |
| Sypná hustota                | 0,53 [g/ml]      |           | 0,45 [g/ml]      |           | 0,37 [g/ml]  |           |
| Setřasná hustota             | 0,77 [g/ml]      |           | 0,72 [g/ml]      |           | 0,67 [g/ml]  |           |
| Použití                      | vlhká granulace  |           | vlhká granulace  |           | premixy      |           |
|                              | premixy          |           | premixy          |           | prášky       |           |
|                              | tekuté přípravky |           | tekuté přípravky |           | ochucovadlo  |           |

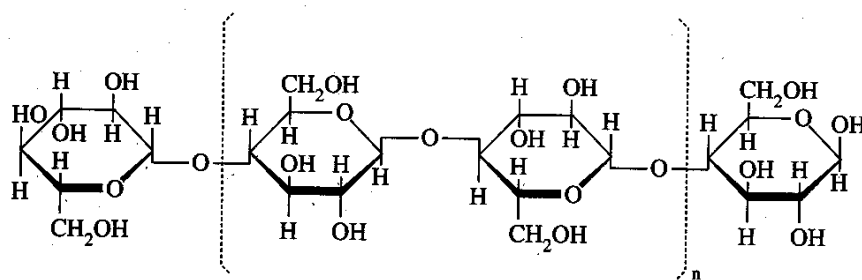
## 2.4. Mikrokrystalické celulózy

Celulóza je lineárně kondenzovaný polymer D-glukózy s glykozidickou vazbou  $\beta$ -1,4. Celulóza jako taková je pro organismus obtížně stravitelná, po perorálním podání se nevstřebává, projde nezměněná trávicím traktem, mechanicky ho čistí a zbavuje škodlivých látek. Ve větším množství má mikrokrystalická celulóza laxativní účinek. Mikrokrystalická celulóza je zdrojem nízkokalorické vlákniny v potravním systému.

Výchozím materiálem pro výrobu mikrokrystalické celulózy je buničina jehličnatých stromů. Kyselou hydrolyzou z celulózy vzniká práškovaná nebo mikrokrystalická celulóza – pomocí kyseliny chlorovodíkové z dřevní celulózy z vláknitého rostlinného materiálu. Změnou podmínek hydrolyzy, rozměňování a sušení, získáme různé typy celulózy, které se liší velikostí částic, zdánlivou hustotou, tokovými vlastnostmi a obsahem vody.<sup>35)</sup>

Mikrokrystalická celulóza má vzorec viz obrázek 4, kde n je alespoň 220, má molekulovou hmotnost 30 000 až 50 000. Ve vodě, v tucích a olejích je nerozpustná, částečně se rozpouští ve zředěných zásadách. Je to bílý nebo téměř bílý, jemný nebo zrnitý prášek bez chuti a zápachu, je nedráždivá, má výhodné tokové vlastnosti. Mikrokrystalická celulóza je stabilní, hygroskopická látka. Měla by být skladována v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. Je inkompatibilní se silně oxidujícími látkami. Po perorálním podání se systémově nevstřebává a má proto nízký toxický potenciál.

obrázek 4: Vzorec mikrokrystalické celulózy (Avicel)



Tablety, kde byla použita mikrokrystalická celulóza jako pomocná látka, mají dostatečnou pevnost, velmi dobrou rozpádavost. Mikrokrystalická celulóza je používána převážně jako pojivo pro přímé lisování, avšak i k vlhké a suché granulaci, dále jako kluzná látka a látka urychlující rozpad tablet, protože udržuje a svou strukturou podporuje vznik kapilárních otvorů, kterými proniká voda a trávicí šťávy. Je pomocnou látkou při výrobě pelet v procesu extruze-sféronizace. Mikrokrystalickou celulózu lze použít i jako pomocnou látku při výrobě suspenzí pro zvýšení stability dispergovaného stavu. Bývá i pojivem při vlhké granulaci, zrychluje např. schnutí granulátu, omezuje tvrdnutí tablet, působí jako intragranulární rozvolňovadlo (čímž je umožněna rychlá disoluce léčiva z lékové formy), dále zlepšuje lisovatelnost a rozpad tablet.

První nabízenou a nejčastěji používanou mikrokrystalickou celulózou je Avicel. Na trhu jsou však k dispozici i jiné typy mikrokrystalické celulózy produkované různými firmami – např. Emcocel, Vivacel, Fibrocel, Vivapur, Omnicel či Mediciel.

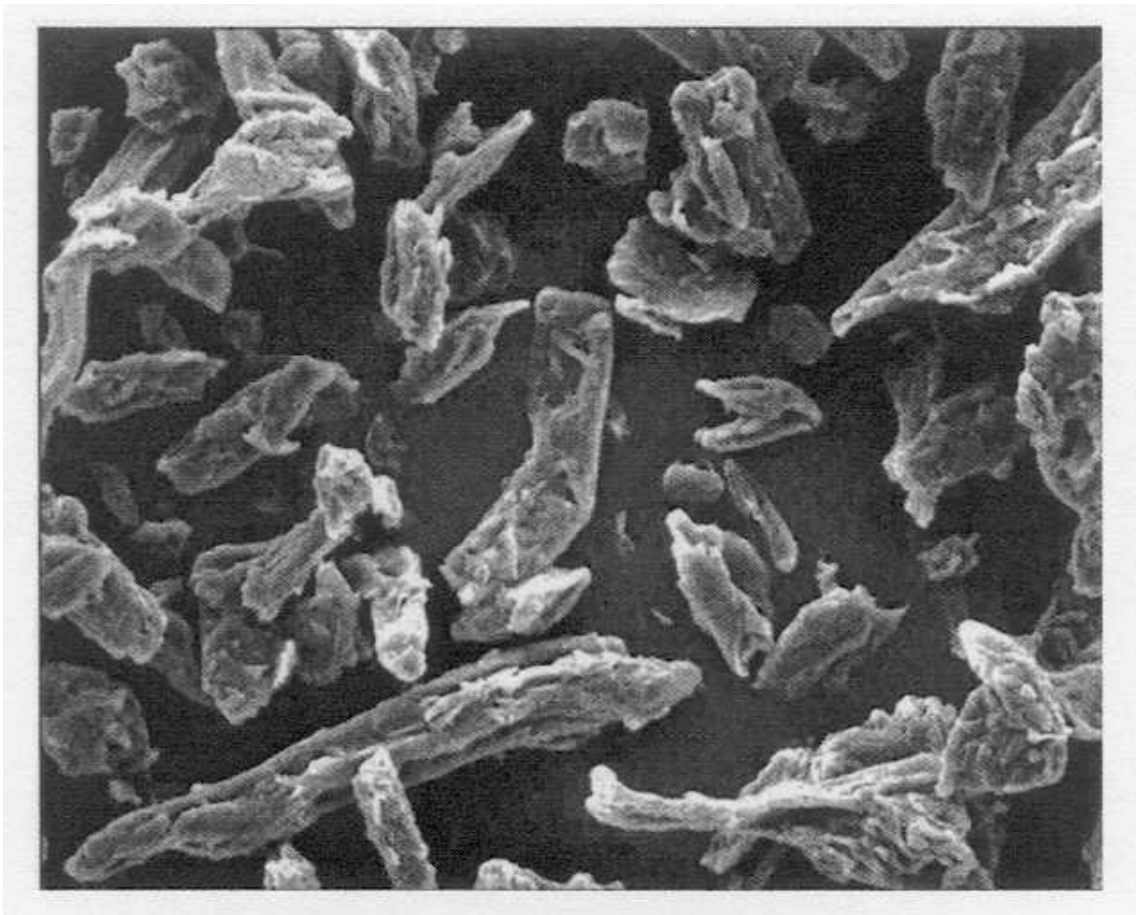
Následující část zahrnuje přehled různých typů Avicelu.<sup>13)</sup>

| Užití mikrokrystalické celulózy | Používaná koncentrace [%] |
|---------------------------------|---------------------------|
| adsorbent                       | 20 – 90                   |
| antiadhezivum                   | 5 – 20                    |
| plnivo kapslí                   | 20 – 90                   |
| rozvolňovadlo                   | 5 – 15                    |
| plnivo tablet                   | 20 – 90                   |

### 2.4.1. Avicel PH 101

Velikost částic 50  $\mu\text{m}$ , obsah vlhkosti 5 %. Je používán jako plnivo pro přímé lisování při vlhké granulaci.

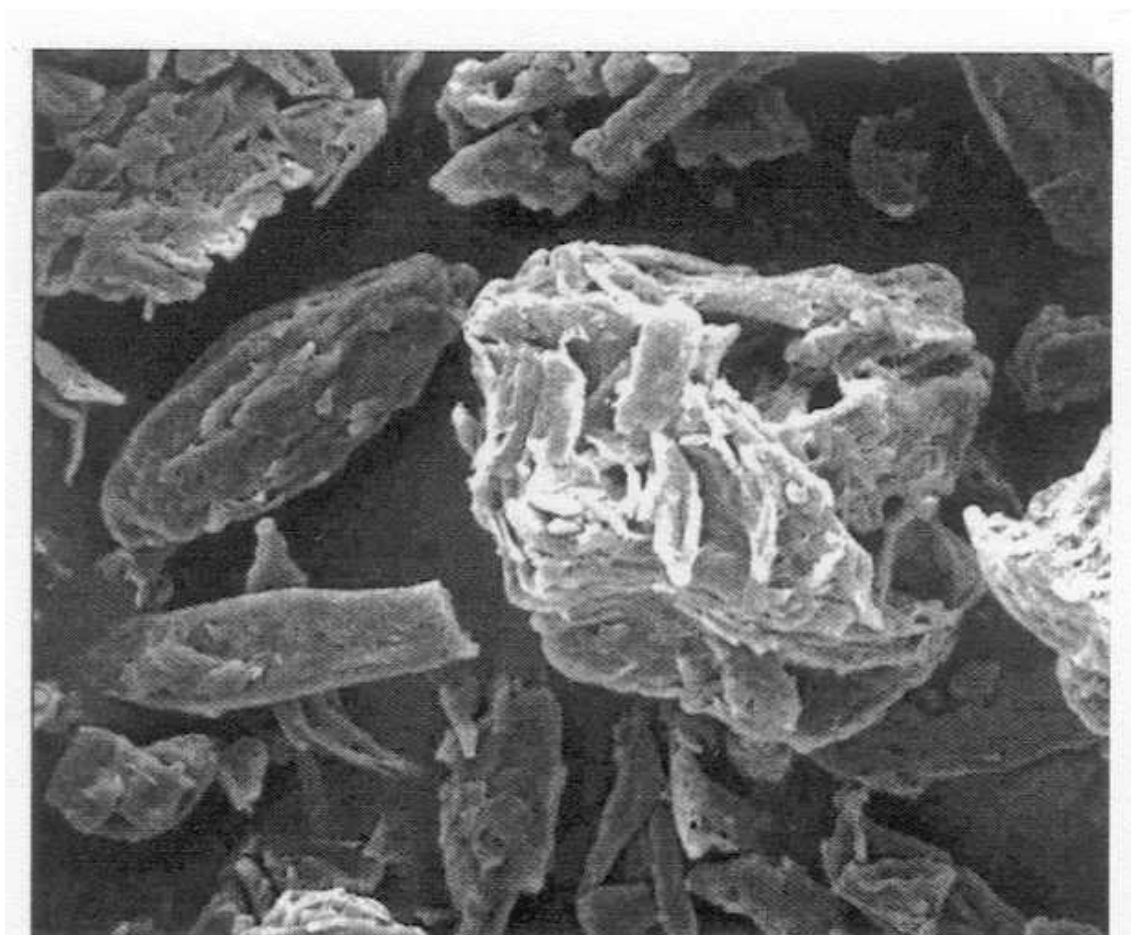
obrázek 5: Avicel PH 101



### 2.4.2. Avicel PH 102

Velikost částic 100  $\mu\text{m}$ , obsah vlhkosti 5 %. Díky větším částicím je vhodný pro lisování velmi jemných prachů a pro výrobu pomalu rozpadajících se tablet pro užití v dutině ústní.

obrázek 6: Avicel PH 102



### 2.4.3. Avicel PH 103

Velikost částic 50  $\mu\text{m}$ , obsah vlhkosti 3 %. Má nízký obsah vlhkosti – vhodná pro lisování materiálů citlivých na vlhkost.

### 2.4.4. Avicel PH 105

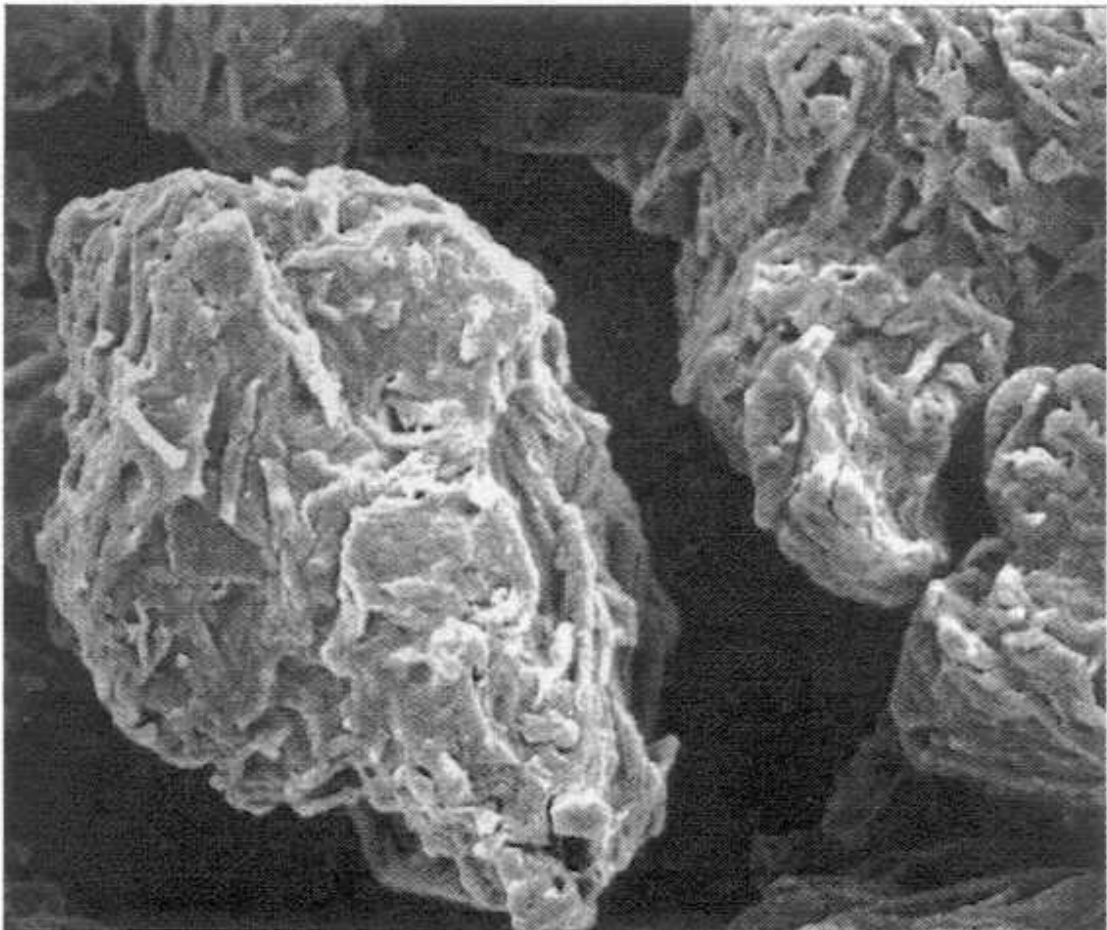
Velikost částic 20  $\mu\text{m}$ , obsah vlhkosti 5 %. Používá se pro lisování tuhých granulátů.



### 2.4.5. Avicel PH 200

Velikost částic 200  $\mu\text{m}$ , obsah vlhkosti 5 %. Hlavním použitím pro tento typ Avicelu je přímé lisování a použití při suché granulaci. Vyznačuje se velmi dobrou sypností, protože má relativně kulovitý tvar částic.

obrázek 7: Avicel PH 200



### 2.4.6. Avicel PH 301

Velikost částic 50  $\mu\text{m}$ , obsah vlhkosti 5 %. Má vyšší sypnou hmotnost než Avicel PH 101. Při výrobě tablet dochází k menším rozdílům v hmotnostní proměnlivosti, je vhodný pro výrobu tablet menších rozměrů.

### 2.4.7. Avicel PH 302

Velikost částic 100  $\mu\text{m}$ , obsah vlhkosti 5 %. Má podobné vlastnosti jako Avicel PH 301, velikost částic zvyšuje sypnost.

### **2.4.8. Ceolus KG 801**

Velikost částic 60  $\mu\text{m}$ . Je využíván jako suché pojivo při přímém lisování.

## **2.5. Úkol práce**

V rámci studia energetické bilance destrukčního procesu byl hlavní úkol této práce rozčleněn na tyto dílčí problémy:

1. Vliv typu suchého pojiva na dráhu trnu při drtícím procesu
2. Vztah mezi parametrem lisovacího procesu  $E_2$  a parametrem drtícího procesu DE

## 3. Experimentální část

### 3.1. Použité suroviny

#### Avicel PH 102

Výrobce: FMC Corporation, Europe N.V., Brusel, Belgium

Číslo šarže: 7937C

Popis: Vysoce čištěná mikrokrytalická celulóza bílé barvy, bez chuti a zápachu, volně se sypající prášek

#### Flowlac 100

Výrobce: Meggle AG, Wasserburg, Germany

Číslo šarže: L 0301

Popis: Sprejově vysušená  $\alpha$ -laktóza monohydrát. Určena pro přímé lisování s výbornými tokovými vlastnostmi, poskytující výjimečně tvrdé produkty.

#### Laktóza anhydrát

Výrobce: neuveden

Číslo šarže: 10180995

Popis: Anhydrát laktózy se používá pro přímé lisování tablet s obsahem léčivých látek citlivých na vlhkost.

#### Stearan hořečnatý

Výrobce: Léčiva, a.s. Praha, Česká republika

Číslo šarže: neuvedeno

Popis: Směs hořečnatých solí mastných kyselin, především kyseliny palmitové a stearové, bílý jemný prášek, na omak mastný.

### 3.2. Použité přístroje a zařízení

#### Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50

Výrobce: Zwick GmbH, Ulm, Germany

Popis: Zařízení vyvíjí sílu v tlaku a tahu v rozsahu od 0 do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou. Vzdálenost čelistí mezi něž se vkládá lisovací přípravek se dá libovolně měnit. Přístroj byl použit pro lisování tablet a po výměně hlavice bylo možno přístroj použít rovněž pro měření síly potřebné k destrukci radiálně situované tablety.

### **Lisovací přípravek**

Výrobce: Adamus HT, Sztetin, Poland

Popis: Skládá se z dvojdílného pláště, matrice, horního a dolního lisovacího trnu.

### **Mikrometrický šroub**

Výrobce: R. Mühle & Sohn, Glashütte I. S., Germany

Popis: Úchylkoměr upevněný na stojánku umožňujícím pohodlné vkládání tablet. Přístroj byl použit pro měření výšky a průměru tablet.

### **Analytické váhy**

Značka: Sartorius, typ: 1601AMP8-1

Výrobce: Göttinger, Germany

Popis: laboratorní váhy vážící s přesností 0,1 mg

### **Mísící krychle**

Výrobce: RWEKA, Germany

Popis: Zařízení se skládá s duté krychle s otvorem, do které se vkládá míchaný materiál. Krychle je pomocí motoru otáčena ve vodorovné úhlopříčné tělesové ose.

## **3.3. Postup práce**

### **3.3.1. Příprava tabletovin**

Pro hodnocení energetické bilance drcení tablet byla použita tato plniva: Avicel PH 102, Flowlac 100 a laktóza anhydrát.

Jednotlivé tabletoviny byly připraveny následujícím způsobem: 98 g plniva bylo smíšeno s 2 g stearanu hořečnatého, což činí 2 % celkové hmotnosti. Směs plniva a stearanu hořečnatého byla následně homogenizována po dobu 10 minut v mísící krychli při 110 otáčkách za minutu. Navážka stearanu hořečnatého nebyla přimíchána v případě přípravy tabletoviny z Avicelu PH 102, který přítomnost mazadla nevyžaduje z důvodu svých výhodných lisovacích vlastností.

### **3.3.2. Příprava tablet na lisu T1-FRO 50**

Z jednotlivých testovaných plniv byly odváženy navážky  $\pm 1$  mg pro přípravu válcovitých tablet bez fazet o průměru 13 mm. Do matrice uložené v plášti byl zasunut dolní lisovací trn, který byl fixován zajišťovací částí. Poté byla do matrice kvantitativně

přenesena testovaná směs. Po mírném sklepaní byl do matrice zasunut horní lisovací trn. Takto připravená matrice byla vložena mezi čelisti lisu T1-FRO 50. Následně byl přístroj zapnut a horní trn se pohyboval směrem dolů. Vzdálenost čelistí byla nastavena na 113 mm a měření bylo provedeno při tomto nastavení:

|                       |           |
|-----------------------|-----------|
| rychlost cyklu        | 30 mm/min |
| síla předzatížení     | 2 N       |
| rychlost předzatížení | 30 mm/min |

Po dosažení požadovaného lisovacího tlaku se horní čelist začala automaticky vzdalovat. Po vyjmutí lisovací matrice byla odstraněna zajišťovací součást a tableta se tlakem na horní lisovací trn vytlačila.

Nejdříve bylo od každého testovaného plniva vylisováno 30 tablet, a to tak, že každých 10 tablet bylo lisováno při jiné lisovací síle. Tyto předpokusy byly provedeny za účelem výpočtu lisovacích sil pro následující řadu pokusů.

Konkrétní zvolené lisovací síly pro daná plniva byly:

|                  |               |
|------------------|---------------|
| Avicel PH 102    | 2, 3, 4 kN    |
| FlowLac 100      | 10, 20, 30 kN |
| Laktóza anhydrát | 10, 15, 20 kN |

Poté bylo v následujících pokusech od každého testovaného plniva vylisováno dalších 120 tablet při lisovacích silách, které byly vypočteny na základě provedených předpokusů. Bylo vylisováno 10 tablet od každé lisovací síly.

Konkrétní vypočtené lisovací síly pro daná plniva byly: viz tabulky 1 – 12 [LS]

K přístroji byl připojen počítač, který po dolisování každé skupiny tablet testovaného plniva vyhotovil protokol. Pro ukázkou je na obrázek 8 uveden ilustrační protokol záznamu lisování 20 tablet, včetně zvětšené křivky záznamu lisování pro jednotlivou tabletu (obrázek 9). Protokol nám poskytl údaje o maximální použité lisovací síle  $F_{\max}$ , dráze posunu lisovacího trnu během lisování  $L_{\max}$ , energiích  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ , o celkové energii spotřebované během lisování  $E_{\text{lis}}$ , která je součtem těchto energií a o energetické bilanci lisování EP. Počítač dále vypočítal průměrné hodnoty těchto parametrů v rámci každé měřené skupiny a poskytl nám jejich celkové statistické zpracování.

**obrázek 8: Ukázka protokolu lisování pro dvacet tablet Avicelu PH 102**

### Zk. parametry:

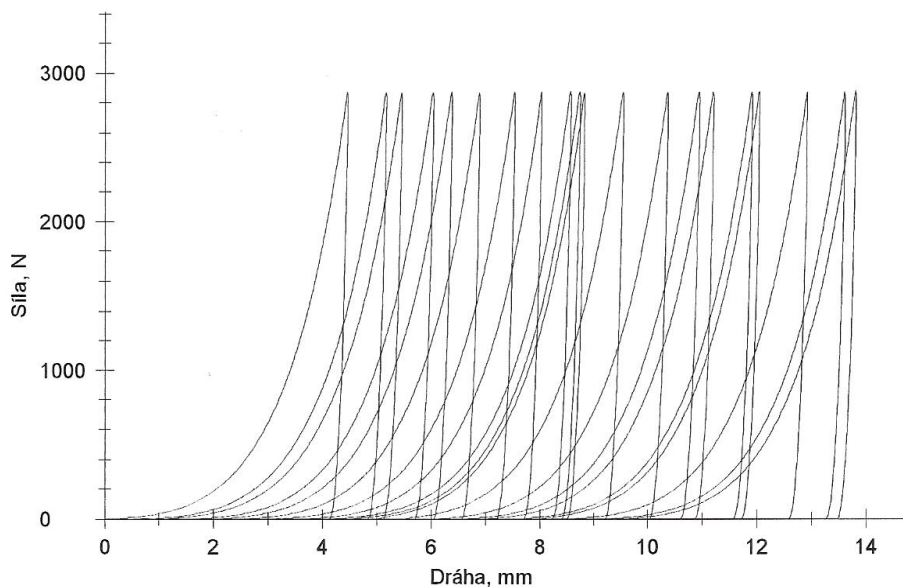
Zákazník :  
Zkoušel(a) :

Materiál : Avicel 102  
Zkušební systém : Řízení Výrobní číslo: 156573  
Příčnick Výrobní číslo: 156573  
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

### Výsledky:

| Nr | Fmax.<br>N | Lmax.<br>mm | E1<br>Nm | E2<br>Nm | E3<br>Nm | Emax<br>Nm | Elis<br>Nm | EP<br>% | PI<br>% | k<br>kN/mm |
|----|------------|-------------|----------|----------|----------|------------|------------|---------|---------|------------|
| 1  | 2872,99    | 4,46        | 3,657    | 2,461    | 0,283    | 6,40       | 2,74       | 57,13   | 89,69   | -0,003     |
| 2  | 2867,61    | 4,67        | 3,949    | 2,454    | 0,288    | 6,69       | 2,74       | 59,02   | 89,50   | 0,013      |
| 3  | 2866,24    | 4,46        | 3,608    | 2,493    | 0,286    | 6,39       | 2,78       | 56,49   | 89,72   | 0,018      |
| 4  | 2868,96    | 4,53        | 3,746    | 2,472    | 0,282    | 6,50       | 2,75       | 57,63   | 89,76   | 0,005      |
| 5  | 2872,98    | 4,38        | 3,537    | 2,465    | 0,284    | 6,29       | 2,75       | 56,26   | 89,66   | 0,021      |
| 6  | 2868,75    | 4,39        | 3,556    | 2,465    | 0,279    | 6,30       | 2,74       | 56,45   | 89,82   | 0,014      |
| 7  | 2872,04    | 4,54        | 3,747    | 2,486    | 0,288    | 6,52       | 2,77       | 57,46   | 89,60   | 0,013      |
| 8  | 2870,91    | 4,54        | 3,800    | 2,456    | 0,264    | 6,52       | 2,72       | 58,28   | 90,29   | 0,011      |
| 9  | 2872,38    | 4,57        | 3,811    | 2,471    | 0,284    | 6,56       | 2,75       | 58,04   | 89,70   | 0,008      |
| 10 | 2873,53    | 4,24        | 3,369    | 2,441    | 0,283    | 6,09       | 2,72       | 55,29   | 89,61   | 0,036      |
| 11 | 2864,16    | 3,83        | 2,788    | 2,419    | 0,273    | 5,48       | 2,69       | 50,88   | 89,87   | 0,072      |
| 12 | 2869,77    | 4,04        | 3,062    | 2,448    | 0,282    | 5,79       | 2,73       | 52,87   | 89,67   | 0,063      |
| 13 | 2867,01    | 4,36        | 3,510    | 2,458    | 0,277    | 6,25       | 2,73       | 56,21   | 89,88   | 0,013      |
| 14 | 2869,07    | 4,44        | 3,606    | 2,474    | 0,284    | 6,36       | 2,76       | 56,67   | 89,71   | 0,010      |
| 15 | 2866,36    | 4,20        | 3,284    | 2,452    | 0,278    | 6,01       | 2,73       | 54,60   | 89,81   | 0,023      |
| 16 | 2869,03    | 4,41        | 3,572    | 2,465    | 0,283    | 6,32       | 2,75       | 56,52   | 89,71   | 0,000      |
| 17 | 2871,28    | 4,05        | 3,116    | 2,436    | 0,264    | 5,82       | 2,70       | 53,57   | 90,21   | 0,054      |
| 18 | 2866,19    | 4,43        | 3,605    | 2,478    | 0,261    | 6,34       | 2,74       | 56,83   | 90,47   | 0,012      |
| 19 | 2866,25    | 4,61        | 3,864    | 2,455    | 0,284    | 6,60       | 2,74       | 58,51   | 89,62   | -0,007     |
| 20 | 2872,62    | 4,31        | 3,456    | 2,447    | 0,284    | 6,19       | 2,73       | 55,86   | 89,60   | 0,016      |

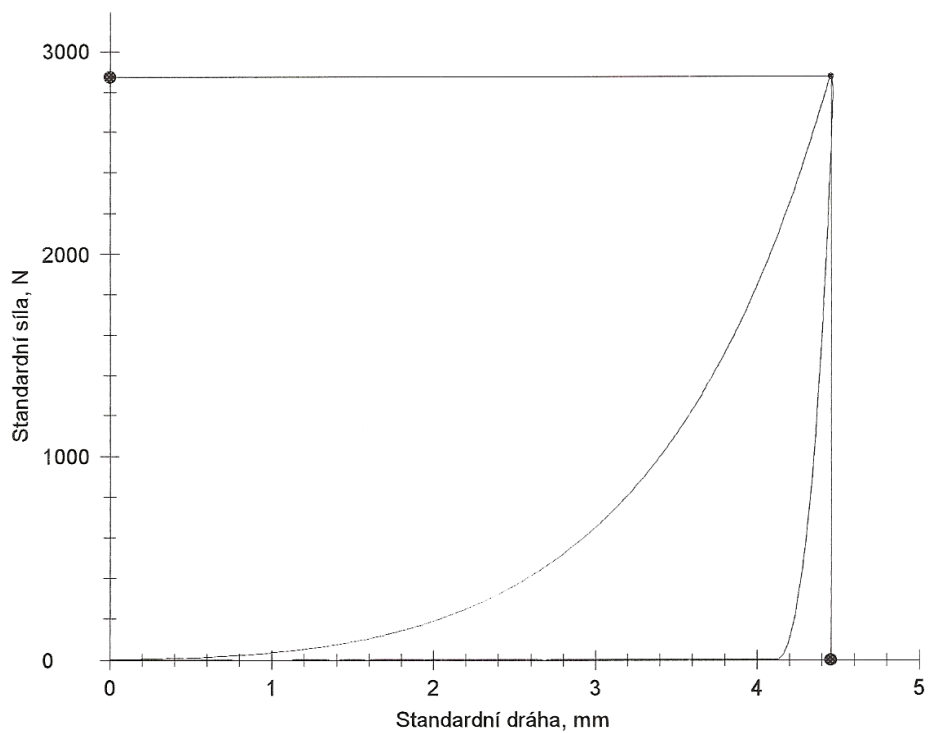
### Grafické záznamy zkoušek:



### Statistika:

| Série<br>n = 20 | Fmax.<br>N | Lmax.<br>mm | E1<br>Nm | E2<br>Nm | E3<br>Nm | Emax<br>Nm | Elis<br>Nm | EP<br>% | PI<br>% | k<br>kN/mm |
|-----------------|------------|-------------|----------|----------|----------|------------|------------|---------|---------|------------|
| $\bar{x}$       | 2869,41    | 4,37        | 3,532    | 2,460    | 0,280    | 6,27       | 2,74       | 56,23   | 89,79   | 0,020      |
| s               | 2,82       | 0,21        | 0,290    | 0,017    | 0,008    | 0,30       | 0,02       | 2,00    | 0,25    | 0,021      |
| v               | 0,10       | 4,85        | 8,22     | 0,70     | 2,84     | 4,86       | 0,77       | 3,56    | 0,28    | -          |

obrázek 9: Detailní křivka záznamu lisování pro jednu tabletu Avicelu PH 102





### 3.3.3. Stanovení mechanické odolnosti tablet na přístroji T1-FRO 50

Před vlastním provedením destrukční zkoušky tablet byly nejprve změřeny rozměry tablet s přesností 0,01 mm s využitím mikrometrického šroubu. Měření se provádělo pomocí úchylkoměru připevněném na stojánku a bylo prováděno ihned po slisování tablet. Po nalisování a zjištění rozměrů tablet u každého testovaného plniva byla provedena destrukční zkouška. Měření bylo provedeno do dvou hodin po vylisování.

Destrukční zkouška byla provedena na přístroji T1-FRO po připevnění hlavice vhodné k tomuto účelu. Tableta se mezi čelisti vložila radiálně a poté byl zapnut posun horní čelisti. V okamžiku lomu tablety se přístroj automaticky vypnul a čelisti se vrátily do výchozí polohy. Na tento přístroj byl připojen počítač, který zaznamenával grafický průběh destrukce tablety – na ose  $x$  je zaznamenávána dráha posunu čelisti v milimetrech a na ose  $y$  drtící síla v newtonech. Pro měření byla zvolena jak absolutní metoda záznamu drcení tablet, tak diferenční metoda záznamu drcení tablet. Ze záznamu počítač po provedení destrukční zkoušky každé skupiny tablet vyhotovil protokol, který kromě grafického průběhu zkoušky poskytl údaje o drtící síle  $F_{\max}$ , deformační energii  $W$ , dráze pohybu trnu při maximální síle  $LF_{\max}$ , dráze pohybu trnu při minimální síle  $LF_{\min}$  a o jejich průměrech a statistických ukazatelích.

Měření bylo provedeno při tomto nastavení:

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| vzdálenost čelistí    | 14 mm  |
| rychlost cyklu        | 1 mm/s |
| síla předzatížení     | 0,1 N  |
| rychlost předzatížení | 1 mm/s |

Pro ilustraci je na obrázek 10 uveden protokol záznamu drcení absolutní metodou pro 20 tablet, včetně zvětšené křivky záznamu drcení pro jednotlivou tabletu (obrázek 11).

obrázek 10: Ilustrační ukázka protokolu záznamu drcení absolutní metodou pro 20 tablet

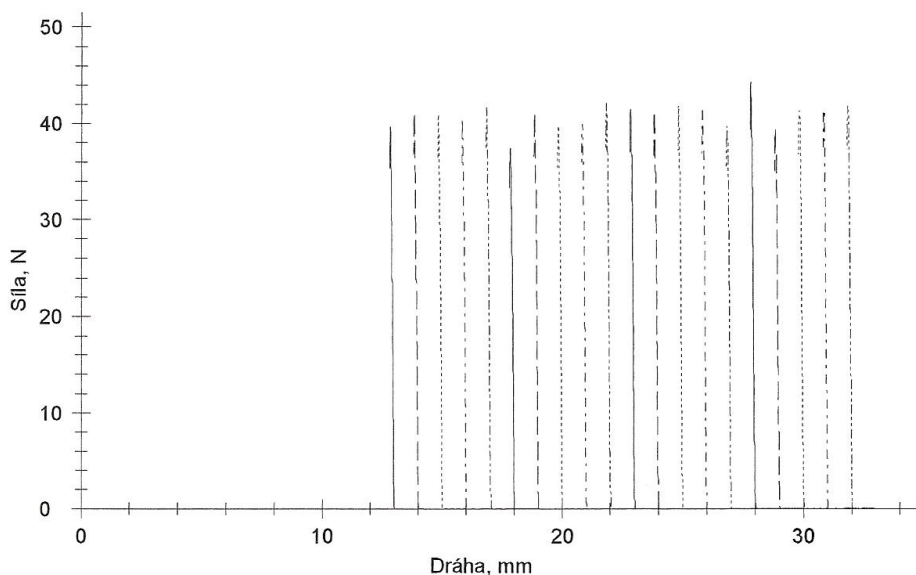
**Zk. parametry:**

Zákazník :  
 Zkoušel(a) :  
 Materiál : Avicel PH 102  
 Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573  
 Příčnick Výrobní číslo: 156573

**Výsledky:**

| Nr | L při Fmin<br>mm | Fmax.<br>N | L Fmax.<br>mm | W<br>Nmm | $\Delta$ LFmin -Fmax<br>mm |
|----|------------------|------------|---------------|----------|----------------------------|
| 1  | 13,00            | 39,7       | 12,82         | 3,80     | 0,181                      |
| 2  | 13,02            | 41,1       | 12,81         | 4,43     | 0,212                      |
| 3  | 13,00            | 40,9       | 12,81         | 4,35     | 0,197                      |
| 4  | 13,02            | 40,6       | 12,81         | 4,35     | 0,208                      |
| 5  | 13,04            | 41,6       | 12,83         | 4,29     | 0,210                      |
| 6  | 13,01            | 37,4       | 12,81         | 4,03     | 0,197                      |
| 7  | 13,01            | 41,0       | 12,81         | 4,25     | 0,194                      |
| 8  | 13,01            | 39,7       | 12,81         | 4,22     | 0,196                      |
| 9  | 13,07            | 39,9       | 12,81         | 4,28     | 0,260                      |
| 10 | 13,93            | 42,1       | 12,81         | 4,62     | 1,125                      |
| 11 | 13,02            | 41,5       | 12,81         | 4,53     | 0,210                      |
| 12 | 13,00            | 41,2       | 12,80         | 4,44     | 0,198                      |
| 13 | 13,01            | 41,8       | 12,80         | 4,64     | 0,211                      |
| 14 | 13,00            | 41,4       | 12,80         | 4,60     | 0,206                      |
| 15 | 13,02            | 39,7       | 12,81         | 4,27     | 0,205                      |
| 16 | 13,05            | 44,2       | 12,79         | 5,10     | 0,258                      |
| 17 | 13,02            | 39,4       | 12,81         | 4,10     | 0,207                      |
| 18 | 13,06            | 41,3       | 12,80         | 4,68     | 0,259                      |
| 19 | 13,01            | 41,4       | 12,81         | 4,17     | 0,201                      |
| 20 | 13,02            | 41,8       | 12,81         | 4,58     | 0,215                      |

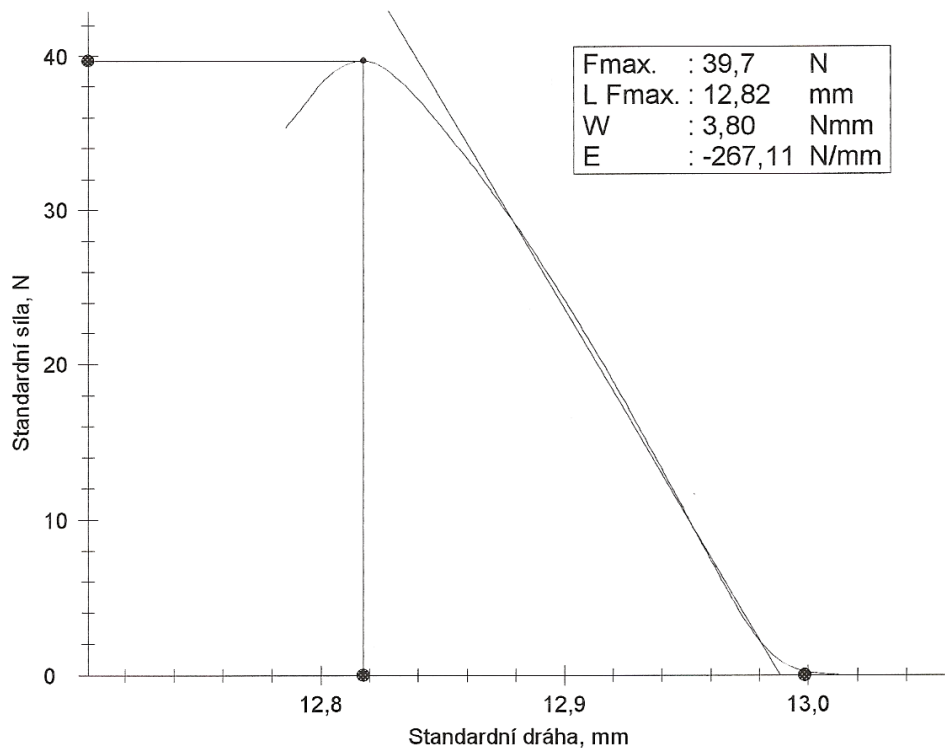
**Grafické záznamy zkoušek:**



**Statistika:**

| Série<br>n = 20 | L při Fmin<br>mm | Fmax.<br>N | L Fmax.<br>mm | W<br>Nmm | E<br>N/mm | $\Delta$ LFmin -Fmax<br>mm |
|-----------------|------------------|------------|---------------|----------|-----------|----------------------------|
| $\bar{x}$       | 13,07            | 40,9       | 12,81         | 4,39     | -255,60   | 0,258                      |
| s               | 0,20             | 1,4        | 0,01          | 0,28     | 8,57      | 0,205                      |
| v               | 1,57             | 3,38       | 0,06          | 6,41     | -3,35     | 79,66                      |

obrázek 11: Detailní křivka záznamu drcení absolutní metodou pro jednu tabletu



### 3.3.4. Výpočet parametrů mechanické odolnosti tablet

Pro grafické a statistické zpracování výsledků byl použit program Origin Professional 6.0.

Jak již bylo uvedeno v kapitole 3.3.2 byly nejdříve provedeny předpokusy za účelem zjištění lisovací síly LS, kterou je třeba u každého testovaného plniva při přípravě tablet vyvinout, aby teoretická radiální pevnost vzniklých tablet byla 0,35 MPa, 0,55 MPa, 0,75 MPa a teoretická drtící síla 35 N, 55 N, 75 N. Z tohoto důvodu bylo tedy od každého plniva v předpokusech nalisováno celkem 30 tablet tak, že každých 10 tablet bylo lisováno jinou lisovací silou. Poté byly u každých 10 tablet změřeny rozměry a provedena destrukční zkouška absolutní a diferenční metodou záznamu. Každou metodou záznamu bylo změřeno pět z deseti tablet. Z naměřených hodnot drtících sil byla pro každých 5 tablet testovaného plniva vypočtena radiální pevnost RP dle vztahu:

$$RP = \frac{2F}{\pi \cdot d \cdot h}$$

|           |                        |
|-----------|------------------------|
| kde je RP | radiální pevnost [MPa] |
| F         | drtící síla [N]        |
| d         | průměr tablety [mm]    |
| h         | výška tablety [mm]     |

Výsledkem bylo získání přímek (pro každé testované plnivo) obecné rovnice:

$$y = a + b \cdot x$$

|          |                        |
|----------|------------------------|
| kde je y | radiální pevnost [MPa] |
| x        | lisovací síla [N]      |
| a, b     | parametry přímky       |

Po dosazení hodnot teoretické radiální pevnosti, resp. destrukční síly za y do této rovnice bylo možno vypočítat LS, kterou je třeba vyvinout, aby RP tablet odpovídala určeným radiálním pevnostem. Vypočtené hodnoty lisovacích sil byly použity pro vlastní pokusy (konkrétní vypočtené hodnoty pro tablety nalisované od každého testovaného plniva jsou uvedeny v tabulkách 1 - 12).

Co se týče destrukčních zkoušek, tak z údajů popisujících grafický průběh destrukce tablety byl nejdříve vyhledán počátek a konec destrukce (lom). Poté byly údaje převedeny na grafické vyjádření a byla linearizována vzrůstající část grafu, která odpovídá nárůstu drtící síly. Pro každou tabletu bylo zaznamenáno několik hodnot sloužících k dalším výpočtům:

- D dráha, pohyb drtících čelistí od počátku k rozdrčení tablety [mm]
- k směrnice přímky, rychlostní konstanta, charakterizující vlastní průběh destrukce tablety
- r korelační koeficient
- DE destrukční energie = plocha pod křivkou [mJ = N·mm]

Vzhledem k tomu, že tablety při provádění destrukční zkoušky vykazovaly lom probíhající ve směru zatíženého průměru (tj. lámaly se na dvě identické poloviny), bylo možno hodnoty destrukční síly za pomoci rozměrů tablet přepočítat na mez pevnosti v tahu = radiální pevnost RP podle již výše uvedeného vztahu.

Přístroj automaticky z výsledné křivky určil destrukční energii DE, tj. práci, kterou je třeba vykonat ke změně tvaru, rozpadu tablety. Z této hodnoty je možné vypočítat objemovou destrukční energii – ODE. Je to deformační práce přepočtená dle vztahu:

$$ODE = \frac{DE}{V}$$

- kde je ODE objemová deformační (destrukční) energie [mJ/mm<sup>3</sup>]
- DE destrukční energie [mJ]
- V objem tablety [mm<sup>3</sup>]

Pro objem tablety platí :

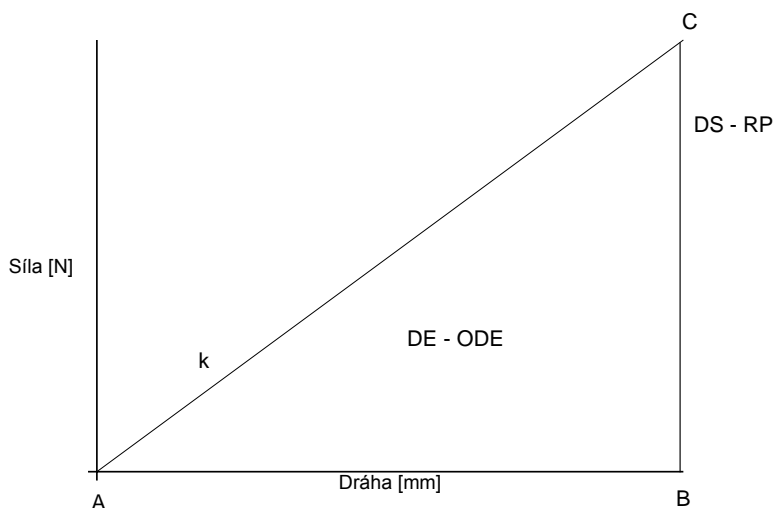
$$V = \pi r^2 h$$

- kde je r poloměr tablety [mm]
- h výška tablety [mm]

Pokud místo poloměru dosadíme průměr tablety ( $d = 2r$ ), dostaneme výsledný vztah pro výpočet ODE:

$$ODE = \frac{4DE}{\pi d^2 h}$$

Proces drcení tablet je tedy možné vyjádřit parametry na uvedeném schématu:



Toto schéma určuje vztah drtící síly DS a dráhy čelistí D drtícího zařízení. Základním a běžně používaným parametrem je drtící síla. Jedná se o sílu při které dochází k destrukci tablety. Z dané hodnoty drtící síly lze vypočítat radiální pevnost RP, což je drtící síla přepočtená na výšku a průměr tablety, a která působí kolmo na osu tablety.

Vedle těchto dvou parametrů je možno použít také dalších parametrů, které vycházejí ze záznamu síla – dráha. Jedná se o dráhu D (vzdálenost mezi body A – B), dále hodnotu  $k$  (směrnice přímky AC), plochu pod přímkou AC, která se značí jako destrukční energie DE. Tuto deformační energii lze vztáhnout k objemu tablety V, čímž získáme objemovou deformační energii ODE.

## 4. Tabulky a grafy

### 4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

|                |  |
|----------------|--|
| AA             | Avicel PH 102 (mikrokrytalická celulóza) měřený absolutní metodou záznamu  |
| AD             | Avicel PH 102 (mikrokrytalická celulóza) měřený diferenční metodou záznamu |
| D              | dráha  |
| DE             | destrukční energie   |
| DS             | destrukční síla  |
| E <sub>2</sub> | parametr energie lisování  |
| FA             | Flowlac (laktóza monohydrát) měřený absolutní metodou záznamu              |
| FD             | Flowlac (laktóza monohydrát) měřený diferenční metodou záznamu             |
| LA             | laktóza anhydrát měřený absolutní metodou záznamu                          |
| LD             | laktóza anhydrát měřený diferenční metodou záznamu                         |
| LS             | lisovací síla  |
| mm             | milimetr   |
| MPa            | megapascal   |
| N              | newton   |
| PDS            | praktická destrukční síla  |
| RP             | radiální pevnost   |
| S              | směrodatná odchylka  |
| TDS            | teoretická destrukční síla   |
| TRP            | teoretická radiální pevnost  |
| X              | průměr   |

## 4.2. Tabulky

tabulka 1: Parametry Avicelu PH 102 pro destrukční sílu absolutní metodou záznamu

| Skupiny<br>tablet        | 35 N    |       | 55 N    |       | 75 N    |      |
|--------------------------|---------|-------|---------|-------|---------|------|
|                          | X       | S     | X       | S     | X       | S    |
| LS (N)                   | 2687,41 | ---   | 3524,79 | ---   | 4374,02 | ---  |
| PDS (N)                  | 33,9    | 0,6   | 50,4    | 1,7   | 70,3    | 1,3  |
| D (MM)                   | 0,239   | 0,008 | 0,252   | 0,007 | 0,262   | 0,01 |
| DE ( $J \cdot 10^{-3}$ ) | 4,62    | 0,21  | 6,58    | 0,34  | 9,03    | 0,43 |
| E <sub>2</sub> (J)       | 2,296   | 0,015 | 3,002   | 0,065 | 3,811   | 0,01 |

tabulka 2: Parametry Avicelu PH 102 pro radiální pevnost absolutní metodou záznamu

| Skupiny<br>tablet        | 0,35 MPa |       | 0,55 MPa |       | 0,75 MPa |       |
|--------------------------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|
|                          | X        | S     | X        | S     | X        | S     |
| LS (N)                   | 2717,73  | ---   | 3535,92  | ---   | 4344,19  | ---   |
| PDS (N)                  | 37,6     | 1,4   | 53,5     | 1,6   | 68,8     | 1,3   |
| D (MM)                   | 0,116    | 0,011 | 0,125    | 0,007 | 0,143    | 0,008 |
| DE ( $J \cdot 10^{-3}$ ) | 3,41     | 0,37  | 5,11     | 0,26  | 7,3      | 0,36  |
| E <sub>2</sub> (J)       | 2,306    | 0,034 | 3,077    | 0,032 | 3,774    | 0,017 |

tabulka 3: Parametry Avicelu PH 102 pro destrukční sílu diferenční metodou záznamu

| Skupiny<br>tablet        | 35 N    |       | 55 N    |       | 75 N    |       |
|--------------------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
|                          | X       | S     | X       | S     | X       | S     |
| LS (N)                   | 2637,47 | ---   | 3512,93 | ---   | 4396,37 | ---   |
| PDS (N)                  | 32,6    | 1,2   | 49,8    | 1,7   | 73,3    | 1,3   |
| D (MM)                   | 0,235   | 0,005 | 0,248   | 0,014 | 0,265   | 0,011 |
| DE ( $J \cdot 10^{-3}$ ) | 4,43    | 0,18  | 6,42    | 0,38  | 9,4     | 0,54  |
| E <sub>2</sub> (J)       | 2,218   | 0,034 | 3,002   | 0,083 | 3,815   | 0,015 |



tabulka 4: Parametry Avicelu PH 102 pro radiální pevnost diferenční metodou záznamu

| Skupiny<br>tablet        | 0,35 MPa |       | 0,55 MPa |       | 0,75 MPa |       |
|--------------------------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|
|                          | X        | S     | X        | S     | X        | S     |
| LS (N)                   | 2648,65  | ---   | 3567,68  | ---   | 4495,08  | ---   |
| PDS (N)                  | 36,9     | 1,4   | 53,6     | 1,5   | 74,5     | 1,9   |
| D (MM)                   | 0,116    | 0,006 | 0,124    | 0,007 | 0,141    | 0,014 |
| DE ( $J \cdot 10^{-3}$ ) | 3,34     | 0,23  | 5,04     | 0,31  | 7,67     | 0,51  |
| E <sub>2</sub> (J)       | 2,231    | 0,03  | 3,081    | 0,041 | 3,896    | 0,037 |

tabulka 5: Parametry Flowlacu pro destrukční sílu absolutní metodou záznamu

| Skupiny<br>tablet        | 35 N     |      | 55 N     |        | 75 N     |       |
|--------------------------|----------|------|----------|--------|----------|-------|
|                          | X        | S    | X        | S      | X        | S     |
| LS (N)                   | 16252,94 | ---  | 26155,29 | ---    | 36057,45 | ---   |
| PDS (N)                  | 36,1     | 0    | 69,9     | 3,9    | 90,3     | 7,7   |
| D (MM)                   | 0,01     | 0    | 0,0135   | 0,0035 | 0,0105   | 0,007 |
| DE ( $J \cdot 10^{-3}$ ) | 0,34     | 0    | 0,795    | 0,195  | 0,8667   | 0,557 |
| E <sub>2</sub> (J)       | 6,024    | 0,04 | 8,982    | 0,061  | 11,08    | 1,84  |

tabulka 6: Parametry Flowlacu pro radiální pevnost absolutní metodou záznamu

| Skupiny<br>tablet        | 0,35 MPa |        | 0,55 MPa |        | 0,75 MPa |       |
|--------------------------|----------|--------|----------|--------|----------|-------|
|                          | X        | S      | X        | S      | X        | S     |
| LS (N)                   | 8528,63  | ---    | 18307,44 | ---    | 27167,54 | ---   |
| PDS (N)                  | 18,4     | 1,8    | 46       | 4,3    | 68,5     | 5,7   |
| D (MM)                   | 0,002    | 0,0001 | 0,0077   | 0,0059 | 0,0506   | 0,072 |
| DE ( $J \cdot 10^{-3}$ ) | 0,05     | 0,003  | 0,2767   | 0,172  | 1,412    | 1,069 |
| E <sub>2</sub> (J)       | 3,498    | 0,074  | 6,671    | 0,089  | 9,134    | 0,064 |

tabulka 7: Parametry FlowLacu pro destrukční sílu diferenční metodou záznamu

| Skupiny<br>tablet        | 35 N     |        | 55 N     |        | 75 N     |        |
|--------------------------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
|                          | X        | S      | X        | S      | X        | S      |
| LS (N)                   | 16273,23 | ---    | 26421,40 | ---    | 35784,34 | ---    |
| PDS (N)                  | 38,6     | 4,1    | 69,3     | 4,9    | 90,2     | 7,9    |
| D (MM)                   | 0,0123   | 0,0098 | 0,022    | 0,0218 | 0,0075   | 0,0024 |
| DE (J·10 <sup>-3</sup> ) | 0,44     | 0,337  | 1,367    | 1,326  | 0,653    | 0,194  |
| E <sub>2</sub> (J)       | 5,859    | 0,402  | 9,022    | 0,184  | 11,724   | 0,135  |

tabulka 8: Parametry FlowLacu pro radiální pevnost diferenční metodou záznamu

| Skupiny<br>tablet        | 0,35 MPa |       | 0,55 MPa |       | 0,75 MPa |        |
|--------------------------|----------|-------|----------|-------|----------|--------|
|                          | X        | S     | X        | S     | X        | S      |
| LS (N)                   | 10769,00 | ---   | 17999,29 | ---   | 25173,61 | ---    |
| PDS (N)                  | 24,3     | 1,9   | 40,8     | 0     | 62,4     | 5,4    |
| D (MM)                   | 0,197    | 0,193 | 0,004    | 0     | 0,0093   | 0,0050 |
| DE (J·10 <sup>-3</sup> ) | 1,56     | 1,47  | 0,16     | 0     | 0,463    | 0,205  |
| E <sub>2</sub> (J)       | 4,258    | 0,039 | 6,58     | 0,024 | 8,759    | 0,088  |

tabulka 9: Parametry laktózy anhydátu pro destrukční sílu absolutní metodou záznamu

| Skupiny<br>tablet        | 35 N     |        | 55 N     |        | 75 N     |        |
|--------------------------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
|                          | X        | S      | X        | S      | X        | S      |
| LS (N)                   | 12413,96 | ---    | 19423,15 | ---    | 26407,32 | ---    |
| PDS (N)                  | 36,9     | 3,7    | 66,4     | 4,8    | 93,4     | 6,3    |
| D (MM)                   | 0,0035   | 0,0005 | 0,0035   | 0,0005 | 0,01571  | 0,0137 |
| DE (J·10 <sup>-3</sup> ) | 0,115    | 0,015  | 0,23     | 0,01   | 10169    | 0,8351 |
| E <sub>2</sub> (J)       | 3,95     | 0,031  | 6,269    | 0,032  | 8,494    | 0,06   |

**tabulka 10: Parametry laktózy anhydátu pro radiální pevnost absolutní metodou záznamu**

| Skupiny<br>tablet        | 0,35 MPa |        | 0,55 MPa |         | 0,75 MPa |        |
|--------------------------|----------|--------|----------|---------|----------|--------|
|                          | X        | S      | X        | S       | X        | S      |
| LS (N)                   | 7860,25  | ---    | 13825,05 | ---     | 19748,7  | ---    |
| PDS (N)                  | 19,7     | 3,8    | 40,8     | 3,4     | 63,7     | 5,7    |
| D (MM)                   | 0,0025   | 0,0015 | 0,007    | 0,00294 | 0,0642   | 0,0463 |
| DE ( $J \cdot 10^{-3}$ ) | 0,0405   | 0,0395 | 0,26     | 0,0927  | 2,0678   | 1,7049 |
| E <sub>2</sub> (J)       | 2,396    | 0,039  | 4,397    | 0,037   | 6,391    | 0,041  |

**tabulka 11: Parametry laktózy anhydátu pro destrukční sílu diferenční metodou záznamu**

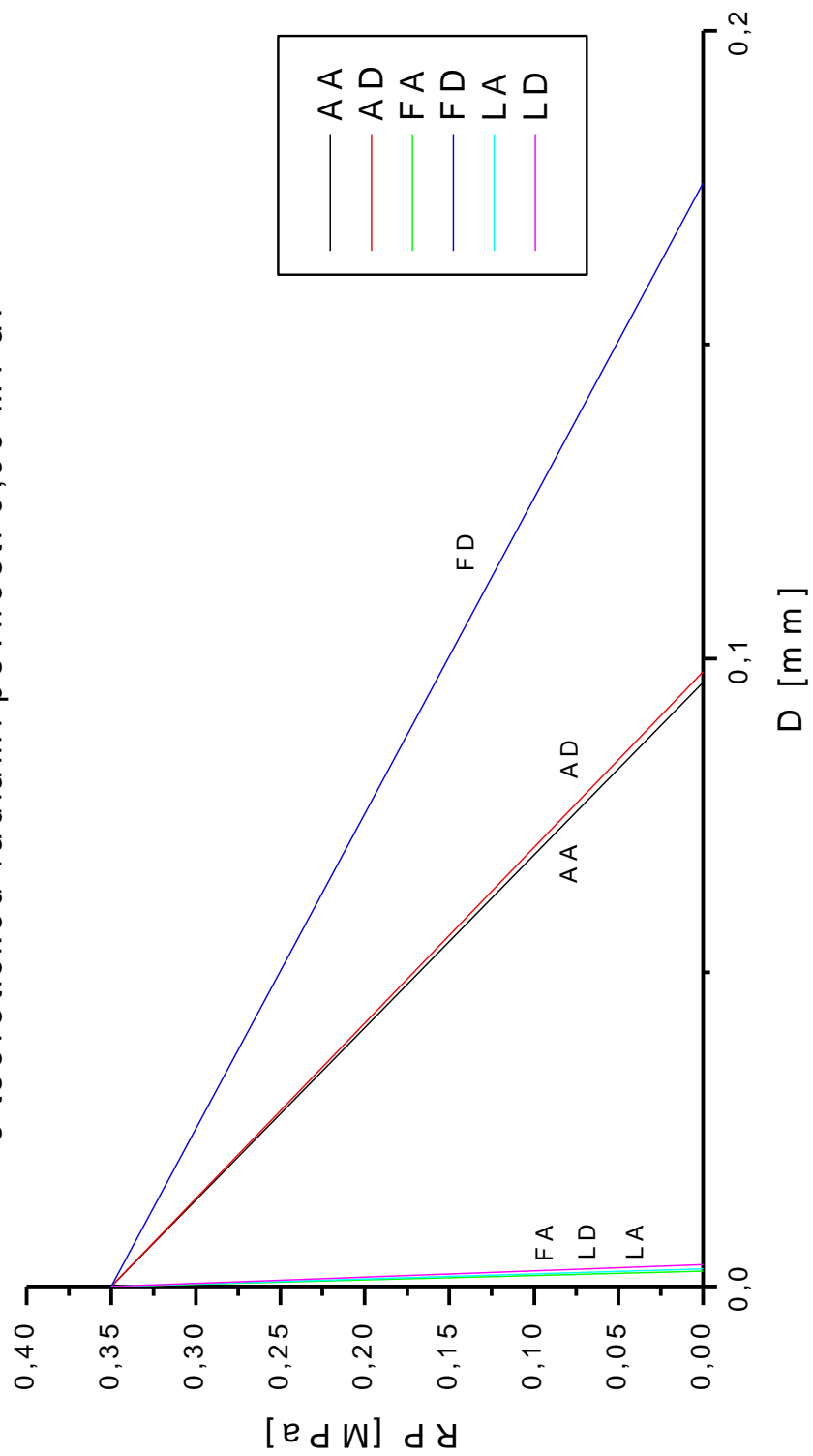
| Skupiny<br>tablet        | 35 N     |        | 55 N     |        | 75 N     |        |
|--------------------------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
|                          | X        | S      | X        | S      | X        | S      |
| LS (N)                   | 12059,01 | ---    | 17753,15 | ---    | 23407,38 | ---    |
| PDS (N)                  | 35,6     | 2,7    | 54,8     | 6,0    | 75,5     | 4,5    |
| D (MM)                   | 0,0035   | 0,0005 | 0,0198   | 0,0236 | 0,017    | 0,0121 |
| DE ( $J \cdot 10^{-3}$ ) | 0,125    | 0,005  | 0,775    | 0,732  | 1,0975   | 0,6537 |
| E <sub>2</sub> (J)       | 3,849    | 0,022  | 5,725    | 0,031  | 7,564    | 0,063  |

**tabulka 12: Parametry laktózy anhydátu pro radiální pevnost diferenční metodou záznamu**

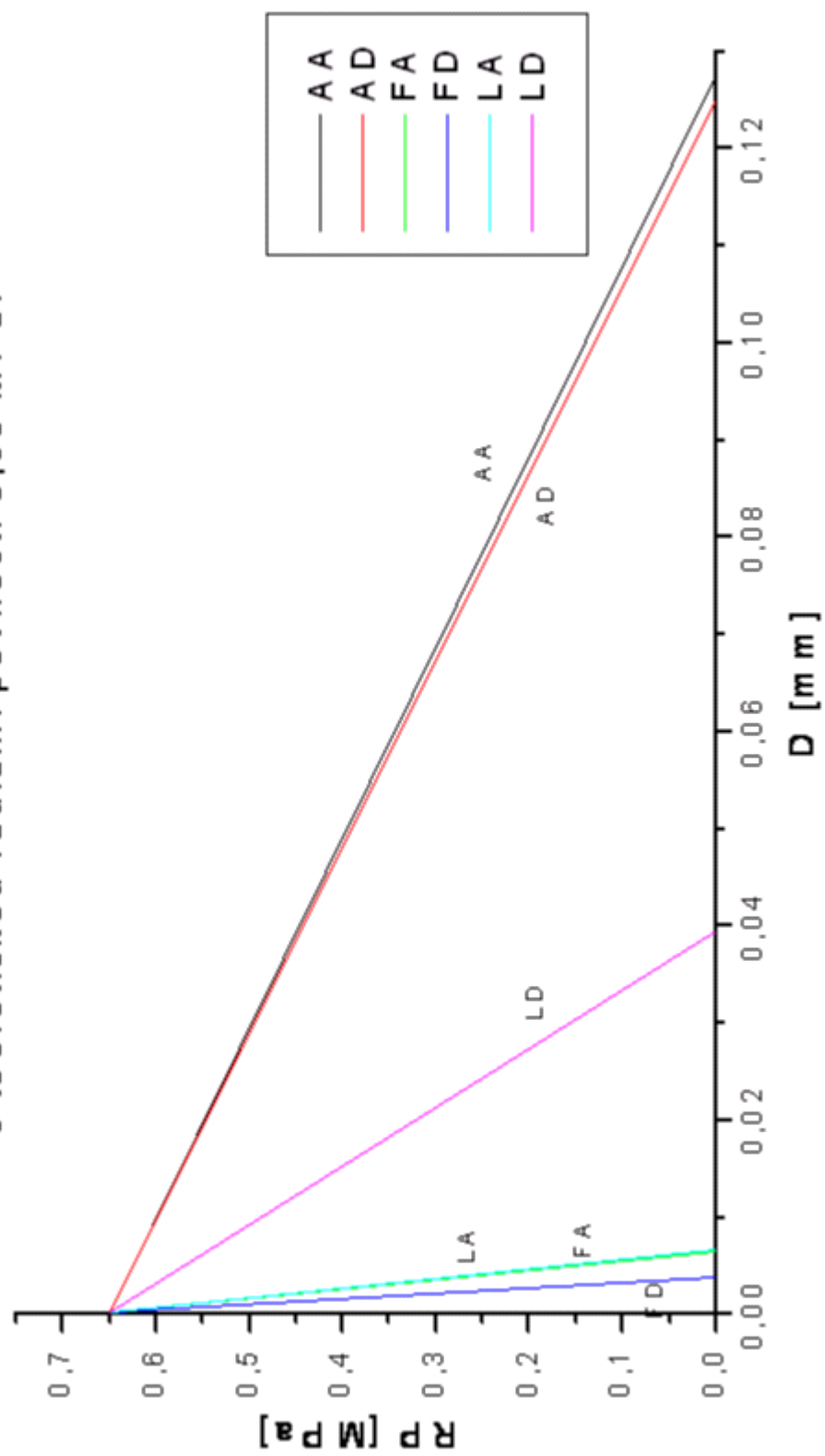
| Skupiny<br>tablet        | 0,35 MPa |       | 0,55 MPa |         | 0,75 MPa |        |
|--------------------------|----------|-------|----------|---------|----------|--------|
|                          | X        | S     | X        | S       | X        | S      |
| LS (N)                   | 8253,00  | ---   | 12447,40 | ---     | 17758,59 | ---    |
| PDS (N)                  | 18,9     | 1,6   | 32,7     | 4,6     | 47,5     | 7,1    |
| D (MM)                   | 0,01     | 0,004 | 0,0328   | 0,02188 | 0,5214   | 0,2935 |
| DE ( $J \cdot 10^{-3}$ ) | 0,17     | 0,002 | 0,8433   | 0,4832  | 2,8514   | 0,9631 |
| E <sub>2</sub> (J)       | 2,543    | 0,041 | 3,876    | 0,055   | 5,723    | 0,038  |

### 4.3. Grafy

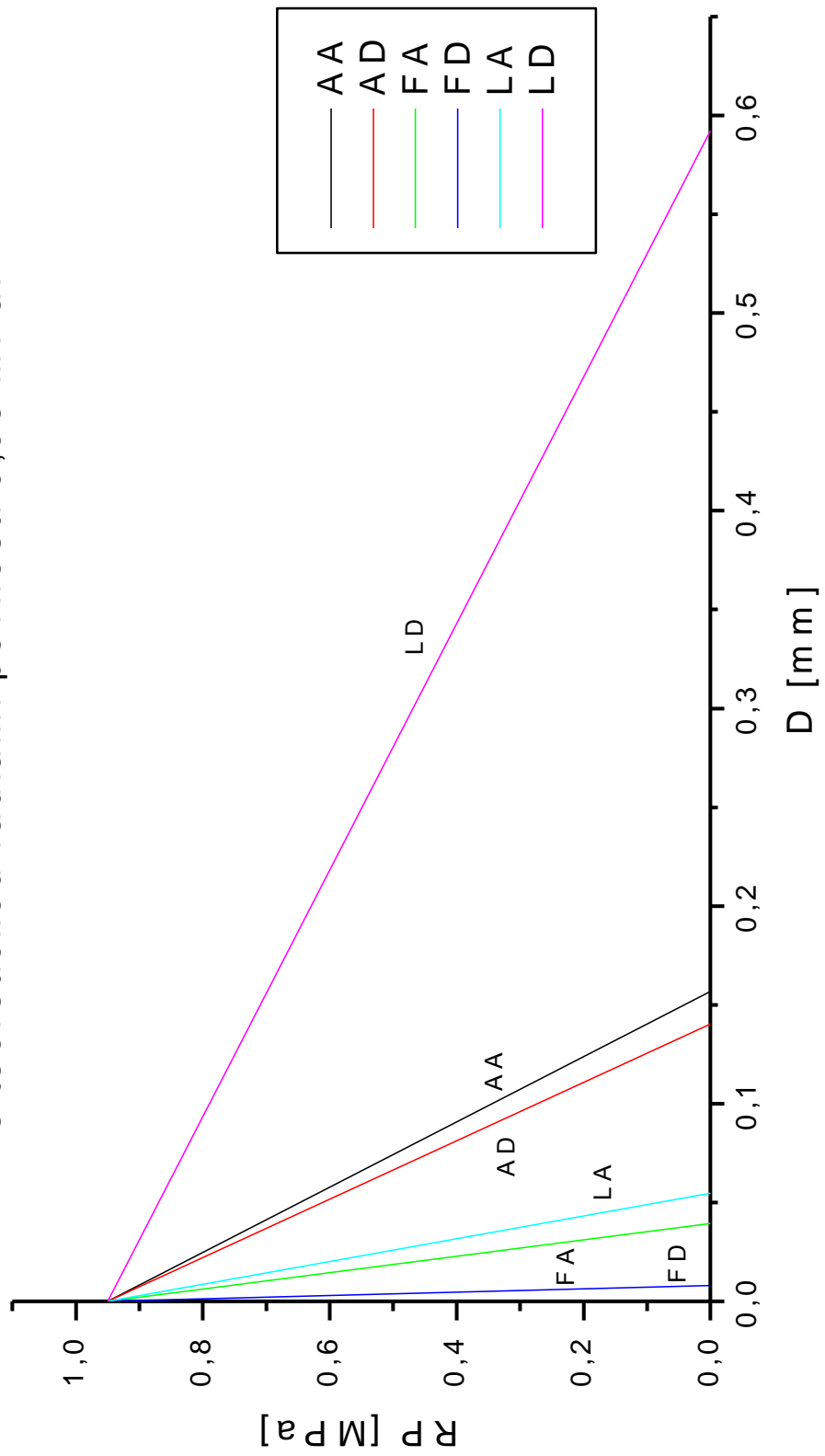
Graf č.1: Vliv typu plniva na dráhu v tabletech s teoretickou radiální pevností 0,35 MPa.



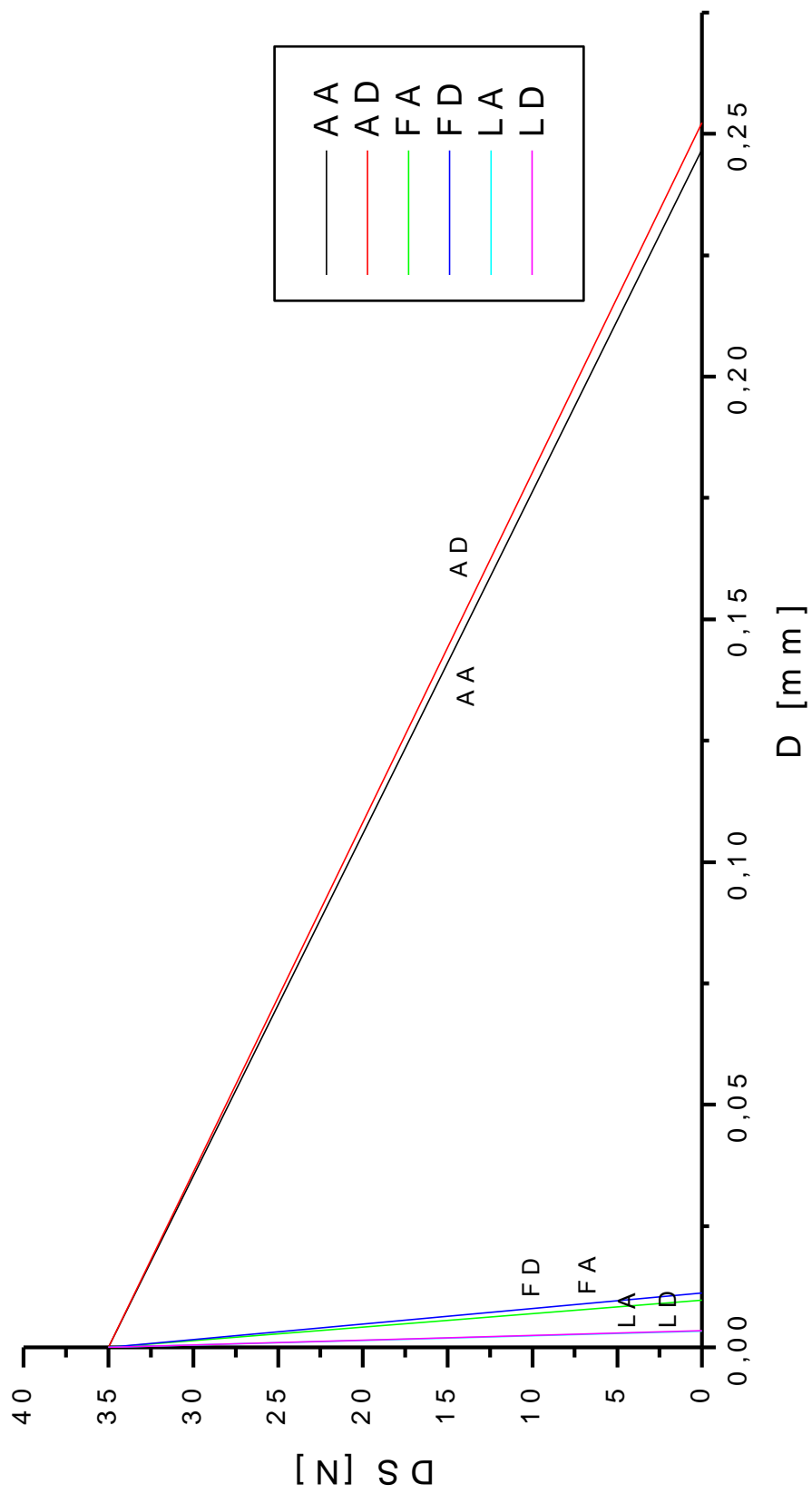
**Graf č.2: Vliv typu plniva na dráhu v tabletách s teoretickou radiální pevností 0,65 MPa.**



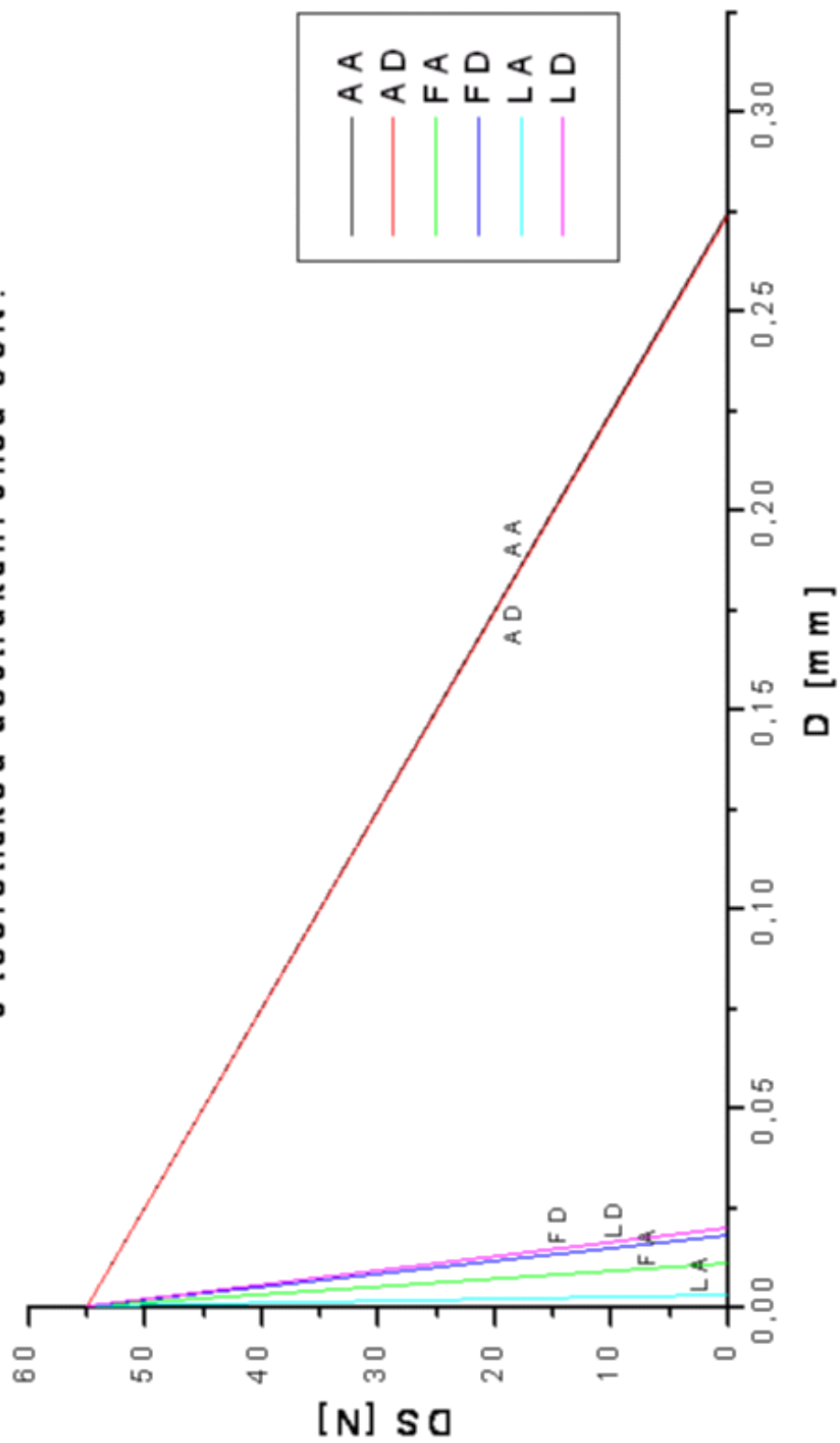
Graf č.3: Vliv typu plniva na dráhu v tabletách s teoretickou radiální pevností 0,95 MPa.



Graf č.4: Vliv typu plniva na dráhu v tabletách s teoretickou destrukční silou 35N.

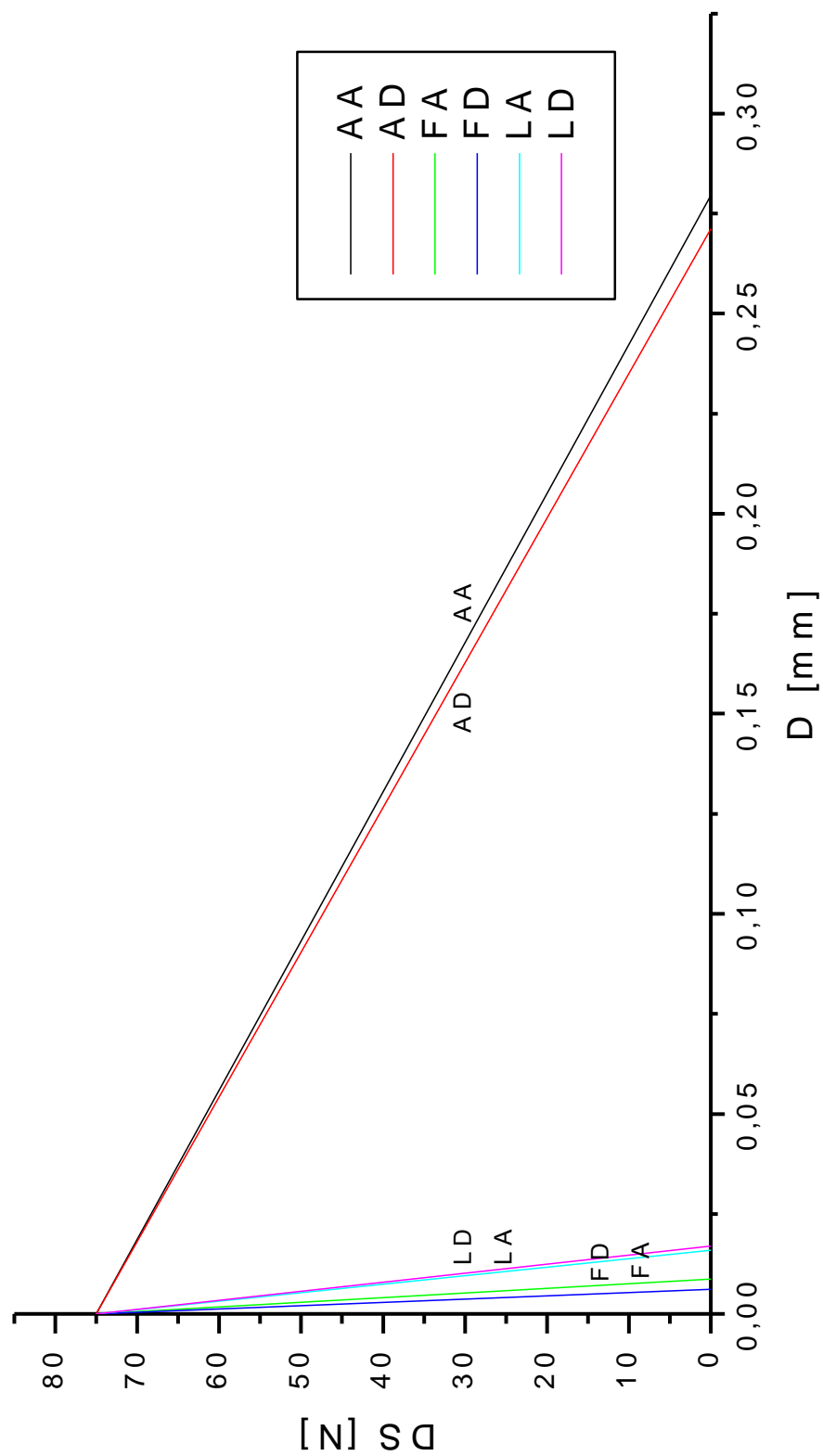


**Graf č.5: Vliv typu plniva na dráhu v tabletách s teoretickou destrukční silou 55N.**

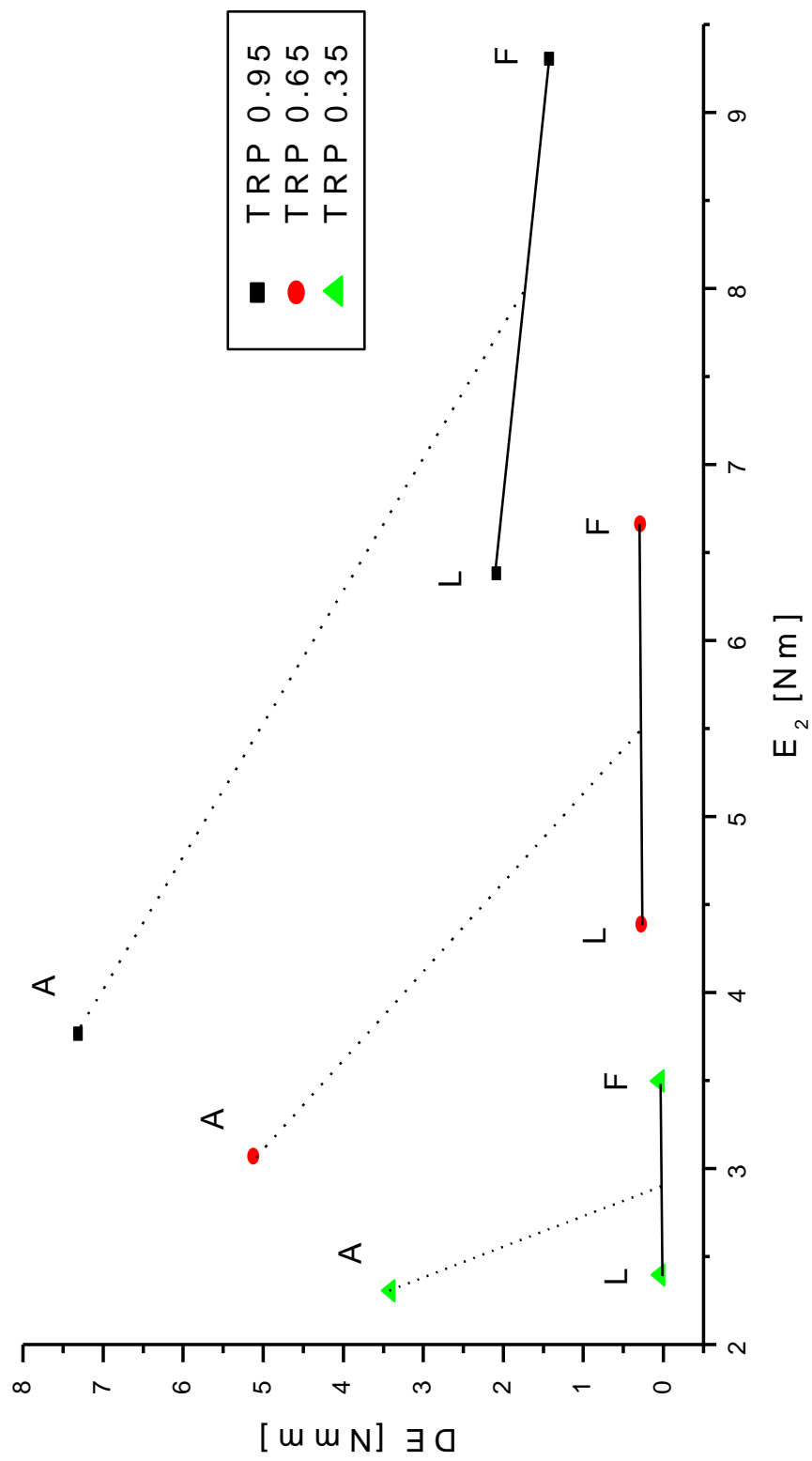




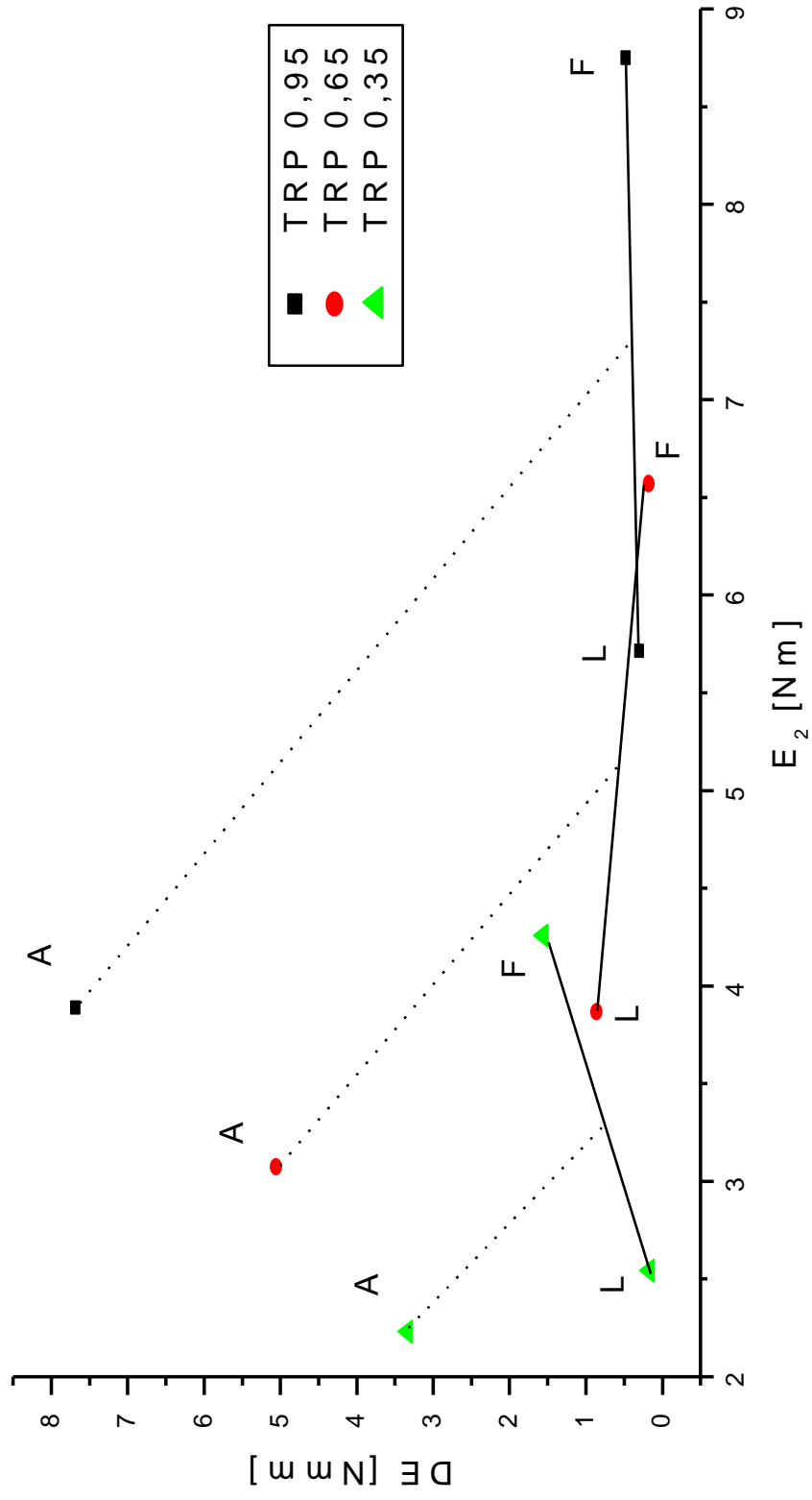
Graf č.6: Vliv typu plniva na dráhu v tabletách s teoretickou destrukční silou 75N.



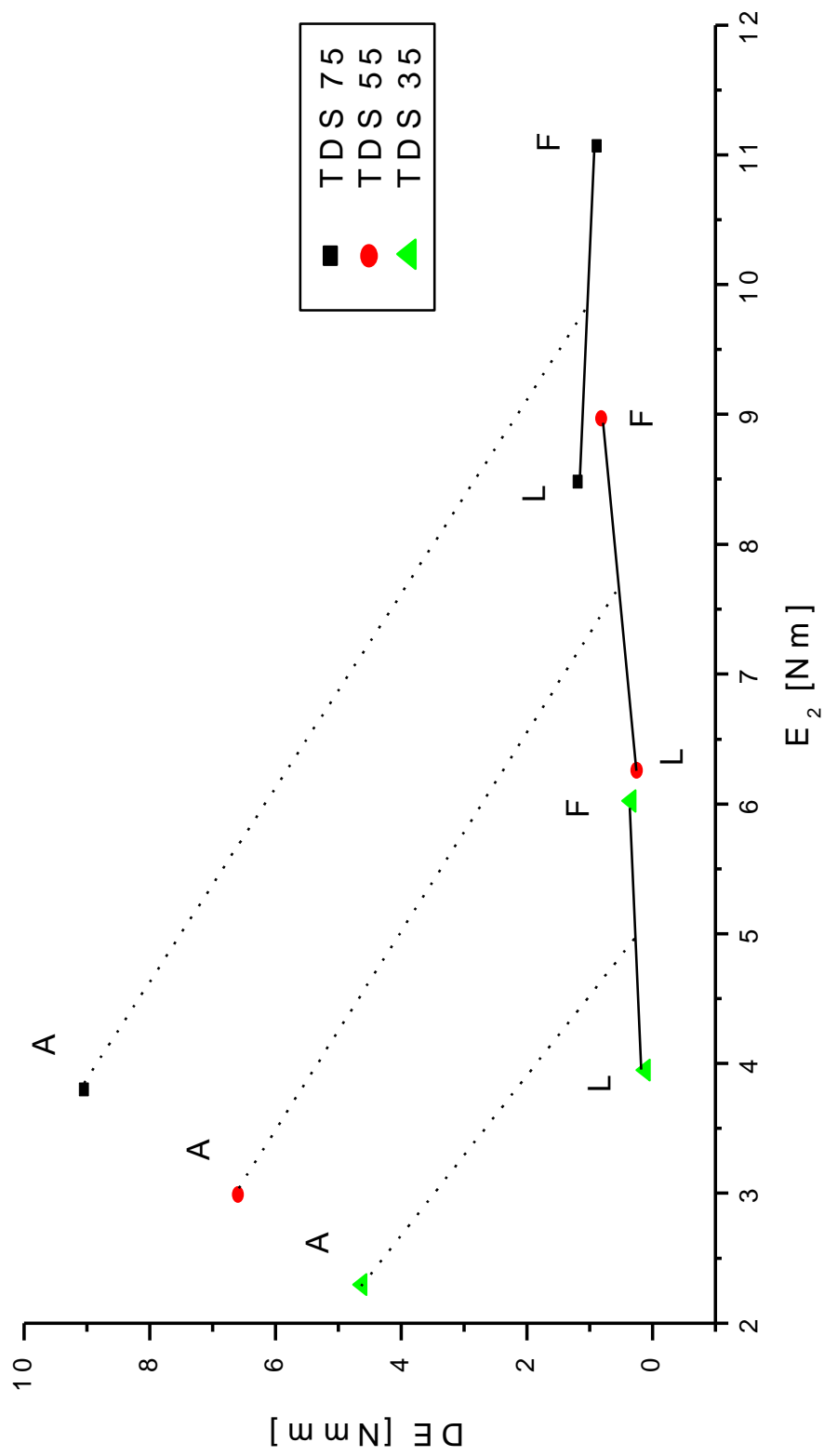
Graf č.7: Vztah mezi parametrem  $E_2$  a destrukční energií zjištěnou při absolutní metodě záznamu drčení pro teoretickou radiální pevnost.



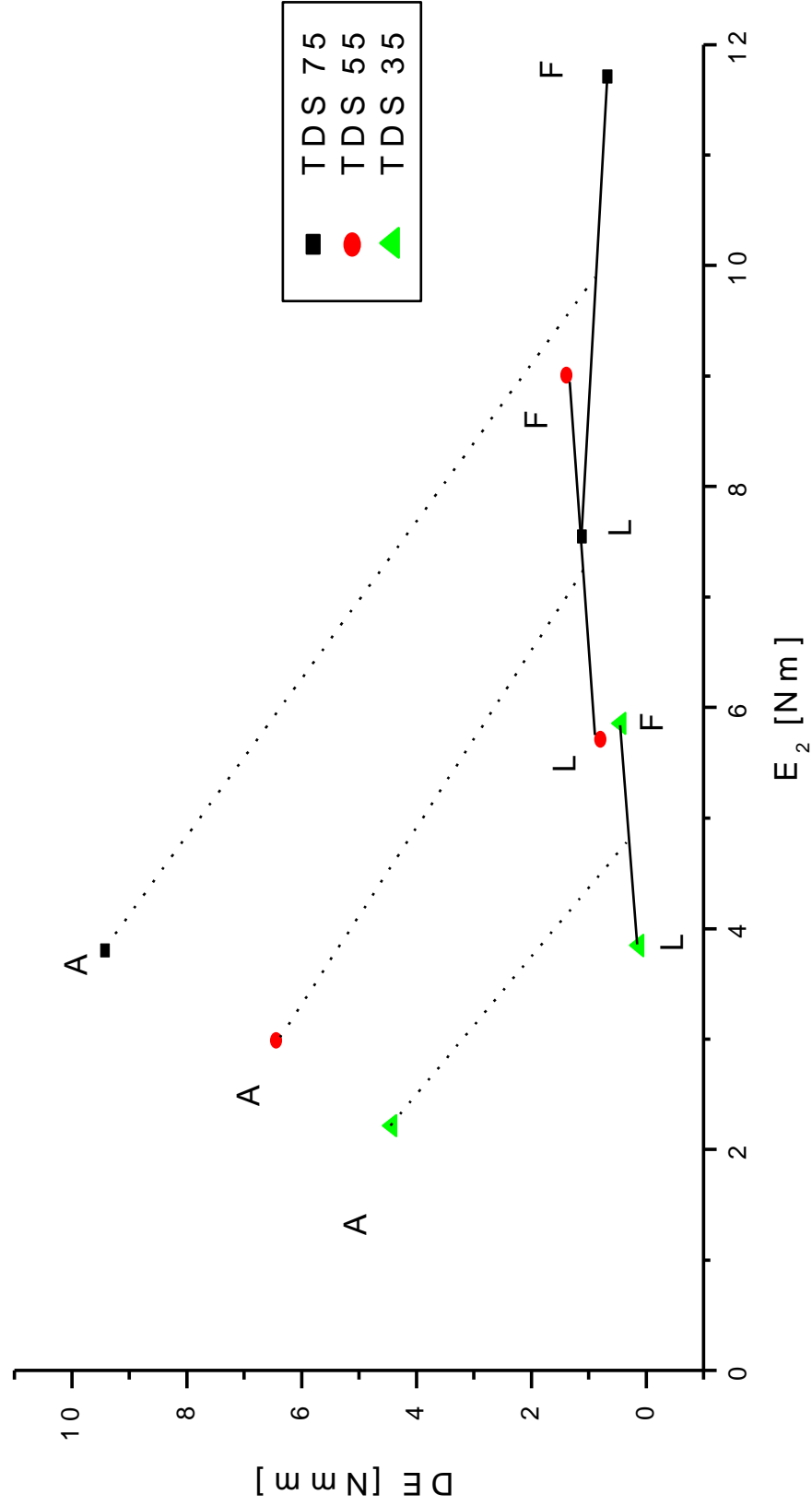
Graf č.8: Vztah mezi parametrem  $E_2$  a destrukční energií zjištěnou při diferenční metodě záznamu drčení pro teoretickou radiální pevnost.



Graf č.9: Vztah mezi parametrem  $E_2$  a destrukční energií zjištěnou při absolutní metodě záznamu drčení pro teoretickou destrukční sílu.



Graf č.10: Vztah mezi parametrem  $E_2$  a destrukční energií zjištěnou při diferenční metodě záznamu drčení pro teoretickou destrukční sílu.



## 5. Diskuse

### 5.1. Vliv typu suchého pojiva na dráhu trnu při drtícím procesu

Úkolem této části práce bylo zhodnotit vliv způsobu záznamu drtící síly nebo radiální pevnosti na dráhu. V našem případě způsob záznamu byl záznam absolutní a diferenční. Měření bylo prováděno při třech drtících silách, tj. 35, 55, 75 N a při třech radiálních pevnostech 0,35, 0,65, 0,95 MPa. Testu byla podrobena tři suchá pojiva – mikrokrystalická celulóza, laktóza monohydrát, laktóza anhydrát.

Získané výsledky jsou uvedeny na grafech 1 - 6, v tabulkách 1 - 12. Při hodnocení destrukční silou se u drtících sil 35 a 55 N zjistilo, že nejdelší dráha je u mikrokrystalické celulózy, kratší u monohydrátu laktózy, nejkratší u laktózy anhydrátu. U drtící síly nejvyšší, tj. 75 N, se zjistilo pouze opačné pořadí u laktózy anhydrátu a laktózy monohydrátu. U daných měření nebyl zjištěn podstatný rozdíl mezi záznamem diferenční a absolutní metodou.

Při hodnocení pomocí radiální pevnosti byly v obecné rovině zjištěny stejné závěry, jak tomu bylo u hodnocení destrukční silou. Byly však zjištěny anomálie u některých skupin laktóz. Tyto anomálie mohly být způsobeny nepřesným měřením průměru nebo výšek tablet nebo mohlo dojít ke skrytému víčkování tablet, což by vedlo k nesprávným hodnotám výšek a průměru tablet.

Z výsledků vyplynulo, že dráha u polymerního suchého pojiva je podstatně delší než u laktóz. Příčina je v charakteru tvarování tablety. Mikrokrystalická celulóza obsahuje velké množství pórů, které se musí během lisování odstranit, zároveň při formování dochází k mohutnému ohýbání molekulových řetězců. Obě výše uvedené skutečnosti mají přímý vliv na vysokou hodnotu parametru D. Naproti tomu laktóza, jakožto krystalická látka, obsahuje vzduch pouze v mezičásticových prostorech. Z daného důvodu má dráha velmi nízkou hodnotu.

## **5.2. Vztah mezi parametrem lisovacího procesu $E_2$ a parametrem drtícího procesu DE**

Druhým úkolem této práce bylo zjistit vztah mezi parametrem  $E_2$  a DE. Energie  $E_2$  je energie, která se akumuluje v tabletě během lisovacího procesu. DE vyjadřuje odolnost tablety oproti síle, která je nižší než drtící síla DS.

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 – 12 a na grafech 7 – 10. Z výsledků vyplývá, že mikrokrystalická celulóza má velmi nízkou hodnotu  $E_2$  a zároveň velmi vysokou hodnotu DE. Obě laktózy mají podstatně vyšší hodnotu  $E_2$  a zároveň nízkou hodnotu DE. Při porovnání obou laktóz vyplývá, že laktóza monohydrát spotřebuje při lisování o jednu třetinu více energie než laktóza anhydrát.

Z daných výsledků tedy vyplývá, že mikrokrystalická celulóza oproti laktózám má podstatně vyšší pružnost, tj. odolnost před prasknutím.

## 6. ZÁVĚR

1. Dráha drcení u mikrokrystalické celulózy je podstatně delší než u laktózy. Při měření dráhy je vhodné vycházet z hodnocení destrukční síly, nikoli radiální pevnosti.
2. Metoda záznamu drcení, tj. absolutní a diferenční, nemá vliv na získané výsledky.
3. Mikrokrystalická celulóza oproti laktózám spotřebuje při lisovacím procesu podstatně méně energie, zároveň vykazuje podstatně větší odolnost před fází prasknutí tablety.
4. Laktóza monohydrát spotřebuje při lisování o jednu třetinu víc energie než bezvodá forma laktózy.
5. Použitá rychlost cyklu 1 mm/s je zbytečně vysoká, vhodnější je nově navržená rychlost 0,1 mm/s.



## 7. LITERATURA

- 1) Chalabala, M. et. al.: Technologie léků, 1. vydání, Praha, Galén, 1997, s. 425 – 445
- 2) Český lékopis 2005, 1.díl Praha, Grada Publishing, a.s., 2005, s. 868 – 873
- 3) Český lékopis 2005, 1.díl Praha, Grada Publishing, a.s., 2005, s. 865
- 4) Český lékopis 2005, 1.díl Praha, Grada Publishing, a.s., 2005, s. 866
- 5) Řehula, M.: Kurz pro kvalifikované osoby výrobců léčivých přípravků – Tuhé lékové formy, Praha, 2002, s.
- 6) Lázníčková, A., Ďoubal, S., Gasparovič, J., Ditrich, M.: Fyzikální chemie pro posluchače farmacie II. Díl, Praha, vydavatelství Karolinum, 1997, s. 126
- 7) Swarbrick, J., Boylan, J.C.: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, **Vol. 15.**, New York, Marcel Dekker, Inc., 1997, s. 413
- 8) Velich, V., Šolc, Z.: Chemicko inženýrská termodynamika, Pardubice, Ediční středisko VŠCHT, 1985, s. 95
- 9) Marsh, N.K., O'Hare, P.A.G.: Solution Calorimetry, 1<sup>st</sup> ed., Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1994, s. 331
- 10) Giron, D: Application of Thermal Analysis in the Pharmaceutical Industry, J. Pharm. Biomed. Anal. **4**, 1986, s. 755
- 11) Anon, A.: Use of Thermal Methods for the Characterization of Pharmaceuticals, Pharm. J., **245**, 1990, s. 183
- 12) Kibbe, A.H.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3<sup>rd</sup> ed., Washington D.C., American Pharmaceutical Association, 2000, s. 276
- 13) Alderborn, G., Nyström, CH.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, **Vol. 71**, New York, Marcel Dekker, 1996, s. 459
- 14) Český lékopis 2005, 2.díl Praha, Grada publishing a.s., 2005, s.1842
- 15) Český lékopis 2005, 2. díl Praha, Grada Publishing, a.s., 2005, s. 1845
- 16) Schmidt, M.: PTA Heute, 1, č. 4, 1987, s. 155
- 17) Wade, A. Weller J. P.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, The Pharmaceutical Press, London, 1994

- 18) Brown, M.E.: Handbook of Thermal Analysis a Calorimetry, **Vol. I**. Amsterdam, Elsevier Science B.V., 1998, s. 691
- 19) Blažek, A.: Termická analýza, Praha, Státní nakladatelství technické literatury, 1974, s. 294
- 20) Hohne, G., Hemminger, W., Flammersheim, H. J.: Differential Scanning Calorimetry, Heidelberg, Springer – Verlag, 1996, s. 222
- 21) Alderborn, G., Nyström, CH.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, **Vol. 71**, New York, Marcel Dekker, 1996, s. 459
- 22) MEGGLE GmbH, Lactose, Wasserburg, Germany
- 23) Elamin, A. A., Sebhatu, T., Ahlneck, C.: Inter. J. Pharm., **119**, 1995, s. 25
- 24) Ottenhof, M.–A., MacNaughtan, W., Farhat, I.A.: Carbohydr. Res., **338**, 2003, s. 2195
- 25) Chidaraenzi, O.C., et al.: Inter. J. Pharm., **159**, 1997, s. 67
- 26) Roos, Y., Karel, M.: J. Food Comp. Anal., **57**, 1992, s. 775
- 27) Larhrib, H., et al.: Inter. J. Pharm., **191**, 1999, s. 1
- 28) Buckhton, G., et al.: Inter. J. Pharm., **168**, 1998, s. 231
- 29) Berlin, E., et al.: Thermochim. Acta, **2**, 1971, s. 143
- 30) Angberg, M.: Thermochim. Acta, **248**, 1995, s. 161
- 31) Lerk, C.F., Buma, T.J., Andreae, A.C.: Neth. Milk Dairy J., **34**, 1980, s. 69
- 32) Sebhatu, T., Ahlneck, C., Alderborn, G.: Inter. J. Pharm., **146**, 1997, s. 101
- 33) Mazzorbe, M.F., et al.: Food Res. Inter. , **34**, 2001, s. 903
- 34) Mazzorbe, M.F., Aguilera, J.M., Buera, M.P.: Carbohydr. Rese. , **338**, 2003, s. 547
- 35) Fernandez, E., Schebor, C., Chirife, J.: Lebensm. – Wiss. U. – Technol., **36**, 2003, s. 547
- 36) Jain, R., et al.: European J. Pharm. Biopharm., **46**, 1998, s. 177
- 37) Balestrieri, F., et al.: Thermochim. Acta, **285**, 1996, s. 337
- 38) Mura, P., et al.: Inter. J. Pharm. , **119**, 1995, s. 71
- 39) Kedward, C.J., MacNaughtan, W., Mitchell, J.R.: Carbohydr. Res. , **329**, 2000, s. 423

- 40) Kedward, C.J., Mac Naughtan, W., Mitchell, J.R.: J. Food Comp. Anal. , **65**, 2000, s. 324
- 41) Darcy, P., Buckton, G.: Thermochim. Acta, **316**, 1998, s. 29
- 42) Saunders, M., et al.: Inter. J. Pharma., **274**, 2004, s.35
- 43) Hill, V. L., Craig, D. Q. M., Feely, L. C.: Inter. J. Pharm., **161**, 1998, s. 95
- 44) Larhrib, H., et al.: Inter. J. Pharm., **257**, 2003, s. 283
- 45) Instrument manual Netzsch, Selb, Netzsch-GeräteBau GmbH
- 46) Marti, E., et al.: Thermoanalytical Characterization of Pharmaceuticals, Selb, Netzsch-Gerätebau GmbH 2000, s. 100