



**VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE**

Laboratorní úloha P

Mechanické vlastnosti pevných lékových forem

Autor návodu: Ing. Ondřej Švehla

Vyučující: Ing. Radek Ludas, Ing. Matúš Švichký

Umístění práce: Ústav organické technologie, AS27

OBSAH

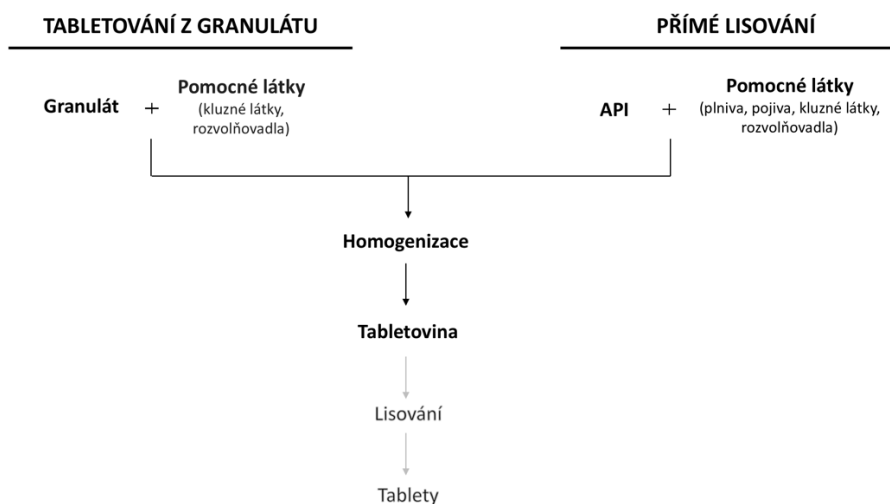
1. Úvod a náplň laboratorní úlohy	3
2. Úkoly	5
3. Provedení laboratorní úlohy a použitá laboratorní zařízení	6
3.1 Příprava tabletovin	6
3.2 Lisování tablet	7
3.3 Zkouška pevnosti tablet	8
3.4 Zkouška rozpadavosti tablet	9
3.5 Zkouška oděru tablet	10
4. Náležitosti protokolu	12
5. Literatura	13

1. Úvod a náplň laboratorní úlohy

Tablety patří ve farmaceutickém průmyslu mezi nejvíce rozšířené pevné lékové formulace. Samotný proces výroby lze zjednodušeně rozdělit do dvou základních kroků - přípravy tabletoviny a jejího lisování vedoucího ke vzniku tablet. V závislosti na skutečnosti, zda je ve výrobním procesu přípravy tabletoviny použit granulát, či nikoliv, mluvíme buď o výrobě tablet pomocí granulace, nebo pomocí přímého lisování^{1,2}.

V případě přímého lisování dochází ke společnému smíchání všech pomocných látek a jedné či více aktivních farmaceutických substancí (API) v předepsaném poměru za vzniku fyzikální směsi, která je rovnou lisována. Pokud je zahrnut krok granulování (vlhké či suché), dochází nejprve ke vzniku granulátu obsahujícího API a definované pomocné látky. Ten je smíchán s extragranulárními pomocnými látkami (rozvolňovadly a kluznými látkami), a až následně lisován, jak je schematicky znázorněno na Obrázku 1. Každý z těchto způsobů má své výhody i nevýhody. Přímé lisování je díky své jednoduchosti značně ekonomicky a časově příznivé. Rovněž jde o postup bez použití rozpouštědla. Odpadá tedy nutnost sušení a je možné tímto způsobem připravit tablety obsahující API citlivé na vlhkost či vyšší teplotu bez rizika jejich degradace. Na druhou stranu tabletoviny pro přímé lisování musí pro bezproblémový průběh výroby tablet vykazovat dobré tokové a kompaktační vlastnosti. To může být u řady API při vyšších obsahách kritickým atributem a při přípravě tabletoviny je nutné použití vhodných excipientů. Tento problém lze výrazně eliminovat právě např. zahrnutím kroku granulace, který vede k zvětšení částic, a tak i zlepšení tokových vlastností. Dále výhodou granulování je skutečnost, že kromě zlepšení tokových vlastností dojde také vzniku více monodisperzního systému s vyšší homogenitou obsažené API. Avšak tyto metody jsou instrumentálně, finančně i časově náročné. V případě vlhké granulace není také možné využít API citlivé na vlhkost či zvýšenou teplotu^{1,2}.

Je tedy patrné, že pro efektivní výrobu a rovněž kvalitu tablet je nutné věnovat značnou pozornost jak volbě způsobu přípravy tabletoviny, tak i zahrnutých excipientů.



Obrázek 1: Schéma výroby tablet

Tablety jako každá léková forma musí splňovat požadované jakostní parametry. Složení tablet a technologický postup je třeba volit tak, aby všechny požadované vlastnosti byly v maximální míře splněny. V rámci hodnocení jakosti tablet se vyžaduje provedení řady lékopisných zkoušek³. Mezi základní patří např. stanovení hmotnostní stejnoměrnosti tablet, zkouška rozpadavosti tablet, zkouška pevnosti tablet nebo zkouška oděru tablet.

- **Hmotnostní stejnoměrnost tablet**

Jedná se o jakostní parametr, který dokazuje, že hmotnost každé jednotky (tablety) léku se pohybuje v povolených mezích od průměrné hmotnosti.

- **Zkouška rozpadavosti tablet**

V rámci této zkoušky se zjišťuje, zda se tableta rozpadne v požadovaném mediu a za požadovanou dobu. Jestliže se tableta rozpadne, lze předpokládat, že se API bude moct v lidském organismu uvolňovat a bude přístupná pro absorpci.

- **Zkouška pevnosti tablet**

V rámci této zkoušky se zjišťuje odolnost tablety proti rozdrcení za definovaných podmínek. Tato zkouška společně se zkouškou oděru tablet hodnotí tabletu z pohledu jejích mechanických vlastností. Pro praxi mají tyto zkoušky velký význam, jelikož vypovídají o chování tablet při obalování, plnění do obalů nebo transportu a skladování.

- **Zkouška oděru tablet**

V rámci této zkoušky se zjišťuje odolnost tablety proti oděru, která negativně může ovlivnit její povrchové a jiné mechanické vlastnosti a zejména vede k poklesu hmotnosti tablety. Důsledkem toho nemusí být následně dodržena i hmotnostní a obsahová stejnoměrnost vyráběných tablet.

V rámci této laboratorní úlohy se připraví a budou lisovány 2 tabletoviny určené pro přípravu tablet způsobem přímého lisování lišící se svým složením. Cílem této úlohy bude zhodnotit tyto tabletoviny z pohledu jejich snadnosti ke kompaktaci, splnění výše popsanych lékopisných metod hodnotících kvalitu z nich vyrobených tablet a následně na základě výsledků diskutovat rozdíly mezi nimi.

2. Úkoly

- A. Před samotnou laboratorní úlohou je třeba se seznámit s některými kapitolami z Českého lékopisu 2009 (Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek, Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem, Oděr neobalených tablet a Pevnost tablet). Český lékopis 2009 je k dispozici v Národní technické knihovně, kdy pro laboratorní práci je potřebný 1. díl. Případně je možné si vypůjčit kopie daných kapitol od vedoucího laboratorní úlohy.
- B. Pro studované formulace se připraví dostatečný počet tablet o hmotnosti 500 mg k provedení daných zkoušek (pro celkový počet tablet berte v úvahu i možné ztráty během práce).
- C. Budou sledovány rozdíly v kompaktovatelnosti tabletovin jednotlivých formulací a ověří se, zda určitý počet náhodně vybraných tablet splňuje požadavek na hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem.
- D. Pro definovaný počet náhodně vybraných tablet se u každé z formulací provede zkouška rozpadavosti tablet a vyhodnotí se rozdíly v jejich časech rozpadu.
- E. Pro definovaný počet náhodně vybraných tablet se u každé z formulací provede zkouška pevnosti tablet a vyhodnotí se rozdíly v jejich pevnosti.
- F. Pro definovaný počet náhodně vybraných tablet se u každé z formulací provede zkouška oděru neobalených tablet a vyhodnotí se rozdíly v jejich oděruvzdornosti.
- G. Pro každou zkoušku bude popisován a hodnocen i vizuální průběh.
- H. Na základě výše uvedených zkoušek bude vybrána nejvhodnější léková formulace a výběr se zdůvodní. Pozornost bude zejména směřována na vlastnosti a funkci excipientů použitých pro přípravu daných formulací a rovněž na vliv způsobu přípravy formulace.
- I. S ohledem na získané výsledky se navrhne případná optimalizace lékových formulací či rozšíření preformulační studie.

3. Provedení laboratorní úlohy a použitá laboratorní zařízení

3.1 Příprava tabletovin

Tabletoviny pro přímé lisování použité v rámci laboratorní úlohy se připraví z níže uvedených složek ve stanoveném poměru.

- **Formulace A**

- mikrokrytalická celulóza (Avicel® PH101), paracetamol a stearan hořečnatý v poměru 24 : 1: 0,25

- **Formulace B**

- bezvodá laktóza, paracetamol a stearan hořečnatý v poměru 24 : 1: 0,25

Potřebné množství připravené tabletoviny pro formulaci A a B se vypočítá tak, aby bylo možné provést všechny lékopisné zkoušky v požadovaném rozsahu dle Českého lékopisu 2009 pro tablety o hmotnosti 500 mg. Při výpočtu je tak vhodné zahrnout případné ztráty (počet tablet, potřebných pro provedení zkoušek +2).

Při přípravě tabletovin formulace A a B se postupně jednotlivé složky naváží do uzavíratelné plastové lékovky. Skutečné navážky jednotlivých složek se zaznamenají. Následně se lékovka vloží do 3D mísiče Turbula T2F (Obrázek 2) a tabletovina se nechá míchat po dobu 10 minut při 50 rpm.



Obrázek 2: 3D mísič Turbula T2F

3.2 Lisování tablet

K lisování tablet bude použit hydraulický lis Specac a matrice s razidlem o průměru 10 mm (Obrázek 3).



Obrázek 3: hydraulický lis Specac a matrice opatřená razidlem a spodním uzávěrem

Postup při manipulaci s hydraulickým lisem v průběhu lisování

1. Do navažovací lodičky se naváží požadované množství tabletoviny pro 1 tabletu (500 mg). Skutečné navážky pro každou tabletu se zaznamenávají.
2. Matrice se nasadí na spodní uzávěr a nasype se navážené množství tabletoviny. Případně zachycené zbytky tabletoviny na povrchu lodičky nebo matrice se smetou dovnitř matrice štětečkem. Do matrice se vsune razidlo.
3. Zvedne se ochranné sklo hydraulického lisu, matrice s razidlem se uchopí za spodní uzávěr a vloží do hydraulického lisu na střed lisovací desky. Následně se matrice uchytí hlavním šroubem pomocí jeho otáčení ve směru hodinových ručiček.
4. Spustí se ochranné sklo a na pravé straně lisu se uzavře kohout pro uvolnění tlaku jeho otočením ve směru „close“.
5. Pákou hydraulického lisu se pohybuje ve směru „k sobě a od sebe“ do té doby, než se dosáhne požadovaného lisovacího zatížení 1t (sleduje se na ručičkovém budíku). Následně se nechá toto zatížení na tabletu působit po dobu 15 sekund. Počet nutných opakování pohybu páky k dosažení zatížení se zaznamená a ohodnotí se snadnost kompaktace tabletovin pro přímé lisování. Rozdíly budou následně diskutovány.

6. Otevře se kohout pro uvolnění tlaku jeho otočením ve směru „release“ a povolí se hlavní šroub otočením v protisměru hodinových ručiček.

7. Zvedne se ochranné sklo a matrice se vyjme z hydraulického lisu uchopením za spodní uzávěr. Spodní uzávěr se poté vymění za hliníkové kolečko a zatlačením na razidlo se tableta z matrice vysune. Pokud není tímto způsobem vysunutí tablety možné, vloží se matrice s hliníkovým kolečkem doprostřed hydraulického lisu a zatlačí se na razidlo pomocí hlavního šroubu a tableta se vysune.

8. Jednotlivé tablety se označí, zváží a jejich hmotnosti se zaznamenají. Pro každou formulaci se následně provede hodnocení u 20 připravených tablet dle Českého lékopisu 2009 na splnění podmínek požadavku hmotnostní stejnoměrnosti tablet. Vypočítá se tedy průměrná hmotnost tablet a relativní odchylka od tohoto průměru. Následně budou diskutovány rozdíly v chování studovaných formulací.

3.3 Zkouška pevnosti tablet

Z každé formulace se náhodně odebere potřebný počet tablet pro provedení zkoušky pevnosti tablet dle Českého lékopisu 2009. Pomocí pevnostroje Sotax MultiTest 50 (Obrázek 4) se změří jejich rozměry (průměr a tloušťka) a poté síla potřebná pro rozdrcení.



Obrázek 4: pevnostroj Sotax MultiTest 50

Postup při provedení zkoušky pevnosti tablet

1. Po zapnutí zařízení se v hlavní nabídce zvolí „Test“ a způsob provedení testu „Easy test“. Do kolonky *T* pro tloušťku tablety, *D* pro průměr tablety a *H* pro sílu potřebnou pro rozdrcení se zadá počet analyzovaných tablet dle Českého lékopisu 2009. Tyto hodnoty se potvrdí tlačítkem ► a stanoví se nulová pozice plochy určené pro měření tloušťky tablety na otočném disku umístěném na vrchu přístroje, rovněž potvrzením tlačítkem ►.

2. Do každé pozice na otočném disku se vloží jedna tableta. Následně se postupně pro každou tabletu změří její tloušťka a potvrdí tlačítkem uprostřed otočného disku. Tableta se poté vloží mezi čelisti na pravé straně zařízení a na displeji se pomocí ► povolí k pokračování v analýze. Tableta se vkládá mezi čelisti tak, aby byla drcena ve směru kolmém na směr, ve kterém byla lisována. Přístroj změří průměr tablety a sílu potřebnou pro její rozdrcení. Všechny 3 zjištěné údaje se zaznamenají.

3. Rozdrcená tableta se z čelistí odstraní a čelisti důkladně očistí štětcem, případně papírovou utěrkou, od ulpěných zbytků tablety.

4. Tento postup se opakuje pro tablety zbylých dvou formulací.

Jelikož na sílu potřebnou k rozdrcení tablety má vliv i její velikost, tedy právě tloušťka a průměr, použije se pro možné porovnání formulací parametr radiální pevnost tablet T_S , který v sobě tento vliv zahrnuje. T_S se vypočítá dle Rovnice (1)

$$T_S = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h}, \quad (1)$$

kde T_S značí radiální pevnost tablety (Pa), F sílu potřebnou k rozdrcení tablety (N), d průměr tablety (m) a h tloušťku tablety (m).

U každé formulace se následně provede její hodnocení dle Českého lékopisu 2009 na splnění podmínek požadavku zkoušky pevnosti tablet. Vypočítá se tedy průměrná T_S a relativní směrodatná odchylka od tohoto průměru. Následně budou diskutovány rozdíly v chování studovaných formulací.

3.4 Zkouška rozpadavosti tablet

Z každé formulace se náhodně odebere potřebný počet tablet pro provedení zkoušky rozpadavosti tablet dle Českého lékopisu 2009. Samotná zkouška se uskuteční a doba potřebná pro rozpad tablet se zjistí pomocí rozpadostroje Sotax DisiTest 50 (Obrázek 5).



Obrázek 5: rozpadostroj Sotax DisiTest 50

Postup při provedení zkoušky rozpadavosti tablet

1. Do kádinky o objemu 1 l se vloží kovový disk, poté se kádinka naplní definovaným médiem a vloží do přístroje.

2. Zmačknutím kolonky „Heater“ na dotykovém displeji přístroje a potvrzením zahájení teploty se nechá předepsané médium zahřát na požadovanou teplotu.
3. Do závěsné části zařízení se opatrně uchytlí skleněné trubice. Do každé se vloží tableta a na ni plastový disk stranou, která obsahuje kovové dráty pro snímání kontaktu s kovovým diskem v médiu.
4. Po dosažení požadované teploty média se závěsná část vloží do přístroje, v nabídce „Method Test“ se zvolí metoda „Tableta“ a potvrdí se pomocí „Ok“. Následně se vzorek pojmenuje a potvrzením vložení plastových disků do skleněných trubic se zkouška zahájí.
5. Přístroj zaznamená pro každou tabletu čas potřebný k jejímu rozpadu. Jednotlivé časy se zapisou.
6. Tento postup se opakuje pro tablety zbylých dvou formulací.

U každé formulace se následně provede její hodnocení dle Českého lékopisu 2009 na splnění podmínek požadavku zkoušky rozpadavosti tablet. Vypočítá se tedy průměrná doba rozpadu tablet a směrodatná odchylka od tohoto průměru. Následně budou diskutovány rozdíly v chování studovaných formulací.

3.5 Zkouška oděru tablet

Z každé formulace se náhodně odebere potřebný počet tablet pro uskutečnění zkoušky oděru tablet dle Českého lékopisu 2009. Zkouška se provede pomocí přístroje Sotax FT2 (Obrázek 6).



Obrázek 6: přístroj Sotax FT2

Postup při provedení zkoušky oděru tablet

1. Vybrané tablety pro zkoušku oděru tablet se nejprve zbaví prachu pomocí tlakového vzduchu a společně se zváží. Hodnota hmotnosti se zaznamená.

2. Pomocí multifunkčního tlačítka se jeho promáčknutím potvrdí na displeji přístroje volba „*Start*“. Poté se pomocí kombinace otáčení tlačítka a promáčknutí zadá hmotnost tablet, která se potvrdí pomocí „*Continue*“.
3. Tablety se vloží do bubínku přístroje Sotax FT2.
4. Zahájí se samotný test potvrzením „*Start test*“.
5. Po skončení testu se tablety vysypou z bubínku do záchytné nádoby. Opět se zbaví prachu a společně zvaží. Rovněž se zaznamená i hmotnost.
6. Tento postup se opakuje pro tablety zbylých dvou formulací.

U každé formulace se následně provede její hodnocení dle Českého lékopisu 2009 na splnění podmínek požadavku zkoušky oděru tablet. Vypočítá se tedy relativní úbytek hmotnosti tablet a budou diskutovány rozdíly v chování studovaných formulací.

4. Náležitosti protokolu

1) Úvod

- stručně popsat problematiku, která je předmětem typové úlohy

2) Cíl práce

- jasně vymezit cíle této typové úlohy

3) Postup práce

- chronologicky a stručně popsat postup prováděných činností v rámci typové úlohy, které plynou z jejího zadání
- uvést použité chemikálie, přístroje, teoretické hodnoty a případně jejich výpočty

4) Výsledky a diskuze

- popis vizuálního pozorování průběhu jednotlivých zkoušek
- naměřená data a jejich statistické zpracování
- vyhodnocení naměřených dat
- diskuze rozdílů mezi jednotlivými formulacemi na základě získaných dat a vizuálního pozorování
- navrnutí možné modifikace lékových formulací

5) Závěr

- stručně shrnout získané výsledky a návrhy

6) Seznam použitých symbolů a veličin

7) Seznam použité literatury

Protokol z laboratorní úlohy je nedílnou součástí celé práce. Je tedy nutné věnovat i pozornost formálnímu zpracování protokolu - správnému označení obrázků a tabulek, včetně formátování textu, které podléhají obecně platným pravidlům pro psaní odborných textů.

5. Literatura

1. Hanika J.: *Farmaceutické inženýrství*, 1st ed.; VŠCHT Praha: Praha, 2013.
2. Komárek P., Rabišková M., et al.: *Technologie léků*, 3rd ed.; Galén: Praha, 2006.
3. Ministerstvo zdravotnictví ČR *Český lékopis 2009 - Doplněk 2013*, 1st ed.; Grada Publishing a.s.: Praha, 2013.