

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

DIPLOMOVÁ PRÁCE

2006

Petra ŠULKOVÁ

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

**Stanovení kinetiky drcení tablet  
s isosorbid – 5 – mononitrátem  
(diplomová práce)**

2006

Petra Šulková

Děkuji Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení a všestrannou pomoc při zpracovávání mé diplomové práce. Rovněž děkuji paní Lence Svobodové za ochotu a praktické rady.

## Obsah

1. ÚVOD.....	4
2. TEORETICKÁ ČÁST.....	6
2.1. PLNIVA PRO PŘÍMÉ LISOVÁNÍ .....	7
2.2. LAKTÓZA.....	9
2.2.1. Charakterizace laktózy.....	9
2.3. TEORIE DRCENÍ TABLET .....	17
2.4. MECHANICKÁ ODOLNOST TABLET .....	22
2.4.1. Oděr neobalených tablet.....	22
2.4.2. Pevnost tablet.....	24
2.5. PARAMETRY DRTÍČÍHO PROCESU.....	25
2.6. ÚKOL PRÁCE .....	26
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	27
3.1. POUŽITÉ SUROVINY .....	28
3.2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE .....	28
3.3. POSTUP PRÁCE .....	29
3.3.1. Měření mechanické odolnosti tablet na přístroji T1 – FRO 50.....	29
4. TABULKY A GRAFY.....	33
4.1. VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM .....	34
4.2. TABULKY.....	35
4.3. GRAFY .....	41
5. DISKUSE.....	60
5.1. VLIV RYCHLOSTI CYKLU NA PARAMETRY DRTÍČÍHO PROCESU.....	61
5.2. VLIV PŘEDZATÍŽENÍ NA PARAMETRY DRTÍČÍHO PROCESU .....	62
5.3. VLIV RYCHLOSTI CYKLU A RYCHLOSTI PŘEDZATÍŽENÍ NA PARAMETRY DRTÍČÍHO PROCESU.....	63
5.4. VLIV POKLESU SÍLY NA PARAMETRY DRTÍČÍHO PROCESU.....	64
6. ZÁVĚR.....	65
7. LITERATURA.....	67

# 1. Úvod

Důležitým požadavkem na jakost tablet je jejich vyhovující mechanická odolnost, tj. tablety musí zůstat celistvé v době od jejich výroby přes adjustaci až do užití pacientem.

Mechanická odolnost zahrnuje dvě lékopisná stanovení, oděr neobalených tablet a pevnost tablet. Při stanovení pevnosti se tableta vkládá mezi dvě čelisti, které se pohybují proti sobě. Pevnost tablet představuje drtící sílu v newtonech (N), při které dochází k prasknutí tablety. Vedle drtící síly je možno charakterizovat pevnost tablet též pomocí radiální pevnosti v megapascalch (MPa). Radiální pevnost pak vyjadřuje drtící sílu přepočtenou na výšku a průměr tablety. Optimální radiální pevnost se pohybuje v rozmezí 0,56 – 1,12 MPa.

Na katedře farmaceutické technologie farmaceutické fakulty v Hradci Králové se rozpracovává metodika hodnocení mechanické odolnosti tablet zjištěné ze záznamu síla – dráha, vyjádřené v joulech (J).

Cíl této práce je zaměřen na zjištění optimálních přístrojových parametrů pro měření mechanické odolnosti tablet na přístroji T1 – FRO 51.

## **2. Teoretická část**

## 2.1. Plniva pro přímé lisování

Farmaceutické pomocné látky používáme pro dosažení požadovaných vlastností tablet, jako např. rozpádivosti, rozpouštění, mechanické odolnosti. Důležitou skupinou pomocných látek jsou plniva, pojiva, 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. laktóza, škrob. Ovlivňují vnitřní strukturu výlisku, zlepšují lisovatelnost tablet, zlepšují pevnost a rozpad tablet.

Pojiva, používající se jako suchá pojiva, slouží ke zlepšení plastické deformovatelnosti přímo lisované tabletoviny, např. mikrokrytalická celulóza.<sup>2)</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 Avicelem)

→ 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

## 2.2. Laktóza

### 2.2.1. Charakterizace laktózy<sup>3,4,5,6)</sup>

Latinský název: Lactosum

Lactosum monohydricum

Synonymum: Lactosum anhydricum

Monohdrát laktózy

Chemický název, CAS:

O- $\beta$ -D-galaktopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glukopyranosa anhydrát či

O- $\beta$ -D-galaktopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glukopyranosa anhydrát, [63-42-3]

O- $\beta$ -D-galaktopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glukopyranosa monohdrát, [5989-81-1]

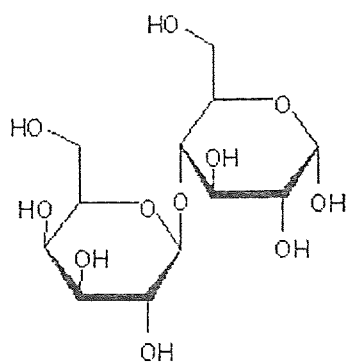
Empirický vzorec: C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>·H<sub>2</sub>O

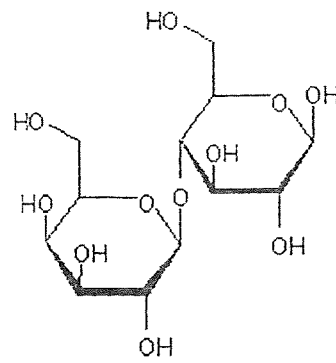
Molekulová hmotnost: 342.30 (anhydrát)

360.31 (monohdrát)

Strukturní vzorec:



$\alpha$ -laktosa



$\beta$ -laktosa

### 2.2.1.1 Vlastnosti laktózy

Laktóza je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, který je snadno, ale pomalu rozpustný ve vodě a prakticky nerozpustný v ethanolu 96%.<sup>5,6)</sup> 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 monohdrátu  $\alpha$ -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 monohdrátu  $\alpha$ -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>

Hygroskopicita: monohdrát laktózy je stabilní na vzduchu a není ovlivněn vlhkostí při pokojové teplotě. Avšak amorfní forma v závislosti na charakteru sušení může být ovlivněna vlhkostí a konvertována na monohdrát.

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

### 2.2.1.2. Výroba laktózy<sup>7)</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.

Surový cukr představuje monohydrát  $\alpha$ -laktózy, který je získáván ze syrovátky zahuštěním, částečným odpařením a krystalizací. Pro výrobu farmaceuticky používaných druhů laktózy je surový cukr následně přečištěn rekrystalizací. V závislosti na teplotě krystalizace se získávají odlišné typy laktózy. Alfa-laktóza je vyráběna krystalizací z přesyceného roztoku pod teplotou 93,5 °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. Alfa-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 připraveným běžnými metodami. Amorfní a skelná forma laktózy je v laktóze přítomná tehdy, je-li buď sušena rozprašováním suspenze nebo je-li lyofilizována. Tento nekystalický podíl rovněž způsobuje zlepšení lisovatelnosti.

### 2.2.1.3. 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, dispenzi a flatulenci. Tyto symptomy jsou způsobeny osmotickým efektem neabsorbované laktózy,

kteřá zvětšuje množství vody a sodíku ve střevě. Neabsorbovaná laktóza je pak v tlustém střevě fermentována střevní flórou, která produkuje plyny, jeňž způsobují abdominální dispenzi a diskomfort.

U novorozenců je enzymu laktázy dostatek, ale toto množství velmi rychle klesá. Malabsorpce laktózy se tedy může objevit ve velmi ranném věku 4 – 8 let a jinak výrazně u jednotlivých etnických skupin.

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.

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 50g dávky laktózy, je jeho užitečnost diskutabilní. Přibližně u 10 – 20% osob netolerujících laktózu byly ve dvou studiích prokázány symptomy intolerance již po příjmu 12g laktózy. Ve druhé studii se u osmi ze třinácti osob objevil průjem po aplikaci 20g laktózy a u devíti osob ze třinácti po příjmu 25g laktózy.

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

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

#### 2.2.1.4. Inkompatibility laktózy

Mezi laktózou a sloučeninami s primární aminoskupinou se projevuje Maillardův typ kondenzační reakce v podobě hnědavého zbarvení produktu. Tato reakce se častěji vyskytuje u amorfních forem než u krystalické laktózy. Sprejově sušený materiál, který obsahuje kolem 10% amorfni laktózy, 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.

#### 2.2.1.5. Stabilita a uchovávání 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 plísně. Z nasycených roztoků  $\beta$ -laktózy dlouhodobým stáním precipitují krystaly  $\alpha$ -laktózy.

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

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

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

#### 2.2.1.7. Druhy laktózy

Laktóza existuje ve dvou izomerních formách, alfa a beta, a může být buď krystalická nebo amorfní. Krystalická  $\alpha$ -laktóza se vyskytuje v podobě monohydrátu a anhydrátu, kdežto krystalická  $\beta$ -laktóza pouze v bezvodé formě. Čistá amorfní 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.

### Monohdrát $\alpha$ -laktózy

Monohdrát  $\alpha$ -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 monohdrátu  $\alpha$ -laktózy. Ve srovnání s ostatními plnivy – pojivy má poměrně slabé pojivové vlastnosti. V praxi se monohdrát  $\alpha$ -laktózy velmi často používá v kombinaci s mikrokrytalickou celulórou, což zkracuje dobu rozpadu a zvyšuje pevnost tablet.

### Anhydrát $\alpha$ -laktózy

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

### Anhydrát $\beta$ -laktózy

Anhydrát  $\beta$ -laktózy je tvořen aglomeráty jemných krystalů, které vznikají sušením rozprášeného roztoku monohdrátu  $\alpha$ -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.



## Sprejově sušená laktóza

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

## Aglomerovaná laktóza

Granulací monohydrátu  $\alpha$ -laktózy se zlepšují jeho pojivové vlastnosti. Tablettose, vyráběná firmou Meggle, 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 Teorie drcení tablet

Mechanická pevnost tablet je stanovována z několika důvodů: ke zjišťování mechanických vlastností materiálu, pro vysvětlení principu deformace tablet a jako hodnotící parametr tablet. Určitá mechanická pevnost je nutná pro dosažení vhodné biologické dostupnosti a také pro manipulaci s tabletou v průběhu výrobního procesu léčivého přípravku.

Mnoho let byla pevnost tablet farmaceutických výlisků udávána silou potřebnou ke zlomení vzorku s ohledem na jeho průměr. Tato veličina byla nazývána hodnotou tvrdosti. Tento termín není příliš vhodný pro farmaceutické použití. Proto byl zaveden termín mechanická pevnost. Ideální test mechanické pevnosti by nám měl umožnit srovnání mezi jednotlivými vzorky různých tvarů a velikostí.

Metodu testování křehkých materiálů představuje diametrální kompresní test. Při tomto testu se na tabletu bez fazety působí dvěma protichůdně působícími bodovými silami. Diametrální kompresní test bývá často označován jako „Brazilský disk“ nebo také test s nepřímým tahem.<sup>8,9)</sup> Výraz nepřímý se vztahuje ke skutečnosti, že tahový zlom je důsledkem namáhání tlakem.

Test byl využíván k měření pevnosti různých materiálů, např. betonu, sádry a také farmaceutických výlisků tablet.<sup>10,11)</sup>

Budeme-li předpokládat rovnoměrné namáhání u kruhového disku, u nějž jsou zatížení soustředěna na průměr, potom k vyjádření namáhání ve všech bodech disku lze použít tyto rovnice<sup>12)</sup> (obrázek č. 1)<sup>11)</sup>:

$$\sigma_x = (-2P / t^4) * [(R-y) * x^2 / r_1^4 + ((R+y) * x^2 / r_2^4 - 1/D]$$

$$\sigma_y = (-2P / t^4) * [((R-y)^3 / r_1^4) + ((R+y)^3 / r_2^4) - 1/D]$$

Vezmeme-li v úvahu body mezi OC na horizontální ose X, kde  $y = 0$ , pak

$$\zeta_{xy} = (2P / \pi t) * [((R-y)^2 * y / r_1^4) - ((R+y)^2 * x / r_2^4)]$$

$$r_1 = r_2 = \sqrt{x^2 + R^2}$$

Obě namáhání mizí na obvodu a dosahují maximálních hodnot ve středu.

Namáhání ve středu jsou:

$$\sigma_x = 2P / \pi t D$$

$$\sigma_y = -6P / \pi t D$$

Pevnost v tlaku musí být alespoň trojnásobkem pevnosti v tahu, aby se zajistilo porušení tahem.

Podél osy Y, AB, kde  $x = 0$

$$R_1 = R - y$$

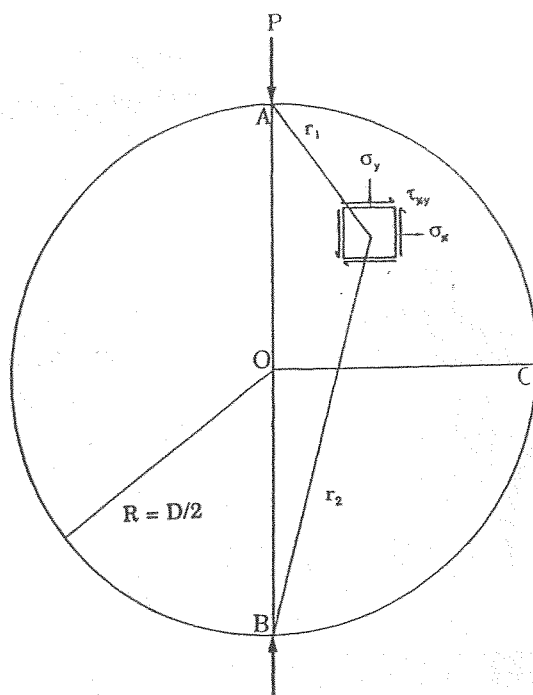
$$R_2 = R + y$$

$$\zeta_{xy} = 0$$

$$\sigma_x = 2P / \pi t D$$

$$\sigma_y = (2P / \pi t) * [(2 / (D - 2y)) + (2 / (D + 2y)) - 1 / D]$$

Obrázek č.1

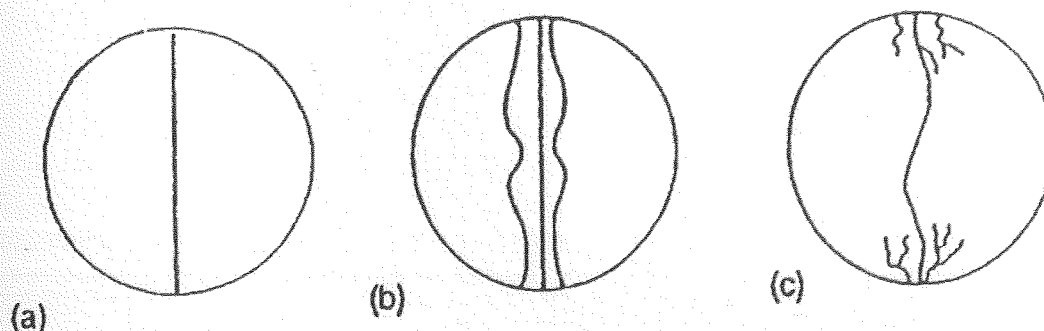


To znamená, že porušení tahem může začít v jakémkoliv bodě vzorku podél vertikální osy AB – díky rovnoměrnému rozložení namáhání tahem. Namáhání tlakem na této ose roste od  $\sigma_y = -6P / \pi t D$  ve středu po  $\sigma_y = \infty$  v místech zatížení. Při koncentrovaném zatížení dojde k porušení vzorku v bodech zatížení z důvodu namáhání tlakem a nikoli v centrální části vzorku z důvodu namáhání tahem. V praxi nemůžeme dosáhnout teoretického stavu, kdy je kontakt mezi vzorkem a tlakovými deskami tvořen liniemi. Zatížení je místo toho rozloženo po kontaktních plochách. Pokud jsou kontaktní plochy malé v poměru k průměru disku, tento efekt ovlivňuje pouze rozložení namáhání v blízkosti okrajových bodů zatíženého průměru a ve velké části zatíženého průměru je namáhán tahem  $2P / \pi t D$ .<sup>13)</sup>

Výpočet pevnosti vzorku v tahu je možný pouze tehdy, způsobí-li tah jeho porušení. Charakteristické je porušení podél zatíženého průměru (obrázek č. 2). Ne vždy dojde k rozšíření lomu až k okrajovým bodům průměru. Druhý typ lomu – porušení s trojitou trhlinou, je také způsobeno tahem. K porušení, které je způsobené tlakem, dochází na povrchu vzorku bezprostředně pod

zatiženými místy, kde je namáhání tlakem maximální, a projevuje se jako lokální rozdrčení. Pokud toto rozdrčení není příliš rozsáhlé, může způsobit pouze zvětšení plochy, na kterou je aplikováno zatížení. Typ porušení je ovlivněn šířkou kontaktní plochy.<sup>13,14)</sup>

Obrázek č.2



Vlastnosti materiálu tlakové desky mohou mít vliv na rozložení namáhání v rámci disku. Tlakové desky vyrobené z různých materiálů, jako je např. ocel, způsobují různé typy namáhání. Bylo zkoumáno zatížení v průměru u disku s plochými stěnami s rýhou napříč celým průměrem jedné stěny. Na rozložení namáhání tahem měla vliv hloubka rýhy a zároveň orientace rýhy vzhledem k zatíženému průměru.<sup>15)</sup>

Rychlost, jakou je zatížení aplikováno na vzorky, může ovlivnit získané výsledky.<sup>16)</sup> Tablety obsahující laktózu a mikrokrystalickou celulózu jsou testovány při rychlostech zatěžování od 0,05 až 5 cm/min.<sup>17)</sup> Zvýšení rychlosti zatěžování vyvolalo zvýšení meze pevnosti lomu. Byl vyvozen závěr, že různé hodnoty pevnosti v tahu, které jsou získány pomocí různých testovacích zařízení, mohou být způsobeny rozdíly v rychlosti zatěžování. Odezva různých materiálů na změny rychlosti zatěžování je závislá na mechanismu porušení. Kolísání rychlosti deformace může vést ke změnám ve způsobu porušení. Čím

vyšší je rychlost deformace, tím je pravděpodobnější, že porušení bude mít lámavý charakter.

Diametrální kompresní test byl rovněž používán k měření pevnosti v tahu u kruhových výlisků s konvexními stěnami. Byla srovnána zatížení nutná ke vzniku porušení v důsledku tahu u tablet s plochými stěnami a výrazně konvexními stěnami.<sup>18)</sup>

Rovnice pro pevnost v tahu u tablet s konvexními stěnami byla vypočtena s ohledem na centrální tloušťku tablety.<sup>19)</sup>

## 2.4 Mechanická odolnost tablet

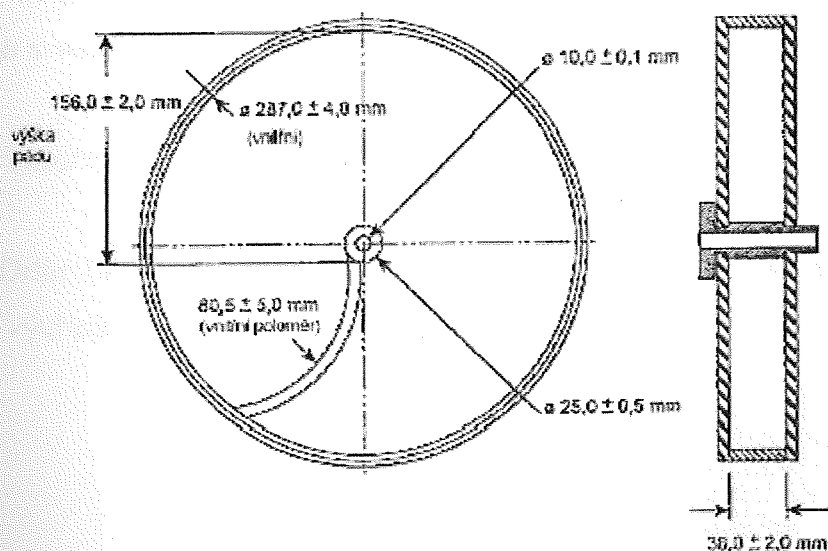
### 2.4.1 Oděr neobalených tablet<sup>20)</sup>

Oděrem se rozumí poškození neobalených tablet mechanickým namáháním za definovaných podmínek, při kterých jsou tablety vystaveny vzájemnému odírání, mechanickým nárazům a pádům, čímž dochází k narušování jejich povrchu a/nebo mají tendenci k lámání nebo štěpení.

#### 2.4.1.1 Přístroj

K provedení zkoušky se využívá bubínek (viz obrázek č.3) o vnitřním průměru v rozmezí 283 mm až 291 mm a hloubce 36 mm až 40 mm, zhotovený z průhledného plastu s hladkým vnitřním povrchem, který vyvolává minimum statické elektřiny. Jedna strana bubínku je odnímatelná. Tablety kloužou a převalují se při každé otáčce bubínku po přepážce se zakřivením o vnitřním poloměru 75,5 mm až 85,5 mm. Přepážka vede ze středu bubínku k jeho vnější stěně. Vnější průměr středu bubínku sloužícího k připevnění k hřídeli pohonu je 24,5 mm až 25,5 mm. Pohon zabezpečuje otáčení bubínku rychlostí  $25 \pm 1$  ot. / min. Tablety pak při každé otáčce bubínku kloužou nebo se převalují po přepážce a padají na stěnu bubínku nebo narážejí navzájem na sebe.

Obrázek č.3



#### 2.4.1.2 Postup zkoušky

Pro tablety do hmotnosti 650 mg včetně se jako zkoušený vzorek hodnotí celé tablety odpovídající co možná nejvíce hmotnosti 6,5 g. Pro tablety o hmotnosti větší než 650 mg je zkoušený vzorek deset celých tablet. Před zkouškou se tablety pečlivě zbaví prachu. Vzorek tablet se potom přesně zváží, umístí do bubínku a spustí se otáčení. Po 100 otáčkách bubínku se tablety vyjmou a odstraní se z nich volný prach stejně jako před zkoušením a opět se přesně zváží.

Obvykle se zkouška provádí jednou. Pokud jsou ve vzorku tablet po zkoušce přítomny tablety zřetelně rozbité, rozlomené nebo s odštípnutými částmi, vzorek nevyhovuje zkoušce. Pokud nejsou výsledky jednoznačné, nebo když je úbytek hmotnosti tablet větší než plánovaná hodnota, opakuje se zkouška dvakrát a vypočítá se průměr ze všech tří stanovení. Úbytek hmotnosti zkoušených tablet (získaný z jedné zkoušky nebo jako průměr ze tří zkoušek), který není větší než 1%, se pro většinu přípravků považuje za vyhovující.

Pokud velikost a tvar tablet vedou k tomu, že pohyb tablet v bubínku je nepravidelný, nakloní se bubínek tak, aby jeho osa tvořila s vodorovnou základnou úhel přibližně 10°. Tím se zabrání vzájemnému řazení tablet jedné za druhou, které má pak za následek, že tablety nepadají volně.

Pro zkoušku oděru se také povolují přístroje s dvojitou přepážkou nebo přístroje s více než jedním bubínkem pro zkoušení více vzorků najednou.

#### 2.4.1.3 Hodnocení

Oděr tablet se vyjadřuje jako ztráta hmotnosti, počítá se procentuální úbytek výchozí hmotnosti.



#### 2.4.2. Pevnost tablet <sup>21)</sup>

Zkouškou se zjišťuje odolnost tablet proti rozdrcení za definovaných podmínek. Měří se síla potřebná k rozdrcení tablety.

##### 2.4.2.1 Přístroj

Přístroj se skládá ze dvou proti sobě postavených čelistí, z nichž se jedna pohybuje směrem ke druhé. Rovné a hladké povrchy čelistí jsou kolmé na směr pohybu. Plocha čelisti musí být větší, než je plocha kontaktu čelistí s tabletou. Přístroj je kalibrován s přesností na 1 newton.

##### 2.4.2.2 Postup zkoušky

Tableta se umístí mezi čelisti, a to v případě potřeby s ohledem na tvar, dělicí rýhu a značení. Při měření jsou jednotlivé tablety orientovány vždy identicky vzhledem ke směru působící síly. Zkouška se provede s 10 tabletami. Je třeba dbát, aby před každým měřením byly z čelistí i z prostoru mezi nimi odstraněny všechny zbytky rozdrcených tablet.

Uvedený postup se nepoužívá, pokud je použito plně automatické zařízení.

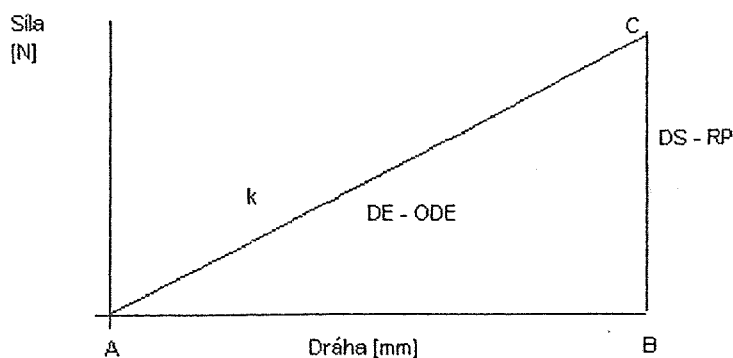
##### 2.4.2.3 Vyjádření výsledků

Výsledek zkoušky se vyjadřuje v průměrné, minimální a maximální hodnotě naměřené síly vždy v jednotkách newton.

Nutné je zaznamenat typ použitého přístroje a v případě, že byly tablety nějakým způsobem mezi čelistmi přístroje orientovány, i způsob orientace tablet.

## 2.5. Parametry drtícího procesu

Obrázek č.4



Proces drcení tablet je možno vyjádřit parametry ve výše uvedeném schématu, které 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 je možné vypočítat radiální pevnost RP, což je drtící síla přepočtena na výšku a průměr tablety, a která působí kolmo na osu tablety.

Vedle těchto dvou parametrů je možno použít také dalších parametrů, vycházejících 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 označuje jako deformační energie DE. Tuto deformační energii lze přepočítat na objem tablety V, čímž získáme objemovou deformační energii ODE.

## 2.6. Úkol práce

Tato práce je zaměřena na studium destrukce tablet, konkrétně byly řešeny tyto úkoly:

1. vliv rychlosti cyklu na parametry drtícího procesu
2. vliv předzatížení na parametry drtícího procesu
3. vliv rychlosti cyklu a rychlosti předzatížení na parametry drtícího procesu
4. vliv poklesu síly na parametry drtícího procesu

### **3. Experimentální část**

### 3.1. Použité suroviny

Tablety isosorbid - 5 - mononitrátu

Výrobce: ALIUD® PHARMA GmbH und Co.KG, SRN

Držitel registračního rozhodnutí: ALIUD® PHARMA GmbH und Co.KG, SRN

Číslo šarže: 94201

Složení: isosorbid - 5 - mononitrát 40 mg, pomocné látky: laktóza

Popis a vlastnosti: Isosorbid - 5 - mononitrát je bílý krystalický prášek. Je snadno rozpustný ve vodě, v acetonu, v lihu 96% a v dichlormethanu.<sup>22)</sup>

Charakteristika tablet: Bílé kulaté ploché tablety se zkosenými hranami, s půlicí rýhou na jedné straně, o průměru 10,1 mm.

### 3.2. Použité přístroje

*Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálů v tlaku a tahu T1 – FRO 50*

Výrobce: Zwick GmbH & Co., Ulm, Germany

Zařízení vyvíjí sílu v tlaku i tahu v rozsahu 0 až 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou.

### 3.3. Postup práce

#### 3.3.1. Měření mechanické odolnosti tablet na přístroji T1 – FRO 50

Destrukční zkouška byla provedena na přístroji T1 – FRO 50 po připevnění hlavice vhodné k tomuto účelu. Tableta se mezi čelisti položila radiálně a poté byl zapnut posun horní čelisti. V okamžiku lomu tablety se přístroj automaticky zastavil a horní čelist se vrátila do výchozí polohy. Pomocí připojeného počítače bylo možno vyhotovit protokol, který kromě grafického průběhu zkoušky poskytl údaje o drtící síle, dráze, destrukční energii, jejich průměrech a statistických ukazatelích. Příklad záznamu drtící síla – dráha je na přiloženém protokolu a na schématech č.1 a 2.

Podle těchto schémat je možno grafický průběh drcení tablet rozdělit do 2 etap. První etapa probíhá od síly 0 k síle předzatížení, druhá od síly předzatížení k síle rozdrcení tablety, viz schéma č.1.

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



Schéma č.1: Záznam měření

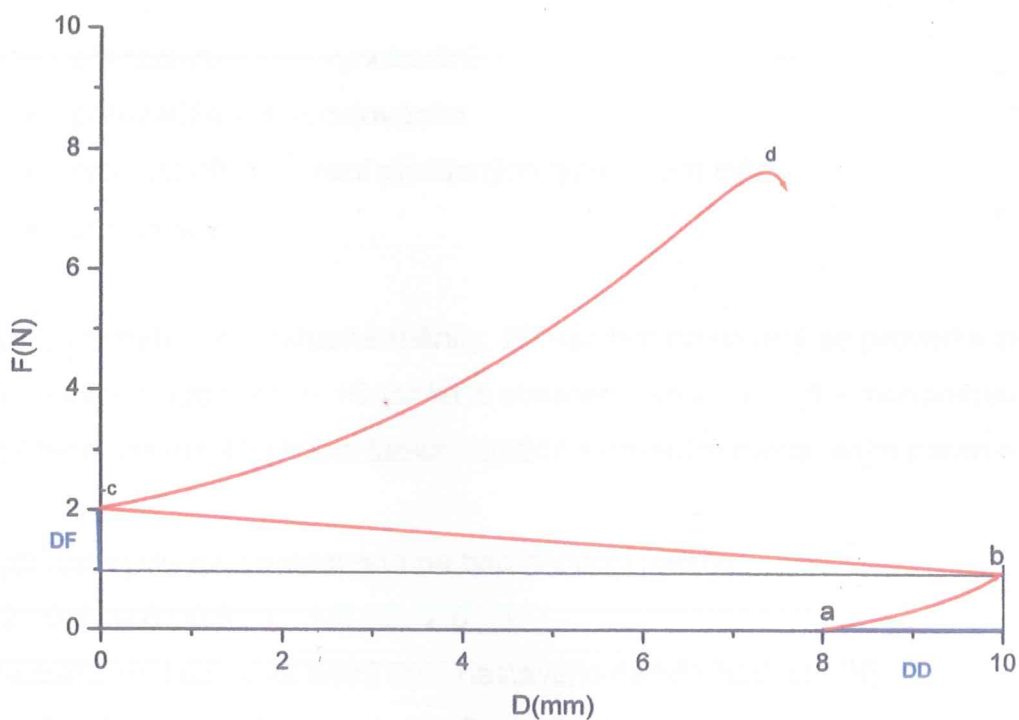
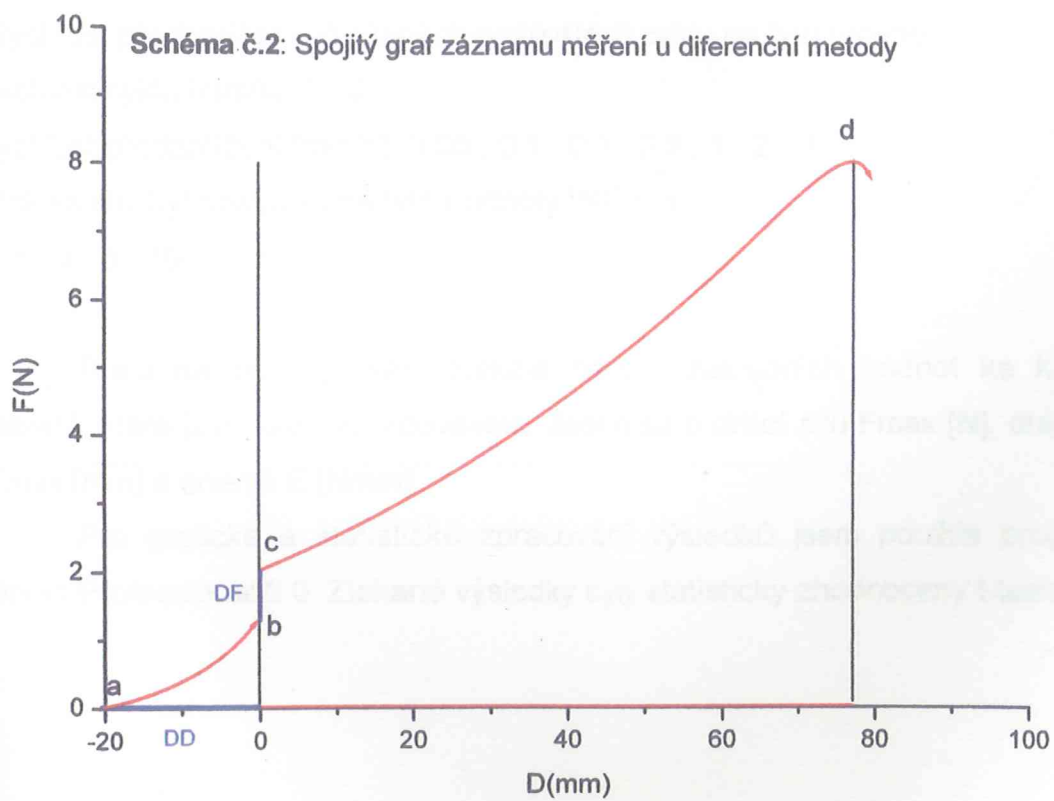


Schéma č.2: Spojitý graf záznamu měření u diferenční metody





Na tomto zařízení byly nastaveny tyto parametry:

- rychlost cyklu
- předzatížení bez vynulování
- předzatížení s vynulováním
- rychlost předzatížení při různých rychlostech cyklu
- pokles síly

Tyto parametry se postupně měnily. Při každém nastavení se provedla zkouška mechanické odolnosti u 10 tablet s obsahem isosorbid - 5 - mononitrátu. Bylo změřeno celkem 45 skupin tablet – každá s odlišným nastavením parametrů.

Rychlost cyklu byla nastavena na tyto hodnoty [mm/s]:

0.2 ; 0.4 ; 0.6 ; 0.8 ; 1 ; 1.5 ; 2 ; 2.5 ; 3.

Předzatížení bez vynulování bylo nastaveno na tyto hodnoty [N]:

0.0001 ; 0.001 ; 0.01 ; 0.1 ; 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5.

Předzatížení s vynulováním bylo nastaveno na tyto hodnoty [N]:

0.0001 ; 0.001 ; 0.01 ; 0.1 ; 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5.

Rychlost předzatížení při různých rychlostech cyklu na tyto úrovně:

rychlost cyklu [mm/s]: 1 ; 3

rychlost předzatížení [mm/s]: 0.05 ; 0.1 ; 0.3 ; 0.5 ; 1 ; 2 ; 3.

Pokles síly byl nastaven na tyto hodnoty [%Fmax]:

0.5 ; 3 ; 5 ; 10.

Práci na přístroji jsem získala několik základních hodnot ke každé tabletě, které jsem dále zpracovávala. Jedná se o drtící sílu  $F_{max}$  [N], dráhu  $L$  [mm] a energii  $E$  [Nmm].

Pro grafické a statistické zpracování výsledků jsem použila program Origin Professional 6.0. Získané výsledky byly statisticky zhodnoceny t-testem.

## 4. Tabulky a grafy

## 4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

E = energie

Fmax = drtící síla (DS)

L Fmax = dráha (D)

PS = pokles síly

PZV- = předzatížení bez vynulování

PZV+ = předzatížení s vynulováním

RC = rychlost cyklu ( např. RC0,2 = rychlost cyklu 0,2 mm/s)

RP = rychlost předzatížení

N = newton

mm/s = milimetr za sekundu

mm = milimetr

Nmm = newton krát milimetr

## 4.2. Tabulky

Tabulka č.1: Vliv rychlosti cyklu na parametry díticiró procesu

rychlost cyklu [mm/s]	díticiró síla [N]		dířářa [mm]		energie [Nmm]	
	X	S	X	S	X	S
0,2	27,97	2,71	0,03	0,01	1,14	0,15
0,4	25,98	3,65	0,03	0,01	1,06	0,17
0,6	25,33	2,70	0,03	0,01	1,27	0,20
0,8	23,13	1,66	0,10	0,01	1,37	0,20
1,0	22,55	2,32	0,13	0,04	1,85	1,00
1,5	19,65	1,87	0,11	0,01	1,57	0,25
2,0	17,74	3,65	0,12	0,03	1,65	0,67
2,5	17,41	2,36	0,15	0,05	2,16	0,69
3,0	16,07	2,33	0,14	0,05	1,82	0,75

Tabulka č.2: Vliv předzátžení na parametry drtícího procesu – záznam bez vynulování

předzátžení [N]	drtící síla [N]		dráha [mm]		energie [Nmm]	
	X	S	X	S	X	S
0,0001	22,74	2,23	0,16	0,10	1,82	1,08
0,001	22,80	2,41	0,16	0,17	1,61	0,30
0,01	22,51	1,34	0,16	0,02	1,58	0,29
0,1	22,38	1,78	0,11	0,01	1,55	0,21
1	22,53	2,76	0,10	0,01	1,52	0,31
2	23,74	2,96	0,08	0,01	1,45	0,35
3	23,05	2,10	0,08	0,01	1,47	0,28
4	22,24	1,33	0,08	0,01	1,41	0,26
5	22,66	1,71	0,08	0,02	1,55	0,56

Tabulka č. 3: Vliv předzátžení na parametry drtícího procesu – záznam s vynulováním

předzátžení [N]	drtící síla [N]		dráha [mm]		energie [Nmm]	
	x	s	x	s	x	s
0,0001	22,95	2,55	0,12	0,03	1,54	0,30
0,001	23,36	2,27	0,17	0,10	1,56	0,25
0,01	22,27	2,71	0,14	0,02	1,53	0,33
0,1	22,66	1,70	0,11	0,02	1,52	0,33
1	21,93	2,01	0,09	0,01	1,38	0,24
2	19,40	2,62	0,09	0,01	1,24	0,32
3	19,10	1,64	0,08	0,01	1,12	0,27
4	17,33	2,42	0,07	0,01	0,96	0,21
5	16,38	2,09	0,07	0,01	0,91	0,16

Tabulka č.4: Vliv rychlosti cyklu a rychlosti předzátžení na parametry drtícího procesu

rychlost cyklu [mm/s]	rychlost předzátžení [mm/s]	drtící síla [N]		dráha [mm]		energie [Nmm]	
		x	s	x	s	x	s
1	0,05	23,94	2,31	0,15	0,02	1,87	0,55
	0,1	22,55	2,32	0,13	0,04	1,85	1,00
	0,3	22,09	1,98	0,12	0,02	1,58	0,35
	0,5	23,62	1,51	0,11	0,02	1,79	0,47
	1	23,91	2,11	0,07	0,01	1,45	0,22
	2	20,91	3,32	0,02	0,04	0,45	0,86
3	3	17,84	4,06	0,03	0,03	0,55	0,61
	0,05	15,66	2,84	0,18	0,05	2,15	0,74
	0,1	16,67	1,86	0,16	0,06	2,08	0,81
	0,3	16,19	2,57	0,16	0,06	2,10	0,92
	0,5	15,94	1,77	0,13	0,06	1,83	0,92
	1	17,24	2,20	0,07	0,08	1,04	1,03
2	20,11	1,78	0,05	0,14	0,72	2,08	
3	19,13	4,52	0,00	0,00	0,01	0,02	

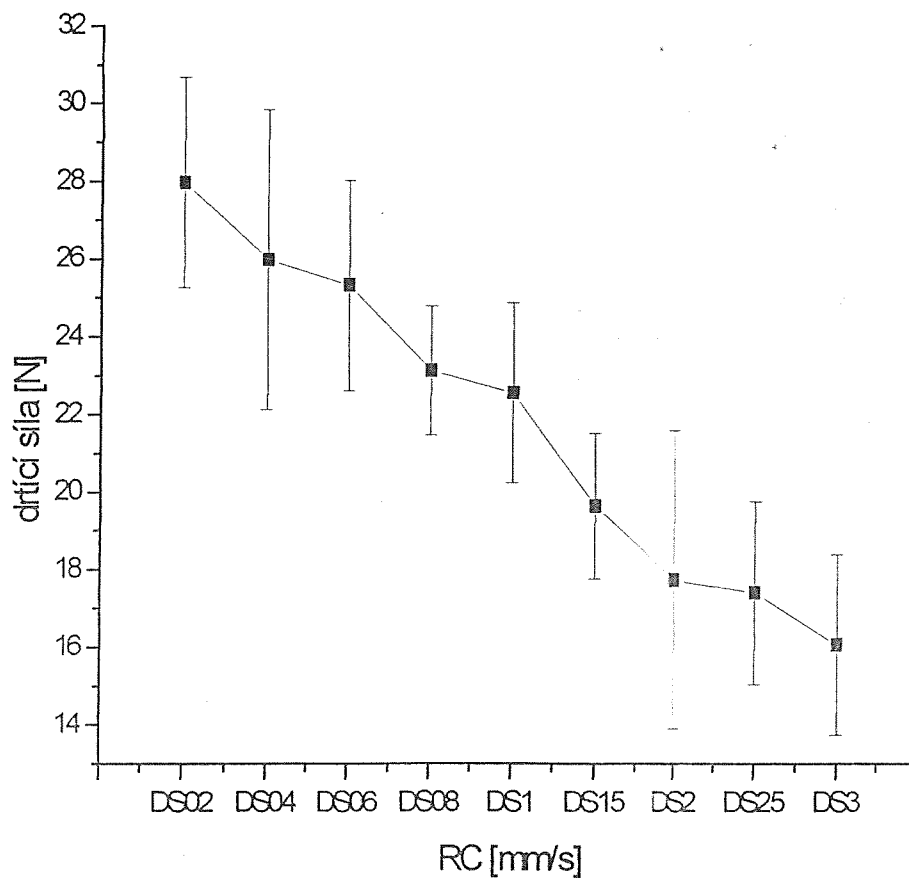


Tabuľka č.5: Vliv poklesu síly na parametry drifčičho procesu

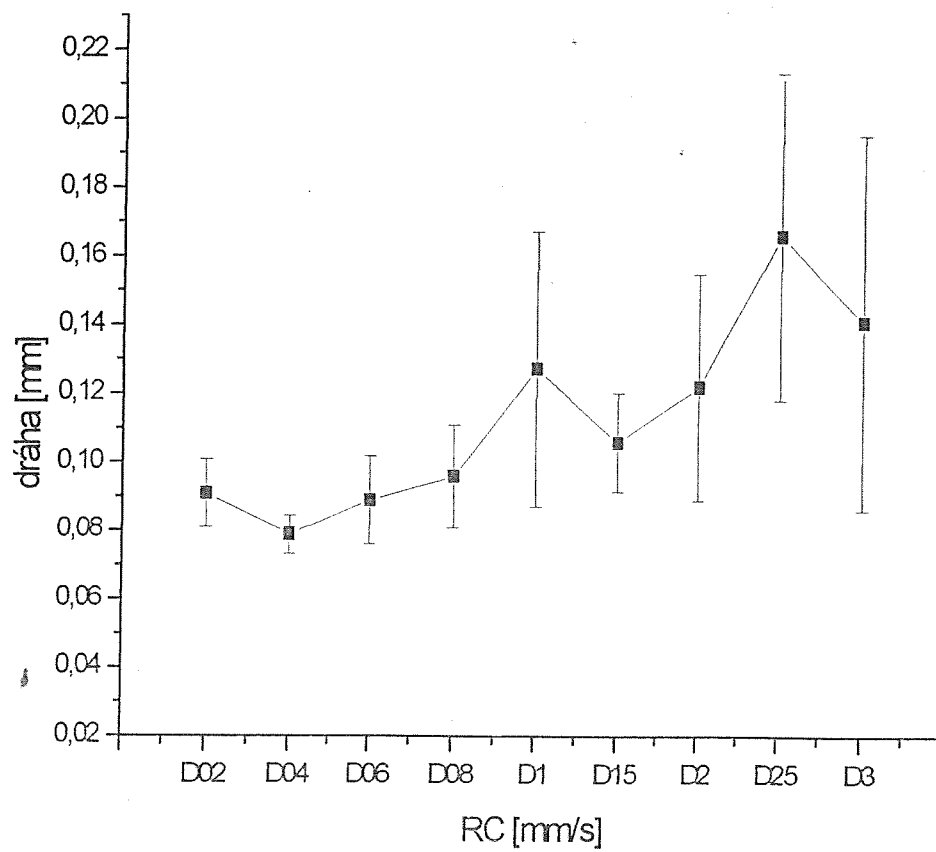
pokles síly [%F <sub>max</sub> ]	drifčič síla [N]		dráha [mm]		energie [Nmm]	
	x	s	x	s	x	s
0,5	22,52	2,63	0,12	0,02	1,64	0,30
1	21,85	1,98	0,12	0,02	1,57	0,33
3	23,11	2,74	0,17	0,01	1,70	0,31
5	22,97	3,02	0,14	0,03	1,68	0,34
10	22,56	2,32	0,13	0,04	1,85	1,00

## 4.3. Grafy

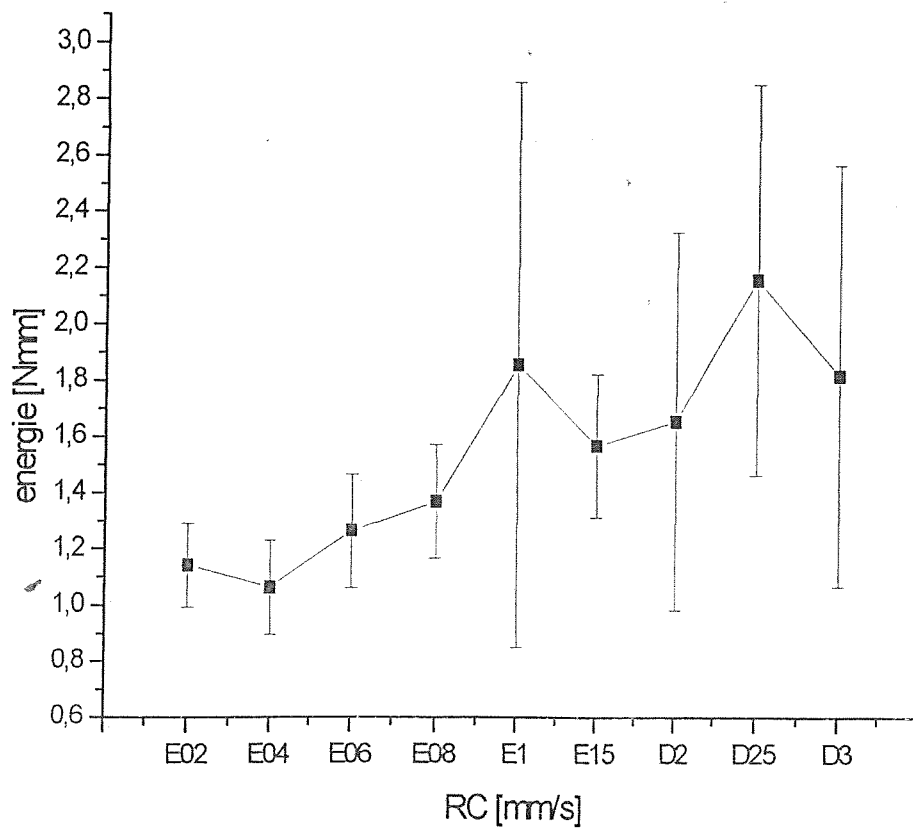
graf č.1 Vliv rychlosti cyklu na drtící sílu



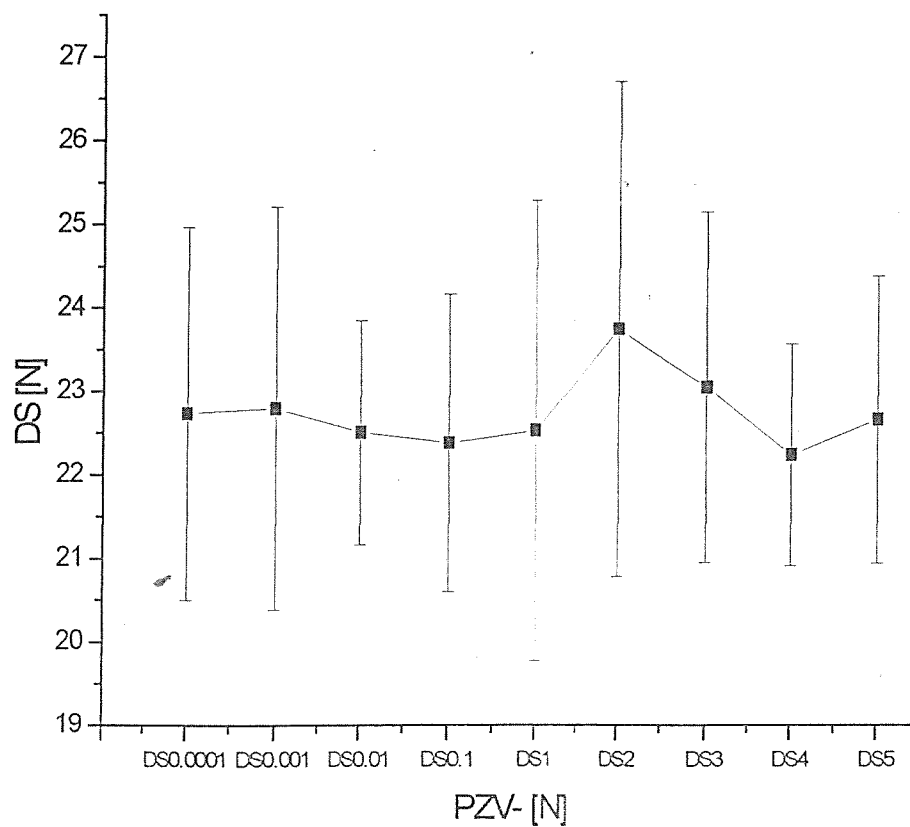
graf č.2 Vliv rychlosti cyklu na dráhu



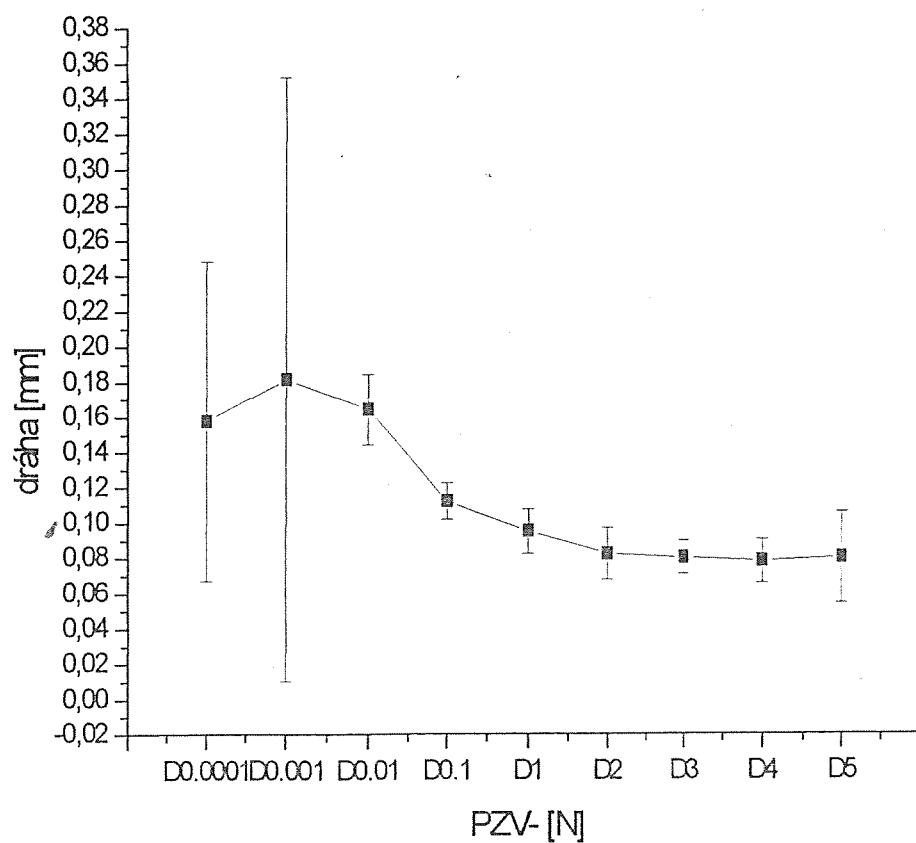
graf č.3 Vliv rychlosti cyklu na energii



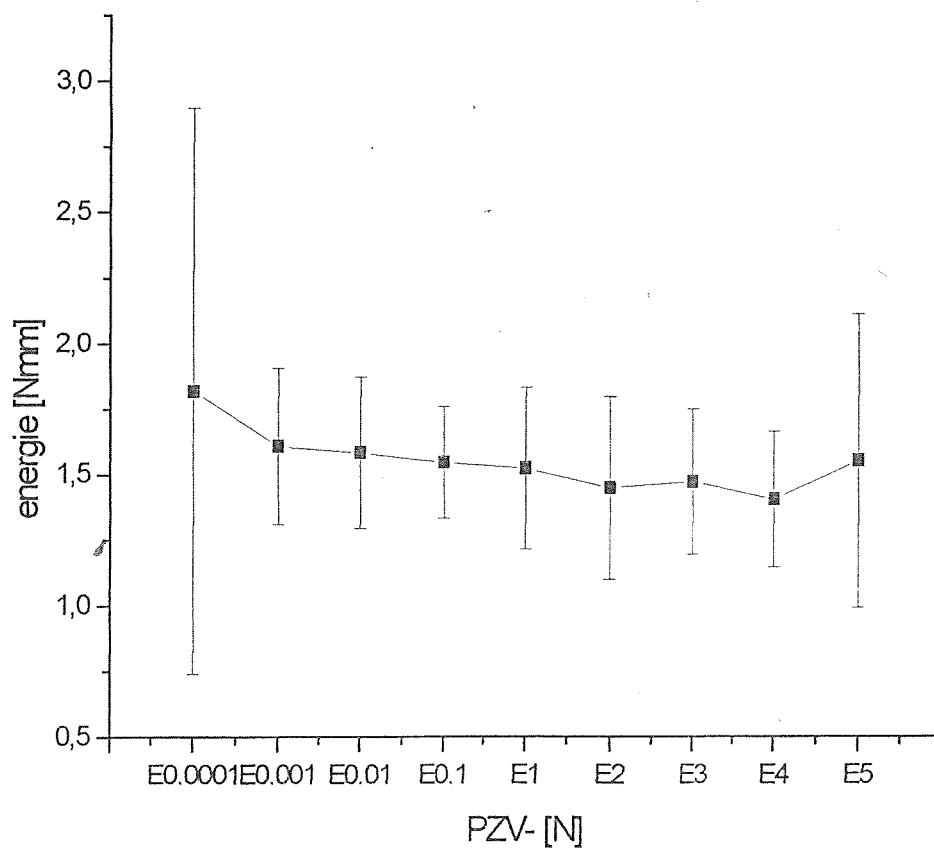
graf č.4 Vliv předzatížení na drtíci sílu – záznam bez vynulování



graf č.5 Vliv předzatížení na dráhu – záznam bez vynulování

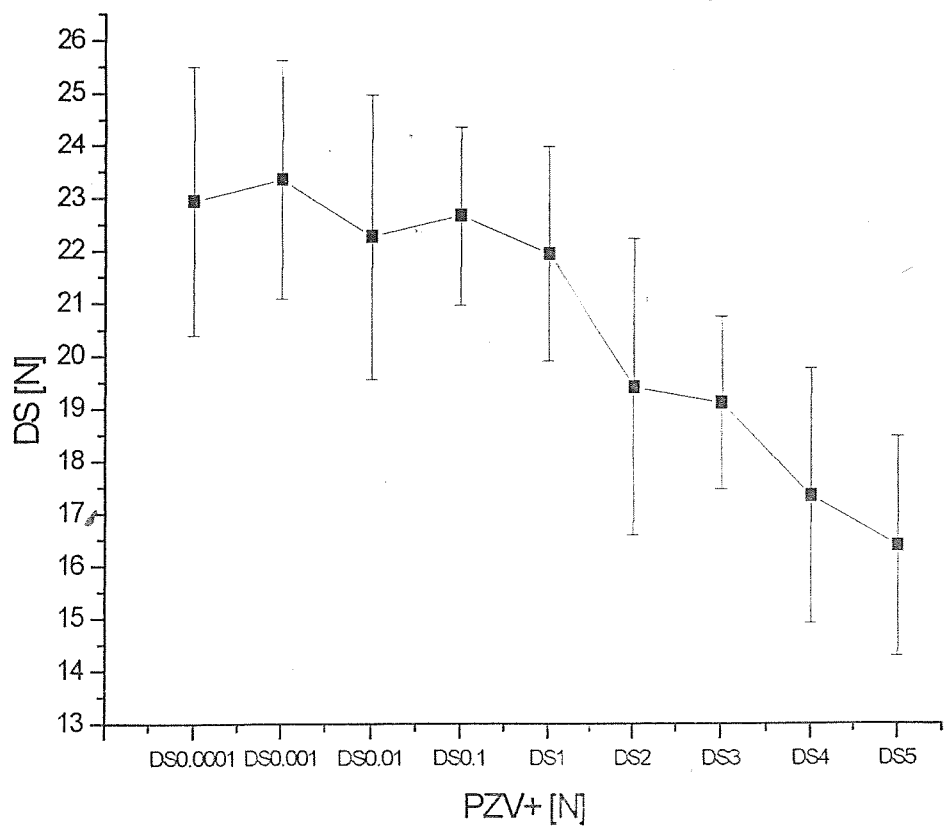


graf č.6 Vliv předzátížení na energii – záznam bez vynulování

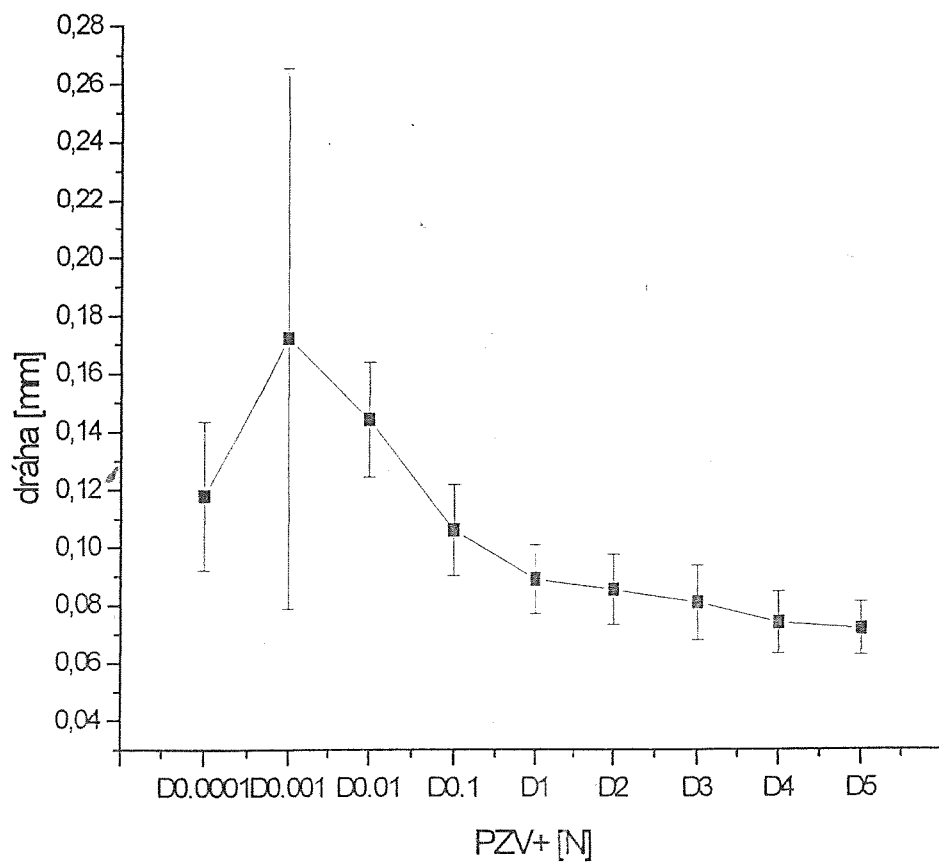




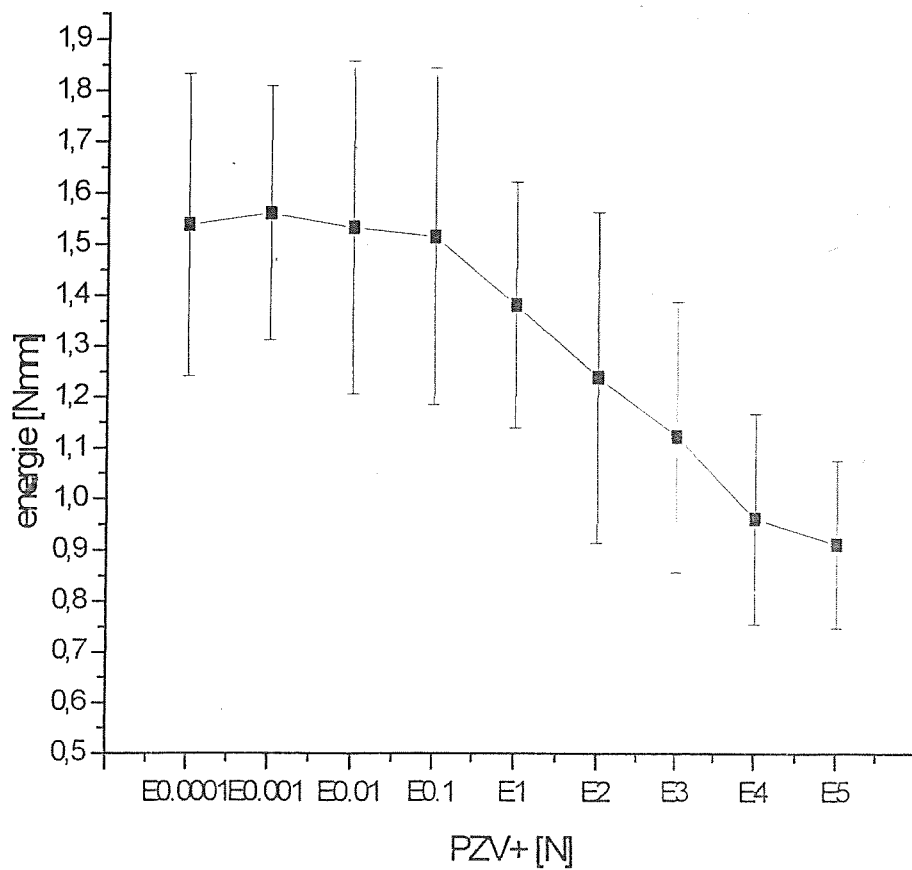
graf č.7 Vliv předzatížení na drtící sílu – záznam s vynulováním



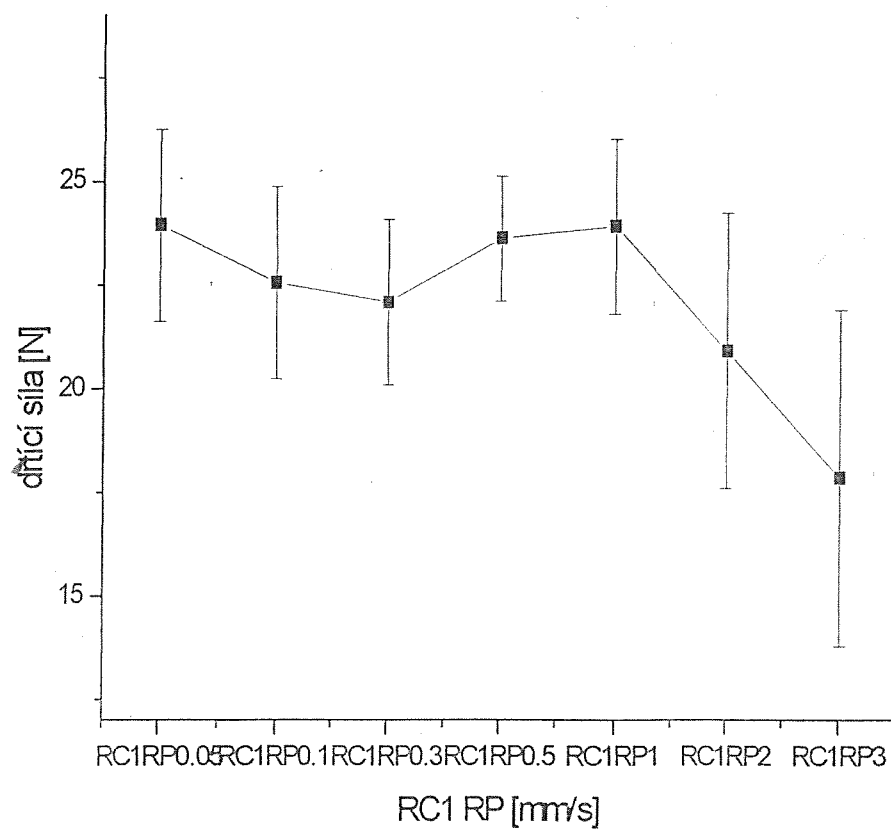
graf č.8 Vliv předzatížení na dráhu – záznam s vynulováním



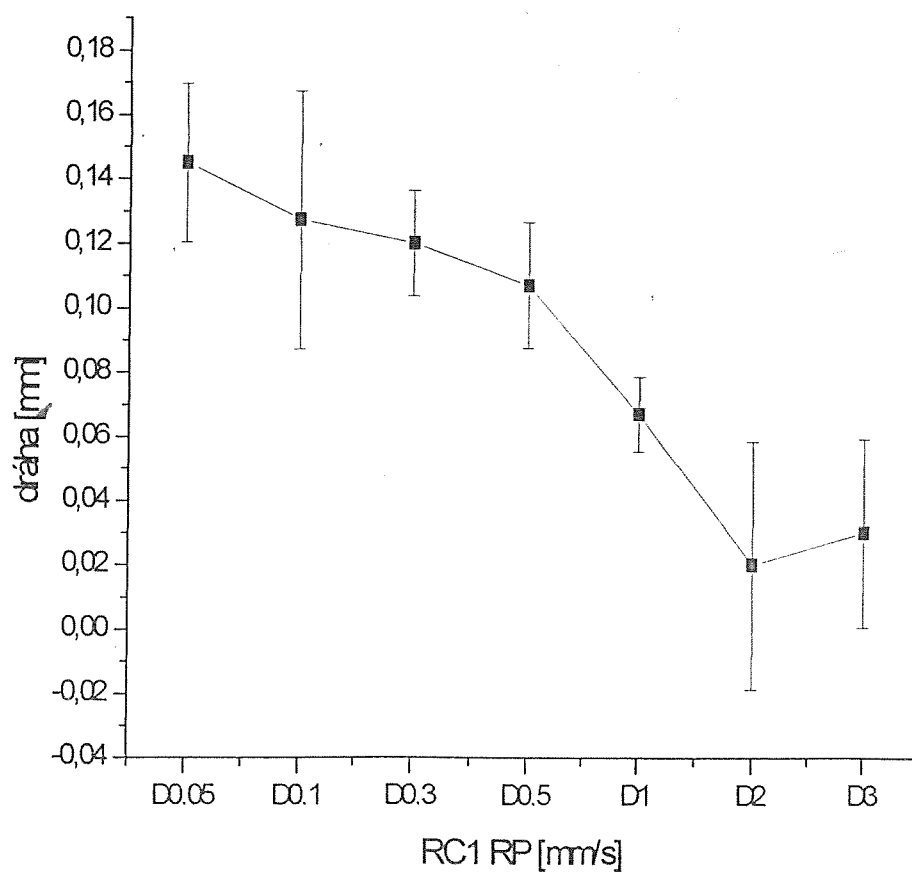
graf č.9 Vliv předzatížení na energii – záznam s vynulováním



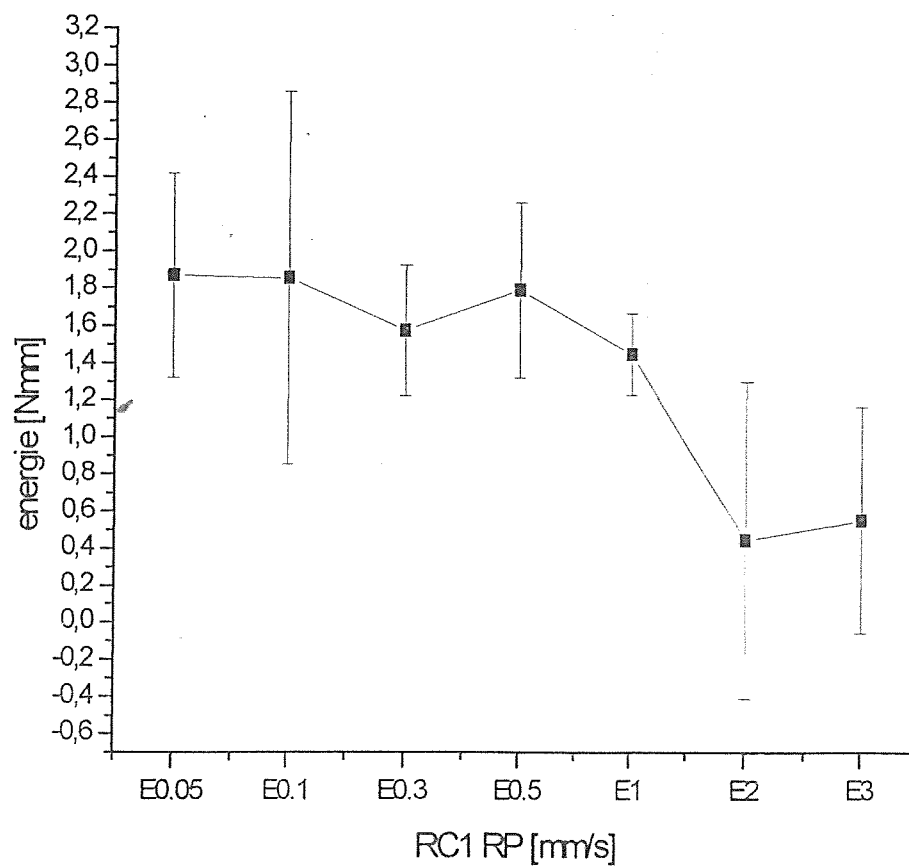
graf č.10 Vliv rychlosti předzatížení při RC = 1 mm/s na drtící sílu



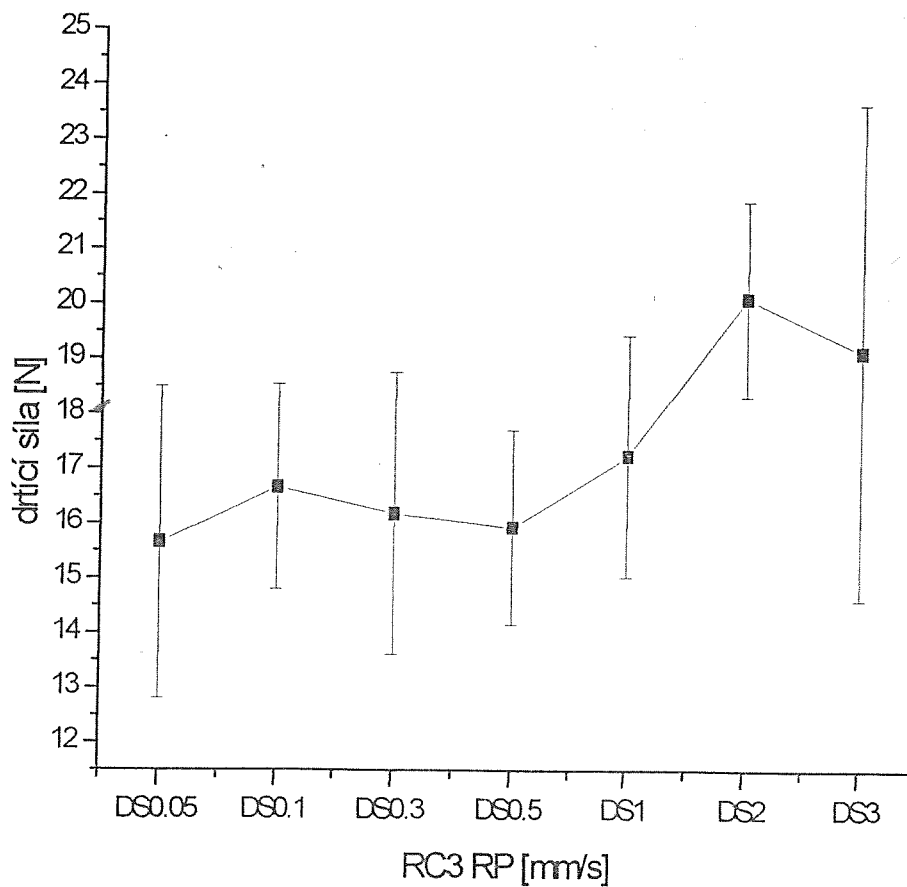
graf č.11 Vliv rychlosti předzatížení při RC = 1 mm/s na dráhu



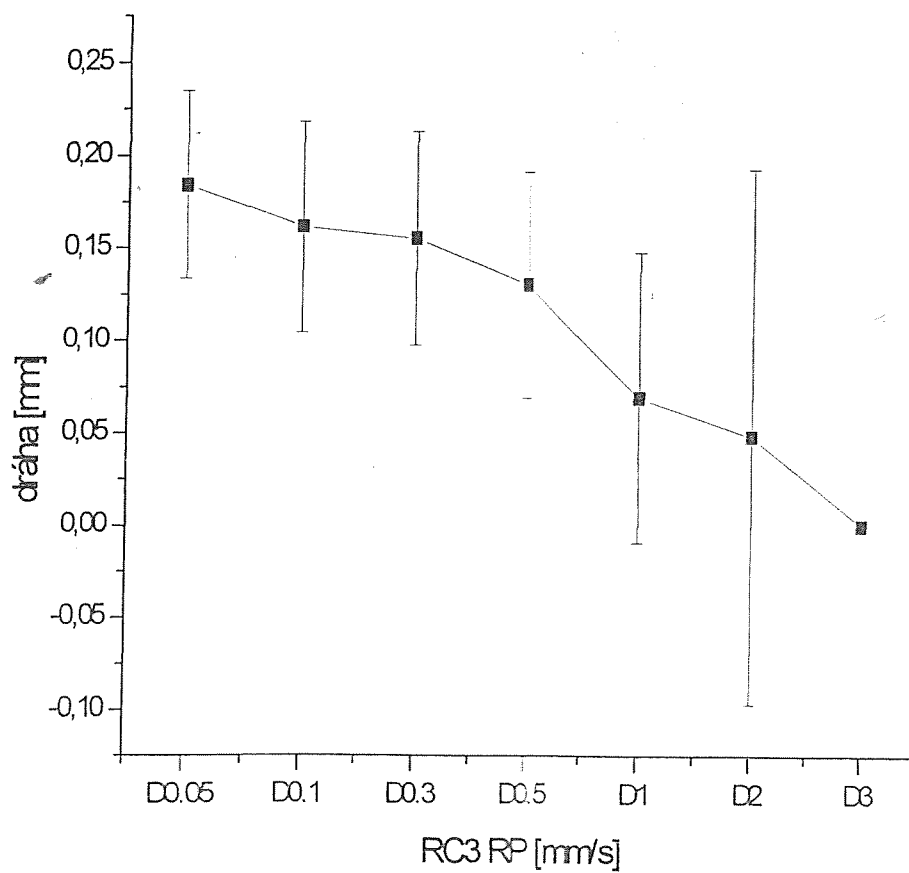
graf č.12 Vliv rychlosti předzatížení při RC = 1 mm/s na energii



graf č.13 Vliv rychlosti předzatižení při RC = 3 mm/s na drtící sílu

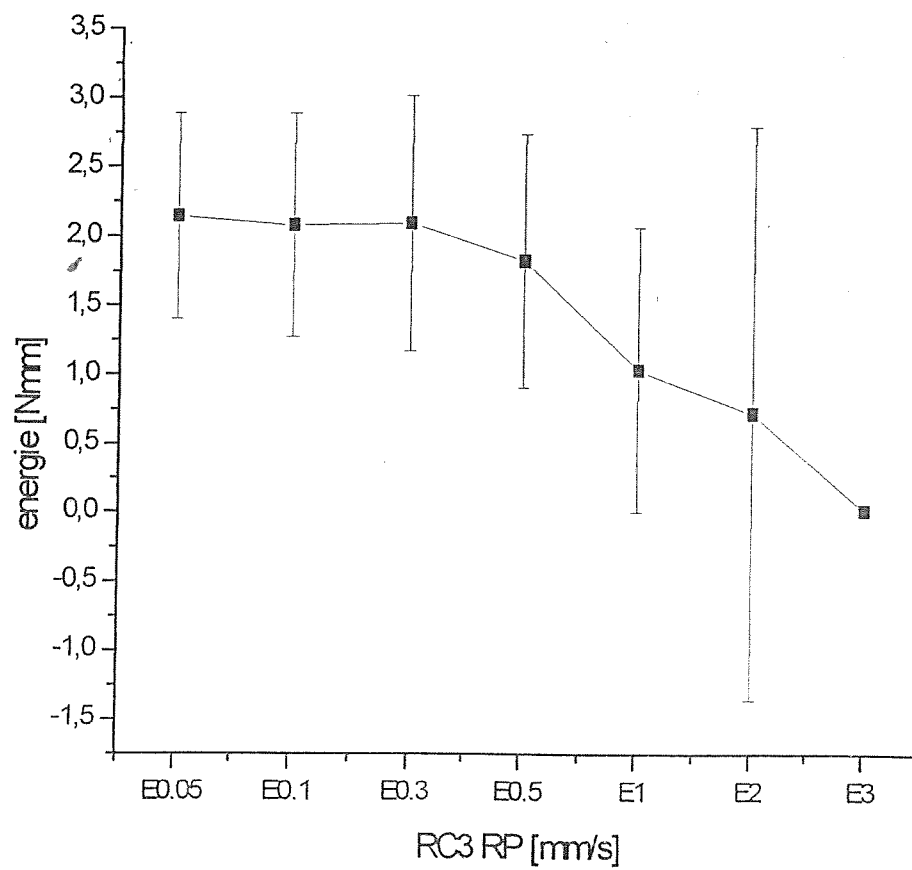


graf č. 14 Vliv rychlosti předzatížení při RC = 3 mm/s na dráhu

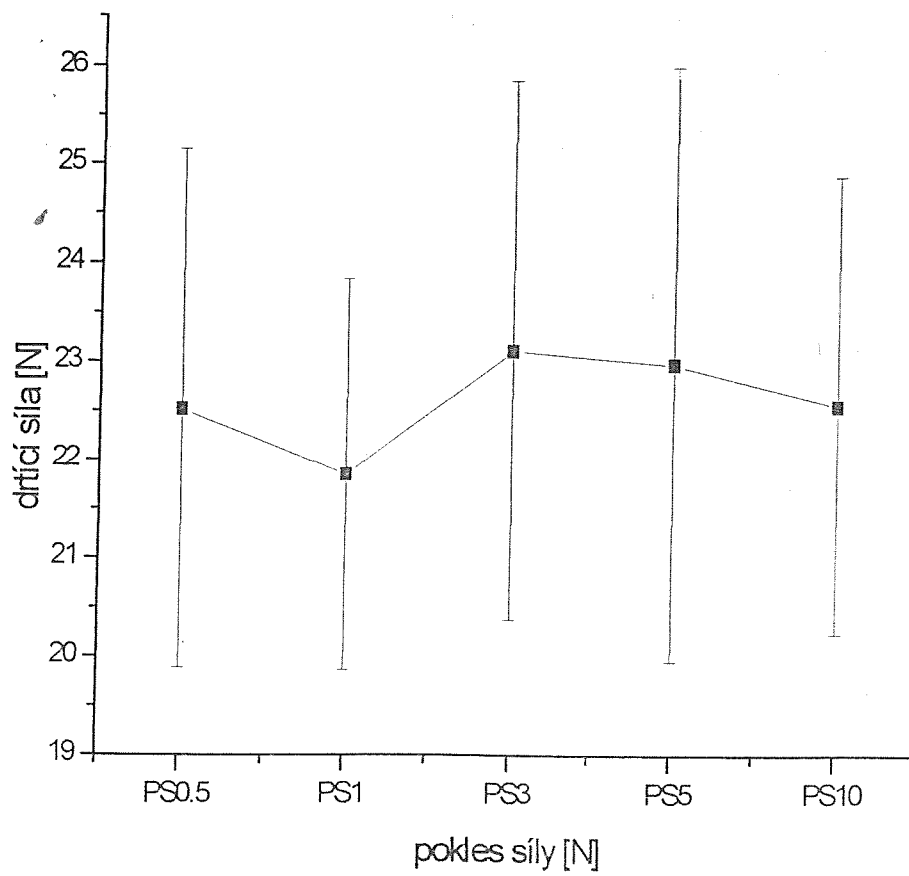




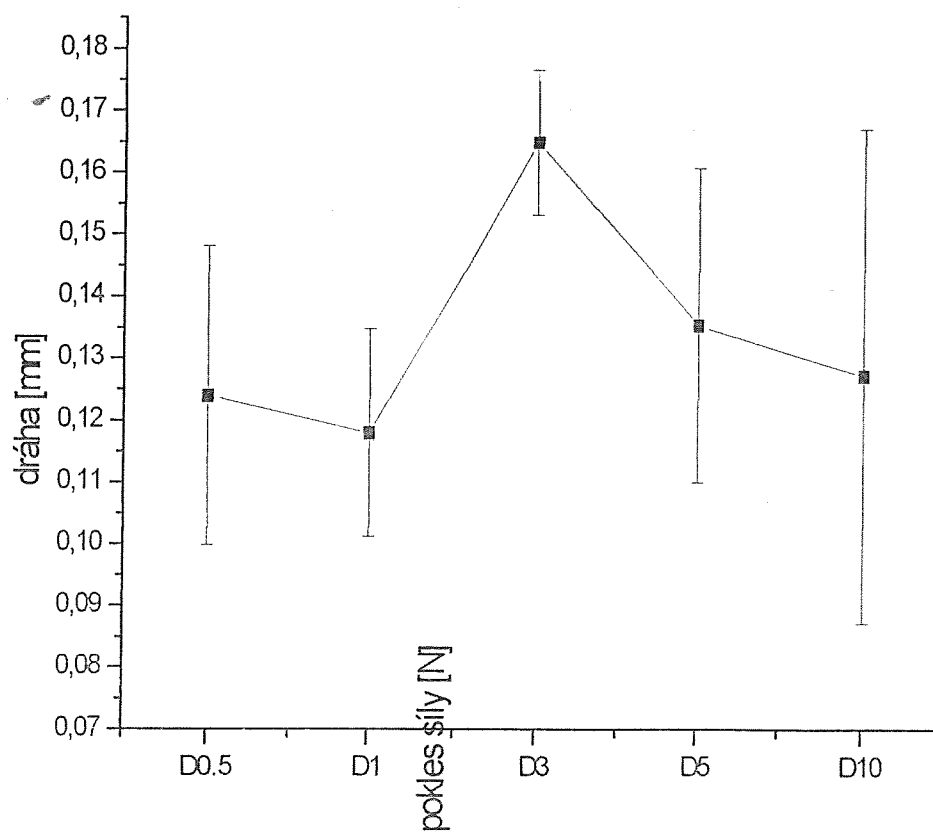
graf č.15 Vliv rychlosti předzatižení při RC = 3 mm/s na energii



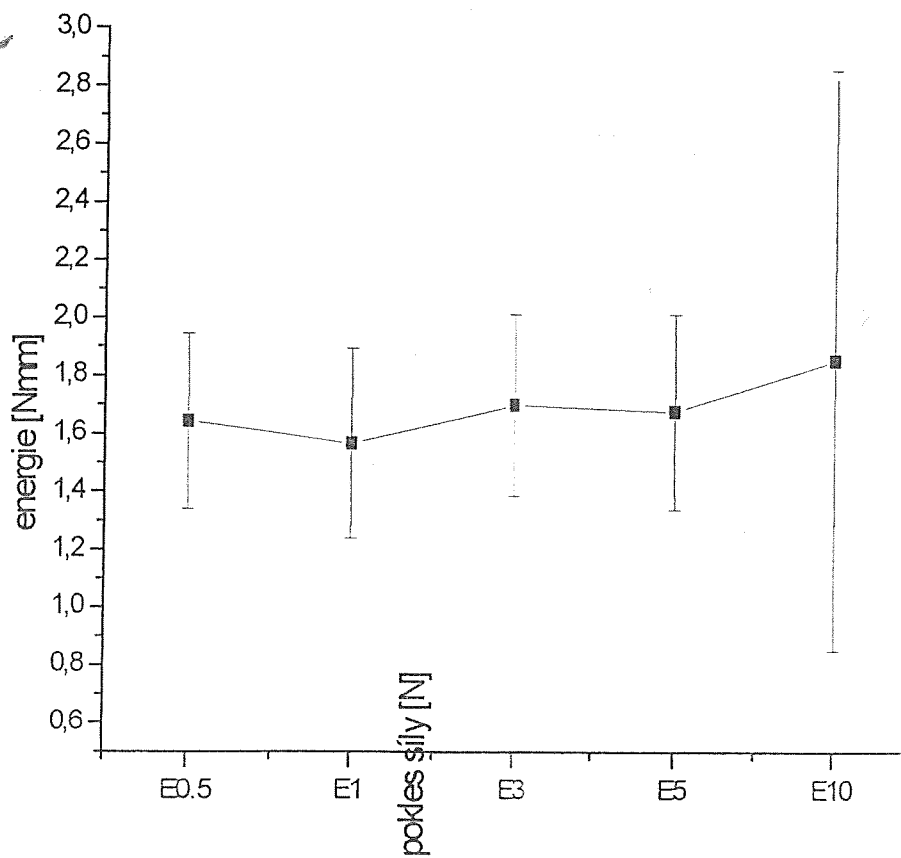
graf č.16 Vliv poklesu síly na drtící sílu



graf č.17 Vliv poklesu síly na dráhu



graf č.18 Vliv poklesu síly na energii



## **5. Diskuse**

## 5.1. Vliv rychlosti cyklu na parametry drtícího procesu

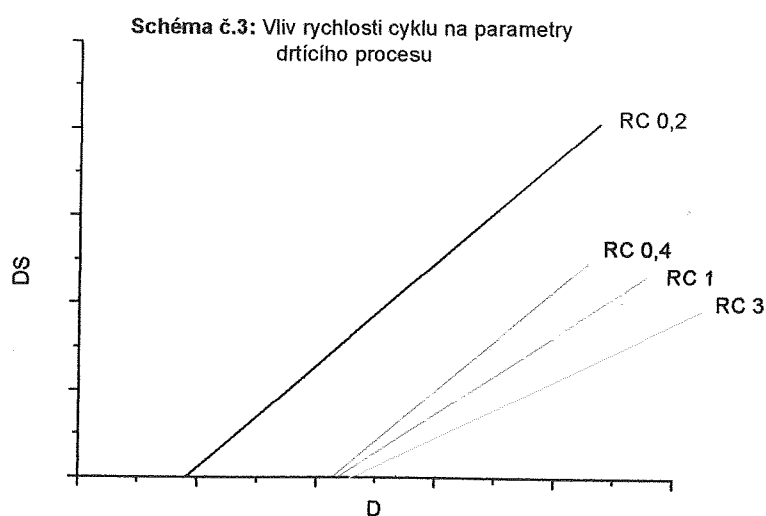
Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce č.1, grafech č.1-3 a schématu č.3. Při tomto měření bylo použito celkem 9 rychlostí cyklu od 0,2 mm/s do 3 mm/s. Byl sledován vliv rychlosti cyklu na DS (graf č.1), dráhu (graf č.2) a energii (graf č.3).

Se vzrůstem rychlosti cyklu od 0,2 do 0,4 mm/s se snižuje DS i dráha. Při dalším vzrůstu rychlosti k 3 mm/s dochází k dalšímu poklesu DS za současného zvyšování dráhy. Energie se během růstu rychlosti cyklu mírně zvyšuje.

Snižování DS se vzrůstem rychlosti cyklu je pravděpodobně způsobeno tím, že při zvyšující se rychlosti se snižuje čas potřebný na přeskupení sil v částicích, což vede k rychlejší destrukci tablety při nižší síle.

Mírné zkrácení dráhy v rozsahu 0,2-0,4 mm/s v počátku měření je ovlivněno zpožděným zápisem počátku křivky oproti reálnému stavu drcení.

Prodlužování dráhy při dalším zvyšování rychlosti cyklu je způsobeno opožděným záznamem na konci křivky.



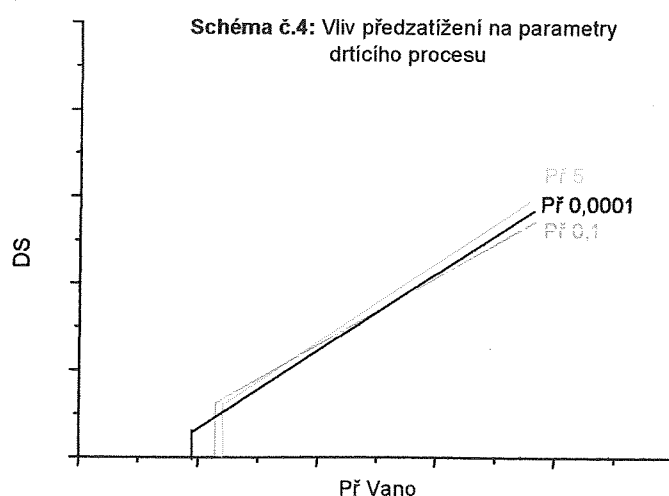
## 5.2. Vliv předzátížení na parametry drtícího procesu

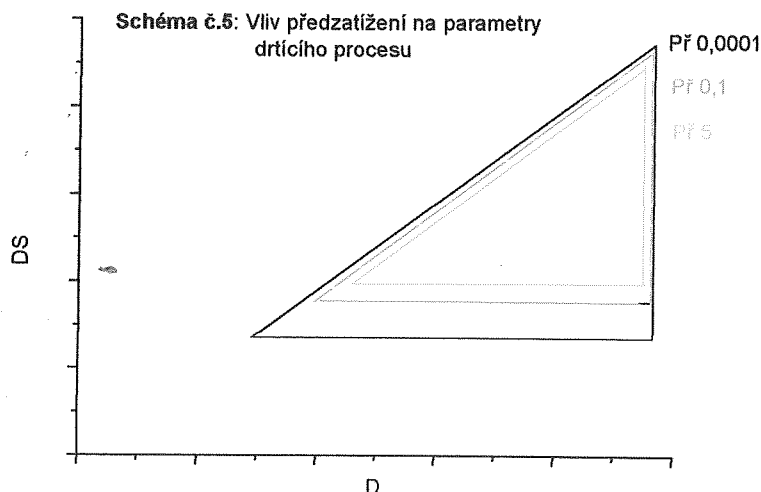
Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce č.2 a 3, grafech č.4-9 a schématu č.4. V práci byly provedeny 2 postupy měření, s vynulováním a bez vynulování.

V případě postupu bez vynulování drtící síla není závislá na předzátížení, pouze dráha se v rozsahu od 0,0001N-0,1 snižuje. Při dalším vzrůstu předzátížení se dráha nemění. Podobný průběh jako u dráhy je zjištěn u energie (viz schéma č.4).

V daném případě při dotyku trnu s tabletou se nastavuje poloha osy x směrem ke křivce, tj. nulová hodnota drtící síly. Po dosažení předzátížení se vynulovává osa y, tj. nastavuje se nulová hodnota dráhy.

Při použití metody s vynulováním DS, dráha i energie klesá v celém rozsahu (viz schéma č.5). Při systému vynulování je počátek záznamu podobný stavu u systému bez vynulování. V době dotyku trnu a tablety se ustavuje provizorní osa x, tj. ustavuje se nulová hodnota DS. Při dosažení síly předzátížení se posouvá osa x a ustavuje se nová nulová hodnota DS a zároveň se ustavuje osa y, která zaznamenává nulovou hodnotu dráhy.





### 5.3. Vliv rychlosti cyklu a rychlosti předzátížení na parametry drtícího procesu

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce č.4 a grafech č.10-15. Prvním hodnoceným parametrem je DS. Vliv zvyšování rychlosti předzátížení na DS má 2 fáze. V 1.fázi, tj. od 0-1,5-2 mm/s, při rychlosti cyklu 0-2 mm/s se DS nemění, pouze při rychlosti cyklu 2,5-3 mm/s stoupá.

Ve 2.fázi, při vzrůstu rychlosti předzátížení od 2-3 mm/s v celém rozsahu rychlosti cyklu se DS snižuje.

Při hodnocení rychlosti cyklu jsou rovněž zjištěny 2 etapy. V rozsahu rychlosti předzátížení od 0-2 mm/s s růstem rychlosti cyklu se DS snižuje, při vzrůstu rychlosti předzátížení od 2-3 mm/s se DS nemění.

Z hlediska vlivu rychlosti předzátížení a rychlosti cyklu se jeví jako vhodná rychlost cyklu a rychlost předzátížení 1 mm/s.

Při sledování vlivu rychlosti předzátížení a rychlosti cyklu na dráhu a energii bylo zjištěno, že se vzrůstem rychlosti předzátížení se snižuje dráha i energie, rychlost cyklu nemá na uvedené parametry vliv.



## 5.4. Vliv poklesu síly na parametry drtícího procesu

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce č.5 a grafech č.16-18. Z výsledků vyplývá, že pokles síly nemá vliv na drtící sílu, dráhu a energii.

## 6. Závěr

Z výsledků této práce vyplývají tyto závěry:

1. Se vzrůstem rychlosti cyklu se snižuje DS, dráha se v rozsahu rychlosti cyklu 0,2-0,4 mm/s mírně snižuje, při dalším vzrůstu rychlosti se zvyšuje, energie se v celém rozsahu mírně zvyšuje.
2. Předzatížení při metodě bez vynulování neovlivňuje DS, dráha a energie se v rozsahu předzatížení 0,0001-0,1N snižuje, při dalším vzrůstu předzatížení již dráhu a energii neovlivňuje.
3. Se vzrůstem předzatížení při metodě s vynulováním dochází ke snížení DS, dráhy a energie.
4. Jako optimální rychlost předzatížení i rychlost cyklu se jeví 1 mm/s.
5. Z výsledků vyplývá, že pokles síly nemá vliv na drtící sílu, dráhu a energii.
6. Pro standardní měření na stroji T1-FRO 50 je vhodné toto nastavení:
  - měření diferenční metodou bez vynulování
  - minimální hodnota předzatížení 0,1N
  - rychlost cyklu a rychlost předzatížení 1 mm/s

## 7. Literatura

1. Chalabala M. et al.: Technologie léků, 1.vydání, Praha, Galén 1997, s.425 – 445
2. Řehula M.: Kurz pro kvalifikované osoby výrobců léčivých přípravků – Tuhé lékové formy, Praha 2002
3. Kibbe A.H.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3<sup>rd</sup> ed., Washington, American Pharmaceutical Association 2000, s.276 – 278
4. Alderborn G., Nyström Ch.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, vol.71, New York, Marcel Dekker 1996, s.459
5. Český lékopis 2005, 2. díl, Praha, Grada Publishing a.s. 2005, s.1842
6. Český lékopis 2005, 2. díl, Praha, Grada Publishing a.s. 2005, s.1844
7. Schmidt M.: PTA Heute, 1, č.4, 1987, s.155
8. Wade A., Weller J.P.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, The pharmaceutical Press, London 1994
9. Akazawa T.: R.I.L.E.M. Bull., 16, 1953, s.11. In: Alderborn G., Nyström Ch.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, New York, Marcel Dekker 1995, s.189 – 190
10. Fell J.T., Newton J.M.: J. Pharm. Sci., 59, 1970, s.688
11. Earnshaw R., Smith D.C.: Austral. Dental J., 11, 1966, s.415. In: Alderborn G., Nyström Ch.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, New York, Marcel Dekker 1995, s.189 – 190
12. Den Hartog J.P.: Advanced Strength of Materials, New York, McGraw-Hill 1952
13. Rudnick A., Hunter A.R., Holden F.C.: Mater. Res. Stand., 3, 1963. In: Alderborn G., Nyström Ch.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, New York, Marcel Dekker 1995, s.189 – 190
14. Peltier R.: R.I.L.E.M. Bull., 19, 1954, s.33. In: Alderborn G., Nyström Ch.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, New York, Marcel Dekker 1995, s.189 – 190
15. Newton J.M., Stanley P., Tan C.S.: J. Pharm. Pharmacol., 29 (suppl.) 1970, s.40
16. Mitchell N.B.: Mater. Res. Stand., 1, 1961, s.780

17. Rees J.E., Persey J.A., Cole E.T.: J. Pharm. Pharmacol., 22 (suppl.), 1970, s.65
18. Newton J.M., Rowley G., Fell J.T.: J. Pharm. Pharmacol., 24 (suppl.), 1972, s.503
19. Addinall E., Hacket P.: Civil Eng. Pub. Works Rev., 59, 1964, s.1250. In: Alderborn G., Nyström Ch.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, New York, Marcel Dekker 1995, s.189 – 190
20. Český lékopis 2005, 1.díl, Praha, Grada Publishing a.s. 2005, s. 270
21. Český lékopis 2005, 1.díl, Praha, Grada Publishing a.s. 2005, s. 270
22. Český lékopis 2005, 2.díl, Praha, Grada Publishing a.s. 2005, s. 1781

