

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Stanovení lisovatelnosti celulos

Hradec Králové 2009

Pavel Ondrejček

Na tomto místě bych chtěl poděkovat všem, kteří mi pomáhali při vytváření této diplomové práce.

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

Dále bych rád poděkoval paní Lence Svobodové za ochotu a pomoc při zpracovávání experimentální části práce.

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

Obsah

1. Úvod.....	6
2. Teoretická část.....	7
2.1. Charakterizace použitých látek	7
2.1.1. Charakterizace mikrokrystalické celulosy	7
2.1.2. Charakterizace hydroxypropylcelulosy	8
2.1.3. Charakterizace sprejově sušené laktosy	9
2.1.4. Charakterizace nativní celulosy	10
2.2. Kinetika drcení tablet	11
2.3. Faktory ovlivňující pevnost tablet.....	15
2.3.1. Vliv vlhkosti na pevnost tablet.....	15
2.3.2. Vliv času a vlhkosti při skladování	15
2.3.3. Vliv kluzných látek a rozvolňovadel na pevnost tablet.....	16
2.3.4. Vliv rychlosti lisování na pevnost tablet	16
2.3.5. Vliv pojiva na pevnost tablet.....	16
2.3.6. Vliv porozity a lisovacího tlaku na pevnost tablet	17
2.4. Úkoly práce	18
3. Experimentální část.....	19
3.1. Použité suroviny	19
3.2. Použité přístroje a zařízení	20
3.3. Postup práce	21
3.3.1. Příprava tablet na lisu T1 – FRO 50.....	21
3.3.2. Měření mechanické odolnosti tablet na přístroji T1 – FRO 50.....	21
3.3.3. Parametry drtícího procesu.....	22
4. Tabulky a grafy	25
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům	26
4.2. Tabulky.....	27
4.3. Grafy.....	38
5. Diskuse.....	49
5.1. Vztah mezi drtící silou a lisovací silou	49
5.2. Vztah mezi lisovací silou a lisovacím tlakem	49
5.3. Vliv lisovací síly na drtící sílu, radiální pevnost a objemovou drtící sílu.....	49

5.4.	Vliv typu pomocné látky na drtící sílu a radiální pevnost.....	50
5.5.	Hodnocení kinetiky drcení pomocí parametrů destrukčního procesu	51
6.	Závěr.....	52
7.	Literatura.....	53
8.	Souhrn	55

1. Úvod

V současné době je pevnost tablet hodnocena hlavně dle požadavků lékopisu zkouškami na drtící sílu a oděr tablet, a dále zkouškou na radiální pevnost. Zkouška pro zjišťování drtící síly potřebné pro prasknutí tablety však nepopisuje další změny předcházející prasknutí tablety. Z tohoto důvodu byla v této práci použita metoda charakterizující proces drcení tablet pomocí závislosti síla–dráha. Při této metodě se vedle síly potřebné k rozdrcení tablety zjišťuje i dráha trnu od doteku tablety až po její prasknutí. Pomocí takto získané závislosti síly na dráze je možné vypočítat energii potřebnou pro rozdrcení tablety a další parametry, které lze použít pro popisování kinetiky drcení tablet.

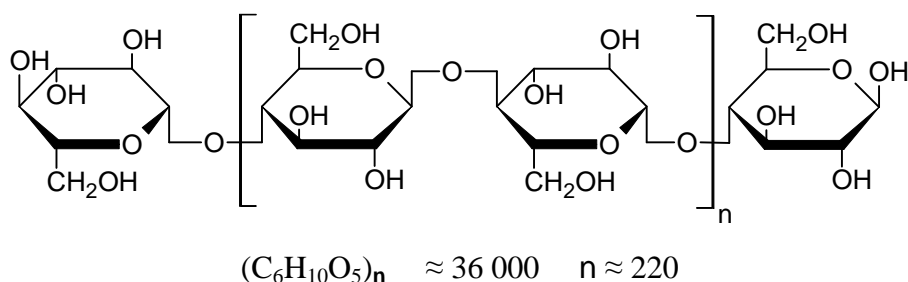
2. Teoretická část

2.1. Charakterizace použitých látek

2.1.1. Charakterizace mikrokrytalické celulosy

Mikrokrytalická celuloza¹ je čištěná a kontrolovanou hydrolyzou částečně depolymerizovaná α -celuloza, která se získává z vláknitých částí rostlin. Má variabilní délkou řetězce a molekulární hmotnost. Obecná struktura řetězce mikrokrytalické celulosy je vyobrazena na obrázku č. 1.

Obrázek č. 1 – Struktura mikrokrytalické celulosy



Je to bílý prášek bez chuti a zápachu s hustotou od 1,512 do 1,668 g/cm³, vlhkostí do 5 %, a různou velikostí porézních částic. U komerčně dostupných přípravků se velikost částic pohybuje od 20 do 180 μ m. Mikrokrytalická celuloza je prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a většině organických rozpouštědel, špatně rozpustná v 5 % roztoku hydroxidu sodného. Jedná se o stabilní hygroskopickou látku, proto by měla být skladována v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. Je nekompatibilní se silně oxidujícími látkami.

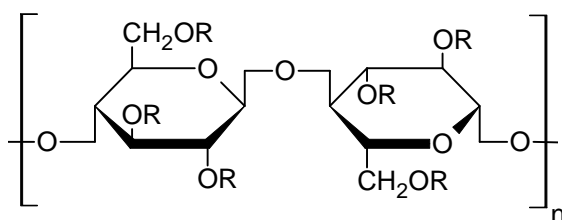
Mikrokrytalická celuloza se používá jako adsorbent, stabilizátor suspenzí, plnivo, pojivo, kluzná látka, nebo rozvolňovalo tablet. Mikrokrytalická celuloza je také využívána v kosmetickém a potravinářském průmyslu.

Mikrokrytalická celuloza je považována za netoxickou a nedráždivou látku. Je široce používána v mnoha lékových formách a potravinářských produktech. Konzumace většího množství mikrokrytalické celulosy může vyvolávat laxativní účinek a při parenterálním, nebo inhalačním podání může docházet k tvorbě granulomů.

2.1.2. Charakterizace hydroxypropylcelulosity

Hydroxypropylcelulosa² je částečně substituovaný poly(hydroxypropyl) ether celulosity s variabilní délkou řetězce a molekulární hmotností. Obecná struktura hydroxypropylcelulosity je vyobrazena na obrázku č. 2.

Obrázek č. 2 – Struktura hydroxypropylcelulosity



$$\approx 80\,000 - 1\,150\,000$$

Je to bílý, nebo lehce nažloutlý prášek bez chuti a zápachu, hustotou kolem $0,5 \text{ g/cm}^3$ a obsahem vlhkosti do 5 %. Hydroxypropylcelulosa je dobře rozpustná ve vodě, rozpustná v mnoha polárních organických rozpouštědlech. Je stabilní a hygroskopickou látkou, proto by měla být skladována v dobře uzavřených nádobách na suchém a chladném místě. Nekompatibilní s některými fenolovými deriváty, jako například parabeny. V kyselém prostředí může docházet k hydrolýze vazeb a následné degradaci polymeru. V přítomnosti anionických polymerů se může zvyšovat viskozita roztoků hydroxypropylcelulosity. Dále může být rozpustnost snižována přítomností některých anorganických solí.

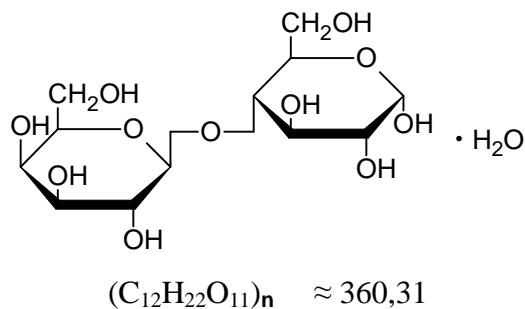
Hydroxypropylcelulosa se používá jako emulzifikátor, viskozifiant, zahušřovadlo, stabilizátor suspenzí, pojivo, rozvolňovadlo, nebo potahovací látka na tablety. Je používána v mnoha perorálních a topických lékových formách.

Hydroxypropylcelulosa je považována za netoxickou a nedráždicí látku. Nicméně při očním použití může docházet k podráždění spojenému s hypersenzitivitou a otoky. Nadměrná konzumace může vyvolávat laxativní účinky.

2.1.3. Charakterizace sprejově sušené laktosy

Sprejově sušená laktosa³ je směsí α a β -laktosy a O- β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glukopyranosy monohydrátu. Struktura α -laktosy je vyobrazena na obrázku č. 3.

Obrázek č. 3 – Struktura α -laktosy



Jedná se o bílý, nebo šedivý prášek, nebo krystalky. Je bez zápachu a lehce nasládlé chuti. Hustota 0,58 až 0,67 g/cm³. Je snadno rozpustná ve vodě, prakticky nerozpustná v ethanolu, chloroformu a etheru. Měla by být skladována v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. Ve směsích s látkami obsahujícími primární aminové skupiny může docházet ke kondenzační reakci za vzniku žlutých až hnědých produktů. Je také nekompatibilní s aminokyselinami, aminofylinem, amfetaminy a lisinoprilem.

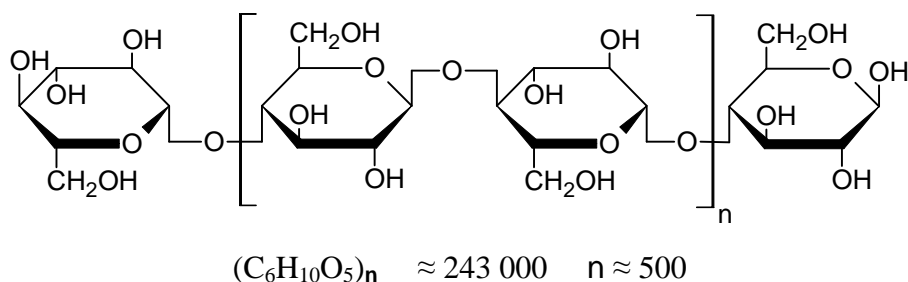
Sprejově sušená laktosa se nejčastěji používá jako plnivo, nebo pojivo.

Laktosa je považována za bezpečnou látku. Je používána v mnoha lékových formách včetně parenterálních. Nepříznivé účinky lze očekávat u lidí laktózovou intolerancí.

2.1.4. Charakterizace nativní celulosy

Vitacel⁴ je nativní celuloza získaná purifikací a rozmělněním drti α -celulosy získané z vláknitých částí rostlin. Má variabilní délku řetězce a molekulární hmotnost. Obecná struktura řetězce Vitacelu je vyobrazena na obrázku č. 4.

Obrázek č. 4 – Struktura Vitacelu



Je to bílý prášek bez chuti a zápachu s částicemi o různé velikosti od jemných zrnků až po vločky, nebo vlákna. Hustota kolem $1,5 \text{ g/cm}^3$ a velikost částic u komerčně dostupných produktů je typicky mezi 60 až 200 μm . Vitacel je prakticky nerozpustný ve vodě, rozpustný v kyselinách a většině organických rozpouštědel, špatně rozpustný v 5 % roztoku hydroxidu sodného a dispergovatelný ve většině kapalin. Jedná se o stabilní lehce hygroskopickou látku, proto by měl být Vitacel skladován v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. Je nekompatibilní se silně oxidujícími látkami.

Vitacel se používá jako adsorbent, stabilizátor suspenzí, plnivo, pojivo, kluzná látka nebo rozvolňovadlo tablet. Je také široce používán v kosmetickém a potravinářském průmyslu.

Obecně je Vitacel považován za netoxickou a nedráždivou látku, proto je široce používán v orálních lékových formách a potravinách. Nicméně konzumace většího množství Vitacelu může vyvolávat laxativní účinek. Při inhalačním, nebo parenterálním použití může docházet k tvorbě granulomů.

2.2. Kinetika drcení tablet

Podle požadavků lékopisu je zkoušena pevnost tablet na přístroji, který se skládá ze dvou proti sobě postavených čelistí, z nichž se jedna pohybuje směrem ke druhé. Čelisti jsou rovné a hladké a jejich povrchy jsou kolmé na směr pohybu. Plocha čelistí musí být větší, než je plocha kontaktu čelistí s tabletou. Hodnotí se síla, která je při radiálním působení potřebná k rozdrčení tablety.⁵ Tato síla je často nazývána pevností, nebo mechanickou odolností tablety. Tuto drtící sílu je možné přepočítat na objemovou drtící sílu pro porovnávání tablet o různém objemu. Přepočet se provádí dle následujícího vzorce⁶:

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

Kde ODS je objemová drtící síla (mN/m³)

DS je drtící síla (N)

V je objem tablety (m³)

r je poloměr tablety (m)

h je výška tablety (m)

D je průměr tablety (m)

Dále je možné zkoumat pevnost materiálů například metodou kroucení materiálu, kterou ve své práci použil Jan G. M. van Mier pro stanovení pevnosti cementových materiálů.⁷ Pomocí měření drtící síly je možné nepřímou zjišťovat radiální pevnost tablet.⁸ Radiální pevnost se zjišťuje výpočtem podle vzorce:

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

Kde RP je radiální pevnost (MPa)

DS je drtící síla (N)

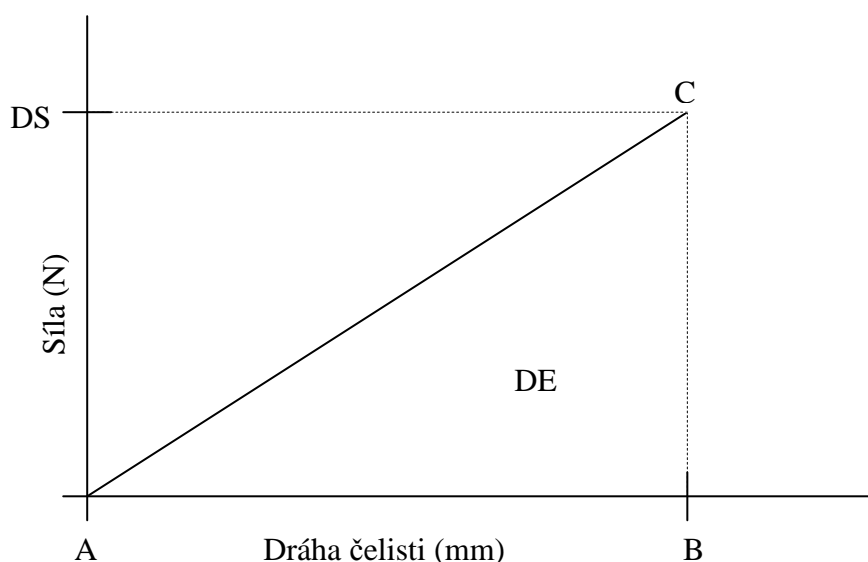
D je průměr tablety (m)

h je výška tablety (m)

Touto metodou použil ve své práci radiální pevnost H. Leuenberger ke zjištění závislosti radiální pevnosti na lisovacím tlaku pro směs sacharózy a laktosy.⁹

Působením síly na tabletu dochází k nárůstu působící síly a zároveň k pohybu drtící čelisti. Jednoduchý záznam síla-dráha je na obrázku č. 5. Bod A je počátkem dráhy drcení. V tomto bodě dojde ke kontaktu tablety s čelistmi. Bod B označuje dráhu při níž dojde k dosažení drtící síly označené bodem C a k rozdrčení tablety. Vzdálenost mezi body A a B tedy udává drtící dráhu d a vzdálenost mezi body B a C udává drtící sílu DS . Dalším parametrem je drtící energie DE , která je dána plochou pod křivkou určenou body A, B a C.¹⁰

Obrázek č. 5 – Záznam síla-dráha drtícího procesu tablety



Závislost síla-dráha je použitelná například pro porovnávání drtící dráhy výlisků z různých materiálů.¹¹ Tablety lisované z různých materiálů tak aby měly stejnou radiální pevnost nemusí mít stejnou drtící dráhu. Proto Rees a Rue ve své práci definovali energii potřebnou k rozdrčení tablety jako plochu pod křivkou závislosti působící síly na dráze drtícího trnu.¹² Tuto energii lze vypočítat podle následujícího vzorce:

$$DE = \int_0^{d_{\max}} DS \cdot d$$

- Kde DE je energie potřebná k rozdrčení tablety (mJ)
 DS je síla potřebná k rozdrčení tablety (N)
 d je dráha drtícího trnu (m)

S touto metodou výpočtu drtící energie pracovali ve své práci například Kirk E. Wilson a Andrea Potter při porovnávání metod měření a popisování pevnosti tablet.¹³

Aby bylo možné srovnávat tuto energii u tablet s různou výškou a průměrem je možné tuto energii přepočítat na objemovou drtící energii.¹⁴ Přepočet se provádí dle následujícího vzorce:

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

Kde ODE je objemová drtící energie (kJ/m³)
DE je energie potřebná k prasknutí tablety (J)
V je objem tablety (m³)
r je poloměr tablety (m)
h je výška tablety (m)
D je průměr tablety (m)

Později Rees a Rue obměnili vzorec pro výpočet energie potřebné pro rozdrčení tablety započtením průměru a výšky tablety pro zvýšení přesnosti výpočtu.¹⁵ Jejich obměněný vzorec vypadal následovně:

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

Kde DE* je energie potřebná k rozdrčení tablety (J/m²)
D je průměr tablety (m)
h je výška tablety (m)
DS je síla potřebný k rozdrčení tablety (N)
d je dráha drtícího trnu (m)

Tato metodu stanovení drtící energie použili i Larhrib a Wells¹⁶ ve své práci, v níž u výlisků složených z různých poměrů polyethylenglykolu a fosforečnanu vápenatého zkoumali hodnoty relativní hustoty, radiální pevnosti, plasticity, drtící energie a poměr plasticity a drtící energie v závislosti na rychlosti lisování, která byla v rozmezí 10 až 500 mm/s.

K charakterizaci materiálů bývá některými autory drtící energie vztažena k hmotnosti tablety.¹⁷ Výpočet hmotnostní drtící energie se provádí dle vzorce:

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

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

2.3. Faktory ovlivňující pevnost tablet

2.3.1. Vliv vlhkosti na pevnost tablet

Vliv vlhkosti na pevnost tablet sledovali ve své práci A. Nokhodchi a kolektiv¹⁸ v níž lisovali tablety s obsahem ibuprofenu. Používali tabletovinu s obsahem 0, 1, 2,5, 3,5, 5, 7,5 a 10 % vlhkosti. Tablety měly hmotnost 400 mg a byly lisovány rychlostí 15, 25, 66, 140 a 240 mm/s při lisovací síle 40 kN a průměru trnů 12,5 mm. Jako kluzná látka byla použita 4 % směs stearanu hořečnatého v acetonu. 24 hodin po vylisování byly tablety drceny.

Z výsledků práce vyplývá, že s rostoucím obsahem vlhkostí do 2,5 % rostla i pevnost tablet, ale s dalším nárůstem vlhkosti už pevnost tablet klesala.

2.3.2. Vliv času a vlhkosti při skladování

Vliv vlhkosti na pevnost tablet zkoumal Amin A. Elamin a kolektiv ve své práci.¹⁹ V dané práci autoři mimo jiné zkoumali pevnost tablet ihned po lisování a po určité době po lisování. Dále autoři v této práci zkoumali vliv vlhkosti na pevnost tablet při skladování. Jako materiály pro lisování tablet použili chlorid sodný, sacharózu, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát a kyselinu salicylovou. Jako kluznou látku použili 1 % suspenzi stearanu hořečnatého. Vylisované tablety rozdělili na několik částí. U první části vylisovaných tablet byla zjištěna jejich pevnost okamžitě po vylisování a u další části tablet po 4 hodinách a u poslední části po 7 dnech. Tablety, které nebyly rozdrceny ihned po vylisování byly skladovány při třech hodnotách relativní vlhkosti 0 %, 33 % a při vysoké relativní vlhkosti specifické pro každou látku – 55 % (pro chlorid sodný), 75 % pro sacharózu a 84 % pro kyselinu salicylovou a hydrogenfosforečnan vápenatý.

Z výsledků vyplývá, že s rostoucí vlhkostí tabletoviny klesá pevnost vylisovaných tablet. A že u většiny materiálů dochází k nárůstu pevnosti tablet v závislosti na čase a relativní vlhkosti při skladování.

2.3.3. Vliv kluzných látek a rozvolňovadel na pevnost tablet

Vliv kluzných látek na pevnost tablet zkoumal ve své práci Sameer G. Late, Yi-Ying Yu a Ajay K. Banga.²⁰ Ve své práci autoři zkoumali ovlivnění rychlosti rozpouštění tablet kluznými látkami, vlhkostí a rozvolňovadly. Mimo jiné zkoumali i vliv obsažené kluzné látky a směsi kluzné látky a rozvolňovadla na pevnost tablety. V této práci autoři lisovali tablety, které obsahovaly 1 % granisetronu, 60 % β -cyklodextrinu, 20 % sprejově sušené laktosy, 6 % karmelosy, různý poměr rozvolňovala a kluzné látky a manitol podle potřeby aby vznikla tableta o hmotnosti 200 mg. Jako rozvolňovalo použili křemičitan vápenatý a jako kluznou látku použili stearan hořečnatý, mastek, kyselinu stearovou, glycerol dibehenát a L-leucin. Průměr lisovacích trnů byl 11mm.

Z výsledků dané práce vyplývá, že s rostoucím množstvím kluzné látky klesá pevnost tablet a že obsah rozvolňovala nemá vliv na pevnost tablet. Dále z práce vyplývá, že u použitých kluzných látek klesala pevnost tablet v pořadí stearan hořečnatý, kyselina stearová, glycerol behenát, mastek a L-leucin.

2.3.4. Vliv rychlosti lisování na pevnost tablet

Vliv rychlosti lisování na pevnost tablet zkoumali Larhrib a Wells¹⁶. Ve své práci lisovali 500 mg tablety ze směsi polyethyleglykolu a fosforečnanu vápenatého při lisovacím tlaku 80 MPa lisovacími rychlostmi od 10 do 500 mm/s. Lisovací trny měly průměr 12,5 mm a matrice byla před každým lisováním vyčištěna acetonem a natřena 2 % roztokem kyseliny stearové v chloroformu. Při měření tablety drtili rychlostí 3 mm/s.

Z výsledků práce vyplývá, že s rostoucí lisovací rychlostí klesá radiální pevnost tablet.

2.3.5. Vliv pojiva na pevnost tablet

J. Nunthanid a kolektiv ve své práci²¹ zkoumali možnost využití derivátu chitosanu jako pojiva pro tablety se zpomaleným uvolňováním. V této práci při lisování tablet používali sprejově sušený acetát chitosanu a polyvinylpyrolidon jako pojiva a srovnávali jeho vlastnosti. Mimo jiné bylo prováděno i měření pevnosti tablet, které obsahovaly 1, 2, nebo 3 % acetátu chitosanu, nebo 2 % polyvinylpyrolidonu.

Z výsledků práce vyplývá, že s rostoucím množstvím pojiva roste i pevnost lisovaných tablet a dále že pevnost tablet s různým obsahem pojiva lisovaných při lisovací síle 10 kN klesá v pořadí 2 % polyvinylpyrolidonu, 3 %, 2 % a 1 % acetát chitosanu.

Dále vliv množství pojiva na pevnost tablet ve své práci zkoumala Sofia Mattssonová a, Christer Nyström.²² Lisovali tablety z uhličitanu sodného a uhličitanu vápenatého k němuž přidávali různé množství pojiva. Jako pojivo použili polyethylenglykol 3000 o velikosti částic 20-40 μm a 40-60 μm , polyethylenglykol 20000 o velikosti částic 20-40 μm a 40-60 μm a Avicel PH-101.

Z výsledků práce vyplývá, že přidáním pojiva roste i pevnost tablet. Tablety s přídavkem polyethylenglykolů měly nejvyšší pevnost pokud obsahovaly tohoto 20 % pojiva, s dalším přidáváním polyethylenglykolu už pevnost tablet klesala. Tablety s polyethylenglykolem 20000 měly větší pevnost než tablety s polyethylenglykolem 3000. S přidáváním Avicelu PH-101 rostla i pevnost tablet, která však byla nižší než u tablet lisovaných pouze z Avicelu PH-101.

2.3.6. Vliv porozity a lisovacího tlaku na pevnost tablet

Sami Nazzal a kolektiv ve své práci²³ zkoumali jak mikrokrystalická celuloza ovlivňuje vlastnosti tabletoviny a tablet. Mimo jiné zkoumali i závislost radiální pevnosti na porozitě tablet a lisovacím tlaku. Při svém pokusu použili Avicel PH-101, Avicel PH-102, Avicel PH-105, Avicel PH-112, Avicel PH-113 a Avicel PH-200. Tablety lisovali o průměru 0,952 cm při lisovacích tlacích 15,6 až 312,3 MPa. Následně byly drceny rychlostí 25 mm/min.

Z výsledků této práce vyplývá, že s rostoucí porozitou klesá radiální pevnost tablet. A dále, že s rostoucím lisovacím tlakem roste i radiální pevnost. Tuto závislost autoři rozdělili na dvě části, z nichž první má lineární průběh do lisovacího tlaku přibližně 120 MPa a druhá část závislosti pro lisovací tlaky vyšší než 120 MPa, v níž už není průběh lineární.

2.4. Úkoly práce

V souvislosti s řešením problematiky kinetiky drcení tablet byl hlavní problém rozdělen na tyto dílčí problémy:

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

3. Experimentální část

3.1. Použité suroviny

Mikrokrytalická celuloza Avicel PH-101 (dále jen Avicel 101)

Šarže: 61001

Výrobce: Mingtai Chemical Co., Ltd., Taiwan

Mikrokrytalická celuloza Avicel PH-112 (dále jen Avicel 112)

Šarže: 9827c

Výrobce: FMC Europe N.V., Belgie

Hydroxypropylceluloza Klucel[®] EF (dále jen HPC)

Šarže: 66491

Výrobce: Herkules Inc., USA

Lactosum monohydricum SD 200 (dále jen laktosa)

Šarže: L0639A4950

Výrobce: Meggle GmbH, Německo

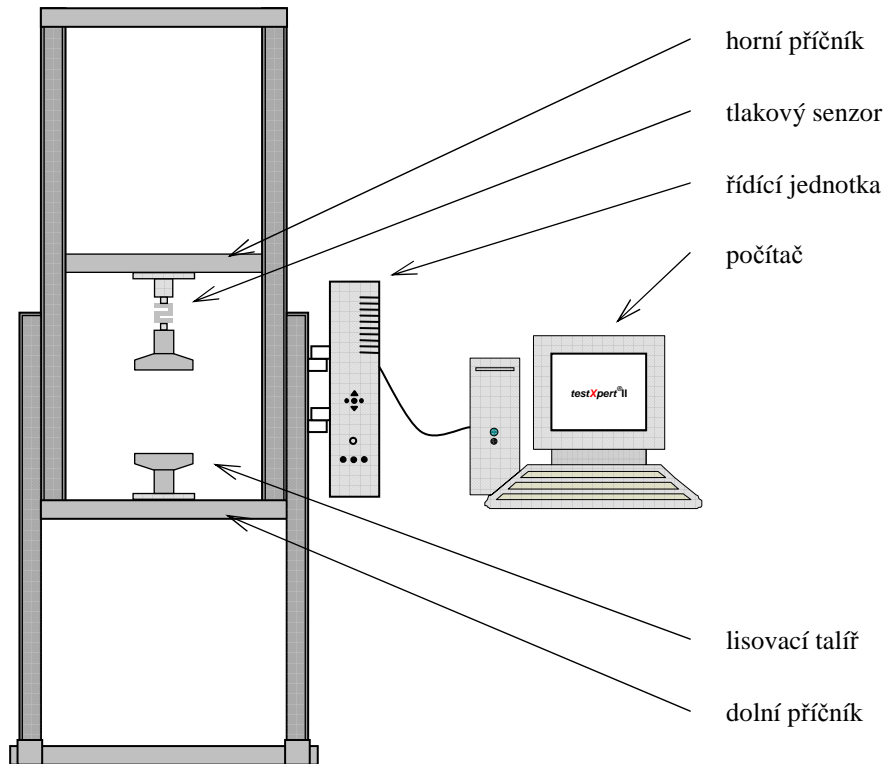
Prášková celuloza Vitacel A300 (dále jen Vitacel)

Šarže: 0708050429

Výrobce: J. Rettenmaier & Söhne GmbH, Německo

3.2. Použité přístroje a zařízení

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



- Lisovací přípravek Adamus HT, Štětín, Polsko
- Číselníkový úchylkoměr Mitutoyo 543-681 B, Mitutoyo Corp., Kawasaki, Japonsko

3.3. Postup práce

3.3.1. Příprava tablet na lisu T1 – FRO 50

Připravované tablety byly bez fazet o průměru 13 mm. Vždy byly lisovány z 500 mg použitých látek při předzatížení 2 N, rychlosti předzatížení 2 mm/s, lisovacích silách 1, 2, 3, 4, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5 a 20 kN při rychlosti cyklu 2 mm/s.

Do matrice uložené v plášti byl zasunut dolní lisovací trn, který byl poté fixován zajišťovací částí. Následně byla do matrice nasypána odvážená tabletovina a po mírném sklepání zasunut horní lisovací trn. Takto připravená matrice byla vložena mezi čelisti lisu T1 – FRO 50. Po nastavení konkrétních lisovacích parametrů byl lis spuštěn. Horní čelist se pohybovala směrem k dolní čelisti. Ve chvíli dosažení požadované lisovací síly bylo automaticky ukončeno lisování a horní čelist se začala oddalovat od dolní čelisti. Po vyndání matrice z lisu a odstranění zajišťovací části bylo možné tlakem na horní trn vysunout vylisovanou tabletu.

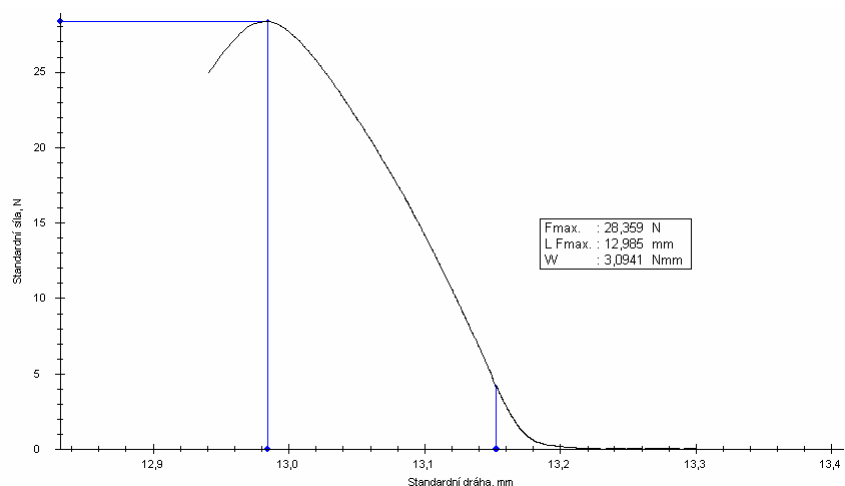
Tímto způsobem bylo pro každý lisovací tlak vylisováno vždy 10 tablet z každé použité látky.

3.3.2. Měření mechanické odolnosti tablet na přístroji T1 – FRO 50

Před měřením mechanické odolnosti byl po 24 hodinách po vylisování změřen průměr a výška každé tablety.

Mechanická odolnost tablet byla měřena na přístroji T1 – FRO 50. Tablety byly postupně vkládány radiálně mezi drtící čelisti přístroje. Po spuštění měření se začala horní čelist přibližovat k dolní čelisti nastavenou rychlostí dokud nedošlo ke kontaktu s tabletou a k dosažení hodnoty předzatížení. Poté začal vlastní drtící proces. Po prasknutí tablety se horní čelist automaticky začala vracet do své výchozí polohy. Připojený počítač zaznamenával celý průběh zkoušky a poskytl nám grafický průběh zkoušky a dále údaje o drtící síle, dráze horního trnu při prasknutí tablety a drtící energii. Příklad získaného grafického záznamu síla–dráha je na obrázku č. 5, kde F_{\max} je síla při níž tableta praskne, $L_{F_{\max}}$ je poloha čelisti při prasknutí tablety a W je energie potřebná pro prasknutí tablety.

Obrázek č. 5 – Grafický záznam síla-dráha



Předzatížení bylo při měření mechanických vlastností tablet nastaveno na hodnotu 4 N, rychlost předzatížení na 0,01 mm/s a rychlost cyklu na 5 N/s

3.3.3. Parametry drtícího procesu

Pro zjištění průběhu drtícího procesu bylo zapotřebí pro každý lisovací tlak vylisovat vždy 10 tablet z každé použité látky. Tyto tablety byly po 24 hodinách po lisování změřeny a následně podrobeny zkoušce na mechanickou odolnost. Měřením mechanické odolnosti jsme přímo dostali hodnoty drtící síly (DS), dráhy trnu (d) a drtící energie (DE), které byly použity pro výpočty radiální pevnosti, objemové drtící síly, drtící energie (tak jak ji definovali Rees a Rue ve své práci z roku 1978), objemové drtící energie a hmotnostní drtící energie.

Drtící síla je síla která působí na tabletu v době prasknutí a je běžně používaným parametrem pro popis vlastností tablet. Drtící síly se využívá při výpočtu radiální pevnosti, což je síla působící na tabletu přepočtená na výšku a průměr tablety. Radiální pevnost byla vypočítána dle následujícího vzorce:

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

- Kde
- RP je radiální pevnost (MPa)
 - DS je drtící síla (N)
 - D je průměr tablety (m)
 - h je výška tablety (m)

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

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

Kde ODS je objemová drtící síla (mN/m³)

DS je drtící síla (N)

V je objem tablety (m³)

r je poloměr tablety (m)

h je výška tablety (m)

D je průměr tablety (m)

Dalším parametrem, se kterým bylo pracováno byla energie potřebná k prasknutí tablety jak ji definovali Rees a Rue ve své práci v roce 1978. Byla vypočtena dle následujícího vzorce:

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

Kde DE* je energie potřebná k prasknutí tablety jak ji definovali Rees a Rue ve své práci v roce 1978 (J/m²)

D je průměr tablety (m)

h je výška tablety (m)

DE je energie potřebná k prasknutí tablety vypočtená integrací závislosti síla-dráha (J)

Objemová drtící energie je energie potřebná k prasknutí tablety vztažená na objem tablety. Tato objemová drtící energie se vypočte podle vzorce:

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

Kde ODE je objemová drtící energie (kJ/m³)

DE je energie potřebná k prasknutí tablety (J)

- V je objem tablety (m^3)
r je poloměr tablety (m)
h je výška tablety (m)
D je průměr tablety (m)

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

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

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

4. Tabulky a grafy

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

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

4.2. Tabulky

Tabulka č. 1: Parametry drtícího procesu u tablet lisovaných z Avicelu 101

LS (kN)	LT (MPa)	DS (N)		RP (MPa)		ODS (mN/m ³)	
		x	s	x	s	x	s
1	7,534	n	n	n	n	n	n
2	15,068	31,269	2,043	0,320	0,003	0,049	0,000
3	22,603	52,631	4,372	0,595	0,006	0,091	0,001
4	30,137	76,280	6,763	0,902	0,017	0,137	0,003
5	37,671	102,668	8,913	1,307	0,024	0,200	0,004
7,5	56,506	163,559	13,273	2,225	0,056	0,337	0,010
10	75,342	210,031	10,041	3,163	0,055	0,483	0,010
12,5	94,177	275,457	18,920	4,400	0,052	0,674	0,009
15	113,013	334,553	14,824	5,598	0,048	0,859	0,008
17,5	131,848	385,723	17,354	6,605	0,126	1,014	0,020
20	150,684	423,881	18,430	7,472	0,039	1,147	0,007

Tabulka č. 2: Parametry drtícího procesu u tablet lisovaných z Avicelu 112

LS (kN)	LT (MPa)	DS (N)		RP (MPa)		ODS (mN/m ³)	
		x	s	x			x
1	7,534	15,274	1,132	0,128	0,035	0,018	0,000
2	15,068	42,855	2,739	0,400	0,003	0,061	0,001
3	22,603	74,636	3,378	0,790	0,006	0,121	0,001
4	30,137	112,411	4,945	1,310	0,007	0,200	0,001
5	37,671	144,066	4,826	1,800	0,012	0,275	0,002
7,5	56,506	216,130	5,346	3,030	0,013	0,464	0,002
10	75,342	292,297	5,417	4,368	0,030	0,670	0,004
12,5	94,177	349,130	8,044	5,551	0,030	0,851	0,005
15	113,013	414,210	19,057	6,916	0,071	1,061	0,011
17,5	131,848	489,658	7,311	8,303	0,111	1,274	0,017
20	150,684	551,678	7,755	8,683	0,073	1,507	0,014

Tabulka č. 3: Parametry drtícího procesu u tablet lisovaných z HPC

LS (kN)	LT (MPa)	DS (N)		RP (MPa)		ODS (mN/m ³)	
		x	s	x	s	x	s
1	7,534	n	n	n	n	n	n
2	15,068	28,492	4,169	0,289	0,007	0,044	0,001
3	22,603	48,117	8,524	0,539	0,013	0,082	0,002
4	30,137	68,522	7,429	0,817	0,090	0,125	0,014
5	37,671	88,687	6,772	1,107	0,106	0,170	0,016
7,5	56,506	134,039	7,782	1,766	0,044	0,271	0,091
10	75,342	171,354	3,334	2,337	0,071	0,360	0,136
12,5	94,177	201,771	4,494	2,759	0,186	0,425	0,029
15	113,013	231,737	12,924	3,213	0,202	0,497	0,032
17,5	131,848	259,657	12,300	3,615	0,282	0,559	0,044
20	150,684	271,825	15,873	3,815	0,230	0,590	0,037

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

LS (kN)	LT (MPa)	DS (N)		RP (MPa)		ODS (mN/m ³)	
		x	s	x	s	x	s
1	7,534	n	n	n	n	n	n
2	15,068	n	n	n	n	n	n
3	22,603	n	n	n	n	n	n
4	30,137	n	n	n	n	n	n
5	37,671	17,747	0,645	0,258	0,001	0,040	0,000
7,5	56,506	29,005	2,565	0,446	0,002	0,068	0,000
10	75,342	41,421	2,145	0,661	0,003	0,101	0,000
12,5	94,177	50,826	3,389	0,832	0,007	0,127	0,001
15	113,013	55,600	9,252	0,926	0,006	0,142	0,001
17,5	131,848	68,613	5,095	1,167	0,005	0,178	0,001
20	150,684	82,143	4,014	1,414	0,004	0,216	0,001

Tabulka č. 5: Parametry drtícího procesu u tablet lisovaných z Vitacelu

LS (kN)	LT (MPa)	DS (N)		RP (MPa)		ODS (mN/m ³)	
		x	s	x	s	x	s
1	7,534	n	n	n	n	n	n
2	15,068	n	n	n	n	n	n
3	22,603	n	n	n	n	n	n
4	30,137	16,409	2,509	0,204	0,001	0,031	0,000
5	37,671	21,907	1,711	0,284	0,002	0,043	0,000
7,5	56,506	40,171	3,265	0,567	0,004	0,084	0,001
10	75,342	56,557	2,920	0,842	0,006	0,129	0,001
12,5	94,177	71,769	5,236	1,108	0,008	0,169	0,001
15	113,013	89,346	3,111	1,420	0,011	0,217	0,002
17,5	131,848	104,263	5,784	1,706	0,012	0,261	0,002
20	150,684	120,446	5,912	1,998	0,018	0,306	0,003

Tabulka č. 6: Rovnice přímků níže uvedených závislostí pro tablety lisované z Avicelu 101

Závislost	Rovnice přímků	Korelační koeficient
DS na LS:	$y = 22,94x - 13,1370$	$R^2 = 0,9989$
RP na LS:	$y = 0,4263x - 0,8968$	$R^2 = 0,9974$
ODS na LS:	$y = 0,0656x - 0,1404$	$R^2 = 0,9971$
DS na LT:	$y = 3,0448x - 13,137$	$R^2 = 0,9989$
RP na LT:	$y = 0,0566x - 0,8968$	$R^2 = 0,9974$
ODS na LT:	$y = 0,0087x - 0,1404$	$R^2 = 0,9971$
d na LS:	$y = 0,0094x + 0,1929$	$R^2 = 0,9919$
DE na LS:	$y = 5,1842x - 12,508$	$R^2 = 0,9876$
DE* na LS:	$y = 0,0933x - 0,3133$	$R^2 = 0,9800$
ODE na LS:	$y = 0,0143x - 0,0485$	$R^2 = 0,9795$
DE _m na LS:	$y = 10,368x - 25,016$	$R^2 = 0,9876$
d na LT:	$y = 0,0012x + 0,1929$	$R^2 = 0,9919$
DE na LT:	$y = 0,6881x - 12,508$	$R^2 = 0,9876$
DE* na LT:	$y = 0,0124x - 0,3133$	$R^2 = 0,9800$
ODE na LT:	$y = 0,0019x - 0,0485$	$R^2 = 0,9795$
DE _m na LT:	$y = 1,3762x - 25,016$	$R^2 = 0,9876$

Tabulka č. 7: Rovnice přímk níze uvedených závislostí pro tablety lisované z Avicelu 112

Závislost	Rovnice přímk	Korelační koeficient
DS na LS:	$y = 27,513x + 7,2469$	$R^2 = 0,9986$
RP na LS:	$y = 0,5154x - 0,7962$	$R^2 = 0,9995$
ODS na LS:	$y = 0,0792x - 0,1235$	$R^2 = 0,9995$
DS na LT:	$y = 3,6517x + 7,2468$	$R^2 = 0,9986$
RP na LT:	$y = 0,0684x - 0,7962$	$R^2 = 0,9995$
ODS na LT:	$y = 0,0105x - 0,1235$	$R^2 = 0,9995$
d na LS:	$y = 0,0119x + 0,1968$	$R^2 = 0,9925$
DE na LS:	$y = 7,0918x - 15,727$	$R^2 = 0,9906$
DE* na LS:	$y = 0,1270x - 0,4046$	$R^2 = 0,9855$
ODE na LS:	$y = 0,0195x - 0,0623$	$R^2 = 0,9854$
DE _m na LS:	$y = 14,184x - 31,455$	$R^2 = 0,9906$
d na LT:	$y = 0,0016x + 0,1968$	$R^2 = 0,9925$
DE na LT:	$y = 0,9413x - 15,727$	$R^2 = 0,9906$
DE* na LT:	$y = 0,0169x - 0,4046$	$R^2 = 0,9855$
ODE na LT:	$y = 0,0026x - 0,0623$	$R^2 = 0,9854$
DE _m na LT:	$y = 1,8826x - 31,455$	$R^2 = 0,9906$

Tabulka č. 8: Rovnice přímk níze uvedených závislostí pro tablety lisované z HPC

Závislost	Rovnice přímk	Korelační koeficient
DS na LS:	$y = 14,073x + 21,368$	$R^2 = 0,9898$
RP na LS:	$y = 0,2064x + 0,1224$	$R^2 = 0,9897$
ODS na LS:	$y = 0,0320x + 0,0168$	$R^2 = 0,9902$
DS na LT:	$y = 1,8678x + 21,368$	$R^2 = 0,9898$
RP na LT:	$y = 0,0274x + 0,1224$	$R^2 = 0,9897$
ODS na LT:	$y = 0,0043x + 0,0168$	$R^2 = 0,9902$
d na LS:	$y = 0,0715x + 0,3066$	$R^2 = 0,9934$
DE na LS:	$y = 16,610x - 43,272$	$R^2 = 0,9993$
DE* na LS:	$y = 0,2350x - 0,6760$	$R^2 = 0,9995$
ODE na LS:	$y = 0,0364x - 0,1056$	$R^2 = 0,9996$
DE _m na LS:	$y = 33,220x - 86,544$	$R^2 = 0,9993$
d na LT:	$y = 0,0095x + 0,3066$	$R^2 = 0,9934$
DE na LT:	$y = 2,2046x - 43,272$	$R^2 = 0,9993$
DE* na LT:	$y = 0,0312x - 0,6760$	$R^2 = 0,9995$
ODE na LT:	$y = 0,0048x - 0,1056$	$R^2 = 0,9996$
DE _m na LT:	$y = 4,4092x - 86,544$	$R^2 = 0,9993$

Tabulka č. 9: Rovnice přímk níze uvedených závislostí pro tablety lisované z laktosy

Závislost	Rovnice přímk	Korelační koeficient
DS na LS:	$y = 3,9259x - 0,2982$	$R^2 = 0,9872$
RP na LS:	$y = 0,0703x - 0,0763$	$R^2 = 0,9905$
ODS na LS:	$y = 0,0107x - 0,0116$	$R^2 = 0,9904$
DS na LT:	$y = 0,5211x - 0,2982$	$R^2 = 0,9872$
RP na LT:	$y = 0,0093x - 0,0763$	$R^2 = 0,9905$
ODS na LT:	$y = 0,0014x - 0,0116$	$R^2 = 0,9904$
d na LS:	$y = 0,0014x + 0,0455$	$R^2 = 0,8316$
DE na LS:	$y = 0,1501x - 0,1479$	$R^2 = 0,9918$
DE* na LS:	$y = 0,0027x - 0,0048$	$R^2 = 0,9953$
ODE na LS:	$y = 0,0004x - 0,0007$	$R^2 = 0,9952$
DE _m na LS:	$y = 0,3002x - 0,2958$	$R^2 = 0,9918$
d na LT:	$y = 0,0002x + 0,0455$	$R^2 = 0,8316$
DE na LT:	$y = 0,0199x - 0,1479$	$R^2 = 0,9918$
DE* na LT:	$y = 0,0004x - 0,0048$	$R^2 = 0,9953$
ODE na LT:	$y = 0,00005x - 0,0007$	$R^2 = 0,9952$
DE _m na LT:	$y = 0,0398x - 0,2958$	$R^2 = 0,9918$

Tabulka č. 10: Rovnice přímk níze uvedených závislostí pro tablety lisované z Vitacelu

Závislost	Rovnice přímk	Korelační koeficient
DS na LS:	$y = 6,5655x - 9,8589$	$R^2 = 0,9995$
RP na LS:	$y = 0,1120x - 0,2678$	$R^2 = 0,9992$
ODS na LS:	$y = 0,0172x - 0,0419$	$R^2 = 0,9990$
DS na LT:	$y = 0,8714x - 9,859$	$R^2 = 0,9995$
RP na LT:	$y = 0,0149x - 0,2678$	$R^2 = 0,9992$
ODS na LT:	$y = 0,0023x - 0,0419$	$R^2 = 0,9990$
d na LS:	$y = 0,0012x + 0,1639$	$R^2 = 0,9520$
DE na LS:	$y = 0,6927x - 0,7739$	$R^2 = 0,9984$
DE* na LS:	$y = 0,0119x - 0,0249$	$R^2 = 0,9999$
ODE na LS:	$y = 0,0018x - 0,0038$	$R^2 = 0,9999$
DE _m na LS:	$y = 1,3854x - 1,5478$	$R^2 = 0,9984$
d na LT:	$y = 0,0002x + 0,1639$	$R^2 = 0,9520$
DE na LT:	$y = 0,0919x - 0,7739$	$R^2 = 0,9984$
DE* na LT:	$y = 0,0016x - 0,0249$	$R^2 = 0,9999$
ODE na LT:	$y = 0,0002x - 0,0038$	$R^2 = 0,9999$
DE _m na LT:	$y = 0,1839x - 1,5478$	$R^2 = 0,9984$

Tabulka č. 11: Hodnoty LS při dané hodnotě DS, RP a ODS

Látka	LS - Metoda A kN	LS - Metoda B kN	LS - Metoda C kN
Avicel 101	2,098	3,511	3,665
Avicel 112	1,009	2,709	2,822
HPC	0,969	2,314	2,600
Lactosum	8,991	9,620	10,897
Vitacel	6,833	7,748	8,250

Metoda A = LS při DS = 35 N
 Metoda B = LS při RP = 0,6 MPa
 Metoda C = LS při ODS = 0,1 mN/m³

Tabulka č. 12: Hodnoty kinetických parametrů při drtící síle 35 N

Látka	d (mm)		DE (mJ)		DE* (J/m ²)		ODE (kJ/m ³)		DE _m (mJ/g)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
Avicel 101	0,180	0,009	3,856	0,480	40,117	5,575	6,080	0,857	7,712	0,960
Avicel 112	0,111	0,007	1,169	0,290	9,978	4,141	1,345	0,401	2,338	0,580
HPC	0,446	0,062	5,835	2,488	42,982	27,436	6,590	4,217	11,670	4,976
Lactosum	0,061	0,005	1,260	0,147	19,569	2,245	2,696	0,343	2,520	0,286
Vitacel	0,173	0,007	4,027	0,341	55,957	4,933	8,782	0,758	8,053	0,682

Tabulka č. 13: Hodnoty kinetických parametrů při radiální pevnosti 0,6 MPa

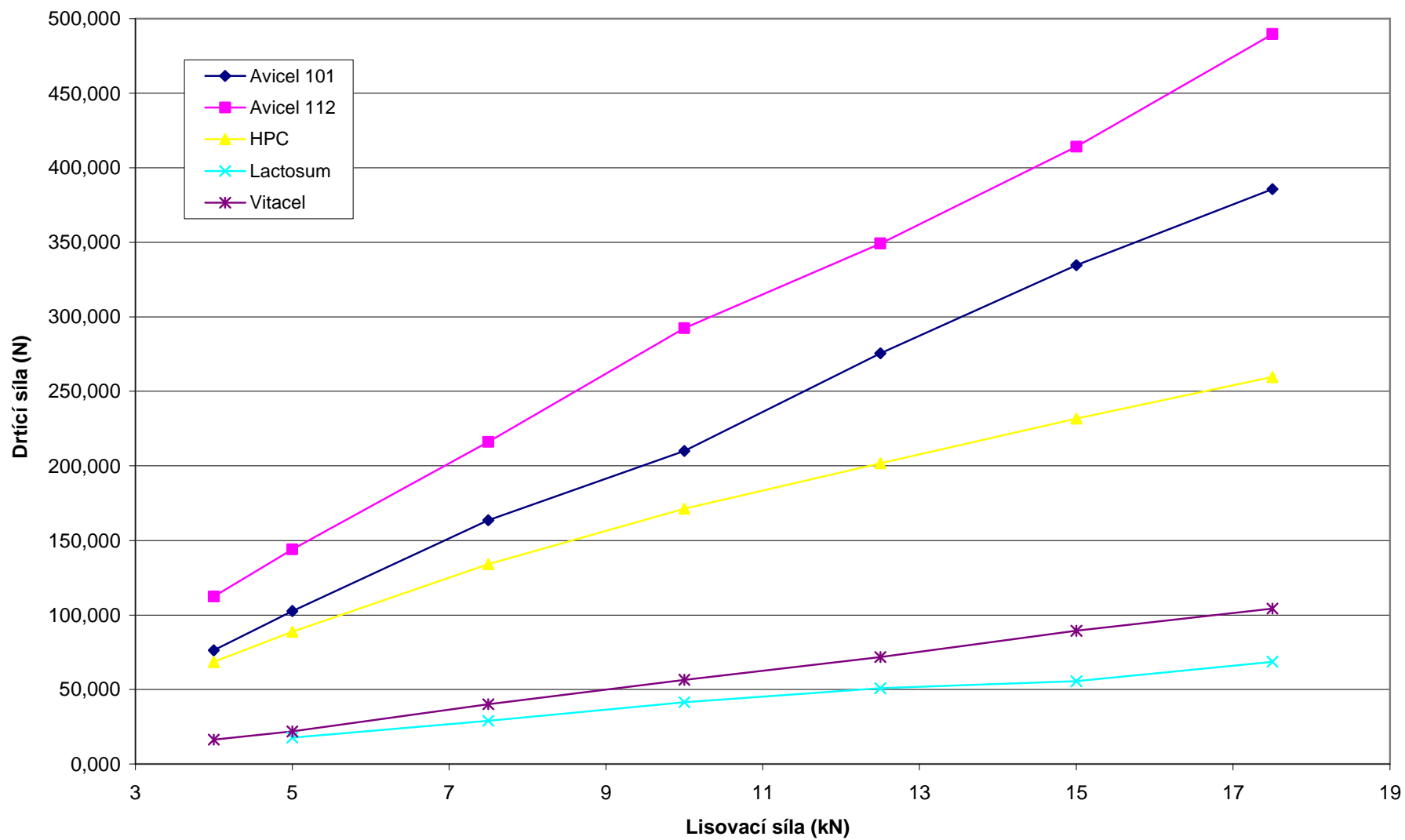
Látka	d (mm)		DE (mJ)		DE* (J/m ²)		ODE (kJ/m ³)		DE _m (mJ/g)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
Avicel 101	0,214	0,012	8,606	1,067	100,093	13,007	15,382	1,993	17,211	2,073
Avicel 112	0,200	0,008	7,796	0,559	80,877	5,888	12,426	0,903	15,593	1,117
HPC	0,490	0,062	12,290	2,488	129,619	27,436	19,908	4,217	24,579	0,021
Lactosum	0,063	0,005	1,391	0,147	21,771	2,245	3,010	0,343	2,781	0,286
Vitacel	0,174	0,006	4,723	0,471	67,304	7,095	10,147	1,091	9,447	0,942

Tabulka č. 14: Hodnoty kinetických parametrů při objemové drtící síle 0,1 mN/m³

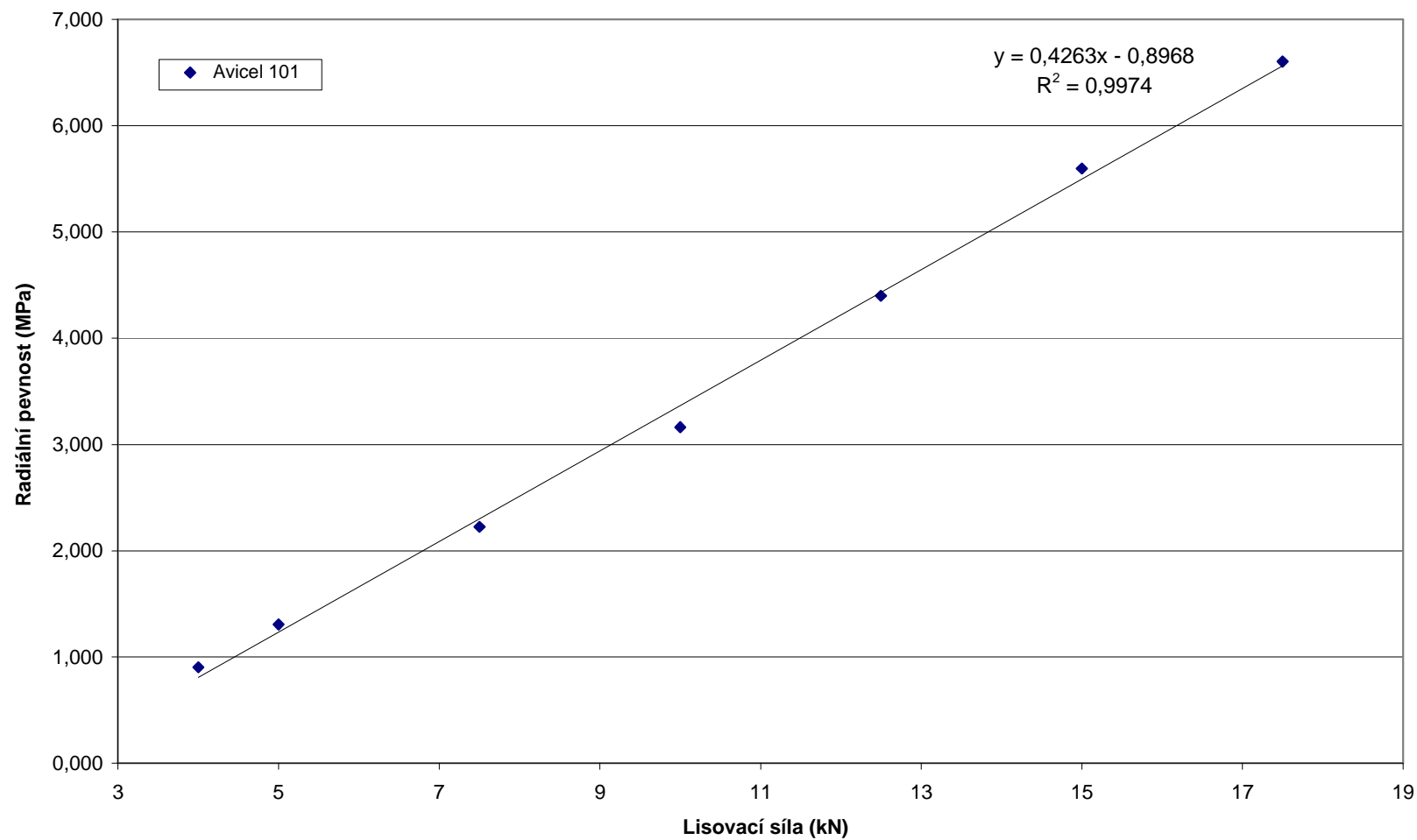
Látka	d (mm)		DE (mJ)		DE* (J/m ²)		ODE (kJ/m ³)		DE _m (mJ/g)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
Avicel 101	0,218	0,012	9,192	1,067	107,568	1,993	16,518	1,993	18,385	2,073
Avicel 112	0,204	0,008	8,328	0,559	87,137	0,903	13,387	0,903	16,656	1,117
HPC	0,500	0,062	13,662	2,488	148,040	4,217	22,740	4,217	27,324	4,976
Lactosum	0,064	0,004	1,559	0,157	25,405	0,343	3,969	0,419	3,118	0,339
Vitacel	0,172	0,006	3,320	0,471	7,150	1,091	6,450	1,091	6,641	0,942

4.3. Grafy

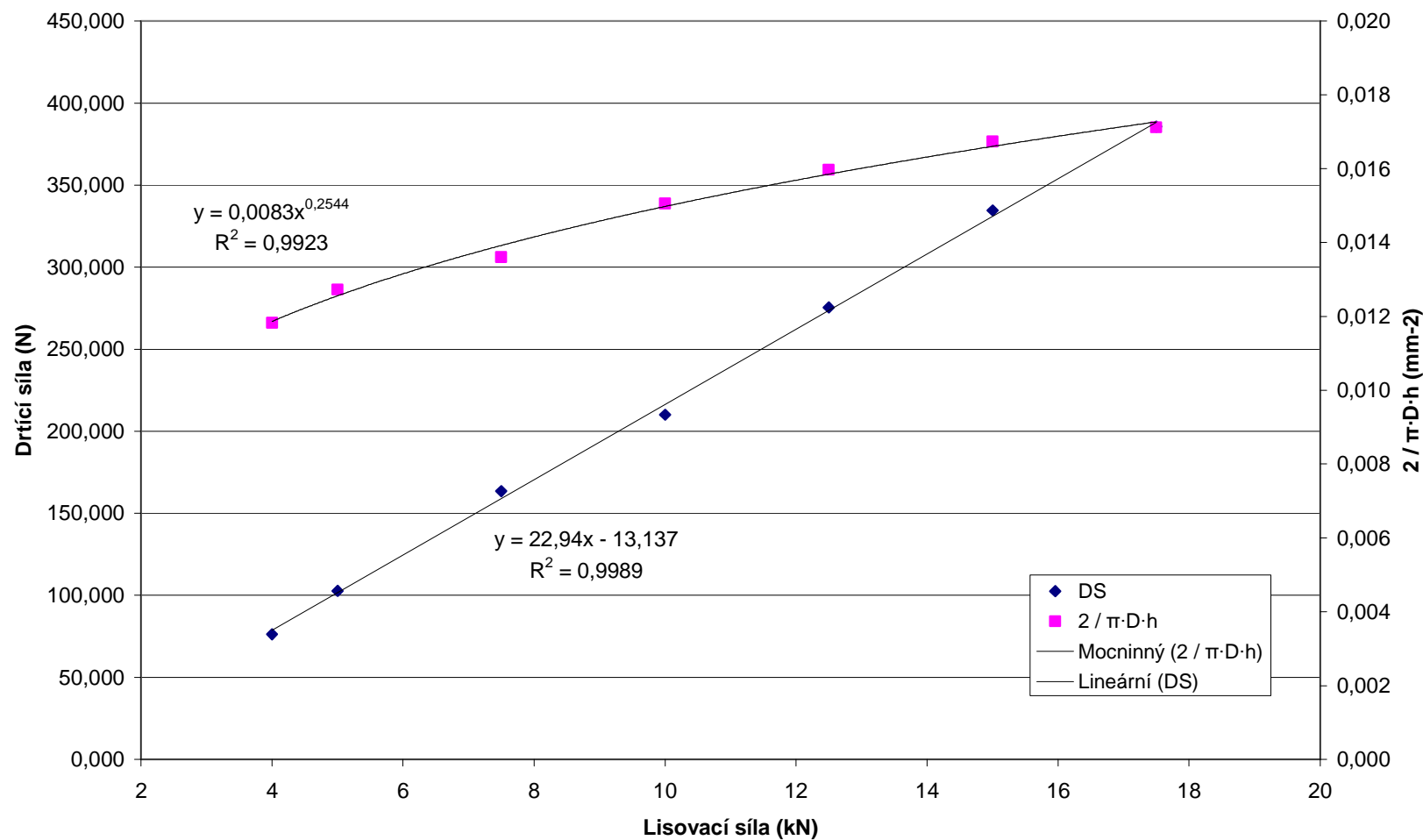
Graf č. 1: Grafická závislost drtící síly na lisovací síle



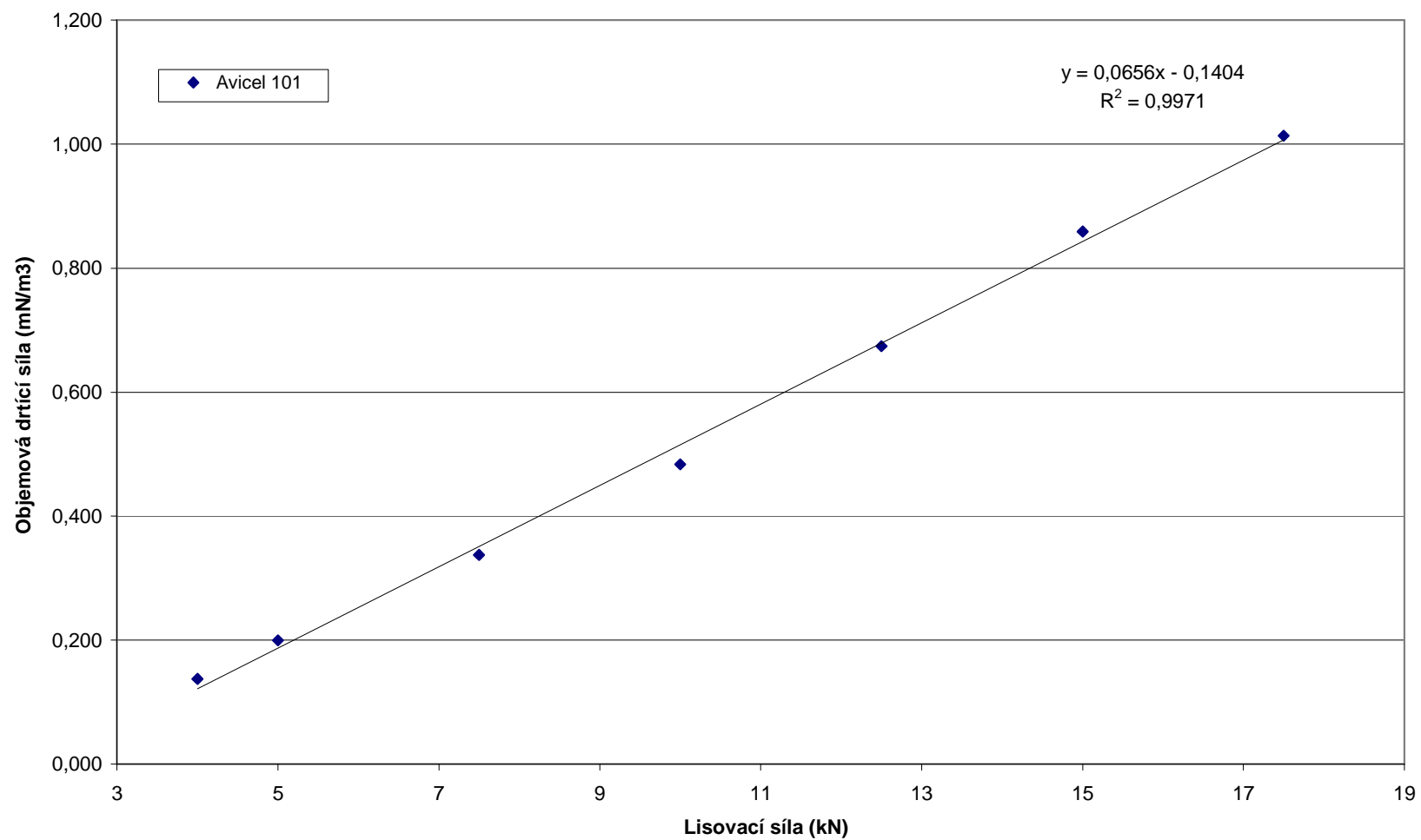
Graf č. 2: Grafická závislost radiální pevnosti na lisovací síle pro Avicel 101



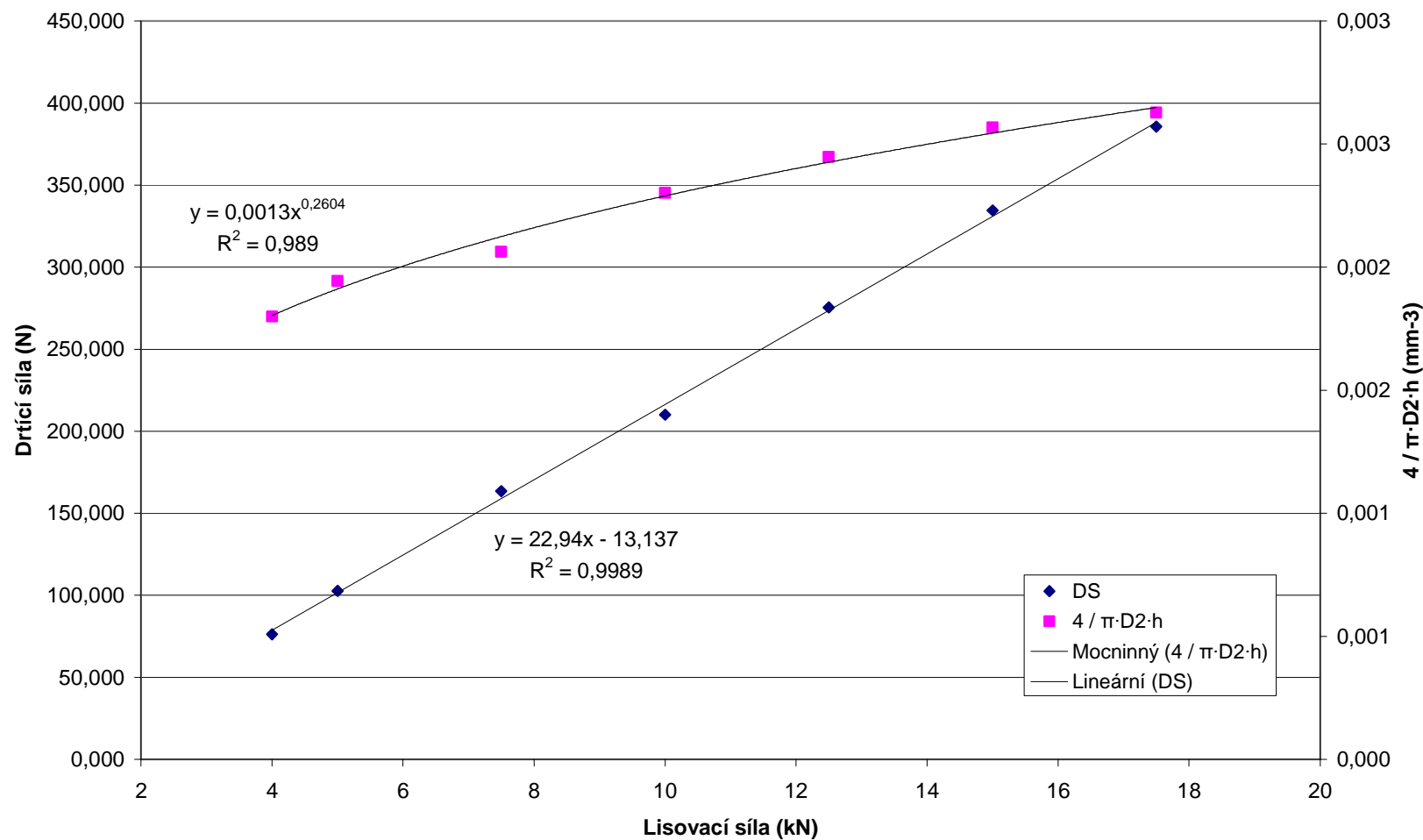
Graf č. 3: grafická závislost drtící síly a členu $2/\pi \cdot D \cdot h$ na lisovací síle pro Avicel 101



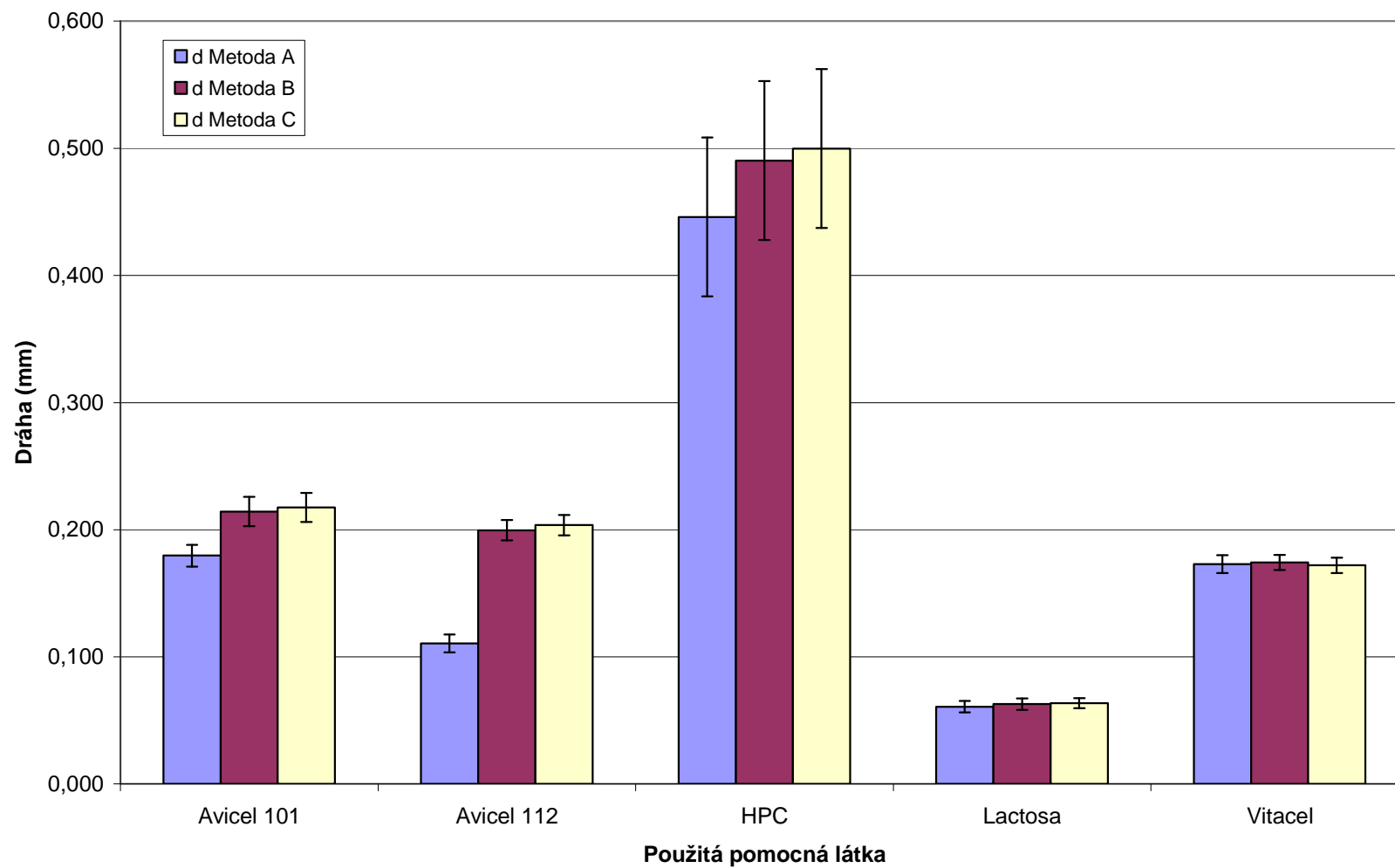
Graf č. 4: grafická závislost objemové drtíací síly na lisovací síle pro Avicel 101



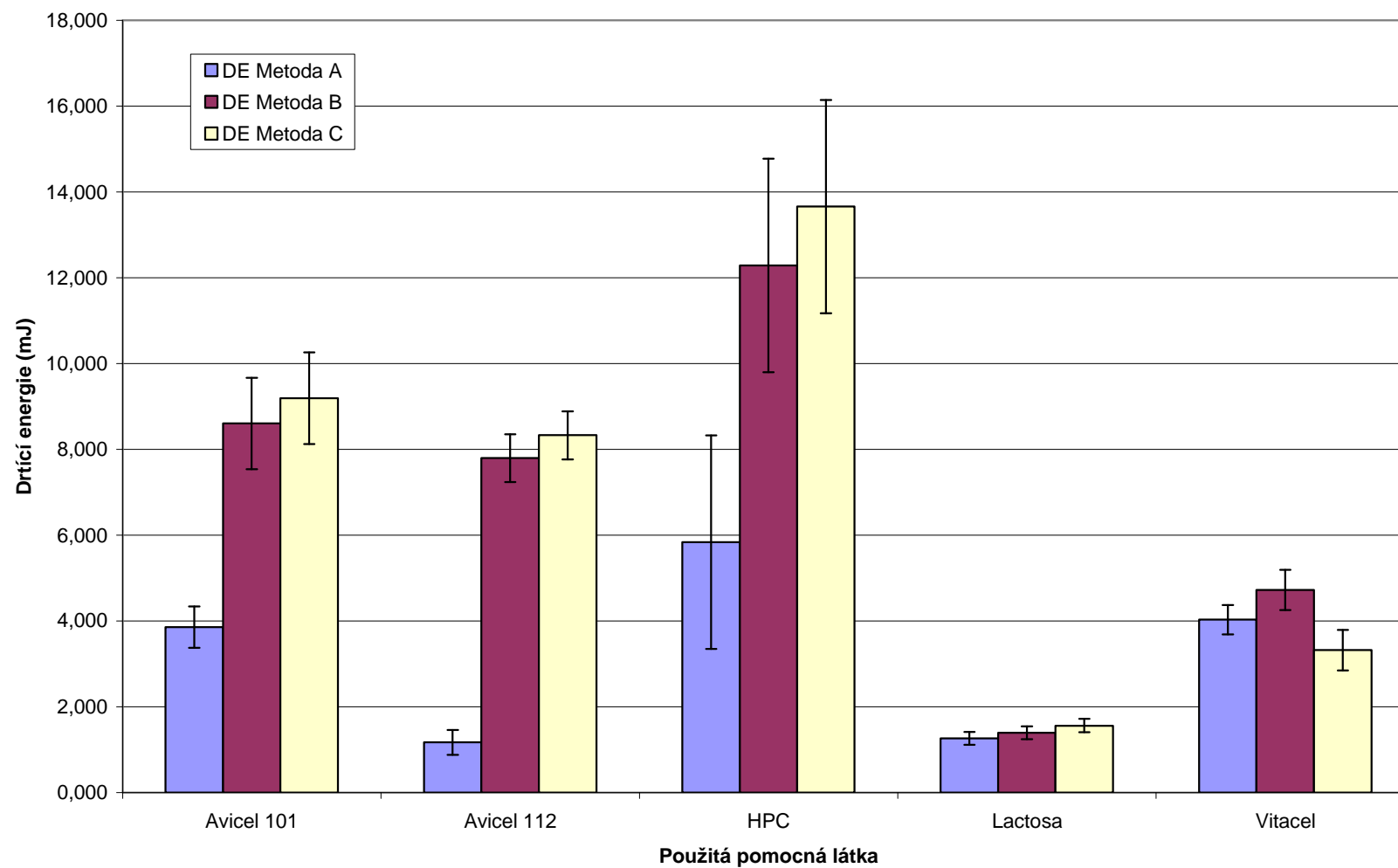
Graf č. 5: grafická závislost drtící síly a členu $4/\pi \cdot D^2 \cdot h$ na lisovací síle pro Avicel 101



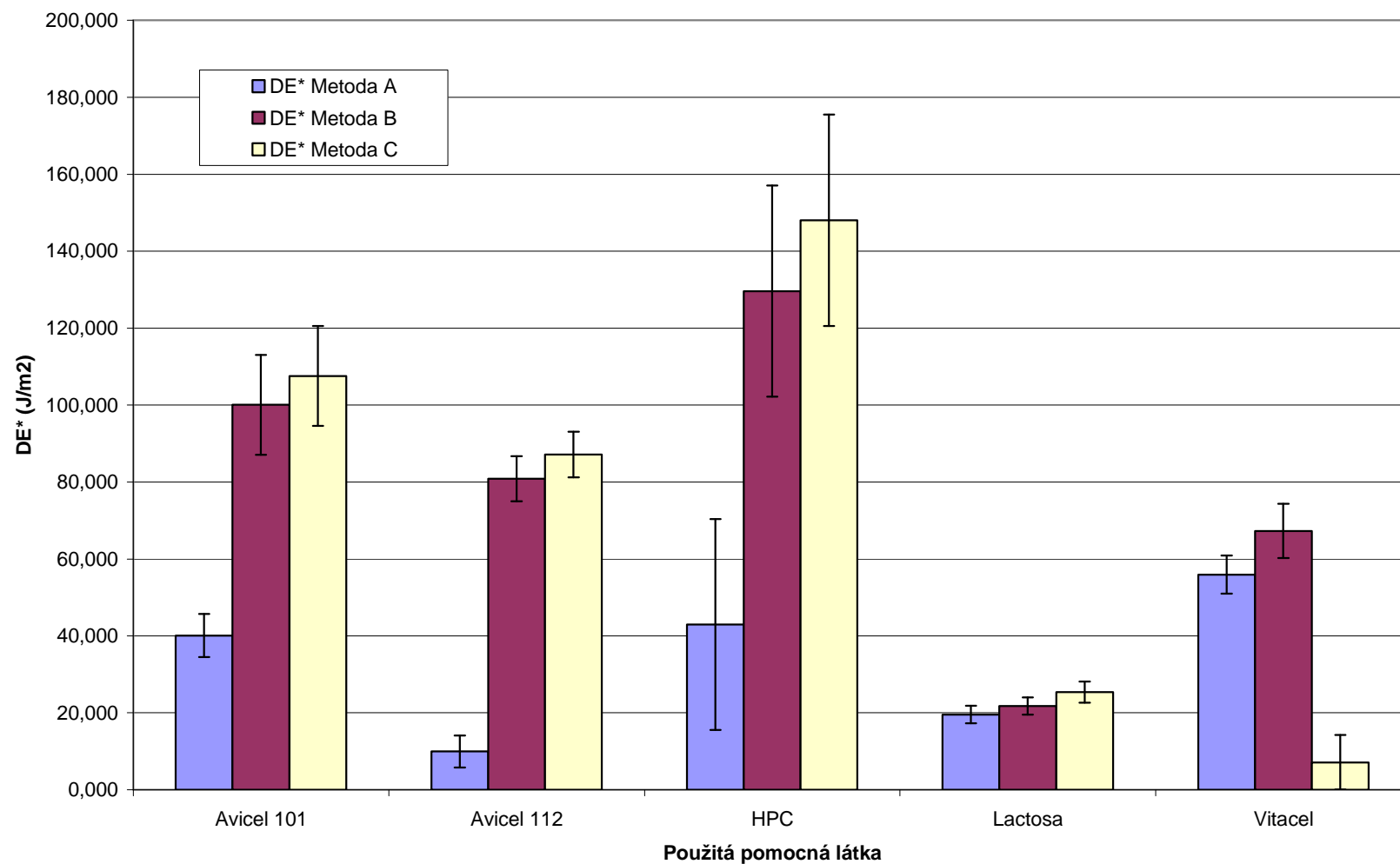
Graf č. 6: Srovnání hodnot dráhy v závislosti na použité metodě výpočtu



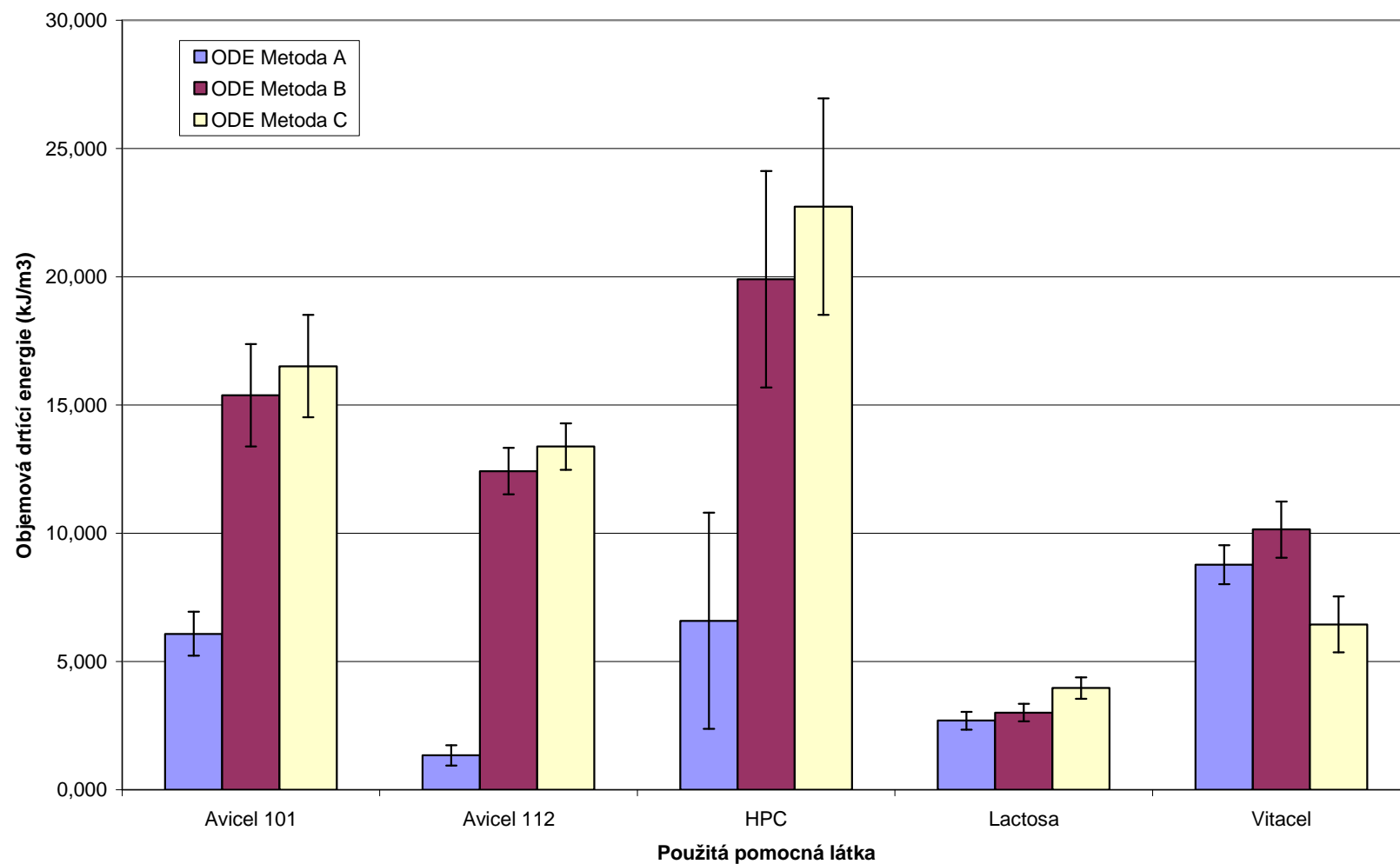
Graf č. 7: Srovnání hodnot drtící energie v závislosti na použité metodě výpočtu



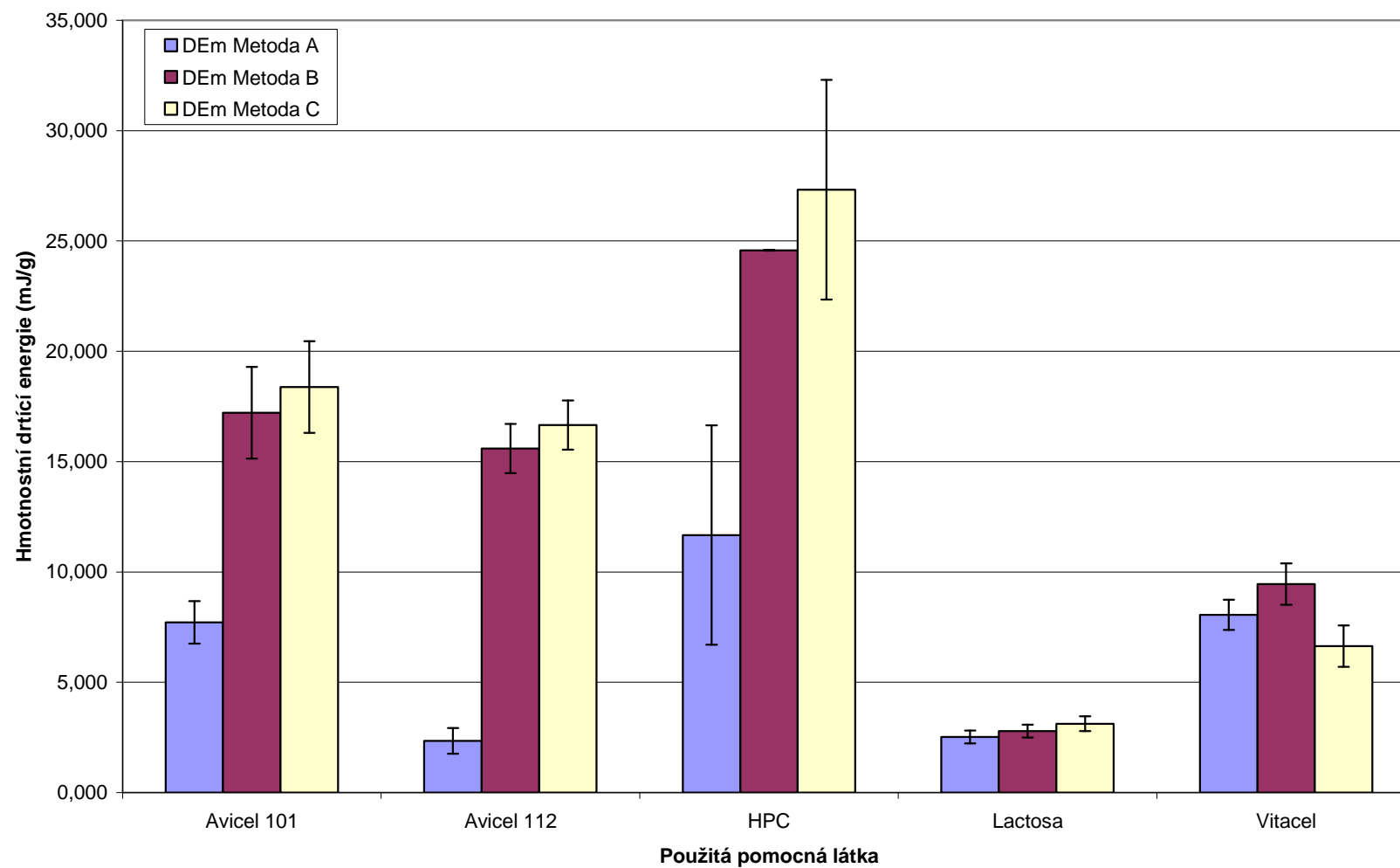
Graf č. 8: Srovnání hodnot DE* v závislosti na použité metodě výpočtu



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



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



5. Diskuse

5.1. Vztah mezi drtící silou a lisovací silou

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

5.2. Vztah mezi lisovací silou a lisovacím tlakem

V tabulkách číslo 6 až 10 jsou uvedeny rovnice pro vztah mezi drtící silou a lisovací silou a mezi drtící silou a lisovacím tlakem. Obě tyto rovnice mají stejnou hodnotu parametru q , tj. úseku na ose y . Rozdílná hodnota je pouze u směrnice přímky. Rozdíl mezi lisovací silou a lisovacím tlakem je pouze v tom, že lisovací tlak se rovná lisovací síle dělené plochou tablety v době lisování, to je πr^2 , kde r je poloměrem lisovacího trnu. Parametr q je v obou případech stejný. V případě lisovacího tlaku při vydělení směrnice hodnotou π^2 (to je 132,728) dostáváme hodnotu směrnice která se odlišuje od původní směrnice závislosti drtící síly na lisovací síle o řádově 10^{-4} %. Odchylka je v rozmezí od 0,0001290234 do 0,0002682379 %.

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

Tento vztah je řešen pouze pro lisovací síly a pouze u Avicelu 101, protože výpočty pro lisovací tlak a pro ostatní látky by byly velmi podobné. Získané výsledky rovnic jsou uvedené v tabulce číslo 1. Hodnoty radiální pevnosti, nebo objemové drtící síly byly vypočteny z hodnot drtící síly. Radiální pevnost se vypočte násobením drtící síly hodnotou přídatného členu $2/\pi Dh$, kde D je průměr tablety a h je výška tablety, a objemová drtící síla se vypočte násobením drtící síly hodnotou přídatného členu $4/\pi D^2 h$,

kde D je opět průměr a h je výška tablety. V obou případech se společně s lisovací silou nepatrně mění D ale výrazně se mění výška tablety. Při vzrůstu lisovací síly se násobí lineární hodnoty drtící síly s exponenciálními hodnotami výše uvedených vztahů. Teoreticky by pak závislosti radiální pevnosti resp. objemové drtící síly na lisovací síle měly mít exponenciální průběh. Tento exponenciální průběh však nebyl zjištěn, z toho důvodu, že hodnoty drtící síly byly násobeny veličinou, která má o 3 až 4 řády nižší hodnotu. Grafická závislost radiální pevnosti, objemové drtící síly, drtící síly a členů $2/\pi Dh$ a $4/\pi D^2 h$ na lisovací síle je uvedena v grafech číslo 2 až 5.

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

Hodnoty drtící síly a radiální pevnosti u jednotlivých plniv byly hodnoceny u vzorku tablet lisovaných lisovací silou 10 kN. V této práci byly hodnoceny 4 skupiny pomocných látek Vitacel, avicely, HPC a laktosa. Základem pro hodnocení byly hodnoty mikrokrystalické celulosy. Nejvyšší pevnost vykazovaly mikrokrystalické celulosy. Pevnost tablet byla nejvyšší u mikrokrystalických celulos, konkrétně u Avicelu 112. U Avicelu 101 byla hodnota radiální pevnosti nižší o 27,6 % než u Avicelu 112. Nejvyšší pevnost tablet lisovaných z mikrokrystalické celulosy je způsobena vznikem velkého množství vodíkových vazeb mezi řetězci. Ke vzniku těchto vazeb přispívá optimální poloha OH vazeb na řetězci. Rozhodující pro rozdíl mezi Avicel 101 a Avicel 112 není dána vlhkostí, ale velikostí částic. Avicel 101 má velikost částic 50 μm a Avicel 112 má velikost částic 100 μm . Při větší velikosti částic je vyšší i pevnost tablet. O 46,5 % nižší hodnota radiální pevnosti oproti radiální pevnosti Avicelu 112 byla zaznamenána u derivátu celulosy – HPC. Při porovnání MC, derivátu celulosy a nativní celulosy vyplývá, že nejnižší hodnoty pevnosti má nativní celulosa (radiální pevnost oproti Avicelu 112 snížena o 80,7 %). Je to dáno tím, že nativní celulosa má nejdelší řetězce a nejméně OH skupin, které se podílejí na tvorbě vazeb mezi řetězci. Nejnižší hodnoty pevnosti byly zaznamenány u laktosy. Oproti Avicelu 112 byla hodnota radiální pevnosti nižší o 84,9 %. Narozdíl od ostatních použitých látek je laktosa krystalickou látkou. Při lisování této látky vznikají vodíkové vazby jako u celulos, nebo škrobů. U laktosy však při lisování dochází také k drcení částic a vznikají tak poruchy ve struktuře tablety, které způsobují nízkou pevnost.

5.5. Hodnocení kinetiky drcení pomocí parametrů destrukčního procesu

Kinetika destrukčního procesu byla hodnocena několika parametry. Dráhou, drtící energií, hmotnostní drtící energií, drtící energií násobenou hodnotou přídatného členu $2/\pi Dh$, kde D je průměr a h je výška tablety, a objemovou drtící energií. Konstantní lisovací síla určená pro porovnávání jednotlivých typů látek byla určena pomocí tří metod. Viz tabulka číslo 11. Při metodě A byla určena lisovací síla při které byla drtící síla rovna 35 N, při metodě B lisovací síla při které byla radiální pevnost rovna 0,6 MPa a při metodě C lisovací síla při které byla objemová drtící síla rovna 0,1 mN/m³. Získané výsledky vlivu typu pomocných látek na příslušné destrukční charakteristice je uveden v tabulkách číslo 12 až 14 a na grafech číslo 6 až 10. Ze všech tří metod se zdá být metoda A nejméně standardní. Je to dáno především tím, že nízká hodnota pevnosti 35 N představuje z hodnocených kritérií nejnižší hodnotu pevnosti. U všech pomocných látek při této pevnosti nemusely být lisován dostatečně pevné výlisky. Proto pro další hodnocení se jeví jako optimální metoda B.

Základním hodnotícím parametrem je dráha. Tato se u měřených vzorků pohybovala v rozmezí od 0,063 do 0,490 mm. Teoreticky se dá předpokládat, že by měla existovat korelace mezi drtící energií a dráhou, jelikož drtící energie je násobkem dráhy a drtící síly, což je konstanta. Tomuto stavu vyhovují Vitacel, HPC a laktosa. U mikrokrystalických celulos byly zjištěny mírně zvýšené hodnoty drtící energie. Všemi třemi metodami byly získány stejné zákonitosti. Nejvyšší parametry destrukčního procesu byly u HPC, nižší pak u Avicelu 101 a Avicelu 112. Dále se parametry snižovaly u Vitacelu a laktosy.

6. Závěr

Z práce vyplývají tyto závěry:

1. U studovaných látek je lineární část křivek závislosti DS na LS v rozsahu do LS od 4 do 17,5 kN.
2. Rozdíl mezi rovnicemi vztahů DS na LS a DS na LT je v případě druhého vztahu dán velikostí hodnoty přídatného členu $1/\pi r^2$. Zjištěný rozdíl mezi teoretickým a vypočteným vztahem se pohybuje v rozmezí od 0,0001290234 do 0,0002682379 %.
3. Závislost drtící síly na lisovací síle má lineární charakter. Hodnota členu u radiální pevnosti a objemové drtící síly na lisovací síle má exponenciální průběh. Hodnoty přídatného členu $2/\pi Dh$ u radiální pevnosti a přídatného členu $4/\pi D^2 h$ u objemové drtící síly jsou o 3 až 4 řády nižší než hodnoty drtící síly. Z toho důvodu výrazně neovlivňují lineární charakter závislosti radiální pevnosti resp. závislosti objemové drtící síly na lisovací síle.
4. Drtící síla resp. radiální pevnost klesala u použitých látek v následujícím pořadí: Avicel 112, Avicel 101, HPC, Vitacel a laktosa.
5. Parametry kinetiky destrukce tablet klesají u použitých látek v tomto v pořadí HPC, Avicel 101, Avicel 112, Vitacel a laktosa.

7. Literatura

1. ROWE, R. C. et al.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. London, Pharmaceutical Press, 2006, s. 132-135
2. ROWE, R. C. et al.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. London, Pharmaceutical Press, 2006, s. 336-340
3. ROWE, R. C. et al.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. London, Pharmaceutical Press, 2006, s. 396-398
4. ROWE, R. C. et al.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. London, Pharmaceutical Press, 2006, s. 136-138
5. Český lékopis 2005, Praha, Grada Publishing a.s.. 2005, s. 271
6. ŘEHULA, M.: ústní sdělení, 2008
7. VAN MIER, J. G. M.: Framework for a generalised four-stage fracture model of cement-based materials. Engineering Fracture Mechanics, 2008, 75, s. 5072-5086
8. ALDERBORN, G., NYSTRÖM, CH.: Pharmaceutical powder compaction technology. New York, Marcel Dekker, Inc., 1995, s. 171-173
9. LEUENBERGER, H.: The compressibility and compactibility of powder systems. International Journal of Pharmaceutics, 1982, 12, s. 41-55
10. ŘEHULA, M.: Hodnocení mechanické odolnosti tablet ze záznamu síla-dráha. Farmaceutický obzor, 2007, 76, s. 303-305
11. LARHRIB, H., WELLS, J. I.: Polyethylene glycol and dicalcium phosphate mixtures: effect of tableting pressure. International Journal of Pharmaceutics, 1997, 159, s. 75-83
12. REES, J. E., RUE, P. J., RICHARDSON, S. C.: Work of failure measurements on formulated tablets. Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 1977, 29, s. 38
13. WILSON, K. E., POTTER, A.: Advantages of Impact Testing over Hardness Testing in Determining Physical Integrity of Tablets. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1998, 24(11), s. 1017-1024
14. ŘEHULA, M.: Hodnocení mechanické odolnosti tablet z mikrokystalické celulosy pomocí energetických parametrů. Česká a slovenská farmacie, 2007, 56, s. 284-287
15. REES, J. E., RUE, P. J.: Work required to cause failure of tablets in diametral compression. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1978, 4(2), s. 131-156

16. LARHRIB, H., WELLS, J. I.: Compression speed on polyethylene glycol and dicalcium phosphate tableted mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, 160, s. 197-206
17. PONTIER, C., CHAMPION, E., VIANA, M., CHULIA, D., BERNACHE-ASSOLANT, D.: Use of cycles of compression to characterize the behaviour of apatitic phosphate powders. *Journal of the European Ceramic Society*, 2002, 22, s. 1205-1216
18. NOKHODCHI, A., RUBINSTEIN, M. H., LARHRIB, H., GUYOT, J.C.: The effect of moisture on the properties of ibuprofen tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, 118, s. 191-197
19. ELAMIN, A. A., ALDERBORN, G., AHLNECK, C.: The effect of pre-compaction processing and storage conditions on powder and compaction properties of some crystalline materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 1994, 108, s. 213-224
20. LATE, S. G., YU, Y-Y., BANGA, A. K.: Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009, 365, s. 4-11
21. NUNTHANID, J., LAUNGTANA-ANAN, M., SRIAMORNSAK, P., LIMMATVAPIRAT, S., PUTTIPIPATKHACHORN, S., LIM, L. Y., KHOR, E.: Characterization of chitosan acetate as a binder for sustained release tablets. *Journal of Controlled Release*, 2004, 99, s. 15-26
22. MATTSON, S., NYSTRÖM, CH.: Evaluation of strength-enhancing factors of a ductile binder in direct compression of sodium bicarbonate and calcium carbonate powders. *European Journal of Pharmaceutical Science*, 2000, 10, s. 53-66
23. NAZZAL, S., ZAGHLOUL, A. A., KHAN M. A.: Effect of Extragranular Microcrystalline Cellulose. *Pharmaceutical Technology*, 2002, s. 86-98

8. Souhrn

Pevnost tablet je většinou hodnocena pomocí síly potřebné pro prasknutí tablety a radiální pevností. V této práci však byla použita metoda, kterou se při měření pevnosti tablet zaznamenává vedle drtící síly i dráha drtících čelistí. Ze záznamu síla dráha je poté možné vypočítat i energii potřebnou k rozdrčení tablet. Pomocí drtící síly, dráhy čelistí a drtící energie možné vypočítat i další parametry popisující vlastnosti tablet. V této práci byly pomocí drtící síly, objemové drtící síly, radiální pevnosti, drtící energie, objemové drtící energie a hmotnostní drtící energie, hodnoceny tablety lisované z nativní celulosy, mikrokrystalických celulos, hydroxypropylcelulosy a laktosy.

Z výsledků práce vyplývá, že radiální pevnost klesala u pomocných látek v pořadí mikrokrystalická celulosa Avicel PH-112, mikrokrystalická celulosa Avicel PH-101, hydroxypropylcelulosa, nativní celulosa a laktosa, a dále že kinetické parametry klesaly v pořadí hydroxypropylcelulosa, mikrokrystalická celulosa Avicel PH-101, mikrokrystalická celulosa Avicel PH-112, nativní celulosa a nejnižší byly u laktosy.

Summary

Mechanical resistance of tablets is usually described by crushing force, or by tensile strength. Method used in this thesis records crushing force and path of crushing. This force-path record can be used to calculate crushing energy. Crushing force, crushing path and crushing energy can be used to calculate other parameters that characterize tablet properties. This thesis uses crushing force, volume crushing force, tensile strength, crushing energy, volume crushing energy and crushing energy related to tablet weight to describe tablets compressed of powdered cellulose, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose and lactose monohydrate.

Results of this thesis shows descent of tensile strength in this order: microcrystalline cellulose Avicel PH-112, microcrystalline cellulose Avicel PH-101, hydroxypropylcellulose, powdered cellulose and lactose monohydrate. Kinetic characteristics of tablets descent in this order: hydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose Avicel PH-101, microcrystalline cellulose Avicel PH-112, powdered cellulose and lactose monohydrate.