

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**



**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE**

**Rigorózní práce**

**DEFORMAČNÍ INDEX U TABLET Z LAKTÓZY A MANNITOLU**

**Hradec Králové 2006**

**Mgr. Kamila Neckářová**

Děkuji panu Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, Csc. za odborné vedení a pomoc při vypracování rigorózní práce. Dále bych ráda poděkovala paní Lence Svobodové za ochotu a pomoc při měření experimentální části této práce.

# OBSAH

<b>1. ÚVOD</b>	5
<b>2. TEORETICKÁ ČÁST</b>	6
2.1. Laktóza	6
2.1.1. Charakterizace laktózy	6
2.1.2. Vlastnosti laktózy	7
2.1.3. Výroba laktózy	8
2.1.4. Inkompability laktózy	9
2.1.5. Nežádoucí účinky laktózy	9
2.1.6. Použití laktózy	10
2.1.7. Druhy laktózy	11
2.2. Mannitol	14
2.2.1. Charakterizace a vlastnosti mannitolu	14
2.2.2. Výroba mannitolu	15
2.2.3. Mechanické vlastnosti mannitolu	15
2.3. Lisovací proces z pohledu energetické bilance	17
2.3.1. Teorie vzniku tablety	17
2.3.2. Energie lisování	19
2.4. Mechanická odolnost tablet	22
2.5. Úkol práce	24
<b>3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b>	25
3.1. Použité suroviny	25
3.2. Použité přístroje a zařízení	26
3.3. Příprava tablet	27
3.3.1. Určení optimální lisovací síly pro radiální pevnost tablet 0,5 MPa	27
3.3.2. Lisování tablet při optimální lisovací síle	28
3.4. Stanovení mechanické odolnosti tablet	31
3.5. Výpočet parametrů mechanické odolnosti a deformačního indexu	34
<b>4. TABULKY</b>	36
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům	36
4.2. Tabulky	38
4.3. Grafy	42

<b>5. DISKUSE</b>	55
<b>6. ZÁVĚR</b>	58
<b>7. LITERATURA</b>	59

# 1. ÚVOD

Nejčastěji používanou lékovou formou jsou tablety. Jsou to tuhé mechanicky pevné přípravky s obsahem jedné nebo několika léčivých látek.

Jako každá léková forma musí tablety splňovat jakostní kritéria. Mezi tato kritéria patří mimo jiné i mechanická odolnost, která pomáhá tabletám snést namáhání při balení, transportu a skladování. Ke stanovení mechanické odolnosti patří zejména zkoušky měření povrchové tvrdosti tablet, zkoušky na lámavost (oděr) tablet a zkoušky na pevnost tablet.

Při poslední uvedené zkoušce se tableta vkládá mezi dva trny. Při stanovení se měří síla, při které dojde k prasknutí tablety. Tato drtící síla se vyjadřuje v newtonech. Tento způsob hodnocení pevnosti je běžný ve farmaceutickém průmyslu. Toto hodnocení má zásadní nevýhodu a tou je, že nebere ohled na průměr a výšku tablety. Z daného pohledu je výhodnější hodnotit mechanickou odolnost tablet pomocí radiální pevnosti. Jednotkou radiální pevnosti jsou megapascaly a tato veličina vyjadřuje mechanickou odolnost, která bere v úvahu průměr a výšku tablet. Jak drtící síla, tak i radiální pevnost nám pouze vyjadřují sílu nebo tlak, kdy došlo k prasknutí tablety. Nepodávají ovšem žádnou informaci o tom, co se děje s tabletou do doby prasknutí tablety. Za tímto účelem byla vyvinuta metoda, při které se hodnotí záznam síla-dráha u drtícího procesu. Při tomto hodnocení se vedle drtící síly hodnotí i dráha pohybu trnu a plocha pod uvedenou křivkou, která vyjadřuje energii drcení. V obecné rovině velikost této plochy vyjadřuje odolnost tablety proti mechanickému namáhání do doby prasknutí tablety.

V předkládané práci bylo pomocí této metody hodnoceno sedm plniv.

## 2. TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1. Laktóza

#### 2.1.1. Charakterizace laktózy:<sup>1</sup>

Latinský název: Lactosum monohydricum

Lactosum anhydricum

Synonymum: Saccharum lactis

Chemický název, CAS: *O*- $\beta$ -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glukopyranosa anhydrát  
[63-42-3]

*O*- $\beta$ -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glukopyranosa monohdrát  
[64044-51-5]

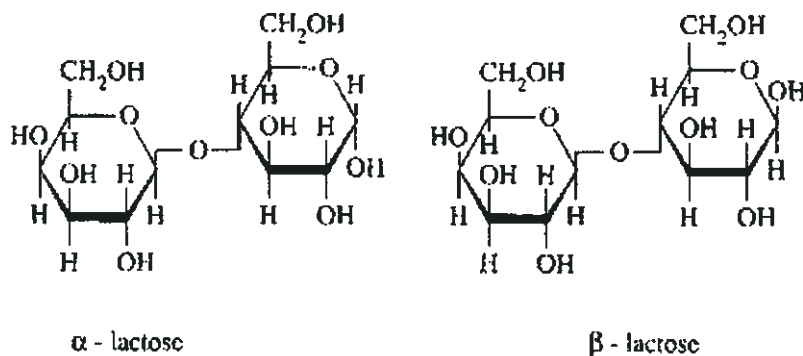
Empirický vzorec:  $C_{12}H_{22}O_{11}$

Molek. hmotnost: 342.30 (anhydrát)

$C_{12}H_{22}O_{11}$

360.31 (monohdrát)

Strukturní vzorec:



Obr. 1: Strukturní vzorec laktózy

### 2.1.2. Vlastnosti laktózy

Laktóza je téměř inertní disacharid tvořený D-glukózou a D-galaktózou. Je obsažena v mléce většiny savců. Je to bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. Je snadno, ale pomalu rozpustná ve vodě, prakticky nerozpustná v lihu 96%.<sup>2,3</sup> V porovnání se sacharózou je laktóza mnohem méně rozpustná. Laktóza je bez zápachu a má slabě nasládlou chuť. Stupeň sladkosti činí přibližně 15% sladivosti sacharózy.

Laktóza existuje ve dvou izomerních formách, kterými jsou  $\alpha$ -laktóza a  $\beta$ -laktóza a může být v krystalické nebo amorfní podobě. Krystalická  $\alpha$ -laktóza se vyskytuje jako monohydrát nebo anhydrát. Krystalická  $\beta$ -laktóza existuje pouze v bezvodé formě. Čistá amorfní laktóza se komerčně nevyužívá.

Teplota přeměny pro přechod z  $\alpha$ -laktózy na  $\beta$ -laktózu je 93,5°C, to znamená, že při krystalizaci nad uvedenou teplotu se utvoří bohatší  $\beta$ -forma. Tento rozdílný energetický obsah vysvětluje řadu dalších odlišných vlastností např. rozpustnost. V porovnání se sacharózou je laktóza mnohem méně rozpustná a rovněž méně hygroskopická. Na vzduchu je monohydrát laktózy stabilní a není ovlivňován vlhkostí při pokojové teplotě. Naproti tomu amorfní forma může být vlhkostí ovlivněna a konvertována na monohydrát a to v závislosti na charakteru sušení.

Anhydrát laktózy obsahuje méně jak 1% vlhkosti, u monohydrátu se obsah vlhkosti pohybuje od 4,5% do 5,5% krystalické vody.<sup>1</sup>

Sypný úhel: 31-47° podle velikosti částic

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

1,589g/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>

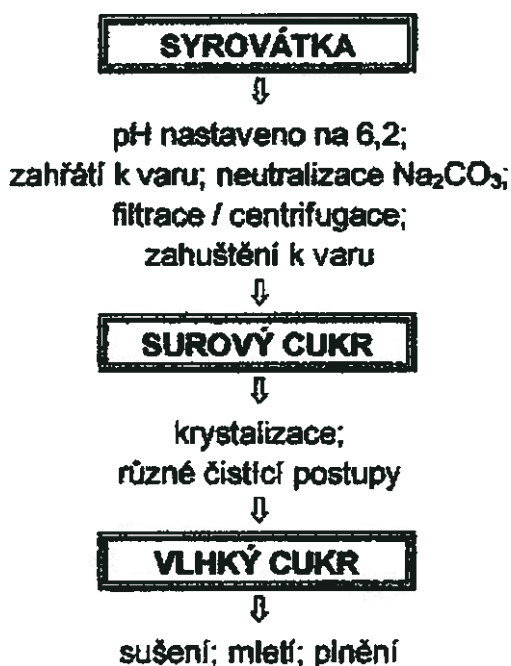
Skutečná hustota: 1,552 g/cm<sup>3</sup>

### 2.1.3. Výroba laktózy

Pro průmyslové účely se laktóza získává ze syrovátky kravského mléka po odpaření mléčného tuku a kaseinu. Kravské mléko obsahuje 4,5-5,2% laktózy, což představuje asi 38% sušiny. Následným zahuštěním, částečným odpařením a krystalizací je získán surový cukr, který představuje monohydrát  $\alpha$ -laktózy. Farmaceuticky používané druhy laktózy jsou následně přečištěny rekrystalizací. V závislosti na teplotě krystalizace se získávají odlišné typy laktózy.  $\alpha$ -laktóza je vyráběna krystalizací z koncentrovaného roztoku pod teplotou 93,5 °C, zatímco  $\beta$ -laktóza krystalizuje z roztoku nad touto teplotou.

Komerčně dostupná  $\beta$ -laktóza obvykle obsahuje 70%  $\beta$ -formy a 30%  $\alpha$ -formy.  $\alpha$ -laktóza se používá jako monohydrát, ale existují také formy bezvodé, které mohou být hygroskopické. Pro přípravu těchto nestabilních hygroskopických forem je nutno použít speciální metody sušení.

Monohydrát  $\alpha$ -laktózy je dále zpracováván buď dehydratací do formy bezvodé laktózy, rozprašováním do fluidně sušené formy, či granulací do aglomerované formy laktózy. Tyto druhy laktózy jsou k dispozici s odlišnými fyzikálními vlastnostmi, jako je velikostní distribuce částic nebo sypnost.<sup>4</sup>



Obr. 2: Výroba laktózy



#### 2.1.4. Inkompatibility laktózy

Mezi laktózou a sloučeninami s primární aminoskupinou se vyskytuje Maillardův typ kondenzační reakce, který se projevuje hnědavým zbarvením produktu. Tato reakce se vyskytuje u amorfních forem mnohem častěji než u forem krystalických. Tato reakce je katalyzována zásadami, a tudíž použití alkalických mazadel tento proces urychluje. Někdy se u laktózy může vyvinout žlutohnědé zbarvení i v nepřítomnosti aminů, především u velmi rychle sprejově sušeného materiálu, pravděpodobně kvůli tvorbě 5-hydroxymethyl-2-furfuralu.

Laktóza vykazuje inkompatibilitu s aminokyselinami, aminofilinem a amfetaminem.<sup>1</sup>

#### 2.1.5. Nežádoucí účinky laktózy

Nežádoucím účinkem u laktózy je *laktózová intolerance*, která se vyskytuje u osob z deficitem střevního enzymu laktázy. Následkem tohoto deficitu není laktóza trávená a tento stav se projevuje klinickými symptomy, které zahrnují abdominální křeče, průjmy, distenze a flatulenci. Tyto symptomy jsou způsobeny osmotickým efektem neabsorbované laktózy, která zvětšuje množství vody a sodíku ve střevě. Neabsorbovaná laktóza je poté v tlustém střevě fermentována pomocí střevní flóry, která produkuje plyny, jež následně zapříčiňují abdominální distenzi a diskomfort.

Při narození je enzymu laktázy u novorozenců dostatek, ale toto množství velmi rychle klesá. Malabsorpce laktózy se objevuje ve věku 4-8 let.

Test laktózové intolerance je založen na měření hladiny glukózy v krvi a na množství značeného vodíku ve vydechovaném vzduchu. Vzhledem k tomu, že základem testu je příjem 50g laktózy, je jeho užitečnost diskutabilní. Přibližně u 10-20% osob, které netolerují laktózu, byly prokázány symptomy intolerance již po příjmu 3-5g laktózy.

Nižší dávky laktózy způsobují méně nežádoucích účinků, a když je navíc přijímána s ostatní potravou, její tolerance se zvyšuje. Důvodem je, že v populaci existuje podstatná část jedinců s laktózovou malabsorpcí, která může trávit normální množství laktózy bez rozvoje významnějších nežádoucích účinků.

Ačkoliv množství přijaté laktózy jako pomocné látky v perorálních lékových formách je menší než při konzumaci příslušné potravy, byly hlášeny případy léky navozeného průjmu z důvodu laktózové intolerance.<sup>1</sup>

### 2.1.6. Použití laktózy

Ve farmaceutické technologii nachází laktóza velmi široké uplatnění jako pomocná látka a to především v oblasti tuhých lékových forem. Používá se jako plnivo nebo diluent u tablet.<sup>5,6</sup> Lze ji využít jak při vlhké granulaci,<sup>7</sup> tak při přímém lisování.<sup>8</sup> Používá se jako bezvodá, hydrát nebo aglomerovaná. Aglomerovaná laktóza má lepší tokové a pojivové vlastnosti, protože aglomeráty mají kulovitý tvar. V kombinaci s mikrokrytalickou celulórou je vhodná pro přímé lisování.<sup>9</sup>

Ve styku s mnoha léčivy je velmi stálá, tablety z mléčného cukru se dobře rozpadají a léčivo se rychle uvolňuje.<sup>1</sup>

Dále se laktóza používá jako nosič u lyofilizovaných lékových forem, u retardovaných přípravků,<sup>10</sup> u aerodisperzí určených k inhalaci (Symbicort).<sup>11</sup> Sterilizovaná laktóza se dále využívá jako základ pro antibiotické zasypy,<sup>12</sup> pro vakcíny<sup>13</sup> a samozřejmě jako přísada do kojenecké výživy.

Různé druhy laktózy vykazují odlišné fyzikální vlastnosti, což umožňuje výběr nejvhodnějšího materiálu pro konkrétní použití. Například jemnější druhy se používají pro vlhkou granulaci, neboť umožňují lepší smísení s jinými složkami receptury a tím efektivnější využití pojiva.

Volba konkrétního druhu laktózy závisí na typu lékové formy, která má být vyrobena.

Přímo lisovatelné druhy umožňují výrobu tablet obsahující malé množství léčivé látky bez předchozí granulace. Oproti krystalické a práškové laktóze se tento druh vyznačuje lepší sypností i lisovatelností a je tvořen sprejově sušenými laktózami, které obsahují speciálně připravený monohdrát  $\alpha$ -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.

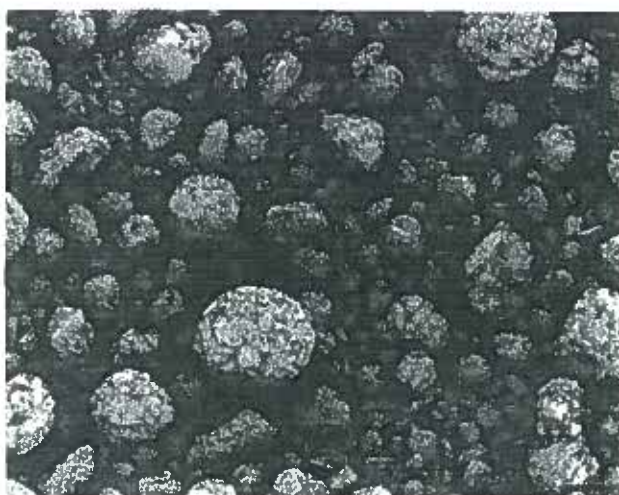
Přímo lisovatelné druhy se rovněž mohou kombinovat s mikrokrystalickou celulózą nebo škrobem, což často vyžaduje přítomnost mazadla, například stearanu hořečnatého. Použití přímo lisovatelných druhů laktózy dodává tabletám vyšší pevnost než v případě standartní laktózy. Nejčastější koncentrace laktózy v těchto recepturách je 65-85 %.<sup>1</sup>

### 2.1.7. Druhy laktózy

Laktóza je komerčně k dispozici o různé průměrné velikosti částic od 30-600 $\mu$ m. Nejnámější druhy laktóz:

#### *Super-tab*

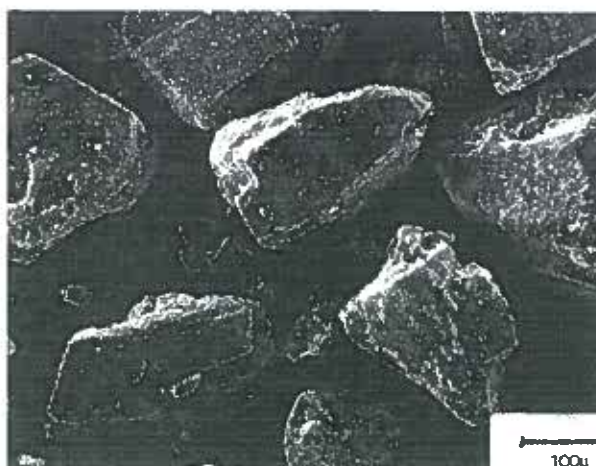
Super-tab je fluidně sušený monohydrát laktózy, který je speciálně vyrobený pro přímé lisování. Je vhodný pro léčiva, která se obtížně lisují. Obvykle se používá v koncentraci asi 15%. Velmi vhodná je jeho kombinace s Avicelm v závislosti na fyzikálních a fyzikálně-chemických vlastnostech léčiv. Super-tab a jiné obdobné druhy získané rozprašováním sušeného monohydrátu laktózy obsahují přibližně 10-20% amorfni laktózy a 80-90% monohydrátu laktózy.<sup>1</sup>



Obr. 3: *Super-tab*

### ***Monohdrát $\alpha$ -laktózy***

Obvykle se toto plnivo používá v práškové formě pro výrobu tablet cestou vlhké granulace. Z důvodu dobré sypanosti mohou být pro přímé lisování použity hrubé pravidelné nebo odsítované frakce monohdrátu  $\alpha$ -laktózy.<sup>14</sup> Monohdrát  $\alpha$ -laktózy obsahuje jednu molekulu vody, což odpovídá 5% krystalické vody. Ve srovnání s ostatními plnivy-pojivy má poměrně slabé pojivové vlastnosti. V praxi se monohdrát  $\alpha$ -laktózy velmi často používá v kombinaci s mikrokrystalickou celulózą, což zkracuje dobu rozpadu a zvětšuje pevnost tablet.



*Obr. 4: Monohdrát laktózy*

### ***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, a proto je běžná jeho kombinace s Avicalem.<sup>1</sup>

### ***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 tvoří anhydrát  $\alpha$ -laktózy. Obsah vody je

menší než 0,5%. Anhydrát  $\beta$ -laktózy je určen pro přímé lisování a není hyroskopický, takže je ideální pomocnou látkou pro léčiva citlivá na vlhkost.<sup>15</sup>

### ***Aglomerovaná laktóza***

Granulací monohydrátu  $\alpha$ -laktózy se zlepšuje jeho lisovatelnost a sypnost. Obchodní značka pro tuto aglomerovanou laktózu je *tablettosa* a byla vyvinuta speciálně pro přímé lisování. Je téměř zcela tvořena agregovanými krystali  $\alpha$ -laktózy monohydrátu a neobsahuje amorfni laktózu. U tohoto druhu laktózy je ideálně využito spojení dobré sypnosti hrubozrnné a dobré lisovatelnosti jemně mleté laktózy. Při přímém lisování je používána s kombinací s Avicalem.<sup>16</sup>

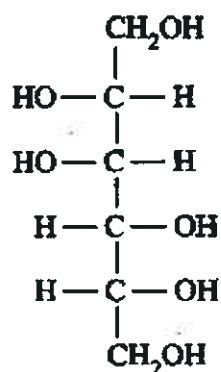
## 2.2. Mannitol

Synonymum: D-Mannitol

Chemický název, CAS číslo: D-Mannitol [69-65-8]

Empirický vzorec:  $C_6H_{14}O_6$

Strukturní vzorec:



obr. 5: Mannitol

Molekulová hmotnost: 182,17

### 2.2.1. Charakterizace a vlastnosti mannitolu

Mannitol je hexahydričkový polyalkohol odvozený od mannózy a je isomerem sorbitolu.<sup>17</sup>

Počítáno na bezvodou látku obsahuje 98,0 % až 102,0 % sloučeniny  $C_6H_{14}O_6$ . Je to bílý nebo téměř bílý krystalický prášek a může existovat i ve formě sypkých granulí.<sup>18</sup> Snadno se rozpouští ve vodě, velmi těžce se rozpouští v lihu 96%. Vykazuje polymorfismus. Má sladkou chuť přibližně jako glukóza a poloviční sladivost sacharózy. Vyvolává chladivý pocit v ústech. Mikroskopicky jde o orthorhombické jehly, které vznikají při krystalizaci z alkoholu.

Mannitol je široce používán ve farmaceutických recepturách a potravinářských produktech. Ve farmaceutických preparátech se primárně používá jako plnivo při výrobě tablet. Jeho výhodou je, že se jedná o nehygroskopickou látku a může se tudíž kombinovat

s látkami citlivými na vlhkost. Uplatňuje se při vlhké granulaci nebo při přímém lisování jako granulát nebo ve sprejově sušené formě. Uplatňuje se také jako pomocná látka při výrobě žvýkacích tablet, jako plastifikátor měkkých želatinových tobolek a jako součást tablet s pozvolným uvolňováním.<sup>17</sup> Pro svou osmotickou aktivitu se v terapii používá jako osmotické laxativum a diuretikum, ke snížení nitrolebního i nitroočního tlaku a dále k diagnostickým testům funkce ledvin.<sup>19</sup>

Je stabilní v suchém stavu a ve vodném roztoku. Jeho roztoky, které jsou 20%w/w a koncentrovanější mohou být vysráženy chloridem draselným nebo sodným.

Rozdíl mezi mannitolem a sorbitolem je v planární orientaci hydroxylové skupiny na druhém uhlíkovém atomu. Každý z isomerů je charakterizován individuálními vlastnostmi a jednou z nejvýraznějších je vztah k vlhkosti. Sorbitol je hygroskopický, zatímco mannitol vlhkosti odolává.

### **2.2.2. Výroba mannitolu**

Mannitol se získává z usušené mízy z manny a jiných přírodních šťáv extrakcí pomocí alkoholu nebo jiného specifického rozpouštědla za zvýšené teploty. V průmyslu se získává katalytickou nebo elektrolytickou redukcí monosacharidu. Granulovaný mannitol je dobře sypký a přidává se k jiným materiálům z důvodu zlepšení jejich tokových vlastností. Obvykle nemůže být použit při koncentraci jiných materiálů převyšujících 25% jejich hmotnosti. Doporučené zvlhčovadlo je stearan vápenatý 1%w/w nebo stearan hořečnatý 1-2%w/w. Vhodné pojivo pro přípravu granulátu z práškového mannitolu je želatína, methylcelulóza, škrob, povidon a sorbitol.<sup>17</sup>

### **2.2.3. Mechanické vlastnosti mannitolu**

Pro výrobu tablet přímým lisováním nelze použít neupravený mannitol kvůli slabé tekutosti a vazebným schopnostem. Díky vysoké stabilitě mannitolu při vyšší teplotě se může přímo lisovatelný mannitol připravit sušením taveniny mannitolu v rozprašovací sušárně.<sup>20</sup>



Byly zjištěny čtyři polymorfní formy mannitolu  $\alpha$ -forma,  $\beta$ -forma,  $\delta$ -forma a neidentifikovatelná forma. Nejlepší lisovatelnost vykazuje  $\alpha$ -forma. Při napětí v tlaku nebyly pozorovány žádné polymorfní změny. Bylo zjištěno, že lisovatelnost mannitolu je výrazně ovlivňována tvarem částic, a proto je k tomuto účelu nejvhodnější granulovaný prášek. Pearlitol je granulovaný mannitol s výbornými tokovými a lisovatelnými vlastnostmi. Používá se ve třech průměrných velikostech. Okolo 250 $\mu\text{m}$ , 360 $\mu\text{m}$  a 520 $\mu\text{m}$ .<sup>17</sup>



## 2.3. Lisovací proces z pohledu energetické bilance

### 2.3.1. Teorie vzniku tablety

Základním procesem výroby tablet je tvarování lisováním. Při lisování tablet se využívá schopnosti diskrétních, volně nasypných práškovitých částic látek zhušťovat se působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru.

Lisovatelnost je složitá vlastnost sypkého materiálu, kterou lze vysvětlit plastickou deformací, zvýšenou adhezí styčných ploch a vzájemným vklíněním částic. Všechny tyto pochody probíhají v materiálu při působení lisovací síly.

#### Lisovatelnost tabletovin ovlivňuje:

a) *Tvar krystalů*

Pravidelný tvar krystalů je pro lisování příznivý. Dobře lisovatelné látky patří do soustavy kubické, zatímco látky, které se lisují hůře patří do soustavy jednoklonné a kosočtverečné.

b) *Velikost částic a zrn*

Optimum pro vytvoření tablety leží v rozmezí 0,25-0,30mm, obsah prachu by neměl převýšit 5-10%. Obecně tabletovina s malým zrnem má pro vytvoření tablet lepší předpoklady.

c) *Pórovitost*

Příliš porézní granulát s velkým obsahem vzduchu se lisuje obtížně. Pro vylisování tablety by však určitá část pórů měla být zachována z důvodu dobrého rozpadu tablety.

d) *Teplota tání*

Materiály s nižší teplotou tání se plasticky deformují při relativně nízkých tlacích a často se lepí na matrice a trny. K materiálům, které tají pod 75°C se přidávají plniva, která jejich teplotu tání zvyšují.

e) *Vlhkost*

Určitý obsah vlhkosti v tabletovině je nezbytným předpokladem lisovatelnosti. Významným regulátorem vlhkosti je škrob.

## Tvarování tablet probíhá ve čtyřech základních stádiích:

### 1. *Počáteční stádium*

Tabletovina je volně nasypána do matrice, horní trn je v kontaktu s povrchem tabletoviny v matrici.

### 2. *Stádium zhutnění*

V tomto stádiu dochází ke změnám v prostorovém uspořádání částic. Díky počátečnímu působení lisovací síly se vyplňuje interpartikulární prostor mezi částicemi a zmenšuje se vzdálenost mezi nimi. Během této fáze lisování většinou nevznikají pouhým vyplněním interpartikulárních prostor výlisky s potřebnou pevností. Pouze u velmi dobře lisovatelných systémů, které se označují jako kohezivní, může toto stádium vést ke vzniku soudružných výlisků, které však nemají potřebnou pevnost.

### 3. *Stádium elastické deformace*

Toto stádium se též nazývá stádiem vratné deformace. Po vyplnění interpartikulárních prostor už částice nemohou dále ustupovat působící síle, mohou se zmenšovat jen intrapartikulární prostory, výlisek se dále zhušťuje a vzniká v něm napětí úměrné lisovatelnosti dané látky. Atomy, ionty a molekuly uspořádané za normálních podmínek tak, že jejich přitažlivé a odpudivé síly jsou v rovnováze, získávají potenciální energii, až do určité hodnoty napětí po tzv. hranici elasticity, označovanou též jako *mez toku*. Pokud se v této fázi působení síly přeruší, vrátí se částice k původnímu uspořádání. Závislost zatěžování a odlehčování materiálu je lineární.<sup>21</sup> U homogenních izotropních tuhých látek je stádium elastické deformace vyjádřeno *Hookovým zákonem*, kde platí, že zatížení je úměrné odlehčení. Konstanta úměrnosti se označuje jako materiálová konstanta, tzv. *Youngův modul pružnosti*.<sup>22</sup>

$$\sigma = E \cdot \varepsilon$$

$\sigma$ ..... napětí [ $N.m^{-2}$ ]

$E$ ..... konstanta úměrnosti – materiálová konstanta, tzv. *Youngův modul pružnosti*

$\varepsilon$ ..... relativní délka prodloužení

Zajímavá je spojitost elastické deformace s akumulací elastické energie, která byla pozorována při studii lisování tablet ze sorbitolu. Množství této naakumulované elastické energie se zvyšuje s lisovací rychlostí a je předpokládáno, že toto množství energie je hnací silou pro porozitární změny tablet po jejich vylisování. Přitažlivost mezi částicemi způsobuje odolnost proti porozitě a je definována jako porozní kapacita.<sup>23</sup>

#### 4. *Stádium plastické deformace*

Toto stádium charakterizují trvalé změny a fixace tvaru tablety. Nastává po překonání hranice elasticity, když atomy, ionty a molekuly opouštějí svoje původní uspořádání a tabletovina se stává plastickou a tvárnou. Plastická deformace bývá často doprovázena i drcením částic a vytváří se nové mezipovrchy. Přestává zde platit Hookův zákon, deformace je již trvalá. Dodaná práce se spotřebovává na vyvolání změn krystalové mřížky, na vytvoření nových mezipovrchů rozdrcených částic a projevuje se i zvýšením teploty.

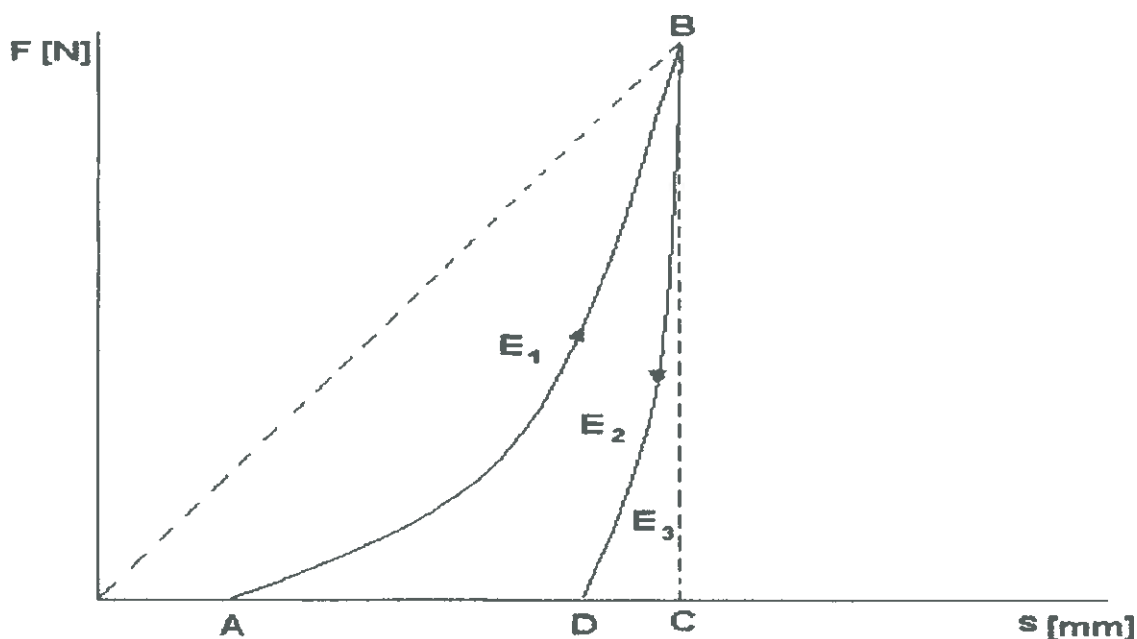
Stádia procesů lisování jsou teoretická, protože farmaceutické materiály, které se lisují, nejsou jednotné, většinou se jedná o směsi několika léčiv a pomocných látek. Různorodost materiálů způsobuje, že jednotlivé částice se při působení tlaku chovají různě. Některé se vůbec nedeformují, jen se v prostoru účelně uspořádají, jiné se deformují jen elasticky, další se drtí, vytvářejí nové mezipovrchy a deformují se i plasticky. Odchytky od teoretického průběhu lisování vznikají i tím, že na materiál nepůsobí jen síla přenášená trny, ale i interpartikulární tření částic i tření na stěně matrice, a proto namáhání lisovaného materiálu je v různých částech sloupce odlišné.<sup>21</sup>

### 2.3.2. **Energie lisování**

Práci při lisování vyjadřuje závislost mezi dráhou horního trnu a jeho lisovací silou. Záznam *síla-dráha*, kterým se tato závislost označuje, se využívá ke studiu průběhu lisovacího procesu. Je zde porovnávána vložená energie s lisovatelností tabletoviny.<sup>24</sup>

Hodnocení lisovatelnosti ze záznamu síla-dráha je výhodné, protože je podchycena jak plastická, tak i elastická složka deformace tím, že celý lisovací cyklus je snímán kontinuálně.<sup>25</sup>

Teoreticky lze průběh závislosti síla-dráha vyjádřit křivkou spojující body **A-B-C**. Při vstupu horního lisovacího trnu do matrice tlak, jež působí na tabletovinu, plynule vzrůstá, po dosažení maxima, po vytvoření výlisku, rychle klesá k výchozí hodnotě. Skutečný experimentálně zjištěný průběh je však odlišný a vyjadřuje ho křivka **A-B-D**. Odchylka vzniká tím, že část práce vynaložené při lisování, se vrátí lisovacímu trnu a projeví se i tření na stěnách matrice. Část práce, která se vrací hornímu lisovacímu trnu, závisí na expanzi výlisku, podmíněné vlastnostmi lisovaného materiálu. Křivku vyjadřující práci lisování lze použít k posouzení lisovatelnosti tabletoviny a na určení optimálního lisovacího tlaku. Čím větší je odchylka experimentálně zjištěné křivky od teoretického průběhu, tím horší je lisovatelnost dané tabletoviny.<sup>21</sup>



Obr. 6: Závislost dráhy na lisovací síle (záznam síla-dráha)

Na obrázku plná čára vyjadřuje originální záznam a čárkovaně jsou vyznačeny pomocné linie. Plocha vymezená vzestupnou větví záznamu a pomocnou přímkou, jež vznikne spojením bodu **A** (okamžik, kdy se horní trn dotkne tabletoviny v matrici) a bodu **B** (maximální dosažená lisovací síla) se konvenčně označuje  $E_1$ . Jedná se o tzv. energii předlisování tablet, která je při lisování vynaložena na tření mezi částicemi a jejich přeskupení.

Plocha **A-B-D** mezi vzestupnou a sestupnou větví záznamu se označuje jako  $E_2$  a odpovídá energii, jež se spotřebuje na vlastní tvorbu tablety. Vyjadřuje plastickou energii akumulovanou v tabletě.

Plocha **D-B-C**, která je ohraničena sestupnou větví záznamu a kolmicí z bodu **B** představuje energii  $E_3$  akumulovanou po dobu lisování tabletou, která se zpětně při poklesu tlaku předává lisovacímu trnu. Jedná se o energii vynaloženou na elastickou deformaci.

Součet všech tří jednotlivých uvedených energií  $E_1 + E_2 + E_3$  dává energii  $E_{max}$ , tedy celkovou energii vynaloženou během celého lisování.<sup>25</sup>

Parametry lisování se zjišťují na excentrické nebo rotační tabletovače. Ve studii, která porovnávala výsledky získané z obou těchto tabletovacích lisů, byly zjištěny odlišnosti v získaných parametrech. Jak výstředníkový tak i rotorový lis vykazují rozdíly nejen v poznacích týkajících se lisovatelnosti jednotlivých látek, ale i v ekonomických charakteristikách tabletovacích lisů.<sup>26</sup>

Význam energií lisování:

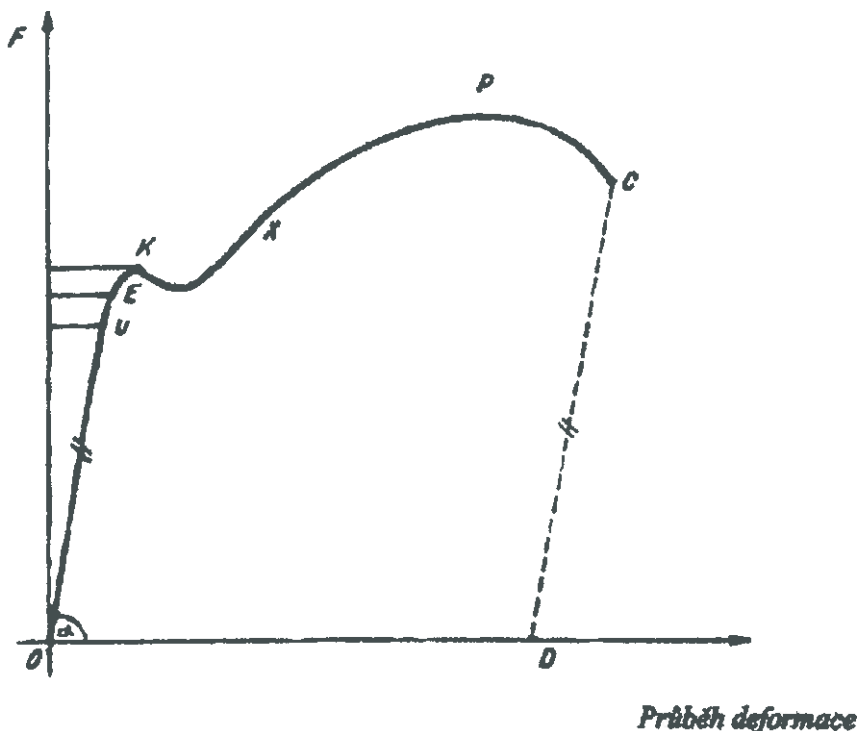
- výběr složení tabletoviny na základě porovnání energií lisovacího procesu<sup>27</sup>
- zjištění vztahu mezi plasticitou a elasticitou materiálu<sup>28</sup>
- z tvaru křivky, a to především v oblasti maxima síly, k předurčení lisovacích vlastností farmaceutických látek<sup>29</sup>

## 2.4. Mechanická odolnost tablet

Mechanika je součástí fyziky, která se zabývá stanovováním některých veličin v tělesech, které se nazývají mechanické. Mezi nejvýznamnější mechanické veličiny řadíme např. rychlost, zrychlení, tlak a deformace těles. Podoborem mechaniky je elastomechanika, pružnost a pevnost, neboli mechanika poddajných těles.

Prachy jsou považovány za čtvrté skupenství spolu s kapalinami, plyny a pevnými látkami. Při lisování vykazují prachy podobné vlastnosti jako ostatní skupenství, kterými jsou elastická deformace, plastická deformace a lom (destrukce) vzorku. Výše uvedené jevy jsou rozhodující pro pochopení lisování tablet. Při působení síly na vzorek dochází postupně k elastické, plastické deformaci a pak teprve k destrukci tablety.

Zjišťování mechanické pevnosti tablet se provádí po jejich vylisování, např. na přístroji T1-FRO 50. Získané hodnoty jsou zaznamenávány počítačem, který je dále zpracovává. Výsledkem měření mechanické odolnosti je graf s lineárním průběhem. Z grafu je možné získat několik parametrů, které charakterizují průběh drcení a vlastnosti tablet. Průběh drcení je zaznamenán na následující obrázku.<sup>30</sup>



obr. 7.: Obecné schéma deformace tuhých látek

Z grafu lze získat následující údaje:

- dráha  $D$  na ose  $x$  [mm]
- maximální hodnota drtící síly  $F$  [N] na ose  $y$
- směrnice křivky  $k$  ve stoupajícím úseku, tzv. Youngův modul pružnosti

Jestliže na tabletu působí síla a tableta mění tvar, pak síla koná práci. Nazývá se práce

deformační, protože je tato práce spotřebována na změnu tvaru. Celá tato deformační práce  $A$  je dána plochou pod křivkou (trojúhelníku  $OCD$ ) a je součtem elementárních prací.<sup>31</sup>

$$A = \sum F \cdot \Delta l \quad [\text{N} \cdot \text{m}]$$

## 2.5. Úkol práce

V rámci studia destrukce tablet byl hlavní úkol této práce rozčleněn na tyto dílčí problémy:

1. Zjištění vlivu typu plniva na parametr lisovacího  $E_2$
2. Zjištění vlivu typu plniva na parametr  $D$  drtícího procesu
3. Zjištění vztahu mezi parametry  $DE$  a  $D$
4. Zjištění vztahu mezi parametry  $E_2$  a  $DE$
5. Zjištění typu plniva na parametr  $DI$



## 3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 3.1. Použité suroviny

#### **Avicel PH-102**

Výrobce: FVC Corporation, Europe N. V., Brussels, Belgium

Č. šarže: 40144

#### **Lactose anhydr.**

Výrobce: Meggle, Megglestrace 6-12, Wasserburg, Germany

Č. šarže: 10180995

#### **Neosorb P 20/60-Sorbitol**

Výrobce: Pharm. facul, Services Techniques et Laboratoires, F-62080, Lestrem

Č. šarže: 746060

#### **Pearlitol 100SD-Mannitol**

Výrobce: Pharm. facul, Services Techniques et Laboratoires, F-62080, Lestrem

Č. šarže: 746065

#### **Pearlitol 200SD-Mannitol**

Výrobce: Pharm. facul, Services Techniques et Laboratoires, F-62080, Lestrem

Č.šarže: 746064

#### **Starlac®**

Výrobce: Meggle, Megglestrace 6-12, Wasserburg, Germany

Č. šarže: 0242

#### **Tablettose® 70**

Výrobce: Meggle, Megglestrace 6-12, Wasserburg, Germany

Č. šarže: 10180995

## 3.2. Použité přístroje a zařízení

### **Lisovací přípravek:**

Výrobce: Adamus HT, Štětín, Polsko

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

### **Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálu v tlaku a tahu TF-FRO 50:**

Výrobce: Zwig GmbH & Co., Ulm, Germany

Popis: Zařízení vyvíjí sílu v tahu a tlaku v rozsahu od 0 do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destruktivní silou. Vzdálenost čelistí mezi než se vkládá lisovací přípravek se dá libovolně měnit. Přístroj je možno použít nejen pro lisování tablet, ale i pro měření pevnosti tablet a to vždy po vyměnění hlavice.

### **Mikrometrický šroub:**

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

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

### 3.3. Příprava tablet

Pro přípravu tablet byly jako plniva použity následující pomocné látky: Avicel PH 102, Laktóza anh., Neosorb, Mannitol 100SD, Mannitol 200SD, Starlac a Tabletosa.

Parametry pro lisování byly následující:

- rychlost cyklu: 30 mm/s
- předzatížení: 2 N
- rychlost předzatížení: 10 mm/s

#### 3.3.1. Určení optimální lisovací síly pro radiální pevnost tablet 0,5 MPa

S ohledem na skutečnost, že tablety připravené z jednotlivých plniv měly mít radiální pevnost (RP) 0,5 MPa, bylo třeba pro každou látku určit konkrétní lisovací sílu (LS). Z jednotlivých plniv byly připravovány vždy čtyři tablety, které byly lisovány při čtyřech lisovacích silách. Vzniklé tablety byly následně podrobeny destrukční zkoušce. Poté byly vypočteny RP pro jednotlivé lisovací síly dle vzorce:

$$RP=2F / \pi.d.h$$

RP....radiální pevnost v tahu [MPa]

F.....destrukční síla [N]

d.....průměr tablety [mm]

h.....výška tablety [mm]

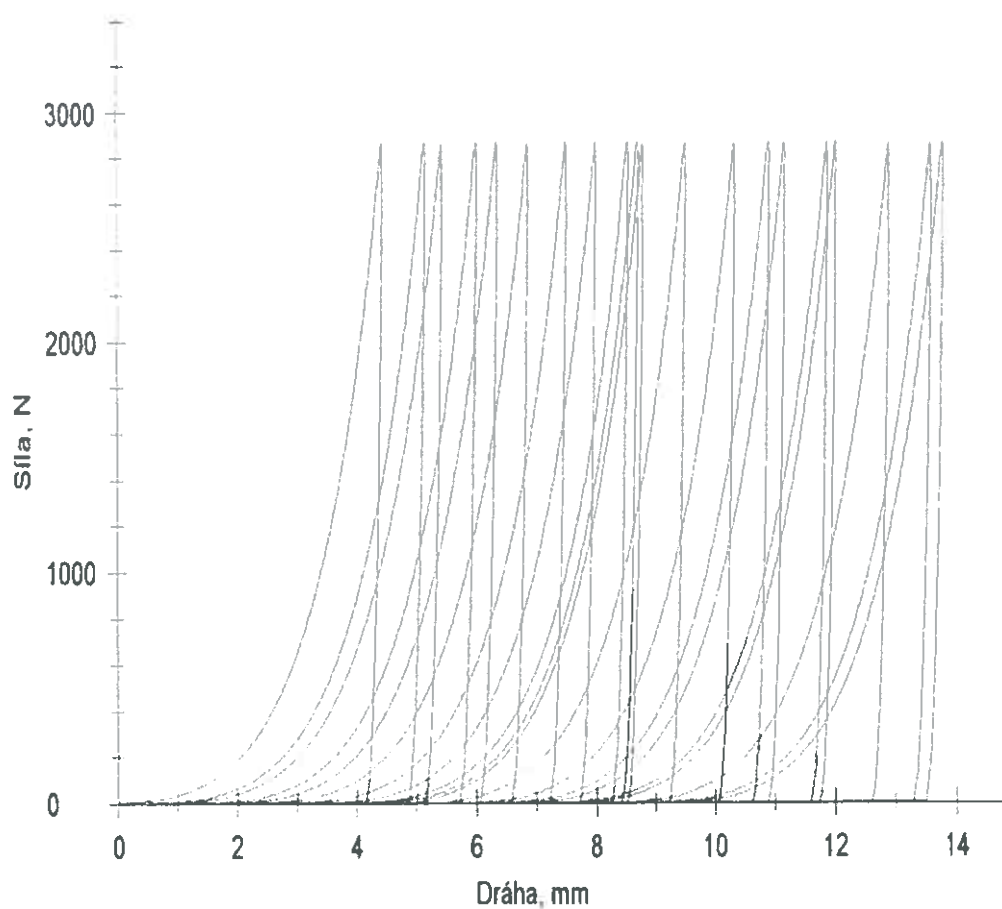
Z vypočítaných hodnot RP byl zhotoven pro každou z látek graf lineární závislosti viz grafy č.1-7, kde se pro každé z plniv vypočítaly z rovnice přímky parametry a, b. Poté se dle lineární funkce vypočítala optimální lisovací síla při RP 0,5 MPa .

### 3.3.2. Lisování tablet při optimální lisovací síle

Z jednotlivých plniv byly odváženy navážky 0,5g s přesností  $\pm 1\text{mg}$  pro přípravu tablet. Do matrice uložené v plášti se zasunul dolní lisovací trn a fixoval pomocí zajišťovací části. Poté se do matrice přeneslo plnivo, mírně sklevalo a zasunulo lisovacím trnem. U některých testovaných látek bylo nutno před vsypáním plniva vymazat matici s dolními částmi trnů pomocí stearanu hořečnatého a vysušit fénem. To se provádělo u látek, které se těžko vysunovaly z matrice-např. mannitol. Takto naplněná a kompletní matrice byla vložena mezi čelisti lisu. Poté se nastavil pro každou látku konkrétní lisovací tlak a spustil se lis. Po dosažení nastaveného lisovacího tlaku se vyndala matrice a po odstranění zajišťovací části a horního lisovacího trnu se vysunula tableta.

Pro každé z plniv se lisovalo 20 tablet. K přístroji je připojen počítač, který po dolisování každé tablety vyhotovil grafický průběh lisování, kterým je závislost lisovací síly na dráze, údaje o energiích  $E_1$ ,  $E_2$  a  $E_3$ , o celkové energii  $E_{\text{max}}$  spotřebované během lisování a průměrné hodnoty těchto parametrů. Ukázka lisovacího procesu je na následujícím protokolu (obr. 8), včetně zvětšené křivky záznamu pro jednotlivou tabletu (obr. 9).

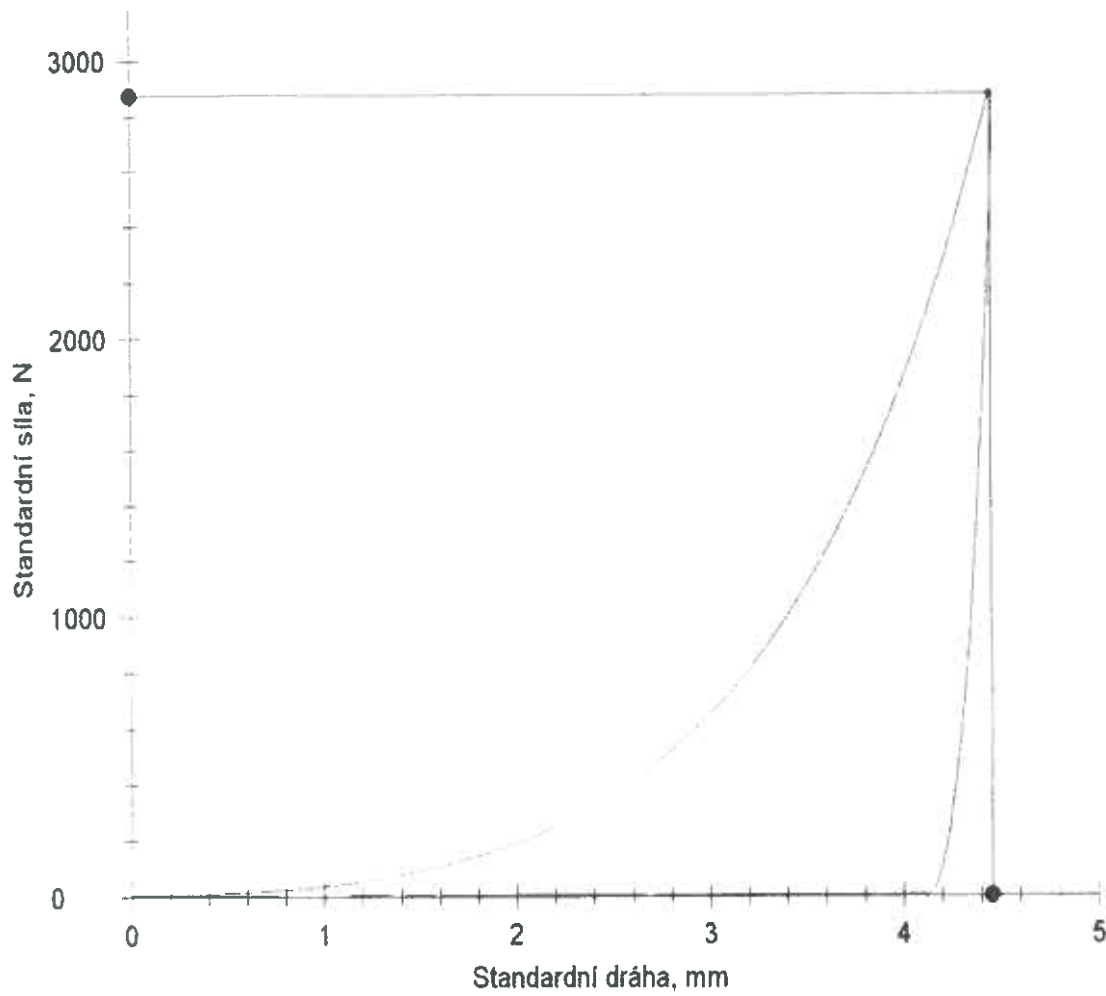
### Grafické záznamy zkoušek:



### Statistika:

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

Obr. 8: Protokol z lisovacího procesu



*Obr. 9: detail křivky z lisovacího procesu*

### 3.4. Stanovení mechanické odolnosti tablet

Před vlastním provedením destrukční zkoušky tablet se nejprve určila výška a průměr tablet. Rozměry tablet byly měřeny s přesností 0,01 mm pomocí úchylkoměru připevněném na stojánku. Měření bylo prováděno s odstupem cca 0,5-1 hodiny po jejich slisování.

Destrukční zkouška byla provedena na přístroji T1-FRO 50 po připevnění hlavice vhodné k tomuto účelu.

Parametry pro měření pevnosti:

- rychlost cyklu: 0,1 mm/s
- předzatížení: 0,05 N
- rychlost předzatížení: 0,05 mm/s

Tableta se vložila radiálně mezi čelisti přístroje a zapnula se horní čelist. V okamžiku lomu tablety se přístroj automaticky zastavil a horní čelist se vrátila do výchozí polohy. Pomocí připojeného počítače bylo opět možno vyhotovit protokol, který kromě průběhu zkoušky poskytl údaje o drtící síle, destrukční energii  $W$ , dráze pohybu trnu při maximální síle  $LF_{max}$  a o jejich průměrech. Pro ukázkou je uveden protokol získaný absolutní metodou záznamu (obr. 10), včetně zvětšené křivky záznamu pro jednotlivou tabletu (obr. 11).

### Zk. parametry:

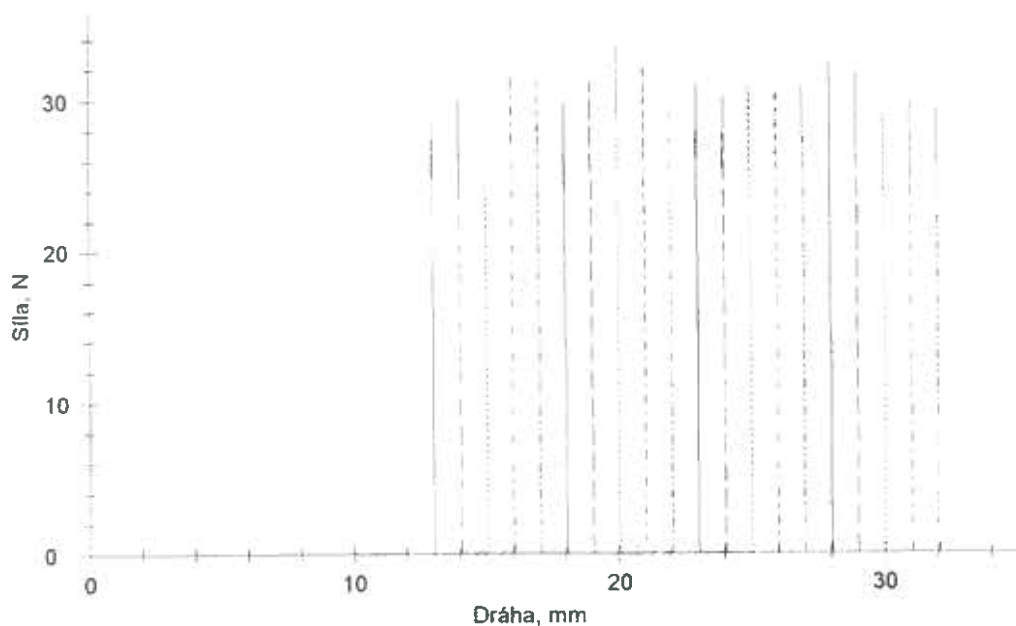
Zákazník :  
Zkoušel(a) :

Materiál : Lactosa anh.  
Zkušební systém : Řízení Výrobní číslo: 156573  
Příčnick Výrobní číslo: 156573

### Výsledky:

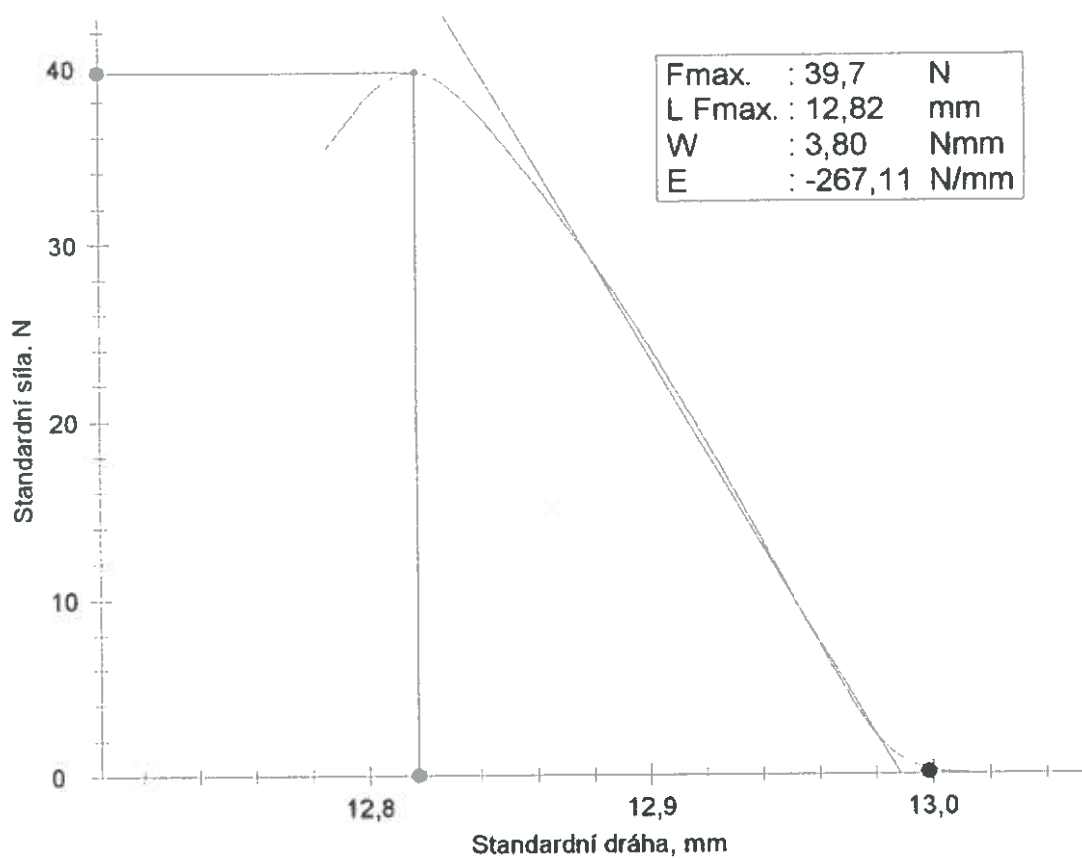
Nr	L při Fmin mm	Fmax. N	L Fmax. mm	W Nmm	$\Delta$ LFmin -Fmax mm
1	13,06	28,8	12,98	0,86	0,075
2	13,06	30,0	12,99	0,93	0,067
3	13,09	26,0	13,00	0,87	0,089
4	13,05	32,0	12,98	1,02	0,067
5	13,06	31,5	12,98	1,03	0,074
6	13,06	29,8	12,98	1,02	0,079
7	13,07	31,2	12,98	1,01	0,092
8	13,06	33,7	12,98	1,17	0,083
9	13,05	32,2	12,98	1,00	0,067
10	13,07	29,2	12,98	0,99	0,088
11	13,05	31,1	12,98	1,00	0,072
12	13,05	30,2	12,98	0,96	0,068
13	13,08	30,8	12,98	1,01	0,099
14	13,06	30,6	12,98	0,97	0,073
15	13,05	30,9	12,98	1,01	0,066
16	13,07	32,4	12,98	1,15	0,091
17	13,05	31,8	12,97	1,00	0,071
18	13,04	29,0	12,98	0,92	0,061
19	13,05	29,9	12,98	0,99	0,070
20	13,05	29,6	12,98	0,94	0,071

### Grafické záznamy zkoušek:



Obr. 10: Protokol získaný při drcení tablet





*Obr. 11: Detail křivky získané při drcení tablet*

### 3.5. Výpočet parametrů mechanické odolnosti a deformačního indexu

Pro grafické a statistické zpracování výsledků jsem použila program Origin Professional 6.0.

Při destrukci ukazoval přístroj u každé tablety drtící sílu DS, která je potřebná k rozdrčení tablety. Připojený počítač zaznamenal grafický průběh deformace tablety - na ose  $x$  dráha  $D$  v milimetrech a na ose  $y$  drtící síla v newtonech. Z grafického vyjádření a následného zpracování se získaly údaje pro každou tabletu, které zároveň sloužily k dalším výpočtům.

$D$  .....dráha, pohyb drtících čelistí od počátku k rozdrčení tablety [mm]

$k$  .....směrnice přímky, rychlostní konstanta, charakterizující vlastní průběh destrukce tablety

$r$ .....korelační koeficient

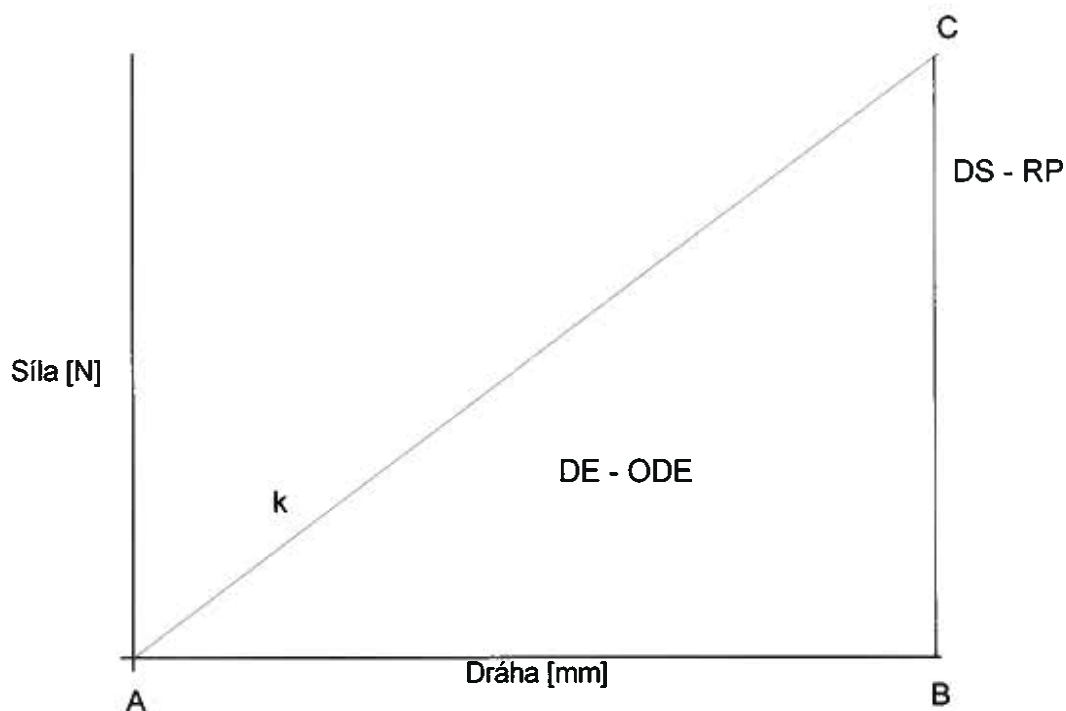
$DE$ ....deformační energie-plocha pod křivkou

Vzhledem k tomu, že při provádění destrukční zkoušky vykazovaly tablety lom, který probíhal ve směru zatíženého průměru (tj. lámaly se na dvě identické poloviny), bylo možno hodnoty destrukční síly přepočítat na mez pevnosti v tahu a to za pomoci rozměrů tablety. Radiální pevnost  $RP$  se získala podle následujícího vztahu:

$$RP = 2 F / \pi .d . h \quad [ \text{MPa} ]$$

Proces drcení tablet je možno vyjádřit parametry v následujícím schématu, které určuje vztah drtící síly  $DS$  a dráhy čelistí  $D$  drtícího zařízení. Základním parametrem je tedy drtící síla, z které je možné vypočíst radiální pevnost  $RP$ , což je drtící síla přepočtená na výšku a průměr tablety, která působí kolmo na osu tablety.

Schéma procesu drcení tablet:



Přístroj automaticky určil z výsledné křivky deformační energii DE – práci, kterou je potřeba vykonat ke změně tvaru, rozpadu tablety.

Dále byl v této práci použit parametr DI, což je *deformační index*. Při charakterizaci tohoto indexu se vycházelo ze skutečnosti, že všechny lisované tablety měly stejnou hodnotu RP, rovnou 0,5 MPa. Za této podmínky bylo možno u každé látky vypočítat podíl mezi DE (destrukční energií) a  $E_2$  (energií lisování). Tento poměr byl označen jako DI a jedná se o bezrozměrnou veličinu.

$$DI = DE / E_2$$

Pro statické zhodnocení byl použit t-test (dvou-populační test), kterým byli zhodnoceny jednotlivé látky. Statistické parametry byly získány v programu Origin 6.0.

## 4. TABULKY

### 4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

A	konstanta, úsek na ose y
B	konstanta související se zhušťováním látky
d	průměr tablety mm
E <sub>1</sub>	energie předlisování tablet [J]
E <sub>2</sub>	plastická energie [J]
E <sub>3</sub>	elastická energie [J]
E <sub>max</sub>	celková energie lisování [J]
h	výška tablety [mm]
LS	lisovací síla [kN]
DS	drtící síla [N]
RP	radiální pevnost [MPa]
D	dráha [mm]
DE	deformační energie [N*m*10 <sup>-3</sup> ]
k	směrnice
x	průměrná hodnota
s	směrodatná odchylka
r	korelační koeficient
DI	deformační index
Laktóza anh.	Laktóza anhydricus
Manitol 100, M100	Mannitol 100SD
Manitol 200, M200	Manitol 200SD

Neosorb

A 102

Tabletosa

Sorbitol

Avicel PH 102

Tablettosa

## 4.2. Tabulky

**TABULKA Č. 1: Vztah LS a RP u tablet z Avicelu PH 102**

Avicel PH 102	LS [kN]	RP [MPa]
1.měření	2014,21	0,288941
2.měření	3019,90	0,514454
3.měření	4029,71	0,83712
4.měření	5043,30	1,084058

**TABULKA Č. 2: Vztah LS a RP u tablet z Laktózy anh.**

Laktóza anh.	LS [kN]	RP [MPa]
1.měření	9243,95	0,659277
2.měření	12261,40	0,983611
3.měření	15318,25	1,318408
4.měření	18346,36	1,685848

**TABULKA Č. 3: Vztah LS a RP u tablet z Manitolu 100**

Manitol 100	LS [kN]	RP [MPa]
1.měření	7095,58	0,536375
2.měření	10180,32	1,06898
3.měření	13241,55	1,354656
4.měření	16293,16	1,917369

**TABULKA Č. 4: Vztah LS a RP u tablet z Manitolu 200**

Manitol 200	LS [kN]	RP [MPa]
1.měření	9185,26	0,608069
2.měření	12257,94	1,025712
3.měření	15299,60	1,327607
4.měření	18359,95	1,653288

**TABULKA Č. 5: Vztah LS a RP u tablet z Neosorbu**

Neosorb	LS [kN]	RP [MPa]
1.měření	2017,42	0,418212
2.měření	2525,29	0,419177
3.měření	3033,53	0,565809
4.měření	3542,38	0,832172

**TABULKA Č. 6: Vztah LS a RP u tablet ze Starlacu**

Starlac	LS [kN]	RP [MPa]
1.měření	5093,06	0,213464
2.měření	7133,83	0,334018
3.měření	9184,55	0,559049
4.měření	11232,79	0,77669

**TABULKA Č. 7: Vztah LS a RP u tablet z Tabletosay**

Tabletosa	LS [kN]	RP [MPa]
1.měření	9239,7	0,462648
2.měření	12278,12	0,59379
3.měření	15349,1	0,88911
4.měření	18390,87	1,148403

**TABULKA Č. 8: Hodnoty parametru E<sub>2</sub>**

LÁTKA	E <sub>2</sub> [J]	
	Průměr E <sub>2</sub>	s (E <sub>2</sub> )
Avicel PH 102	2,46	0,017
Laktóza anh.	2,531	0,026
Manitol 100	4,657	0,089
Manitol 200	4,779	0,043
Neosorb	1,624	0,043
Starlac	3,965	0,047
Tabletosa	3,963	0,036

**TABULKA Č. 9: Hodnoty parametru D**

LÁTKA	D [mm]	
	Průměr D	s (D)
Avicel PH 102	0,212	0,022
Laktóza anh.	0,076	0,011
Manitol 100	0,102	0,014
Manitol 200	0,143	0,119
Neosorb	0,111	0,017
Starlac	0,099	0,012
Tabletosa	0,073	0,007

**TABULKA Č. 10: Hodnoty parametru DE**

LÁTKA	DE [Nm.(10-3)]	
	Průměr DE	s (DE)
Avicel PH 102	4,39	0,28
Laktóza anh.	0,99	0,08
Manitol 100	1,44	0,22
Manitol 200	1,33	0,17
Neosorb	1,9	0,41
Starlac	1,21	0,15
Tabletosa	0,91	0,08

**TABULKA Č. 11: Hodnoty parametru DI**

LÁTKA	DI	
	Průměr DI	s (DI)
Avicel PH 102	1,784552846	0,111535375
Laktóza anh.	0,391149743	0,028814603
Manitol 100	0,309211939	0,04518228
Manitol 200	0,2783009	0,034270839
Neosorb	1,169950739	0,246221776
Starlac	0,30517024	0,036114923
Tabletosa	0,229624022	0,019918416



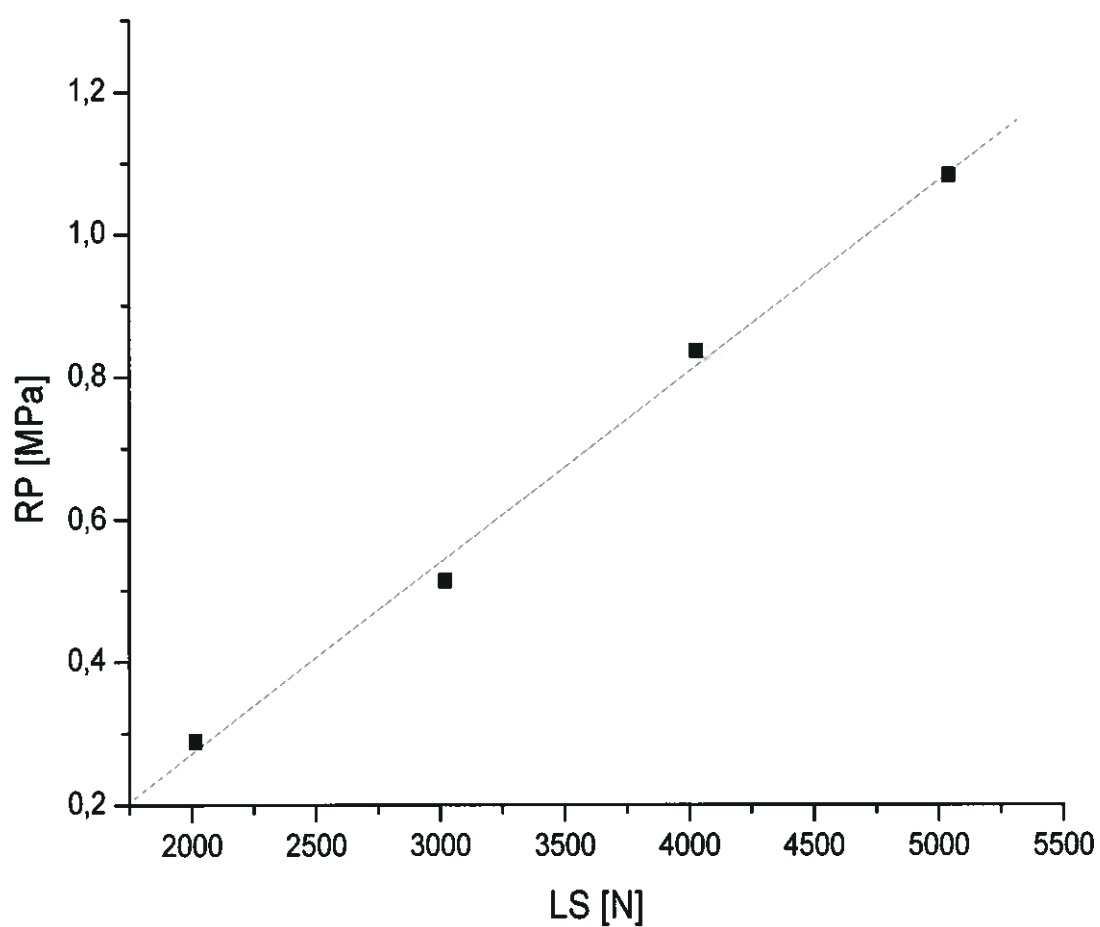
**TABULKA Č. 12: Významnost rozdílů mezi hodnotami parametrů DI**

<b>POROVNÁVANÁ SKUPINA</b>	<b>parametr t</b>	<b>parametr p</b>	<b>významný rozdíl</b>
AvicelPH102-Manitol100	-53,419	2,23E-37	ano
AvicelPH102-Manitol200	-56,247	3,35E-38	ano
AvicelPH102-Neosorb	-9,751	1,64E-11	ano
AvicelPH102-Starlac	-54,904	8,30E-38	ano
AvicelPH102-Tabletosa	-59,796	3,36E-39	ano
AvicelPH102-Laktóza anh.	-52,633	4,05E-37	ano
Manitol100-Manitol200	-2,374	2,30E-02	ano
Manitol100-Neosorb	14,896	1,02E-16	ano
Manitol100-Starlac	-0,145	8,86E-01	ne
Manitol100-Tabletosa	-7,017	2,33E-08	ano
Manitol100-Laktóza anh.	6,815	4,38E-08	ano
Manitol200-Neosorb	15,558	2,70E-17	ano
Manitol200-Starlac	2,536	1,54E-02	ano
Manitol200-Tabletosa	-5,344	4,51E-06	ano
Manitol200-Laktóza anh.	11,164	1,47E-13	ano
Neosorb-Starlac	-15,033	7,70E-17	ano
Neosorb-Tabletosa	-16,529	4,15E-18	ano
Neosorb-Laktóza anh.	-13,599	1,56E-15	ano
Starlac-Tabletosa	-8,197	6,28E-10	ano
Starlac-Laktóza anh.	8,086	8,79E-10	ano
Tabletosa-Laktóza anh.	20,317	5,22E-22	ano

### 4.3. Grafy

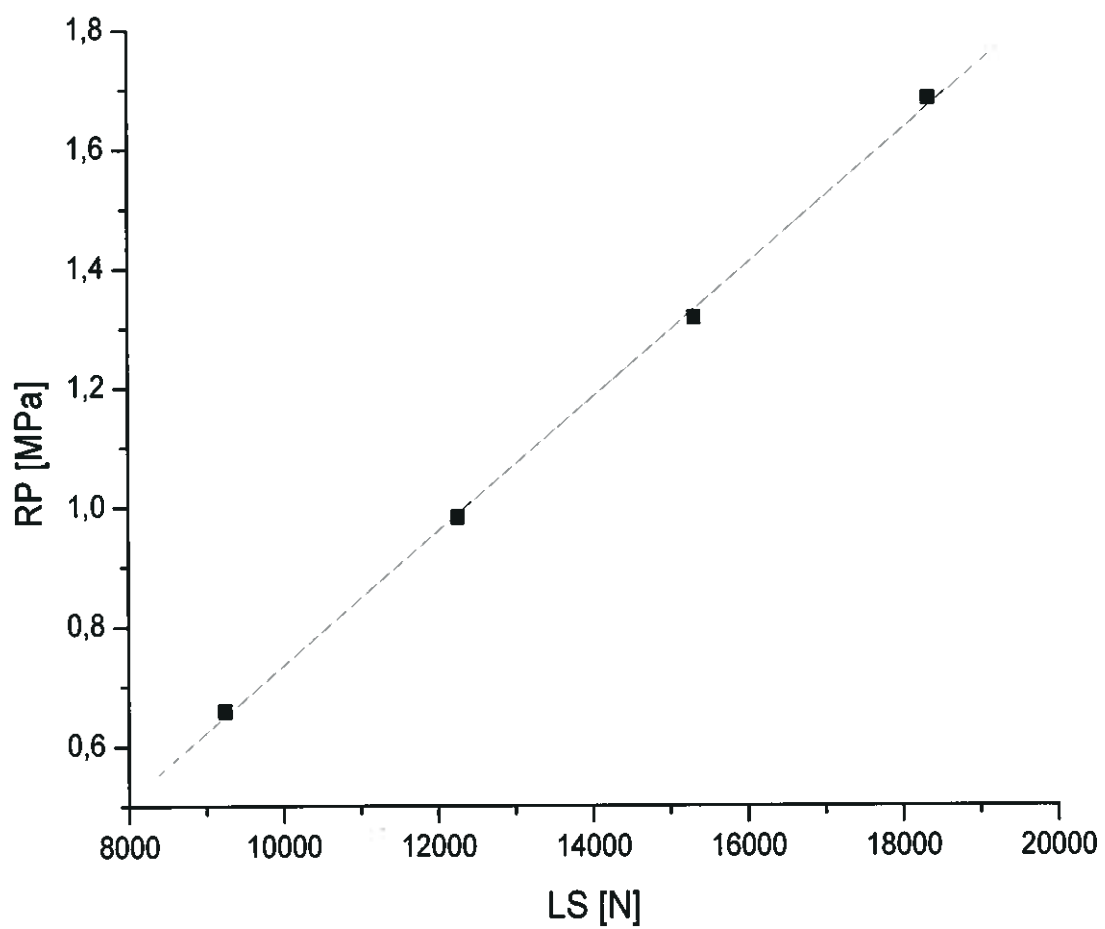
GRAF Č. 1: Vztah LS a RP u tablet z Avicelu 102

Avicel 102:  $y = -0,26476 + 2,68206 \cdot 10^{-4} \cdot x$   
 $r = 0,9978$ , vypočítaná LS: 2851,39 N



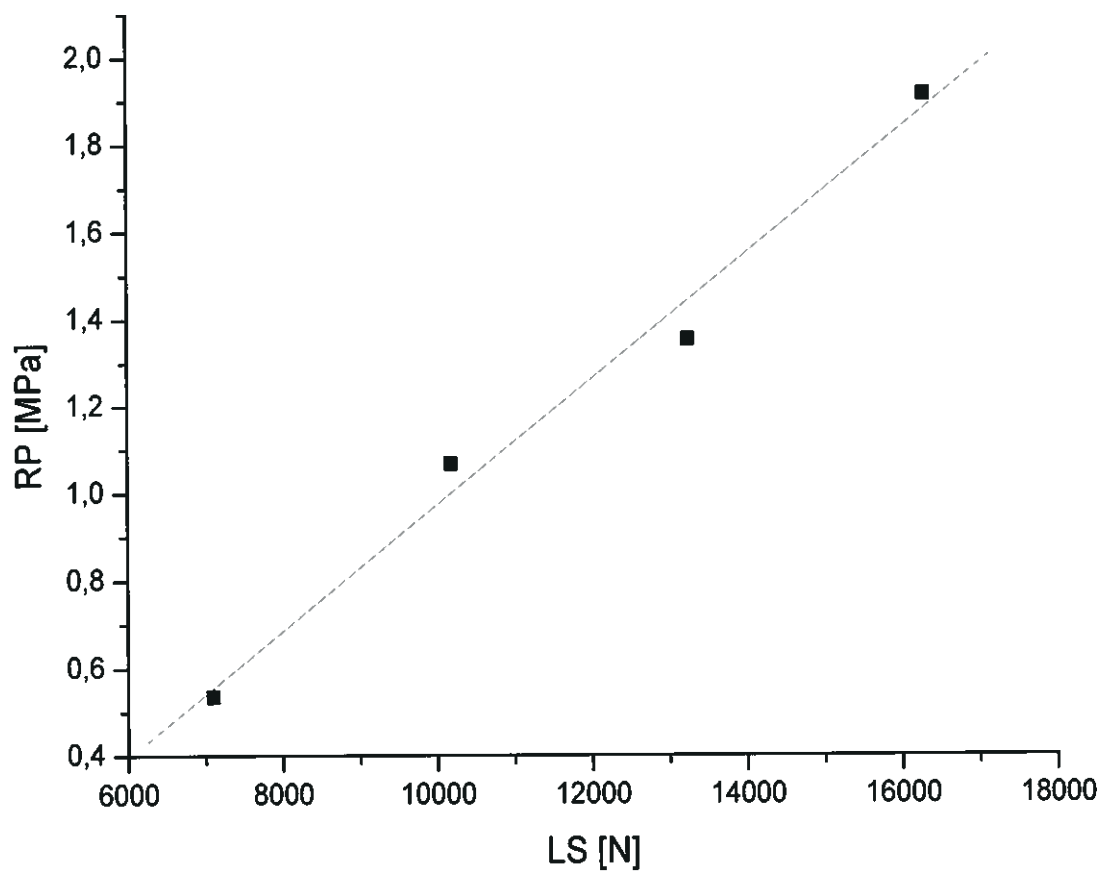
**GRAF Č. 2: Vztah LS a RP u tablet z Laktózy anh.**

Laktóza anh. :  $y = -0,38921 + 1,12 \cdot 10^{-4} \cdot x$   
 $r = 0,9975$ , vypočítaná LS: 7907,46 N



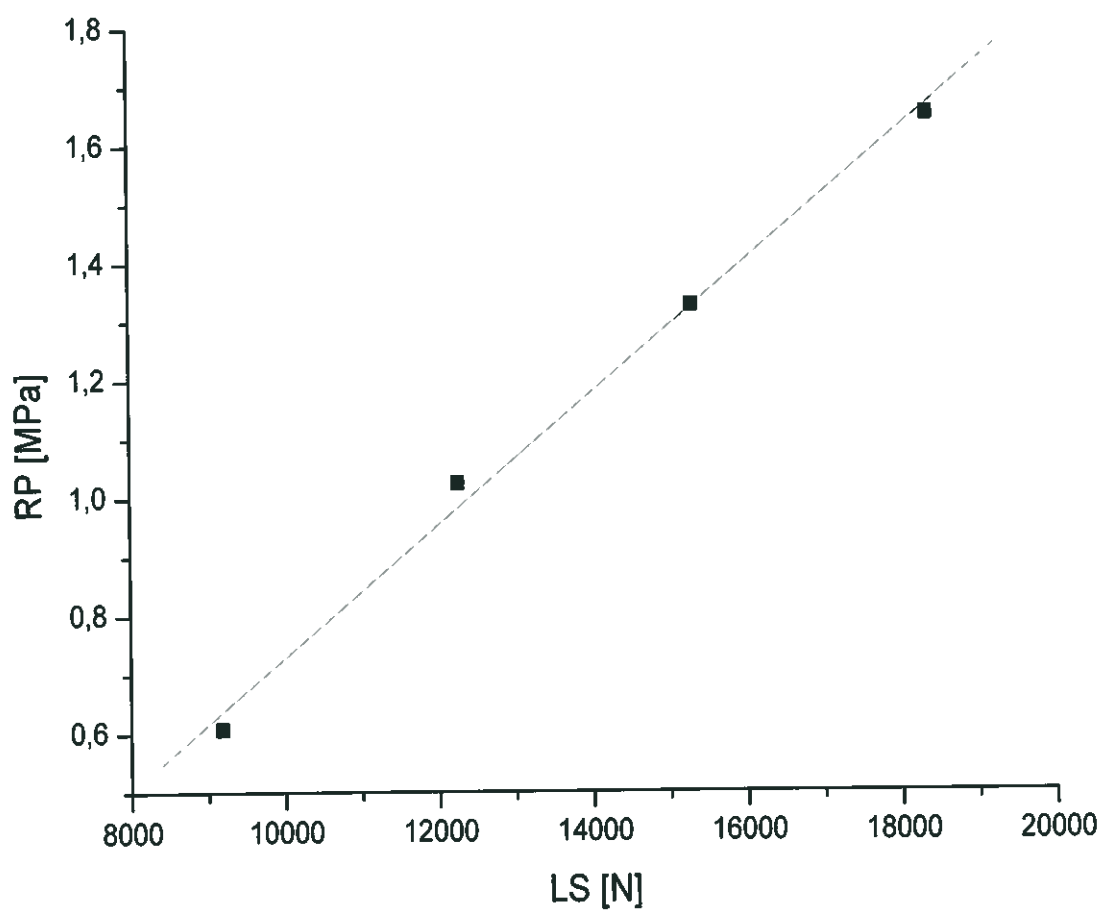
### GRAF Č. 3: Vztah LS a RP u tablet z Manitolu 100

Manitol 100:  $y = -0,47138 + 1,44474 \cdot 10^{-4} \cdot x$   
 $r = 0,9929$ , vypočítaná LS: 6723,56 N



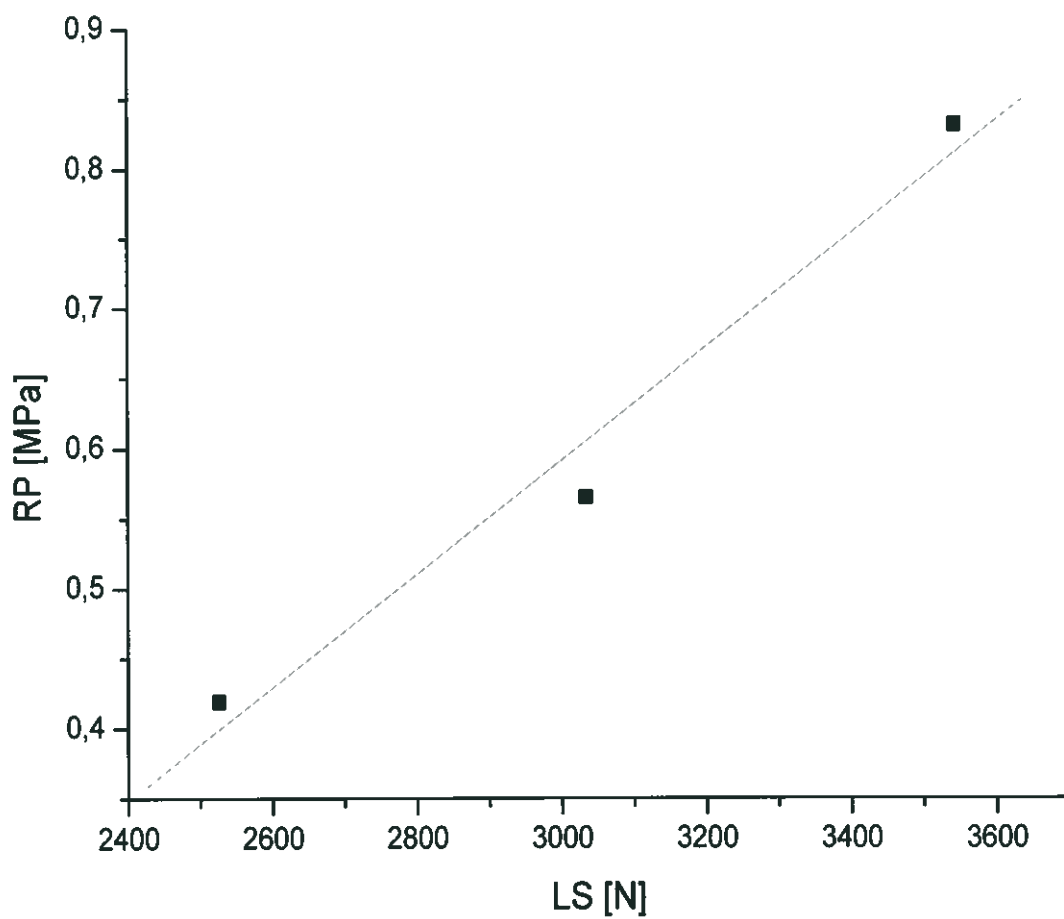
#### GRAF Č. 4: Vztah LS a RP u tablet z Manitolu 200

Manitol 200:  $y = -0,39578 + 1,12477 \cdot 10^{-4} \cdot x$   
 $r = 0,9975$ , vypočítaná LS: 7969,57 N



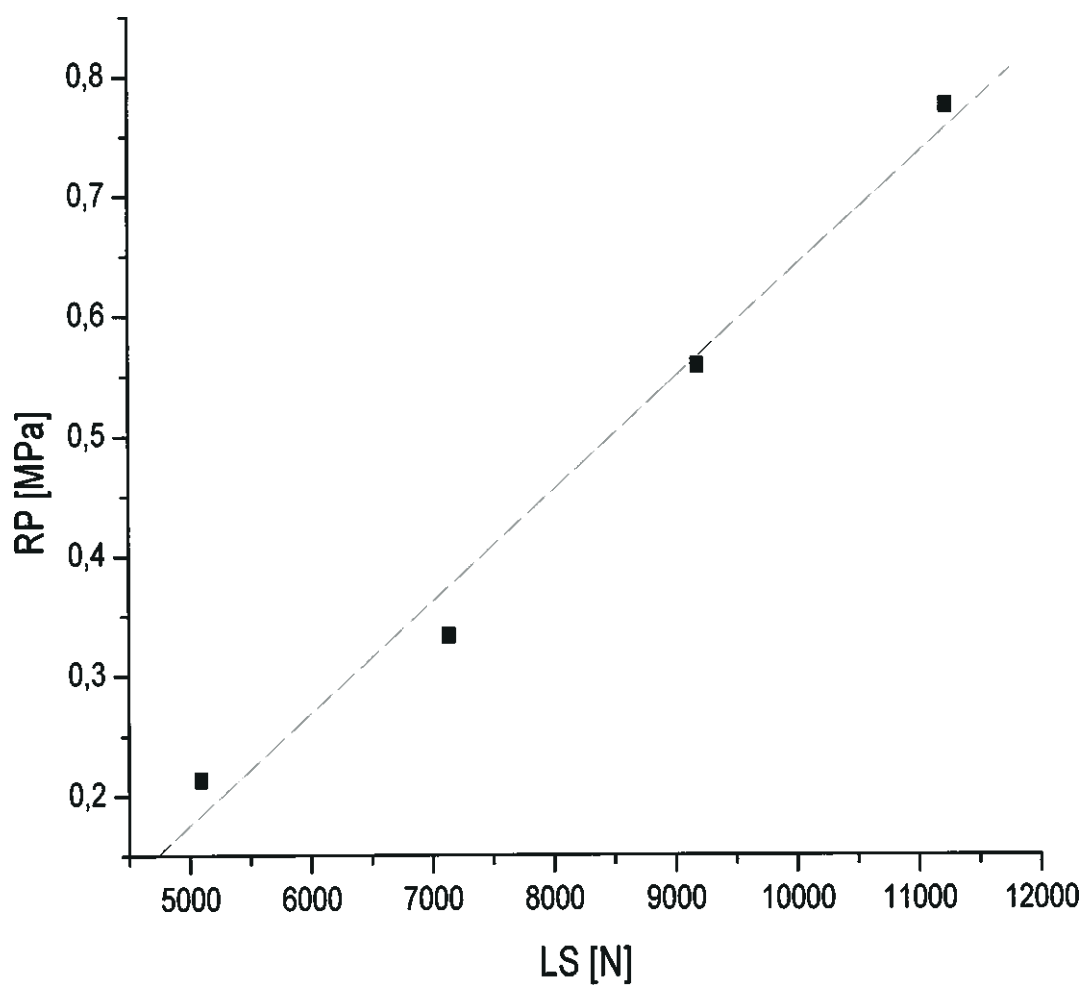
### GRAF Č. 5: Vztah LS a RP u tablet z Neosorbu

Neosorb:  $y = -0,62622 + 4,06079 \cdot 10^{-4} \cdot x$   
 $r = 0,9863$ , vypočítaná LS: 2773,40 N



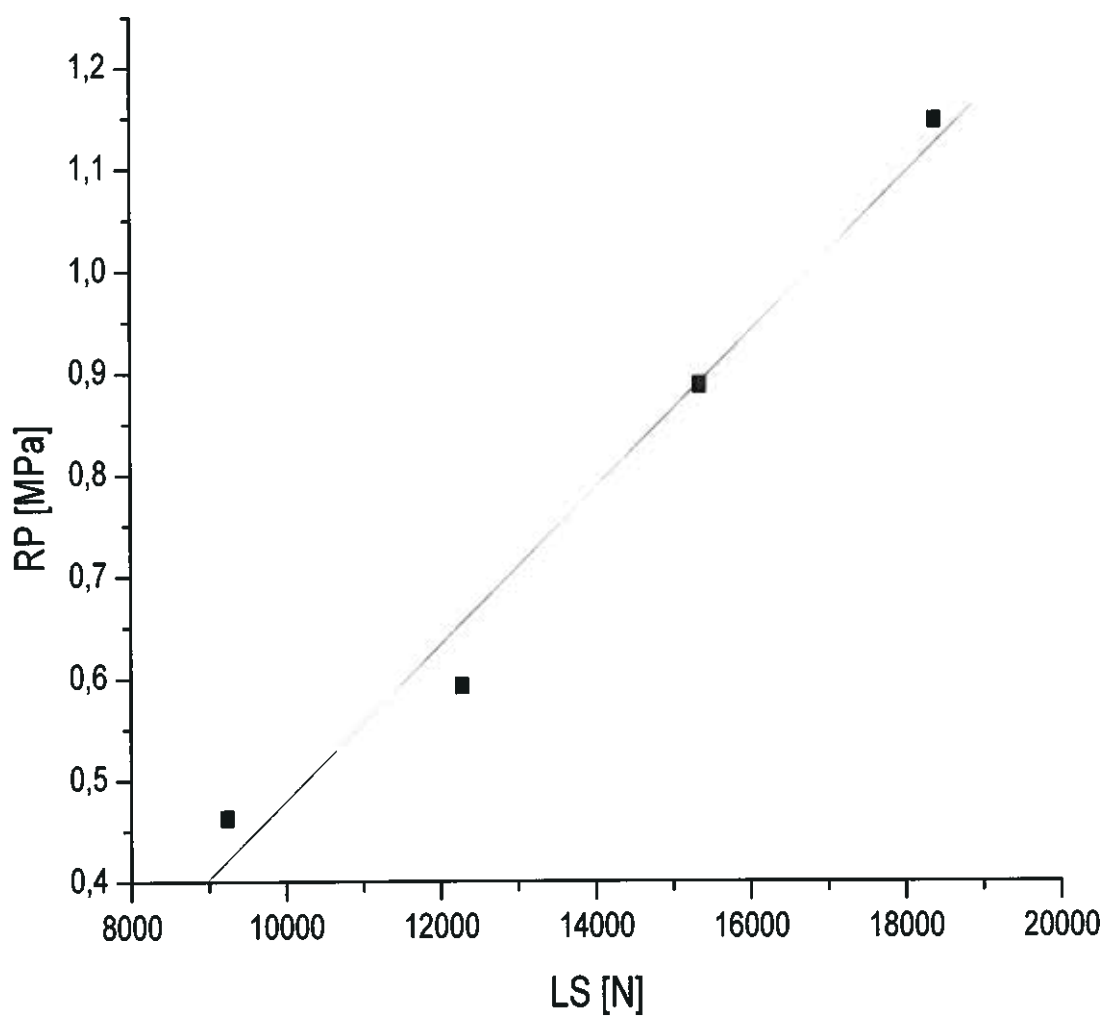
**GRAF Č. 6: Vztah LS a RP u tablet ze Starlacu**

Starlac:  $y = -0,29266 + 9,35497 \cdot 10^{-5} \cdot x$   
 $r = 0,9921$ , vypočítaná LS: 8473,14 N



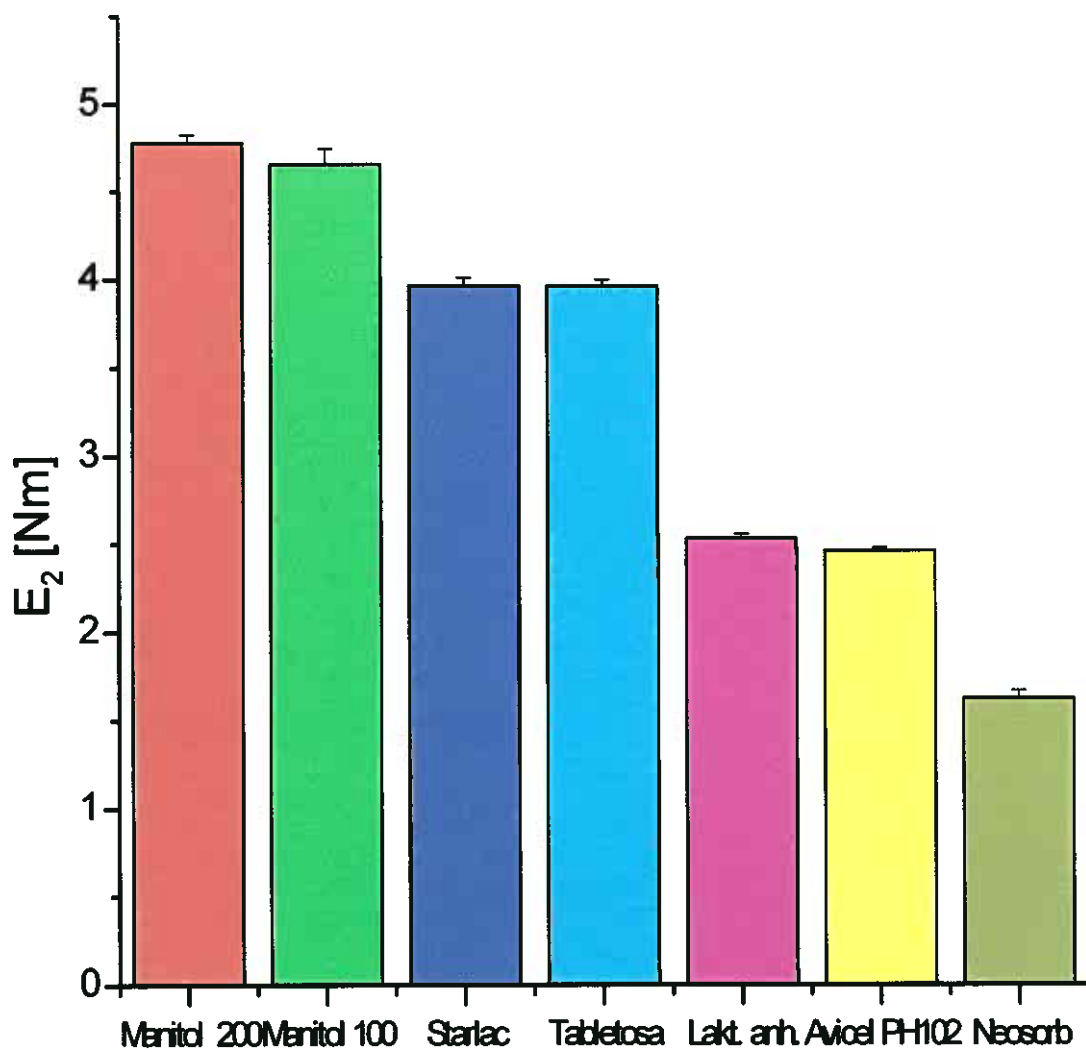
GRAF Č. 7: Vztah LS a RP u tablet z Tabletosy

Tabletosy:  $y = -0,29143 + 7,70873 \cdot 10^{-5} \cdot x$   
 $r = 0,9893$ , vypočítaná LS: 10266,70 N

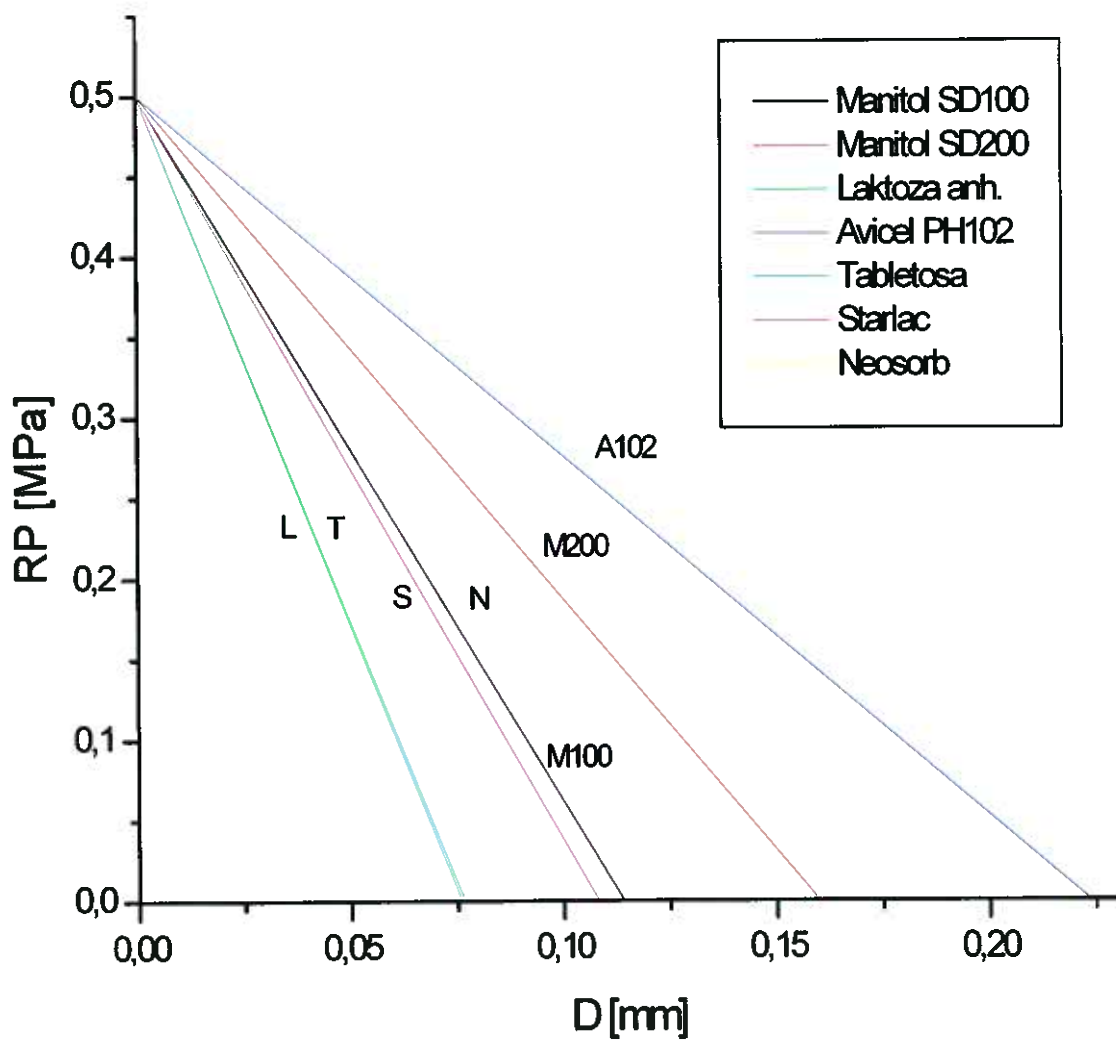




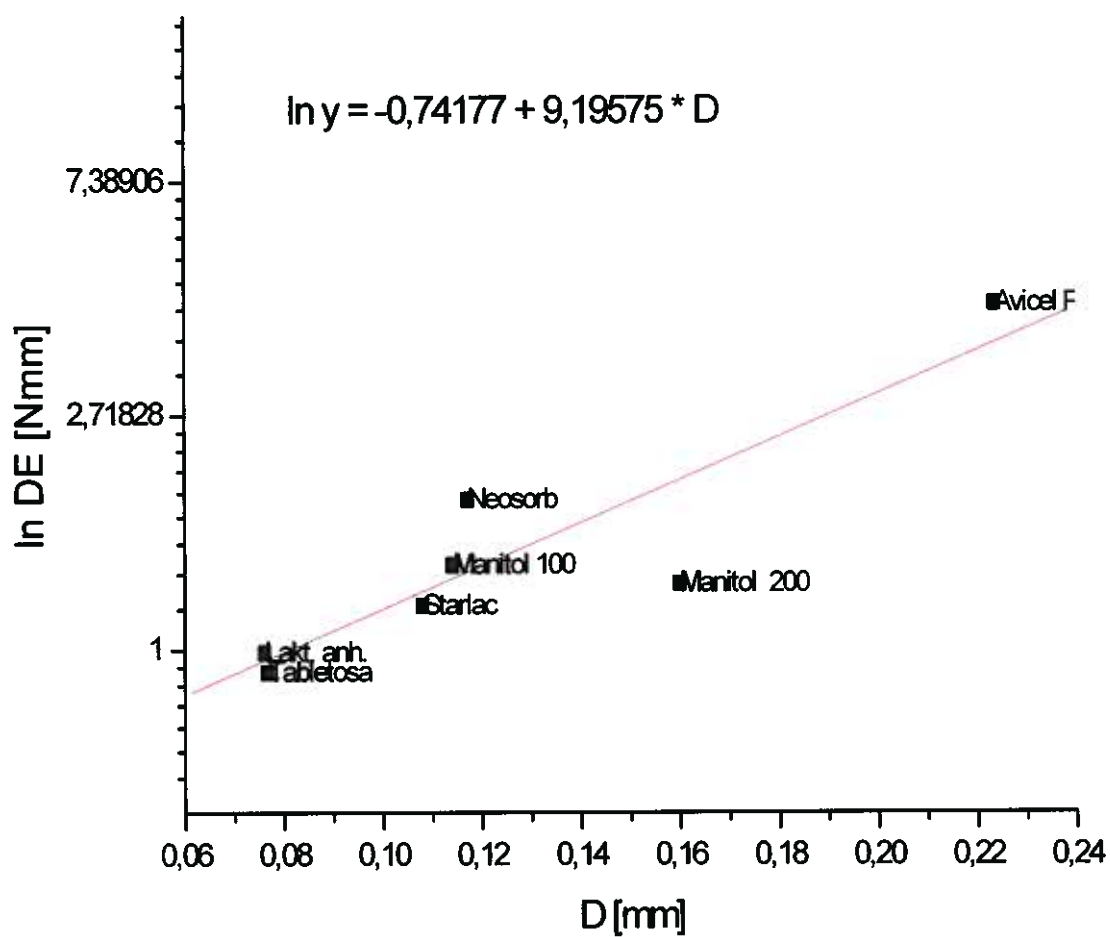
GRAF Č. 8: Hodnoty parametru  $E_2$  u testovaných plniv



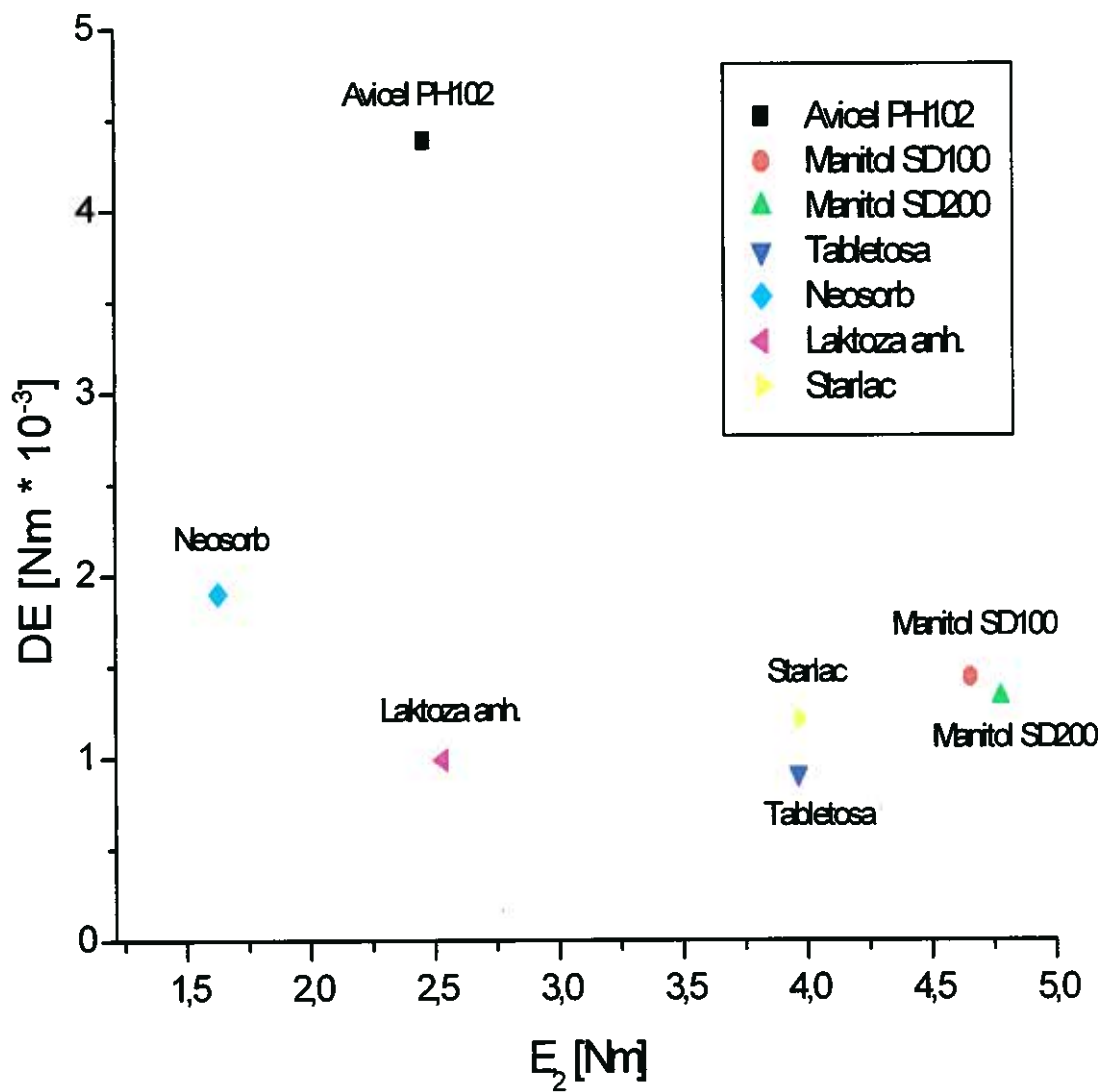
GRAF Č. 9: Hodnoty parametru D u testovaných plniv



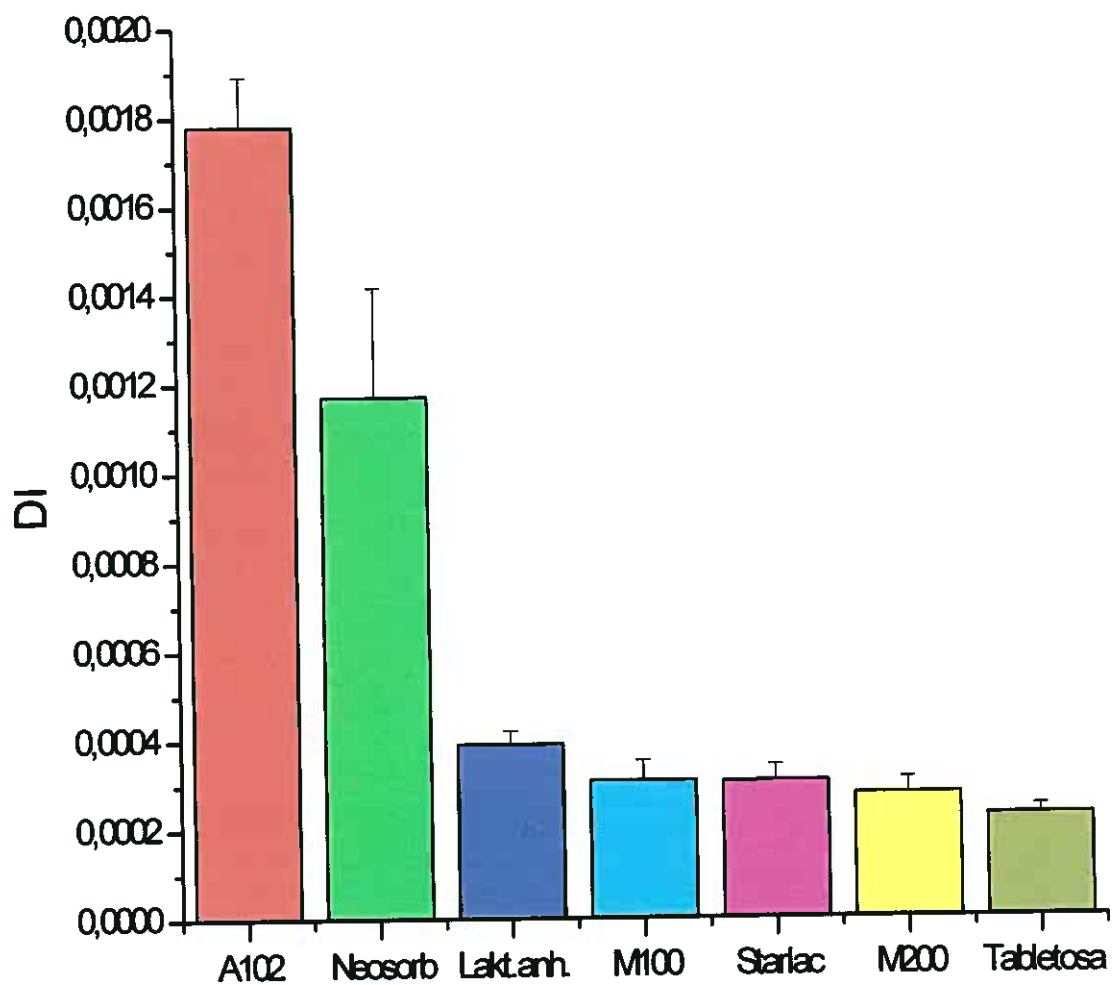
GRAF Č. 10: Vztah mezi parametry DE a D



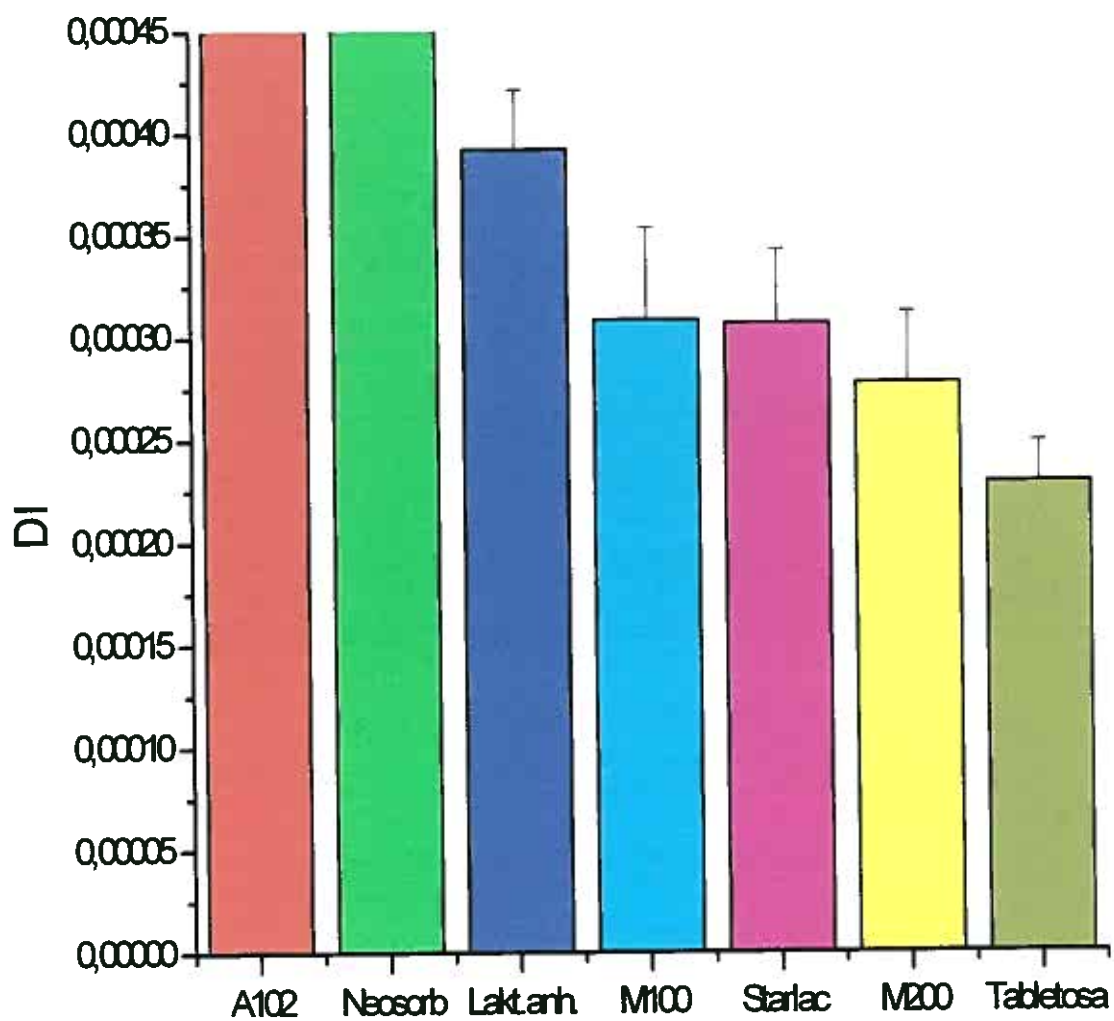
GRAF Č. 11: Vztah mezi parametry  $E_2$  a DE



**GRAF Č. 12a: Hodnoty parametru DI u testovaných plniv**



GRAF Č. 12b: Hodnoty parametru DI u testovaných plniv



## 5. DISKUSE

### 1. Určení LS pro radiální pevnost 0,5 MPa

S ohledem na skutečnost, že tablety připravené z hodnocených plniv měly mít RP 0,5 MPa, bylo nutno udělat předpokusy. Díky nim jsme určily pro každou látku konkrétní lisovací sílu. Získané výsledky jsou v tabulkách č.1-7 a v grafech č.1-7.

Vztah LS a RP pro jednotlivé pomocné látky jsou uvedeny níže:

Avicel 102	$y = -0,26476 + 2,68206 \cdot 10^{-4} \cdot x$ $r = 0,9978$ <b>vypočítaná LS pro RP 0,5 MPa = 2851,39 N</b>
Laktóza anh.	$y = -0,38921 + 1,12 \cdot 10^{-4} \cdot x$ $r = 0,9975$ <b>vypočítaná LS pro RP 0,5 MPa = 7907,46 N</b>
Mannitol 100	$y = -0,47138 + 1,44474 \cdot 10^{-4} \cdot x$ $r = 0,9929$ <b>vypočítaná LS pro RP 0,5 MPa = 6723,56 N</b>
Mannitol 200	$y = -0,39578 + 1,12477 \cdot 10^{-4} \cdot x$ $r = 0,9975$ <b>vypočítaná LS pro RP 0,5 MPa = 7969,57 N</b>
Neosorb	$y = -0,62622 + 4,06079 \cdot 10^{-4} \cdot x$ $r = 0,9863$ <b>vypočítaná LS pro RP 0,5 MPa = 2773,40 N</b>
Starlac	$y = -0,29266 + 9,35497 \cdot 10^{-5} \cdot x$ $r = 0,9921$ <b>vypočítaná LS pro RP 0,5 MPa = 8473,14 N</b>
Tabletosa	$y = -0,29143 + 7,70873 \cdot 10^{-5} \cdot x$ $r = 0,9893$ <b>vypočítaná LS pro RP 0,5 MPa = 10266,70 N</b>

## 2. Vliv typu plniva na parametr lisovacího procesu $E_2$

Energie  $E_2$  je část lisovací energie, která se akumuluje během lisovacího procesu. Hodnoty  $E_2$  jsou znázorněny v tabulce č.8 a grafu č.8. Z výsledků vyplývá, že nejvíce energie během lisovacího procesu akumuloval mannitol a laktóza. Zároveň platí, že bezvodé formy laktózy a mannitolu akumulují podstatně méně energie  $E_2$ , než formy s obsahem krystalicky vázané vody. Nejméně energie akumulovala mikrokrystalická celulóza – avicel.

## 3. Vliv typu plniva na parametr D drtícího procesu

Získané výsledky jsou uvedeny v grafu č.9 a v tabulce č.9. Všechny přímky daného grafu vycházejí z RP 0,5 MPa. Nejvyšší hodnoty parametru D byly zjištěny u mikrokrystalické celulózy, nižší u mannitolu a nejnižší u laktózy. Rovněž i v tomto případě bylo zjištěno, že hodnoty u bezvodého mannitolu a laktózy jsou nižší než u monohydrátu.

## 4. Vztah mezi parametry DE a D

Teoreticky by se dalo předpokládat, že mezi parametrem D a parametrem DE je přímá úměra. Na základě tabulky č. 9, 10 a grafu č.10 ovšem vyplývá, že vzájemný vztah není lineární, ale semilogaritmický. Vzájemný vztah mezi D a DE je vyjádřen rovnicí,

$$\ln DE = -0,74177 + 9,19575 * D$$

při korelačním koeficientu  $R = 0,89741$ . S ohledem na zjištěnou skutečnost je možno předpokládat, že nárůst síly při drcení nemá lineární charakter.

## 5. Vztah mezi parametrem $E_2$ a DE

Získané výsledky jsou v tabulce č.8, 10 a v grafu č.11. Z daného grafického znázornění je možno navzájem porovnat u jednotlivých látek množství akumulované energie v dané tabletě při jejím formování s její odolností před destrukcí. Jak je z grafu viditelné, mikrokrystalické celulózy akumulovaly během výroby méně energie a mají naopak nejvyšší odolnost. Z grafu je ovšem velmi těžké udělat obecnější závěry. Pro vlastní hodnocení byl proto zaveden nový parametr,



kterým je deformační index DI. Tento DI, který vyjadřuje podíl DE k  $E_2$ , nám obecně říká, jakou odolnost před destrukcí má tableta s danou RP, která akumulovala při lisování 1 Joule energie  $E_2$ .

#### **6. Vliv typu plniva na parametr DI**

Získané výsledky jsou v tabulce č. 11 a grafech č.12 a,b. Nejvyšší parametr DI, to je odolnost tablety při drticím procesu před destrukcí, je u mikrokrystalické celulózy. Nižší hodnoty byly zjištěny u anhydrátu laktózy a mannitolu, nejnižší na přibližně stejné úrovni u monohydrátu laktózy a mannitolu.

## 6. ZÁVĚR

Z výsledků této práce vyplívají tyto závěry:

1. Nejvíce energie  $E_2$  během lisování akumuloval mannitol, méně laktóza a nejméně mikrokrystalická celulóza. U mannitolu a laktózy méně akumulovala bezvodá forma ve srovnání s monohyráty.
2. Nejvyšší hodnota parametru D byla zjištěna u mikrokrystalické celulózy, nižší u mannitolu a nejnižší u laktózy. Zároveň bylo zjištěno, že hodnoty u bezvodé formy mannitolu a laktózy jsou nižší než u monohyrátů.
3. Mezi parametry D a DE je semilogaritmická závislost.
4. Pro snadnější interpretaci vztahu mezi parametry DE a  $E_2$  byl navržen parametr DI, to je deformační index, který vyjadřuje podíl mezi DE a  $E_2$ .
5. Parametr DI byl nejvyšší u mikrokrystalické celulózy, nižší u anhydridu mannitolu a laktózy a nejnižší u monohyrátu laktózy a mannitolu.

## 7. LITERATURA

---

1. Kibbe, A.H.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, third edition, Washington, American Pharmaceutical Association, 2000, s. 276-285.
2. Český lékopis, Praha, Grada publishing a.s., 2002, s. 3121.
3. Český lékopis, Praha, Grada publishing a.s., 2002, s. 3124.
4. Schidt, M.: PTA heute, 1, č. 4, 1987, s. 155.
5. Khossravi, D.: Drug Dev. Ind. Pharm. 25(8), 1999, s. 885-895.
6. Yang, L., Venkatech, G., Fassihi, R.: Int. J. Pharm., 152, 1997, s. 45-52.
7. Busignies, V., Tchoreloff, P., Leclecr, B., Besnard, M., Couarraze, G.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 58, 2004, s.569-57.
8. Alderborn, G., Nyström, Ch.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, New York, Marcel Dekker, 1996, s.165.
9. Chalabala, M., et al.: Technologie léků, 2.vydání, Praha, Galén, 2001, s. 146.
10. Podczek, F., Newton, J.M., James, M.B.: Int. Pharm. Sci., 60, 1998, s. 79.
11. Automatizovaný informační systém léčivých přípravků, verze 2005-stav k 1.4.2006.
12. Inbhelbrecht, S., Remon, J.P.: Int. J. Pharm., 166, 5, 1998, s. 135.
13. Suchopár, J., et al.: Remedium compendium, Panax, 1997, s. 574.
14. Mohammed, H., Briscoe, B.J., Pitt, K.G.: Chem. Eng. Sci. 60, 2005, s. 3941-3947.
15. Vandasová, L.: Hodnocení laktózy diferenciální skanovací kalorimetrií [Rigorózní práce-fakulta farmaceutická], Hradec Králové, 2004, s. 15.
16. Hariharan, M., Guptaa, V., Price, J.C.: Pharm. Dev. Technol., 2, 1997, s. 365.
17. Kibbe, A.H.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, third edition. Washington, American Pharmaceutical Association, 2000, s. 324-328.
18. Český lékopis, Praha, Grada publishing a.s., 2002, s. 3268.
19. Marek, J.: Farmakoterapie vnitřních nemocí, 3. vydání, Grada, 2005, s. 119.
20. Alderborn, G., Nyström, Ch.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, New York, Marcel Dekker, 1996, s. 457.
21. Chalabala, M., et al.: Technologie léků, 2.vydání, Praha, Galén 2001, s. 238-241.

- 
22. Lázníčková, A., Ďoubal, S., Gasparovič, J., Ditrich, M.: Fyzikální chemie pro posluchače II. díl, Praha, vydavatelství Karolinum, 1997, s. 39.
  23. Maarschalk, K.V., Zuurman, K., Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C.F.: *Int. J. Pharm.* 140(2), s. 185-193.
  24. Rousová, R.: Hodnocení energetické bilance lisování směsí mikrokryalických celulóz se stearanem hořečnatým [Rigorózní práce-fakulta farmaceutická], Hradec Králové, 2003, s. 16.
  25. Mužík, M., Semecká, S.: Využití interpretace záznamu síla-dráha pro srovnání lisovatelnosti československé MC a Avicelu 101, *Českoslov. Farm.* 41, 1992, s. 5-7.
  26. Konkel, P., Mielck, J. B.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 1997, s. 289-301.
  27. Vachom, M.G., Chulia, D.: *Int. J. Pharm.* 177, 1999, s. 183-200.
  28. Bangudu, A.B., Pilpel, N.: *J. Pharm. Pharmacol.* 37, 1985, s. 289-293.
  29. Antikainen, O., Yliruusi, J.: *Int. J. Pharm.* 252, 2003, s. 253-261.
  30. Swabrick, J., Boylan, C.J.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, svazek XIV, 1998, s. 409-414.
  31. Vítková, D.: Objemové a deformační energie u přímo lisovaných tablet [Rigorózní práce-fakulta farmaceutická], Hradec Králové, 2004, s. 34.