

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

**Vliv rychlosti lisování a doby konstantního zatížení
na energetickou bilanci tablet**

Rigorózní práce

Vedoucí rigorózní práce: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Vedoucí katedry: Doc. RNDr. Pavel Doležal, CSc.

Hradec Králové, 2006

Mgr. Daniela Císařová

Na tomto místě bych chtěla poděkovat především Doc. RNDr. Milanovi Řehulovi, Csc. za odborné vedení, poskytování cenných rad a pomoc při zpracování výsledků.

Dále bych chtěla poděkovat paní Lence Svobodové za nesmírnou ochotu a pomoc během experimentální práce.

Poděkování patří i Mgr. Romanovi Adámkovi a Mgr. Tomášovi Ryslovi za pomoc při zpracování grafické části práce.

OBSAH:

1. ÚVOD	4
2. TEORETICKÁ ČÁST	5
2.1. SUCHÁ POJIVA PRO PŘÍMÉ LISOVÁNÍ.....	5
2.1.1. <i>Mikrokryсталická celulóza</i>	6
2.1.2. <i>Avicel</i>	6
2.1.2.1. Výroba Avicelu.....	7
2.1.2.2. Použití Avicelů.....	7
2.1.2.3. Typy Avicelů.....	9
2.1.3. <i>Ceolus KG-801</i>	13
2.1.3.1. Požadavky na jakost Avicelů.....	14
2.1.3.2. Studium fyzikálních dějů při tabletování.....	16
2.1.3.3. Současný výzkum v oblasti mikrokryсталické celulózy.....	17
2.2. FORMOVÁNÍ TABLETY.....	19
2.2.1. <i>Teorie vzniku tablety</i>	19
2.2.2. <i>Popis záznamu síla – dráha</i>	21
2.2.3. <i>Vyhodnocení záznamu síla – dráha</i>	24
2.3. VLIV RYCHLOSTI LISOVÁNÍ NA MECHANICKÉ VLASTNOSTI TABLET.....	26
2.4. ÚKOL PRÁCE.....	27
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	28
3.1. POUŽITÉ SUROVINY.....	28
3.2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ.....	28
3.3. PŘÍPRAVA TABLET A HODNOCENÍ ENERGETICKÉ BILANCE.....	29
LISOVACÍHO PROCESU.....	29
3.3.1. <i>Příprava tablet na lisu T1-FRO 50</i>	29
3.3.2. <i>Hodnocení energetické bilance lisovacího procesu</i>	30
3.4. STANOVENÍ MECHANICKÉ ODOLNOSTI TABLET.....	31
4. TABULKY A GRAFY	32
4.1. VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM.....	32
4.2. TABULKY.....	33
4.3. GRAFY.....	40
5. DISKUSE	52
5.1. VLIV RYCHLOSTI CYKLU NA SÍLU F_{MAX}	52
5.2. VLIV RYCHLOSTI CYKLU A PRODLEVY NA PARAMETRY ENERGETICKÉ BILANCE LISOVACÍHO PROCESU.....	53
5.3. VLIV NA PARAMETRY MECHANICKÉ ODOLNOSTI TABLET.....	53
6. ZÁVĚR	54
7. LITERATURA	55

1. ÚVOD

Pro charakterizaci lisovacího procesu pomocí rovnic lisování je nutno určit optimální rychlost lisování. V odborné literatuře jsou popsány závislosti o vlivu rychlosti lisování na pevnost tablet. V daných případech se pracuje na tabletovacích lisech, rychlosti lisování se pohybují v rozmezí od 0 do 400 mm.s⁻¹. Při daných rychlostech dochází při zvyšování rychlosti lisování k poklesu pevnosti tablet. Při práci na trhacím lisu se rychlosti lisování pohybují pouze v rozmezí od 0 do 5 mm.s⁻¹. Tato pomalá rychlost je nezbytná pro přesné zachycení změn lisovacího procesu pomocí počítače.

V této práci se proto pozornost soustřeďuje na studium vlivu rychlostí lisování a vlivu doby konstantního zatížení na energetické parametry lisovacího procesu a na radiální pevnost tablet.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Suchá pojiva pro přímé lisování

Dříve se pojem „přímé lisování“ (přímé tabletování) dlouho užíval v souvislosti s lisováním jednoduchých krystalických látek, obvykle anorganických solí (např. NaCl, NaBr, KBr) do tablet bez přídavku jiné pomocné látky. V současné době je tento termín chápán spíše jako technologický proces. Během něj jsou tablety lisovány přímo ze směsí léčivých látek a vhodných pomocných látek (plniv, rozvolňovadel a kluzných látek) bez předchozí granulace¹⁾. Tento postup je velmi ekonomický a produktivní, odpadá totiž pracná a energeticky náročná výroba granulátu. Vzhledem k vlastnostem léčivých látek jej však lze použít jen v omezeném počtu případů. Úspěšný výsledek přímého lisování závisí na použití plniva. Mělo by mít dobré tokové vlastnosti a být vysoce kohezivní. Vznikající výlisky musí mít vysokou pevnost a krátký čas rozpadu¹²⁾.

Kaing¹³⁾ sepsal 14 vlastností, které by měl mít ideální materiál pro přímé lisování:

- Měl by mít dobré tokové vlastnosti a dobrou sypnost.
- Měl by být dobře lisovatelný.
- Měl by být fyziologicky inertní.
- Měl by být kompatibilní se všemi typy účinných látek.
- Neměl by vykazovat fyzikální nebo chemické změny při stárnutí a měl by být stabilní při působení vzduchu, vlhkosti a tepla.
- Měl by mít velkou kapacitu, která je definována jako množství účinné látky, kterou lze úspěšně použít při přímém lisování.
- Měl by být bez barvy a bez zápachu.
- Měl by rovnoměrně přijímat barvivo.
- Měl by mít nízkou cenu.
- Měl by mít přijatelnou chuť, která je posuzována jako pocit v ústech při rozkousání žvýkací tablety z daného materiálu.
- Neměl by interferovat s biologickou dostupností účinných látek.
- Mělo by být možné ho znovu zpracovat, aniž by se snížila jeho sypnost a lisovatelnost.
- Při použitím lisovacím tlaku by měl mít dobrou pevnost a mechanickou odolnost.

2.1.1. Mikrokrystalická celulóza

Jedná se o čištěnou, částečně depolymerizovanou celulózu. Přípravuje se působením minerálních kyselin na α -celulózu, získanou jako buničinu z vláknitého rostlinného materiálu.

Vzhledem to je bílý nebo téměř bílý jemný nebo zrnitý prášek, prakticky nerozpustný ve vodě, v acetonu, v etanolu, v toulenu, ve zředěných kyselinách a v roztoku hydroxidu sodného (50g/l). ¹⁴⁾

Mikrokrystalické celulózy jsou officinální v NF, Ph. Eur., BP, JP, ČL97.

Výrobou mikrokrystalických celulóz se zabývá mnoho firem, které je pak na trh dodávají pod různými komerčními názvy. Můžeme se tak setkat s mikrokrystalickými celulózami jako jsou např. MEDICEL 101, MEDICEL 102, EMCOCEL 90, UNIMAC MG-200, SOLCA FLOC, NATRASOL, HEWETEN, ELCEMA, VITACEL, MICROCEL MC-101.

Nejstarším a nejčastěji používaným typem mikrokrystalické celulózy je však AVICEL firmy FMC Corporation Philadelphia USA. Tato mikrokrystalická celulóza je k dispozici v několika různých typech, které se vzájemně liší velikostí částic, vlhkostí, hustotou a podobně.

2.1.2. Avicel

Všechny druhy Avicelu mají bílou barvu, jsou bez chuti a zápachu, jejich částice po sobě snadno kloužou a z metabolického hlediska jsou inertní a netoxické. Jedná se o mikrokrystalickou celulózu produkovanou firmou FMC Corporation. Jeho výroba se datuje sice již od roku 1963, ale i v současnosti jeho použití znamená přínos v technologii, a to nejen farmaceutickou, ale i potravinářskou. Je vyráběn v několika základních kvalitách a to pro farmacii, potravinářství a pro další technické použití. Nejdéle vyráběnými Avicely jsou AVICEL PH-101 a AVICEL PH-102.

2.1.2.1. Výroba Avicelu

Základní surovinou pro výrobu Avicelu se stala nativní α -celulóza (buničina). Podrobuje se kyselé hydrolyze, při které dochází k rozpuštění amorfních podílů za účelem získání krystalických podílů. Při delší a intenzivnější hydrolyze bude sice výsledek nižší, ovšem zlepšuje se lisovatelnost a to tím, že elastické chování práškové celulózy přechází na plastické. Poté následuje filtrace za účelem odstranění nečistot. Stěžejním krokem výroby je pak rozprašovací sušení. V tomto kroku jsou hydrolyzou vzniklé mikrokrytaly aglomerovány do konečné formy.

2.1.2.2. Použití Avicelů

Primárním použitím Avicelů je výroba pevných dávkovaných forem, tj. tablet. V případě tabletování se používají při přímém lisování i při vlhké granulaci. Při přímém lisování, pro které jsou prioritně určeny, plní řadu funkcí. Především funkci suchého pojiva, dále pak působí jako rozvolňovadlo a látka zvyšující sypanost. Zcela pochopitelně mohou sloužit i jako plnivo. V případě vlhké granulace umožňují rychlé přidání granulární tekutiny. Dále je možno Avicely uplatnit při plnění želatinových tobolek. Jsou-li použity při výrobě pelet sferonizací, vyznačují se částice nízkou friabilitou (křehkostí) a mohou obsahovat až 70% léčiva.

Avicely mohou být použity při všech metodách tabletování. Jsou však především využívány při přímém lisování. Vyznačují se vysokou chemickou čistotou a nízkým obsahem vlhkosti, což může znamenat zlepšení chemické a barevné stability tablet. Při výrobě tablet se často úspěšně využívá i mísení jednotlivých typů Avicelů. Optimalizuje se tak sypanost tabletoviny, pevnost tablet, rozpadavost a hmotnostní variabilita. ¹⁵⁾

Jsou-li tedy Avicely použity při výrobě tablet, plní funkci pojiva, plniva, mazadla, klouzadla, rozvolňovadla a zlepšují také dostupnost léčiva.

Funkce pojiva se vysvětluje tak, že působením tlaku vytváří částice Avicelů navzájem mezi sebou nebo s částicemi jiných látek vazby kapalinovými můstky prostřednictvím sekundárních valenčních sil. Vazby též vznikají i v důsledku plastické deformace. Avicel je velmi citlivý vůči tlaku a vykazuje lisovací vlastnosti identické jako granulovaný materiál. Tablety zhotovené i velmi nízkými lisovacími tlaky mají enormě vysokou pevnost.

Plnivo: Jako vysoce čistá mikrokrytalická celulóza jsou Avicely chemicky inertní a vyznačují se malou sypnou hmotností. Při mísení s léčivými zajišťují jejich homogenní smísení a tím vysokou přesnost dávkování.

Mikrokrytalické celulózy jsou samy o sobě *klouzadly a mazadly*. Jejich koeficient tření je extrémně nízký. V důsledku toho je možné redukovat množství klouzadla v tabletovině, zlepšit se tak rozpadavost tablet, stabilita tablet a další jejich fyzikální vlastnosti.

Ve funkci klouzadla Avicely (především Avicel PH-200) vykazují dobrou sypnost, a to jak ve směsích pro přímé lisování, tak i v případě vlhké granulace. Směsi laktózy a Avicelů mají velmi dobrou sypnost, čehož se využívá při plnění želatinových tobolek.

Tablety obsahující Avicel se v důsledku tvorby kapalinových můstků mezi částicemi velmi rychle rozpadají bez ohledu na použitý lisovací tlak. Při rozpadu tablety dochází přitom k plynulé erozi matrice tablety. Pro svůj rozvolňovací účinek je Avicel často používán jako rozvolňovadlo, mnohem častěji však pro vzájemnou kombinaci funkce *suchého pojiva a rozvolňovadla*.

V důsledku rychlého rozpadu tablet ve vodě nebo žaludku jsou účinné látky velmi rychle dostupné. Pokud se při přípravě tablet používají jako pomocné látky cyklodextriny, je výhodnější přidat roztok cyklodextrinu k Avicelu a vysušit, než-li používat pouhou směs obou těchto látek. Uvedeným postupem se dosáhne zlepšení lisovatelnosti, ale i zlepšení dostupnosti léčiva z přímo lisovaných tablet.¹⁶⁾

V poslední době se Avicel s oblibou používá i pro výrobu pelet. Především se takto uplatňuje Avicel PH-101 a PH-102 nebo v kombinaci s laktózou.¹⁷⁻¹⁹⁾

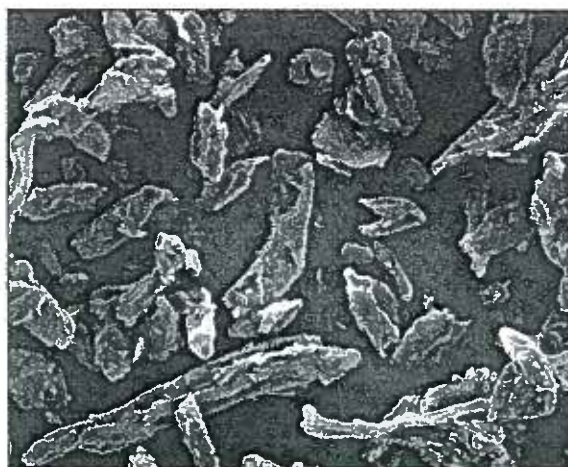
U pelet z Avicelu PH-101 bylo zjištěno, že přítomnost PEG 400 zvyšuje dostupnost léčiva z této lékové formy.²⁰⁾

2.1.2.3. Typy Avicelů

Avicel PH-101

Jedná se o Avicel nejčastěji používán při přímém lisování tablet a při vlhké granulaci pro zlepšení lisovatelnosti, pevnosti a rozpadavosti tablet. Uplatňuje se jako nosič pro suché extrakty a plní také funkci pojiva při dražování. Má částice o velikosti 50 μm a obsah vlhkosti 5%. (obr. č. 1)

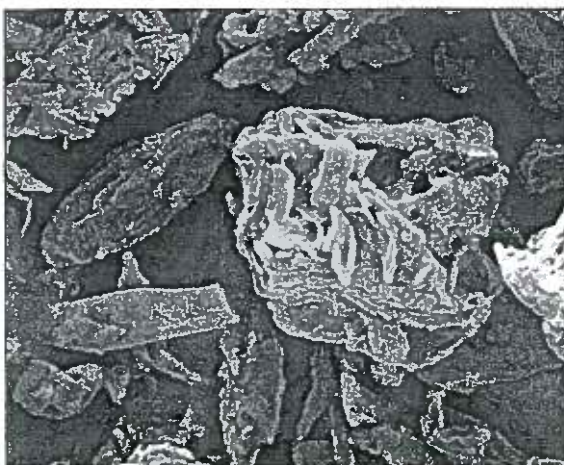
Obr. č. 1: Avicel PH-101



Avicel PH-102

Tento Avicel má podobné vlastnosti jako Avicel PH-101. Velikost jeho částic je však téměř dvojnásobná, čímž při jeho použití dochází ke zlepšení sypanosti práškových látek. Díky větším částicím je vhodný pro lisování velmi jemných prachů. Našel uplatnění jako suché pojivo při plnění želatinových tobolek a nosič např. pro suché extrakty. Byl použit pro výrobu pomalu se rozpadajících tablet do dutiny ústní a to spolu s hydroxypropylcelulózou.²¹⁾ Velikost částic je 100 μm a obsah vlhkosti 5%. (obr. č. 2)

Obr. č. 2: Avicel PH-102



Avicel PH-103

Typ Avicelu, který má snížený obsah vlhkosti, je ideální pro zpracování materiálů citlivých vůči vlhkosti. Používá se jako pojivo při přímém lisování a plnivo. Velikost částic je 50 μ m, ale obsah vlhkosti jen 3%.

Avicel PH-105

Jde o Avicel s nejmenší velikostí částic. Našel proto uplatnění při přímém lisování hrubozrnných, granulovaných nebo krystalických léčiv. Avicel PH-105 zlepšuje lisovatelnost a z tohoto důvodu se používá pro lisování materiálů, které se vyznačují špatnou lisovatelností. Pro dosažení požadované sypnosti nebo lisovatelnosti může být mísen s Avicel PH-101 nebo PH-102. Své místo našel i při plnění želatinových tobolek a jako zásypový základ. Velikost částic je 20 μ m při obsahu vlhkosti 5%.

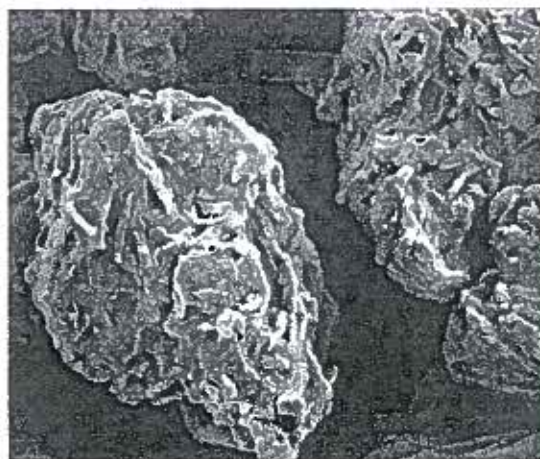
Avicel PH-112, Avicel PH-113

Tyto druhy Avicelu mají nejnižší obsah vlhkosti (1%). Jejich použití je jako suché pojivo při přímém lisování a jako látka zvyšující sypnost při plnění želatinových tobolek.

Avicel PH-200

Avicel s velikostí částic 180 μ m a obsah vlhkosti 5%. Tvar částic je relativně kulovitý (obr. č. 3). Používá se především při přímém lisování a u suché granulace. Vyznačuje se velmi dobrou sypností, která snižuje hmotnostní variabilitu získaných částic na minimum.

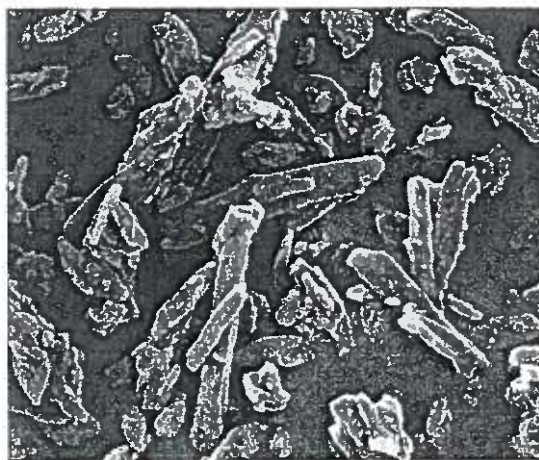
Obr. č. 3: Avicel PH-200



Avicel PH-301

Přestože tento Avicel PH-301 (obr. č. 4) má velikost částic stejnou jako Avicel PH-101, odlišuje se od něj vyšší sypnou hmotností. To vede ke zvýšení jeho sypnosti. V důsledku toho jsou dosahovány menší rozdíly v hmotnostní proměnlivosti výsledných tablet. Uplatňuje se při výrobě tablet menších rozměrů.²²⁾

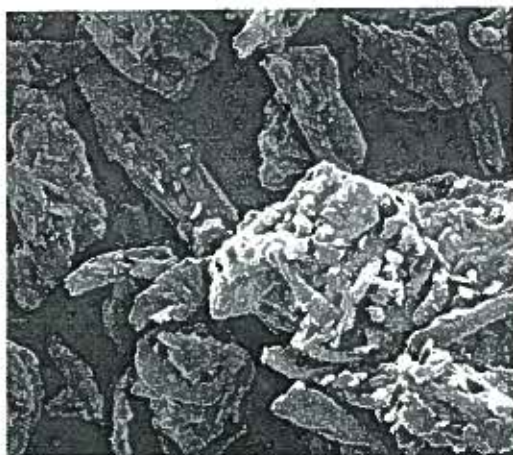
Obr. č. 4: Avicel PH-301



Avicel PH-302 (obr. č. 5)

Jeho sypná hmotnost je identická s Avicel PH-301, velikost částic se shoduje s Avicel PH-102 . Proto se vyznačuje ještě větší sypností než Avicel PH-301 a rozdíly v hmotnostní proměnlivosti tablet jsou menší. Používá se stejně jako Avicel PH-301 k výrobě tablet malých rozměrů.²²⁾

Obr. č. 5: Avicel PH-302



Avicel RC-591

Vyrábí se sušením mikrokrystalické celulózy a sodné soli karboxymethylcelulózy (11%). Používá se jak viskozifiant pro stabilizaci emulzí o/v. Vyznačuje se tixotropními vlastnostmi.

Avicel CL-611

Zřejmě se jedná o podobný typ jako Avicel RC-591. Oba Avicely se používají též jako pojiva pro výrobu pelet extruzí a sferonizací.²³⁾

Avicel CE-15

Jde o směs mikrokrystalické celulózy (85%) a guarové gumy (15%). Používá se pro přípravu žvýkacích tablet.

2.1.3. Ceolus KG-801

I když je používání Avicelů velmi přínosné a rozšířené, výzkum a vývoj dalších typů mikrokrystalické celulózy nepřestává. Na trhu se tak objevil Ceolus KG-801, který použití mikrokrystalické celulózy ve výrobě tablet ještě více rozšířil a tím umožnil použití ve speciálních komplikovaných případech. I když se jedná o suché pojivo s celou řadou výhodných vlastností, údaje v dostupné nefiremní literatuře jsou skromné a lze je charakterizovat následujícím způsobem. Je to nový derivát mikrokrystalické celulózy, jehož výroba je založena na technologii výroby Avicelů. Produkt byl vyvinut a je vyráběn japonskou firmou Asahi Chemical Industry a odpovídá lékopisným požadavkům NF, JP, EP.

Ceolus KG-801 umožňuje výrobu tablet vyznačující se velmi nízkým oděrem. V porovnání s Avicelem PH-101 má Ceolus KG-801 mnohem větší nařezávací potenciál a to umožňuje zpracování léčiva do tablet menších rozměrů. Ceolus KG-801 umožňuje též zpracování léčiv citlivých vůči tlaku, jako jsou antibiotika, enzymy apod.

Částice Ceolusu (obr. č. 6) se vyznačují výrazně odlišným tvarem od srovnatelných typů Avicelů, což poskytuje možnost jeho vysoké lisovatelnosti.

Ceolus se především používá jako suché pojivo při přímém lisování. Lze jej však použít i jako plnivo při vlhké granulaci, případně i extragranulárně inkorporovat ke granulátu.²⁴⁾

Obr. č. 6: Ceolus KG-801



2.1.3.1. Požadavky na jakost Avicelů

Z hlediska farmaceutické technologie jsou pro Avicely nejdůležitější následující zkoušky:

Velikostní distribuce částic

Velikostní distribuce částic se provádí síťováním na třepačce Ro-Tap nebo na obdobném zařízení. FMC Corporation má odborné expertizy ze zjišťování velikostní distribuce částic jinými metodami např. laserovou difrakcí. Bylo zjištěno, že výsledky jsou shodné s metodou doporučenou FMC.

Pro zabezpečení sypnosti je nutné přidat látku zvyšující sypnost, aby byly minimalizovány elektrostatické a vlhkostní potíže. Za tímto účelem FMC doporučuje přídavek oxidu hlinitého v koncentraci 1%. Oxid hlinitý je jediná látka, která zvyšuje sypnost u všech typů Avicelů.

Hodnoty D10, D50, D90 se odečítají z průsečíku pro 10%, 50%, 90% prošlých (zadržných) částic s vynesenu křivkou.

FMC ověřila, že prosévání 100g Avicelu po dobu 15 minut na třepačce poskytuje reprodukovatelné výsledky a splňuje požadavky uvedené v ASPM STP 447B normě. U Avicelu PH-113 je nutné síťování po dobu 25 minut. Tento postup není vhodný pro Avicel PH-105. Vzhledem k tomu, že výsledky tohoto testu jsou závislé na vybavení laboratoře, mohou být výsledky získané za jiných podmínek odlišné.

Sypná hmotnost

Postup je uveden v NF. Monografie však nebyla k dispozici.

Sítování proudem vzduchu

Tato metoda slouží pro specifikaci velikosti částic.

Ztráta sušením

Zkouška se realizuje ve váženec se zabroušeným víčkem po dobu 3 hodin v sušárně při teplotě 105°C. Pro zkoušku se navažují 2g látky.

Rezidua po spálení

Zkouška se provádí v platinovém kelímku v sušárně při teplotě 800°C. Rezidua nesmí tvořit více než 0,05%.

pH a vodivost vodného výtřepku

Pro obě uvedené zkoušky se připraví vyluh Avicelu z destilované vody zbavené oxidu uhličitého protřepáním. Po odcentrifugování se hodnotí vodivost a pH supernatantní tekutiny.

Mikrobiální čistota

Zkouška je detailně popsána v příslušném článku NF.

Těžké kovy

Postup je uveden v NF metoda II, obsah těžkých kovů nesmí být vyšší jak 0,001%.

Látky rozpustné v éteru

Postup zkoušky je popsán v NF. Avicel se extrahuje v chromatografické koloně éterem. Ze získaného vyluhu se odpaří éter a zbytek se suší při teplotě 105°C po dobu 30 minut.

Látky rozpustné ve vodě

Postup je uveden v NF. Připraví se vhodný výluh z Avicelu. Získaný výluh se vysuší při teplotě 105°C, v sušárně se nechá sušit přes noc.

Těžké organické látky

Zkouška je popsána v NF.

2.1.3.2. Studium fyzikálních dějů při tabletování

V rámci studia fyzikálních dějů při tabletování jsou spolu s dalšími suchými pojivy a plnivy studovány také Avicely. Pro studium mikrostruktury tablet se jako vhodné ukázalo užití RTG paprsků, respektive jejich rozptylu v závislosti na lisovacím tlaku.²⁵⁾

Pro objasnění interpartikulárních vazebných mechanismů v tabletě byly připraveny tablety z různých látek a suchých pojiv na vzduchu a též v pěti různých organických rozpouštědlech lišících se dielektrickou konstantou. Na základě zjištěné pevnosti tablet pak bylo usuzováno na vazebné mechanismy.²⁶⁾

Snímání akustické aktivity při suché granulaci na kompaktoru bylo využito ke studiu viskoelasticity.²⁷⁾

Suchá pojiva byla rovněž studována z hlediska jejich elektrostatických vlastností. Bylo zjištěno, že látky organického původu se chovají jako izolátory.

2.1.3.3. Současný výzkum v oblasti mikrokystalické celulózy

Při studiu vlivu polymerizačního stupně mikrokystalické celulózy na výsledné vlastnosti modelových tablet bylo zjištěno, že tato charakteristika nikterak neovlivňuje hmotnostní stejnoměrnost, pevnost, oděr, dobu rozpadu a disoluci.²⁸⁾

Má-li být přímým lisováním zpracována kohezni, špatně lisovatelná substance, doporučuje se použití mikrokystalické celulózy obsahující 2% koloidního oxidu křemičitého (Aerosil 200), nebo použití komerčního výrobku tohoto typu: Prosolv SMCC 90.¹⁵⁾

Pro zlepšení sypanosti mikrokystalické celulózy na jedné straně a zlepšení sypanosti laktózy na straně druhé, se velmi často při přímém lisování používají binární směsi těchto dvou pomocných látek.²⁹⁾ Kromě zlepšení výše uvedených parametrů dochází zároveň i ke zvýšení homogenity těchto směsí a to i v případě obsahu léčiva.^{30,31)} Pro zlepšení sypanosti přichází rovněž v úvahu i použití směsí některých typů Avicelu o různé velikosti částic.³²⁾

Identicky jako u jiných suchých poživ, tak i v případě mikrokystalické celulózy má vlhkost velmi výrazný vliv na lisovatelnost. U mikrokystalické celulózy Emcocel, skladované při 70% relativní vlhkosti, byl zjištěn pokles výsledné pevnosti tablet.³³⁾

Mikrokystalické celulózy jsou obecně považovány za inertní pomocné látky. Byly realizovány studie pomocí diferenciální scanovací kalorimetrie, které potvrdily kompatibilitu mikrokystalické celulózy s řadou pomocných látek (nebyla zjištěna žádná interakce).³⁴⁾

Při suché granulaci na válcovém kompaktoru bylo zjištěno, že rozdíly v hustotě částic mají mnohem větší vliv na rychlost disoluce, než velikost částic. Při briketování Ibuprofenu přidavek suchého pojiva – mikrokystalické celulózy nezvyšoval pevnost granulí a zapříčiňoval pokles disoluční rychlosti.³⁵⁾ Vzdůst vlhkosti Avicelu PH-302 zapříčiňuje snížení zdánlivé hustoty.³⁶⁾ Při lisování tabletovin, obsahujících mikrokystalickou celulózu, je velmi výhodné použití předlisování oproti jednorázovému lisování.³⁷⁾

Sušením mikrokrystalické celulózy spolu s beta-cyklodextrinem bylo získáno vhodné plnivo pro přímé lisování.³⁸⁾ Mikrokrystalická celulóza je nejen vhodným plnivem pro výrobu tablet, ale i pro přípravu želatinových tobolek.

Další výhodou vlastností mikrokrystalické celulózy je *rozvolňovací účinnost*. Při testování účinnosti rozvolňovadel bylo získáno následující pořadí:

Ac-Di-Sol>Kollidon CL>Primojel>mikrokrystalická celulóza>laktóza.³⁹⁾

Mikrokrystalická celulóza v kombinaci s dalšími pomocnými látkami jako laktózou a Ac-Di-Solem je používána pro výrobu rychle se rozpadajících tablet.⁴⁰⁾

Tablety rychle se rozpadající ve slinách obsahující modelové hořké léčivé látky byly připraveny za použití Eudragitu E-100, Avicelu PH-102, HPC (LH-11) a stearanu hořečnatého. Dosažená doba rozpadu in vivo činila 20 sekund, zároveň byla překryta i hořká chuť léčiva.⁴¹⁾

Mikrokrystalická celulóza resp. Avicel nachází použití i při formulaci zvláštních druhů tablet. Orální bioadhezivní tablety s řízeným uvolňováním didanosinu obsahovaly Avicel PH-112 jako plnivo a bioadhezivní, rychlost uvolňování řídící polymery, polyethylenglykol (Polyox WSRN-303), Carbomer 974P (Carbopol 974P-NF) nebo HPMC (Methocel K4M) a mastek + stearan hořečnatý jako kluzné látky.⁴²⁾

Avicel PH-101 byl použit i při formulaci plovoucích matricových tablet. Tyto kromě léčiva obsahovaly HPMC (Premium Methocel K4M), Ac-Di-Sol, Primojel, Avicel PH-101, hydrogenuhličitan sodný, kyselinu citrónovou, cetearyl alkohol (Lanette 0). Doba setrvání této tablety v žaludku, zjištěná radiograficky činila 4 hodiny.⁴³⁾

Zároveň je však Avicel PH-101 používán i pro výrobu matricových retardet. Retardace je dosahováno hydroxypropylcelulózou (10-40%) nebo směsí hydroxypropylcelulózy a sodné soli karboxymethylcelulózy.⁴⁴⁾

Jako plnivo sloužil Avicel PH-101 pro přípravu minimatricových retardet a rovněž tak u tablet obsahujících melatonin.⁴⁵⁾

Avicel PH-102 byl testován jako suché pojivo pro přípravu tablet (event. jiných pevných lékových forem, např. granulí, pelet apod.) obsahujících modelové částice, z hlediska redispergovatelnosti nanočástic.⁴⁶⁾

2.2. Formování tablety

2.2.1. Teorie vzniku tablety

Teorie vzniku tablety se zakládá na plastické deformace tabletoviny při lisování. Při lisování se pak využívá schopnosti diskretních, volně nasypných práškovitých částic zhušťovat se působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru. Lisovatelnost materiálu 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.

Faktory, které ovlivňují lisovatelnost, jsou tvar krystalů, velikost částic, porozita, teplota tání látky a vlhkost granulátu.

Tvar krystalů – pravidelný tvar krystalů je pro lisování příznivý. Dobře se lisují látky patřící do soustavy kubické, naopak látky krystalizující v soustavě jednoklonné nebo kosočtverečné působí při lisování potíže.

Velikost částic – tabletovina z malých částic má lepší předpoklady pro vytvoření pevných tablet, vzniklé tablety se však pomalu rozpadají. Optimální velikost částic při lisování je 0,25 – 0,30 mm. Obsah prachu ($\leq 0,20$ mm) v tabletovině nemá převýšit 10%. Nad 15% podílu prachu už nelze tablety připravit.

Porozita – granulát musí být porézní a část pórů musí být zachována i po slisování tablet (rozpad tablet). Příliš porézní granuláty se lisují obtížně, dochází k jejich destrukci a zániku.

Teplota tání léčivé látky – látky s nižší teplotou tání se již při relativně nízkých tlacích plasticky deformují a lepí se na matrice a trny.

Vlhkost granulátu – určitý obsah vlhkosti v tabletovině je nezbytným předpokladem lisovatelnosti. Vyšší vlhkost než optimální způsobuje lepení tabletoviny na trn, naopak nižší vlhkost než optimální zapříčiňuje víčkování tablet (tablety se rozpadnou na dno a víčko). Významným regulátorem vlhkosti tabletoviny je škrob.

Lisování tablet probíhá ve čtyřech stádiích:

- a) Počáteční stádium, kdy je tabletovina volně nasypána do matrice a horní trn je v kontaktu s povrchem tabletoviny.
- b) Stádium zhutnění, v němž dochází ke změnám prostorového uspořádání částic v počátku působení lisovací síly. Částice tuhé látky se lépe prostorově uspořádávají, vyplňuje se interpartikulární prostor, zmenšuje se vzdálenost mezi nimi. U velmi dobře lisovatelných (kohezivních) systémů může už toto stádium vést ke vzniku soudržných výlisků. U ostatních soustav kohezivní vlastnosti léčivých látek a pomocných látek nedostačují k vytvoření výlisků s potřebnou pevností.
- c) Stádium elastické (vratné) deformace. Po vyplnění interpartikulárních prostorů už částice nemohou ustupovat dále 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 odpuzivé síly jsou v rovnováze, získávají potenciální energii až do určitého napětí, po tzv. hranici elasticity. Přerušení působení síly má za následek návrat částic do původní polohy. Závislost zatěžování a odlehčování materiálu je lineární.

U homogenních izotropních tuhých látek je stádium elastických deformací vyjádřeno Hookovým zákonem ve tvaru:

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

σnapětí

Ekonstanta úměrnosti – materiálová konstanta, tzv. Youngův model pružnosti [$\text{N}\cdot\text{m}^{-2}$]

εrelativní délka prodloužení

- d) Stádium plastické deformace charakterizují trvalé (ireverzibilní) změny a fixace tvaru tablety. Nastává po překonání hranice elasticity (meze toku), když atomy, ionty a molekuly opouštějí svoje původní uspořádání. Plastická deformace bývá doprovázena i drcením částic a vytvářením nových mezipovrchů.

Dodaná práce se spotřebovává na vyvolání změn krystalové mřížky, na vytvoření mezipovrchů rozdrčených částic a projevuje se i zvýšením teploty.

Zjednodušený popis procesu lisování obsahuje tři složky:

- elastickou deformaci
- plastickou deformaci
- fragmentaci

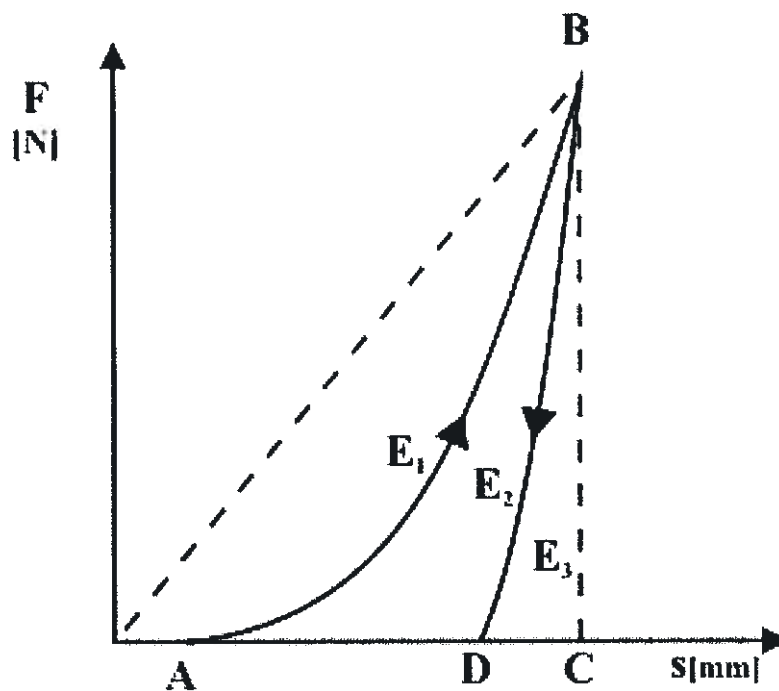
Uvedená stádia procesu lisování jsou teoretická, protože farmaceutické materiály, které se lisují, nejsou jednotné. Často je představují směsi několika léčivých a pomocných látek. Různorodost materiálu způsobuje, že se jednotlivé částice při působení tlaku chovají různě. Některé se vůbec nedeformují, je se v prostoru účelně uspořádají, jiné se deformují jen elasticky, další se drtí, vytvářejí nové mezipovrchy a deformují se plasticky. Odchytky od teoretického průběhu lisování vznikají i tím, že na materiál nepůsobí jen síla přenášená razidly, ale i interpartikulární tření částic i tření na stěně matrice. Pro namáhání lisovaného materiálu je v různých částech sloupce odlišné.¹⁾

2.2.2. Popis záznamu síla – dráha

Práci lisování vyjadřuje závislost mezi dráhou lisovacího trnu a lisovací silou horního trnu. Záznam síla-dráha se využívá ke studiu průběhu lisovacího procesu. Porovnává se vložená energie s lisovatelností tabletoviny.²⁾

Hodnocení lisovatelnosti ze záznamu síla-dráha je výhodné, protože podchycuje elastickou i plastickou složku deformace tím, že celý lisovací cyklus se snímá kontinuálně. Vyhodnocení také není zatíženo chybou, která vzniká změnou rozměru výlisku po vysunutí z matrice, jestliže se lisovatelnost hodnotí na základě závislosti měrné hmotnosti hotových výlisků na lisovacím tlaku.³⁾

Obr. č. 7: Křivka závislosti dráhy horního razidla na lisovací síle (záznam síla-dráha)²⁾



Obrázek č. 7 ukazuje typický průběh záznamu síla-dráha. Plná čára znázorňuje originální záznam, čárkovaně jsou vyznačeny pomocné linie. Jedná se o závislost lisovací síly (F) na dráze (s), což lze matematicky formulovat:

$$A = \int f(F) \cdot ds$$

Plocha vymezená vzestupnou větví záznamu a přímkou, která vznikne spojením bodu A, jenž odpovídá okamžiku, kdy se trn dotkne tabletoviny v matrici, s bodem B, tj. maximální dosažená lisovací síla, je konvenčně označována jako E_1 . Prakticky E_1 odpovídá energii, jež byla při lisování vynaložena na tření mezi částicemi a jejich přeskupení (energie předlisování tablet).

Plocha A-B-D mezi vzestupnou a sestupnou větví záznamu se značí E_2 a odpovídá energii spotřebované na vlastní tvorbu tablety (plastická energie akumulovaná v tabletě).

Plocha D-B-C ohraničená sestupnou větví záznamu a kolmicí spuštěnou z bodu B k ose značící dráhu, představuje energii E_3 akumulovanou po dobu lisování tabletou, která se pak zpětně při poklesu tlaku (lisovací síly) předává stroji tj. lisovacímu trnu (energie vynaložená na elastickou deformaci).

E_1 je tedy energie spotřebovaná díky tření mezi částicemi navzájem a povrchem lisovací matrice, E_2 je energie užitá k vytvoření kompaktního výlisku a E_3 je energie ztracená při elastické deformaci výlisku.

Celková energie vynaložená během lisování je pak součtem všech tří uvedených energií a označuje se E_{\max} nebo E_{ideal} .⁴⁾

$$E_{\max} = E_1 + E_2 + E_3$$

Poměr energie E_1 a E_{\max} vyjadřuje, jaký podíl celkem spotřebované energie byl využit k tření tabletoviny v matrici ještě před vznikem kompaktního výlisku. Značí se jako EP.

$$EP = E_1 / E_{\max}$$

Pro grafické znázornění závislosti lisovací síly na dráze lisovacího trnu se mohou použít dva různé postupy. Podle některých autorů sa na osu y vynáší lisovací síla a na osu x dráha horního lisovacího trnu měřena od prvotního vzrůstu lisovací síly, při dosažení maximální lisovací síly je dosaženo i maximální dráhy lisovacího trnu. Po dosažení maximální lisovací síly je horní lisovací trn expanzí tablety odtažen zpět a dráha lisovacího trnu se opět o něco sníží.⁵⁾

Zatímco jinde se na osu x vynáší vzdálenost obou lisovacích trnů. Při dosažení maximální lisovací síly je tedy tato vzdálenost nejmenší a po expanzi tablety se naopak opět o určitou část zvýší.⁶⁾

Obě křivky mají tedy opačný průběh, ale pro výpočet potřebných parametrů to nemá význam, pracuje se totiž s plochou pod touto křivkou.

2.2.3. Vyhodnocení záznamu síla – dráha

Na základě závislosti F/E_2 na F , kde F je lisovací síla.³⁾

Postup je zejména vhodný děje-li se hodnocení na základě několika hodnot pro různé lisovací tlaky, přičemž výsledek je jediná hodnota charakterizující lisovatelnost. Čím menší úsek na svislé ose vytíná přímka proložená závislostí F/E_2 na F , tím lepší lisovatelnost tabletovina vykazuje.

Energetická bilance během lisování

Všechna energie použitá na lisování se uvolní jako teplo, jestliže neprobíhají žádné změny v lisovaném materiálu. V tom případě se práce lisování (W_c) rovná teplu uvolněnému při výrobě vylisku (Q_c), tj.:

$$E_c = W_c - Q_c$$

E_cenergetické změny během lisování

W_cpráce vynaložená na lisování

Q_cuvolněné teplo

Odhaduje se, že okolo 90% práce vynaložené na lisování se uvolní v podobě tepla.⁷⁾

Faktor plasticity, plasticita

Pro určení meze toku během komprese prachovitých látek bylo využito faktoru plasticity PF . Je dán vztahem:

$$PF = (E_1 / E_1 + E_2) \cdot 100$$

Faktor plasticity nám tak poskytuje numerické hodnoty, které je možno mezi různými druhy materiálů pohodlně srovnávat.⁸⁾

Plasticita (PL) je dána vztahem:

$$PL = E_2 / (E_2 + E_3) \cdot 100$$

V některých pracích je prezentována jako:

$$\%PL = W_{na} / (W_{na} + W_{ex})$$

kde W_{ex} je práce vykonaná zpětnou expanzí tablety, W_{na} je práce vykonaná při tvorbě kompaktního výlisku.⁹⁾

Znamená to tedy, že pokud po procesu slisování zůstává substance stlačená a tableta nepodléhá zpětné dilataci, je plasticita velká. Pro srovnání plasticity uvádím příklady tabulkových hodnot některých pomocných látek používaných ve farmaceutické technologii:

Avicel PH 101 – 94,1 , Avicel PH 102 – 92,3 , sprejově sušená laktóza – 90,0 , granulovaný manitol – 85,9 , manitol – 58,2 .¹⁰⁾

Faktor elasticity, elasticita

Pro určení elasticity slouží faktor elasticity EF. Vypočte se z křivky závislosti lisovací síly na dráze horního lisovacího trnu. Je dán vztahem:

$$\%EF = (s_{max} - s_{0d} / s_{max} - s_0) \cdot 100$$

kde s_{max} je maximální vzdálenost lisovacího trnu dosažená během lisování, s_0 je vzdálenost, kde byl zaznamenán prvotní růst síly a s_{0d} je vzdálenost lisovacího trnu, kdy po slisování tablety lisovací síla klesne na nulu.⁸⁾

U tablet HPMC byl zkoumán vliv velikosti primárních částic na zpětnou elastickou roztažnost tablet po jejich vylisování. Byla měřena hodnota dilatace tablety (elastic recovery – ER) v čase $t = 24\text{h}$ po vyjmutí z matrice.

$$ER = [(H_t - H_m)/H_m] \cdot 100$$

kde H_m je výška tablety při maximálně dosažené lisovací síle a H_t je výška tablety po uplynutí doby 24 hodin po vyjmutí z matrice. Při vzrůstu velikosti částic se prokázal vzrůst ER.¹¹⁾

2.3. VLIV RYCHLOSTI LISOVÁNÍ NA MECHANICKÉ VLASTNOSTI TABLET

Při zhodnocení vlivu rychlosti lisování na mechanické vlastnosti tablet se ve studijních pracích uvádí, že s rostoucí rychlostí se pevnost tablet zvyšuje. Ovšem u některých látek např. u polyethylenglykolu (PEG) se snižuje. Pevnost tablet zde ovlivňuje nejen rychlost lisování, ale také molekulová hmotnost polyethylenglykolu. Čím vyšší je rychlost lisování a molekulová hmotnost PEG, tím je potřeba více energie během elastické deformace na úkor energie plastické deformace. Tím se sníží pevnost tablet.

2.4. Úkol práce

V rámci problematiky teorie lisování tablet lze úkol této práce rozdělit na tyto dílčí problémy:

- a) vliv rychlosti cyklu na sílu F_{\max}
- b) vliv rychlosti cyklu a prodlevy na parametry energetické bilance a lisovacího procesu
- c) vliv na parametry mechanické odolnosti tablet

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1. Použité suroviny

Avicel PH-200

výrobce: FMC Corporation Europe N.V. Brussels, Belgium

č. šarže: M018C

3.2. Použité přístroje a zařízení

Lisovací přípravek:

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

Výrobce: ADAMUS HT Zaklad Mechaniczny Narzadzla Precyzyjne, Polská republika

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

Výrobce: Zwick Gmbh & Co., Ulm, Germany

Zařízení vyvíjí sílu v tlaku a tahu v rozsahu 0 – 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou. Přístroj byl použit pro lisování tablet.

Tablet hardness tester Schleuniger 8M

Výrobce: Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland

Přístroj určený pro měření pevnosti tablet = síly potřebné k destrukci radiálně situované tablety konstantní rychlostí $1\text{mm}\cdot\text{s}^{-1}$. Zařízení umožňuje také měření výšky a průměru tablety s přesností 0,01mm.

3.3. Příprava tablet a hodnocení energetické bilance lisovacího procesu

3.3.1. Příprava tablet na lisu T1-FRO 50

Z dané tabletoviny byly postupně připravovány tablety válcového tvaru bez fazet o průměru 13 mm lisováním na přístroji T1-FRO 50. Ze směsi bylo připraveno 250 tablet a to tím způsobem, že každých 10 tablet bylo lisováno při různé rychlosti cyklu s různou časovou prodlevou, při konstantní lisovací síle 3000N.

Konkrétní rychlosti cyklu lisování byly 0,1; 0,5; 1; 2 a 5 mm.s⁻¹ a prodlevy 0; 5; 10; 30 a 60 s. Celkem tedy 25 skupin tablet po 10 tabletách. Hmotnost lisovaných tablet byla 500mg, jednotlivé navážky byly navažovány s přesností na 1mg.

K přístroji byl připojen počítač, který po dolisování každé skupiny vyhotovil pomocí vhodného softwaru protokol o průběhu lisování. Tento protokol nám poskytl údaje o energiích E_1 , E_2 a E_3 , které charakterizují jednotlivé fáze lisovacího procesu, dále o celkové energii E_{max} spotřebované během lisování, která je součtem těchto energií a nakonec o lisovací energii E_{lis} , energetické bilanci lisování EP a parametru plasticity PP. Počítač dále vypočítal průměrné hodnoty těchto parametrů v rámci každé měřené skupiny a poskytl nám jejich statistické zpracování.

Postup při lisování byl následující:

Do matrice adjustované v plášti byl zasunut dolní lisovací trn a ten byl fixován zajišťovací částí. Poté byla do matrice kvantitativně přenesena tabletovina, mírně sklepana a do matrice byl zasunut horní lisovací trn. Takto naplněná matrice byla vložena mezi čelisti lisu T1-FRO 50 a zapnut posun čelistí k sobě. V okamžiku dosažení požadované lisovací síly byl posun čelistí automaticky vypnut a čelisti se zpětným chodem od sebe opět vzdálily. Po vyjmutí lisovacího přípravku byla odstraněna zajišťovací součást a tableta se tlakem na horní lisovací trn vytlačila.

3.3.2. Hodnocení energetické bilance lisovacího procesu

Práci při lisování vyjadřuje závislost mezi dráhou horního trnu a jeho lisovací silou (viz. obr. č. 7). Záznam síla-dráha je využíván ke studiu průběhu lisovacího procesu.

Teoreticky lze průběh závislosti síla-dráha vyjádřit přímkami spojujícími body A-B-C. Při vstupu horního lisovacího trnu do matrice tlak, který působí na tabletovinu, plynule vzrůstá, po dosažení maxima, to znamená po vytvoření výlisku, pak rychle klesá k výchozí hodnotě. Skutečný experimentálně zjištěný průběh je však odlišný a vyjadřují ho křivky A-B-D. Odchyłka vzniká tím, že část práce vynaložené při lisování se vrátí lisovacímu trnu a projeví se třením 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 k určení optimálního lisovacího tlaku. Čím větší je odchyłka experimentálně zjištěné křivky od teoretického průběhu, tím horší je lisovatelnost dané tabletoviny.⁴⁷⁾

Dalšími parametry, využitelnými k hodnocení lisovatelnosti tabletovin, jsou lisovací energie E_{lis} , což je energie, která se během samotného procesu lisování nakumuluje do tablety a je součtem energií $E_2 + E_3$, a dále energeticko-pevnostní parametr EPP, který vyjadřuje, kolik energie je zapotřebí k získání tablety o pevnosti 1 MPa. Tento parametr se vypočítá jako podíl E_{lis} k RP, kde RP představuje radiální pevnost tablet v tahu.^{12, 48, 21)}

Význam zjišťování energií lisování je následující:

- Výběr složení tabletoviny na základě porovnání energií lisovacího procesu
- Zjištění vztahu mezi plasticitou a elasticitou materiálu
- Zjištění energeticko-pevnostního parametru
- Zjištění lisovatelnosti – parametru E_2

3.4. Stanovení mechanické odolnosti tablet

Použitý přístroj Tablet Hardness tester Schleuniger 8M umožňuje nejen měření pevnosti tablet s různě nastavitelnými vlastnostmi pohybu drtících čelistí, ale také měření průměru a tloušťky tablet.

Při měření jsem tabletu vložila mezi čelisti přístroje a zařízení po uvedení do chodu automaticky měřilo hodnoty dle nastavení – drtící sílu, průměr a tloušťku tablet. U každé tablety jsem měřila pomocí tohoto přístroje pevnost tablet – mechanickou odolnost. V okamžiku lomu tablety se přístroj automaticky vypnul.

Ze získaných hodnot jsem vypočítala *radiální pevnost tablet* (RP) podle následujícího vztahu:

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

RP.....radiální pevnost tablet [MPa]

F.....destrukční síla [N]

d.....průměr tablety [mm]

h.....výška, tloušťka tablety [mm]

4. TABULKY A GRAFY

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

E.....energie [J]

E₁.....energie předlisování tablet [J]

E₂.....energie plastická [J]

E₃.....energie elastická [J]

E_{lis}.....energie lisovací – součet plastické a elastické energie [J]

E_{max}.....celková energie lisování [J]

F_{max}.....maximální použitá lisovací síla [N]

EP.....energetický poměr lisování [%]

h.....výška tablet [mm]

LS.....lisovací síla [kN]

PL.....parametr plasticity [%]

RP.....radiální pevnost tablet [Mpa]

s.....směrodatná odchylka

x.....průměrná hodnota

4.2. Tabulky

Tab. č. 1:

Vliv rychlosti cyklu a prodlevy na parametry F_{max}

rychlost cyklu [mm.s ⁻¹]	prodleva [s]	Fmax [N]	
		X	s
0,1	0	2995,96	2,67
	5	3014,66	18,38
	10	3011,80	9,63
	30	3016,63	17,99
	60	3009,16	13,44
0,5	0	3012,26	3,29
	5	3159,21	11,23
	10	3183,83	11,44
	30	3197,48	11,07
	60	3195,02	17,94
1	0	3029,08	4,33
	5	3303,73	14,50
	10	3336,52	10,47
	30	3341,79	11,89
	60	3357,33	15,15
2	0	3066,25	7,47
	5	3531,21	19,83
	10	3574,04	20,35
	30	3607,11	23,10
	60	3629,42	13,30
5	0	3231,88	26,32
	5	4056,18	52,58
	10	4110,60	53,83
	30	4192,88	63,02
	60	4231,69	60,48

Tab. č. 2:

Vliv rychlosti cyklu a prodlevy na parametry E_{max}

rychlost cyklu [mm.s ⁻¹]	prodleva [s]	E_{max} [Nm]	
		X	s
0,1	0	7,95	0,16
	5	8,28	0,29
	10	8,53	0,35
	30	8,26	0,34
	60	8,34	0,19
0,5	0	8,17	0,14
	5	8,90	0,19
	10	8,94	0,22
	30	8,95	0,18
	60	9,04	0,21
1	0	8,37	0,19
	5	9,20	0,22
	10	9,54	0,14
	30	9,35	0,24
	60	9,25	0,22
2	0	8,19	0,17
	5	9,89	0,15
	10	10,03	0,32
	30	10,09	0,34
	60	10,22	0,22
5	0	8,70	0,19
	5	11,49	0,23
	10	12,03	0,78
	30	12,30	0,75
	60	11,96	0,29

Tab. č. 3:

Vliv rychlosti cyklu a prodlevy na parametry E_1

rychlost cyklu [mm.s ⁻¹]	prodleva [s]	E1 [Nm]	
		X	s
0,1	0	3,731	0,156
	5	3,932	0,281
	10	4,153	0,298
	30	3,879	0,315
	60	3,961	0,178
0,5	0	3,802	0,119
	5	4,317	0,150
	10	4,353	0,175
	30	4,359	0,165
	60	4,433	0,174
1	0	3,907	0,159
	5	4,425	0,199
	10	4,736	0,096
	30	4,547	0,205
	60	4,446	0,212
2	0	3,576	0,158
	5	4,692	0,112
	10	4,799	0,294
	30	4,864	0,311
	60	4,979	0,197
5	0	3,470	0,145
	5	5,089	0,201
	10	5,584	0,784
	30	5,792	0,749
	60	5,443	0,225

Tab. č. 4:

Vliv rychlosti cyklu a prodlevy na parametry E₂

rychlost cyklu [mm.s ⁻¹]	prodleva [s]	E ₂ [Nm]	
		X	s
0,1	0	3,930	0,033
	5	4,052	0,026
	10	4,086	0,055
	30	4,091	0,031
	60	4,109	0,027
0,5	0	4,069	0,052
	5	4,273	0,043
	10	4,270	0,047
	30	4,270	0,036
	60	4,296	0,029
1	0	4,154	0,047
	5	4,413	0,032
	10	4,448	0,046
	30	4,440	0,043
	60	4,449	0,021
2	0	4,285	0,030
	5	4,793	0,042
	10	4,814	0,028
	30	4,807	0,037
	60	4,810	0,028
5	0	4,777	0,050
	5	5,744	0,093
	10	5,769	0,062
	30	5,817	0,062
	60	5,821	0,078

Tab. č. 5:

Vliv rychlosti cyklu a prodlevy na parametry E₃

rychlost cyklu [mm.s ⁻¹]	prodleva [s]	E ₃ [Nm]	
		X	s
0,1	0	0,288	0,009
	5	0,299	0,010
	10	0,292	0,007
	30	0,287	0,008
	60	0,272	0,006
0,5	0	0,300	0,007
	5	0,311	0,010
	10	0,314	0,010
	30	0,316	0,006
	60	0,313	0,010
1	0	0,309	0,005
	5	0,364	0,008
	10	0,352	0,011
	30	0,361	0,008
	60	0,357	0,010
2	0	0,324	0,008
	5	0,410	0,005
	10	0,420	0,013
	30	0,419	0,012
	60	0,426	0,008
5	0	0,449	0,012
	5	0,657	0,009
	10	0,675	0,010
	30	0,689	0,016
	60	0,700	0,021

Tab. č. 6:

Vliv rychlosti cyklu a prodlevy na radiální pevnost tablet

rychlost cyklu [mm.s ⁻¹]	prodleva [s]	RP	
		X	s
0,1	0	0,989778307	0,018318236
	5	1,046618106	0,020950598
	10	1,076992074	0,034978570
	30	1,116837713	0,030766874
	60	1,173892334	0,018558316
0,5	0	0,971060299	0,019112298
	5	1,142818610	0,051539110
	10	1,161946739	0,019112298
	30	1,193100614	0,034159899
	60	1,225248780	0,016407837
1	0	0,971768520	0,023710001
	5	1,170837500	0,035964711
	10	1,216822817	0,026126527
	30	1,195933344	0,044206717
	60	1,224058026	0,025235707
2	0	1,000951345	0,019447799
	5	1,253922622	0,034064595
	10	1,343904219	0,031864392
	30	1,411802737	0,028898440
	60	1,411323384	0,038071801
5	0	1,223517998	0,022587309
	5	1,741604914	0,027175578
	10	1,731520535	0,026784762
	30	1,791745264	0,044475535
	60	1,862141297	0,048832928

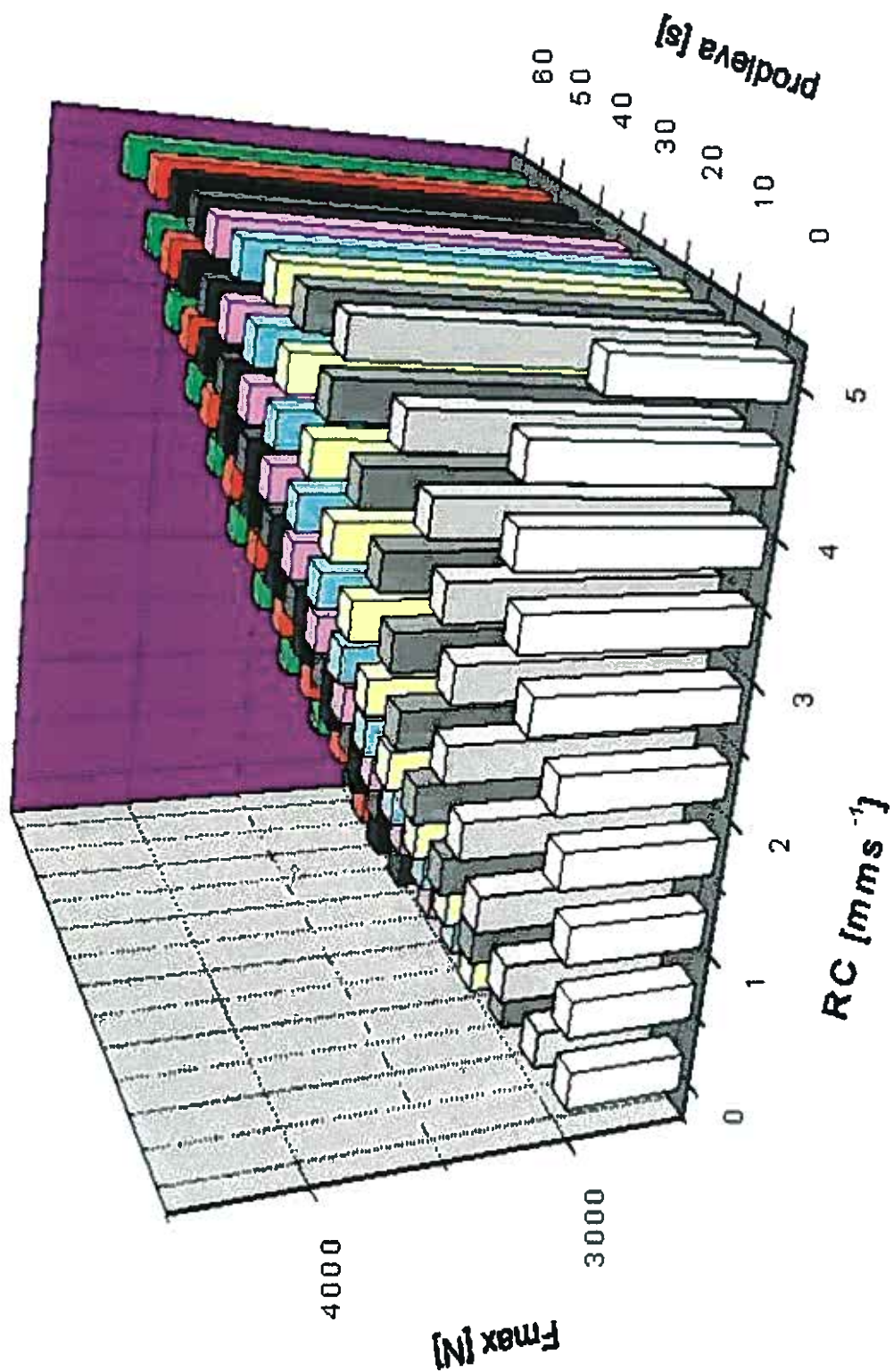
Tab. č. 7:

Vliv rychlosti cyklu a prodlevy na přepočítané radiální pevnosti

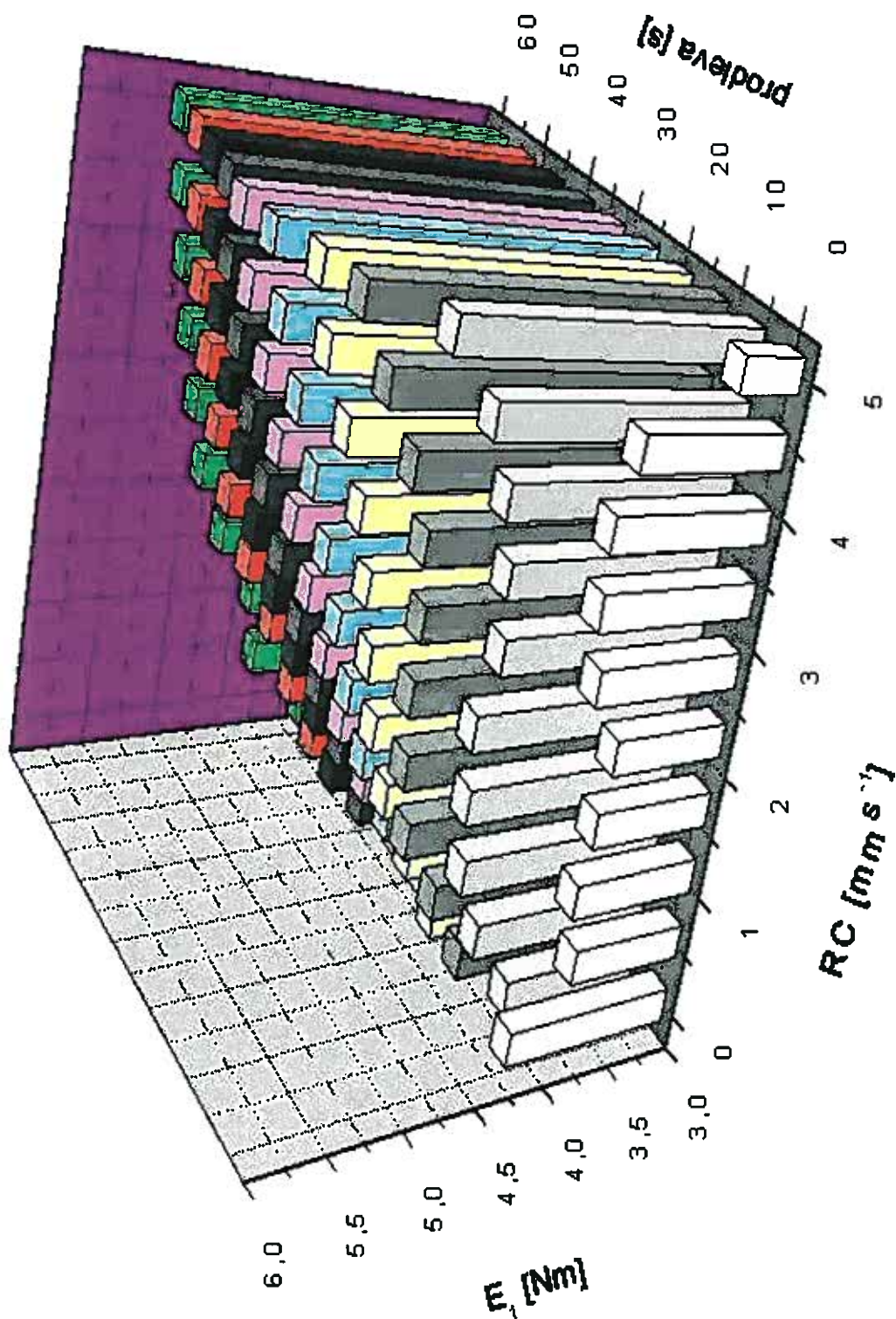
rychlost cyklu [mm.s ⁻¹]	prodleva [s]	X
0,1	0	0,991113006
	5	1,041528504
	10	1,072772502
	30	1,110680839
	60	1,170318960
0,5	0	0,967108051
	5	1,085225683
	10	1,094857520
	30	1,119413363
	60	1,150461137
1	0	0,962439276
	5	1,063195994
	10	1,094094581
	30	1,073616245
	60	1,093778115
2	0	0,979324594
	5	1,065291462
	10	1,128054711
	30	1,174183269
	60	1,166569356
5	0	1,135733380
	5	1,288112150
	10	1,263699121
	30	1,281991326
	60	1,320140155

4.3. Grafy

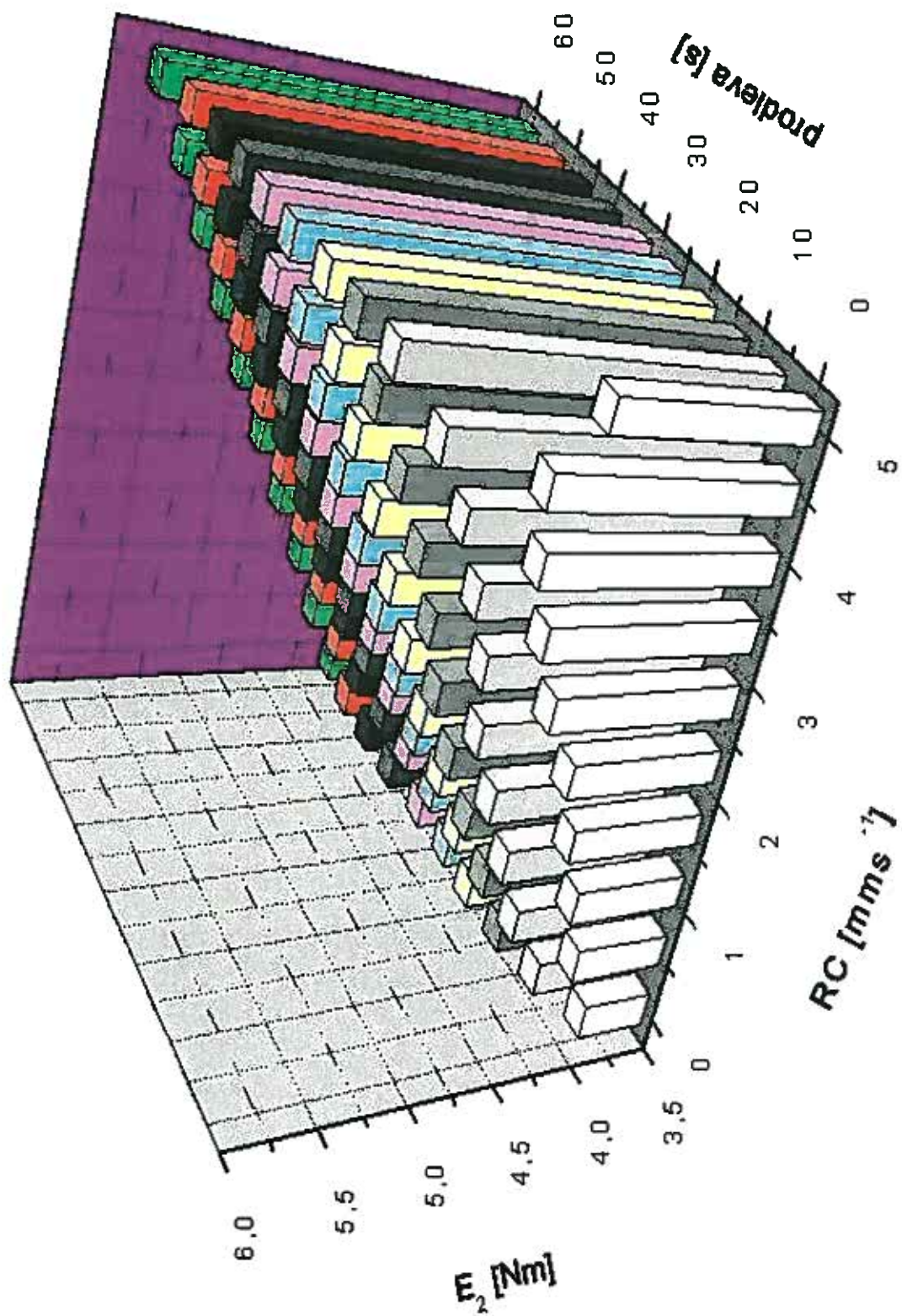
Graf č. 1: Vliv rychlosti cyklu a prodlevy na sílu F_{max}



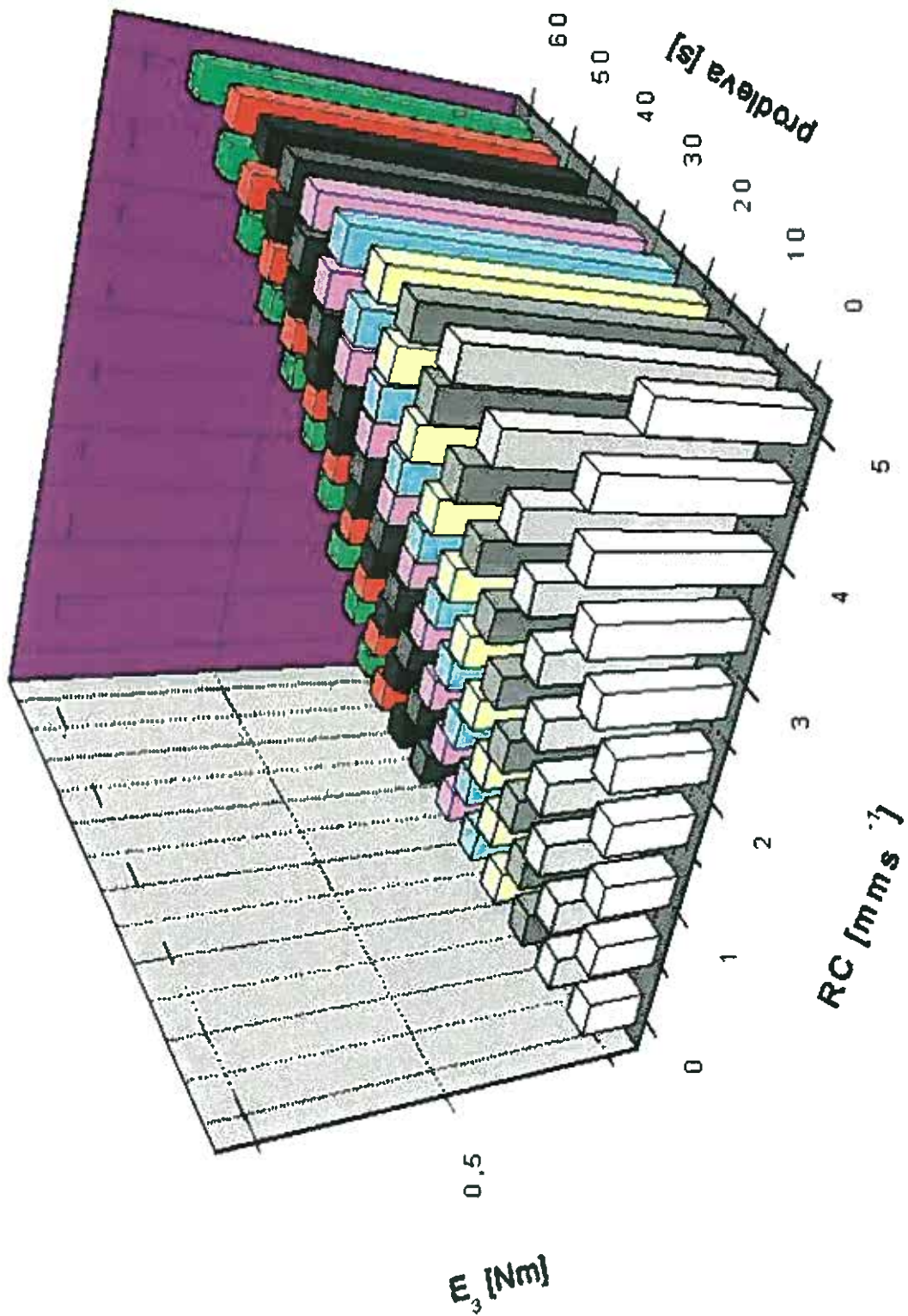
Graf č. 2: Vliv RC a prodlevy na E_1



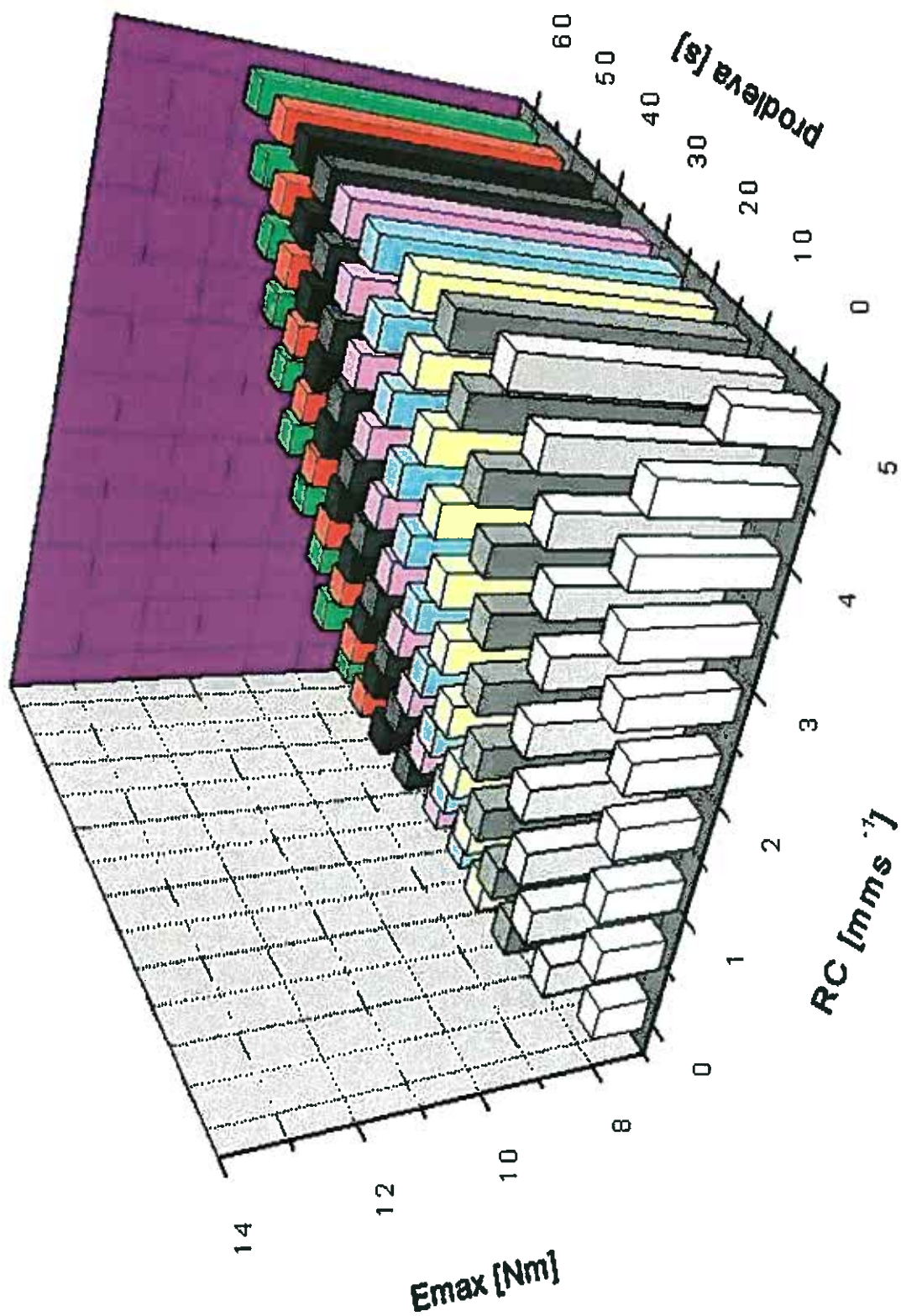
Graf č. 3: Vliv RC a prodlevy na E_2



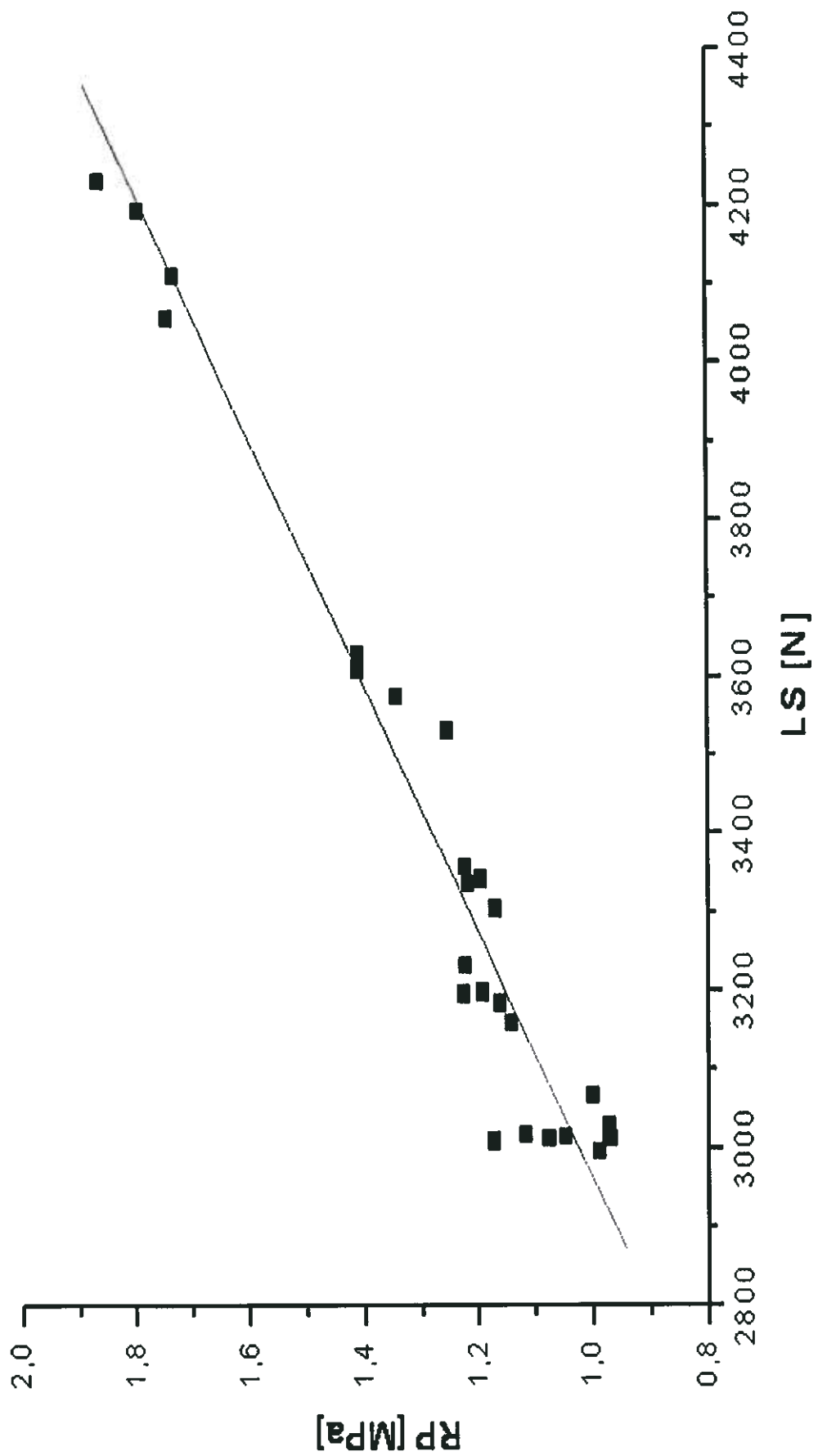
Graf č. 4: Vliv RC a prodlevy na E_3



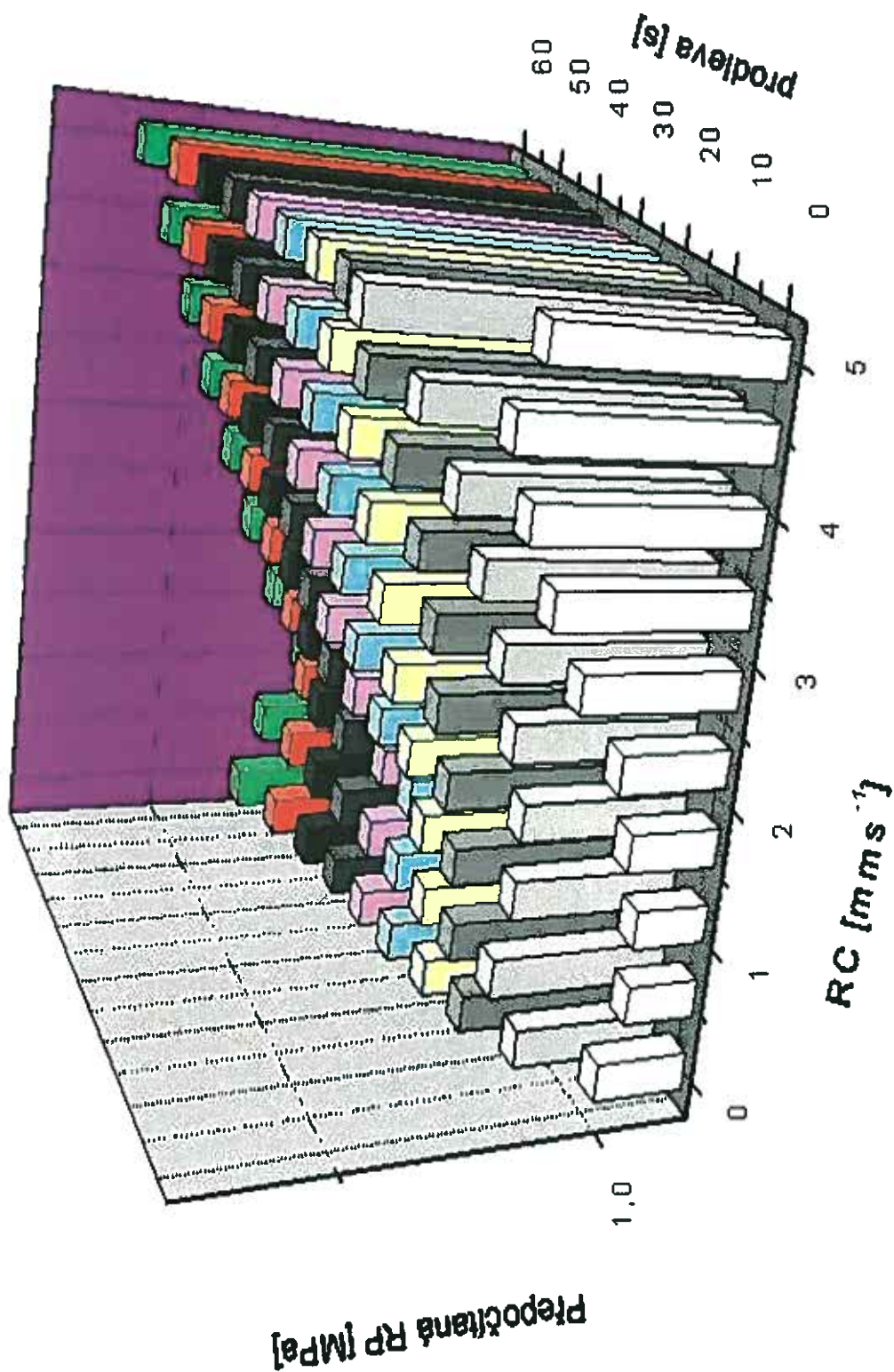
Graf č. 5: Vliv RC a prodlevy na E_{max}



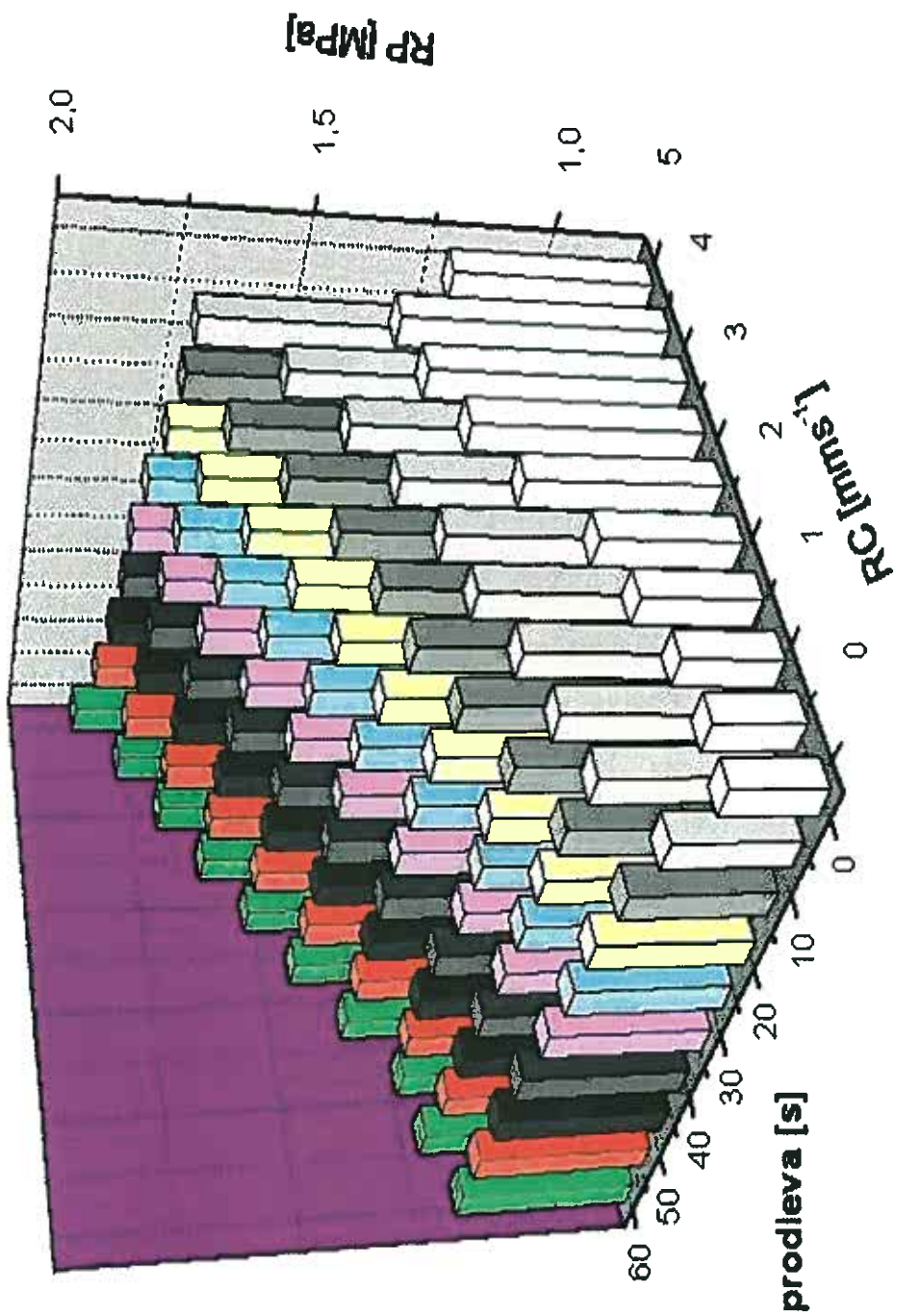
Graf č. 6: Závislost RP na LS



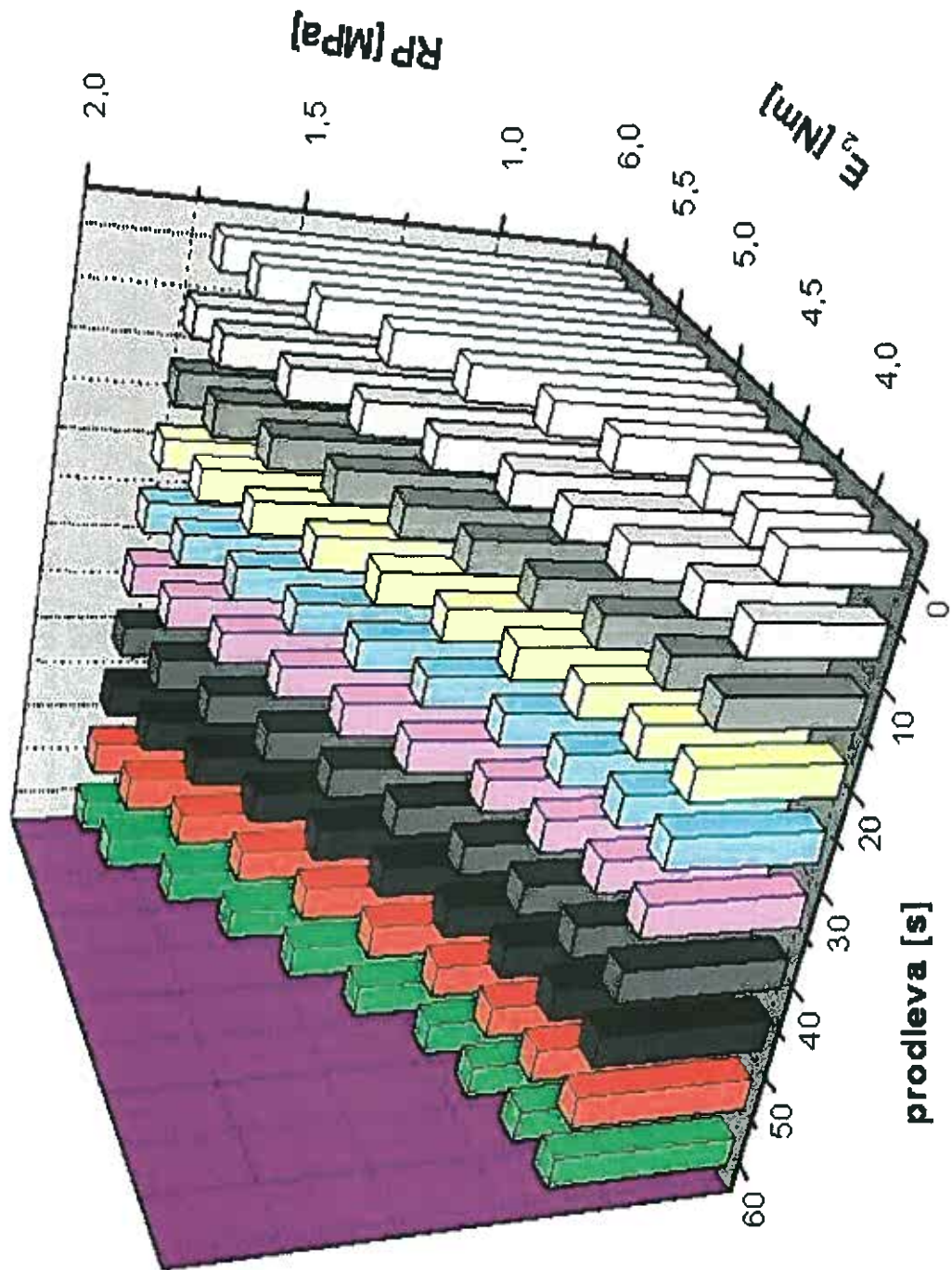
Graf č. 7: Vliv RC a prodlevy na přepočítanou RP



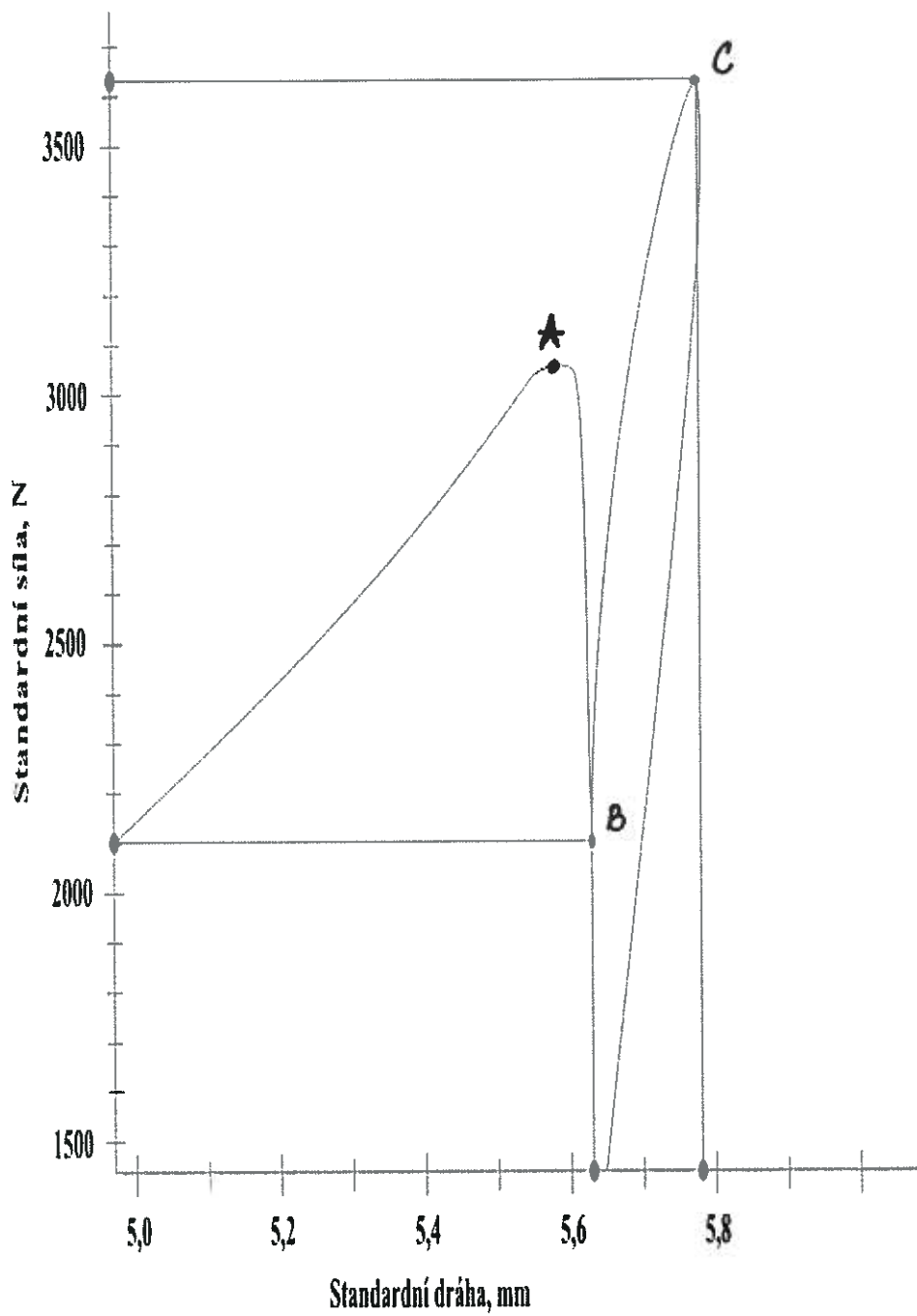
Graf č. 8: Vliv RC a prodlevy na RP tablet



Graf č. 9 : Vliv prodlevy a E_2 na RP



Graf č. 10: Záznam síla – dráha při lisování s prodlevou



5. DISKUSE

12. Vliv rychlosti cyklu na sílu F_{max}

Na trhacím lisu byly tablety lisovány při lisovací síle 3000 N. Získané výsledky o vlivu rychlosti lisování a prodlevy jsou uvedeny v tab. č. 1 a grafu č. 1 (viz.kap. Tabulky 4.2. a Grafy 4.3.).

Z výsledku vyplývá, že s růstem rychlosti cyklu od 0,1 k 5 mm.s⁻¹ se maximální lisovací síla F_{max} zvyšuje. Pokud se jedná o prodlevu, u ní s růstem od 0 k 5 s se maximální lisovací síla zvyšuje, při dalším zvyšování prodlevy od 5 k 60 s se nemění.

Zdůvodnění zjištěného stavu závisí na řízení daného stroje. U klasických tabletovaček, ať už rotačních nebo excentrických, je maximální síla určena nastavením polohy trnu ve fázi maximálního slisování tabletoviny. Proto u těchto tabletovacích lisů za předpokladu lisování stejné tabletoviny je maximální lisovací síla vždy stejná.

U trhacího lisu se při nastavené maximální lisovací síle vypíná pohyb horního trnu. Po tomto vypnutí horní trn v závislosti na rychlosti pohybu ještě urazí určitou dráhu. Čím je rychlost pohybu trnu vyšší, tím urazí delší dráhu. Tomu nasvědčují i získané výsledky.

Pokud se jedná o vliv prodlevy, základem pro hodnocení je stav bez prodlevy. Na grafu č. 10 je znázorněna funkce trhacího lisu při nastavení prodlevy.

Jak je vidět z grafu č. 10 se lisovací síla zvyšuje do bodu A, jehož velikost je závislá na použité lisovací síle. V době prodlevy se síla snižuje, bod B. Po skončení prodlevy v případě, že síla je nižší než 3000 N, dochází ke zvýšení síly.

Stroj opět v této fázi při docílení síly 3000 N vypíná pohyb trnu. V důsledku setrvačnosti se však trn ještě pohybuje a docílí vyšší síly než jsou 3000 N. Tato zvýšená síla roste s rychlostí cyklu (bod C).

Z daného vyplývá, že v případě lisování bez prodlevy se zaznamenává bod A, v případě lisování s prodlevou se zaznamenává bod C. To je také hlavní důvod, proč při měření s prodlevou zaznamenáváme vyšší hodnoty F_{max} , než bez prodlevy.

13. Vliv rychlosti cyklu a prodlevy na parametry energetické bilance lisovacího procesu

Získané hodnoty pro hodnocení E_{\max} , E_1 , E_2 , E_3 jsou uvedeny v tabulkách č. 2 – 5 a na grafech č. 2 – 5.

Ze získaných výsledků vyplývá, že u všech sledovaných parametrů s růstem rychlosti cyklu se uvedené parametry zvyšují. Pokud se jedná o vliv prodlevy rovněž i zde u tablet lisovaných s prodlevou jsou vyšší hodnoty než u tablet lisovaných bez prodlevy. Délka prodlevy nemá vliv na energetické parametry.

Pokud se jedná o vliv rychlosti cyklu na výsledky má vliv setrvačnost příčnicku – vyšší lisovací síla, pokud se jedná o vliv prodlevy, má vliv hodnocení bodu A respektive bodu C na křivce závislosti lisovací síla-dráha. Abnormálně se chovají mezní vzorky při rychlosti cyklu 0,1 a 5 mm.s⁻¹ u vzorku bez prodlevy. Tato anomálie je způsobena chybou při tvorbě trojrozměrných grafů.

14. Vliv na parametry mechanické odolnosti tablet

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 6 – 7 a grafech č. 7 - 8.

V této práci byly zjištěny skutečné hodnoty radiální pevnosti tablet, zároveň byly tyto hodnoty přepočteny na „přepočítané radiální pevnosti“, tj. na případ, když by všechny tablety byly lisovány lisovací silou 3000 N. Přepočet byl proveden přímou úměrou, jak je vidět ze závislosti RP na lisovací síle na grafu č. 6.

Z výsledků vyplývá viz. graf č. 8, že s růstem rychlosti cyklu se radiální pevnost tablet zvyšuje. Pokud se jedná o prodlevu, u tablet vylisovaných s prodlevou byly vyšší hodnoty radiální pevnosti než u tablet vylisovaných bez prodlevy. Na velikost radiální pevnosti tablet vylisovaných s prodlevou nemá vliv délka prodlevy. Je to způsobeno také tím, že v době prodlevy okamžitě klesá lisovací síla pod 3000 N.

Při hodnocení výsledků přepočtených na sílu 3000 N vyplývá, že s růstem rychlosti cyklu od 0,1 k 1 až 2 mm.s⁻¹ se „přepočtená radiální pevnost“ nemění, při dalším vzrůstu rychlosti cyklu již dochází ke vzrůstu radiální pevnosti.

Vliv prodlení je u „přepočítané radiální pevnosti“ stejný jako u radiální pevnosti nepřepočítané.

6. ZÁVĚR

Z výsledků této práce vyplývají tyto závěry:

1) F_{max}

S růstem rychlosti cyklu se zvyšuje F_{max} v důsledku vyšší setrvačnosti horního příčnicku stroje. Tablety lisované s prodlevou zaznamenávají vyšší hodnotu F_{max} z toho důvodu, že zaznamenávají nikoli bod A z křivky, ale bod C. (Viz. Diskuse kap. 5.1.)

2) Parametry E_{max} , E_1 , E_2 , E_3

S růstem rychlosti cyklu se uvedené parametry zvyšují, prodleva zvyšuje dané parametry, délka prodlevy již nemá na dané parametry vliv.

3) „Radiální pevnost přepočítaná“

S růstem rychlosti cyklu od 0,1 k 1 až 2 mm.s⁻¹ se „přepočítaná radiální pevnost“ nemění, při dalším zvyšování rychlosti cyklu se zvyšuje, tablety lisované s prodlevou mají vyšší radiální pevnost než tablety lisované bez prodlevy, přičemž délka prodlevy nemá na radiální pevnost vliv.

Optimální rychlost cyklu je 1 mm.s⁻¹ a lisování bez prodlevy.

7. LITERATURA

1. Chalabala, M. et al.: Technologie léků. 1. Ed., Praha, Galén. 711 (1997)
2. Alderborn, G., Nyström, Ch.: Pharmaceutic powder compaction technology, New York, Marcel Decker, (1996)
3. Mužík, M., Semecká, J.: Využití interpretace záznamu síla dráha pro srovnání lisovatelnosti československé mikrokrytalické celulózy a Avicelu 101, Českoslov. Farm., 41, s. 5-7 (1992)
4. Vachon, M. G., Thulia, D.: Int. J. Pharm. 177, 183-200 (1999)
5. Yoshinari, T. et al.: Int. J. Pharm. 258, 121-131 (2003)
6. Garekani, H. A. et al.: Int. J. Pharm. 187, 77-89 (1999)
7. Führer, C., Parmentier, W.: Zur Termodynamik der Tablettierung, Acta Pharm. Technik., 23, s. 205-213 (1997)
8. Antikainen, O., Yliruusi, J.: Int. J. Pharm. 252, 253-261 (2003)
9. Velasco, V.: Int. J. Pharm. 152, 111-120 (1997)
10. Stamm, A., Mythus, C.: Acta Pharmaceutica Technologova, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (1976)
11. Nokhodchi, A. et al: Int. J. Pharm. 126, 189-197 (1995)
12. Lieberman, H. A. – Lachman, L.: Pharmaceutical dosage forms: tablets volume 1. New York, Marcel Dekker, Inc.. 490 (1980)
13. Kaing, J. L.: Paper presented at Emcompress Symposium, London, 1970. In:
14. Český lékopis 1997. 1-3.. Grada Publishing, spol. s. r. o., Praha (1997)
15. Lahdenpää, E., et al.: Eur. J. Pharm. And Biopharm. 43, 315-322 (1997)
16. Tsai, T., Wu, J. S., Ho, H. O., Sudu, M. T.: J. Pharm. Sci. 87, 117-122 (1998)
17. Asy, P. B. de, Law, M. F.: Int. J. Pharm. 148, 201-209 (1997)
18. Kleinebudde, P.: Pharm. Res. 14, 804-809 (1997)
19. Vonk, P., et al.: Int. J. Pharm. 157, 93-102 (1997)
20. verrat, C., Remon, J. P.: Pharm. Res. 14, 1644-1646 (1997)
21. Bi, Y., et al.: Chem. Pharm. Bull. 44, 2121-2127 (1996)
22. Silan, M., et al.: Pharmazie 52, 564 (1997)

23. Tuleu, C.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 24, 423-429 (1998)
24. Ceolus., Philadelphia, FMC Corporation, Ceol – 10/97 (1997)
25. Yamamura, S., Terada, K., Momose, Y.: *J. Pharm. Pharmacol.* 49, 1178-1181 (1997)
26. Olsson, H., Adolfsson, A., Nystrom, C.: *Int. J. Pharm.* 143, 233-245 (1996)
27. Salonen, J., et al.: *Int. J. Pharm.* 153, 257-261 (1997)
28. Dybowski, U.: *Manuf. Chem.* 68, 19 (1997)
29. Belda, P. M., Mielck, J. B.: *Eur. J. Pharm. And Biopharm* 42, 325 (1996)
30. Swaminathan, V., Kildsig, D. O.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26, 365 (2000)
31. Vachon, M. G., Thulia, D.: *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 24, 961 (1998)
32. Podczek, F., Sharma, M.: *Int. J. Pharm.* 41, 137 (1996)
33. Stuberrud, L. et al.: *Int. J. Pharm.* 134, 79 (1996)
34. Hedge, D. A., Hedge, D. D., Nagarsenker, M. S.: *Indian J. Pharm. Sci.* 58, 71 (1996)
35. Inghelbrecht, S., Remon, J. P.: *Int. J. Pharm.* 161, 215 (1998)
36. Nicholas, V., et al.: *drug Dev. Ind. Pharm.* 25, 1137 (1999)
37. Akande, O. F., Rubinstein, M. H., Ford, J. L.: *J. Pharm. Sci.* 86, 900 (1997)
38. Tsai, T., et al.: *J. Pharm. Sci.* 87, 117 (1998)
39. Chovdary, K. P., Rao, S. S.: *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 26, 1207 (2000)
40. Bi, Y. X., et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.* 25, 271 (1999)
41. Ishikawa, T., Watanabe, Y., Utoguchi, N., Matsumoto, M.: *Chem. Pharm. Bul.* 47, 1451 (1999)
42. Betageri, G. V., Deshmukh, D. V., Gusta, T. B.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 27, 129 (2001)
43. Baumgartner, S., et al.: *Int. J. Pharm.* 195, 125 (2000)
44. Elkheshen, S. A., Hosny, E. A.: *Pharm. Ind.* 61, 666 (1999)
45. Lee, B. J., Tyu, S. G., Cui, J. H.: *Int. J. Pharm.* 188, 71 (1999)
46. Schmidt, C., Bodmeier, T.: *J. Controlled Release* 57, 115 (1999)
47. Halabala, M., et al.: *Technologie léků, 2. vydání, Praha, Galén* (2001)
48. Kibbe, A. H.: *Handbook of Pharmaceutical Excipient, London, Pharmaceutical Press* (2000)